

NAT JUS/CE

Fortaleza,24/05/2017

PARECER TÉCNICO - NAT/CE –

PROC. 0132273-05.2017.8.06.0001.

Solicitante:

Ilustríssima senhora Joriza Magalhães Pinheiro
JUÍZA DE DIREITO DA 9ª VARA DA FAZENDA
PÚBLICA COMARCA DE FORTALEZA

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO:

Tratam os presentes autos [REDACTED] 0132273-05.2017.8.06.0001) de Ação proposta por [REDACTED] [REDACTED] visando obter a condenação do [REDACTED] na obrigação de fornecer-lhe o medicamento INTERFERON PEGUILADO 180 MCG SUBCUTÂNEO - 1 vez por semana durante 1 ano (52 ampolas), enquanto perdurar a enfermidade. Sustenta a parte autora que é portadora de ERDHEIM CHESTER (CID D 76.3), apresentando quadro neurológico grave, caracterizado por ataxia, hemihipoestesia à esquerda e sintomas como polidipsia e sonolência excessiva. Por fim, noticia que não possui condições financeiras para arcar com o valor da medicação em destaque.

Esclarecimentos sobre o medicamento INTERFERON PEGUILADO 180 mcg SC para tratamento da DOENÇA DE ERDHEIM-CHESTER, benefícios e indicação para a doença que acomete a parte autora, evidência científica de sua eficácia, possibilidade de sua substituição por outro de mesmo efeito e outras informações relevantes para o presente caso.

DOENÇA DE ERDHEIM-CHESTER

A doença de Erdheim-Chester é uma histiocitose não Langerhans, rara, de etiologia desconhecida com pouco mais de 500 casos descritos na literatura. Foi descrita pela primeira vez por Jacob ERDHEIM e William CHESTER em 1930 e em 1972 o Dr. Ronald Jaffe descreveu o terceiro caso e nomeou-a como doença de Erdheim-Chester (ECD).

Achados recentes sugerem que a doença de Erdheim-Chester (ECD) seja uma desordem clonal por mutações *BRAFV600E* recorrentes em mais de 50% dos pacientes, nos quais uma inflamação crônica não controlada seria um importante mediador na patogênese da doença.

A doença afeta múltiplos sistemas orgânicos principalmente ossos longos, rins, pele, cérebro, pulmões, coração, retroperitônio e os sintomas dependem da localização e grau de envolvimento dos órgãos internos.

Os achados clínicos podem se manifestar no Sistema Nervoso Central como ataxia, disartria, disfagia, declínio cognitivo, depressão, desinibição, choro e risada desproporcionais, dor óssea, xantelasma, exoftalmo e diabetes insipidus além das manifestações radiológicas como osteosclerose do fêmur e tíbia, “*hairy kidney*”, infiltração periaórtica, alteração do parênquima pulmonar, derrame ou espessamento pericárdico, fibrose retroperitoneal, infiltração da aorta toraco-abdominal.

A biópsia demonstrando aspectos histopatológicos característicos em associação aos aspectos clínico-radiológicos muito frequentemente demonstrando envolvimento de ossos longos esclerosantes é necessária para estabelecer o diagnóstico.

Por ser uma doença muito rara, não há estudos clínicos robustos e não há também, nenhum tratamento amplamente aceito;no entanto, vários tratamentos têm sido usados com sucesso limitado.

Esses tratamentos incluem: corticóide,imunoterapia,quimioterapia,radioterapia e/ou cirurgia.

Apesar dos tratamentos poderem controlar os sintomas e o crescimento da doença,não há cura conhecida para a doença de Erdheim-Chester.

TRATAMENTO

Existem poucos estudos prospectivos terapêuticos e nenhum ensaio randomizado controlado na doença de ERDHEIM-CHESTER.

Um grupo multidisciplinar de cientistas e médicos estabeleceu em 2013 um consenso com recomendações para o diagnóstico e tratamento da doença organizado pela Aliança Global da Doença de Erdheim-Chester.

Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2014;124(4):483-492. doi:10.1182/blood-2014-03-561381.

TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA:

PEG-IFNa (Interferon a peguilado)

Dose:

135mcg SC/semana(DOSE PADRÃO) ou

180mcg SC/semana (DOSE ELEVADA)

Recomendação: Grau C-2 (Estudos não analíticos como relato de casos,séries de casos e estudos retrospectivos pequenos e 100% de acordo entre todos os *experts*.)

Atualmente é a terapia com maior base de evidência clínica.Relato de casos têm demonstrado benefício na sobrevida com o uso de algumas formas de interferon-a.

Altas doses têm sido utilizadas em pacientes com envolvimento no SNC(Sistema Nervoso Central) e cardíaco.

Esmaeli B, Ahmadi A, Tang R, Schiffman J, Kurzrock R. Interferon therapy for orbital infiltration secondary to Erdheim-Chester disease. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(6):945–947.

Hervier B, Arnaud L, Charlotte F, et al. Treatment of Erdheim-Chester Disease with long-term high-dose interferon- α . *Semin Arthritis Rheum.*2012;41(6):1-7.

Arnaud L, Hervier B, Neel A, et al. CNS involvement and treatment with interferon- are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. 2011;117(10):2778-2782.

Haroche J, Amoura Z, Trad SG, et al. Variability in the efficacy of interferon-alpha in Erdheim-Chester disease by patient and site of involvement: results in eight patients. Arthritis Rheum. 2006;54(10):3330-3336.

INTERFERON-A

Dose:

03 milhões unidades(mIU) SC 3 vezes/semana

(dose padrão)

Ou

06 a 09 milhões unidades(mUI) SC 3 vezes/semana

(dose elevada)

Recomendação: Grau C-2 (Estudos não analíticos como relato de casos, séries de casos e estudos retrospectivos pequenos e 100% de acordo entre todos os *experts*.)

A duração ótima da terapia ainda é desconhecida mas o seu uso por até 3 anos tem sido descrito.

Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, et al. Erdheim-Chester disease. Rheum Dis Clin North Am. 2013;39(2):299-311

Hervier B, Arnaud L, Charlotte F, et al. Treatment of Erdheim-Chester Disease with long-term high-dose interferon- α .
*Semin Arthritis Rheum.*2012;41(6):1-7.

Anakinra

Dose: 100 mg SC diariamente

Recomendação: Grau C-1 (Estudos não analíticos como relato de casos,séries de casos e estudos retrospectivos pequenos e >80% de acordo entre todos os *experts*.)

Uma série de casos isolados relata a eficácia da anakinra no tratamento de sintomas constitucionais na ECD.

Parece ser menos eficaz do que o Interferon-a no tratamento de pacientes com envolvimento do SNC ou cardíaco.

Aouba A, Georgin-Lavialle S, Pagnoux C, et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease.
*Blood.*2010;116(20):4070–4076.

Aubert O, Aouba A, Deshayes S, Georgin-Lavialle S, Rieu P, Hermine O.
Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim-Chester disease involvement with anakinra. *Joint Bone Spine.* 2013;80(2):206–207.

Tran TA, Pariente D, Lecron JC, Delwail A, Taoufik Y, Meinzer U. Treatment of pediatric Erdheim-Chester disease with interleukin-1-targeting drugs.
Arthritis Rheum. 2011;63(12):4031–4032.

TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA

Cladribina

Dose:

06mg/m² IV diariamente por 5 dias cada 4 semanas

Recomendação: Grau C-1 (Estudos não analíticos como relato de casos,séries de casos e estudos retrospectivos pequenos e >80% de acordo entre todos os *experts*.)

Usada frequentemente na terapia clínica da LCH e ECD sistêmicas mas são poucos os relatos publicados sobre sua eficácia.

Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:72.

Myra C, Sloper L, Tighe PJ, et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(6):844 847.

Imatinib

Dose: 400 mg via oral diariamente

Recomendação: Grau C-0 (Estudos não analíticos como relato de casos,séries de casos e estudos retrospectivos pequenos e Divergência de opinião (<80% de acordo entre todos os *experts*.)

Resultados em 07 pacientes com ECD tratados com imatinib tem sido misto, não selecionado, embora ele possa se apresentar mais eficaz em formas menos avançadas ou graves da doença.

Montella L, Insabato L, Palmieri G. Imatinib mesylate for cerebral Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med.* 2004;351(10):1034–1035.

Haroche J, Amoura Z, Charlotte F, et al. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis. *Blood.* 2008;111(11):5413–5415.

Janku F, Amin HM, Yang D, Garrido-Laguna I, Trent JC, Kurzrock R. Response of histiocytoses to imatinib mesylate: fire to ashes. 2010;28(31):e633-636.

Infliximab

Dose: 5 mg/mg IV cada 6 semanas

Recomendação: Grau C-1 (Estudos não analíticos como relato de casos, séries de casos e estudos retrospectivos pequenos e >80% de acordo entre todos os *experts*.)

Um estudo com quatro pacientes com doença cardíaca refratária ao tratamento com IFN- α teve melhora clínica quando tratado com infliximab.

Dagna L, Corti A, Langheim S, et al. Tumor necrosis factor α as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):e286–e290.

Ferrero E, Belloni D, Corti A, Doglioni C, Dagna L, Ferrarini M. TNF-alpha in Erdheim-Chester disease pericardial effusion promotes endothelial leakage in vitro and is neutralized by infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):198-200.

TABELA COM OS MEDICAMENTOS E O SEU CUSTO

MEDICAMENTO	QUANTIDADE MENSAL	VALOR UNITÁRIO	VALOR MENSAL	VALOR ANUAL
ALFAPERGINTERFERONA 135MG 1XSEMANA	4	1020,43	4081,72	48.980,64
INTERFERONA 3.000.000 UI 3XSEMANA	12	54,03	648,36	7780,32
ANAKINRA 100 MG	SEM REGISTRO NA TABELA CMED	SEM REGISTRO NA ANVISA		
CLADRIBINA 8 MG	5 FA	892,92	4464,60	53.575,20
IMATINIB 400 MG	30 CP	6.101,16 *(CAIXA COM 30 CP)	6.101,16	73.213,92
INFLIXIMAB 100 MG	1	2.492,84	2.492,84	29.914,08



A terapia acima poderá ser recomendada nos pacientes com diagnóstico de ECD exceto naqueles com doença minimamente sintomática. A referência à um centro médico acadêmico com expertise em tratamento da ECD é fortemente recomendada, devido a pequena experiência clínica com essa desordem.

De acordo com a Nota Técnica N° 223/2013 de Maio de 2013 do Ministério da Saúde Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União o Princípio Ativo: alfapeginterferona 2a cujo nome comercial Pegasys® possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA com preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED e está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS na forma de apresentação de seringa injetável 180mcg.

Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Hepatite crônica B: está indicado para o tratamento de hepatite crônica B, tanto na forma HBeAg-positiva como HBeAg-negativa, em pacientes não cirróticos e em pacientes cirróticos com doença do fígado compensada e com evidência de multiplicação viral (carga viral detectável) e inflamação do fígado.

2. Hepatite crônica C: isolado ou em combinação com ribavirina está indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença do fígado compensada.

A combinação de Pegasys® e ribavirina está indicada a pacientes sem tratamento prévio e a pacientes que falharam ao tratamento prévio com alfainterferona (peguilada ou não peguilada), combinada ou não a terapia com ribavirina.

3. Coinfecção HCV-HIV: isolado ou em combinação com ribavirina está indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não cirróticos e em pacientes cirróticos com doença do fígado compensada coinfectedados pelo HIV e clinicamente estáveis.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, **não aprovado pela ANVISA**, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz.

Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização dessa medicação para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

Não há consenso sobre o tratamento da doença de Erdheim-Chester, mas a literatura mostra alguns resultados com baixa evidência clínica e grau de recomendação ainda insuficientes (relato de casos e opinião de especialistas) com o uso de corticosteroides, drogas imunossupressoras, como a ciclofosfamida, quimioterapia e radioterapia.

O Interferon alfa peguilado ou convencional é a opção preferida de tratamento para pacientes com diagnóstico recente, sintomáticos, com disfunção orgânica, no entanto, a ANVISA e o SUS não contemplam o uso dessas medicações para a Doença de Erdheim-Chester.