Nota Técnica 347433

Data de conclusão: 14/05/2025 11:56:44

Paciente

Idade: 49 anos

Sexo: Feminino

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: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 347433

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:

TACROLIMO

Via de administração: via oral

Posologia: tacrolimus 1mg tomar 02 comprimidos de manhã e 02 comprimidos à tarde.

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: TACROLIMO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para tratamento do LES o PCDT prevê uso de antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), glicocorticóides (betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona), azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida [1]. Especificamente para o tratamento de nefrite lúpica, além de medidas não-farmacológicas (cessação de tabagismo, atividade física, etc.) e do controle de Hipertensão Arterial Sistêmica, sugere o uso de glicocorticóides (betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona). Diante da refratariedade, lista a possibilidade de tratamento com ciclofosfamida, com azatioprina e com micofenolato.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TACROLIMO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TACROLIMO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TACROLIMO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O tacrolimo suprime a imunidade celular (inibe a ativação de linfócitos T) ligando-se a uma proteína intracelular, FKBP-12 e formando complexos com proteínas dependentes de calcineurina para inibir a atividade da calcineurina fosfatase [5].
Considerando o cenário clínico do paciente em tela, foram buscados estudos envolvendo pacientes com nefrite lúpica, falha de tratamento ao micofenolato de mofetil e adição de tacrolimo ao esquema terapêutico.
Em estudo observacional [6], 70 pacientes com nefrite lúpica comprovada por biópsia utilizaram micofenolato de mofetila como terapia contínua de indução e manutenção e foram acompanhados durante 5 anos. Como terapia de resgate aos casos resistentes ao micofenolato de mofetila, foi adicionado tacrolimo em 17 pacientes (na dose de 0,075 mg/kg/dia). Após um período médio de acompanhamento de 24 ± 3 meses, 12 pacientes (70%) alcançaram resposta clínica (35% com resposta completa e 35% com resposta parcial). O tempo para resposta completa foi de 10,5 ± 6,2 meses. Uma redução significativa da proteinúria já foi observada em 3 meses (P=0,002), refletido por um aumento nos níveis séricos de albumina (P=0,008).
Um estudo de coorte [7] investigou a inclusão de tacrolimo à terapia com micofenolato de mofetil em pacientes com falha de tratamento ao micofenolato de mofetil. Sete pacientes com nefrite lúpica foram avaliados. A dose média de micofenolato mofetil no momento da adição de tacrolimo foi de 2,8 g (intervalo 2-3 g). A dose média de tacrolimo foi de 3,4 mg (intervalo 2-8 mg) titulada para um nível médio de 4,67 ng/dl (intervalo 2,2-11,8 ng/dl) durante uma duração média de 16 meses (intervalo 2-54 meses). Dois pacientes continuaram ambas as terapias, enquanto cinco interromperam a terapia. Um paciente alcançou remissão renal completa, enquanto três alcançaram remissão parcial com reduções de 82,9%, 77,1% e 55,3% na proteinúria. A toxicidade limitou o uso da terapia combinada: um paciente apresentou cetoacidose diabética, dois pacientes apresentaram pneumonia e dois pacientes apresentaram dores musculares.
Finalmente, um estudo retrospectivo [8] avaliou 29 pacientes, incluindo 12 que não conseguiram obter resposta completa aos 12 meses após a terapia de indução convencional inicial e 17 com exacerbação do lúpus após alcançar uma resposta completa aos 12 meses

que posteriormente foram transferidos para terapia combinada multialvo com micofenolato de mofetila e tacrolimo. Aos seis meses, 53,9% dos pacientes apresentaram resposta, com 15,4% dos pacientes apresentando resposta completa e 38,5% apresentando resposta parcial. Aos 12 meses, 55,5% dos pacientes apresentaram resposta (resposta completa e parcial em 25,9% e 29,6%, respectivamente). A proteinúria (no início do estudo, média = 3,4g/d, desvio padrão (DP) = ± 3,9 e, aos 12 meses, 2,7 DP = ± 3,3) a positividade para anticorpos anti-DNA de fita dupla, níveis de C3 e C4 e o índice de atividade da doença do lúpus eritematoso sistêmico melhoraram após o tratamento e persistiram até 12 meses, mas não foram significativos. Os resultados foram significativamente melhores em pacientes que tiveram uma resposta completa, mas posteriormente tiveram um agravamento, resultando no uso de terapia multialvo e na obtenção de uma resposta completa subsequente.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
TACROLIMO	1 MG CAP GEL15 DURA CT BL AL AL X 100		R$ 440,79	R$ 6.611,85

* 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.

O medicamento tacrolimo é produzido por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em maio de 2024, selecionou-se alternativa de menor custo. Trata-se do medicamento produzido pelo Laboratório Farmacêutico Fundação Oswaldo Cruz e comercializado na forma farmacêutica de cápsulas gelatinosas. Com estes dados e com os dados informados pelo prescritor, foi construída a tabela acima estimando o custo para um ano de tratamento.

Não encontramos estudos econômicos que avaliaram o uso de tacrolimo na condição clínica pleiteada. Além disso, não foram localizadas avaliações das agências internacionais National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico e Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada?. Tampouco há parecer da Conitec.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: evidência escassa, dada a raridade da condição em tela; espera-se, contudo, aumento da taxa de resposta completa ao tratamento com impacto na progressão da doença renal.

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

Conclusão

Tecnologia: TACROLIMO

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O uso do tacrolimo na condição clínica da parte autora se embasa apenas em estudos observacionais; porém, trata-se de condição relativamente rara, para a qual a evidência de outras alternativas de tratamento também é escassa. De forma geral, considerando a gravidade do cenário clínico, os estudos apresentados apontam para possível efetividade da intervenção proposta em casos refratários a outros tratamentos.
Colocando ainda a evidência científica sob luz dos dados da paciente em tela, temos que trata-se de paciente com quadro grave, que já utilizou diversos medicamentos disponíveis no SUS, sem resposta satisfatória. Além disso, frente a outras opções de tratamento, a opção pleiteada não apresenta custo incremental elevado.
Assim, manifestamo-nos como favoráveis ao tratamento proposto.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:
1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. [Internet]. 2013. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/lupuseritematoso_sistemico-1.pdf
2. Hanly JG, O'Keeffe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatology. 2016;55(2):252–62.
3. Falk R, Dall'Era M, Appel G. Lupus nephritis: Initial and subsequent therapy for focal or diffuse lupus nephritis. [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lupus-nephritis-initial-and-subsequent-therapy-for-focal-or-diffuse-lupus-nephritis?search=nefrite%20l%C3%BApica&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
4. Falk R, Dall'Era M, Appel G. Lupus nephritis: Treatment of relapsing focal or diffuse lupus nephritis. [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lupus-nephritis-treatment-of-relapsing-focal-or-diffuse-lupus-nephritis?search=nefrite%20l%C3%BApica&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H3796465144
5. Lexicomp. Tacrolimus (systemic): Drug information [Internet]. UpToDate Waltham, MA: UpToDate 2024; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/tacrolimus-systemic-drug-information?search=tacrolimo&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E149&usage_type=panel&showDrugLabel=true&display_rank=1#F9564189
6. Cortés-Hernández J, Torres-Salido MT, Medrano AS, Tarrés MV, Ordi-Ros J. Long-term outcomes--mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. dezembro de 2010;25(12):3939–48.
7. Lanata CM, Mahmood T, Fine DM, Petri M. Combination therapy of mycophenolate mofetil and tacrolimus in lupus nephritis. Lupus. julho de 2010;19(8):935–40.
8. Choi CB, Won S, Bae SC. Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis. Lupus. maio de 2018;27(6):1007–11.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS.

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, LAUDO12, Página 2), a parte autora, com 46 anos de idade, possui diagnóstico de lúpus eritematoso disseminado, manifesto por FAN 1/1280, nuclear homogêneo, anti DNA 1/320, consumo de complementos, anemia hemolítica, leucolinfopenia, rash malar e nefrite lúpica. Como tratamento para nefrite lúpica, fez uso de ciclofosfamida mensal em 2015, totalizando 6 infusões, com dose cumulativa de 8.150 mg sem resposta satisfatória (redução de proteinúria de 3,2 gramas para 2,5 gramas ao término do tratamento). Iniciou micofenolato de mofetil 3 g ao dia em 2016 com resposta satisfatória, alcançando níveis de proteinúria menor que 700mg, permitindo dose de manutenção de micofenolato de mofetila de 2g. Em janeiro/2023, apresentou 1,9 g de proteinúria, sem resposta ao ajuste de anti-hipertensivos. Biópsia renal realizada em julho/2023 evidenciou nefrite ativa classe III. Retornou ao esquema de micofenolato de mofetil 3 gramas, mantendo os mesmos níveis de proteinúria. Está em uso de micofenolato de mofetila e hidroxicloroquina. Pleiteia provimento jurisdicional de tacrolimo para tratamento combinado.
O lúpus 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 auto antígenos nucleares [1]. 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 fato, o acometimento renal é comum em pacientes com diagnóstico de LES [2]. A doença renal com repercussão clínica, eventualmente, acomete metade dos pacientes com LES. Deles, aproximadamente um em cada dez desenvolverá doença renal em estágio terminal (DRET).
O tratamento da nefrite lúpica depende da classificação morfológica da doença - ou seja, da extensão do dano renal [3]. A terapia inicial envolve a administração de medicamentos anti-inflamatórios potentes e de imunossupressores com vistas a evitar a perda progressiva de tecido renal. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), antimaláricos (como hidroxicloroquina) e corticosteróides (como a prednisona), bem como agentes imunossupressores citostáticos (como a azatioprina, o micofenolato e a ciclofosfamida), podem ser utilizados. Diante da refratariedade, além da otimização da dose e da combinação de diferentes medicamentos imunossupressores, pode-se utilizar rituximabe [4].