Nota Técnica 380797

Data de conclusão: 25/07/2025 10:15:43

Paciente

Idade: 10 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Passo Fundo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 380797

CID: M08.2 - Artrite juvenil com início sistêmico

Diagnóstico: artrite juvenil com início sistêmico

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TOCILIZUMABE

Via de administração: SC

Posologia: tocilizumabe 162 mg / 0,9 mL, seringa subcutânea. Aplicar 162mg a cada duas semanas. Uso contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: na presença de manifestações sistêmicas ativas há tocilizumabe para aplicação intravenosa. Na ausência de manifestações sistêmicas ativa e predomínio de poliartrite há tocilizumabe para aplicação intravenosa, etanercepte, abatacepte, infliximabe, adalimumabe e metotrexato (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal que impede a ligação da interleucina 6 (IL-6) aos receptores específicos (IL-6R), levando a redução da atividade inflamatória da doença. A IL6 é uma citocina pró-inflamatória que encontra-se aumentada a níveis patológicos nas articulações de indivíduos com artrite (5). O tocilizumabe integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), compondo o grupo de financiamento 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), cuja aquisição é centralizada no Ministério da Saúde com posterior fornecimento às secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal, cabendo apenas a estes locais a responsabilidade pela dispensação.
O PCDT da AIJ (1) prevê o uso de tocilizumabe na dose de 12 mg/kg, a cada 2 semanas, para o tratamento de crianças com subtipo sistêmico e peso corporal inferior a 30 kg e descreve que a forma de apresentação disponível no SUS é a solução injetável de 20 mg/mL (frasco com 4mL) para administração intravenosa (IV). Segundo laudo pericial (Evento 58), em agosto de 2024, a parte autora encontrava-se com peso corporal de 26,65 kg. Essa dose estabelecida pelo PCDT é a recomendada pelo fabricante e aprovada por agência regulatórias nacionais e internacionais, para a referida forma de apresentação, a partir da avaliação e aprovação de um dossiê da tecnologia, que inclui, entre outros requisitos e informações, dados de ensaios clínicos de fase 2, estudos conduzidos com o objetivo de testar a tolerância e a diferença de intensidade ou dose da intervenção em biomarcadores ou desfechos clínicos (6,7).
Posteriormente o tocilizumabe subcutâneo (SC), tecnologia pleiteada neste processo, foi testado em ensaio clínico de fase 1, aberto e multicêntrico, conduzido em crianças de 1 a 17 anos com AIJ sistêmica ou poliarticular, por 52 semanas, tendo o seu regime posológico definido com base nos achados de segurança, eficácia exploratória, farmacocinética e farmacodinâmica comparáveis ao regime estabelecido para a apresentação intravenosa (IV) (8). Dessa forma, é possível afirmar que o tocilizumabe 162 mg/0,9mL SC apresenta equivalência terapêutica à forma IV disponível na rede pública, quando mantida a adequação posológica.
Especificamente sobre a segurança da forma SC, este estudo de fase 1 (8), citado acima, observou taxa de evento adverso (EA) semelhante entre pacientes virgens de tocilizumabe e aqueles com uso anterior (1196,2 por 100 paciente-ano (PA) vs 1205 por 100 PA). Os EAs mais comuns foram relacionados a infecções e relatos com mais frequência por crianças < 30kg, isto é, pelas que receberam a dose de 162 mg a cada 10 dias, ao invés de 1 vez por semana (se ? 30kg) (88% vs 69,2%, respectivamente). Para comparar os resultados de segurança da forma SC aos da forma IV, foram utilizados dados de estudo de fase 3, uma vez que estudos de fase 1 não envolvem grupo comparador. Dessa forma, foi concluído que o perfil de EA entre as duas formas de apresentação são semelhantes, exceto para o EA reações no local da injeção subcutânea (RIS). Ao todo, 41,2% dos pacientes tratados com a tocilizumabe SC relataram ?1 RIS (20% dos <30 kg e 61,5% dos ?30 kg), apesar das RIS não terem sido graves e não levarem à interrupção de tratamento.
Em um estudo de extensão (9), conduzido por até 5 anos, com 38 pacientes com AIJ sistêmica que tiveram resposta adequada no estudo de fase 1 (8), a segurança a longo prazo da forma

SC foi consistente com o perfil de segurança conhecido do tocilizumabe.
Em nenhum dos estudos analisados houve relato de reação vasovagal durante a administração de tocilizumabe. Não foram localizados ensaios clínicos randomizados ou revisão sistemática que tenham comparado diretamente ambas as formas de apresentação da tecnologia.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Tocilizumabe	162 MG SOL INJ7 SC CT 4 SER PREENC VD TRANS X 0,9 ML		R$ 4.616,04	R$ 32.312,28

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
A partir da consulta ao painel CMED, em dezembro de 2024, e aos dados de prescrição médica (Evento 72 LAUDO2), juntados aos autos processuais, estimou-se o custo anual de tratamento para a tecnologia pleiteada, conforme disposto na tabela acima.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: eficácia e perfil segurança equivalente a forma de apresentação intravenosa. Possível aumento de reações adversas no local da injeção subcutânea.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidência científica que demonstre que o tratamento com tocilizumabe intravenoso para crianças com artrite idiopática juvenil do subtipo sistêmico e com poliartrite implique no aumento de reações adversas. Especificamente sobre reação vasovagal, não há dados científicos sobre a ocorrência desta durante o tratamento com tocilizumabe, independente da forma de apresentação e administração. Apesar dos dados de segurança comparativa disponíveis, entre as formas de apresentação subcutânea e intravenosa, serem oriundas de ensaios não randomizados e comparações indiretas, o perfil de segurança de ambas as formas são considerados equivalentes e foram suficientes para sustentar a regulamentação sanitárias destas, sendo necessário apenas respeitar a adequação posológica.
O PCDT do Ministério da Saúde da AIJ é o documento que regulamenta o diagnóstico desta condição, o tratamento e o seu acesso através do Sistema Único de Saúde (SUS), prevendo o uso do tocilizumabe, na forma solução injetável para administração intravenosa, para o CID em

tela (M08.2 Artrite juvenil com início sistêmico), assim como para os subtipos oligoarticular e poliarticular. Os critérios que devem ser satisfeitos para que se obtenha acesso ao tocilizumabe estão dispostos, em detalhe, no referido PCDT, que deverá ser observado pelo médico assistente (1). Se cumpridas as condições do PCDT, o responsável pela parte deverá procurar a Secretaria Municipal de Saúde (SMS) do seu município, ou também poderá acessar a Farmácia Digital do Rio Grande do Sul pelo link <farmaciadigital.rs.gov.br>; ambos os acessos proverão informações sobre quais documentos precisam ser entregues para que se dê entrada à solicitação administrativa do tratamento pleiteado.
Tendo em vista que não há elementos suficientes para sustentar a contraindicação absoluta ao uso da forma de apresentação intravenosa para o caso em tela, compreende-se que o tratamento com tocilizumabe para a condição da parte autora encontra-se disponível no SUS por provimento administrativo, nos termos do PCDT do Ministério da Saúde (1).

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil. Portaria Conjunta nº 16, de 03 de setembro de 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211112_portaria_conjunta_16_pcdt_aij.pdf

2. Klein-Gitelman M. Classification of juvenile idiopathic arthritis. UpToDate. Topic 6412, version 23.0. 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/classification-of-juvenile-idiopathic-arthritis?search=juvenile%20idiopathic%20arthritis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

3. Kimura Y. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Course, prognosis, and complications. UpToDate. Topic 13512, version 21.0. 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-course-prognosis-and-complications?search=Artrite%20juvenil%20com%20in%C3%ADcio%20sist%C3%AAmico&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3

4. Kimura Y. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Treatment. UpToDate. Topic 6400, version 35.0. 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-treatment?search=Artrite%20juvenil%20com%20in%C3%ADcio%20sist%C3%AAmico&topicRef=13512&source=see_link

5. Lexidrug. Tocilizumab (including biosimilars): Pediatric drug information. UpToDate. 2024. Available from: https://www.uptodate.com/contents/tocilizumab-including-biosimilars-pediatric-drug-information?search=tocilizumabe&source=panel_search_result&selectedTitle=2%7E148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1

6. Hulley SB et al. Delineando a pesquisa clínica – 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Registro de Medicamentos Novos e

Inovadores. Agosto de 2024. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-novos/registro-de-medicamentos-novos

8. Ruperto N, Brunner HI, Ramanan AV, et al. Subcutaneous dosing regimens of tocilizumab in children with systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2021;60(10):4568-4580. doi:10.1093/rheumatology/keab047

9. Brunner HI, Ruperto N, Ramanan AV, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab in clinical trials of polyarticular or systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2024;63(9):2535-2546. doi:10.1093/rheumatology/keae180

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Eventos 94 e 95), a parte autora possui o diagnóstico de artrite juvenil com início sistêmico e manifestação poliarticular em joelhos e cotovelos. Apresenta quadro de febre recorrente associada à dor abdominal, com duração de dias, sem melhora com o uso de fármacos analgésicos e antitérmicos e com presença de parâmetros laboratoriais alterados (proteínas de fase aguda), durante as fases de exacerbação, compatíveis com estado inflamatório (Evento 1 EXMMED22, EXMMED23). Possui histórico de suspeita clínica para síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TNF) 1 (TRAPS), mas com resultado de exame genético (painel ampliado de doenças autoinflamatórias realizado em 2019) detectando variante rara (p.Arg109His em heterozigose no gene PSTPIP1) de significado clínico desconhecido para o desenvolvimento de doenças autoinflamatórias e síndrome PAPA (Evento 1 EXMMED21). Como tratamento prévio é descrito o uso de: colchicina diária associada à prednisona (dose 0,5 mg/kg/dia) - utilizado por 6 meses e interrompido por aumento da pressão arterial e síndrome de Cushing; azatioprina e metotrexato (período de uso não especificado) - suspenso por ausência de melhora terapêutica; e etanercepte (de dezembro de 2021 a maio de 2024) - inicialmente com bom controle dos sintomas articulares e episódios febris, cursando para exacerbações da doença (artrite em joelho, dor abdominal difusa e febre semanal) em 2024 (Evento 94 e 95). Frente ao caso, em maio de 2024, foi prescrito tratamento com canaquinumabe e, após perícia médica, esta prescrição foi substituída pela indicação de tratamento com tocilizumabe subcutâneo 162 mg/ 0,9 mL (Evento 72 LAUDO2). Segundo laudo pediátrico (Evento 66 LAUDO5), a parte autora não tolera a administração de medicamentos endovenosos e apresenta síndrome vasovagal em punções venosas, necessitando de assistência médica e emergencial. Não constam juntados aos autos processuais documentos acerca de atendimento médico emergencial por intercorrência secundária à punção venosa. Atualmente, segundo laudos médicos, a parte apresenta manifestações sistêmicas ativas (febre semanal), poliartrite, dor abdominal e prostração por cansaço, sem realizar atividades exaustivas (Eventos 94 e 95). Nesse contexto, é pleiteado tratamento com tocilizumabe subcutâneo para tratamento de artrite juvenil com início sistêmico. A justificativa para uso da via de administração subcutÂnea é a intolerância ao uso da via endovenosa, conforme especificado acima.
A artrite idiopática juvenil (AIJ) consiste em um grupo heterogêneo de doenças autoimunes,

caracterizadas pela ocorrência de artrite crônica (AC), de etiologia desconhecida e provavelmente multifatorial, que manifesta-se antes dos 16 anos de idade (1). No subtipo sistêmico, condição do caso em tela, o curso da doença também é amplamente variado, podendo caracterizar-se por episódios de baixa atividade, oscilando entre períodos de inatividade ou doença sistêmica persistentemente ativa (2). As manifestações envolvem febre persistente (pelo menos duas semanas) e artrite em articulações (podendo ser poliartrite), acompanhadas de uma ou mais condições como erupção cutânea eritematosa evanescente, hepatomegalia ou esplenomegalia, linfonodomegalia ou serosite (3). Alguns casos deste subtipo, apresentam maior possibilidade de evoluírem para a síndrome de ativação macrofágica (SAM), uma complicação grave que exige intervenção rápida e específica (1).
O tratamento deve ser orientado por alvo terapêutico, envolvendo tanto medidas não farmacológicas como dieta saudável e prática de exercícios, quanto medidas farmacológicas. O objetivo é alcançar a remissão clínica e laboratorial completa e sustentada, livre do uso de glicocorticoides, além de prevenir sequelas e promover uma melhor qualidade de vida. A escolha da farmacoterapia é influenciada pela gravidade da doença, presença ou ausência de manifestações sistêmicas ativas e envolve o uso de glicocorticoides em altas doses (pulso intravenoso e uso oral), medicamentos modificadores do curso de doença biológicos (MMCDb) (tocilizumabe, etanercepte, adalimumabe, infliximabe ou abatacepte) ou sintéticos (metotrexato) (1,4). O tocilizumabe é o MMCDb de uso preferencial para o subtipo sistêmico por agir concomitantemente em manifestações sistêmicas e articulares e encontra-se disponível no SUS, na forma de solução injetável para administração intravenosa, com acesso regulamentado pelo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da AIJ (1).