

NOTA TÉCNICA Nº 6766-A/2024 - NAT-JUS/SP

1. IDENTIFICAÇÃO DO SOLICITANTE

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5000982-07.2024.4.03.6130
1.3. Data da Resposta: 07/10/2026
1.4. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. PACIENTE

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 19/12/1987 – 38 anos
2.2. Sexo: Feminino
2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
2.4. Histórico da doença: Arterite de Takayasu – CID M31.4

3. OBSERVAÇÕES INICIAIS

Uma vez que o NatJus se destina exclusivamente à análise da relação entre doença, medicamento, procedimento ou produto sob a perspectiva da Medicina Baseada em Evidências, anotamos que não respondemos quesitos, nem tampouco nos manifestamos sobre laudos periciais realizados e materiais cirúrgicos.

De igual forma, não emitimos notas técnicas ou manifestações assemelhadas em:

1. Ações que versem sobre dispensação de medicamentos pertencentes ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), cuja análise compete à Rede de Atenção Básica do Município;
2. Pedidos de apressamento da fila do CROSS (Central de Regulação de Ofertas e Serviços de Saúde);
3. Ações que não digam respeito diretamente ao Direito à Saúde, entre as quais aquelas envolvendo questões de cobertura contratual, bem como as que versem acerca de custeio de tecnologias e valores correspondentes a materiais cirúrgicos;
4. Ações de responsabilidade civil, no que estão abarcados os casos de erros médicos, bem como processos criminais.

Assim, passamos à emissão do parecer técnico, **restrito** aos limites de atuação deste núcleo, com base nas evidências científicas disponíveis.



4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

4.1. TIPO DA TECNOLOGIA: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
TOCILIZUMABE	TOCILIZUMABE	1010006550013	Sim para outra patologia.	Não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Arterite de Takayasu corticosteroides e imunossuppressores, como a ciclofosfamida e o micofenolato.	NÃO

Medicamento	Marca Comercial de menor preço	Laboratório	Apresentação	Preço vigente Tabela CMED - PMVG
TOCILIZUMABE	ACTEMRA	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.	20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML	R\$ 598,83

4.2. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC:

- () RECOMENDADO
() NÃO RECOMENDADO
(x) NÃO AVALIADO

O Tocilizumabe está padronizado na RENAME e nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas apenas para o tratamento da Artrite reumatóide e da Artrite juvenil Idiopática

5. DISCUSSÃO

5.1. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA

A Arterite de Takayasu (AT) é uma doença autoimune sistêmica, de etiologia desconhecida, na qual há inflamação crônica dos grandes vasos sanguíneos, em especial da aorta e dos seus principais ramos. É uma enfermidade rara e grave que acomete principalmente mulheres jovens (entre 10 e 40 anos) e é muito prevalente na Ásia.

A inflamação crônica da aorta e de seus principais ramos causada pela AT pode gerar danos vasculares irreversíveis, tais como estreitamentos, oclusões, dilatações (aneurismas) e dissecções (rotura do revestimento interno da artéria – endotélio). Em virtude da inflamação crônica, a AT pode se manifestar por meio de febre, perda ponderal, fadiga e sudorese noturna. Os danos vasculares causados pela AT podem se manifestar por meio de assimetria de pulsos, sopros, dor nos membros desencadeada pela movimentação (claudicação intermitente), hipertensão e diferença na pressão arterial entre os membros. Formas graves de AT podem levar a fenômenos isquêmicos oculares, cerebrais (AVC), intestinais (angina intestinal), lesões cutâneas, sintomas respiratórios (dispneia, hemoptise, hipertensão pulmonar) e outros sintomas neurológicos devido ao envolvimento de artérias carótidas e vertebrais.

O diagnóstico é baseado em critérios clínicos e exames de imagem segundo a classificação da EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) de 2022. Por ser uma doença rara, existem poucos estudos de alta qualidade (ensaios clínicos randomizados) sobre o tratamento medicamentoso na AT. A maioria das evidências sobre a eficácia de medicamentos na AT são oriundas de estudos observacionais retrospectivos. A Sociedade Europeia de Reumatologia (EULAR) publicou diretrizes para o tratamento da AT. Nelas, há a orientação de que a AT deve ser tratada com o uso de corticoides em altas doses, associados a imunossupressores convencionais (azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato, ciclofosfamida, leflunomida). Paciente já usou azatioprina e metotrexate, mas vinha com corticoterapia e metotrexate conforme relatório médico.

Em caso de refratariedade da doença à corticoterapia associada aos imunossupressores convencionais, ou em caso de recidiva da doença após a redução nas doses do corticoide, pode ser considerada a troca dos imunossupressores convencionais por imunossupressores imunobiológicos, tais como o infliximabe e o tocilizumabe.

O **tocilizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga aos receptores solúveis e de membrana da interleucina 6 (IL-6), bloqueando a sinalização mediada por essa citocina. A IL-6 participa da resposta inflamatória, da ativação de células do sistema imunológico e da produção de proteínas de fase aguda. Dessa forma, a inibição de sua atividade reduz a resposta inflamatória envolvida em doenças imunomediadas. Na arterite de Takayasu, esse mecanismo fundamenta o uso do medicamento, embora essa indicação não esteja contemplada na bula aprovada pela Anvisa.

Um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, denominado estudo TAKT, avaliou o tocilizumabe em 36 pacientes com arterite de Takayasu refratária que haviam apresentado recidiva nas 12 semanas anteriores. Após indução da remissão com glicocorticoides, os participantes foram randomizados, na proporção 1:1, para receber tocilizumabe 162 mg por via subcutânea uma vez por semana (n=18) ou placebo (n=18). A dose de glicocorticoide foi reduzida em 10% por semana a partir da quarta semana, até o mínimo de 0,1 mg/kg/dia. O desfecho primário foi o tempo até a recidiva da doença. Na análise por intenção de tratar, ocorreram recidivas em oito pacientes (44,4%) no grupo tocilizumabe e em 11 (61,1%) no grupo placebo, com HR de 0,41 (IC 95,41%: 0,15–1,10; p=0,0596). Na análise por protocolo, o HR foi de 0,34 (IC 95,41%: 0,11–1,00; p=0,0345). Eventos adversos graves ocorreram em um paciente do grupo tocilizumabe e em dois do grupo placebo; não foram registradas infecções graves ou mortes.

Um estudo de extensão aberta do ensaio clínico TAKT avaliou o uso do tocilizumabe em longo prazo em pacientes com arterite de Takayasu refratária. Os 36 participantes da fase randomizada ingressaram na extensão e receberam tocilizumabe 162 mg por via subcutânea uma vez por semana, por até 96 semanas ou mais, sem grupo comparador. A redução dos glicocorticoides foi realizada a critério dos investigadores, e 28 pacientes completaram 96 semanas de tratamento. A mediana da dose de glicocorticoide diminuiu de 0,223 mg/kg/dia no momento da recidiva anterior à inclusão para 0,131 mg/kg/dia na semana 48 e 0,105 mg/kg/dia na semana 96. Ao final do acompanhamento, 46,4% dos pacientes utilizavam dose inferior a 0,1 mg/kg/dia, com diferença média de -0,120 mg/kg/dia em relação à dose utilizada na recidiva (IC 95%: -0,154 a -0,087). Nos exames de imagem, 17,9% dos pacientes apresentaram melhora e 67,9% permaneceram estáveis. Também foram registradas melhoras nos componentes físico e mental e em sete dos oito domínios do questionário de qualidade de vida SF-36, mantidas até a semana 96. Não foram identificados novos sinais de segurança durante o acompanhamento.

Um estudo observacional multicêntrico avaliou o uso do tocilizumabe na prática clínica em 54 pacientes com arterite de Takayasu refratária, dos quais 46 eram mulheres, com mediana de idade de 42 anos. Todos receberam tocilizumabe, não havendo grupo placebo ou sem tratamento. Foram comparados os pacientes tratados em monoterapia (n=23; 42,6%) àqueles que receberam tocilizumabe associado a imunossuppressores convencionais (n=31; 57,4%), principalmente metotrexato. A remissão foi alcançada por 12 de 54 pacientes (22,2%) no primeiro mês, 19 de 49 (38,8%) aos três meses, 23 de 44 (52,3%) aos seis meses e 27 de 36 (75%) aos 12 meses. A mediana da dose de prednisona diminuiu de 30 mg/dia para 5 mg/dia após 12 meses. Entre os pacientes avaliados por exames de imagem, 28 (73,7%) apresentaram melhora após mediana de nove meses. Os resultados foram semelhantes entre o uso do tocilizumabe isoladamente e em associação com

imunossuppressores convencionais (log-rank $p=0,862$). Eventos adversos relevantes foram registrados em seis pacientes (11,1%), dos quais três apresentaram eventos graves que determinaram a suspensão do tocilizumabe.

Uma revisão sistemática com metanálise avaliou a efetividade do tocilizumabe na arterite de Takayasu e o comparou aos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF). Foram incluídos 35 estudos, totalizando 1.082 pacientes, entre eles um ensaio clínico randomizado, 11 estudos controlados e 21 estudos não controlados. Na metanálise de seis estudos, não houve diferença entre tocilizumabe e anti-TNF quanto à remissão clínica (RR 1,03; IC 95%: 0,91–1,17), estabilização angiográfica (RR 1,00; IC 95%: 0,72–1,40) ou ocorrência de eventos adversos (RR 0,84; IC 95%: 0,54–1,31). Na análise de três estudos, o tocilizumabe apresentou maior resposta clínica (RR 1,55; IC 95%: 1,15–2,10) e menor ocorrência de eventos adversos (RR 0,45; IC 95%: 0,25–0,80) em comparação à ciclofosfamida. A análise conjunta dos estudos não controlados estimou resposta clínica em 85% dos pacientes (IC 95%: 79%–91%) e estabilização angiográfica em 82% (IC 95%: 68%–94%).

O tocilizumabe não foi avaliado pela CONITEC nem por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde para o tratamento da arterite de Takayasu.

5.2. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA

Possível redução das recidivas e da necessidade de glicocorticoides. No estudo TAKT, as recidivas ocorreram em 44,4% com tocilizumabe e 61,1% com placebo ($p=0,0596$), sem comparação direta com os imunossuppressores disponíveis no SUS.

6. CONCLUSÃO

6.1. PARECER

- (x) Favorável
() Desfavorável

6.2. JUSTIFICATIVA

Para esta paciente — já dependente de corticóide e com falha de metotrexato/azatioprina por intolerância — o objetivo terapêutico principal do tocilizumabe é manter a doença quiescente e prevenir progressão vascular adicional, permitindo secundariamente a redução da carga de corticóide e da necessidade de imunossuppressores com pior tolerabilidade. Não existe PCDT referente à enfermidade e nem avaliação de custo-efetividade emitida pela CONITEC

As evidências disponíveis, embora limitadas, indicam que o tocilizumabe pode reduzir recidivas e a necessidade de glicocorticoides, além de favorecer o controle clínico e a estabilização vascular.

Sugere-se encaminhamento a serviço terciário de Reumatologia.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Peter A Merkel. Clinical features and diagnosis of Takayasu arteritis, in UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-takayasu-arteritis>

Peter A Merkel. Treatment of Takayasu arteritis, in UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-takayasu-arteritis>

Fresenius Kabi Brasil Ltda. Tyenne® (tocilizumabe): bula para profissionais de saúde [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>

Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). Ann Rheum Dis. 2018;77(3):348-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878

Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niuro H, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. Rheumatology (Oxford). 2020;59(9):2427-34. doi: 10.1093/rheumatology/kez630

Prieto-Peña D, Bernabeu P, Vela P, Narváez J, Fernández-López JC, Freire-González M, et al. Tocilizumab in refractory Caucasian Takayasu's arteritis: a multicenter study of 54 patients and literature review. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2021;13:1759720X211020917. doi: 10.1177/1759720X211020917

Misra DP, Singh K, Rathore U, Patro P, Tomelleri A, Campochiaro C, et al. The effectiveness of tocilizumab and its comparison with tumor necrosis factor alpha inhibitors for Takayasu arteritis: a systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2023;22(3):103275. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103275

8. OUTRAS INFORMAÇÕES – CONCEITOS

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde,

regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos

federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.



A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.

