



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario)

**Micofenolato de mofetilo oral para uso en
esquema de inducción de pacientes adultos
con nefritis lúpica clase III – IV y V.**

Reporte No. 9

Diciembre 2020

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Echeverry-Coral, Sandra Johanna. Bacterióloga. Especialista en Bioquímica Clínica. Magister en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Revisores

Velandia María Constanza. Química Farmacéutica. MSc Efectividad Clínica. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

León Guzmán Érika. Odontóloga. Especialista en epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de actualización de metodologías que contribuyan a la reglamentación e implementación de políticas, planes y programas relacionados con tecnologías en salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 568 de 2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores. Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación,

copiar, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

El desarrollo de este estudio técnico se limita al análisis de la nominación como esta fue publicada por el Min Salud, y se circunscribe al estudio de los criterios por los cuales la tecnología fue nominada.

Citación

Echeverry-Coral SJ. Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario) Micofenolato de mofetilo oral para uso en esquema de inducción de pacientes adultos con nefritis lúpica clase III – IV y V.

Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Micofenolato de mofetilo oral para uso en esquema de inducción de pacientes adultos con nefritis lúpica clase III – IV y V.

1. Descripción del medicamento

Principio activo del medicamento: micofenolato de mofetilo

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Concentración: 500mg

Vía de administración: oral

Indicación INVIMA: el micofenolato de mofetil está indicado en combinación con ciclosporina y corticosteroides para la profilaxis del rechazo del trasplante en pacientes agudos sometidos a trasplante allogénico, cardíaco, hepático y trasplantes renales.

Uso UNIRS: nefritis lúpica clase III, IV y V en adultos

2. Pregunta de investigación

¿Es el micofenolato de mofetil oral, efectivo y seguro para esquema de inducción de nefritis lúpica clase III, IV y V en pacientes adultos?

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de nefritis lúpica clase III, IV ó V que requieran esquema de mantenimiento.
Intervenciones	Micofenolato de mofetilo
Comparador	Manejo estándar o los reportados en la literatura Ciclosfosfamida
Desenlaces	Los reportados en la literatura <ul style="list-style-type: none"> • Valores de creatinina, valores de proteinuria, valores de tasa de filtración glomerular. • Remisión completa o parcial, recaídas, recurrencia de enfermedad, sobrevida libre de eventos, tiempo de recaída. • Eventos adversos: infecciones, síntomas gastrointestinales, muerte.

3. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada, donde se incluyeron revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) con y sin metanálisis y en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados en los últimos 5 años. Se realizó una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Library, Epistemonikos), y búsqueda de literatura gris (Open gray y Google).

Una vez realizado este paso, la selección de los artículos incluidos, en dos pasos: tamización por título y abstract y lectura por texto completo siguiendo criterios de elegibilidad predefinidos. Finalmente, se realizó una síntesis cualitativa de los hallazgos obtenidos de la revisión.

La búsqueda identificó 231 artículos, los cuales fueron cargados en el software Rayyan, los duplicados fueron eliminados y posteriormente, se realizó la selección de los artículos de forma pareada e independiente por dos investigadores, en dos pasos: tamización por título y abstract y lectura por texto completo siguiendo criterios de elegibilidad predefinidos. Finalmente, se realizó una síntesis cualitativa de cada uno de los documentos incluidos en la revisión. Ver anexo 1.

4. Resultados

Síntesis de la evidencia

Mok et al, (2017) (1), realizó un ensayo clínico aleatorizado, con registro NCT00371319 e incorporó 150 pacientes de nacionalidad china, los cuales tenían lupus erimatoso sistémico (LES) activo con nefritis lúpica grados III – V confirmada por biopsia renal. Este ensayo tuvo como objetivo comparar la eficacia de micofenolato de mofetilo (MMF) y tacrolimus (TAC) empleados como terapia de inducción. Los pacientes incluidos en el grupo de MMF (n=76), recibieron una dosis de 2 g/día inicialmente, aumentado hasta 3g/día si la respuesta clínica fue subóptima en el tercer mes, y en dos dosis divididas a los 6 meses; por su lado, los pacientes en el grupo TAC (n=74) recibieron dosis de 0,1 mg/kg/día en dos dosis divididas durante 6 meses y fue reducido a 0,06 mg/kg/día si la respuesta clínica fue satisfactoria en el tercer mes. La proporción de pacientes que logró una respuesta renal completa (RC) a los 6 meses, fue el desenlace primario; como desenlaces secundarios, se tuvieron en cuenta las tasas de respuesta parcial (RP), la falta de respuesta (NR) a los 6 meses, la tasa de insuficiencia renal durante la fase de mantenimiento y el resultado compuesto del deterioro de la función renal (disminución de la depuración de creatinina en $\geq 30\%$ o progresión a enfermedad renal crónica (ERC) etapa 4 o 5 (es decir, depuración de creatinina < 30 ml / min) o mortalidad a lo largo del tiempo. Los resultados que arrojó este estudio fueron una respuesta renal y cambio en la actividad de la enfermedad del LES a los 6 meses con mejora significativa en proteínas urinarias / creatinina, albúmina sérica, serología de lupus (C3, título anti-dsDNA), puntajes en SELENA-SLEDAI renal y extrarenal y perfil lipídico en ambos grupos de pacientes ($p < 0,001$). Los cambios en la depuración de creatinina fueron mejores en pacientes del grupo MMF ($p < 0,001$). La respuesta completa (RC) a los 6 meses se observó en el 59% de los pacientes en el grupo de MMF y en el 62% de los pacientes en el grupo TAC (diferencia del 3%; IC95%: -12% a 18%). El subgrupo de análisis con NLM (nefritis lúpica

membranosa) mostró un cambio en proteínas urinarias / creatinina y depuración de creatinina (a los 6 meses) con mayor mejora en el grupo TAC que en el grupo MMF, y la RC o la recuperación parcial (RP) analizadas en conjunto fueron del 100% para grupo TAC versus 75% en el grupo MMF ($p = 0,09$). La evaluación de seguridad mostró que a los 6 meses los episodios infecciosos se desarrollaron con mayor frecuencia (9,2%) en pacientes tratados con MMF ($p = 0,53$) y fueron principalmente, infección por herpes zóster (18% en grupo MMF y 3% en grupo TAC; $p = 0,003$). Otros eventos observados fueron la diarrea, que se presentó también con mayor frecuencia en el grupo MMF, la alopecia, diabetes mellitus, calambres en las piernas y síntomas neurológicos (temblor) que fueron más frecuentes en grupo TAC. La muerte se presentó en el grupo MMF y fue debida a un proceso de sepsis no controlado. Este ensayo muestra de MMF no fue superior a TAC en terapia de inducción cuando se mezcla con altas dosis de corticosteroides en la terapia de inducción. El MMF parece ser menos eficaz para reducir la proteinuria en la nefritis lúpica membranosa (NLM) pura, sin embargo, este dato se debe interpretar con cautela, dado que el tamaño de la muestra de este subgrupo no tenía poder para detectar una diferencia entre MMF y TAC. La principal limitación de este estudio fue el diseño open label; la definición de RC con proteinuria de <1 g/día cuando el estudio fue diseñado (una década) dado que estaba un poco fuera de la recomendación reciente (proteinuria $<0,5$ g/día con normal o casi normal función renal), adicionalmente, el nivel mínimo de ácido micofenólico para la titulación de la dosis de MMF podría haber minado su eficacia en comparación con el TAC. Es importante tener en cuenta que los resultados de este estudio no se pueden extrapolar a otras poblaciones étnicas, pese a ello, este es el estudio al momento de realización, más grande que mostró la no superioridad de MMF sobre TAC para la terapia de inducción de pacientes con NL activa (1).

Mendonca S, et al (2017) (2), por medio de un estudio prospectivo, aleatorizado, open-label, incluyeron 18 pacientes de origen indio en el grupo que recibió micofenolato de mofetilo (MMF) y 22 en el grupo que recibió ciclofosfamida intravenosa (CyCi.v) con el objeto de comparar los dos medicamentos con respecto a la tasa de respuesta y perfil de eventos adversos cuando estos medicamentos son empleados como terapia de inducción en pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica (NL) confirmada con por biopsia. La distribución de creatinina sérica basal, tasa de filtración glomerular (TFL), albúmina sérica y valores de complemento sérico C3 fueron similares entre los grupos de MMF y CyP. Los valores de proteínas en orina de 24 horas, fueron más altas en grupo de MMF ($2,81 \text{ g} \pm 3,2$) frente a grupo CyP ($P = 0,126$) y los tipos patológicos basales, activos y crónicos, así como el índice de actividad de la enfermedad LES fueron comparables entre los dos grupos. A los 6 meses de seguimiento, el resultado primario (respuesta a terapia) fue mayor en el grupo MMF (88,24%) que en el grupo CyS (86,95%); la remisión completa fue en el 52,94% en el grupo MMF y 11 de 23 pacientes (47,82%) en el grupo CyP, ($P = 0,861$) y la remisión parcial fue de 35,30% en el grupo MMF y 39,13% en el Grupo CyP, ($P = 1.000$). Al valorar los resultados del índice SLEDAI, este fue mayor en el grupo de MMF. La valoración de seguridad, evidenció la presencia de diarrea, náuseas, vomito, tos, tuberculosis, herpes zoster, anemia, e infección tracto urinario. El presente estudio permite concluir que los pacientes de la India, tienen una muy buena respuesta al MMF o al CyP durante la terapia de inducción de NL y que MMF es tan bueno como i.v. CyP en la terapia de inducción de LN leve a moderada. Los autores de este estudio sugieren una mayor investigación y que el comparador empleado en este estudio, puede ser una buena alternativa teniendo en cuenta aspectos de rentabilidad, educación, factores socioeconómicos, y del período prolongado requerido para obtener un resultado favorable

en esta enfermedad. Estos resultados, también promueven la idea de la necesidad de un estudio más grande que evalúe el efecto de los dos medicamentos, ya que India es un país con diversidad racial, socioeconómica y cultural amplia, y extrapolar los estudios de un solo centro pueden ser engañosos (2).

Tang KT, et al (2018) (3), realizaron una RSL y metanálisis en red que incluyó ensayos controlados aleatorizados (n=6), ensayos controlados (n=1) y estudios de cohorte (n=1), los cuales evaluaron un total de 5 estudios con 107 pacientes para uso de micofenolato de mofetilo (MMF) con terapia de inducción en nefritis lúpica membranosa (clase V). El desenlace primario evaluado fue la remisión completa (RC) y como desenlaces secundarios se tomaron datos tales como RC más remisión parcial (RP) y disminución de la proteinuria y cambio de creatinina sérica o tasa de filtración glomerular (TFG). La seguridad fue evaluada con registros de la tasa de infección y otros eventos adversos que reportaran los estudios, así como la tasa de mortalidad. Los resultados muestran que MMF es más efectivos en la inducción de RC en comparación con corticosteroides (CS), de igual manera, se observó que es más efectivo en la inducción de RC + RP en comparación con CS. Se observó una tendencia alta en la tasa de eventos adversos en pacientes que recibieron terapia de inducción con MMF que en los usuarios de CS, (14% en 1 estudio a las 96 semanas y 79% a las 24 semanas en 2 estudios). Los eventos principalmente fueron infección urinaria, tuberculosis, herpes zoster, y diarrea. La muerte solo se presentó en 1 caso en el grupo que recibió MMF. Los autores de este estudio concluyen que MMF ocupó el primer lugar en la probabilidad de RC y tasa de infección. La clasificación de probabilidades realizada sugiere que es potencialmente es uno de los inmunosupresores más eficaz utilizados en la terapia de inducción en la población de estudio. Sin embargo, algunos de los estudios incluidos poseen un alto riesgo de sesgo en algunos dominios, y las tasas de infección también son más altas para MMF y CNI. Los autores informan que el MMF (un potente inhibidor de la proliferación de linfocitos) inicialmente fue empleado para suprimir rechazo después del trasplante de órganos, pero también ha sido recomendado como tratamiento inicial para nefritis lúpica membranosa según directrices EULAR y ACR, y los resultados de este estudio están de acuerdo con esa recomendación, mostrando que el MMF es un inmunosupresor eficaz en el logro de RC o RC + RP en pacientes con glomerulonefritis membranosa (clase V). En conclusión, los resultados mostraron que MMF es más eficaz en pacientes con nefritis lúpica membranosa con respecto a la inducción de RC en comparación con CYC (3).

El ensayo clínico controlado aleatorizado, prospectivo, open label, con registro (NCT03200002) realizado por Sedhain A, et al (2018) (4) incorporó un total de 53 pacientes, de los cuales 42 completaron el estudio en donde se comparó la eficacia y seguridad del micofenolato de mofetilo (MMF) (n=25) administrado en bajas dosis versus ciclofosfamida (CYC) (n=24) en pacientes con nefritis lúpica (NL) de grado III, V y/o V, provenientes de un solo centro y de origen nepalí. Este estudio evaluó como desenlaces primarios, la respuesta al tratamiento, definida como: disminución de la proteinuria, reducción de proteína total urinaria 24 h (PTU) a menos de 3,5 g en pacientes con proteinuria basal en rango nefrótico (PTU de $\geq 3,5$ g) o disminución de la PTU en $> 50\%$ en pacientes con proteinuria subnefrótica (PTU $< 3,5$ g); o estabilización ($\pm 25\%$) o reducción de la creatinina sérica y aumento de la tasa de filtración glomerular (TFG) desde el valor de referencia. El retorno de la creatinina sérica a niveles basales y una disminución de las proteínas totales en orina de 24h a menos de 500 mg fue el desenlace secundario evaluado. Los resultados mostraron una creatinina sérica media de $1,47 \pm 1,05$ mg / dL, siendo el grupo de CYC el que tuvo valores más elevados frente al grupo de MMF y la tasa de filtración glomerular (TFG) fue mayor en el grupo MMF (fue $64,42 \pm$

25,21 ml / min), los resultados a los tres y seis meses mejoraron en ambos grupos pero hubo mejor respuesta en el grupo CYC, aunque estos resultados no presentaron diferencias significativas entre los grupos. La actividad de la enfermedad medida mediante el índice SLEDAI fue más elevado en el grupo CYC, pero mejoraron significativamente después del tratamiento, aunque se observó una mejor rendimiento en el grupo de MMF; por otro lado, el índice de actividad medio y de cronicidad fueron más altos en el grupo de MMF. Las tasas de respuesta al tratamiento y a la remisión renal completa evaluadas a los 3 meses ($p=0,454$) y 6 meses ($p=0,572$) no presentaron diferencias significativas. El tiempo promedio para alcanzar el desenlace primario no mostró diferencias significativas entre los grupos ($p=0,610$) al igual que el tiempo para alcanzar los desenlaces secundarios ($p=0,817$), pero fue más corto en el grupo de MMF. Con relación a la seguridad del MMF, los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo CYC (47,61%) y estuvieron conformados por dolor de cabeza ($p=0,778$), dolor de cuello, ($p=0,887$), infecciones (tracto urinario ($p=0,796$), herpes zoster ($p=0,337$) e infección del pecho ($p=0,328$)). En este ensayo la eficacia y seguridad de bajas dosis de MMF, se comparó con la dosis diaria objetivo de 1,5 g / d con CYC administrada con pulso intravenoso en la fase de inducción de la terapia de NL. Las tasas de respuesta al tratamiento y remisión completa, así como las tasas de eventos adversos fueron comparables en los dos grupos. La comparación de las medidas de eficacia a los 6 meses de seguimiento del estudio mostró un mejor resultado en MMF, aunque no fue significativo. La evaluación de los desenlaces secundarios fue igual en ambos grupos, pese a que la función renal fue peor en el grupo de CYC. Este estudio aunque con baja de dosis de MMF se logró una buena tasa de respuesta estadísticamente aunque no significativa a nivel estadístico. Teniendo en cuenta que este estudio fue realizado en un único centro, con población nepalí y con un corto periodo de seguimiento, los resultados necesitan validarse con un gran estudio multicéntrico y con mayor tiempo de seguimiento (4).

Kamanamool N, et al (2018) (5) mediante un ensayo controlado, aleatorizado, multicéntrico, paralelo, open label con registro NCT01580865, evaluaron 84 pacientes adultos con enfermedad activa, biopsia positiva para Clase III, IV o V con (ANA) o (anti-dsDNA) positivos, con el objetivo de determinar la diferencia en la severidad de la enfermedad mediante el índice SLEDAI-K2 y comparando micofenolato de mofetilo (MMF) contra tacrolimus (TAC). Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos para recibir el tratamiento de inducción, en el grupo de MMF ($n=42$), los pacientes recibieron una dosis inicial de 500 mg dos veces al día (para pacientes > 50 kg y tasa de filtración glomerular (TFG) > 60 ml/min) durante dos semanas; luego 750 mg dos veces al día en pacientes con NL que pesan menos de 50 kg, o 1000 mg dos veces al día en pacientes con NL que pesen 50 kg o más; por otro lado, en el grupo de TAC ($n=41$) los pacientes recibieron una dosis de 0,1 mg/kg/ día dividida en dos dosis diarias, a intervalos de 12 horas, y la dosis fue titulada para lograr concentraciones mínimas en sangre de 6-10 ng/ml en el primer y segundo mes y luego 4 a 8 ng/ml. El desenlace primario fue actividad de la enfermedad sistémica medido con el índice SLEDAI-2K a los seis y 12 meses, y los resultados secundarios incluyeron SLEDAI renal, SLEDAI no renal, SLEDAI-2K modificado, SLEDAI de inmunidad y remisión de la actividad de la enfermedad. En los dos grupos, el SLEDAI-2K mejoró a los 2, 4, 6 y 12 meses ($p < 0,001$), en el grupo MMF, el SLEDAI-2K medio disminuyó de 11,6 \pm 4,8 a 6,3 \pm 3,9 post terapia de inducción y en el grupo TAC de 9,0 \pm 3,7 a 6,3 \pm 5,1 después de la terapia de inducción. El SLEDAI-2K en el grupo TAC fue más alto que en el grupo MMF a los 4 meses ($p=0,005$) y a 12 meses ($p < 0,001$) después de análisis ajustado. El SLEDAI renal y SLEDAI modificado tuvieron un patrón

similar, en ambos disminuyeron a los 2, 4, 6 y 12 meses ($p < 0,001$). Después de ajustar por SLEDAI basal, SLEDAI renal en el grupo TAC fue más alto que en el grupo MMF a los cuatro meses ($p=0,016$) y 12 meses ($p=0,003$). El SLEDAI no renal y SLEDAI de inmunidad (después de ajuste por el basal) fue similar en ambos grupos durante la terapia de inducción. El SLEDAI-2K en el grupo TAC fue más alto que en el grupo MMF a los 4 meses ($p=0,005$) y 12 meses ($p < 0,001$), después de análisis ajustado. Este estudio, muestra que la actividad de la enfermedad, la tasa de remisión y el tiempo hasta que esta se resolvió, fueron similares en los grupos de estudio y que en el grupo MMF el SLEDAI de inmunidad disminuyó durante el período de inducción. Sin embargo, las puntuaciones a los 12 meses no fueron muy diferentes a las del inicio. Ambos grupos (TAC y MMF) mostraron una respuesta terapéutica similar para inducción, con completa remisión renal en pacientes con NL clase III-V, adicionalmente el PU-CR mejoró significativamente durante la terapia de inducción. La muerte y los eventos adversos se presentaron en igual proporción en ambos grupos pero no se pudo establecer si fueron en la etapa de inducción. En general ambos grupos evaluados presentaron un comportamiento similar (5).

Jiang YP, et al (2020) (6) evaluaron la eficacia y seguridad del micofenolato de mofetilo (MMF) frente a ciclosporina (CYC) en la terapia de inducción en pacientes con nefritis lúpica (NL), con grados III-V confirmado por biopsia, mediante una RSL con metanálisis que incorporó 18 estudios (ECAs) que evaluaron a 826 pacientes de origen asiático y 1164 pacientes de origen caucásico. Se evaluaron como desenlaces primarios la respuesta en los niveles de proteínas urinarias, creatinina sérica y fracción sérica C3 del complemento. La remisión completa, y las infecciones, leucopenia, trastornos menstruales y digestivos como diarrea, náuseas y vómitos, fueron evaluados como desenlaces secundarios. Los resultados permitieron evidenciar que MMF fue superior a CYC en incrementar los niveles de la fracción sérica C3 del complemento (DME = 0,475, IC95%:0,230-0,719) y en el logro de remisión completa (RR = 1,231, IC95%:1,055–1,437). El análisis de subgrupos mostró que fue en pacientes asiáticos, más que en pacientes caucásicos, donde el MMF no ejerció un mejor efecto en la reducción del nivel de proteína en la orina, que CYC (DME en CYC = 0,405, IC95%: 0,081-0,730). Adicionalmente, en pacientes con nivel inicial de proteínas en orina inferior a 4 g/día, el efecto de MMF no fue mejor que el de CYC (DME CYC= 0,303, IC del 95% (0,014–0,591)], aunque no hubo diferencia entre los 2 fármacos cuando el nivel de proteínas en orina fue ≥ 4 g/día ($p = 0,599$). No hubo diferencias significativas entre MMF y CYC en la mejora de la creatinina sérica (DME = 0,090, IC del 95% (0,060–0,239). En temas de seguridad, el metanálisis mostró que MMF fue superior a CYC en la disminución de la infección en pacientes caucásicos (RR = 0,727, IC 95%: 0,532-0,993), lo que reduce el riesgo de leucopenia y anomalías menstruales en pacientes asiáticas y reduce la frecuencia de los síntomas gastrointestinales (RR = 0,639, IC del 95% (0,564–0,724), independientemente de la raza. Es importante al momento de interpretar los resultados de este metanálisis, tener en cuenta las deficiencias que presentó y que básicamente son debidas a diferentes causas que se exponen a continuación. El variado número de pacientes que incluyeron los estudios empleados, contribuye a cierto sesgo cuando se combinan tamaños de muestra grande y pequeños, debido a la mayor representatividad de grandes muestras de datos. Por otro lado, la diferencia de características de los pacientes estudiados, los diferentes planes de terapia y los diseños de los ensayos pueden conducir a un alto grado de heterogeneidad como la que se reportó en este estudio. Finalmente, los tiempos de administración de medicamento y de seguimiento pueden afectar los resultados del metanálisis. Teniendo en cuenta las limitaciones descritas, los autores de este estudio

informan que se requieren ensayos controlados doble ciego para confirmar aún más los resultados presentados y dar una dirección precisa para la práctica. Los autores concluyen que el uso de MMF es una buena opción para pacientes con NL en edad reproductiva, con valores de complemento sérico C3 bajos y con susceptibilidad a infecciones y a problemas gastrointestinales. Los resultados de desenlaces secundarios evaluados en este estudio permiten inferir que la raza es un aspecto que se debe considerar al elegir el medicamento que va a ser empelado, con el objeto de reducir los efectos secundarios (6).

Mok, CC et al (2020) (7) en un ensayo clínico aleatorizado reportó desenlaces como la incidencia de exacerbaciones renales (proteinuria, nefríticas), no renales (disminución de la TFG $\geq 30\%$), la progresión a enfermedad renal crónica (ERC) estadio 4/5 (TFG <30 mL/min) y la mortalidad a 10 años en 150 pacientes con nefritis lúpica que fueron tratados ya sea con micofenolato de mofetilo (MMF) o tacrolimus (TAC). La tasa de respuesta completa (RC): fue de 59% en el grupo MMF mientras que en el grupo TAC fue del 62% a los meses (diferencia: 3% (-12% a 18%); $p = 0,71$). El tiempo medio de seguimiento fue $118,2 \pm 42$ meses; en este periodo se observó que las exacerbaciones renales en el grupo MMF fueron proteinúricas en el 34% comparadas contra el 53% en el grupo TAC ($p = 0,02$), y nefríticas en 37% de los pacientes versus 37% en el otro grupo. Por otro lado, la exacerbaciones renales fueron vistas en el (57%) pacientes tratados con MMF (0,11 / paciente año) y en el 62% de los pacientes tratados con TAC (0,12 / paciente año; ($p = 0,23$). Con relación a efectos adversos, la proporción de pacientes que acumularon nuevos daños orgánicos con el tiempo no fue significativamente diferente entre grupos (45% versus 47%; $p = 0,75$). La incidencia acumulada de un resultado compuesto de disminución de TFG $\geq 30\%$, progresión en estadio 4/5 de ERC o muerte a los 5 y 10 años fue del 24% y 33% en los pacientes tratados con MMF, y del 17% y 33%, respectivamente, en los tratados con TAC ($p = 0,90$). Este ECA fue el primer estudio que tuvo el poder adecuado para probar, tras un seguimiento de 10 años, que MMF no es superior a TAC al ser empleado como terapia de inducción de nefritis lúpica, haciendo valoraciones en términos de exacerbaciones renales y deterioro de la función renal. La preservación similar de la función renal entre los dos grupos a los 10 años sugiere que el retratamiento de los brotes renales en ambos grupos fue igualmente eficaz (7).

5. Agencias sanitarias

Food & Drug Administration (FDA)

En consulta realizada el 03 de diciembre de 2020 a través de la página web de la Food & Drug Administration, el MMF no tiene uso designado de medicamento huérfano en el mantenimiento de nefritis lúpica (8). **En revisión en la plataforma UpToDate (Lexicomp), de Estados Unidos en la sección Drug Information se reconoce el medicamento Micofenolato mofetil como uso “off label” en pacientes con nefritis lúpica en inducción**-por vía oral, así:

Inducción: 1 g dos veces al día durante 6 meses en combinación con un glucocorticoide o 2 a 3 g diarios durante 6 meses en combinación con glucocorticoides (9).

En consulta realizada el 4 de diciembre de 2020 en la página web de la Food & Drug Administración (10), en la sección Drugs y subsecciones Drug Information, Safety, and

Availability y Drug Safety Communications (11), no se encontraron reportes de seguridad o advertencia para los años 2016 a 2020. Mediante acceso a la sección Drug Safety-related Labeling Changes, Drug Safety-related Labeling Changes: se encontraron para el medicamento **MYCOPHENOLATE MOFETIL**, CELLCEPT (NDA-050722), reportes para cambios en el etiquetado relacionados con la seguridad aprobados por el Centro de Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA que se resumen a continuación (12).

Reporte 12/12/2019 (suppl-40)

Advertencias y precauciones:

1. Linfoma y otras neoplasias, (adiciones subrayadas) "... Para los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, la exposición a la luz solar ya la luz ultravioleta debe limitarse mediante el uso de ropa protectora y un protector solar de amplio espectro con un factor de protección alto.
2. Vacunas (adiciones subrayadas) "Durante el tratamiento con CELLCEPT, se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas (p. Ej., Influenza intranasal, sarampión, paperas, rubéola, polio oral, BCG, fiebre amarilla, varicela y vacunas contra la fiebre tifoidea TY21a) y se debe advertir a los pacientes que las vacunas pueden ser menos efectivas. Aconseje a los pacientes que hablen con el médico antes de solicitar cualquier vacuna.
3. Información de orientación para el paciente / Información para el paciente / Guía de medicación (adiciones subrayadas). ¿Cuáles son los ingredientes de CELLCEPT? CELLCEPT Intravenoso: polisorbato 80 y ácido cítrico. Es posible que se hayan utilizado hidróxido de sodio y ácido clorhídrico en la fabricación de CELLCEPT intravenoso para ajustar el pH.
4. Información de asesoramiento para el paciente: Desarrollo de linfoma y otras neoplasias (adiciones subrayadas). Aconsejar a los pacientes que limiten la exposición a la luz solar y ultravioleta (UV) usando ropa protectora y protector solar de amplio espectro con factor de protección alto.

Reporte 02/27/2019 (Suppl-38)

Advertencias y precauciones

1. Linfoma y otras neoplasias (Adiciones y / o revisiones subrayadas):" ... En ensayos clínicos controlados de pacientes trasplantados de riñón, corazón e hígado. La mayoría de los casos de ELPT parecen estar relacionados con la infección por el virus de Epstein Barr (VEB). El riesgo de ELPT parece mayor en aquellas personas que son seronegativas al VEB, una población que incluye a muchos niños pequeños.
2. Efecto de los medicamentos concomitantes sobre las concentraciones de ácido micofenólico Una variedad de fármacos tiene el potencial de alterar la exposición sistémica al MPA cuando se coadministra con CELLCEPT. Por lo tanto, la determinación de las concentraciones de MPA en plasma antes y después de realizar cambios en la terapia inmunosupresora, o al agregar o suspender medicamentos concomitantes, puede ser apropiada para asegurar que las concentraciones de MPA permanezcan estables.
3. Deterioro potencial de la capacidad para conducir o operar maquinaria CELLCEPT puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas si experimentan somnolencia, confusión, mareos, temblores o hipotensión durante el tratamiento con CELLCEPT.
4. Reacciones adversas. Experiencias de ensayos clínicos, segundo párrafo

recientemente agregado a la subsección: Un total estimado de 1557 pacientes recibieron CELLCEPT durante los ensayos clínicos fundamentales en la prevención del rechazo agudo de órganos. De estos, 991 se incluyeron en los tres estudios renales, 277 se incluyeron en un estudio hepático y 289 se incluyeron en un estudio cardíaco. Los pacientes de todos los brazos del estudio también recibieron ciclosporina y corticosteroides.

5. CELLCEPT Oral (Adiciones y / o revisiones subrayadas): Se desarrolló enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD, pseudolinfoma) en 0,4% ... Neutropenia severa ... Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes que recibieron CELLCEPT con otros inmunosupresores fueron candida mucocutánea, viremia / síndrome por CMV y herpes simple. La proporción de pacientes con viremia / síndrome por CMV fue del 13,5% ... aproximadamente el 2% de los pacientes renales y cardíacos y el 5% de los pacientes hepáticos.
6. Los trastornos gastrointestinales más graves notificados fueron ulceración y hemorragia, que son riesgos conocidos asociados con CELLCEPT. Las úlceras bucales, esofágicas, gástricas, duodenales e intestinales a menudo complicadas por hemorragia, así como hematemesis, melena y formas hemorrágicas de gastritis y colitis se informaron comúnmente durante los ensayos clínicos fundamentales, mientras que los trastornos gastrointestinales más comunes fueron diarrea, náuseas y vómitos. La investigación endoscópica de pacientes con diarrea relacionada con CELLCEPT reveló casos aislados de atrofia de las vellosidades intestinales.

Experiencia posterior a la comercialización (Adiciones y / o revisiones subrayadas):

1. Cardiovascular: Se ha informado trombosis venosa en pacientes tratados con CELLCEPT administrado por vía intravenosa. Hematológicos y linfáticos: insuficiencia de la médula ósea, casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) ...
2. Inmune: hipersensibilidad, hipogammaglobinemia. Infecciones: bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial ...
3. Vascular: linfocele

Reporte 08/23=201/ (Suppl-35)

Advertencia en caja (Las adiciones y / o revisiones están subrayadas):

1. El uso durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y malformaciones congénitas. Evítelo si existen opciones de tratamiento más seguras. Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre la prevención y planificación del embarazo
2. Mayor riesgo de desarrollar linfoma y otras neoplasias malignas, particularmente de la piel.
3. Mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales, micóticas y protozoarias, incluidas las infecciones oportunistas y la reactivación viral de la hepatitis B y C, que pueden provocar hospitalizaciones y desenlace fatal.

Advertencias y precauciones (Conversión de la regla de etiquetado de médicos (PLR); subsecciones recién agregadas; consulte el etiquetado):

- Toxicidad embriofetal
- Linfoma y otras neoplasias
- Infecciones graves
- Discrasias sanguíneas: neutropenia y aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA)

- Complicaciones gastrointestinales
- Pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa (HGPRT)
- Vacunas
- Reacciones locales con la administración intravenosa rápida
- Riesgos en pacientes con fenilcetonuria
- Donación de semen

Reacciones adversas, (Conversión de la regla de etiquetado de médicos (PLR); subsecciones recién agregadas; consulte el etiquetado): Las siguientes reacciones adversas se discuten con más detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Toxicidad embriofetal
- Linfomas y otras neoplasias malignas
- Infecciones graves
- Discrasias sanguíneas: neutropenia, aplasia pura de glóbulos rojos
- Complicaciones gastrointestinales

European Medicines Agency (EMA)

En consulta realizada el 4 de diciembre de 2020 en la página web de la European Medicines Agency (13) se realizó búsqueda con el término “Mycophenolate mofetil” en la sección “Medicine” subsección periodic safety update report single assessment y aplicando el filtro en humanos, se encontró únicamente el documento:

Mycophenolate mofetil, mycophenolic acid: List of nationally authorised medicinal products - PSUSA/00010550/201805 Last updated: 18/12/2018 Active substance: mycophenolate mofetil, mycophenolic acid Procedure number: PSUSA/00010550/201805 Regulatory outcome: Maintenance (14)

La búsqueda general arrojó información relacionada con las marcas comerciales aprobadas para este medicamento y un reporte donde se mencionan recomendaciones actualizadas con relación a la anticoncepción en hombre y mujeres, con fecha del 15/12/2017 y hacen mención de (15):

Se sabe que los medicamentos con micofenolato aumentan el riesgo de malformaciones y abortos espontáneos durante el embarazo si el feto está expuesto a ellos en el útero. La EMA ha concluido ahora que la evidencia actual no indica un riesgo de malformaciones o abortos espontáneos cuando el padre ha tomado micofenolato, aunque no se puede descartar por completo el riesgo de genotoxicidad. Para los pacientes masculinos, la EMA ahora recomienda que el paciente masculino o su pareja femenina utilicen un método anticonceptivo confiable durante el tratamiento con micofenolato y durante al menos 90 días después de suspender el tratamiento. La recomendación anterior de que los pacientes masculinos deben usar condones además de sus parejas femeninas usando un método anticonceptivo altamente efectivo ahora se ha eliminado, ya que esto no refleja el nivel de riesgo. Para las pacientes femeninas, el riesgo no cambia. Estos medicamentos no deben usarse en mujeres embarazadas a menos que no existan alternativas adecuadas para prevenir el rechazo del trasplante. Además, las pacientes que pueden quedar embarazadas deben utilizar al menos un método anticonceptivo fiable antes, durante y durante 6 semanas después de interrumpir el tratamiento. Se prefieren dos formas de anticoncepción, pero ya no son obligatorias.

Las recomendaciones actualizadas siguen una revisión periódica de los medicamentos con micofenolato por parte del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA, que consideró los datos clínicos y no clínicos disponibles. Las recomendaciones han sido adoptadas ahora por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Se enviará una carta a los profesionales sanitarios de la UE para informarles sobre el resultado de la revisión y las recomendaciones actualizadas.

6. Conclusiones

Los estudios analizados permiten evidenciar que el micofenolato de mofetilo (MMF) en términos generales tiene un comportamiento ligeramente superior o similar a los otros medicamentos empleados (TAC, CYC, CyS y CS) en la terapia de inducción en pacientes con nefritis lúpica de grados III a V, contra los que su efectividad y seguridad fueron evaluadas, aunque los resultados de los desenlaces evaluados en su gran mayoría no son estadísticamente significativos. Los eventos adversos y muertes sí evidencian una menor frecuencia y mejor significancia en los grupos de pacientes que recibieron MMF. Un solo estudio logró de mostrar una no superioridad de MMF. Sin embargo, es importante tener en cuenta las limitaciones que tuvieron los estudios, el alto grado de heterogeneidad, los cortos periodos de seguimiento de algunos de ellos y las diferencias raciales que según expresan los resultados, puede llegar a tener implicaciones en las respuestas observadas. Teniendo en cuenta lo anterior muchos autores sugieren que para poder realizar recomendaciones de uso clínico son necesarios estudios multicéntricos, con mayor número de pacientes y mayor representatividad racial. Sin embargo según UpToDate (Lexicomp) se reconoce el uso “off label” de MMF para pacientes con nefritis lúpica en inducción sin especificar la clase, se describe dosis de por vía oral de 1 g dos veces al día durante 6 meses en combinación con un glucocorticoide o 2 a 3 g diarios durante 6 meses en combinación con glucocorticoides.

Puntos clave de la evidencia: El contenido de este resumen de evidencia se actualizó en diciembre de 2020. Ver resúmenes de medicamentos a un clic o el sitio web del Instituto de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA) para obtener información actualizada.

Acerca de este resumen de evidencia

Los resúmenes de evidencia para medicamentos UNIRS sintetizan la evidencia publicada para fármacos seleccionados sin uso clínico aprobado que se consideran importantes para el Ministerio de Salud, donde no existen alternativas terapéuticas autorizadas y clínicamente apropiadas. Los resúmenes proporcionan información para el INVIMA con el fin de apoyar la construcción y actualización de indicaciones.

Los resúmenes apoyan la toma de decisiones sobre el uso de un medicamento UNIRS para un paciente individual, donde hay buenas razones clínicas para su uso, generalmente cuando no hay un medicamento con registro para la afección que requiere tratamiento, o el medicamento con registro no es apropiado para ese individuo.

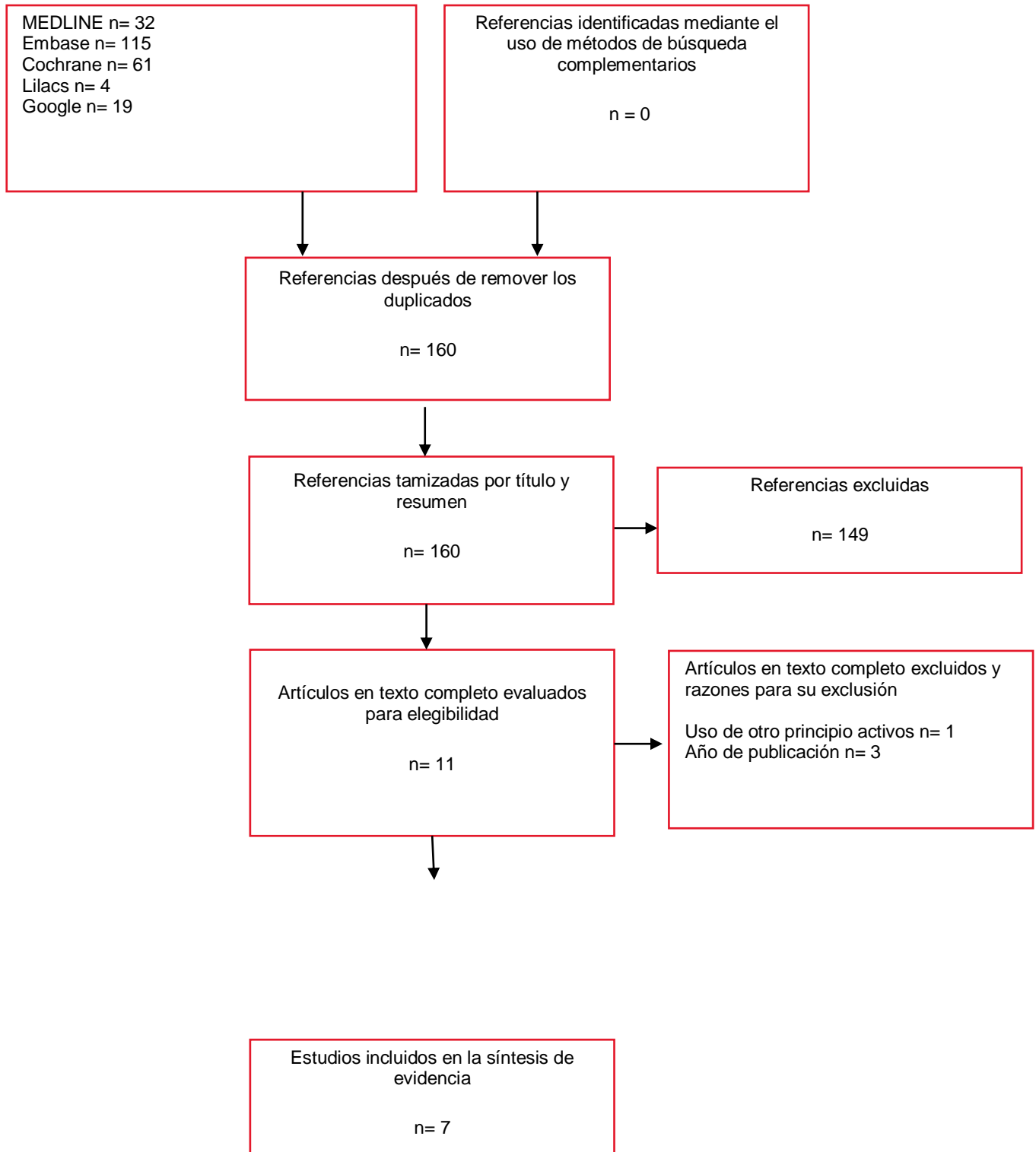
Las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante se revisan críticamente dentro de este informe, sin embargo este resumen no es una guía de práctica clínica.

7. Referencias

1. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):30- 36.
2. Mendonca S, Gupta D, Ali S, Gupta P. Mycophenolate mofetil or cyclophosphamide in indian patients with lupus nephritis: which is better? A single-center experience. *Saudi J kidney Dis Transplant*. 2017;28(5 CC-Kidney and Transplant):1069- 1077.
3. Tang KT, Tseng CH, Hsieh TY, Chen DY. Induction therapy for membranous lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(6):1163–72.
4. Sedhain A, Hada R, Agrawal RK, Bhattarai GR, Baral A. Low dose mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in the induction therapy of lupus nephritis in Nepalese population: a randomized control trial. *BMC Nephrol*. 2018;19(1) (no pagination).
5. Kamanamool N, Ingsathit A, Rattanasiri S, Ngamjanyaporn P, Kasitanont N, Chawanasuntorapoj R, et al. Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial. *Lupus*. 2018;27(4):647- 656.
6. Jiang Y-P, Zhao X-X, Chen R-R, Xu Z-H, Wen C-P, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(38):e22328.
7. Mok CC, Ho LY, Ying SKY, Leung MC, To CH, Ng WL. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1070- 1076.
8. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
9. Wolters Kluwer. UpToDate ® [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/home>
10. Food & Drug Administratios (FDA). Food & Drug Administratios (FDA). 2020.
11. Food & Drug Administratios (FDA). Drugs Safety Communications. 2020.
12. Food & Drug Administratios (FDA). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). CELLCEPT (NDA-050722), (MYCOPHENOLATE MOFETIL). 2020.
13. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA). 2020.
14. European Medicines Agency (EMA). Mycophenolate mofetil, mycophenolic acid: List of nationally authorised medicinal products. 2017.

15. European Medicines Agency (EMA). Recomendaciones actualizadas con relación a la anticoncepción en hombres y mujeres. 2017.

8. Anexos





Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)