



**ESTADO DE SANTA CATARINA**  
**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO– NAT-Jus/SC**  
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130  
**E-mail: nat@saude.sc.gov.br**

## **NOTA TÉCNICA nº 09/2018**

**Assunto: Micofenolato de Mofetil 500 mg**

**Nome: M. T. G., 39anos, Feminino**

**Processo nº: 5013115-65.2017.4.04.7208**

**Comarca/Subseção: Itajaí**

**Processo recebido em: 15/01/2018**

**Nota técnica emitida em: 18/01/2018**

O NAT-Jus/SC considera importante esclarecer que já emitiu um **Ofício de Devolução** para o caso da autora deste pleito (**Ofício nº 159/2017, Evento 6, OFIC1, Página 1, datada de 21/12/2017**), por meio do qual foram solicitados alguns esclarecimentos por parte do profissional médico que a assiste, para viabilizar a elaboração de uma nota técnica, tendo em vista a complexidade deste caso.

### **Metodologia de busca e análise da literatura:**

Em 15/01/2018, o Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário, doravante denominado NAT-Jus/SC, realizou buscas na base de dados Medline/Pubmed, utilizando a seguinte estratégia de busca: ("Mycophenolic Acid"[Mesh] or Mycophenolate Mofetil or Mofetil, Mycophenolate or Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester or Cellcept or Mycophenolate Sodium or Sodium Mycophenolate or Mycophenolate, Sodium or Myfortic or Mycophenolate Mofetil Hydrochloride or Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate) and ("Scleroderma, Systemic"[Mesh] or Systemic Sclerosis or Sclerosis, Systemic or Systemic Scleroderma)).

Além da referida base de dados, *Uptodate*, Diretrizes e Recomendações nacionais e internacionais também foram analisadas. Dentre as referências encontradas, foram selecionados para a elaboração desta nota técnica estudos de revisão sistemática e ensaio clínico randomizado, selecionados segundo critérios cronológico e de relevância para a problemática analisada, redigidos em inglês. **Relatórios de Recomendação** foram pesquisados nas seguintes agências recomendatórias: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - (CONITEC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

Os **alertas sanitários** foram pesquisados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA), *Health Canada*, *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) e *Therapeutic Goods Administration* (TGA).

Adicionalmente, foram consultadas as indicações previstas na bula, por meio do **número de registro** dos medicamentos nas agências regulatórias da Austrália (TGA), Brasil (ANVISA), Canadá (*Health Canada*), Estados Unidos (FDA), Reino Unido (*Electronic Medicines Compendium*) e União Europeia (EMA).

### **Classificação Internacional de Doenças**

Nota técnica nº 09/2018 NAT-Jus/SC de 18/01/2018



### **CID10 M34.0 – Esclerose Sistêmica Progressiva**

As doenças reumáticas, como a esclerose sistêmica (ES), são um grupo de doenças heterogêneas, cujo processo de evolução ocorre mediante processo inflamatório causado por desregulação do sistema imune. Estas doenças ainda não têm uma causa específica definida, e atualmente acredita-se na etiologia baseada em um processo multifatorial, com fatores genéticos, constitucionais e ambientais possivelmente associados. A ES, **doença que acomete a autora**, é uma doença difusa do tecido conjuntivo, caracterizada pela presença de autoanticorpos (anticorpos atuantes contra o próprio paciente) e caracterizada por graus variáveis de fibrose tecidual e vasculopatia de pequenos vasos. No Brasil, até o momento, não há dados disponíveis em relação à prevalência de ES. A ES ocorre em todas as faixas etárias, com pico de incidência entre os 35 e 50 anos, sendo 3 a 14 vezes mais comum em mulheres do que em homens. Além disso, apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade, com um risco de óbito 3,5 a 7 vezes maior do que o verificado na população em geral<sup>1,2</sup>.

As manifestações clínicas da ES são diversas, sendo as mais proeminentes anormalidades da circulação e o envolvimento de múltiplos sistemas, com destaque para a pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal, sendo a expressão fenotípica heterogênea e o prognóstico da ES determinados pelo acometimento visceral predominante. Devido a esta heterogeneidade, o tratamento da ES é difícil, incompleto e não curativo<sup>1,2</sup>. A doença pulmonar intersticial e a hipertensão arterial pulmonar são os principais tipos de envolvimento pulmonar e ocorrem em mais de 80% dos pacientes com ES. O envolvimento pulmonar supera o envolvimento renal como a causa mais comum de morte nos pacientes acometidos por ES, sendo descrito que os pacientes acometidos por problemas pulmonares têm um prognóstico pior do que aqueles que estão livres deste envolvimento<sup>2</sup>. A baixa prevalência e a evolução clínica variável da ES dificultam o estabelecimento de uma conduta terapêutica específica. Além disso, o tratamento varia conforme o órgão acometido, e conforme a presença ou não de doença ativa e reversível (inflamação ou vasoconstrição) ou de dano irreversível (fibrose ou necrose isquêmica)<sup>1</sup>.

**Consta nos autos processuais que a autora possui 39 anos de idade e, conforme descrito pelo médico assistente (Evento 1, RECEIT5, Página 2) apresenta Esclerose Sistêmica com quadro clínico atual de “...envolvimento cutâneo difuso, esofágico e pulmonar progressivo...”, que “...fez uso de corticoide e azatioprina sem resposta ao tratamento...” (Evento 11, OF&lacute;CIO/C1, Página1). Também consta no**



processo, prescrição do médico assistente (Evento 1, RECEIT5, Página 2) solicitando o medicamento micofenolato de mofetila 500 mg, na posologia três comprimidos, duas vezes ao dia, uso contínuo.

Histórico de solicitações do (a) paciente		
Possui investida no SUS via CEAF*?	Não ( ) Sim (X)	Sildenafil 25 mg
Possui investida judicial?	Não ( ) Sim (X)	Insulina Glargina (Lantus® Solostar®)

\*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.

Fonte: Sismedex e Mejud.

### Tecnologia Demandada

Resumo	
<b>Princípio ativo:</b> Micofenolato de Mofetila	<b>Forma farmacêutica:</b> comprimidos revestidos
<b>Nome comercial:</b> não especificado	<b>Concentração:</b> 500 mg
<b>Tempo de tratamento:</b> contínuo	<b>Posologia:</b> 3 comprimidos duas vezes ao dia
<b>Precisa de cuidados no armazenamento? (X) Não ( ) Sim, qual?</b>	
<b>Precisa de receituário de controle especial? (X) Não ( ) Sim, qual?</b>	

Fonte: Bula profissional do medicamento<sup>3</sup>, receituário médico anexada aos autos (fls. Evento 1, EXMMED11, Página 1).

O medicamento micofenolato de mofetila possui registro<sup>4</sup> vigente na ANVISA e indicações aprovadas em bula<sup>3</sup> para: a) profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos; b) profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico; c) profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático alogênico. A bula recomenda, ainda, o uso do micofenolato de mofetila em associação com a ciclosporina A e corticosteroides. Constam em bula, contraindicações a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao micofenolato de mofetila ou ao ácido micofenólico. Além disso, apresenta categoria de risco X na gravidez (potencial teratogênico e mutagênico), portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. É importante destacar que estas indicações também estão previstas nas agências regulatórias da Austrália<sup>5</sup>, Canadá<sup>6</sup>, Estados Unidos<sup>7</sup> Reino Unido<sup>8</sup> e União Europeia<sup>9</sup>.

Com relação ao mecanismo de ação, o medicamento micofenolato de mofetila é considerado um imunossupressor, com efeito inibidor não competitivo da enzima inosinomonofosfato-desidrogenase (IMPDH), uma enzima fundamental para o ciclo celular e



**ESTADO DE SANTA CATARINA**  
**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO– NAT-Jus/SC**  
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130  
**E-mail: nat@saude.sc.gov.br**

proliferação dos linfócitos T e B. A inibição desta enzima afeta a proliferação e diferenciação de linfócitos, uma das principais células de defesa envolvidas no processo de rejeição de órgãos em casos de transplantes, por exemplo. O medicamento age favorecendo a ação antiproliferativa de linfócitos no sangue, diminuindo também as chances de rejeição à transplantes<sup>10</sup>.

No Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a portaria conjunta nº 9 de 28 de agosto de 2017, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – PCDT da Esclerose Sistêmica<sup>11</sup>. Este PCDT preconiza, como opções terapêuticas, os medicamentos: ciclofosfamida, metotrexato, sildenafil, captopril, azatioprina, nifedipino, metoclopramida, omeprazol, prednisona e besilato de anlodipino, sendo a azatioprina, indicada para a redução da fibrose pulmonar e a ciclofosfamida para fibrose pulmonar e cutânea, **caso da autora**. O referido PCDT menciona que o medicamento micofenolato de mofetila tem sido uma possibilidade de tratamento para esta doença, tendo em vista os benefícios relatados em estudos e *guidelines*, contudo, não o recomenda em virtude dessa indicação não estar aprovada em bula pela ANVISA<sup>11</sup>.

Neste contexto, o NAT-Jus/SC julga relevante esclarecer que, considerando a patologia que acomete a autora, qual seja esclerose sistêmica, de acordo com o descrito no receituário pelo médico assistente (Evento 1, RECEIT5, Página 2) e, considerando o descrito na bula do medicamento, fica caracterizado o seu uso como de caráter *off label*, ou seja, sem indicação prevista em bula, caso a autora venha a ser contemplada com o fornecimento do medicamento pleiteado. No ano de 2005, a Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos da ANVISA publicou uma reportagem com intuito de esclarecer o conceito do uso *off label* de medicamentos, e que este Núcleo informa, conforme citação inclusa a seguir:

Cada medicamento registrado no Brasil recebe aprovação da ANVISA para uma ou mais indicações, as quais passam a constar na sua bula, e que são as respaldadas pela Agência. O registro de medicamentos novos e concedido desde que sejam comprovadas a qualidade, a eficácia e a segurança do medicamento, sendo as duas últimas baseadas na avaliação de estudos clínicos realizados para testá-lo para essas indicações. Quando um medicamento é aprovado para uma determinada indicação isso não implica que esta seja a única possível, e que o medicamento só possa ser usado para ela. Outras indicações podem estar sendo, ou vir a ser estudadas, as quais, submetidas a ANVISA quando terminados os estudos, poderão vir a ser aprovadas e passar a constar da bula. Uma vez comercializado o medicamento, enquanto as novas indicações não são aprovadas,

Nota técnica nº 09/2018 NAT-Jus/SC de 18/01/2018



**ESTADO DE SANTA CATARINA**  
**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO– NAT-Jus/SC**  
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130  
**E-mail: nat@saude.sc.gov.br**

seja porque as evidências para tal ainda não estão completas, ou porque a agência reguladora ainda as está avaliando, e possível que um médico já queira prescrever o medicamento para um seu paciente que tenha uma delas. Quando o medicamento e empregado nas situações descritas acima está caracterizado o uso *off label* do medicamento, ou seja, o uso não aprovado, que não consta da bula. O uso *off label* de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado. Há casos mesmo em que esta indicação nunca será aprovada por uma agência reguladora, como em doenças raras cujo tratamento medicamentoso só é respaldado por séries de casos. Tais indicações possivelmente nunca constarão da bula do medicamento porque jamais serão estudadas por ensaios clínicos. O que é uso *off label* hoje pode vir a ser uso aprovado amanhã, mas nem sempre isso ocorrerá. O que é *off label* hoje, no Brasil, pode já ser uso aprovado em outro país. O uso *off label* é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora, mas isso não implica que seja incorreto<sup>12</sup>.

A agência recomendatória do Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*) não emitiu nenhuma orientação de recomendação para o uso do micofenolato de mofetila na esclerose sistêmica. Porém em 2014, publicou um resumo completo de evidências sobre o uso do micofenolato para tratamento de esclerose sistêmica. Este resumo baseou-se em estudos observacionais tendo em vista que não havia ensaios clínicos controlados randomizados com micofenolato de mofetila na doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica, até a data da publicação do referido resumo. Os estudos observacionais incluídos nesse resumo sugerem que o micofenolato de mofetila pode estabilizar a função pulmonar, com base nos resultados orientados para a doença, como percentual de capacidade vital forçada. Contudo, a agência considerou que esses resultados apresentam evidências limitadas, tendo em vista a esclerose sistêmica ser uma doença rara, os estudos analisados incluírem um número reduzido de indivíduos, além de serem estudos de um único braço, abertos e sem grupo controle, o que sugere interpretação com cautela com relação aos mesmos<sup>13</sup>.

O NAT-Jus/SC considera importante esclarecer que as agências recomendatórias internacionais têm por objetivo a avaliação de tecnologias em saúde, a serem incorporadas ou não em seus respectivos sistemas de saúde, após avaliados e comprovados minuciosamente os perfis de eficácia, segurança e custo-efetividade destas tecnologias. **As recomendações emitidas por estas agências internacionais não são obrigatórias no**



**ESTADO DE SANTA CATARINA**  
**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO– NAT-Jus/SC**  
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130  
**E-mail: nat@saude.sc.gov.br**

**Brasil, entretanto, certamente descrevem informações complementares importantes visando garantir melhor eficácia e segurança terapêutica.** Estas agências inclusive são consideradas como referência internacional na área de avaliação de tecnologias em saúde, e por isso são citadas nos documentos elaborados pelo Núcleo, pois permitem **estabelecer elo criterioso entre a pesquisa científica e a formulação de políticas públicas de saúde**, esclarecendo e fundamentando decisões com o objetivo de torná-las mais legítimas e transparentes<sup>14</sup>.

A agência regulatória da Austrália (*Therapeutic Goods Administration - TGA*), em 2015, emitiu alerta sanitário para o risco de desenvolvimento de aplasia de células vermelhas em pacientes tratados com micofenolato em combinação com outros imunossupressores, por meio do qual recomendou que os profissionais de saúde considerem a redução da dose ou descontinuação do medicamento nesses casos. Além disso, há relato dos riscos de desenvolver hipogamaglobulinemia e bronquiectasias ou fibrose pulmonar. Ademais, há alerta referente ao risco de aborto espontâneo e elevada taxa de defeitos congênitos associado ao uso de micofenolato de mofetila e seu metabólito ativo ácido micofenólico<sup>15</sup>.

A agência regulatória do Canadá também emitiu alerta sobre risco de aplasia de células vermelhas puras em pacientes tratados com micofenolato de mofetila em combinação com outros imunossupressores<sup>16</sup>. A agência regulatória da União Europeia alertou para o risco aumentado de desenvolvimento de câncer, especialmente linfoma e câncer de pele, e também para o risco de defeitos congênitos e aborto espontâneo caso este medicamento seja utilizado por mulheres grávidas ou em idade fértil<sup>17</sup>. A agência regulatória dos Estados Unidos também emitiu alerta referente ao risco de desenvolvimento de aplasia de células vermelhas, relacionado ao uso do referido medicamento, bem como risco aumentado de infecções oportunistas, incluindo infecções pelo *Polyomavirus*, associado à nefropatia, e pelo vírus John Cunningham, associado a leucoencefalopatia<sup>18</sup>.

**Neste contexto, e caso a autora venha a ser atendida com o fornecimento do medicamento pleiteado, o NAT-Jus/SC sugere que os cuidados referentes à segurança do tratamento sejam estabelecidos por parte do profissional médico que assiste a autora.**

### **Saúde baseada em evidências**



**ESTADO DE SANTA CATARINA**  
**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO– NAT-Jus/SC**  
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130  
**E-mail: nat@saude.sc.gov.br**

Tashkin e colaboradores<sup>19</sup>, em 2016, realizaram um estudo randomizado, duplo cego, de dois braços, entre novembro/2009 a janeiro/2015, em 14 centros médicos dos Estados Unidos, com o **objetivo de comparar a eficácia e segurança do tratamento com micofenolato de mofetila (MFM) – administrado durante dois anos – e ciclofosfamida (CTX) oral – administrado por um ano, seguido de placebo por mais um ano, – em pacientes com ES com envolvimento pulmonar intersticial (ES-EPI) sintomático**. Foram selecionados para o estudo pacientes que apresentavam os seguintes critérios: ES definida com envolvimento cutâneo limitado (LES) ou difuso (DES); idade de 18 a 75 anos; capacidade vital forçada (CVF) <80%, mas  $\geq$  45% do valor previsto e reproduzível dentro de 10% na linha de base (mas  $\leq$ 85% previsto); dispneia de esforço  $\geq$  Grau 2 no componente magnitude de tarefa do índice de dispneia basal de Mahler (IDB); qualquer opacidade do vidro fosco (OVF) na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) associada a reticulações (fibrose) ou não; e o início de seu primeiro sintoma não-Raynaud de ES nos sete anos anteriores. Pacientes com ES-EPI que atenderam aos critérios de dispneia definida, função pulmonar e TCAR foram randomizados. O MFM (dose de 1.500 mg duas vezes ao dia) foi administrado por 24 meses em um braço e CTX oral (dose de 2,0 mg/kg/dia) administrado por 12 meses, seguido de placebo por 12 meses no outro braço do estudo. O desfecho primário, a alteração na capacidade vital forçada como porcentagem do valor normal previsto (CVF%), ao longo de 24 meses, foi avaliado. Foram randomizados 142 pacientes, sendo incluídos na análise 126 pacientes (63 MFM; 63 CTX) com estudos de TCAR basais aceitáveis e, pelo menos, uma medida de resultado. A interrupção prematura do tratamento se deu em maior número no grupo em tratamento de CTX (32 pacientes) em relação ao grupo tratado com MFM (20 pacientes), o abandono por falha no tratamento também foi maior no braço CTX (2 *versus* 0), e o tempo final do tratamento foi significativamente menor nos pacientes tratados com CTX. Ocorreram dois óbitos no grupo em tratamento com CTX, um óbito no grupo em tratamento com MFM e 13 óbitos (nove no braço CTX e quatro no braço MFM) em pacientes que já haviam interrompido o tratamento. Leucopenia (30 *versus* 4 pacientes) e trombocitopenia (4 *versus* 0 pacientes) ocorreram mais frequentemente no grupo tratado com CTX em comparação com MFM. Não foi encontrada diferença significativa quanto a eficácia e segurança entre os dois grupos de tratamento ao comparar o tratamento com MFM por 24 meses e CTX por 12 meses seguidos por placebo. Em análises pós-hoc com base no modelo conjunto, cada grupo de tratamento apresentou aumento significativo a partir da linha de base da CVF%, não apenas após 12 e 18 meses, mas também após 21 e 24 meses de terapia. Essas respostas ocorreram principalmente



entre 9 e 24 meses, apesar da interrupção do tratamento com CTX aos 12 meses. **Os autores concluíram que o tratamento de ES-EPI com MFM durante dois anos ou CTX por um ano resultou em melhorias significativas nas medidas pré-especificadas da função pulmonar, dispneia, imagem pulmonar e doença cutânea ao longo do curso de dois anos do estudo. Embora observado que o MFM foi melhor tolerado e associado a menor toxicidade, a hipótese de que teria maior eficácia do que o CTX aos 24 meses de tratamento não foi confirmada. Os autores também destacaram que essas descobertas suportam o potencial impacto clínico de CTX e MFM para ES-EPI progressivo, bem como a preferência atual pelo MFM devido ao seu melhor perfil de tolerabilidade e toxicidade. O Nat-Jus/SC destaca que o presente artigo apresentou conflito de interesse, por haver financiamento da indústria farmacêutica, e assim, sugere que tais dados sejam interpretados com cautela<sup>19</sup>.**

Omar, Alahmadi e Johnson<sup>20</sup>, em 2015, publicaram uma revisão sistemática com o **objetivo de avaliar os eventos adversos gastrointestinais do micofenolato de mofetila na esclerose sistêmica, e, secundariamente, avaliar outros eventos adversos e a eficácia do mesmo no tratamento da doença cutânea e pulmonar.** Os critérios utilizados para inclusão dos estudos nesta revisão sistemática foram: estudos observacionais revisados por pares e ensaios randomizados; informações sobre o uso de, pelo menos uma, dose de micofenolato de mofetila (MFM); 3) análise de eficácia ou resultados de efetividade ou eventos adversos, 4) idade superior ou igual a 18 anos. A análise de eficácia incluiu apenas estudos prospectivos e retrospectivos, com 10 ou mais pacientes. O desfecho primário avaliado foi a ocorrência de eventos adversos gastrointestinais após o início do uso do MFM ou piora após a exposição ao tratamento, o que incluiu náuseas, vômitos, distúrbios gastrointestinais, dor abdominal, diarreia e hemorragias gastrointestinais superiores e inferiores. Os desfechos secundários de segurança incluíram mielossupressão, infecção, malignidade, taxa de descontinuação com motivo (evento adverso ou falha) e morte ocorrida após o início do tratamento com MFM. Os resultados da eficácia secundária incluíram a pontuação de pele de Rodnan modificada (PPRM), capacidade vital forçada (CVF), capacidade de difusão de monóxido de carbono (CDMC), capacidade vital (CV) e mudanças em tomografia computadorizada (TC) de alta resolução. Todos os desfechos foram avaliados 3, 6, 9 e 12 meses após tratamento com MFM. Foram identificados 617 estudos, dos quais 21 preencheram os critérios de inclusão na análise, totalizando 487 pacientes que utilizaram MFM. A duração média de evolução da doença variou entre 0,8-14,1 anos. Foram



registradas 18 mortes e 90 eventos adversos não-letais. Os eventos adversos não-letais incluíram 43 (47,7%) eventos gastrointestinais, 34 (26%) infecções, 6 (5%) citopenias e 2 (2%) malignidades. Os eventos gastrointestinais mais comuns incluíram diarreia (n=18 (14%)), náuseas (n=12 (9%)) e dor abdominal (n=3 (2%)). A taxa de descontinuação do tratamento com MFM variou entre 8-40%. Sete estudos observacionais relataram melhora ou estabilização na CVF e cinco estudos relatam estabilização ou melhora no PPRM com o uso do MFM. **Os autores concluíram que os eventos adversos gastrointestinais associados ao MFM são comuns na ES, mas não graves o suficiente para impedir o seu uso. Os dados observacionais sugerem que o MFM pode ser efetivo na melhora ou estabilização do espessamento da pele e do envolvimento pulmonar.** Os autores relataram limitações do presente estudo, quais sejam a heterogeneidade no desenho do estudo e na seleção da amostra, a qual impediu a agregação de todos os dados em uma meta-análise; a alocação não aleatória de exposição ao micofenolato, potencialmente apresentando viés; a maioria dos pacientes tratados com micofenolato já haviam recebido tratamento prévio (citotóxico) ou estavam sob tratamento (corticosteroides ou outros imunossupressores) durante a terapia com micofenolato, assim é possível que as intervenções anteriores ou co-intervenções respondessem por alguns dos efeitos colaterais e/ou efeitos benéficos relatados e atribuídos ao uso do MFM<sup>20</sup>.

***Considerando a condição clínica descrita pelo médico assistente (Evento 1, RECEIT5, Página 2) da autora, qual seja esclerose sistêmica com envolvimento pulmonar intersticial (CID10 M34.0); considerando a existência de PCDT, no âmbito do SUS, para o tratamento da doença que acomete a autora, o qual prevê o uso de azatioprina e corticoides, tratamento já utilizado pela mesma sem resposta terapêutica; considerando a alternativa terapêutica ciclofosfamida, sem menção de utilização em relato do médico assistente, constante no âmbito do SUS por meio de PCDT para o tratamento da doença que acomete a autora; considerando o caráter de uso off label do micofenolato de mofetila para o caso concreto da autora; considerando que as agências recomendatórias internacionais até o momento não avaliaram a utilização do micofenolato de mofetila como opção de tratamento da esclerose sistêmica; com base nas plataformas que o Núcleo utiliza, os estudos de saúde baseada em evidências demonstraram que o micofenolato de mofetila, assim como a ciclofosfamida – opção terapêutica descrita em PCDT da doença, apresentam***



**ESTADO DE SANTA CATARINA**  
**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO– NAT-Jus/SC**  
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130  
E-mail: [nat@saude.sc.gov.br](mailto:nat@saude.sc.gov.br)

***potencial impacto clínico equiparável para esclerose sistêmica com envolvimento pulmonar intersticial; além disso, o micofenolato de mofetila apesar de ser considerado como indicação off label, conforme bulário da ANVISA, pode ser efetivo na melhoria e estabilização do espessamento da pele e do envolvimento pulmonar, além de apresentar melhor perfil de tolerabilidade e toxicidade na comparação com a ciclofosfamida. Tendo em vista que não foram esgotadas todas as possibilidades terapêuticas disponíveis no âmbito do SUS para a patologia que acomete a autora, o NAT-Jus/SC esclarece que cabe ao médico assistente avaliar a possibilidade de utilização da ciclofosfamida, elencada no PCDT da Esclerose Sistêmica. O NAT-Jus/SC sugere que, caso a autora venha a ser contemplada com o medicamento pleiteado, que o médico assistente esclareça junto à mesma, as contraindicações e riscos, bem como os efeitos colaterais comumente relacionados ao tratamento com o micofenolato de mofetila, e descritos ao longo desta Nota Técnica.***

#### **Referências:**

1. Brasil. Comissão de Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Portaria nº 09, de 28 de agosto de 2017. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-Esclerose-Sistematica.05-09-2017.pdf>. Acesso em: 15/01/2018.
2. Varga, J. Overview of the clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. UpToDate. Last updated: last updated: Jan 06, 2017. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemic-sclerosis-scleroderma-in-adults?search=overview-of-the-clinicalmanifestations-of-systemic-sclerosis-scleroderma-in-adults&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemic-sclerosis-scleroderma-in-adults?search=overview-of-the-clinicalmanifestations-of-systemic-sclerosis-scleroderma-in-adults&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2). Acesso em: 15/01/2018.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário Eletrônico. Bula do Profissional. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22270432017&pIdAnexo=10246834](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22270432017&pIdAnexo=10246834) Acesso em: 15/01/2018.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta Medicamentos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351404578201256/?nomeProduto=micofenolato%20de%20mofetila> Acesso em: 15/01/2018.
5. Austrália. Therapeutic Goods Administration -TGA. Disponível em: <https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=mycophenolate+mofetil&collection=tga-artg> Acesso em: 15/01/2018.
6. Canadá. Health Canada. Disponível em: <https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=1921&query=mycophenolate%20mofetil> Acesso em: 15/01/2018.
7. Estados Unidos. Food and Drug Administration -FDA. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=065413> Acesso em: 15/01/2018.
8. Reino Unido. Electronic Medicines Compendium – EMC. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5955>. Acesso em: 15/01/2018.
9. União Europeia. European Medicines Agency. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000082/human\\_med\\_000688.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000082/human_med_000688.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Acesso em: 15/01/2018.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22270432017&pIdAnexo=10246827](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22270432017&pIdAnexo=10246827). Acesso em: 15/01/2018.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas PCDT. Portaria Conjunta nº 9, de 28 de agosto de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/05/Protocolo-Clinico-e-Diretrizes-Terapeuticas-da-Esclerose-Sistematica.05-09-2017.pdf>. Acesso em: 15/01/2018.



**ESTADO DE SANTA CATARINA**  
**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO– NAT-Jus/SC**  
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130  
**E-mail: nat@saude.sc.gov.br**

12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos. 2005. Disponível em: < [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro\\_offlabel.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm) >. Acesso em: 16/01/2018.
13. Reino Unido. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom32/chapter/full-evidence-summary#context-and-estimated-impact-for-the-nhs-2>. Acesso em: 16/01/2018.
14. Novaes HMD, Soárez, PC. Organizações de avaliação de tecnologias em saúde (ATS): dimensões do arcabouço institucional e político. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 32 Sup 2:e00022315, 2016.
15. Austrália. Therapeutic Goods Administration TGA. Disponível em: <<https://www.gov.au/drug-safety-update/mycophenolate-mofetil-cellcept-and-mycophenolic-acid-risk-of-hypogammaglobulinaemia-and-risk-of-bronchiectasis>>. Acesso em: 16/01/2018.
16. Canadá. Health Canada. Disponível em: <[http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2009/14536a-eng.php?\\_ga=2.202839185.1092321659.1516118010-2038976977.1504127332](http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2009/14536a-eng.php?_ga=2.202839185.1092321659.1516118010-2038976977.1504127332)>. Acesso em: 16/01/2018.
17. European Medicines Agency. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000082/human\\_med\\_000688.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000082/human_med_000688.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Acesso em 16/01/2018.
18. Food And Drug Administration. FDA. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/apletter/2010/050791s011ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apletter/2010/050791s011ltr.pdf). Acesso em: 16/01/2018.
19. Tashkin DP *et al*. Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma-related Interstitial Lung Disease: Scleroderma Lung Study II (SLS-II), a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2016 September ; 4(9): 708–719. doi:10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
20. Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and Effectiveness of Mycophenolate in Systemic Sclerosis. A Systematic Review. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0124205 May 1, 2015.

**Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário**

NAT-Jus/SC

Portaria nº 643, de 12/07/2017

Convênio JF/SES/SC nº 04/2017