

POSICIONAMENTO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA FRENTE AO DESABASTECIMENTO DE TOCILIZUMABE

Devido à crise sanitária causada pelo coronavírus, o aumento do uso *off label* (que não consta em texto de bula aprovado pela Autoridade Sanitária) do medicamento tocilizumabe (Actemra) para o tratamento de complicações respiratórias decorrentes da COVID-19 ocasionou a falta de abastecimento do produto no mercado brasileiro. Em dezembro de 2020, a empresa fabricante do tocilizumabe (Roche Farma Brasil) comunicou à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sobre a possível falta das apresentações intravenosas (IV) de 80 mg e 200 mg do produto no mercado brasileiro. Em março de 2021, nova notificação à Agência pela Roche alertou também sobre a escassez da apresentação subcutânea (SC) de tocilizumabe (162 mg).

O tocilizumabe é utilizado para o tratamento das seguintes doenças reumáticas, conforme aprovação em bula: artrite idiopática juvenil (AIJ) sistêmica e poliarticular – formulações IV e SC, artrite reumatoide (AR) – formulações IV e SC e arterite de células gigantes (ACG) – formulação SC. Na arterite de Takayasu (TAK) o tocilizumabe é utilizado de forma *off label*.

Dessa forma, a Sociedade Brasileira de Reumatologia, através da sua Diretoria Executiva e de suas Comissões de Artrite Reumatoide, Reumatologia Pediátrica e Vasculites, se manifesta com esse posicionamento para esclarecimento e orientações frente ao desabastecimento da medicação tocilizumabe.

USO DO TOCILIZUMABE NA REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA

Na reumatologia pediátrica, em 2019, a divulgação do primeiro Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) foi um marco histórico para pacientes com AIJ; seus algoritmos incluem cinco dos biológicos aprovados em crianças e adolescentes: etanercepte, adalimumabe, infliximabe (três drogas cujo mecanismo é anti-TNF alfa), tocilizumabe (anti-receptor de IL6) e abatacepte (anti-linfócito T).¹ O tocilizumabe possui uma ação muito importante na AIJ sistêmica, sendo o único agente biológico disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para este subtipo. Na AIJ poliarticular, o tocilizumabe é a segunda família de agentes biológicos mais usada (após os agentes anti-TNF).¹⁻⁶ Assim, na reumatologia pediátrica, a escassez do tocilizumabe cria uma situação muito preocupante. Nosso maior objetivo nesse momento é apoiar nossas crianças e adolescentes com doenças reumáticas e suas respectivas famílias, e a Sociedade Brasileira de Reumatologia entende e se **posiciona pela priorização da população pediátrica que utiliza e depende do tratamento com tocilizumabe**, sendo que as opções são bem mais limitadas nessa população.

USO DO TOCILIZUMABE NAS VASCULITES DE GRANDES VASOS

Em pacientes com vasculites de grandes vasos, como arterite de Takayasu (TAK) e arterite de células gigantes (ACG), o tocilizumabe (TCZ) intravenoso (IV) tem sido prescrito de forma *off-label* e com frequência relativamente alta, na prática clínica. O uso do tocilizumabe por via subcutânea (SC), nesse grupo de doenças, baseia-se em dois principais ensaios clínicos controlados e randomizados: o *TAKT study*, para pacientes com TAK, e o *GiACTA*, para pacientes com ACG.^{7,8} O uso do tocilizumabe via subcutânea é aprovado em bula para ACG, mas com disponibilidade limitada.

Presidente: Ricardo Machado Xavier
Secretário: Eduardo dos Santos Paiva
1º Secretário: Maria Lucia Lemos Lopes
2º Secretária: Adriana Maria Kakerasi
Tesoureiro: José Eduardo Martinez
1ª Tesoureira: Rina Dalva Neubarth Giorgi
Diretor Científico: Odirlei Andre Monticielo
Ouvidora: Licia Maria Henrique da Mota
Presidente Eleito: Marco Antonio A. da Rocha Loures

Na ACG, o tocilizumabe ou o metotrexato estão indicados para pacientes com alto risco de complicações secundárias ao uso crônico de glicocorticoides, ou nos casos de doença recidivante.⁹

Na TAK, o tocilizumabe está indicado nos casos de dependência ao corticoide, ou após a falha a dois ou mais agentes imunossupressores, incluindo metotrexato, azatioprina, leflunomida ou micofenolato mofetil, ou após a falha ao uso de agentes anti-TNF alfa.¹⁰

Na situação de desabastecimento do tocilizumabe para uso IV e, considerando a dificuldade de acesso à formulação subcutânea, algumas mudanças na terapia para vasculites de grandes vasos podem ser aventadas, com base nas diretrizes atualizadas do EULAR e nas recomendações da BSR (*British Society of Rheumatology*) para ACG^{9,10}, como descritas a seguir:

- **Início de tratamento.** Em pacientes com ACG com indicação para o uso de tocilizumabe, devido ao alto risco de toxicidade pelos glicocorticoides ou devido à recidiva da doença, deve-se prescrever preferencialmente o metotrexato como medicação poupadora de glicocorticoides. Não existem evidências de benefício para o tratamento desta vasculite com outros agentes imunossupressores ou outras classes de agentes imunobiológicos.⁹ Para os pacientes com TAK, deve-se dar preferência ao uso da prednisona associada ao metotrexato ou a outro agente imunossupressor, como leflunomida, micofenolato mofetil ou azatioprina.¹⁰
- **Na doença controlada.** Nos pacientes com ACG, em uso de tocilizumabe por mais de um ano, que não apresentem sinais e sintomas de atividade da doença, com normalização das provas de atividade inflamatória, e em desmame completo de glicocorticoides, o imunobiológico pode ser suspenso. Após a suspensão, recomenda-se vigilância quanto ao reaparecimento de manifestações clínicas, alterações das provas de atividade inflamatória e/ou dos exames de imagem.⁹ Nos pacientes com TAK, com remissão sustentada há pelo menos cinco anos, a suspensão do imunobiológico também está indicada. Ressalta-se que a maioria das recidivas ocorre nos primeiros cinco anos de doença.^{10,11}
- **Na doença recidivante e em pacientes dependentes de corticoide.** Em pacientes com ACG e histórico de recidivas frequentes, o tocilizumabe deve ser substituído pelo metotrexato. Nesses casos, não existem evidências de benefícios com o uso de agentes anti-TNF alfa ou de abatacepte.^{9,12} Em pacientes com TAK e recidivas frequentes, ou nos casos de dependência ao corticoide, o tocilizumabe deve ser substituído por agentes anti-TNF alfa.¹⁰

USO DO TOCILIZUMABE NA ARTRITE REUMATOIDE

Atualmente, milhares de pacientes portadores de artrite reumatoide (AR, CIDs: M05, M06) encontram-se em uso de tocilizumabe no Brasil. Muitos destes foram refratários a diversos outros tratamentos, incluindo medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs), biológicos (MMCDb) e sintéticos alvo-específicos (MMCDsae), tendo atingido a remissão clínica apenas com o tocilizumabe. No contexto de desabastecimento previsto, são feitas as seguintes considerações para o tratamento de pacientes com AR:

- **O início de tratamento com TCZ deve ser evitado no momento.** Para pacientes que têm indicação de receber tratamento com MMCDb/sae de acordo com as Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide, deve-se escolher outro MMCDb ou um MMCDsae.¹³ Em casos com indicação para monoterapia, deve-se, preferencialmente, iniciar um MMCDsae.

Presidente: Ricardo Machado Xavier
Secretário: Eduardo dos Santos Paiva
1º Secretário: Maria Lucia Lemos Lopes
2º Secretária: Adriana Maria Kakerasi
Tesoureiro: José Eduardo Martinez
1ª Tesoureira: Rina Dalva Neubarth Giorgi
Diretor Científico: Odinei Andre Monticelio
Ouvidora: Licia Maria Henrique da Mota
Presidente Eleito: Marco Antonio A. da Rocha Loures

- Pacientes **em remissão/baixa atividade** na vigência de tocilizumabe que foram previamente **refratários a múltiplos tratamentos** com MMCDb/sae **devem ser priorizados para manutenção do tratamento com essa medicação.**
- Pacientes **em remissão/baixa atividade** na vigência de tocilizumabe, **sem histórico de múltipla refratariedade prévia**, podem ter o tratamento modificado (troca para outro MMCDb ou para MMCDsae).
- Pacientes **em atividade clínica moderada ou alta** na vigência de tocilizumabe devem ter seu tratamento otimizado de acordo com as Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide (troca para outro MMCDb ou para MMCDsae).¹³
- De acordo com a disponibilidade local, **pode-se ainda optar pela troca do tocilizumabe endovenoso pelo subcutâneo**, e vice-versa. Há de se considerar, contudo, que a cadeia de produção de ambos apresenta uma via comum e está sendo afetada pela alta demanda.

Ricardo Machado Xavier
Presidente d
Sociedade Brasileira de Reumatologia

Odirlei André Monticielo
Diretor Científico d
Sociedade Brasileira de Reumatologia

Clovis Artur Almeida da Silva
Coordenador da Comissão de Reumatologia Pediátrica
Sociedade Brasileira de Reumatologia

Karina Rossi Bonfiglioli
Coordenador da Comissão de Artrite Reumatoide
Sociedade Brasileira de Reumatologia

Alexandre Wagner Silva De Souza
Coordenador da Comissão de Vasculites
Sociedade Brasileira de Reumatologia

São Paulo, 20 de abril de 2021.

Referências

1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), numero 513, 2019. Disponível: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_AIJ_Artrite_AIJ_513_2020.pdf
2. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2385-95.
3. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110-7.
4. Pardeo M, Wang J, Ruperto N, Alexeeva E, Chasnyk V, Schneider R, et al. Neutropenia During Tocilizumab Treatment Is Not Associated with Infection Risk in Systemic or Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2019 Sep;46(9):1117-1126.
5. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab for Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis in the Open-Label Two-Year Extension of a Phase III Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(3):530-541.
6. Ruperto N, Brunner HI, Ramanan AV, Horneff G, Cuttica R, Henrickson M, et al. Subcutaneous dosing regimens of tocilizumab in children with systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021. doi: 10.1093/rheumatology/keab047.
7. Nakaoka Y, Isobe M, Takei 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):348-354. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878.
8. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017; 377(4): 317-328. doi: 10.1056/NEJMoa1613849.
9. Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(3): e1-e23. doi: 10.1093/rheumatology/kez672.
10. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672.
11. Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al; French Takayasu Network. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: A multicenter study of 318 patients. *Circulation* 2017; 136(12): 1114-1122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094.
12. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al; Vasculitis Clinical Research Consortium. A randomized, double-blind trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(4): 837-845. doi: 10.1002/art.40044.
13. Mota LMHD, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, de Albuquerque CP, Castelar Pinheiro GDR, Laurindo IMM, Pereira IA, Bertolo MB, Ubirajara Silva de Souza MPG, de Freitas MVC, Louzada-Júnior P, Xavier RM, Giorgi RDN. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2018 May 24;58(1):2. doi: 10.1186/s42358-018-0005-0. PMID: 30657071.