Nota Técnica 88983

Data de conclusão: 08/08/2022 16:55:19

Paciente

Idade: 24 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Maria/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 Santa Maria

Tecnologia 88983

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 e laudos de exames laboratoriais.

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 mofetil 500 mg, 180 cp. Tomar 03 cp, via oral, 2x/dia por 6 meses. Após, manter 2 cp, via oral, 2x/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? 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: as alternativas farmacológicas disponíveis no SUS são cloroquina, hidroxicloroquina, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida (7). Cabe ressaltar aqui que a paciente em tela já esgotou essas alternativas.

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: -

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 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 (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 (6,8).

Uma metanálise em rede, publicada em 2017, 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 a 2,06], ou seja, é evidenciada a equivalência da indução da remissão entre as duas terapias. Ainda, o micofenolato apresentou menor chance de falha terapêutica (0,51 [IC95% 0,29 a 0,90]) e menor chance de desenvolvimento de eventos adversos como alopécia (0,21 [IC95% 0,12 a 0,36]) e náusea (0,21 [IC95% 0,12 a 0,34]) (8).

Em 2018, a Cochrane publicou uma atualização à revisão sistemática que avaliou diferentes tratamentos 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 a 1,42], mais uma vez sustentando a equivalência dos tratamentos para o desfecho investigado. Os autores também demonstram melhor perfil de segurança no tratamento com micofenolato pelo menor risco de ocorrência de eventos adversos (10).

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 (6,7,11,12).

No seu relatório, em 2017, a CONITEC realizou ampla busca da literatura acerca do uso de micofenolato no tratamento da nefrite lúpica (6). 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 micofenolato de mofetila 500 mg na forma de comprimidos é produzido e comercializado por 6 diferentes laboratórios farmacêuticos. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em março de 2021, o menor preço máximo de venda ao governo (PMVG) encontrado foi para a embalagem de 50 comprimidos, produzida e comercializada pela EMS, cujo preço era de R$ 388,98. Na tabela acima está calculado o custo de acordo com a prescrição juntada ao processo. A terapia de manutenção terá custo de R$ 8.557,56, por sua vez a terapia de manutenção terá custo de R$ 11.280,42 por ano.

Foi encontrada uma análise econômica que considera o uso do micofenolato de mofetila versus a ciclofosfamida no tratamento de indução da nefrite lúpica, com duração de seis meses. O estudo foi realizado considerando os preços praticados pelo sistema público inglês, em 2005. O resultado da análise de sensibilidade mostram 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 (13).

Em seu relatório, a CONITEC realizou análise econômica (6). Com base no número de pacientes com LES atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e em dados epidemiológicos, foi estimada a população elegível para o tratamento de nefrite lúpica. Foi considerada a diferença de tratamento para pacientes novos e pacientes em tratamento de manutenção, pelo fato de o custo ser maior nos primeiros seis meses de tratamento. Foi calculado o Impacto Orçamentário em cinco anos para micofenolato de mofetila (500 mg em comprimido) e micofenolato de sódio (180 mg ou 360 mg em comprimido). No primeiro ano, o impacto orçamentário estimado foi de cerca de R$ 7,7 milhões e R$ 67,7 milhões para, respectivamente, micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio. Para cinco anos, a estimativa foi de, respectivamente, R$ 38,5 milhões e R$ 340,8 milhões. Devido à semelhança terapêutica entre os dois fármacos e o menor impacto orçamentário de micofenolato de mofetila em relação a micofenolato de sódio, fica o primeiro privilegiado e o segundo prejudicado.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de remissão da nefrite lúpica.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Há evidência científica demonstrando eficácias semelhantes (semelhantes taxas

de indução e manutenção da remissão da atividade de doença renal) entre o micofenolato e a ciclofosfamida. Além disso, o perfil de efeitos adversos do micofenolato é favorável: menor índice de infecções, menor risco de induzir infertilidade. Mesmo naqueles pacientes que falham ao tratamento com ciclofosfamida, com o caso em tela, o uso do micofenolato parece ser uma opção ainda com eficácia.
Por isso, a CONITEC em 2017 emitiu parecer favorável a incorporação do micofenolato no SUS, em especial nos casos refratários ou com contraindicações ao uso de ciclofosfamida na indução ou que falharam à azatioprina na manutenção. Contudo, o fato do micofenolato de mofetila não encontrar-se registrado para uso enquanto tratamento da nefrite lúpica torna este 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).

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. Waltham (MA): UpToDate.

2. DynaMed. Record No. T115873, Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 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 al. 2019 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 nephritis. Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:713-723.

6. 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

7. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Disponível em

http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso_Sistemico.pd

8. 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.

9. 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.

10. 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 março de 2021]. Disponível em: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002922.pub4/full

11. 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.

12. Yo JH, Barbour TD, Nicholls K. Management of refractory lupus nephritis: challenges and solutions. Open Access Rheumatol. 2019 Jul 12;11:179-188.

13. 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.

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/

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 que informa ser portadora de lúpus eritematoso sistêmico (LES) com nefrite lúpica proliferativa difusa. Já recebeu tratamento com ciclofosfamida (outubro de 2018 a março de 2019), azatioprina (junho de 2019 a março de 2020) e pulsoterapia com metilprednisolona. Agora mantém o tratamento com hidroxicloroquina e prednisona, com a doença com remissão parcial. Por ainda manter atividade da doença e por estar dependente do uso continuado de corticoide, é pleiteado o tratamento com micofenolato de mofetil.
O 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 do acometimento renal, que é 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, como no caso em tela, tem alto risco de evolução para insuficiência renal, e seu tratamento não deve ser negligenciado (5).