

Nota Técnica 82856

Data de conclusão: 01/07/2022 15:57:04

Paciente

Idade: 35 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Miguel das Missões/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Tecnologia 82856

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): laudos médicos

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 500 mg, 4 comprimidos via oral ao dia, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

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 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: 398,16

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).

Embora o uso de imunossupressores seja prática comum ao manejo da LES, são escassos os estudos que tenham avaliado estas tecnologias no tratamento de pacientes com acometimento pulmonar. Especificamente sobre o uso de micofenolato de mofetila, encontramos apenas relatos de caso sobre o uso em acometimento pulmonar relacionado à LES (9,10).

Complementarmente, dada a escassez de evidências que versem sobre o uso do tratamento pleiteado no tratamento da condição da parte autora, 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 (11). 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 (12).

Ainda buscando outras fontes de evidência, talvez caiba constar que a CONITEC avaliou em 2017 o uso de micofenolato no tratamento da nefrite lúpica (13). Em resumo, os estudos observaram que o micofenolato é um tratamento não inferior em relação a ciclofosfamida na terapia de indução no tratamento e superior na terapia em manutenção, desta vez em comparação com a azatioprina. Além disso, a comissão concluiu que há evidências do uso de micofenolato em seguimento por 10 anos, cujos resultados mostram segurança e eficácia na redução do risco de evolução para doença renal terminal. O parecer preliminar foi favorável à incorporação, porém o fato do micofenolato de mofetila não encontrar-se registrado para uso como tratamento da LES torna esse um uso off-label, fator que têm atrasado a publicação do parecer final da CONITEC e a tomada de decisão quanto à sua incorporação, ou não, a sistema público de saúde (14).

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 março 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.

Não foi encontrada uma análise econômica que considerasse o uso do micofenolato de mofetila no tratamento de complicações pulmonares da LES, nem mesmo no tratamento de DPI. Contudo, 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 (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora nos parâmetros pulmonares, com melhor segurança do que com uso de ciclofosfamida.

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

Conclusão

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Embora a evidência seja limitada para a situação da autora, é reconhecido o uso de terapia de imunossupressão no tratamento da sua condição de base, o Lúpus Eritematoso Sistêmico. Considerando que o fármaco pleiteado é usualmente prescrito na condição específica apresentada (pneumonia intersticial), por apresentar melhores resultados e melhor perfil de segurança que a opção que resta no SUS (ciclofosfamida), e que não se trata de alternativa de alto custo, entende-se por adequada a prescrição de micofenolato de mofetila ao 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. Daniel J Wallace, Dafna D Gladman. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. UPTODATE, This topic last updated: Jan 04, 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>
 2. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, et al Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:14-25.
 3. Talmadge E King. Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation. UPTODATE, This topic last updated: Jul 16, 2021.. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation>
 4. Paul F Dellaripa, Sonye K Danoff. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. UPTODATE, This topic last updated: Nov 02, 2021. Available at <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>
 5. Kevin R Flaherty. Treatment and prognosis of nonspecific interstitial pneumonia. UPTODATE. This topic last updated: Jul 05, 2021. Available at <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-nonspecific-interstitial-pneumonia>
 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. 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. Norio Hanata, Hirofumi Shoda & Keishi Fujio (2021) Successful treatment by mycophenolate mofetil of subacute progressive interstitial lung disease associated with systemic lupus erythematosus, Modern Rheumatology Case Reports, 5:1, 43-46, DOI: 10.1080/24725625.2020.1774974
 10. Machireddy K, Myint Z, Dein E, et al. Mycophenolate Mofetil in a Lupus Patient with Pulmonary Hypertension. Cureus. 2018;10(1):e2121. Published 2018 Jan 29. doi:10.7759/cureus.2121
 11. Tashkin DP, et al. Scleroderma 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.
 12. Volkman 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).
 13. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. CONITEC. Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio para nefrite lúpica. Setembro de 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Micofenolato_Nefrite_Lupica_CP_20170829.pdf
 14. Gabriel Menna Barreto Von Gehlen. Duelo de gigantes: CONITEC versus ANVISA e o uso off label no SUS. Disponível em <https://direitoemcomprimidos.com.br/conitec-versus-anvisa-off-label-no-sus/>

[label](#)

15. 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 laudo médico, a paciente tem diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES), apresentando fotossensibilidade, rash malar, artrite, Raynaud, livedo reticular e lesões cutâneas eritematosas. Ainda, apresenta pneumopatia intersticial e Shrinking Lung Syndrome, com distúrbio ventilatório restritivo grave, no momento com limitação funcional (apresentando dispneia ao deambular 100 metros e cansaço aos pequenos esforços). Está em uso de prednisona e azatioprina, além de anlodipino, enalapril e fluoxetina. No momento apresenta atividade intensa da doença, com piora da dispnéia, e nesse contexto é pleiteado tratamento com micofenolato de mofetila.

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 (1,2).

As doenças pulmonares parenquimatosas difusas, muitas vezes referidas coletivamente como doenças pulmonares intersticiais (DPIs), são um grupo heterogêneo de distúrbios que são classificados juntos devido a manifestações clínicas, radiográficas, fisiológicas ou patológicas semelhantes (3). As causas identificáveis mais comuns de DPI são exposições a agentes ocupacionais e ambientais, porém ela também pode ter causa idiopática ou apresentar-se como uma complicação da maioria das doenças do tecido conjuntivo (por exemplo, polimiosite/dermatomiosite, artrite reumatóide, esclerodermia, doença mista do tecido conjuntivo, e LES) (3). A verdadeira prevalência da doença pulmonar intersticial associada ao lúpus eritematoso sistêmico crônico (LES-ILD) não é conhecida, mas foi relatada uma prevalência de 3 a 9% (4).

O tratamento da maioria dos pacientes que apresentam sintomas moderados e comprometimento nos testes de função pulmonar inicia-se pelo uso de glicocorticóides sistêmicos (5). Para pacientes com doença mais grave ou que não respondem ao tratamento inicial, a terapia geralmente é expandida para incluir um medicamento imunossupressor adicional, como azatioprina ou micofenolato. Como esses agentes não foram avaliados em ensaios clínicos de pneumonia intersticial não específica (PINE) idiopática, a escolha ideal de qual agente selecionar e em que momento iniciar a terapia não é conhecida. O metotrexato geralmente não é escolhido na PINE idiopática devido ao seu potencial de toxicidade pulmonar. Devido a seus efeitos adversos substanciais, ciclofosfamida, inibidores de calcineurina e rituximabe são geralmente reservados para doença refratária que não respondeu à prednisona em combinação com azatioprina ou micofenolato (5).