

Micofenolato de mofetila e micofenolato  
de sódio para nefrite lúpica

Setembro/2017



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da



CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	2
2.	A DOENÇA.....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	6
3.	AS TECNOLOGIAS.....	10
3.1.	MICOFENOLATO DE MOFETILA .....	10
3.2.	MICOFENOLATO DE SÓDIO .....	10
4.	ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS.....	12
4.1.	BUSCAS E SELEÇÃO DA LITERATURA .....	12
4.2.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	29
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
6.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	34
7.	REFERÊNCIAS.....	35



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologias:** Micofenolato de mofetila (CELLCEPT®) e micofenolato de sódio (MYFORTIC®)

**Indicação:** Nefrite lúpica

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS)

**Contexto:** Nefrite lúpica consiste no comprometimento renal decorrente de lupus eritematoso sistêmico. Cerca de metade dos casos desta doença apresentam nefrite lúpica. Há seis tipos morfológicos para classificação em casos de lúpus eritematoso sistêmico: Tipo I - glomérulo normal; Tipo II – Nefrite Lúpica (NL) mesangial; Tipo III - NL focal segmentar e proliferativa focal; Tipo IV - NL proliferativa difusa; Tipo V - NL membranosa; Tipo VI - NL esclerosante avançada. Para o tratamento de nefrite lúpica, o SUS disponibiliza antimaláricos, glicocorticoides e imunossupressores. Há evidências sobre a eficácia de derivados de ácido micofenólico no tratamento de pacientes com nefrite lúpica.

**Evidências científicas:** Foi identificada a não inferioridade de micofenolato de mofetila e de micofenolato de sódio em relação a ciclofosfamida

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Com base no número de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico 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.

**Discussão:** Há evidências de efetividade e segurança das tecnologias pra a indicação clínica proposta. 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. Considerando que não consta na bula dos medicamentos a indicação clínica proposta, a autorização de uso no SUS deverá ser solicitada à ANVISA.



**Decisão:** Os membros presentes deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do micofenolato de mofetila para nefrite lúpica.



## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune, multissistêmica, caracterizada pela produção de diversos autoanticorpos direcionados especialmente contra antígenos nucleares, geração de complexos imunes circulantes e ativação do sistema complemento, alguns dos quais causam lesão celular ou tecidual imunologicamente mediada. A etiologia do LES permanece ainda pouco entendida, porém a participação de fatores genéticos, hormonais, imunológicos e ambientais (luz solar, drogas e infecções virais) é importante para o desencadeamento da doença.

A apresentação clínica do LES e sua evolução costumam ser polimórficas, havendo períodos de exacerbação e remissão. O envolvimento renal é comum em pacientes com LES, sendo a doença renal clinicamente evidente em aproximadamente metade dos casos. A maioria das anomalias renais surge logo após o diagnóstico, geralmente nos primeiros 6 a 36 meses. O padrão de lesão glomerular visto no LES relaciona-se com o local de formação e deposição dos imunocomplexos, que são principalmente associados à presença do anticorpo anti-DNA de dupla hélice (DNADs). Os achados histológicos das biópsias renais no LES foram classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 6 tipos morfológicos, conforme achados microscópicos e de imunofluorescência:

- Tipo I - glomérulo normal
- Tipo II – Nefrite Lúpica (NL) mesangial
- Tipo III - NL focal segmentar e proliferativa focal
- Tipo IV - NL proliferativa difusa
- Tipo V - NL membranosa
- Tipo VI - NL esclerosante avançada

As classes III e IV têm uma maior tendência para agudizações graves e evolução para perda crônica de função renal.

O tratamento da NL ainda é um desafio, devido à heterogeneidade da doença quando de sua apresentação e ao curso imprevisível. Embora os índices de sobrevida renal e do paciente tenham melhorado consideravelmente nas últimas décadas, a NL ainda afeta a sobrevida do paciente, sendo esta 88% e 94% em 10 anos com e sem envolvimento renal, respectivamente. As razões pelas quais o manejo imunossupressor ainda é insatisfatório incluem:





1) índice de remissão renal decorrente do tratamento convencional atinge no máximo 81%;

2) a reativação da NL ocorre em um terço dos casos, ainda na vigência da imunossupressão;

3) insuficiência renal crônica terminal ocorre em 5% a 15% dos pacientes em até 10 anos do diagnóstico da doença;

4) a toxicidade dos medicamentos é significativa. Entre os fatores de risco de pior prognóstico citam-se raça não branca, baixa condição socioeconômica, hipertensão arterial descontrolada, dano crônico na biópsia renal, déficit de função renal na apresentação inicial, má resposta ao tratamento e reativações da NL (1-3).

No Brasil, estima-se uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano (4). Há poucos estudos epidemiológicos sobre NL. Alguns autores nacionais apontam uma frequência de acometimento renal no LES que varia de 30 a 50% (5-7). Estudo realizado na Bahia com 100 pacientes mostrou 38% de acometimento renal, sendo que 5 pacientes (5%) tinham biópsia renal evidenciando NL proliferativa difusa (8). Em muitos casos, devido à dificuldade para realização de biópsia renal, o tratamento é guiado por dados clínicos e laboratoriais, fato que pode subestimar a real prevalência da NL proliferativa.

Na casuística de um ambulatório no sul do Brasil que acompanhou 598 pacientes com LES de 2003 a 2015, 40,9% dos casos apresentaram acometimento renal (9). Estudo com 86 destes pacientes somente com NL comprovada por biópsia renal demonstrou que 58,2% dos casos eram classificados como NL classes III e IV. Considerando todos os pacientes, o tratamento inicial de indução da NL foi feito com ciclofosfamida (CCF) em 58,2%, azatioprina (AZA) em 13,9%, micofenolato de mofetila (MMF) em 3,5% e somente glicocorticoides (GC) em 24,4% dos casos. No seguimento desses pacientes a CCF acabou sendo usada em 69,8%, AZA em 79,1%, MMF em 36% e rituximabe (RTX) em 5,8%. Evolução para doença renal terminal ocorreu em 18,6% e para necessidade de diálise em 3,5%. A taxa de mortalidade foi de 5,8% (10). Este estudo, entretanto, ao ser analisado deve levar em consideração o fato de ter sido conduzido em hospital terciário que concentra pacientes com doença mais grave.

O LES é uma doença rara, na qual cerca de 23% dos pacientes evolui ao longo da vida com NL proliferativa, quando considerados dados locais. Certamente, nos centros de referência, há um viés de seleção, com participação de pacientes mais graves nestas estatísticas. Não há levantamentos epidemiológicos em áreas longínquas dos centros de referência, mas provavelmente a prevalência de NL proliferativa seja menor.



O acometimento renal nos pacientes com LES é tido como fator de pior prognóstico e maior morbidade e mortalidade. Nas últimas décadas, houve avanços no tratamento da NL proliferativa, inicialmente com a introdução do GC e, depois, de outros fármacos imunossupressores, tais como CCF e AZA. Desde 2000, vários estudos têm comprovado o importante papel do MMF neste contexto, com evidências inequívocas de não inferioridade em relação à CCF. Diante desta situação, é aceitável que o MMF possa ser disponibilizado para o tratamento da NL em pacientes com falha ou contra-indicações para o uso de CCF. O maior investimento no tratamento destes pacientes pode vir a reduzir desfechos como perda de função renal e necessidade de hemodiálise, terapia sabidamente de alto custo.

O uso da CCF no tratamento da NL está associado com complicações graves, especialmente infecções, como mostrado em diversos estudos, com necessidade de internações prolongadas e uso de antimicrobianos. Por se tratar de pacientes jovens, a preocupação mais relevante é em relação à esterilidade, relacionada ao uso de CCF, que pode chegar a próximo de 100%, quando utilizada após os 30 anos de idade. Além disso, várias malignidades já foram relacionadas ao uso de CCF, tais como neoplasias hematológicas e de bexiga. Frente a isso, deve-se considerar que o uso da CCF, especialmente em regimes prolongados, pode ocasionar efeitos adversos graves aos pacientes, alguns deles irreversíveis, inclusive com risco de morte.

No PCDT de LES de 2013 o MMF não foi indicado devido à fragilidade das evidências existentes até o momento, falta de estudos maiores com avaliação de longo prazo e por questões financeiras, já que sua incorporação agregaria maior custo na assistência destes pacientes.

A proposta de inclusão do MMF no tratamento da NL não tem a finalidade de substituir o uso da CCF, mas objetiva oferecer uma alternativa com eficácia comprovadamente não inferior, para aqueles casos refratários ou que tenham contraindicação ao uso da CCF, tais como história de neoplasias, infecções graves e risco de esterilidade. Nos últimos anos, nenhuma alternativa terapêutica apresenta nível de evidência semelhante ao do MMF no tratamento da NL.

## **2.2. Tratamento recomendado**

Entre os medicamentos utilizados podem ser citados os antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e os GC, independentemente do órgão ou sistema afetado pela doença, conforme recomendação do último Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) publicado em 2014 (11). O tratamento sistêmico envolve o uso de GC e outros imunossupressores. O uso



de GC provém de relatos e séries de casos da década de 60 e 70, inicialmente utilizando prednisona por via oral (VO) e posteriormente com pulsos de metilprednisolona intravenosa (IV) evidenciando melhora ou estabilização da função renal (12-14).

Pacientes com NL proliferativa devem ser tratados com GC em doses imunossupressoras por um período de 6-8 semanas, com posterior redução gradativa da dose (15). A pulsoterapia com metilprednisolona é uma opção para os casos graves com disfunção renal aguda associada com síndromes nefrítica ou nefrótica (16). O uso de agentes imunossupressores citostáticos está indicado no tratamento dos casos de NL proliferativa e membranosa. A CCF IV, usada inicialmente sob a forma de pulsos mensais e, posteriormente, bimestrais ou trimestrais durante a fase de manutenção, até um ano após a remissão da GN, ainda é o tratamento de primeira escolha (17), apesar de algumas controvérsias. No entanto, como a CCF não é capaz de controlar todos os casos e devido sua alta toxicidade e efeitos colaterais, especialmente risco de infecções, surgimento de neoplasias e indução de infertilidade, novas terapêuticas têm sido propostas (18).

O uso concomitante de AZA ou CCF ao tratamento com GC diminuiu a incidência da progressão para insuficiência renal terminal e a mortalidade total quando comparado com GC isolado (12). Estudos do instituto nacional de saúde americano demonstraram que a probabilidade de evitar progressão para insuficiência renal em 10-12 anos em pacientes de alto risco foi de 90% com CCF, 60% com AZA e 20% com prednisona (13). A AZA vem sendo utilizada principalmente na fase de manutenção do tratamento da NL.

Nos pacientes com NL membranosa pura, o tratamento é controverso. Podem ser utilizados GC e/ou agentes imunossupressores, na dependência do quadro de síndrome nefrótica. Entre os imunossupressores podem ser indicados a CCF, a ciclosporina, a AZA e o MMF (19). O MMF não consta como opção terapêutica no último PCDT para LES publicado em 2013 (11).

O ácido micofenólico (AMF) é um produto da fermentação do *Penicillium brevicompactum* e fungos relacionados. É um inibidor 5 vezes mais potente da isoforma tipo II da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), expressa em linfócitos T e B ativados, do que da isoforma tipo I, expressa na maioria das células (20), sendo, desta forma, um poderoso fármaco inibidor da proliferação de linfócitos. É usado desde o início da década de 90 em pacientes transplantados para prevenir a rejeição aguda do enxerto (21). Nos últimos 15 anos, tem sido usado como agente imunossupressor e poupador de glicocorticóide (GC) em diversas doenças autoimunes.



Os derivados do ácido micofenólico, tem sido empregados para o tratamento da NL com bons resultados, especialmente em pacientes com nefrite lúpica (NL), nas suas formas proliferativas (focal e difusa) e membranosa. Três metanálises da década passada já mostraram que o MMF é eficaz para induzir remissão da NL com menos efeitos adversos que a CCF IV e é uma boa alternativa para a terapia de manutenção (22-24).

A eficácia desse medicamento imunossupressor foi testada em ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando, na sua maioria, com a ciclofosfamida (CCF), medicamento considerado por muitos anos a primeira escolha no tratamento dessa manifestação. Os resultados mostram que o MMF é não inferior ao uso da CCF e em certas condições, tais como pacientes com descendência afroamericana ou hispânica parece ter melhores resultados clínicos. Houve avaliação de desfechos substitutos e intermediários, como melhora do sedimento urinário, diminuição da proteinúria de 24 horas e normalização da função renal, sendo realmente demonstrada redução da atividade da doença renal e redução do risco de evolução para doença renal terminal. Além disso, evidenciou importante redução na taxa de eventos adversos relacionados principalmente com infecções.

Os derivados do ácido micofenólico (MMF, na apresentação de comprimidos revestidos de 500 mg e o Micofenolato Sódico (MFS) nas apresentações de 180 e 360mg) estão registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de pacientes transplantados para a profilaxia da rejeição de órgãos e no tratamento da rejeição refratária, em pacientes que receberam transplante renal, transplante cardíaco ou transplante de fígado. São utilizados como medicamentos intercambiáveis. A indicação para tratamento da NL, assim como para outras manifestações de doenças autoimunes, é off label, ou seja, sem indicação nas bulas dos medicamentos.

A dose recomendada do MMF para o tratamento da NL é de 3 g/dia por 6 meses na fase de indução e 2 g/dia na fase de manutenção que pode se estender por até 3 anos ou mais de acordo com as condições clínicas do paciente. A equivalência de doses entre o MMF e MFS é de 500 para 360mg, respectivamente.

As reações adversas mais comuns para ambos são diarreia, vômito, dispepsia, leucopenia, anemia, sepse e outros tipos de infecção, incluindo doença pelo citomegalovírus, candidíase e herpes zoster. Também há chance maior de ocorrência de neoplasias benignas e malignas, principalmente de pele e linfoma. Contra-indicações descritas na bula são alergia ao ou outras doenças alérgicas, problemas com sistema digestivo (úlceras pépticas), gravidez e lactação.



No cenário clínico atual, na qual há escassas opções terapêuticas para o tratamento da NL e diante do alto índice de toxicidade da CCF, tais como infertilidade, elevado número de infecções e aumento no risco de neoplasias, a incorporação do MMF e/ou MFS em nível de saúde pública significaria um importante incremento no tratamento dos pacientes com LES e acometimento renal. Dois consensos internacionais (Colégio Americano de Reumatologia e Liga Europeia Contra o Reumatismo) e um consenso nacional para manejo da NL já recomendam seu uso tanto na primeira linha, quanto na falha à CCF (25-27).

Este parecer técnico-científico (PTC) sugere a indicação de MMF e/ou MFS para tratamento de NL em pacientes com falha ou intolerância ao uso de CCF. A incorporação dos dois medicamentos permitiria a concorrência e redução dos custos nas licitações.



### 3. AS TECNOLOGIAS

#### 3.1. Micofenolato de mofetila

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Micofenolato de mofetila

**Nome comercial:** Cellcept®

**Fabricante:** Roche

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS)

**Indicação aprovada na Anvisa:** Profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira; profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos; profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático alogênico.

**Indicação proposta pelo demandante:** Nefrite lúpica.

**Posologia e Forma de Administração:** A dose recomendada do MMF para o tratamento da NL é de 3 g/dia por 6 meses na fase de indução e 2 g/dia na fase de manutenção que pode se estender por até 3 anos ou mais de acordo com as condições clínicas do paciente.

**Contraindicações:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. É contraindicado durante a gravidez devido ao seu potencial teratogênico e mutagênico. É contraindicado para mulheres em idade fértil que não estão utilizando métodos contraceptivos altamente efetivos. É contraindicado para mulheres que estão amamentando. Não há contraindicação relativa às faixas etárias.

**Precauções:** Maior susceptibilidade para tumores de pele, infecções, aplasia pura de série vermelha, neutropenia, menor eficácia de vacinas, eventos gastrointestinais. Homens não devem doar sêmem durante a terapia e até noventa dias a partir da sua descontinuação.

#### 3.2. Micofenolato de sódio

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Micofenolato de sódio

**Nome comercial:** Myfortic®

**Fabricante:** Novartis Biociências

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS)



**Indicação aprovada na Anvisa:** Profilaxia da rejeição aguda de transplante em pacientes submetidos a transplante renal alogênico.

**Indicação proposta pelo demandante:** Nefrite lúpica.

**Posologia e Forma de Administração:** A equivalência de doses entre o MMF e MFS é de 500 para 360mg, respectivamente. Portanto, a dose recomendada do MFS para o tratamento da NL é de 2,16 g/dia por 6 meses na fase de indução e 1,44 g/dia na fase de manutenção que pode se estender por até 3 anos ou mais de acordo com as condições clínicas do paciente.

**Contraindicações:** Pacientes com hipersensibilidade ao micofenolato de sódio, ácido micofenólico ou micofenolato de mofetila ou a qualquer um dos excipientes. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. É contraindicado para mulheres que estão amamentando.

**Precauções:** Deve ser evitado em pacientes com deficiência hereditária rara de hipoxantina-guanina fosforribosil-transferase (HGFRT) como síndrome de Lesch-Nyhan e de Kelley-Seegmiller. Maior susceptibilidade para tumores de pele, infecções, discrasias sanguíneas, distúrbios gastrintestinais.



## 4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

O presente parecer técnico foi elaborado como parte da conduta de revisão do PCDT para LES e tem por objetivo avaliar as evidências de eficácia e segurança do MMF no tratamento da NL, a fim de embasar a avaliação da CONITEC a respeito de sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.1. Buscas e seleção da literatura

A busca da literatura foi realizada no dia 26/04/2017 pesquisando-se nas seguintes bases de dados: Cochrane Library, Embase e Medline/PUBMED. Foram selecionadas revisões sistemáticas e metanálises publicadas após 2011 (ano da busca do PCDT) e que tenham avaliado o uso de MMF em pacientes com NL, conforme pergunta PICO do Quadro 1 e estratégias de busca no Quadro 2. Busca por ECR foi realizada a partir da data da busca da metanálise mais recente e incluídos os artigos que não foram incluídos nas metanálises (Quadro 3).

**QUADRO 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes com nefrite lúpica
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Micofenolato de mofetila ou micofenolato sódico
<b>Comparação</b>	Ciclofosfamida e azatioprina
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Melhora do sedimento urinário, diminuição da proteinúria de 24 horas, normalização da função renal, eventos adversos.
<b>Tipo de estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas e ECR.

Os estudos selecionados estão descritos na Tabela 1.

As evidências apresentadas neste PTC confirmam a não inferioridade do MMF e MFS em relação a CCF na terapia de indução no tratamento da NL e da superioridade do MMF em relação a AZA na terapia de manutenção da NL. Atualmente, há evidências do uso de MMF e MFS em seguimento por 10 anos, cujos resultados mostram segurança e eficácia na redução do risco de evolução para doença renal terminal (42).

A maioria dos ECR comparando MMF e a CCF não foi duplo-cego, mas os desfechos objetivos dos parâmetros renais medidos minimizam viés de aferição. As metanálises têm limitações principalmente devido a heterogeneidade pacientes e diferentes critérios de medida dos desfechos analisados, no entanto trata-se da melhor evidência disponível até o momento. Estudos robustos com grande número de pacientes seriam ideais neste cenário





para dirimir potenciais questionamentos que cercam o uso de MMF em pacientes com LES, mas isso certamente não será realizado no futuro próximo.

**QUADRO 2. BUSCAS POR REVISÕES SISTEMÁTICAS E METANÁLISES**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
MEDLINE (via PubMed)	"Lupus Nephritis"[All Fields] AND mycophenolate[All Fields] AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2011/06/16"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])	30	13 <b>Motivo das exclusões:</b> - não responderam a pergunta PICO: 7 - revisões simples: 5 - artigos em outros idiomas: 4 - artigo duplicado na Cochrane: 1
Embase	'lupus erythematosus nephritis'/exp AND 'mycophenolate mofetil'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim	40	0 <b>Motivo das exclusões:</b> - artigos duplicados no Pubmed e Cochrane: 18 - não responderam a pergunta PICO: 14 - revisões simples/comentários: 5 - Publicações repetidas: 3
Cochrane Library	"lupus nephritis" in Title, Abstract, Keywords and "mycophenolate mofetil" in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	1	1

**QUADRO 3. BUSCAS POR ECR**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)	"Lupus Nephritis"[All Fields] AND mycophenolate[All Fields] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	3	1 <b>Motivo das exclusões:</b> - estudos incluídos nas metanálises e RS: 2
Embase	'lupus erythematosus nephritis'/exp AND 'mycophenolate mofetil'/exp AND [randomized controlled trial]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [21-7-2016]/sd	7	0 <b>Motivo das exclusões:</b> - não responderam a pergunta PICO: 3 - resumos de congressos: 2 - artigos duplicados: 2

Assim, pode-se concluir que o nível de eficácia, a boa tolerabilidade e a baixa toxicidade relatados com o MMF tornam este medicamento uma alternativa aceitável a CCF IV ou VO para tratamento da NL na fase de indução e também a AZA na fase de manutenção. Cabe aqui salientar que se trata de uma doença rara com muito poucas opções de tratamento e que o cerceamento da inclusão de novos medicamentos prejudica uma parcela considerável destes pacientes.



**TABELA 1. ESTUDOS SELECIONADOS PARA DERIVADOS DE ÁCIDO MICOFENÓLICO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA**

Autor/Ano	Delineamento/População	Intervenção/Comparação	Desfecho/Resultado	Limitações
Mendoza-Pinto C et al, 2017 (28)	<p>Revisão sistemática de ECR e estudos de coorte</p> <p>Objetivos: identificar preditores de diferentes respostas ao tratamento com MMF em ECR / identificar fatores prognósticos que estão associados com desfechos clínicos após tratamento com MMF em estudos observacionais</p> <p>Inclusão de 26 estudos (7 ECR com 6 análises de subgrupo (n=1.588) e 13 estudos de coortes (n=905) com pacientes com LES e nefrite</p> <p>Foram incluídos pacientes com mais de 18 anos (5 estudos incluíram pacientes também com idade entre 12-18 anos)</p> <p>Seguimento de 6-36 meses para ECR e de 6-60 meses para os estudos de coorte</p>	<p>Nos ECR: MMF 1-3 g/dia versus CCF 0,5-1 g/m<sup>2</sup>/mês ou TAC 0,06-0,15 mg/kg/dia ou AZA 2 mg/kg/dia</p> <p>Nos estudos de coorte: MMF 0,5-3 g/dia sem grupo comparador</p>	<p><b>Desfechos:</b> resposta da atividade renal, doença renal terminal, recidivas de atividade renal, melhora de manifestações extra-renais, infecções e mortalidade</p> <p><b>Resultados:</b> Os potenciais preditores (resposta e/ou prognósticos) identificados foram: idade, gênero, etnicidade, parâmetros laboratoriais (proteinúria, complementos, anti-dsDNA, albumina, níveis de IgG) e achados histopatológicos.</p> <p>De todos estes fatores, somente etnicidade foi capaz de atingir evidência significativa, apesar da baixa qualidade. Pacientes de raça preta/hispânica com NL tiveram melhor resposta ao MMF em 24 semanas de terapia de indução, quando comparada com CCF, em análise de subgrupo de somente 1 ECR</p> <p><b>Conclusão:</b> Não foi possível definir fatores preditores (resposta e/ou prognóstico) em pacientes com LES tratados com MMF</p>	<p>Não foi possível conduzir uma metanálise devido a grande heterogeneidade dos fatores preditores (resposta e/ou prognóstico) e dos desfechos dos estudos analisados.</p>
Palmer SC et al, 2017 (29)	<p>Metanálise em rede.</p> <p>Seleção de ECR controlados com grupos paralelos e com pacientes maiores de 10 anos portadores de nefrite proliferativa.</p>	<p>CCF IV (500-1000 mg/m<sup>2</sup>/mês) ou oral (1,5-4 mg/kg/dia), MMF (2-3 g/dia), inibidores da calcineurina (ciclosporina 1-5 mg/kg/dia ou TAC 0,05-0,1 mg/kg/dia), plasmaférese, rituximabe (1000 mg EV nos dias 0 e 15) ou AZA, isolada ou em</p>	<p><b>Desfechos:</b> Na fase de indução, os desfechos primários - remissão completa e mortalidade de todas as causas. Outros desfechos: doença renal terminal, duplicação do nível de creatinina sérica, falha em induzir remissão, infecção grave, alopecia, insuficiência ovariana, náusea, vômitos, toxicidade medular, toxicidade de bexiga, leucopenia e infecção</p>	<p>Variações das definições dos desfechos, poucas mortes ou evolução para doença renal terminal e variação das publicações ao longo do tempo.</p>



	<p>53 estudos com 4.222 pacientes incluídos. Desses, 45 (n=3.623) avaliaram terapia de indução e 8 (n=599) avaliaram terapia de manutenção.</p> <p>A média de participantes por estudo foi 47 (IQR 6-378), Enquanto a média de idade foi de 30,2 ± 4,9 anos.</p> <p>Terapia de indução e manutenção foram administradas por 12 (IQR, 6-84) e 25 (IQR, 12-48) meses, respectivamente.</p>	combinação	<p>por herpes vírus. Na manutenção, recidiva foi o desfecho primário.</p> <p><b>Resultados:</b> Não houve diferença entre as modalidades de tratamento no que diz respeito a todas as causas de mortalidade, duplicação dos níveis de creatinina ou doença renal terminal. Comparado com a CCF IV, MMF + inibidores da calcineurina (OR 2,69 IC95% 1,74-4,16), inibidores da calcineurina (OR 1,74 IC95% 1,09-2,79) ou MMF (OR 1,44 IC95% 1,00-2,06) isolados foram mais eficazes na indução de remissão</p> <p>MMF causou menos alopecia que a CCF IV (OR 0,21 IC95% 0,12-0,36) e MMF + inibidores da calcineurina causaram menos insuficiência ovariana que a CCF IV (OR 0,25 IC95% 0,07-0,93)</p> <p>Em relação a infecções graves, os regimes de tratamento foram semelhantes. O MMF foi a estratégia mais eficaz para manter a remissão de doença quando comparado a AZA (OR 0,57 IC95% 0,35-0,93)</p> <p><b>Conclusão:</b> Considerando mortalidade de todas as causas, duplicação do nível de creatinina e doença renal terminal, a evidência é inconclusiva para estabelecer a melhor modalidade de tratamento para terapia de indução. MMF, inibidores da calcineurina e suas combinações são mais efetivos para terapia de indução do que CCF IV e conferem semelhante ou talvez menor toxicidade. MMF foi</p>	
--	--	------------	--	--



			mais eficaz na terapia de manutenção.	
Lee YH and Song GG, 2016 (30)	Metanálise em rede. - 5 ECR (n=525) que compararam TAC, MMF ou CCF com AZA ou TAC ou CCF com MMF para manutenção do tratamento da NL	TAC (nível sérico 4-6 ng/mL), MMF (0,5-3,0 g/dia), AZA (1-3 mg/kg/dia) e CCF (0,5-1,0 g/m2/trimestralmente) na terapia de manutenção para NL	<p><b>Desfechos:</b> Eficácia foi definida como recidiva de doença renal, caracterizada de acordo com cada artigo incluído.</p> <p>Desfecho de segurança foi definido como número de pacientes retirados por evento adverso, infecção ou leucopenia.</p> <p><b>Resultados:</b> Não houve diferenças significativas quanto à eficácia. TAC e MMF tiveram uma tendência a serem melhores na manutenção do tratamento, Quanto à segurança, a incidência de leucopenia foi significativamente mais baixa no grupo MMF quando comparado ao grupo AZA.</p> <p><b>Conclusão:</b> Baixas taxas de recidiva combinadas com melhor perfil de segurança sugerem que TAC e MMF são superiores a AZA e CCF como terapia de manutenção na NL.</p>	Pequeno número de ECR incluídos e heterogeneidade do desenho e dos pacientes dos estudos selecionados. Além disto, as conclusões podem ter sido influenciadas pela diferente proporção de pacientes com NL classe IV, diferenças nas definições de reativação de doença renal, diferenças no tratamento de indução utilizado previamente, gravidade da doença, dose dos medicamentos e período de seguimento.
Singh JA et al, 2016 (31)	Revisão sistemática e metanálise em rede  Foram incluídos 32 ECR (n=2611): 26 foram com 2 braços, 5 foram com 3 braços e 1 foi com 4 braços  Pacientes com mais de 18 anos e	Imunossupressores isolados ou em combinação com outros imunossupressores ou imunobiológicos ou GC  As doses foram categorizadas em baixa, padrão ou alta. O grupo	<p><b>Desfechos:</b> infecções graves definidas como qualquer um dos seguintes: infecção maior, infecção grave, sepse ou pneumonia bacteriana</p> <p><b>Resultados:</b> TAC foi associado com significativamente mais baixo risco de infecções graves quando comparado com GC (OR 0,33 IC95</p>	Heterogeneidade dos pacientes, a duração dos estudos geralmente curta, em torno de 6 meses, baixo número de eventos adversos, tais como infecções graves.



	<p>diagnóstico de NL</p> <p>Seis estudos avaliaram fases de indução e manutenção (19%), 4 avaliaram somente fase de manutenção (13%) e o restante avaliou somente fase de indução (68%). Nove estudos foram ECR abertos e 2 foram quasi-ECR</p>	<p>comparador poderia ter placebo ou outro imunossupressor com ou sem imunobiológicos</p> <p>As doses foram assim definidas:</p> <p>- CCF em dose padrão: 0,5-1,0 g/m<sup>2</sup> IV mensal 6-12 meses ou 2-2,5 mg/kg oral por dia por 3-6 meses. CCF em dose alta: dose maior ou duração acima da dose padrão. CCF em baixa dose: dose menor</p> <p>ou duração abaixo da dose padrão, incluindo esquema EURO lupus (500 mg IV a cada 2 semanas - 6 doses)</p> <p>- GC: Dose padrão: prednisona/ metilprednisolona 1 g/m<sup>2</sup> IV mensal por 6 meses ou prednisona 60 mg/dia oral por 1-3 meses e redução gradual ao longo de 3-12 meses.</p> <p>Dose alta: prednisona/metilprednisolona 1g/m<sup>2</sup> IV por 3 dias, com redução para 1 dose por mês por 1 ano ou prednisona 1 mg/kg/dia por 4- 8 semanas ou mais. Quando a dose não é especificada, subentende-se dose padrão</p>	<p>0,12-0,88), CCF (OR 0,37 IC95 0,15-0,87), MMF (OR 0,34 IC95% 0,18-0,81) e AZA (OR 0,32 IC95% 0,12-0,81)</p> <p>CCF em baixa dose, CCF em alta dose e GC em alta dose foram associados com maior risco de infecções graves, quando comparados com TAC com OR variando de 4,84 a 12,83. Os autores também encontraram que MMF seguido por AZA foi significativamente associado com menor risco de infecções graves, quando comparado com CCF em baixas doses, CCF em altas doses, CCF seguida por AZA e GC em altas doses, com OR variando 0,01 a 0,76</p> <p><b>Conclusão:</b> TAC e combinação de MMF seguido por AZA foram associados com menor risco de infecções graves, quando comparados com outros esquemas de imunossupressores utilizados no tratamento da NL</p>	
Singh JA et al,	Revisão sistemática e metanálise em	Imunossupressores isolados ou em	<b>Desfechos:</b> Remissão/resposta da atividade renal,	Principais limitações estão



2016 (32)	<p>rede</p> <p>Pacientes com mais de 18 anos e diagnóstico de NL</p> <p>Foram incluídos 65 estudos (ECR): 37 (n=2697) que avaliaram remissão/resposta, 13 (n=1108) avaliaram recidiva, 8 (n=839) detectaram amenorreia/falência ovariana e 16 (n=2257) avaliaram citopenias.</p> <p>Medicamentos avaliados: GC, CCF, MMF, AZA, ciclosporina, TAC ou rituximabe</p>	<p>combinação com outros imunossupressores ou imunobiológicos ou GC</p> <p>As doses foram categorizadas em baixa, padrão ou alta. O grupo comparador poderia ter placebo ou outro imunossupressor com ou sem imunobiológicos</p> <p>As doses foram assim definidas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- CCF em dose padrão: 0,5-1,0 g/m2 IV mensal 6-12 meses ou 2-2,5 mg/kg oral por dia por 3-6 meses. CCF em dose alta: dose maior ou duração acima da dose padrão. CCF em baixa dose: dose menor</li><li>ou duração abaixo da dose padrão, incluindo esquema EUROLupus (500 mg IV a cada 2 semanas - 6 doses)</li><li>- GC: Dose padrão: prednisona/ metilprednisolona 1 g/m2 IV mensal por 6 meses ou prednisona 60 mg/dia oral por 1-3 meses e redução gradual ao longo de 3-12 meses. Dose alta: prednisona/metilprednisolona 1g/m2 IV por 3 dias, com redução para 1 dose por mês por 1 ano ou</li></ul>	<p>recidiva da doença, fertilidade e supressão da medula óssea (citopenia incluindo leucopenia)</p> <p><b>Resultados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Remissão/resposta completa e parcial: CCF em baixa dose ou em alta dose foi menos eficaz que MMF (OR 0,23 IC95% 0,08-0,61 e OR 0,40 IC95% 0,20-0,74, respectivamente)</li><li>-Recidivas: MMF apresentou menos recidivas do que a AZA (OR 0,51 IC95% 0,32-0,87). Quando comparado com CCF, o MMF não apresentou diferenças significativas</li><li>-Fertilidade: MMF teve menor associação com amenorreia/falência ovariana do que a CCF (OR 0,13 IC95% 0,03-0,41)</li><li>-Supressão medular: CCF em qualquer dose apresentou significativamente maior associação com citopenia do que o MMF, com OR variando de 1,14 a 24,65. AZA apresentou maior risco de citopenias que o MMF (OR 2,42 IC95% 1,01-7,07)</li></ul> <p>Comparações com outros medicamentos não foram apresentadas por não fazer parte do escopo deste PTC</p> <p><b>Conclusão:</b> MMF apresentou maior eficácia em atingir remissão do que a CCF e teve menor taxa de</p>	<p>relacionadas a heterogeneidade dos estudos e das populações incluídas, apesar de todos os esforços para minimizar este tipo de interferência. As múltiplas comparações que são obtidas neste tipo de estudo podem trazer resultados ao acaso. Mesmo agrupando dados e aumentando tamanho das amostras, algumas comparações ainda tiveram número pequeno de pacientes, o que tornou o intervalo de confiança de alguns OR amplo.</p>
-----------	--	--	---	--



		prednisona 1 mg/kg/dia por 4- 8 semanas ou mais. Quando a dose não é especificada, subentende-se dose padrão	recidiva, quando comparado com a AZA, além de ter menor associação com infertilidade e toxicidade medular.	
Singh JA et al, 2016 (33)	<p>Revisão sistemática e metanálise em rede</p> <p>Pacientes com mais de 18 anos e diagnóstico de NL</p> <p>Foram incluídos 65 estudos (ECR): 37 (n=2697) que avaliaram remissão/resposta, 13 (n=1108) avaliaram recidiva, 8 (n=839) detectaram amenorreia/falência ovariana e 16 (n=2257) avaliaram citopenias.</p> <p>Medicamentos avaliados: GC, CCF, MMF, AZA, ciclosporina, TAC ou rituximabe</p>	<p>Imunossuppressores isolados ou em combinação com outros imunossuppressores ou imunobiológicos ou GC</p> <p>As doses foram categorizadas em baixa, padrão ou alta. O grupo comparador poderia ter placebo ou outro imunossupressor com ou sem imunobiológicos</p> <p>As doses foram assim definidas:</p> <p>- CCF em dose padrão: 0,5-1,0 g/m<sup>2</sup> IV mensal 6-12 meses ou 2-2,5 mg/kg oral por dia por 3-6 meses. CCF em dose alta: dose maior ou duração acima da dose padrão. CCF em baixa dose: dose menor</p> <p>ou duração abaixo da dose padrão, incluindo esquema EUROLupus (500 mg IV a cada 2 semanas - 6 doses)</p> <p>- GC: Dose padrão: prednisona/</p>	<p><b>Desfechos:</b> Eficácia (resposta da atividade renal, doença renal terminal, recidiva renal e insuficiência renal). Segurança (primários: malignidade e Herpes zoster / secundários: infecção gastrointestinal, náusea, alopecia, infecção por micobactéria, diabetes, necrose avascular, mortalidade, amenorreia, citopenias e toxicidade vesical)</p> <p><b>Resultados:</b></p> <p>- Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre CCF e MMF para resposta da atividade de doença, doença renal terminal e insuficiência renal. Quanto às recidivas, o MMF teve menor taxa que a AZA (OR 0,43)</p> <p>- Quanto a malignidade e infecção por Herpes zoster, MMF e CCF não tiveram diferenças significativas.</p> <p><b>Conclusão:</b> Não foram encontradas diferenças significativas entre os imunossuppressores, dentre eles, CCF e MMF, para os desfechos renais</p>	<p>Principais limitações estão relacionadas a heterogeneidade dos estudos e das populações incluídas, apesar de todos os esforços para minimizar este tipo de interferência. As múltiplas comparações que não obtidas neste tipo de estudo podem trazer resultados ao acaso. Mesmo agrupando dados e aumentando tamanho das amostras, algumas comparações ainda tiveram numero pequeno de pacientes, o que tornou o intervalo de confiança de alguns OR amplo.</p>



		<p>metilprednisolona 1 g/m<sup>2</sup> IV mensal por 6 meses ou prednisona 60 mg/dia oral por 1-3 meses e redução gradual ao longo de 3-12 meses.</p> <p>Dose alta: prednisona/metilprednisolona 1g/m<sup>2</sup> IV por 3 dias, com redução para 1 dose por mês por 1 ano ou prednisona 1 mg/kg/dia por 4- 8 semanas ou mais. Quando a dose não é especificada, subentende-se dose padrão</p>	<p>estudados, exceto que o MMF é mais eficaz que a AZA em prevenir recidivas. O risco de malignidades e Herpes zoster é semelhante entre os imunossuppressores.</p>	
Lee YH et al, 2015 (34)	<p>Metanálise em rede Bayesiana</p> <p>9 estudos (ECR) foram incluídos. Todos avaliaram a eficácia e segurança do TAC, MMF ou CCF na terapia de indução em pacientes com NL</p>	<p>Comparar a eficácia relativa e segurança TAC, MMF e CCF na terapia de indução da NL</p> <p>As doses e tempo não foram descritas pelos autores.</p>	<p><b>Desfechos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficácia (resposta global - parcial e completa da atividade renal)</li> <li>- Segurança (infecções graves e sepse, pneumonia e infecção de trato respiratória superior)</li> </ul> <p><b>Resultados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TAC mostrou maior taxa de remissão global do que a CCF (OR 2,35 IC95% 1,03–5,45) e foi mais eficaz que o MMF (OR 1,60 IC95% 0,70–3,57)</li> <li>- MMF foi superior a CCF em termos de resposta global (OR 1,45 IC95% 0,96–2,42).</li> <li>- Quanto a segurança, os três regimes mostraram diferenças que não foram estatisticamente</li> </ul>	<p>Os autores apontam algumas limitações importantes, sendo as principais o número limitado de estudos incluídos, a heterogeneidade clínica dos pacientes e das definições dos desfechos dos estudos incluídos, e a maioria do estudos com TAC terem sido realizados em pacientes chineses.</p>





			<p>significativas.</p> <p><b>Conclusão:</b> TAC foi mais eficaz que o MMF e a CCF no tratamento de indução da NL. Por sua vez, o MMF foi mais eficaz que a CCF no tratamento de indução do NL.</p>	
Tian SY et al, 2015 (35)	<p>Revisão sistemática e metanálise em rede</p> <p>6 ECRs que avaliaram terapia de manutenção em pacientes com NL foram incluídos (n= 507)</p> <p>Média de seguimento de 12-36 meses</p>	<p>Avaliar eficácia dos medicamentos imunossupressores na terapia de manutenção da NL (CCF, MMF, AZA ou GC isolado)</p>	<p><b>Desfechos:</b> Insuficiência renal (aumento da creatinina sérica &gt;256 µmol/L, duplicação da creatinina sérica ou doença renal terminal)</p> <p><b>Resultados:</b></p> <p>- OR (IC95%) para insuficiência renal em 2-3 anos foi 0,72 (0,11-4,49) para AZA X CCF, 0,32 (0,04-2,25) para MMF X CCF, 2,40 (0,22-36,94) para GC isolado X CCF e 0,45 (0,11-1,48) para MMF X AZA</p> <p><b>Conclusão:</b> Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na terapia de manutenção para os medicamentos estudados.</p>	<p>Pequeno número de pacientes e curto intervalo de seguimento para avaliar adequadamente desenvolvimento de insuficiência renal em pacientes com NL.</p>



Tian SY et al, 2015 (36)	Revisão sistemática e metanálise em rede  12 ECR avaliaram terapia de indução em pacientes com NL foram incluídos (n= 973)  Média de seguimento de 6 meses	Avaliar eficácia dos medicamentos imunossupressores na terapia de indução da NL (CCF, MMF, AZA, TAC ou GC isolado)	<b>Desfechos:</b> Remissão renal em 6 meses definida por: <b>1-</b> normalização da creatinina sérica ou dentro de 15% da variação da normalidade (creatinina sérica <132 µmol/l) + <b>2-</b> proteinúria <0,5 g/dia/1,73m2)  <b>Resultados:</b>  - OR (IC95%) para remissão renal em 6 meses foi 1,70 (0,51-6,87) para MMF X CCF, 2,16 (0,38-13,36) para TAC X CCF e 1,25 (0,13-10,51) para TAC X MMF  - Para remissão da proteinúria, o OR foi 1,46 (0,81-3,04) para MMF X CCF, 1,96 (0,80-5,11) para TAC X CCF e 1,34 (0,43-3,90) para TAC X MMF  <b>Conclusão:</b> Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na terapia de indução para os medicamento estudados. A probabilidade de remissão renal em 6 meses é inferior a 50% para qualquer um dos imunossupressores	Poucos estudos e baixo número de pacientes em alguns dos braços analisados limitam a robustez desta metanálise.
Maneiro JR et al, 2014 (37)	Revisão sistemática e metanálise  5 ECRs foram incluídos (n=433), com duração de seguimento variando de 12-72 meses	Avaliar eficácia e segurança do MMF (0,5-3,0 g/dia) versus AZA (1,0-3,0 mg/kg/dia) na terapia de manutenção da NL	<b>Desfechos:</b> Remissão sustentada, taxa de recidivas, insuficiência renal, aumento da creatinina e morte  <b>Resultados:</b> Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre MMF e AZA na terapia de manutenção quanto a remissão sustentada, recidivas, insuficiência renal, aumento da creatinina e morte  Metanálise de segurança não foi realizada devido a baixa frequência de eventos adversos.	Heterogeneidade dos estudos incluídos nesta revisão e baixo número de pacientes limitam os resultados encontrados



			<p><b>Conclusão:</b> Os dados apresentados não suportam superioridade de eficácia do MMF em relação a AZA na terapia de manutenção da NL</p>	
Feng L et al, 2014 (38)	Revisão sistemática e metanálise 4 ECRs foram incluídos (n=328)	Avaliar eficácia e segurança do MMF (0,5-3,0 g/dia) versus AZA (1,0-3,0 mg/kg/dia) na terapia de manutenção da NL	<p><b>Desfechos:</b> Prevenção de recidivas, progressão para doença renal terminal, morte, duplicação da creatinina sérica e dados de segurança</p> <p><b>Resultados:</b> Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre MMF e AZA na terapia de manutenção da NL, quanto a prevenção de recidivas, progressão para doença renal terminal, morte e duplicação da creatinina sérica</p> <p>MMF não é superior a AZA em termos de risco de infecção e sintomas gastrointestinais, mas é mais seguro em relação a leucopenia (RR 0,12, IC95% 0,04-0,39, p=0,0004) e amenorreia (RR 0,17, IC95% 0,04-0,72, p=0,02)</p> <p><b>Conclusão:</b> MMF é semelhante a AZA na terapia de manutenção da NL, com possível melhor perfil de segurança</p>	Heterogeneidade do estudos incluídos, falta de informações de segurança de alguns braços e baixo número de pacientes.
Henderson LK et al, 2013 (39)	Metanálise de ECRs 45 estudos (2559 pacientes com NL) com terapia de indução e 6 estudos (514 pacientes com NL) de terapia de manutenção foram incluídos	Avaliar regimes de tratamento imunossupressor usados na indução (CCF, MMF, Micofenolato de sódio, TAC, AZA, Ciclosporina, Rituximabe e plasmaférese) e na manutenção (CCF, MMF, AZA e Ciclosporina) da	<p><b>Desfechos:</b> Os desfechos avaliados foram: mortalidade, remissão e recidiva de atividade renal, duplicação da creatinina sérica, proteinúria, incidência de doença renal terminal, insuficiência ovariana, alopecia, leucopenia, infecções, diarreia, vômito, malignidades e toxicidade vesical.</p> <p><b>Resultados:</b> Nos regimes de indução comparando</p>	Os autores demonstraram efeito semelhante do MMF em relação a CCF na indução e superior em relação a AZA na manutenção do tratamento para NL. Principais limitações foram a heterogeneidade nas intervenções e definições de



		terapia para NL	<p>MMF com CCF IV, não houve diferença na mortalidade (7 estudos, 710 pacientes, RR 1,02, IC95% 0,52-1,98), incidência de doença renal terminal (3 estudos, 231 pacientes, RR 0,71, IC95% 0,27-1,84), remissão renal completa (6 estudos, 686 pacientes, RR 1,39, IC95% 0,99-1,95), e recidiva renal (1 estudo, 140 paciente, RR 0,97, IC95% 0,39-2,44). Pacientes tratados com MMF tiveram significativamente menor risco de falência ovariana (2 estudos, 498 pacientes, RR 0,15, IC95% 0,03-0,80) e alopecia (2 estudos, 522 pacientes, RR 0,22, IC95% 0,06-0,86). Na terapia de manutenção, a AZA apresentou risco de recidiva renal maior em relação ao MMF (3 estudos, 371 pacientes, RR 1,83, IC95% 1,24-2,71).</p> <p><b>Conclusão:</b> MMF é tão efetivo quanto a CCF em alcançar remissão no tratamento da NL, mas é mais seguro, com baixo risco de insuficiência ovariana. MMF é mais efetivo que a AZA na terapia de manutenção por prevenir recidivas, com nenhuma diferença em efeitos adversos clinicamente significativos.</p>	remissão e ausência de resultados em longo prazo. Atualmente, há relato, já descrito anteriormente, com seguimento de pacientes por 10 anos com terapia de manutenção de MMF versus AZA após indução com CCF.
Henderson L et al, 2012 (40)	<p>Metanálise de ECRs</p> <p>Avaliar os benefícios e riscos das diferentes medicamentos utilizados para o tratamento de pacientes com NL</p> <p>45 estudos (2559 pacientes com NL) com terapia de indução e 6 estudos</p>	<p>Avaliar regimes de tratamento imunossupressor usados na indução (CCF,</p> <p>MMF, Micofenolato de sódio, TAC, AZA, Ciclosporina, Rituximabe e plasmaférese) e na manutenção (CCF, MMF, AZA e Ciclosporina) da</p>	<p><b>Desfechos:</b> Os desfechos avaliados foram: mortalidade, remissão (parcial e completa) e recidiva de atividade renal, duplicação da creatinina sérica, remissão (parcial e completa) da proteinúria, incidência de doença renal terminal, deteriorização da função renal (&gt;20% de piora na creatinina sérica), manutenção da função renal (&lt;20% de piora na</p>	Múltiplas intervenções foram comparadas, dentre elas rituximabe, TAC e ciclosporina, mas os desfechos foram relativamente esparsos e estudos adicionais precisam ser conduzidos. A qualidade global



	<p>(514 pacientes com NL) de terapia de manutenção foram incluídos</p>	<p>terapia para NL</p>	<p>creatinina sérica), insuficiência ovariana, alopecia, leucopenia, infecções, infecção por Herpes zoster, diarreia, vômito, malignidades, osteonecrose e toxicidade vesical.</p> <p><b>Resultados:</b> Nos regimes de indução comparando MMF com CCF IV, o MMF efetivo em preservar função renal (5 estudos, 523 participantes, RR 1,05, IC95% 0,94-1,18) e remissão completa da proteinúria (6 estudos, 686 participantes, RR 1,16, IC95% 0,85-1,58). Não houve diferença na mortalidade (7 estudos, 710 pacientes, RR 1,02, IC95% 0,52-1,98) e infecção grave (6 estudos, 683 participantes, RR 1,11, IC95% 0,74- 1,68).</p> <p>Pacientes tratados com MMF tiveram significativamente menor risco de falência ovariana (2 estudos, 498 pacientes, RR 0,15, IC95% 0,03-0,80) e alopecia (2 estudos, 522 pacientes, RR 0,22, IC95% 0,06-0,86).</p> <p>Na terapia de manutenção, a AZA apresentou risco de recidiva renal maior em relação ao MMF (3 estudos, 371 pacientes, RR 1,83, IC95% 1,24-2,71).</p> <p><b>Conclusão:</b> MMF é tão efetivo quanto a CCF em alcançar remissão no tratamento da NL, mas é mais seguro, com baixo risco de insuficiência ovariana. MMF é mais efetivo que a AZA na terapia de manutenção por prevenir recidivas, com nenhuma diferença em efeitos adversos clinicamente</p>	<p>dos estudos incluídos foi variável. A validade interna, a condução e a análise de alguns dos ECRs incluídos foram difíceis de serem avaliadas, devido a omissões importantes encontradas na metodologia destes estudos. Nenhum dos estudos reportou adequadamente os riscos dos potenciais vieses.</p>
--	--	------------------------	---	---



			significativos.	
Liu LL et al, 2012 (41)	<p>Metanálise de ECRs</p> <p>Avaliar os benefícios e riscos do MMF versus CCF na terapia de indução em pacientes com NL</p> <p>7 ECRs (n=725) foram incluídos</p>	<p>CCF IV (500-1000 mg/m<sup>2</sup>/mês) ou VO (2,5 mg/kg/dia) versus MMF (2-3 g/dia) na terapia de indução da NL em 24 semanas</p>	<p><b>Desfechos:</b> O desfecho primário avaliado foi remissão completa ou parcial. Os desfechos secundários foram: doença renal terminal, morte e eventos adversos (infecção, leucopenia, sintomas gastrointestinais, amenorreia e alopecia)</p> <p><b>Resultados:</b> MMF foi mais eficaz que a CCF em induzir remissão completa (RR 1,72, IC95% 1,17-2,55, p=0,006) e remissão parcial+completa (RR 1,18, IC95% 1,04-1,35, p=0,01).</p> <p>MMF foi superior em relação a CCF em reduzir doença renal terminal ou morte (RR 0,64, IC95% 0,41-0,98, p=0,04).</p> <p>Em relação a segurança MMF apresentou menor risco para leucopenia, amenorreia e alopecia e maior risco de diarreia do que a CCF</p> <p><b>Conclusão:</b> MMF é superior a CCF IV para induzir remissão de atividade renal, além de reduzir risco de renal terminal e morte e ter um perfil de segurança melhor.</p>	<p>A principal limitação foi o relativo pequeno número de estudos incluídos.</p>
Tamirou et. al., 2016 (42)	<p>Reportar 10 anos de seguimento do estudo MANTAIN e testar diferentes definições de resposta precoce como preditores de resposta em longo prazo.</p>	<p>- Morte ocorreu em 2 e 3 pacientes nos grupos AZA e MMF, respectivamente; doença renal terminal em 1 e 3, respectivamente;</p>	<p>Seguimento de 10 anos envolveu 42 paciente no grupo MMF e 45 no grupo AZA.</p> <p>Morte, recidivas de atividade renal, níveis de creatinina e evolução para doença renal terminal</p>	<p>Este seguimento trouxe algumas informações importantes, tais como: não houve vantagem do MMF em relação a AZA na terapia de</p>



	<p>42 paciente no grupo MMF e 45 no grupo AZA foram acompanhados por 10 anos</p>	<p>- O tempo até o alargamento renal (22 e 19 alargamentos nos grupos AZA e MMF, respectivamente) não diferiu entre os doentes com AZA e MMF.</p> <p>Os pacientes com bom resultado renal a longo prazo tiveram diminuição prematura de 24 h proteinúria em comparação com pacientes com desfecho ruim.</p> <p>O valor preditivo positivo de uma proteinúria de 24 h &lt;0,5 g / dia aos 3 meses, 6 meses e 12 meses para uma boa</p> <p>O resultado foi excelente (entre 89% e 92%).</p> <p>A inclusão da função renal e urinálise nos critérios de resposta precoce não afetou o valor da diminuição precoce da proteinúria como marcador prognóstico de longo prazo.</p>	<p>foram semelhantes nos dois grupos.</p>	<p>manutenção da NL, diminuição precoce da proteinúria tem um ótimo valor preditivo positivo para bom desfecho renal em 10 anos e a diminuição da proteinúria é suficiente para definir resposta completa como fator intermediário para o desfecho renal a longo prazo.</p>
<p>Anutrakulchai et. al., 2016 (43)</p>	<p>ECR aberto multicêntrico de superioridade</p> <p>59 pacientes com NL cases III ou IV comprovada por biópsia que recidivaram (36%) ou falharam (64%) a</p>	<p>Comparar 2 esquemas de terapia de indução para NL de difícil tratamento ao longo de 12 meses: CCF (0,5-1 g/m2/mês por 6 meses) versus Micofenolato de Sódio com revestimento entérico (EC-MPS)</p>	<p>O estudo foi prematuramente suspenso devido a mais alta taxa de eventos adversos graves no grupo CCF. Mortes e infecções sérias foram observadas significativamente mais no grupo CCF (15,6% versus 3,5%, p=0,04).</p> <p>Em 12 meses, ambos os braços tiveram taxas de</p>	<p>EC-MPS não mostrou superioridade em relação à CCF no tratamento da NL proliferativa de difícil manejo. A principal limitação deste estudo foi o fato ter sido interrompido</p>



	<p>tratamento prévio com CCF.</p> <p>Tamanho de amostra calculado previamente era de 140 pacientes (70 em cada braço).</p> <p>Estudo realizado na Tailândia</p> <p>A condição de resistência era definida se houvesse aumento na creatinina sérica <math>\geq 0,3</math> mg/dL ou aumento na proteinúria <math>&gt; 1,5</math> g/dia após prévia remissão renal de ao menos 6 meses (casos recidivados) ou após receber 3 cursos de CCF IV mensal (casos resistentes).</p>	<p>(1440 mg/dia) usados por 6 meses em pacientes que foram resistentes ao tratamento prévio por 6 meses com CCF. A partir do mês 6 todos os pacientes receberam EC-MPS 720 mg/dia até o mês 12).</p>	<p>remissão completa+parcial (CCF 68% versus EC-MPS 71%) e tempo para remissão semelhantes (CCF 96 dias versus EC-MPS 97 dias).</p> <p>Desfecho composto por não remissão, aumento de 2x na creatinina sérica, intolerância ao tratamento e morte ocorreu em 46,7% (15/32) dos pacientes no grupo CCF e 37% (10/27) no grupo EC-MPS (<math>p=0,44</math>).</p>	<p>precocemente e não ter alcançado número previsto de pacientes.</p>
--	--	--	--	---



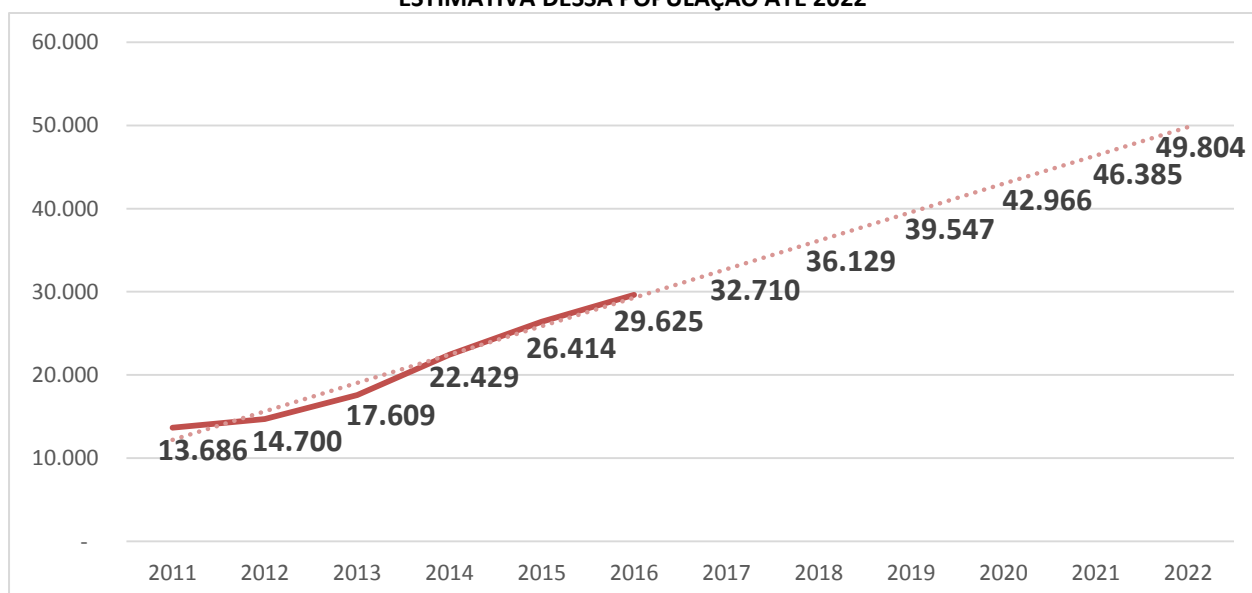


## 4.2. Análise de Impacto Orçamentário

Esta análise de impacto orçamentário tem como objetivo estimar os possíveis gastos do Ministério da Saúde com a incorporação dos derivados do ácido micofenólico para nefrite lúpica. Assumiu-se que o primeiro ano de incorporação do medicamento será 2018 e o cálculo foi feito para os 5 próximos anos após a incorporação.

Para a estimativa da população elegível para tratamento, primeiro observou-se o número de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) recebendo tratamento pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) entre os anos de 2011 e 2016. Esses dados foram retirados do sistema de informação do SUS (DATASUS) considerando a quantidade de pacientes com os seguintes CIDs: L93.0 - Lúpus eritematoso discoide; L93.1 - Lúpus eritematoso cutâneo subagudo; M32.1 - Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas; M32.8 - Outras formas de lúpus eritematoso disseminado[sistêmico]. Os dados mostraram a ocorrência de um crescimento médio de 3.419 pacientes por ano. Desta forma, assumiu-se este crescimento como referência para a estimativa da população de pacientes na simulação do impacto orçamentário até o quinto ano após a incorporação. A figura 1 apresenta a quantidade de pacientes observada de 2011 a 2016, assim como a estimativa para os anos de 2017 a 2022.

**FIGURA 1. NÚMERO DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO TRATADOS PELO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA ENTRE OS ANOS DE 2011 E 2016 E ESTIMATIVA DESSA POPULAÇÃO ATÉ 2022**



Tendo em vista que o pedido de incorporação indica os derivados do ácido micofenólico como opção nos casos refratários ou com contra-indicações ao uso de



ciclofosfamida (CCF) na indução ou que falharam à azatioprina (AZA) na manutenção, foi necessário definir a população elegível para tratamento com os derivados do ácido micofenólico, dentro da população de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico tratados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Quadro 4). Para isso, buscou-se na literatura as seguintes informações:

- Percentual de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que sofrem de nefrite lúpica
- Percentual de pacientes com nefrite lúpica que não responde ao tratamento com ciclofosfamida
- Percentual de pacientes com nefrite lúpica que não responde ao tratamento com azatioprina

O Quadro 4 apresenta os dados que foram estimados, as informações disponíveis na literatura utilizadas para estimar estes dados e o valor considerado para o cálculo do impacto orçamentário.

Com base nas informações apresentadas, foi calculada uma estimativa de pacientes elegíveis para tratamento com derivados do ácido micofenólico para os anos de 2018 a 2022, conforme apresentado na Tabela 2.

Como o custo de tratamento é maior no primeiro ano, do que nos anos seguintes, os pacientes foram classificados em: pacientes novos; e pacientes em tratamento de manutenção. Foram considerados pacientes novos todos aqueles que começaram o tratamento em 2018 e os 3.419 pacientes referentes ao crescimento médio anual entre 2019 e 2022. Assumiu-se que 100% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, refratários ou com contra-indicações ao uso de ciclofosfamida (CCF) na indução ou que falharam à azatioprina (AZA) na manutenção são indicados para tratamento com derivados do ácido micofenólico.

Atualmente existem 3 apresentações de derivados do ácido micofenólico disponíveis no SUS: comprimido de 500mg de micofenolato de mofetila (MMF); comprimido de 180mg de micofenolato de sódio (MFS) e comprimido de 360mg de micofenolato de sódio. Os medicamentos são intercambiáveis, e a equivalência das doses é de 500mg de MMF para 360mg de MFS. Todas as apresentações estão incorporadas no Grupo 1A do CEAF. Os respectivos preços desses medicamentos, referente as últimas aquisições feitas pelo Ministério da Saúde, foram fornecidos pelo Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) e estão descritos na Tabela 3.



**QUADRO 4. VALORES CONSIDERADOS E RESPECTIVAS FONTES DOS DADOS NECESSÁRIOS PARA CALCULAR O NÚMERO DE PACIENTES ELEGÍVEIS PARA SIMULAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.**

Dado	Informação encontrada na literatura	Valor considerado
Pacientes com LES que sofrem de nefrite lúpica	Estudo realizado por Sassi et al. (2016)* acompanhou 598 pacientes em ambulatório no sul do Brasil e observou que 40,9% dos casos apresentaram acometimento renal.	40,9 %
Percentual de pacientes que não respondem ao tratamento com ciclofosfamida	O estudo Asperva Lupus Management Study** relatou que, em média, 53% dos pacientes responderam ao tratamento com ciclofosfamida (Isenberg et al., 2010)	47% (pacientes que não responderam ao tratamento com ciclofosfamida)
Percentual de pacientes que não respondem ao tratamento com azatioprina	O estudo de Dooley et al.(2011)*** relatou que 32% dos pacientes com nefrite lúpica falharam ao tratamento com azatioprina	32%

\* Sassi, R.H., Hendler, J.V., Piccoli, G.F. et al. Clin Rheumatol (2017) 36: 89. doi:10.1007/s10067-016-3478-4

\*\* David Isenberg, Gerald B. Appel, Gabriel Contreras, Mary A. Dooley, Ellen M. Ginzler, David Jayne, Jorge Sánchez-Guerrero, David Wofsy, Xueqing Yu, Neil Solomons; Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. Rheumatology (Oxford) 2010; 49 (1): 128-140. doi: 10.1093/rheumatology/kep346

\*\*\* Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N; ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med. 2011 Nov 17;365(2011):1886-95. doi: 10.1056/NEJMoa1014460.

Para tratamento da nefrite lúpica com os derivados do ácido micofenólico, considera-se os primeiros 6 meses de indução e o restante do período como tratamento de manutenção. A dose recomendada para o tratamento da nefrite lúpica é de 3 g/dia de MMF ou de 2.160 mg/dia de MFS por 6 meses na fase de indução e 2 g/dia de MMF ou 1.440 mg/dia de MFS na fase de manutenção que pode se estender por até 3 anos ou mais de acordo com as condições clínicas do paciente. De forma conservadora, para a estimativa do impacto orçamentário, assumiu-se que a fase de manutenção do tratamento se estenderia por até 4 anos e meio. A Tabela 4 apresenta os custos de tratamento calculados com base na posologia descrita para as 3 apresentações disponíveis.

**TABELA 2. ESTIMATIVA DE PACIENTES ELEGÍVEIS PARA TRATAMENTO COM DERIVADOS DO ÁCIDO MICOFENÓLICO ENTRE 2018 E 2022.**



População CEAF (A) (DATSUS)	População com nefrite lúpica (B) (40,9 % A)	Não respondedores a ciclofosfamida (C) (47%B)	Não respondedores a azatioprina (D) (32%(B-C))	Pacientes novos	Tratamento de manutenção	Total pacientes elegíveis (C+D)
36.129	14.777	6.945	2.506	9.451		9.451
39.547	16.175	7.602	2.743	894	9.451	10.345
42.966	17.573	8.259	2.980	894	10.345	11.240
46.385	18.971	8.917	3.218	894	11.240	12.134
49.804	20.370	9.574	3.455	894	12.134	13.028

**TABELA 3. PREÇOS DE AQUISIÇÃO DAS ÚLTIMAS COMPRAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE DOS DERIVADOS DO ÁCIDO MICOFENÓLICO, SEGUNDO APRESENTAÇÃO**

Apresentação	Valor
Micofenolato de mofetila 500mg	R\$ 0,45
Micofenolato de sódio 180mg	R\$ 1,99
Micofenolato de sódio 360mg	R\$ 3,98

**TABELA 4. CUSTO DE TRATAMENTO ANUAL POR PACIENTE, SEGUNDO APRESENTAÇÃO E POSOLOGIA DOS MEDICAMENTOS.**

Apresentação do medicamento	Nº comprimidos no 1ºAno de tratamento	Nº de comprimidos por ano na fase de manutenção	Custo anual por paciente no 1ºAno	Custo anual por paciente na fase de manutenção
Micofenolato de mofetila 500mg	1800	1440	R\$ 810,00	R\$ 648,00
Micofenolato de sódio 180mg	3600	2880	R\$ 7.164,00	R\$ 5.731,20
Micofenolato de sódio 360mg	1800	1440	R\$ 7.164,00	R\$ 5.731,20

Observou-se que existe uma diferença no custo de tratamento entre a apresentação de Micofenolato de mofetila 500mg quando comparada com as apresentações de Micofenolato de sódio 180mg e 360mg (Tabela 4). Assim, considerou-se realizar duas estimativas de impacto orçamentário, a primeira com o custo de tratamento do micofenolato de mofetila 500mg, e a segunda com o custo de tratamento do micofenolato de sódio 180mg e/ou 360mg. Com base nas informações apresentadas, calculou-se as duas estimativas de impacto orçamentário da incorporação dos derivados do ácido micofenólico para nefrite lúpica para os anos de 2018 a 2022 (Tabela 5).

**TABELA 5. RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM MICOFENOLATO DE MOFETILA 500MG E COM MICOFENOLATO DE SÓDIO 180MG E/OU 360MG, PARA 2018 A 2022.**

Ano	Impacto Orçamentário com micofenolato de mofetila	Impacto Orçamentário com micofenolato de sódio
2018	R\$ 7.655.379,29	R\$ 67.707.576,79
2019	R\$ 6.848.723,50	R\$ 60.573.154,54
2020	R\$ 7.428.259,56	R\$ 65.698.829,04



2021	R\$ 8.007.795,62	R\$ 70.824.503,53
2022	R\$ 8.587.331,69	R\$ 75.950.178,02
Total	R\$ 38.527.489,66	R\$ 340.754.241,91



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se eficácias semelhantes (semelhantes taxas de indução e manutenção da remissão da atividade de doença renal) entre o MMF e a CCF, o perfil do MMF e do MFS com menor índice de infecções, o perfil do MMF e do MFS com menor risco de induzir infertilidade (fator importante, visto que a maioria dos pacientes são mulheres em idade fértil), que atualmente existe melhor evidência com uso de MMF e MSF por período de até 10 anos de acompanhamento que avaliou melhor o efeito tardio do MMF sobre a função renal e a óbvia intercambialidade entre os derivados do ácido micofenólico (MMF e MFS), as evidências de eficácia (atividade de doença, função renal, morte) e segurança (infecções e infertilidade) endossam o MMF ou MFS como medicamentos alternativos para o tratamento da NL.

Apesar da equivalência clínica relatada, a análise de impacto orçamentário apontou resultados diferentes entre o MMF e MSF. No caso da incorporação apenas do MMF o impacto orçamentário seria de aproximadamente R\$ 7,7 milhões no primeiro ano e R\$ 38,5 milhões ao longo dos próximos cinco anos, enquanto caso fosse incorporado apenas o MSF o impacto orçamentário seria de aproximadamente R\$ 67,7 milhões no primeiro ano e de R\$ 340 milhões ao longo dos próximos cinco anos.

O uso do MMF ou MFS devem, portanto, ser considerado como opção, nos casos refratários ou com contra-indicações/contraindicações ao uso de CCF na indução ou que falharam à AZA na manutenção.

## 6. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, 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. Considerou-se a semelhança terapêutica entre micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio, sendo o primeiro cerca de 10 vezes mais barato que o segundo. Além disso, considerou-se a previsão de R\$ 10 milhões para o impacto orçamentário da incorporação do micofenolato de mofetila.



## 7. REFERÊNCIAS

1. Diretrizes Brasileiras de Glomerulopatias. Glomerulonefrites Secundárias. Nefrite Lúpica. J Bras Nefrol, 2005. 26(1) (S22-26).
2. Cameron, J.S., Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol, 1999. 10: p. 413-424.
3. Houssiau, F.A., C. Vscancelos, and D. Cruz, Immunosuppressive therapy in Lupus Nephritis. Arthritis Rheum, 2002. 46: p. 2121-2131.
4. Vilar, M.J. and E.I. Sato, Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). Lupus, 2002. 11(8): p. 528-32.
5. Sauma, M.F.L.C., N.A.C. Nunes, and L.F.M. Lopes, Estudo Retrospectivo das Manifestações Clínicas e Laboratoriais de 104 Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), em Belém, PA, Brasil (1990-1999). Revista Brasileira de Reumatologia, 2004. 44(3): p. 192-197.
6. Chahade, W.H., et al., Occasional series: Lupus Around the World: Systemic lupus erythematosus in São Paulo/Brazil: a clinical and laboratoy overview. Lupus, 1995. 4: p. 100-103.
7. Bezerra, E.L.M., et al., Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e Índice de Dano nos Pacientes com Diagnóstico Recente (\*). Revista Brasileira de Reumatologia, 2005. 45(6): p. 339-342.
8. Rocha, M.C.B.T., et al., Perfil demográfico, clínico e laboratorial de 100 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Estado da Bahia. Revista Brasileira de Reumatologia, 2000. 40(5): p. 221-230.
9. Sassi, R.H., et al., Age of onset influences on clinical and laboratory profile of patients with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol., 2016. 36(1): p. 89-95.
10. Hoff, L.S., et al., Risk factors for the development of chronic kidney disease in lupus nephritis: assessment of a retrospective cohort from a single tertiary center in southern Brazil. Clinical and experimental rheumatology, 2015. 33(3): p. S53-S53.
11. Monticielo, O.A., et al., Lúpus Eritematoso Sistêmico. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, 2014. 3: p. 353-382.
12. Bansal, V.K. and J.A. Beto, Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. Am J Kidney Dis, 1997. 29(2): p. 193-9.
13. Ginzler, E.M., Clinical trials in lupus nephritis. Curr Rheumatol Rep, 2001. 3(3): p. 199-204.
14. Hejaili, F.F., L.M. Moist, and W.F. Clark, Treatment of lupus nephritis. Drugs, 2003. 63(3): p. 257-74.
15. Pollak, V.E., Treatment of lupus nephritis. Nippon Jinzo Gakkai Shi, 1983. 25(7): p. 776-85.
16. Kimberly, R.P., et al., High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. Am J Med, 1981. 70(4): p. 817-24.
17. Austin, H.A., 3rd, et al., Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med, 1986. 314(10): p. 614-9.



18. Balow, J.E., Choosing treatment for proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2002. 46(8): p. 1981-3.
19. Borba, E.F., et al., Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2008. 48(4): p. 196-207.
20. Allison, A.C., Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*, 2005. 14 Suppl 1: p. s2-8.
21. Fulton, B. and A. Markham, Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs*, 1996. 51(2): p. 278-98.
22. Walsh, M., et al., Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. 2(5): p. 968-75.
23. Zhu, B., et al., Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. 22(7): p. 1933-42.
24. Moore, R.A. and S. Derry, Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*, 2006. 8(6): p. R182.
25. Bertsias, G.K., et al., Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*, 2012. 71(11): p. 1771-82.
26. Hahn, B.H., et al., American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. 64(6): p. 797-808.
27. Klumb, E.M., et al., [Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis]. *Rev Bras Reumatol*, 2015. 55(1): p. 1-21.
28. Mendoza-Pinto C, et al. Can we identify who gets benefit or harm from mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus? A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Feb 9. pii: S0049-0172(16)30337-7.
29. Palmer SC, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis*. 2017 Feb 20. pii: S0272-6386(17)30036-7.
30. Lee YH, et al. Comparative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, azathioprine, and cyclophosphamide as maintenance therapy for lupus nephritis : A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2016 Sep 8.
31. Singh JA, et al. 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.
32. Singh JA, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressive drugs and corticosteroids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*. 2016 Sep 13;5(1):155.
33. Singh JA, et al. Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016 Oct;43(10):1801-1815.





34. Lee YH, et al. Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Lupus*. 2015 Dec;24(14):1520-8.
35. Tian SY, et al. Immunosuppressive Therapies for the Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2015 Aug;42(8):1392-400.
36. Tian SY, et al. Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis. *J Rheumatol*. 2014 Oct;41(10):1998-2007.
37. Maneiro JR, et al. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):834-8.
38. Feng L, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2013 Feb;18(2):104-10.
39. Henderson LK, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jan;61(1):74-87.
40. Henderson L, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD002922.
41. Liu LL, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drugs*. 2012 Jul 30;72(11):1521-33.
42. Tamirou, F., et al., Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*, 2016. 75(3): p. 526-31.
43. Anutrakulchai, S., et al., A multicentre, randomised controlled study of enteric-coated mycophenolate sodium for the treatment of relapsed or resistant proliferative lupus nephritis: an Asian experience. *Lupus Sci Med*, 2016. 3(1): p. e000120.