
Nota Técnica - 46/2022

Data: 22/06/2022

Tecnologia em Avaliação: **Alfapeginterferona 2a para Linfoma cutâneo primário de células T**

Sumário

1. Demanda.....	1
2. Contexto	2
3. Pergunta estruturada	2
5. Regulação sanitária.....	4
7. Aplicabilidade	8
8. Recomendações.....	9
9. Referências.....	9

1. Demanda

2. Contexto

Dado em prontuário médico, em 20/12/2021 - Dermatologia

"Paciente, 67 anos, iniciou quadro de placas hiperocrômicas difusas em todo o corpo há cerca de 08 anos. Relata que há cerca de 02 anos evoluiu com nódulos infiltrados, placas hiperocrômicas, descamativas e tumores em face, com dor local e prurido. Nega alterações de sensibilidade nas lesões. Refere rápida evolução do quadro clínico e apresenta lesões cutâneas de variadas formas e dimensões. Nega tratamentos prévios.

Já realizou diversas biópsias recentes sugestivas de micose fungóide e imuno-histoquímica compatível com linfoma de células T.

Foi encaminhada ao instituto René Rachou para avaliação do quadro em agosto/2021, sendo afastado diagnóstico de granulomatoses infecciosas -leishmaniose tegumentar."

3. Pergunta estruturada

Paciente – Paciente com Linfoma cutâneo primário de células T/ Micose fungóide extenso e/ou refratário às terapias tópicas

Intervenção – Alfapeginterferon 2a + PUVA

Comparador – terapia padrão;

Outcome (desfecho) – sobrevida global, qualidade de vida, eventos adversos.

Pergunta descritiva: O uso de Alfapecinterferon 2a é eficaz e seguro para o tratamento de Linfoma cutâneo primário de células T/ Micose Fungoide extensa, quando comparado ao placebo ou outros esquemas de tratamento sistêmicos?

4. Descrição da tecnologia solicitada

Propriedades farmacodinâmicas

A conjugação do reagente PEG (bis-monometoxipolietilenoglicol) com alfainterferona 2a forma a alfapecinterferona 2a. A alfainterferona 2a é produzida biossinteticamente usando-se a tecnologia de DNA recombinante sendo produto de um gene de interferon leucocitário humano clonado inserido e expresso em *Escherichia coli*. A estrutura da porção PEG afeta diretamente a farmacologia clínica de Pegasys®. Especificamente, o tamanho e a ramificação da porção PEG de 40 KD definem as características de absorção, distribuição e eliminação de Pegasys®. Mecanismo de ação Pegasys® possui atividades antivirais e antiproliferativas in vitro da alfainterferona 2a. A interferona conjuga-se aos receptores específicos na superfície da célula, iniciando um caminho complexo de sinalização intracelular e rápida iniciação da transcrição gênica. Os genes estimulados pela interferona modulam vários efeitos biológicos, incluindo a inibição da replicação viral em células infectadas, inibição da proliferação celular e imunomodulação.

Sobre a doença ¹

Os linfomas cutâneos primários de células T (LCCT) são um grupo de linfomas não Hodgkin que se manifestam na pele, mas podem progredir para linfonodos, sangue e outros órgãos.

Os linfomas cutâneos primários de células T e distúrbios linfoproliferativos (PC-TCLs) são um grupo heterogêneo de linfomas não Hodgkin e distúrbios que se apresentam na pele e têm origem em células T. Alguns distúrbios geralmente classificados no grupo "linfoma cutâneo primário de células T" são referidos como "distúrbios linfoproliferativos" em vez de linfomas devido ao bom prognóstico e à falta de evidência de malignidade franca.

Os PC-TCLs são heterogêneos, mas muitos têm características sobrepostas; a correlação clínico-patológica é necessária para o diagnóstico desses linfomas/distúrbios, havendo uma pequena discrepância ao comparar as definições PC-TCL da Organização Mundial da Saúde / Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer de 2018 (OMS-EORTC) e o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

A OMS-EORTC define PC-TCLs como linfomas/distúrbios não Hodgkin presentes na pele sem evidência de doença extracutânea no diagnóstico. A NCCN concorda que os PC-TCLs se originam na pele, mas permite a disseminação extracutânea no momento do diagnóstico (embora a NCCN também observe que os PC-TCLs normalmente permanecem confinados à pele).

A micose fungóide (MF) é uma variante comum e tipicamente indolente de um linfoma cutâneo de células T (LCCT) que se apresenta principalmente na pele, mas pode progredir para linfonodos, sangue ou, menos comumente, outros órgãos, é responsável por 60% dos casos de LCCT e quase 50% de todos os linfomas cutâneos primários. Surge a partir de células T de memória efetora clássica, sendo caracterizada por grandes manchas eritematosas que podem evoluir para placas e, menos comumente, tumores ou envolvimento extracutâneo. A histologia mostra linfócitos atípicos em um infiltrado epidermotrópico com células se alinhando ao longo da zona juncional e formação de aglomerados intraepidérmicos de linfócitos atípicos (designados microabscessos ou coleções de Pautrier).

Para a maioria dos pacientes com lesões cutâneas envolvendo uma área de superfície corporal percentual limitada (tipicamente <10%), recomenda-se tratamento com radiação localizada associado à terapia direcionada à pele conforme necessário para doença de placa/placa concomitante. Para pacientes com MF avançada, não há consenso na literatura sobre a terapia sistêmica ideal. Diversos agentes estão indicados (brentuximabe, mogamulizumabe, alemtuzumabe, metotrexate, retinoides sistêmicosromidepsina, vorinostat e interferon) e a seleção da terapia é tomada a partir de tratamentos anteriores, comorbidades, toxicidade do medicamento, via de administração, preferência/conveniência do paciente e experiência do médico. O tratamento pode utilizar uma única terapia sistêmica ou uma combinação de agentes distintos. Em geral, as diretrizes e especialistas recomendam agentes que preservem o sistema imunológico ou terapias imunoestimuladoras (como por exemplo, interferon) antes do uso de regimes mais tóxicos. É comum a utilização sequencial de agentes terapêuticos distintos, na medida em que, não raro, ocorre recorrência das lesões após algum grau de resposta inicial.

5. Regulação sanitária

O medicamento tem registro na ANVISA: 138400001 Válido até 12/2026.ⁱ

ⁱ <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351089090202153/?substancia=23005> Acesso 15/06/2022

Bula ANVISAⁱⁱ

INDICAÇÕES

Hepatite crônica B: Pegasys[®] está indicado para o tratamento de hepatite crônica B (HCB), tanto na forma HBeAg-positivo como HBeAg-negativo, em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada e evidência de replicação viral e inflamação hepática.

Hepatite crônica C: Pegasys[®] 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 hepática compensada. A combinação de Pegasys[®] e ribavirina está indicada em pacientes sem tratamento prévio e em pacientes que falharam ao tratamento prévio com alfa-interferona (peguilada ou não-peguilada) combinada ou não à terapia com ribavirina.

Coinfecção HCV-HIV: Pegasys[®] 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 hepática compensada, coinfectados pelo HIV e clinicamente estáveis.

6. Evidências científicas

Dose-escalation study evaluating pegylated interferon alpha-2a in patients with cutaneous T-cell lymphoma²

Estudo aberto, multicêntrico de escalonamento de dose, avaliou a segurança, tolerabilidade e eficácia do interferon α -2a (PEG-IFN α -2a) peguilado subcutâneo, doses de 180 (n = 4), 270 (n = 6) ou 360 μ g (n = 3) uma vez por semana durante 12 semanas, em pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT). A eficácia foi avaliada pela proporção de pacientes com resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP).

Resultados:

O PEG-IFN α -2a foi geralmente bem tolerado, com um número moderado de reduções ou suspensão de doses devido a eventos adversos, 25% (n = 1), 66% (n = 4) e 0% (n = 0) nos grupos de 180, 270 e 360 μ g/semana, respectivamente. A única toxicidade limitante da dose foi uma elevação de grau 3 das enzimas hepáticas no grupo de dose de 270 μ g. Os eventos adversos mais comuns foram fadiga, sintomas agudos semelhantes aos da gripe e toxicidade hepática. A maior taxa de resposta (RC ou RP) foi

ⁱⁱ <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=138400001> Acesso 15/06/2022

de 50% no grupo de 180 µg (RC, 50%; RP, 0%), 83% no grupo de 270 µg (RC, 67%; RP, 17%), e 66% no grupo de 360 µg (CR, 33%; PR, 33%).

Conclusão dos autores:

O PEG-IFN α-2a em doses de até 360 µg uma vez por semana foi bem tolerado em pacientes com LCCT e apresentou boas taxas de resposta. Devido à sua boa tolerância mesmo em altas doses, eles podem ser uma opção para pacientes que não toleram as preparações padrão de IFN-α. No entanto, para este propósito e para avaliar a comparabilidade entre o INF padrão e o PEG-IFN, são necessários ensaios clínicos maiores, isoladamente e em combinação com fotoquimioterapia oral (PUVA).

British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018

O consenso aborda o uso de interferon alfa 2A na micose fungóide:

“ Interferon-alfa está licenciado na União Europeia para o tratamento de micose fungóide (MS) e síndrome de Sézary (SS). Há numerosos estudos abertos não randomizados relativamente pequenos do uso do interferon-alfa em todos os estágios de MF/SS pré-tratados, com esquemas de doses variáveis. Taxa de resposta global >50% e taxas de resposta completa >20% foram relatadas. As taxas de resposta são mais altas nos estágios iniciais da doença e com doses mais altas de interferon.”

Estágio IA-IIA micose fungóide:

“interferon-alfa não deve ser usado em pacientes com MF em estágio inicial que respondem à terapia tópica, pois esses pacientes têm um bom prognóstico e não há evidências de que o interferon afete o resultado a longo prazo. No entanto, para pacientes com MF em estágio inicial refratários à terapia tópica, interferon e PUVA podem ser usados em combinação, e as evidências sugerem que isso pode reduzir a dose cumulativa de UV necessária para obter uma resposta completa. Um ECR comparando PUVA e interferon com interferon mais acitretina em pacientes em estágio I e II demonstraram que PUVA e interferon foram superiores, com uma taxa de resposta completa de 70% em comparação com 38% para a combinação de drogas.”

Estágio IIB micose fungóide (MF); estágio III–IV A1 síndrome eritrodérmica MF/Sezary (SS); estágio IV A2–B MF/SS:

“A maioria dos estudos de interferon envolveu pacientes com doença refratária em estágio avançado, mas não distinguiu entre pacientes com eritrodermia e doença em estágio tumoral ou envolvimento nodal. As respostas são dependentes da dose, mas a resposta completa é rara. Respostas foram relatadas com a combinação de interferon-alfa e acitretina em pacientes com MF e SS resistentes ao interferon sozinho, há ainda estudo que relatou boas taxas de resposta (80%) em 1 ano com combinações de interferon (5 megaunidades três vezes por semana) e metotrexato ou interferon e ácido trans-retinóico. Os dados sobre a combinação de interferon-alfa e bexaroteno são atualmente limitados a séries de casos. Pacientes com MF eritrodérmica tratados com terapia imunossupressora como ciclosporina para suspeita de distúrbios inflamatórios podem ter um curso mais agressivo da doença e pior desfecho”

Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy³

Para estudar a eficácia dos tratamentos, foi realizada uma análise retrospectiva de banco de dados de linfomas cutâneos, com 198 pacientes com MF/SS submetidos a terapias sistêmicas. O desfecho primário foi o tempo para o próximo tratamento (TTNT).

Os pacientes com doença em estágio avançado constituíram 53%. O tempo médio de acompanhamento desde o diagnóstico para todos os pacientes vivos foi de 4,9 anos (intervalo de 0,3-39,6 anos), com sobrevida mediana de 11,4 anos. Os pacientes receberam uma mediana de 3 linhas de terapia (intervalo 1-13 terapias), resultando em 709 episódios de tratamento. Vinte e oito modalidades de tratamento foram analisadas.

A mediana de TTNT para quimioterapia com agente único ou multiagente foi de apenas 3,9 meses (intervalo de confiança de 95% [IC] 3,2-5,1), com poucas remissões duráveis. α -interferon deu um TTNT médio de 8,7 meses (95% CI 6,0-18,0), e inibidores de histona desacetilase (HDACi) deram um TTNT médio de 4,5 meses (95% CI 4,0-6,1). Quando comparados diretamente com a quimioterapia, tanto o interferon quanto o HDACi apresentaram maior TTNT ($P < 0,00001$ e $P = 0,01$, respectivamente).

Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome)⁴

Não aborda o tratamento com interferon.

Outros estudos encontrados na busca (de fase II) ^{5,6}:

Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sézary syndrome.

Entre dezembro de 1987 e abril de 1993, 39 pacientes com todos os estágios de MF e SS foram tratados com fototerapia combinada e interferon alfa-2a sistêmico como parte de dois estudos institucionais. O estudo inicial de fase I de 15 pacientes estabeleceu a dose máxima tolerada de interferon e foi relatado anteriormente. Subsequentemente, 24 pacientes foram inscritos em um estudo de fase II. A duração mediana do acompanhamento para toda a coorte foi de 28 meses. Pacientes com todos os estágios da doença foram incluídos (estágio IB, n = 14; IIA, n = 5; IIB, n = 6; III, n = 8; IVA, n = 5; IVB, n = 1). Trinta e quatro pacientes haviam recebido terapia prévia. Trinta e seis dos 39 pacientes obtiveram resposta completa (RC; 62%) ou resposta parcial (28%) à terapia. A duração mediana da resposta foi de 28 meses (variação de 1 a 64 meses). Vinte e nove dos 39 pacientes estavam vivos, com sobrevida mediana de 62 meses (variação de 1 a 66 meses).

Phase II trial of interferon-alpha-2a plus psolaren with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma.

De maio de 1993 a janeiro de 1999, 63 pacientes sintomáticos em todos os estágios de MF e SS foram tratados em um estudo prospectivo de Fase II com doses sistêmicas crescentes de IFN-alfa-2a combinado com PUVA por 1 ano, seguido de manutenção indefinida de PUVA em pacientes com resposta completa. Sessenta e três pacientes foram incluídos (Estágio IA, n = 6; IB, n = 37; IIA, n = 3; IIB, n = 3; III, n = 12; IVA, n = 2). Dez pacientes haviam recebido terapia prévia. A duração mediana de acompanhamento para toda a coorte é de 37 meses. Dos 63 pacientes, 51 obtiveram resposta completa (RC; 74,6%) ou resposta parcial (RP; 6%) à terapia. A duração média da resposta foi de 32 meses. A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 91% e a taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos de 75%. Não foram observados efeitos colaterais com risco de vida. Cinco pacientes interromperam a terapia com IFN-alfa-2a devido à toxicidade. Oitenta e quatro por cento dos pacientes receberam mais de 75% da dose planejada (12 milhões de unidades três vezes por semana).

7. Aplicabilidade

QUANTIDADE EM ESTOQUE	QUANTIDADE A SER ADQUIRIDA	PREÇO UNITÁRIO	VALOR MENSAL
indisponível	8 ampolas/mês	R\$1.484,56 (22161785) R\$1.646,23 (CMED)	R\$11.876,48 (22161785) R\$13.169,84 (CMED)
OBSERVAÇÃO			
Medicamento não padronizado e sem processo de aquisição vigente. Apresentações padronizadas foram descontinuadas pelos laboratórios fabricantes conforme E-mail Descontinuação Interferon (22159561). Em caso de autorização, será necessário definir o tempo de tratamento para planejamento de abertura de dispensa de licitação.			

- Paciente sem APAC vigente conforme informação do faturamento do ambulatório. Consta no pedido médico APAC: 030403017-1: QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA NÃO HODGKIN DE BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE - 2ª LINHA R\$ 1.080,00, ainda não autorizada pela CMO.

Medicamento com registro válido na ANVISA, de aplicação subcutânea em contexto ambulatorial, pelo próprio paciente ou sob supervisão em hospital-dia.

8. Recomendações

Dada a raridade da doença não há estudos com alto nível de evidência que avaliaram o uso do interferon peguilado alfa-2a no contexto de linfoma cutâneo primário de células T/ Micose fungóide extenso e/ou refratário às terapias tópicas. Dentre as diversas terapias sistêmicas previstas na literatura, as diferentes formulações do interferon são das opções preferenciais, ancorado em opinião de especialistas nas diretrizes.

O seu uso é baseado em consenso da especialidade e em estudos de fase II que demonstraram considerável aumento das taxas de resposta completa ou parcial, entretanto, com duração variável dessa remissão. Dada a fragilidade metodológica dos estudos, em parte inerente à raridade da condição, há considerável grau de incerteza na confiança das estimativas de efeito dos desfechos avaliados.

O medicamento possui registro válido na ANVISA, mas não há indicação em bula para a condição pleiteada. Não é padronizado na instituição e o custo mensal estimado para aquisição da dose pleiteada é de R\$ 11.876,48. Há uma solicitação de APAC no valor de 1080,00 Reais, até o momento não autorizada pela CMO. Trata-se de paciente não residente em Belo Horizonte.

9. Referências

1. Norbertus A. Ipenburg. Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome. *DynaMed Acesso* 15/06/2022.
2. Schiller M, Tsianakas A, Sterry W, et al. Dose-escalation study evaluating pegylated interferon alpha-2a in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(11):1841-1847. doi:10.1111/jdv.14366
3. Hughes CFM, Khot A, McCormack C, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood*. 2015;125(1):71-81. doi:10.1182/blood-2014-07-588236
4. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):205.e1-205.e16. doi:10.1016/j.jaad.2013.07.049
5. Chiarion-Sileni V, Bononi A, Fornasa CV, et al. Phase II trial of interferon- α -2a plus psolaren with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 2002;95(3):569-575. doi:10.1002/cncr.10706
6. Kuzel TM, Roenigk HH, Samuelson E, et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis

fungoides and the Sézary syndrome. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):257-263. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.257

ANEXO A



NCCN Guidelines Version 2.2022
Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Clinical Staging of MF and SS[†]

Clinical Stage ^s	T (Skin)	N (Node)	M (Visceral)	B (Blood Involvement)	Guidelines Page
IA (Limited skin involvement)	T1 (Patches, papules, and/or plaques covering <10% body surface area [BSA])	N0	M0	B0 or B1	MFSS-6
IB (Skin only disease)	T2 (Patches, papules, and/or plaques covering ≥10% BSA)	N0	M0	B0 or B1	MFSS-7
IIA	T1–2	N1–2	M0	B0 or B1	MFSS-7
IIB (Tumor stage disease)	T3 (One or more tumors [≥1 cm in diameter])	N0–2	M0	B0 or B1	MFSS-8
IIIA (Erythrodermic disease)	T4 (Confluence of erythema ≥80% BSA)	N0–2	M0	B0	MFSS-10
IIIB (Erythrodermic disease)	T4 (Confluence of erythema ≥80% BSA)	N0–2	M0	B1	MFSS-10
IVA ₁ (Sézary syndrome)	T1–4	N0–2	M0	B2	MFSS-11
IVA ₂ (Sézary syndrome or Non-Sézary)	T1–4	N3	M0	B0 or B1 or B2	MFSS-11
IVB (Visceral disease)	T1–4	N0–3	M1	B0 or B1 or B2	MFSS-11
	Large-cell transformation (LCT) [‡]				MFSS-12