



## **NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS**

### **PARECER TÉCNICO**

#### **DEMANDA MICOFENOLATO DE MOFETILA / LÚPUS**

#### **ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**PROCESSO: 0702177-35.2021.8.07.0018**

**Vara/ Serventia:** 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF

#### **ABREVIATURAS:**

PMC: Preço Máximo ao Consumidor

LES: lúpus eritematoso sistêmico

MMF: micofenolato de mofetila

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

## **1. PACIENTE**

### **1.1. Nome:**

R. L. S.

### **1.2. Data de nascimento:**

08/10/1992 (28 anos)

### **1.3. Sexo:**

Feminino.

### **1.4. Diagnóstico:**

Lúpus eritematoso sistêmico.

### **1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados:**

Anexado ao processo cópia do laudo de biópsia renal, que foi compatível com nefrite lúpica proliferativa (ID 88077259 - Pág. 1).

### **1.6. Resumo da história clínica:**

Segundo relatório médico emitido em 09/03/20202 pela Dra. Marianna Costa Pereira (ID88077257 - Pág. 1), a Sra. R. L. S. é portadora de lúpus eritematoso sistêmico desde 2014. Nele é também descrito que a sua enfermidade se manifestou inicialmente na forma artralgia migratória, alopecia, anemia hemolítica e hipocomplementemia, tendo sido, em um

primeiro momento, tratada com hidroxicloroquina, prednisona e metotrexato. Este foi trocado posteriormente pela azatioprina em virtude do surgimento de alterações urinárias. Apesar desses tratamentos, em novembro de 2020 houve piora do estado geral da paciente, com recorrência dos sintomas prévios e surgimento de espuma na urina. Exames complementares confirmaram que esta era decorrente de proteinúria e por isso a paciente foi encaminhada para realização de biópsia renal. O resultado desta foi compatível com nefrite lúpica proliferativa classe III.

Tendo em vista a lesão renal induzida pelo lúpus (nefrite lúpica), a paciente passou a receber corticoterapia venosa (pulsoterapia com metilprednisolona), seguida por corticoterapia oral em altas doses (prednisona 60mg ao dia) associada ao imunossupressor micofenolato de mofetila na dose de 3g/dia. Médica assistente indicou o micofenolato de mofetila ao invés da ciclofosfamida porque esta medicação tem como um dos principais efeitos colaterais o potencial de levar a infertilidade definitiva.

Diante das informações supracitadas, foi indicado para a paciente a manutenção do medicamento imunossupressor micofenolato de mofetila.

## **2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA**

**2.1.Tipo da Tecnologia:**

Medicamento.

**2.2.Princípio Ativo:**

Micofenolato de mofetila.

**2.3. Via de administração:**

Via oral.

**2.4. Posologia:**

Segundo relatório médico anexado ao processo (ID88077257 - Pág. 1), a paciente deverá receber 3g do micofenolato de mofetila (6 comprimidos de 500mg) diariamente.

**2.5.Registro na ANVISA?**

Sim.

**2.6. Situação do registro (ativo/inativo/desconhecido):**

Ativo.

**2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Não. O uso do micofenolato de mofetila no tratamento do lúpus é *off label*.

**2.8. Oncológico?**

Não.

**2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não. No entanto, há parecer preliminar da CONITEC favorável à incorporação do micofenolato de mofetila ao SUS para o tratamento da nefrite lúpica.

**2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?**

Sim, porém para outras indicações que não o lúpus.

**2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Ciclofosfamida.

**2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar:**

Existe genérico.

**2.13. Custo da tecnologia (DF - ICMS17%):**

<b>Denominação genérica</b>	<b>Laboratório</b>	<b>Marca comercial</b>	<b>Apresentação</b>	<b>PMC*</b>
Micofenolato de mofetila	EMS	Genérico	1 caixa contendo 50 comprimidos	R\$ 761,39

				(R\$ 15,22 por cada comprimido)
--	--	--	--	---------------------------------------

\*PMC: Preço Máximo ao Consumidor

### **Custo anual do tratamento(estimado pelo PMC):**

O Preço Máximo ao Consumidor (PMC) é o preço a ser praticado pelo comércio varejista de medicamentos, ou seja, farmácias e drogarias, tendo em vista que ele contempla tanto a margem de lucro como os impostos inerentes a esses tipos de comércio.

Segundo relatório médico anexado ao processo (ID88077257 - Pág. 1), a paciente deverá receber 3g do micofenolato de mofetila (6 comprimidos de 500mg) diariamente. Considerando que a paciente necessitará de 2.190 comprimidos de 500mg do micofenolato de mofetila em um ano, estima-se o custo anual do tratamento demandado em R\$ 33.331,80.

### **2.14. Fonte de custo da tecnologia:**

Lista de preços atualizada em 01/02/2021 contendo o PMC de medicamentos por princípio encontra-se disponível no portal da Anvisa<sup>1</sup>.

### **3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA**

#### **3.1. Sobre o lúpus eritematoso sistêmico (LES):**

O LES é uma doença autoimune relativamente comum, que afeta predominantemente mulheres em idade fértil, causando considerável morbidade, aumento de mortalidade e redução na qualidade de vida. No LES, há um descontrole do sistema imunológico, que passa a agredir o organismo do próprio paciente mediante principalmente a produção de autoanticorpos. Vários órgãos e tecidos podem ser lesados pelo LES, em especial a pele, as articulações, o sistema hematológico, os rins, o sistema nervoso e as serosas (membranas que recobrem os pulmões e o coração). Assim, suas manifestações clínicas podem ser múltiplas, sendo as principais poliartrite, dermatites (inflamações na pele), anemia, queda nas plaquetas (plaquetopenia) e nos glóbulos brancos do sangue (leucopenia), nefrite (inflamação renal), dor torácica por inflamação das serosas que recobrem os pulmões (pleurite) e/ou coração (pericardite), úlceras orais, queda dos cabelos (alopécia), depressão, convulsões, inflamação nos vasos sanguíneos (vasculites) e dor de cabeça. O LES é considerado uma doença crônica e incurável, e, ao longo de sua evolução, é comum o surgimento de períodos de exacerbação e remissão da doença. Seu tratamento baseia-se no uso de medicações imunossupressoras.

### **3.2. Sobre a nefrite lúpica:**

Um dos órgãos mais frequentemente atacados pelo LES são os rins. Até 40% dos pacientes com LES desenvolvem inflamação renal (nefrite lúpica). Esta manifesta-se principalmente por meio de sangue na urina (hematúria), perda urinária de proteínas (proteinúria), hipertensão, edema generalizado e insuficiência renal. Se não tratada, a nefrite lúpica pode evoluir de maneira irreversível para rins em estágio terminal e o paciente necessitará de terapias de substituição renal (diálise e/ou transplante).

### **3.3. Sobre o tratamento da nefrite lúpica:**

A nefrite lúpica é uma das manifestações mais graves do LES, portanto necessita ser adequadamente tratada. Seu manejo inclui um período inicial de terapia imunossupressora intensa para controle da atividade de doença (fase de indução), seguido por um período mais longo de terapia imunossupressora mais leve objetivando a consolidação da terapia inicial e prevenção de recaídas (fase de manutenção).

Na fase de indução, um dos seguintes imunossupressores deverá ser usado juntamente com corticoides em altas doses: ciclofosfamida, micofenolato de mofetila ou micofenolato de mofetila associado ao tacrolimo. A fase de indução dura em média 3 a 6 meses.



Na fase de manutenção é usado um regime imunossupressor mais leve (micofenolato em doses mais baixas ou azatioprina), associado ou não a doses baixas de corticoide oral. A duração da fase de manutenção depende da gravidade e de sinais de recidiva da nefrite lúpica, porém deverá durar no mínimo 3 a 5 anos.

A ciclosporina pode também ser utilizada em monoterapia ou em associação com outros imunossupressores no tratamento da nefrite lúpica, especialmente naquelas formas em que predomina a proteinúria (nefrite lúpica classe V).

Outro medicamento que também pode ser utilizado para tratar a nefrite lúpica, principalmente as formas refratárias, é o imunossupressor rituximabe.

O objetivo do tratamento da nefrite lúpica é evitar ou corrigir a deterioração da função renal, diminuir a proteinúria e a hematúria, e impedir a progressão para o dano renal definitivo. Tenta-se com a terapia imunossupressora obter a remissão completa da nefrite, que é a normalização da função renal associada à redução da proteinúria para menos de 500mg em 24h.

Quando a nefrite lúpica é refratária a um dos regimes terapêuticos supracitados, deve-se trocar os imunossupressores que o paciente está fazendo uso por outros que ele não tenha usado anteriormente.

### **3.4. Sobre o micofenolato de mofetila (MMF)**

Vários estudos clínicos comprovaram os benefícios do MMF no tratamento da nefrite lúpica, estando portando sua indicação nessa situação bem estabelecida pela literatura médica.

Chan *et al* compararam dois regimes de indução no tratamento da nefrite lúpica proliferativa: micofenolato mofetil por 12 meses versus ciclofosfamida por 6 meses seguida por mais 6 meses de azatioprina. Ao final do estudo, remissão completa da nefrite lúpica foi alcançada em 81% dos pacientes no grupo MMF e em 76% naqueles do grupo ciclofosfamida. Houve mais efeitos colaterais no grupo que recebeu o regime de indução com ciclofosfamida. Assim, os resultados desse estudo mostraram que, para o tratamento da nefrite lúpica proliferativa, o regime de indução com micofenolato mofetila foi tão eficaz quanto o regime padrão contendo ciclofosfamida, sendo aquele menos tóxico que este<sup>2</sup>.

Ginzler *et al*, em ensaio clínico randomizado com 24 semanas de duração, compararam o MMF com a ciclofosfamida endovenosa no tratamento de indução da nefrite lúpica ativa. Cento e quarenta pacientes foram

recrutados pelo estudo (71 no grupo micofenolato e 69 no grupo ciclofosfamida). Ao seu término, 22,5% dos pacientes no grupo MMF apresentaram remissão completa da nefrite lúpica versus 5,8% no grupo que recebeu ciclofosfamida. Os pacientes do grupo MMF tiveram menores taxas de infecções graves e de hospitalização do que aqueles que receberam a ciclofosfamida. Os achados desse estudo mostraram, portanto, superioridade do MMF em relação à ciclofosfamida endovenosa no tratamento de indução da nefrite lúpica<sup>3</sup>.

Walsh *et al* realizaram revisão sistemática e metanálise comparando o MMF *versus* a ciclofosfamida no tratamento de indução de pacientes com nefrite lúpica. Nesse trabalho, foram identificados 4 estudos que incluíam um total de 268 pacientes com nefrite lúpica. Seus resultados mostraram que o tratamento da nefrite lúpica com MMF quando comparado com o tratamento padrão (ciclofosfamida) reduziu o risco de falha em induzir remissão da doença nesses pacientes, mostrando assim que o MMF pode ser considerado como tratamento imunossupressor de primeira linha na terapia de indução da nefrite lúpica em pacientes sem disfunção renal grave<sup>4</sup>.

**3.5. Recomendações das sociedades médicas de reumatologia nacionais e internacionais:**

Tanto o consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica como as diretrizes da sociedade europeia de reumatologia (EULAR) recomendam a ciclofosfamida ou o micofenolato de mofetila como tratamentos de primeira linha para formas graves de nefrite lúpica (formas proliferativas)<sup>5,6</sup>.

#### **4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA**

Induzir e manter remissão da nefrite lúpica proliferativa.

#### **5. RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (CONITEC) PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE**

A CONITEC, em sua 57ª reunião ordinária, no dia 6 de julho de 2017, recomendou a incorporação no SUS de micofenolato de mofetila 500 mg comprimido revestido para nefrite lúpica<sup>7</sup>.

#### **6. CONCLUSÕES**

##### **6.1. Conclusão justificada:**

**Considerando** que a paciente tratada por esta nota técnica apresenta nefrite lúpica do tipo proliferativa;

**Considerando** que há evidências científicas sólidas e robustas sobre a eficácia do micofenolato mofetila no tratamento da nefrite lúpica;

**Considerando** que há risco significativo de perda definitiva da função renal caso a nefrite lúpica permaneça sem tratamento adequado;

**Considerando** que o micofenolato de mofetila é considerado pelas principais sociedades de reumatologia ao redor do mundo como um dos medicamentos de primeira linha para o tratamento da nefrite lúpica proliferativa;

**Considerando** que os membros da CONITEC deram parecer favorável em 2017 à incorporação do micofenolato de mofetila ao SUS no tratamento da nefrite lúpica;

**Considerando** que a ciclofosfamida, alternativa terapêutica ao micofenolato de mofetila disponível no SUS, tem como efeito colateral relativamente comum a infertilidade definitiva, devendo o seu uso, portanto, ser evitado em mulheres jovens sem prole constituída que desejam engravidar no futuro.

Este NATJUS conclui que a demanda é considerada **JUSTIFICADA**.

## **6.2. Há evidências científicas?**

Sim.

## **6.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e**

### **Emergência do CFM:**

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.451 traz a definição de urgência e emergência<sup>8</sup>:

“Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato”.

Assim, de acordo com a definição do CFM, não se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência ou emergência médica.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. ANVISA. Preço Máximo de Medicamentos por Princípio Ativo.

[http://antigo.anvisa.gov.br/documents/374947/6048620/LISTA\\_CO](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/374947/6048620/LISTA_CO)

[NFORMIDADE\\_2020\\_10\\_v1.pdf/7b88a38f-1b2f-4768-b589-](#)

[f62b4beb1762](#). Acessado em 02/02/2021.

2. Chan TM et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med. 2000 Oct 19;343(16):1156-62.
3. Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med. 2005 Nov 24;353(21):2219-28.
4. Walsh M et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Sep;2(5):968-75.
5. Fanouriakis 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. Ann Rheum Dis. 2020 Mar 27.
6. Klumb et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Rev Bras Reumatol. 2015 Jan-Feb;55(1):1-21.

7. CONITEC. Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio para nefrite lúpica. Relatório de Recomendação. Setembro/2017.
8. Mena et al. Urgência e Emergência: os conceitos frente às normas administrativas e legais e suas implicações na clínica médica. Saúde, Ética & Justiça. 2017;22(2):81-94.

**NATJUS RESPONSÁVEL: NATJUS/TJDFT**

BSB,26/04/2021