Nota Técnica 16092

Data de conclusão: 01/09/2020 11:07:03

Paciente

Idade: 21 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Sapucaia do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 16092

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: ORAL

Posologia: Micofenolato de mofetila 500mg, 6 comprimidos ao dia, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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? Sim

O medicamento está incluído em: -

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Ciclofosfamida.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Laboratório: ACCORD FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Apresentação: MICOFENOLATO DE MOFETILA 500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 50

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 373,90

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Dose Diária Recomendada: 3.000mg/dia (6cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O micofenolato de mofetila é um pró-farmaco do ácido micofenólico, inibidor da enzima 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 (2).
O tratamento de primeira linha da nefrite lúpica, para a fase de indução, trata-se do uso combinado de ciclofosfamida e corticoesteróides (alternativa disponível no SUS) (5,6). Embora não incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS), de acordo com protocolos clínicos internacionais, o micofenolato também é considerado um tratamento de primeira linha, tanto para a fase de indução, quanto para a de manutenção, quando esses não recomendam o uso da ciclofosfamida, dado o seu perfil toxicológico (6,7).
Uma metanálise em rede, publicada em 2018, avaliou diferentes alternativas terapêuticas para o tratamento de indução da nefrite lúpica. Foram incluídos 53 ensaios clínicos e, ao comparar o micofenolato de mofetila à ciclofosfamida intravenosa para o desfecho indução da remissão completa encontrou uma razão de chances (RC) de 1,44 [IC95% 1,00 - 2,06], ou seja, a chance do tratamento com micofenolato induzir a remissão completa é 44% maior do que com ciclofosfamida; o limite inferior do intervalo de confiança (1,0) mostra que, no pior cenário, a chance de indução da remissão é equivalente entre as duas terapias. Ainda, o micofenolato apresentou menor chance de falha terapêutica (0,51 [IC95% 0,29 - 0,90]) e menor chance de desenvolvimento de eventos adversos como alopécia (0,21 [IC95% 0,12 - 0,36]) e náusea (0,21 [IC95% 0,12 - 0,34]) (8).
Também em 2018, a Cochrane publicou uma atualização à revisão sistemática que avaliou diferentes tratamento para a nefrite lúpica, publicada pela primeira vez em 2004. Foram incluídos 74 estudos e, ao comparar o micofenolato de mofetila à ciclofosfamida intravenosa quanto à indução da remissão completa, encontrou risco relativo de 1,17 [IC95% 0,97 - 1,42]. Embora o limite inferior do intervalo de confiança seja menor do que 1, o mesmo é considerado limítrofe (0,97) e sugere que, ainda que não exista significância estatística, há tendência de equivalência, e até mesmo de superioridade do tratamento com micofenolato para o desfecho investigado. Os autores também demonstram melhor perfil de segurança no tratamento com micofenolato pelo menor risco de ocorrência de eventos adversos (9).
São escassos os estudos que discutem o manejo da nefrite lúpica não responsiva à terapia de indução com ciclofosfamida. Tanto o protocolo clínico publicado pela Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA), quanto aquele publicado pela American College of Rheumatology, apontam o micofenolato como opção de escolha quando há falha terapêutica no tratamento com a ciclofosfamida. A recomendação é sustentada, essencialmente, pelo estudo de Rivera, que acompanhou 85 pacientes com diagnóstico de nefrite lúpica, dos quais 87% eram refratários ou recidivantes após seis meses de tratamento com ciclofosfamida; após terem migrado para tratamento com micofenolato mofetil 74 deles foram responsivos ao tratamento (6,7,10,11).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Estudos que compararam a ciclofosfamida com o micofenolato de mofetil são consistentes em mostrar que a tecnologia pleiteada tem efetividade comparável e, por vezes, superior àquela da ciclofosfamida, além de apresentar menor ocorrência de eventos adversos. Embora não incorporada ao sistema público, o uso do micofenolato para o tratamento de indução e manutenção da nefrite lúpica foi avaliado pela CONITEC, que se mostrou favorável à tecnologia, especialmente por se apresentar como alternativa aos casos não responsivos ou refratários ao tratamento com ciclofosfamida.
Considerando que a autora completou seis meses de tratamento com ciclofosfamida sem alcançar a resposta esperada e, que o não tratamento da condição implica em grave prejuízo à vida, entende-se que a indicação de tratamento com a tecnologia pleiteada está adequada.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 Wallace DJ, Gladmsn DD, Pisetsky DS, Curtis, MR. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 10 Dez 2019 [citado em 3 de agosto de 2020] Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=LUPUS&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

2 DynaMed. Record No. T115873, Systemic Lupus Erythematosus (SLE) [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995; [atualizado em 30 de novembro de 2018, citado em 3 de agosto de 2020]. Disponível em: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115873

3 Dooley MA. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Duboi'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 al2019 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 nephritisAnnals 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, setembro de 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Micofenolato_Nefrite_Lupica_CP_20170829.pdf

7 Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM, American College of Rheumatology. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Jun; 64(6):797-808.

8 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

9 Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, Singh-Grewal D, Flanc RS, Roberts MA, Webster AC, Strippoli GFM. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 6. Art. No.: CD002922. DOI: 10.1002/14651858.CD002922.pub4. [citado em 6 de agosto de 2020]. Disponível em: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002922.pub4/full

10 Rivera F, Mérida E, Illescas ML, López-Rubio E, Frutos MA, García-Frías P, Praga M. Mycophenolate in Refractory and Relapsing Lupus Nephritis. American Journal of Nephrology 2014;40(2), 105–112. doi:10.1159/000365256

11 Yo JH, Barbour TD, Nicholls K. Management of refractory lupus nephritis: challenges and solutions. Open Access Rheumatol. 2019 Jul 12;11:179-188. doi: 10.2147/OARRR.S166303. PMID: 31372070; PMCID: PMC6636187.

12 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: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistêmico e glomerulonefrite proliferativa endocapilar focal e mesangial, mediada por imunocomplexos, com necrose fibrinóide focal. A médica assistente destaca que a paciente já fez uso de corticoesteróides em pulsoterapia (altas doses em curto intervalo de tempo), além de terapia com ciclofosfamida, tendo resposta parcial após seis meses de tratamento, levando esta a prescrever o uso de micofenolato de mofetil, tecnologia pleiteada pela autora.
O Lupus Eritematoso Sistêmico (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 autoantígenos 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 dos acometimentos renais, que são 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, caso em tela, tem alto risco de evolução para insuficiência renal, e seu tratamento não deve ser negligenciado (5).