

Nota Técnica 101581

Data de conclusão: 20/10/2022 17:52:43

Paciente

Idade: 38 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Rio Grande/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Rio Grande

Tecnologia 101581

CID: M32.1 - Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas

Diagnóstico: Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas

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: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Via de administração: VO

Posologia: Micofenolato de mofetila 500mg. 180 comprimidos/mês. Tomar 03 cp pela manhã e 03 cp à noite.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento do LES, O PCDT publicado em 2013 prevê uso de antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), glicocorticóides (betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona), azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato, e talidomida (7). Cabe considerar que há atualização do protocolo, que foi à consulta pública em 2018, mas que ainda não foi publicado em sua versão final.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O micofenolato de mofetila é um pró-fármaco do ácido micofenólico, inibidor da enzima Inosina Monofosfato Desidrogenase (IMPDH). A inibição desta enzima confere atividade imunossupressora, uma vez que impede a proliferação dos linfócitos T e B. O linfócito B destaca-se como produtor de autoanticorpos que complexam-se aos antígenos nucleares e formam os imunocomplexos característicos do LES (8).

Metanálise em rede publicada em 2017, combinando ensaios clínicos randomizados em pacientes com nefrite lúpica proliferativa, demonstrou que não houve diferença em mortalidade, aumento dos níveis de creatinina ou doença renal terminal entre pacientes usando ciclofosfamida, micofenolato, inibidores da calcineurina e rituximabe. Micofenolato e inibidores da calcineurina foram as terapias mais eficazes na indução de remissão, conferindo semelhante ou talvez menor toxicidade (9).

Outras duas metanálises em rede avaliando a comparação entre micofenolato e ciclofosfamida demonstraram não inferioridade do micofenolato no tratamento da nefrite lúpica (10, 11). Metanálise em rede de 2015 mostrou superioridade do micofenolato em termos de resposta global (12).

Quanto à comparação entre as alternativas ciclofosfamida e micofenolato, o nó crítico, para além da eficácia imunossupressora, parece ser a susceptibilidade à infecção. Na revisão de Singh e colaboradores (10) os pacientes tratados com micofenolato de mofetila apresentaram menor chance de desenvolver alguma infecção grave (razão de chances 0,07 IC95% 0,01-0,54). Pelas infecções graves serem um desfecho de ocorrência rara, isto é, inferior a 10%, podemos dizer que a medida de chance se aproxima à medida de risco, o que nos permite assumir que o risco de desenvolvimento de uma infecção grave foi estimado como sendo 93% menor naqueles que receberam micofenolato de mofetila em relação àqueles que receberam ciclofosfamida em altas doses, admitindo que este pode variar de até 99% menor a, pelo menos, 46% menor (10).

A CONITEC emitiu parecer em maio de 2022 a respeito do uso de micofenolato para nefrite lúpica (6). No parecer, discute-se que há poucas evidências disponíveis para a condição em tela, porém em casos de LES grave com manifestações extra renais, geralmente há envolvimento renal concomitante, embasando o uso de micofenolato para esta condição. O micofenolato parece ser não-inferior ao tratamento padrão (ciclofosfamida), estando indicado em casos refratários de nefrite lúpica ou naqueles em que a ciclofosfamida esteja contraindicada ou tenha desencadeado eventos adversos graves.

O micofenolato de mofetila 500 mg na forma de comprimidos é produzido e comercializado por 6 diferentes laboratórios farmacêuticos. Após consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em outubro de 2022, considerando o menor preço máximo de venda ao governo (PMVG) e a

prescrição anexa ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

Em análise que considerou esta comparação para terapia de indução da nefrite lúpica, com duração de seis meses, considerando os preços praticados pelo sistema público inglês, em 2005, a análise de sensibilidade mostra 81% de probabilidade de que o tratamento com micofenolato de mofetila seja custo-efetivo em relação ao tratamento com ciclofosfamida, considerando limiar de disposição à pagar entre 25 e 30 mil libras esterlinas (13).

Em relatório de recomendação da CONITEC, estimou-se um impacto orçamentário de R\$ 38.527.489,66 em cinco anos com a incorporação do micofenolato de mofetila (6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora dos parâmetros de controle da nefrite lúpica (tais como creatinina sérica e proteinúria) e redução da progressão para terapia substitutiva renal.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Embora a evidência disponível seja limitada, é reconhecido o uso de terapia de imunossupressão no Lúpus Eritematoso Sistêmico, os estudos disponíveis apontam igual efetividade do micofenolato quando comparado a ciclosporina, opção disponível no PCDT, para controle da nefrite lúpica, com potencial melhor perfil de eventos adversos. Parecer recente da CONITEC ressalta a não inferioridade do micofenolato na condição em tela, bem como sua custo-efetividade, sendo favorável à incorporação.

Cabe mencionar que não há relato de uso de ciclosporina na documentação médica disponível, nem justificativa para não uso do fármaco. No entanto, considerando que a indução e início do tratamento já foram realizados com micofenolato, que a paciente apresentou resposta e agora pleiteia seguimento da terapia de manutenção, e que não se trata de alternativa de alto custo, entendemos que à luz do caso em tela é adequada a manutenção do tratamento.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Wallace DJ, Gladman DD, Pisetsky DS, Curtis, MR. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. Waltham (MA): UpToDate; 10 Dez 2019 Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=LUPUS&source=search_results&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. DynaMed. Record No. T115873, Systemic Lupus Erythematosus (SLE) . Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Disponível em:

3. Dooley MA. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois's lupus erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
4. Nived O, Hallengren CS, Alm P, Jonsen A, Sturfelt G, Bengtsson AA. An observational study of outcome in SLE patients with biopsy-verified glomerulonephritis between 1986 and 2004 in a defined area of Southern Sweden: the clinical utility of the ACR renal response criteria and predictors for renal outcome. Scand J Rheumatol. 2013;42(5):383-9.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:713-723
6. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio para nefrite lúpica [Internet]. CONITEC, maio de 2022. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220520_Relatorio_358_Micofenolato_Nefrite_Lupica_final.pdf
7. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2013/lupus-eritematoso-sistêmico-pcdt.pdf>
8. DynaMed. Record No. T115873, Systemic Lupus Erythematosus (SLE) [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995; [atualizado em 30 de novembro de 2018. Disponível em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115873>
9. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. Am J Kidney Dis. 2017;70(3):324-336. doi:10.1053/j.ajkd.2016.12.008
10. Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. J Rheumatol. 2016;43(10):1801-1815. doi:10.3899/jrheum.160041
11. Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive Therapies for the Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. J Rheumatol. 2015;42(8):1392-1400. doi:10.3899/jrheum.141650
12. Lee YH, Song GG. Comparative Efficacy and Safety of Tacrolimus, Cyclosporin A, Mycophenolate Mofetil, Cyclophosphamide, and Corticosteroids as Induction Therapy for Membranous Lupus Nephritis: A Network Meta-Analysis [published online ahead of print, 2022 May 24]. Pharmacology. 2022;1-7. doi:10.1159/000525066
13. Wilson ECF, Jayne DRW, Dellow E, Fordham RJ. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. Rheumatology, 2007; 46(7), 1096–1101. doi:10.1093/rheumatology/kem054

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos disponíveis no processo, trata-se de paciente com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES), de início dos sintomas em 2002, aos 16 anos de idade. Acometimento de pele e articulações, apresentou hemolítica, manifestações neurológicas (cerebrite) e nefrológicas (nefrite lúpica). Como tratamentos prévios, utilizou corticoterapia sistêmica, apresentou intolerância hepática ao metotrexato, alterações oculares com uso de hidroxicloroquina, e ineficácia com uso de belimumabe. Obteve controle parcial da doença com uso de micofenolato. Houve necessidade de pulsoterapia por cerebrite em 2019, com uso associado de rituximabe 1g+1g com boa resposta, e nova pulsoterapia recente em 2022 (duas séries com metilprednisona, sem controle adequado do sintomas neuropsiquiátricos até o momento). Angiorressonância cerebral demonstra comprometimento do tecido encefálico e artérias cerebrais, com avanço da área de amolecimento. Nesse cenário pleiteia, via recebimento judicial dos medicamentos, manutenção do uso de micofenolato de mofetila e uso de rituximabe 1g+g especificamente para controle da cerebrite. Essa nota versará sobre o pleito de micofenolato.

O LES é uma doença inflamatória crônica, autoimune, caracterizada pela produção de autoanticorpos, com destaque aos chamados anticorpos nucleares, que formam imunocomplexos ao ligarem-se aos auto antígenos nucleares. Estes imunocomplexos depositam-se em diferentes tecidos e órgãos, causando dano. As manifestações clínicas variam desde vermelhidão da pele até comprometimentos graves que podem colocar a vida em risco, a exemplo do acometimento renal, que é observado em aproximadamente 50% dos casos de LES (1,2). A nefrite lúpica (glomerulonefrite mediada pelos imunocomplexos característicos do LES) é a complicação que mais leva à internação hospitalar e o principal fator relacionado ao aumento da mortalidade em pacientes com LES (3,4).

O tratamento da nefrite lúpica acontece em duas fases: indução e manutenção, e tem como objetivo a remissão dos sintomas e achados clínico-laboratoriais. A nefrite lúpica do tipo proliferativa tem alto risco de evolução para insuficiência renal (5).