
Nota Técnica - 84/2022

Data: 04/11/2022

Serviço: Hematologia - Hemoterapia

Tecnologia em Avaliação: Interferon Peguilado para tratamento da doença de Erdheim Chester

Sumário

1. Demanda.....	1
2. Contexto	2
3. Pergunta estruturada	2
4. Descrição da tecnologia solicitada.....	2
5. Regulação sanitária	3
6. Evidências científicas encaminhadas.....	3
7. Evidências científicas encontradas	4
8. Aplicabilidade	5
9. Recomendações.....	5

1. Demanda

2. Contexto

3. Pergunta estruturada

Paciente – Paciente com doença de Erdheim Chester, sintomático;

Intervenção – Interferon Peguilado;

Comparador – Outros tratamentos;

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

Pergunta descritiva: O uso de Interferon Peguilado é eficaz e seguro para o tratamento da doença de Erdheim Chester, sintomático, quando comparado ao placebo ou outros esquemas de tratamento?

Sobre a doença¹

A doença de Erdheim-Chester (DEC) é uma rara doença multissistêmica não Langherans. A DEC é mais comumente manifestada como lesões escleróticas multifocais dos ossos longos, demonstrando folhas de histiócitos espumosos na biópsia, com ou sem infiltração histiocitária de tecidos extra-ósseos. Desde 1930, quando a DEC foi descrita pela primeira vez por Erdheim e Chester, menos de 1.000 casos foram relatados na literatura médica.

Acredita-se que os distúrbios histiocitários sejam derivados de células fagocíticas mononucleares (macrófagos e células dendríticas) ou histiócitos. Este grupo tem sido geralmente dividido em histiocitose de células de Langherans (HCL) e histiocitose não-Langherans. A HCL é assim chamada por sua suposta derivação das células de Langherans (células dendríticas especializadas encontradas na pele e na mucosa). Em contraste, acredita-se que as histiocitoses não Langherans sejam derivadas da linhagem monócito-macrófago.

4. Descrição da tecnologia solicitada

A conjugação do reagente PEG (bis-monometoxipolietilenoglicol) com interferon alfa-2a forma um interferon alfa-2a peguilado. O interferon alfa-2a é produzido através de um processo biossintético usando tecnologia de DNA recombinante, sendo o produto de um gene de interferon de leucócito humano clonado inserido e expressado em E. coli. Os interferons efetuam sua ligação aos receptores específicos sobre a superfície da célula, iniciando um caminho complexo de sinalização intracelular e rápida ativação da transcrição do gene. Os genes estimulados pelo interferon modulam muitos efeitos biológicos, incluindo a inibição da replicação viral em células infectadas, inibição da proliferação celular e imunomodulação.

5. Regulação sanitária

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

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351089090202153/?nomeProduto=PEGASYS&substancia=23005>

Bula ANVISA

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 alfainterferona (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 encaminhadas

- *Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood. 2020 May 28;135(22):1929-1945. doi: 10.1182/blood.2019003507. PMID: 32187362²*

Resumo do estudo: documento apresenta recomendações de consenso que resultaram do Simpósio Médico Internacional sobre DEC em 2017 e 2019. Estão descritas diretrizes para a avaliação clínica, laboratorial, histológica e radiográfica de pacientes com DEC, juntamente com recomendações de tratamento com base em experiência clínica e revisão da literatura na era molecular. Existem poucos estudos terapêuticos prospectivos e nenhum ensaio clínico randomizado sobre tratamento, com a maioria do estudo sendo séries de caso. Nas recomendações sobre o uso de interferon foi relatado que interferon-a-2a (IFN-a) e interferon-a-2a peguilado são tratamentos com extensa experiência em DEC, levando a taxas de resposta de 50% a 80%. Esses achados são baseados em séries de casos. Sendo também relatado que o tratamento com interferon continua a ser opção de tratamento viável, especialmente quando as terapias direcionadas são indisponíveis.

- **Erdheim-Chester disease. Blood. 2020 Apr 16;135(16):1311-1318. doi: 10.1182/blood.2019002766. PMID: 32107533³**

Resumo do estudo: revisão não sistemática sobre DEC. Sendo relatado que os regimes baseados em interferon têm demonstrado melhora da sobrevida, porém o tratamento é necessário de longo prazo e está associado a uma série de efeitos adversos efeitos, como depressão e fadiga, que afetam metade dos pacientes. Também foi relatado que a resposta terapêutica (por PET-CT e imagem convencional) de regimes baseados em interferon é geralmente muito mais lento e mais parcial em comparação com o visto com terapias direcionadas. Esses achados são baseados em séries de casos.

7. Evidências científicas encontradas

➤ Sumário de evidência UptoDate¹

“Há poucos estudos terapêuticos prospectivos e nenhum ensaio clínico randomizado para DEC. Os dados de resultados vêm principalmente de séries de casos retrospectivas.”

“A abordagem é geralmente consistente com a proposta de painel internacional de médicos com experiência em DEC e diretrizes da sociedade.”

“O interferon alfa é o tratamento preferido para pacientes com DEC sintomático recém-diagnosticado que não são elegíveis, capazes de tolerar ou responsivos a um agente alvo. O interferon alfa convencional ou peguilado pode ser usado. O regime ideal e a duração do tratamento não estão definidos, mas os pacientes geralmente são tratados até a progressão da doença ou efeitos colaterais intoleráveis.”

➤ Sumário de evidência Dynamed⁴

“Entre as opções de terapia de primeira linha estão regimes baseados em interferon e terapia dirigida por anticitocinas.”

“O interferon é frequentemente usado como terapia inicial. A forma peguilada de interferon (peginterferon-alfa) é relatada como tendo melhor tolerabilidade do que o interferon-alfa. Normalmente o tratamento é continuado indefinidamente se tolerado.” Os achados são baseados em séries de casos.

➤ CONITEC

Não foi encontrado documento sobre a pergunta PICO.

8. Aplicabilidade

Processo 23537.027269/2022-02

Interessados: CFT, NATS.

A Farmácia Setorial, representada pelo farmacêutico Lucas Hofstadler, no uso de suas atribuições, encaminha informações para parecer de liberação de aquisição e uso do medicamento conforme Documento [25130007](#).

QUANTIDADE EM ESTOQUE	QUANTIDADE A SER ADQUIRIDA	PREÇO UNITÁRIO	VALOR MENSAL
Indisponível	4 seringas/mês	Conforme 25137206 : R\$1.484,56	R\$5.938,24
OBSERVAÇÃO CAF			
Medicamento não padronizado e, portanto, sem processo de aquisição vigente. Pesquisa de preço realizada em https://paineldepesos.planejamento.gov.br/analise-materiais , considerando as aquisições via dispensa de licitação dos últimos 12 meses.			

(assinado eletronicamente)
Lucas Hofstadler Peixoto Gonçalves
Farmacêutico
Farmácia Setorial
Setor de Farmácia Hospitalar
Gerência de Atenção à Saúde
Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

- Paciente com APAC: 030403001-5: QUIMIOTERAPIA DE DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA RARA - 1ª LINHA R\$ 640,00.

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

9. Recomendações

Dada a raridade da doença não há estudos com boa qualidade de evidência que avaliaram o uso do interferon peguilado alfa-2a no contexto da doença de Erdheim Chester. 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\$ 5.938,24. Há uma APAC autorizada no valor de R\$ 640,00.

10. Referências

1. Eric Jacobsen M. Erdheim-Chester disease. UPTODATE All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: May 2020. | This topic last updated: Jul 15, 2019.
2. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and

treatment in the molecular era. *Blood*. 2020;135(22):1929-1945. doi:10.1182/blood.2019003507

3. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2020;135(16):1311-1318. doi:10.1182/blood.2019002766
4. Paul R. Gordon. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. Dynamed.