

Nota Técnica 59355

Data de conclusão: 22/12/2021 20:56:56

Paciente

Idade: 10 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Bagé/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bagé

Tecnologia 59355

CID: N04.0 - Síndrome nefrótica - anormalidade glomerular minor

Diagnóstico: Síndrome nefrótica - anormalidade glomerular minor

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MICOFENOLATO DE SÓDIO

Via de administração: VO

Posologia: micofenolato sódico 360 mg, 60 cp; 180 mg, 30 cp. Usar 360 mg às 8h e 540 mg às 20

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 SÓDIO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária na Criança e no Adolescente, publicado em janeiro de 2018, estão disponíveis para tratamento específico de SNLM a prednisona, ciclofosfamida, ciclosporina e tacrolimo (3).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Não

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MICOFENOLATO DE SÓDIO

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 SÓDIO

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 SÓDIO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O micofenolato é um fármaco imunossupressor antimetabólito que, inibindo de forma potente, seletiva e reversível uma enzima (a inosina monofosfato desidrogenase), leva a interrupção da proliferação de linfócitos T e B. Este fármaco ganhou ampla aceitação como imunossupressor de escolha em esquemas de transplante de órgãos. O ácido micofenólico (MPA) é a fração do fármaco ativo. Atualmente, estão disponíveis dois compostos de micofenolato, micofenolato de mofetil e micofenolato de sódio (3).

Em adultos, o uso do micofenolato no tratamento da síndrome nefrótica secundária ao AGM foi avaliado por dois ensaios clínicos abertos. O primeiro avaliou o uso do micofenolato de sódio associado à corticoesteróides em baixa dose versus o tratamento convencional com corticoesteróides em 116 adultos, tendo como desfecho primário a proporção de pacientes que alcançou a remissão completa, avaliada pela normalização nos níveis de proteinúria, após 4 semanas de tratamento, que não mostrou diferença entre os grupos (risco relativo 1,12; IC95% 0,84-1,5). Os desfechos secundários incluíram a remissão completa às 8 e às 24 semanas de tratamento, e também não mostraram diferença entre os grupos. O seguimento durou 52 semanas e, até esta data, 23% dos participantes que haviam alcançado a remissão completa às 4 semanas recidivaram. O tempo para recidiva foi semelhante entre os grupos, (7,1 meses no grupo que recebeu micofenolato e 5,1 meses no grupo que recebeu apenas corticoesteróides) (4).

O segundo ensaio clínico que avaliou a tecnologia pleiteada também considerou o uso de micofenolato de sódio associado à corticoesteróides em baixa dose versus o tratamento convencional com corticoesteróides em 20 adultos, como terapia de primeira linha para a síndrome nefrótica secundária ao AGM. Após 24 semanas de tratamento, não foi observada diferença na remissão da doença entre os grupos ($P=0,606$), tampouco no tempo para a recidiva ($P=0,78$) (5).

Quando consideradas crianças com SN secundária à AGM os resultados parecem seguir pela mesma linha. Uma revisão sistemática com metanálise que incluiu 44 pacientes adultos que receberam tratamento com micofenolato após falha com ciclosporina enquanto ainda crianças identificou que, apesar de nenhum deles ter desenvolvido insuficiência renal na vida adulta, ou ter experimentado eventos adversos severos ao tratamento, o uso do micofenolato após falha da ciclosporina não foi associado com uma remissão de doença mais duradoura, ou com melhores desfechos a longo prazo do que aquela experimentada pelos pacientes nesta condição. Ao comparar os grupos que alcançaram remissão sustentada sem tratamento adicional após o início do micofenolato, e que não alcançaram a remissão mesmo após início da terapia com micofenolato, a diferença encontrada foi a dependência de esteróides, ou seja, pacientes que já encontravam-se nesta situação tiveram maior probabilidade de alcançar a remissão com uso de micofenolato após falha da ciclosporina ($P<0,001$) (6).

Adicionalmente, os resultados de um pequeno estudo randomizado que comparou

micofenolato com ciclosporina em 24 crianças com recidivas de repetição ao tratamento para SN secundária à AGM, a remissão completa e sustentada foi atingida em 7 dos 12 pacientes que receberam micofenolato e em 11 dos 12 pacientes tratados com ciclosporina, sugerindo que ciclosporina é mais eficaz do que o micofenolato. Contudo, o micofenolato demonstrou menor incidência de efeitos adversos (7).

Por fim, em estudo randomizado multicêntrico que incluiu 60 crianças recidivantes frequentes tratadas com ciclosporina ou micofenolato, e com crossover após 1 ano, mostrou mais recidivas com micofenolato no primeiro ano ($P < 0,05$), mas não no segundo ano. De forma geral, o micofenolato foi inferior à ciclosporina na prevenção de recidivas; no entanto, pacientes que utilizaram MMF apresentaram melhor função renal, provavelmente devido à menor nefrotoxicidade do micofenolato, fator que também explica o menor número de eventos adversos experimentados pelos seus usuários (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Redução da proteinúria quando associado à corticoesteróides em baixa dose, sem apresentar benefício quando comparado à terapia convencional com corticoesteróides.

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

Conclusão

Tecnologia: MICOFENOLATO DE SÓDIO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidências de que o micofenolato seja superior às alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com síndrome nefrótica secundária à AGM. Além disso, o uso do micofenolato neste cenário clínico foi alvo de revisão durante a recente elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária no âmbito da CONITEC que não o incluiu enquanto alternativa de tratamento para a condição, justificando a conduta na escassez de evidências clínicas robustas que sustentem seu uso.

Por fim, o referido protocolo inclui, além dos tratamentos já utilizados pela parte autora, o tacrolimo como alternativa terapêutica aos casos que tenham se mostrado sensíveis ao uso de corticoesteróides e que tenham experimentado eventos adversos ao uso da ciclosporina, como é o caso em tela.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 - Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978;13(2):159-65.

2 - The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr.* 1981;98(4):561-4.

3 - BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_SindromeNefroticaPrimaria_CriançasAdolescentes.pdf

- 3 - Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(1):13-58.
- 4 - Rémy P, Audard V, Natella PA, Pelle G, Dussol B, Leray-Moragues H, Vigneau C, Bouachi K, Dantal J, Vrigneaud L, Karras A, Pourcine F, Gatault P, Grimbert P, Ait Sahlia N, Moktefi A, Daugas E, Rigotherier C, Bastuji-Garin S, Sahali D; MSN Trial Investigators. An open-label randomized controlled trial of low-dose corticosteroid plus enteric-coated mycophenolate sodium versus standard corticosteroid treatment for minimal change nephrotic syndrome in adults (MSN Study). *Kidney Int.* 2018 Dec;94(6):1217-1226. doi: 10.1016/j.kint.2018.07.021. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30385039.
- 5 - Ma MKM, Yap DYH, Li CL, Mok MMY, Chan GCW, Kwan LPY, Lai KN, Tang SCW. Low-dose corticosteroid and mycophenolate for primary treatment of minimal change disease. *QJM.* 2020 Jun 1;113(6):399-403. doi: 10.1093/qjmed/hcz297. PMID: 31769845.
- 6 - Fujinaga, S., Hirano, D., Nishino, T. et al. Long-term outcome of Japanese children with complicated minimal change nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil after cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 34, 2417–2421 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04339-y>
- 7 - Dorresteyjn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008 Nov;23(11):2013-20. doi: 10.1007/s00467-008-0899-6. Epub 2008 Jul 12. PMID: 18622632; PMCID: PMC7462920.
- 8 - Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U; Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Oct;24(10):1689-97. doi: 10.1681/ASN.2012121200. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23813218; PMCID: PMC3785276.

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 síndrome nefrótica com alteração glomerular mínima. De acordo com o laudo trata-se de paciente dependente do uso de corticoesteróides que já fez uso de ciclofosfamida, ao qual respondeu bem pelo período de um ano, quando apresentou recidiva e iniciou tratamento com ciclosporina, alcançando resposta parcial e, como efeito adverso, apresentou severa hiperplasia gengival. Frente ao quadro, é pleiteado o uso de micofenolato sódico ou micofenolato mofetila.

A síndrome nefrótica (SN) é definida pela presença de proteína na urina, baixos níveis de albumina no sangue e edema, frequentemente acompanhada de aumento dos níveis de colesterol no sangue (hiperlipidemia), hipercoagulabilidade e outras alterações clínico-laboratoriais. Dados epidemiológicos mostram que a incidência anual de SN é estimada em 2-7 novos casos por 100.000 crianças e a prevalência de 16 casos por 100.000 crianças. O pico de apresentação da SN é aos 2 anos de idade, e 70%-80% dos casos ocorrem em crianças com menos de 6 anos (1).

Histologicamente, a SN revela apagamento difuso dos podócitos à microscopia eletrônica e alterações mínimas à microscopia ótica, sendo então diferenciada em SN por lesões mínimas (SNLM) ou glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF). Os pacientes com SN podem ser definidos por sua resposta à terapia inicial em sensíveis (SNSC) ou resistentes ao corticosteróide (SNRC). Entre os sensíveis, a maior parte apresenta SNLM, embora a GESF

possa ocorrer. Entre os resistentes, a maioria apresenta GESF e a minoria, SNLM. O prognóstico em longo prazo tem melhor correlação com a resposta à terapia com corticosteróide do que com os achados histopatológicos. Os pacientes que respondem à terapia com glicocorticoide têm excelente prognóstico e raramente evoluem para insuficiência renal (2).

O tratamento de pacientes pediátricos com SN inicia com corticoterapia, que pode ser otimizada em caso de recidiva. Pacientes com múltiplas recidivas devem migrar ou fazer uso associado deste com outros agentes, como a ciclofosfamida e ciclosporina. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Síndrome Nefrótica em Crianças e Adolescentes, pacientes que recidivam após a retirada de ciclosporina frequentemente respondem mal a um segundo ou terceiro curso de tratamento. O uso de uma baixa dose de prednisona em dias alternados, em combinação com ciclosporina pode ser uma melhor opção para estes pacientes (3).