Nota Técnica 260872

Data de conclusão: 11/09/2024 16:26:22

Paciente

Idade: 82 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 260872

CID: M34.0 - Esclerose sistêmica progressiva

Diagnóstico: Esclerose sistêmica progressiva.

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 - Uso contínuo. Ingerir 2 comprimidos via oral de 12/12h.

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? 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: sim, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, prednisona.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide 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 é um fármaco imunossupressor antimetabólito que inibe de forma potente, seletiva e reversível uma enzima inosina 5'-monofosfato desidrogenase tipo II (IMPDH), importante pela síntese de novo do nucleotídeo de purina guanina dentro de linfócitos T e B ativados e macrófagos. 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. O micofenolato de mofetila (MMF) é um pró-fármaco do MPA, inibidor da (IMPDH) (4). O MPA demonstrou prevenir a produção de interferon-gama (IFN-?), interleucina-6 induzida por lipopolissacarídeo (LPS) (IL-6) e óxido nítrico (NO), o que pode levar à diminuição da inflamação e dos efeitos citotóxicos no sistema nervoso central (5,6).
O uso do MMF para tratamento das manifestações pulmonares e cutâneas da ES foi avaliado em comparação com placebo por Naidu e colabores (2020) (7) e comparado ao medicamento ciclofosfamida por Tashkin e colaboradores (2016) (8).
O estudo de Naidu e colaboradores (7) teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança do MMF em pacientes com ES e DPI com comprometimento moderado a grave. Os desfechos avaliados foram CVF, capacidade de difusão dos pulmões para monóxido de carbono (DLCO), escore cutâneo de Rodnan modificado (mRSS), qualidade de vida através do questionário “Short Form-36” (SF36v2), índice de dispneia de Mahler (MDI) e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (DTC6). Quarenta e um pacientes foram incluídos no estudo (MMF: 20, placebo: 21). A CVF teve redução mediana de 2,7% (variação - 21 a 9) no grupo tratado com MMF e aumento de 1% (intervalo - 6 a 10) no grupo placebo (p=0,131). As pontuações do SF36v2 melhoraram em ambos os grupos. Os desfechos de MDI (3 vs 3), DLCO (1% vs 1,5%) e DTC6 (0 m vs 0 m) foram semelhantes entre os grupos de estudo. O MMF foi eficaz na melhora do escore mRSS (- 5 vs - 1, p = 0,045) em comparação com o placebo. Eventos adversos ocorreram com frequência semelhante em ambos os grupos. O estudo não demonstrou superioridade do MMF contra placebo nos desfechos pulmonares e de qualidade de vida, mas foi eficaz na redução da rigidez da pele, conforme pontuação mRSS.
O Scleroderma Lung Study II (SLS-II) (8) avaliou a eficácia e segurança do MMF (administrado por 2 anos) e da ciclofosfamida (administrado por 1 ano seguido de placebo por mais um ano) em 126 pacientes que foram randomizados (63 MMF; 63 ciclofosfamida). A porcentagem da CVF (desfecho primário) durante 24 meses melhorou em relação a linha de base em 2,17 no braço MMF (IC 95%, 0,53–3,84) e 2,86 no braço ciclofosfamida (IC95% 1,19–4,58) sem diferença significativa entre os grupos (p=0,24). Também não houve diferença significativa nos demais desfechos avaliados (DLCO em 3 a 24 meses, pontuações de MDI e mRSS e mudança da linha de base nos escores de fibrose pulmonar e DPI em 24 meses). Houve mais interrupções de tratamento no grupo tratado com ciclofosfamida (32 vs 20), falhas no tratamento (2 vs 0), e o tempo de tratamento foi significativamente mais curto no braço ciclofosfamida (p=0,019). Ocorreram 16 óbitos (11 ciclofosfamida; 5 MMF) sendo a maioria

devido à progressão da doença. Leucopenia (30 vs 4 pacientes) e trombocitopenia (4 vs 0 pacientes) ocorreram com mais frequência em pacientes tratados com ciclofosfamida.
Ma e colaboradores (9) realizaram uma metanálise no qual também identificaram similaridade da eficácia com a ciclofosfamida. A diferença média ponderada resumida (WMD) da mudança de CVF no grupo MMF em comparação com o grupo ciclofosfamida foi de - 1,17 (IC de 95%: -2,713, 0,373; P = 0,137), e a WMD resumida da mudança e capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLco)% no grupo MMF em comparação com o grupo ciclofosfamida foi de 2,245 (IC de 95%: 0,258, 4,232; P = 0,027). Os efeitos adversos do MMF incluem leucopenia, anemia e infecção do trato respiratório inferior.
Quanto à azatioprina como comparador, revisão sistemática com metanálise de Lombardi e colaboradores avaliaram a alteração delta da linha de base em porcentagem prevista da capacidade vital forçada (%FVC) e transferência de gás (capacidade pulmonar de difusão de monóxido de carbono, %DLco) em 2831 pacientes. Três RCTs de MMF foram incluídos sem efeito significativo nos desfechos primários (%FVC 2,94, IC de 95% ?4,00 a 9,88, I2=79,3%; %DLco ?2,03, IC de 95% ?4,38 a 0,32, I2=0,0%). Uma mudança geral de 2,03% em relação à linha de base em %FVC (IC de 95% 0,65 a 3,42, I2=0,0%) foi observada em MMF, e o resumo do subgrupo do RCT estimou uma mudança de 4,42% em relação à linha de base em %DLCO (IC de 95% 2,05 a 6,79, I2=0,0%). O estudo aponta que houve RCTs limitados de MMF ou AZA e seu benefício foi de certeza muito baixa. MMF pode apoiar a preservação da função pulmonar, mas a confiança no efeito foi fraca (10).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
MICOFENOLATO DE MOFETILA	500 MG COM REV CT BL PLAS TRANS X 30	48	R$ 352,18	R$ 10.565,40

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em consulta à tabela CMED em agosto de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de uso do medicamento pleiteado.
Não foram encontradas avaliações econômicas conduzidas para o cenário brasileiro. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, não divulgou relatórios sobre o uso de micofenolato de mofetila nesse cenário. A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? também não divulgou relatórios sobre o uso de micofenolato de mofetila nesse cenário.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: menor rigidez da pele na comparação com placebo, incerteza quanto a benefício pulmonar.

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

Conclusão

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências disponíveis do uso de MMF não demonstraram superioridade do MMF contra placebo nas manifestações pulmonares e de qualidade de vida, mas demonstraram benefício na redução da rigidez da pele, conforme pontuação mRSS. No entanto, quando comparado à ciclofosfamida, medicamento disponível no SUS e indicado no PCDT, MMF não apresentou diferença significativa nos desfechos pulmonares e cutâneos, com pequeno benefício em relação aos eventos adversos. Considerando o uso prévio de ciclofosfamida, a azatioprina resta como alternativa terapêutica prevista em PCDT.

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). 2012 Jun;51(6):1017–26.
2. Ministério da Saúde. PCDT. Esclerose Sistêmica. [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220926_pcdt_esclerose_sistemica.pdf
3. Overview | Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2024 Jul 31]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg163
4. Xiao Y, Huang J, Luo H, Wang J. Mycophenolate mofetil for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014 Feb 7 [cited 2024 Aug 7]; Available from: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010242.pub2
5. Frohman EM, Brannon K, Racke MK, Hawker K. Mycophenolate Mofetil in Multiple Sclerosis: Clinical Neuropharmacology. 2004;27(2):80–3.
6. Miljkovic D, Samardzic T, Drakulic D, Stosic-Grujicic S, Trajkovic V. IMMUNOSUPPRESSANTS LEFLUNOMIDE AND MYCOPHENOLIC ACID INHIBIT FIBROBLAST IL-6 PRODUCTION BY DISTINCT MECHANISMS. Cytokine. 2002 Aug;19(4):181–6.
7. Naidu GSRSNK, Sharma SK, Adarsh MB, Dhir V, Sinha A, Dhooria S, et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Rheumatol Int. 2020 Feb;40(2):207–16.
8. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2016 Sep;4(9):708–19.
9. Ma X, Tang R, Luo M, Zeng Z, Shi Y, Tang B, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2021 Aug;40(8):3185–93.
10. Lombardi F, Stewart I, Fabbri L, Adams W, Kawano-Dourado L, Ryerson CJ, et al.

Mycophenolate and azathioprine efficacy in interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open Resp Res. 2024 Feb;11(1):e002163.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresentou laudo médico informando ser portadora de esclerose sistêmica progressiva com doença pulmonar intersticial (DPI). Apresenta histórico de alterações em capilaroscopia de padrão SD, fator antinuclear (FAN) positivo, fibrose pulmonar e esclerodermia. Faz uso de nintendanibe e previamente fez uso de ciclofosfamida complicado por infecções. Nesse contexto, pleiteia tratamento com micofenolato de mofetil, para ser utilizado junto ao nintedanibe no tratamento de esclerose sistêmica com fibrose pulmonar.
A ES é uma doença difusa do tecido conjuntivo, marcada pela presença de autoanticorpos (doença autoimune) 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 alta 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 à 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 (PCDT) de ES do Ministério da Saúde, quanto o 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 primeira linha de tratamento, seguida pela azatioprina (2,3).