Nota Técnica 304042

Data de conclusão: 22/01/2025 22:00:36

Paciente

Idade: 52 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Marau/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 Porto Alegre

Tecnologia 304042

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.

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 de sódio 360 mg - Tomar dois comprimidos de 12/12h. Uso contínuo.

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 SÓDIO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: ciclofosfamida.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

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 ácido micofenólico (MPA) está disponível em duas formulações: micofenolato de mofetil (MMF) e micofenolato de sódio com revestimento entérico (EC-MPS). O MMF é um pró-fármaco desenvolvido para melhorar a biodisponibilidade do MPA. Já o EC-MPS tem o potencial de reduzir a incidência de efeitos adversos gastrointestinais, principalmente diarreia, por retardar a liberação de MPA no intestino delgado em vez do estômago (6). Ambas as formulações são rapidamente hidrolisadas no metabólito ativo MPA (6).
Embora o uso de imunossupressores seja prática comum ao manejo da LES, são escassos os estudos que tenham avaliado o MPS para a nefrite lúpica. Usualmente MMF é utilizado quando pacientes apresentam doença renal e esses estudos são mais comuns (5,8).
Recente estudo, que teve como objetivo examinar os efeitos renais do tratamento de EC-MPS em pacientes com NL com exposição prévia ao MMF, apresentou resultados positivos para o uso de EC-MPS. Embora o aumento modesto na proteína urinária diária, nos níveis de anticorpos anti-ADN de cadeia dupla, na taxa de filtração glomerular estimada e nos complementos 3 e 4 parecessem comparáveis ??após a conversão. A mudança para EC-MPS demonstrou uma resposta renal de curto prazo semelhante ao tratamento contínuo com MMF em pacientes com NL(16).
Quanto à comparação entre MMF e EC-MPS, estão disponíveis diversos estudos abertos avaliando melhora de sintomas gastrointestinais após a troca entre as apresentações (10,11,12). Um estudo randomizado, multicêntrico, incluiu pacientes com uso prévio de MMF para continuar com MMF (n=54) ou mudar para EC-MPS (n=59). A incidência de complicações gastrointestinais foi significativamente menor no grupo EC-MPS (67,8% vs. 87,0%, P=0,015). Os escores globais médios ajustados à linha de base em 12 semanas no índice de qualidade de vida GI foram significativamente maiores no grupo EC-MPS versus MMF (P = 0,014). Os resultados das 12 semanas para todas as escalas secundárias indicaram melhor QVRS no grupo EC-MPS em comparação com o grupo MMF (escala de avaliação de sintomas gastrointestinais, índice de bem-estar psicológico geral e efeito geral do tratamento). No grupo EC-MPS, uma percentagem mais elevada de pacientes recebeu doses intermédias de ácido micofenólico (720 mg/dia) às 12 semanas em comparação com MMF (55,4% vs. 27,4%, P=0,003), enquanto não foram observadas diferenças para doses altas (>720 mg/dia) (10).
A título de extrapolação, citamos análise comparativa realizada em pacientes com nefrite lúpica secundária à LES, tratados com micofenolato de mofetila ou ciclofosfamida em dose otimizada. Nesta análise, aqueles tratados com micofenolato de mofetila apresentaram menor chance de desenvolver alguma infecção grave (razão de chances 0,07 IC95% 0,01-0,54). Pelas infecções graves serem um desfecho de ocorrência rara, isto é, inferior a 10%, podemos dizer que a medida de chance se aproxima à medida de risco, o que nos permite assumir que o risco de desenvolvimento de uma infecção grave foi estimado como sendo 93% menor naqueles que receberam micofenolato de mofetila em relação àqueles que receberam ciclofosfamida em altas doses, admitindo que este pode variar de até 99% menor a, pelo menos, 46% menor (9).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
MICOFENOLATO DE SÓDIO 360mg	360 MG COM REV13 LIB RETARD CT BL AL AL X 120		R$ 1.262,64	R$ 16.414,32

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul, considerando ICMS 0% para o fármaco em tela.. 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.

O micofenolato de sódio 360mg é atualmente produzido por diversos laboratórios. Após consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em março de 2024, e considerando a prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de uso.
Análise da Conitec no contexto de nefrite lúpica calculou apenas 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 (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora dos parâmetros de controle da nefrite lúpica e redução da progressão dos sintomas da doença em geral.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: MICOFENOLATO DE SÓDIO

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Considerando a evidência disponível na literatura para a opção pleiteada e para as outras opções disponíveis, e principalmente que houve tentativa de tratamento com fármacos disponíveis no SUS, entende-se por adequada a prescrição de micofenolato de sódio ao caso em tela.
Usualmente, frente à estimada igual eficácia das duas apresentações e maior custo da primeira apresentação, orienta-se preferência ao micofenolato de mofetila. No entanto, no caso em tela houve intolerância ao tratamento com MMF, fato que encontra respaldo na literatura médica. Cabe considerar que a evidência para melhor tolerabilidade de uso da apresentação pleiteada é frágil; assim, sugerimos reavaliação em cerca de seis meses e manutenção da medicação apenas se evidenciada boa resposta e tolerabilidade.

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 [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 10 Dez 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults
2. 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
3. Gelfland JM, Yazdany J. Manifestations of systemic lupus erythematosus affecting the peripheral nervous system [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; Março de 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-affecting-the-peripheral-nervous-system
4. 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.
5. 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.
6. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al2019 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 nephritisAnnals of the Rheumatic Diseases 2020;79:713-723
7. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio para nefrite lúpica [Internet]. CONITEC, março de 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220520_relatorio_358_micofenolato_nefrite_lupica_final.pdf
8. Lourdudoss C, Vollenhoven Rv. Mycophenolate mofetil in the treatment of SLE and systemic vasculitis: experience at a single university center. Lupus. 2014 Mar;23(3):299-304. doi: 10.1177/0961203313519158. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24399811.
9. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med. 2016 Sep 13;14(1):137. doi: 10.1186/s12916-016-0673-8. PMID: 27623861; PMCID: PMC5022202.
10. Ortega F, Sánchez-Fructuoso A, Cruzado JM, Gómez-Alamillo JC, Alarcón A, Pallardó L, Morales JM, Oliver J, Guinea G; MYVIDA Study Group. Gastrointestinal quality of life improvement of renal transplant recipients converted from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium drugs or agents: mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium. Transplantation. 2011 Aug 27;92(4):426-32. doi: 10.1097/TP.0b013e31822527ca. PMID: 21760569.
11. Darji P, Vijayaraghavan R, Thiagarajan CM, Sharma RK, Subbarao B, Pishardy R, Dakshinamurthy KV, Vijaykumar R, Abraham G, Bhaskar S, Agarwal L, Shah B, Abraham A, John M, Sampathkumar K, Das T, Umesh L, Sundar S, Ballal H, Jasuja S, Saxena S, Saha TK. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant recipients with gastrointestinal tract disorders. Transplant Proc. 2008 Sep;40(7):2262-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.07.041. PMID: 18790208.
12. Hwang HS, Hyoung BJ, Kim S, Oh HY, Kim YS, Kim JK, Kim YH, Kim YL, Kim CD, Shin GT,

Yang CW. Improved gastrointestinal symptoms and quality of life after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients receiving tacrolimus. J Korean Med Sci. 2010 Dec;25(12):1759-65. doi: 10.3346/jkms.2010.25.12.1759. Epub 2010 Nov 24. PMID: 21165291; PMCID: PMC2995230.
13. Langone AJ, Chan L, Bolin P, Cooper M. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study. Transplantation. 2011 Feb 27;91(4):470-8. doi: 10.1097/TP.0b013e318205568c. PMID: 21245794.
4. 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
15. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Novembro de 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-21-lupus-eritematoso-sistemico.pdf
16. Liao et al. Comparison of Renal Responses Between Continuous Mycophenolate Mofetil and Conversion from Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Lupus Nephritis. JCR: Journal of Clinical Rheumatology 28(2):p e633-e637, March 2022. | DOI: 10.1097/RHU.0000000000001780

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Parte autora com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) há 13 anos (Evento 1, ATESTMED9), com derrame pleural, poliartrite, Anti-DNA+, e proteinúria, com recente acometimento renal. Já fez uso de prednisona, metotrexato, cloroquina, azatioprina e micofenolato mofetil, este último apresentando intolerância. Desse modo, pleiteia micofenolato de sódio, para uso associado à hidroxicloroquina.
O LES é uma doença inflamatória crônica, autoimune, caracterizada pela produção de autoanticorpos, com destaque aos chamados anticorpos nucleares, que formam imunocomplexos ao se ligarem 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, e dos acometimentos neurológicos presentes em aproximadamente um terço a metade dos pacientes com LES (1-3).
A nefrite lúpica (NL), ou 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 (4,5).
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 tem alto risco de evolução para insuficiência renal, e seu tratamento não deve ser negligenciado (6).