Nota Técnica 75004

Data de conclusão: 05/05/2022 21:16:03

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Esteio/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 Porto Alegre

Tecnologia 75004

CID: M33.9 - Dermatopolimiosite não especificada

Diagnóstico: Dermatopolimiosite não especificada

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 tomar 2 comprimidos de 12/12 horas.

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: glicocorticoides (prednisona e metilprednisolona), imunossupressores (azatioprina, metotrexato, ciclosporina e hidroxicloroquina) e imunoglobulina humana (2).

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: 490,87

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 (2)
A baixa prevalência e o curso clínico variável da DM dificultam a condução de ensaios clínicos e, consequentemente, o estabelecimento de uma terapêutica padronizada no manejo da condição, em especial, no manejo do comprometimento fibrótico pulmonar secundário à condição supracitada.
Em revisão sistemática com objetivo de avaliar as evidências acerca da imunoterapia no tratamento da DM, os autores informaram que diferenças no delineamento dos estudos, na qualidade e dos resultados impossibilitaram uma comparação direta entre os fármacos. Desta maneira, nenhum tratamento pode ser recomendado com base nessa revisão; entretanto, os melhores desfechos foram demonstrados para o metotrexato, azatioprina, ciclosporina e imunoglobulina intravenosa. Os autores salientaram que mais estudos randomizados controlados de alta qualidade são necessários para estabelecer opapel dos agentes imunossupressores no tratamento da DM e do contexto clínico no qual eles têm maior probabilidade de benefício (3). Uma segunda revisão que teve como intuito realizar uma atualização acerca do tratamento farmacológico das miosites em adultos, entre elas a DM, identificou que os glicocorticóides continuam sendo o tratamento inicial de escolha na maioria dos casos. Os primeiros agentes imunossupressores de escolha geralmente são metotrexato ou azatioprina. Além disso, a terapia combinada com metotrexato e azatioprina deve sempre ser considerada, mesmo quando os pacientes não responderam a nenhum dos agentes isoladamente, como demonstrado em um estudo randomizado e cruzado de 30 pacientes com a doença refratária, em que a combinação de metotrexato oral e azatioprina foi benéfica. Esses medicamentos são seguidos por outros imunossupressores, por exemplo, ciclosporina, ciclofosfamida e micofenolato de mofetila, alguns utilizados sozinhos ou em combinação. O autor salienta que muitos dos estudos analisados eram pequenos e resultaram em resultados duvidosos (4).
Complementarmente, dada a escassez de ensaios clínicos que tenham comparado o uso do tratamento pleiteado no tratamento da condição do autor versus aqueles tratamentos disponíveis na rede pública, apresenta-se resultados considerando o uso do micofenolato de mofetila no tratamento da fibrose pulmonar idiopática secundária à Esclerose Sistêmica (ES). 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 (5). Estes resultados sustentam a indicação do micofenolato de mofetila como uma alternativa à ciclofosfamida, porém mais segura.
Ademais, estudo posterior avaliou a eficácia do micofenolato de mofetila na ES com 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 progressivas. 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 (6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora do quadro clínico com perfil de segurança favorável em relação à ciclofosfamida (alternativa disponível na rede pública).

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

Conclusão

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Inexistem evidências robustas que tenham comparado o emprego do micofenolato de mofetila aos demais tratamentos disponíveis na rede pública para o manejo da condição em tela. As evidências disponíveis versam sobre o tratamento da fibrose pulmonar secundária à esclerose sistêmica (condição reumatológica) sugerindo eficácia semelhante àquela de ciclofosfamida, fármaco que encontra-se disponível no sistema público para o tratamento da dermatomiosite. Contudo, há de se considerar que a ciclofosfamida apresentou menor adesão ao tratamento e pior perfil de eventos adversos, comprometendo a manutenção dos resultados alcançados. Desta forma, considerando que a parte já fez uso das demais alternativas disponíveis, apresentando falha ao tratamento, entende-se como favorável ao pleito.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Miller, ML. Treatment of recurrent and resistant dermatomyositis and polymyositis in adults. Uptodate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-recurrent-and-resistant-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults?

2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 1692, 22 de novembro de 2016. Aprova o

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatomiosite e Polimiosite. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/14/Portaria-----dermatomiosite-e-polimiosite.pdf.

3. Vermaak, E. et al. The evidence for immunotherapy in dermatomyositis and polymyositis: a systematic review.Clin Rheumatol., 34, p. 2089 – 2095, 2015. doi: 10.1007/s10067-015-3059-y.20.

4. Oddis, C.V. Update on the pharmacological treatment of adult myositis. Journal of Internal Medicine, 280, p. 63 – 74, 2016. doi: 10.1111/joim.12511.21.

5. 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.

6. 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).

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 dermatopolimiosite amiopática em 2018. Ademais, apresenta comprometimento pulmonar como consequência da condição. Fez uso de corticoterapia associada à hidroxicloroquina em 2019 e à azatioprina em 2020, quando alcançou melhora parcial da condição. Contudo, o uso dos imunossupressores levou a quadro de hepatotoxicidade. O uso crônico de corticosteróide, por sua vez, levou ao desenvolvimento da síndrome de cushing. Conforme descrito pelo médico assistente, o quadro de hepatotoxicidade contraindica o uso de metotrexato; ciclofosfamida não foi considerada uma opção terapêutica pela escassez de evidências quanto ao seu uso terapêutico em casos com comprometimento pulmonar; imunoglobulina tornar-se-ia uma alternativa apenas se houvesse miopatia associada. Frente ao exposto, foi iniciado tratamento com micofenolato de mofoetil, tecnologia pleiteada em processo, alcançando estabilização da condição pulmonar e a melhora das manifestações cutâneas.
As dermatomiosites (DM) constituem uma forma clássica de miopatia inflamatória, um grupo heterogêneo de doenças que se caracterizam por fraqueza muscular proximal e elevação

sérica de enzimas originadas da musculatura esquelética (1,2). A evolução tende a ser gradual e progressiva (2). Dentre os fatores de mau prognóstico pode-se destacar diagnóstico inicial em idosos, grau avançado de fraqueza muscular no momento do diagnóstico,disfunção da musculatura respiratória, presença de disfagia, demora no início do tratamento após 6 meses do início dos sintomas, comprometimento pulmonar (doença intersticial pulmonar) ou cardíaco (miocardite) e associação com neoplasia (2).

O tratamento visa a redução dos níveis séricos das enzimas musculares, a melhora da força muscular e o controle das manifestações extra musculares associadas a DM. O objetivo adicional inclui a resolução das lesões cutâneas. Esses objetivos devem ser sempre considerados durante as reavaliações dos pacientes, pois são úteis para nortear a terapêutica (2). A maioria dos pacientes responde à terapia inicial com glicocorticóides, e alguns atingem o controle da doença sustentado, seja fora de toda terapia ou com terapia de manutenção de baixa dose. Além disso existem dois padrões adicionais de resposta: doença recorrente com recidivas da doença (crises) durante ou após o período de redução gradual da medicação e; doença resistente quando não há resposta às abordagens iniciais convencionais (como corticoides e imunossupressores como azatioprina e metotrexato) para a indução da remissão, em cujos casos, outras terapias (como ciclofosfamida, ciclosporina e imunoglobulina humana) devem ser consideradas após a exclusão de diagnósticos alternativos (1,2).