Nota Técnica 58614

Data de conclusão: 15/12/2021 21:04:08

Paciente

Idade: 63 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 58614

CID: M34 - Esclerose sistêmica

Diagnóstico: Esclerose sistêmica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico e laudos de exames de imagem.

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 contínuo 3cp via oral/dia

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: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Corticoterapia sistêmica, ciclofosfamida e azacitidina.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 358,71

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-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 (4).
A baixa prevalência e o curso clínico variável da ES dificultam a condução de ensaios clínicos, e, consequentemente, o estabelecimento de uma terapêutica padronizada no manejo da condição. Embora não incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS), de acordo com protocolos clínicos internacionais, o micofenolato também é considerado uma alternativa terapêutica para o tratamento de indução e manutenção da DPI, quando esses não recomendam o uso da ciclofosfamida, dado o seu perfil toxicológico (5).
O uso do micofenolato de mofetila (MMF) tem sido avaliado em alguns estudos abertos e observacionais, com foco majoritário na ES com manifestação cutânea difusa. A exemplo, citamos uma análise retrospectiva que incluiu 109 pacientes tratados com MMF (61 com envolvimento pulmonar) comparados a 63 pacientes (40 com envolvimento pulmonar) recebendo outros agentes imunossupressores. Nos 5 anos após o início do tratamento, houve uma frequência significativamente menor de fibrose pulmonar clinicamente importante naqueles que receberam MMF (P=0,037), que também mostraram melhor sobrevida em 5 anos (P=0,027), apesar de não terem sido encontradas diferenças significativas nos escores cutâneos ou na alteração da CVF (6).
O seu uso comparado ao da ciclofosfamida no tratamento da ES com DPI foi avaliado por um único ensaio clínico randomizado (ECR), duplo cego, multicêntrico, denominado Scleroderma Lung Study II, que incluiu 142 pacientes entre 18 e 75 anos, com diagnóstico de ES e que apresentavam características de DPI progressiva. Estes pacientes foram randomizados para receber ciclofosfamida por 12 meses, seguido de 12 meses de placebo (N=73) ou micofenolato de mofetila por 24 meses (N=69). Passados 24 meses, não foi observada diferença na taxa de melhora do parâmetro espirométrico Capacidade Vital Forçada (CVF) entre os grupos (CVF aumentou 2,19% no grupo que recebeu micofenolato e 2,88% no grupo que recebeu ciclofosfamida, P=0,24), mas identificou-se melhora em ambos os grupos quando comparado o parâmetro na linha de base com aquele apresentado aos 24 meses. Entretanto, quanto à segurança, observou-se maior taxa de abandono de tratamento no grupo que recebeu ciclofosfamida (P<0,05), quando 36 pacientes interromperam prematuramente o tratamento (2 mortes, 2 falhas no tratamento e 32 outras retiradas), versus 20 pacientes no grupo que recebeu micofenolato (1 morte, 0 falhas no tratamento, 19 outras retiradas). Os eventos adversos mais frequentes foram anemia, leucopenia e trombocitopenia, sendo que o último foi prevalente apenas no grupo que recebeu ciclofosfamida (7). Estes resultados sustentam a indicação do micofenolato de mofetila como uma alternativa igualmente eficaz à ciclofosfamida, porém mais segura.
Ademais, estudo posterior avaliou a eficácia do micofenolato de mofetila na DPI, porém indiretamente, a partir da análise das populações do ECR previamente descrito, Scleroderma Lung Study II e de um segundo ECR, o Scleroderma Lung Study I, que comparou

ciclofosfamida com placebo, também em pacientes com ES e DPI progressiva. Nesta análise, o micofenolato versus placebo mostrou melhora significativa no CVF (p=0.0008), na medida de difusão do monóxido de carbono (DLCO) (p=0.038) e na dispneia (P=0,011) aos 12 meses (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos

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

Conclusão

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Embora limitada, existe evidência mostrando que o micofenolato de mofetila apresenta eficácia comparável à ciclofosfamida na melhora dos parâmetros espirométricos de pacientes com DPI, com perfil de segurança superior. Ainda, considerando que a autora completou a fase de indução, apresentando intolerância aos eventos adversos durante tratamento de manutenção, entende-se como favorável a substituição da tecnologia por aquela pleiteada neste processo. Contudo, sugere-se que a continuidade no fornecimento da tecnologia seja condicionada à atualização regular da evolução clínica e da resposta ao tratamento com periodicidade não superior à seis meses com pronta notificação da progressão, falha e/ou intolerância ao tratamento que justifiquem suspensão do tratamento.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2012;51(6):1017–26. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900368

2. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 09, DE 28 DE AGOSTO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica.

3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management Clinical guideline [CG163]. 23 Maio 2017. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg163

4. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. Rheumatology. 2009;48(12):1595–9.

5. Volkmann ER, Chung A, Tashkin DP.. Managing systemic sclerosis-related interstitial lung disease in the modern treatment era. J Scleroderma Relat Disord 2017;2:72–83

6. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. QJM. 2010 Feb; 103(2):109-15.

7. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, Goldin J, Arriola E, Volkmann ER, Kafaja S, Silver R, Steen V, Strange C, Wise R, Wigley F, Mayes M, Riley DJ, Hussain S, Assassi S, Hsu VM, Patel B, Phillips K, Martinez F, Golden J, Connolly MK, Varga J, Dematte J, Hinchcliff ME, Fischer A, Swigris J, Meehan R, Theodore A, Simms R, Volkov S, Schraufnagel DE, Scholand MB, Frech T, Molitor JA, Highland K, Read CA, Fritzler MJ, Kim GHJ, Tseng CH, Elashoff RM; Sclerodema Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016 Sep;4(9):708-719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27469583; PMCID: PMC5014629.

8. Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, Roth M, Khanna D, Hoffmann-Vold A-M, et al. Mycophenolate Versus Placebo for the Treatment of Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease. Arthritis Rheumatol. 2016;68 (Suppl 10).

9. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. Arthritis Rheumatol 2014; 66:1625.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de esclerose sistêmica difusa com fibrose pulmonar grave. Resultado de tomografia torácica, datada de agosto de 2020, evidencia espessamento de septos conjuntivos e paredes brônquicas, com zonas de faveolamento nos lobos inferiores, caracterizando doença pulmonar intersticial, sem progressão marcante desde 2019, quando iniciou uso de ciclofosfamida como tratamento imunossupressor de indução para a condição, seguido pela azatioprina como tratamento de manutenção, apresentando eventos adversos não especificados em processo quando em uso deste último. Encontra-se em uso de deflazacorte, hidroxicloroquina e nintedanibe. Pleiteia acesso ao micofenolato de mofetila como alternativa terapêutica à azatioprina como terapia imunossupressora de manutenção.
A esclerose sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo, marcada pela presença de autoanticorpos (doença autoimune) e caracterizada pela fibrose tecidual e vasculopatia de pequenos vasos (1). Diversos órgãos podem ser acometidos, com destaque para a pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal. A ES ocorre em todas as faixas etárias, com incidência pronunciada entre os 35 e 50 anos, sendo mais comum em mulheres do que em

homens. Apresenta altas morbidade e mortalidade, com um risco de óbito 3,5 a 7 vezes maior do que o verificado na população em geral (1,2).
A forma difusa cutânea tem sido tradicionalmente associada a evolução agressiva, maior prevalência de fibrose pulmonar e acometimento precoce de órgãos internos. A doença pulmonar (pneumopatia intersticial ou doença pulmonar vascular) é atualmente a principal causa de óbito relacionada a ES. A doença pulmonar intersticial (DPI) apresenta-se predominantemente como distúrbio ventilatório restritivo, acompanhado de redução da capacidade difusional, nas provas de função pulmonar. (1,2). Tanto o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica, do sistema de saúde público brasileiro, quanto aquele inglês, do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), indicam tratamento ativo no manejo da DPI relacionada à ES apenas quando há evidência de doença progressiva ou grave, sendo a ciclofosfamida a alternativa de primeira linha para o tratamento de indução, e a azatioprina para o tratamento de manutenção (2,3).