Nota Técnica 66760

Data de conclusão: 04/03/2022 16:45:47

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 66760

CID: L80 - Vitiligo

Diagnóstico: Vitiligo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TACROLIMO

Via de administração: aplicar nas lesões

Posologia: Tacrolimo 0,1% pomada, aplicar nas lesões 1x por dia. Uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TACROLIMO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticosteróides para uso sistêmico e tópico, incluindo dexametasona, prednisona e prednisolona

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TACROLIMO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 62,91

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TACROLIMO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TACROLIMO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O tacrolimo monoidratado é um fármaco inibidor tópico da calcineurina (ITC). Trata-se de um imunomodulador de uso tópico que interfere na ativação e maturação das células T, inibindo a produção de citocinas. Ademais, também encontram-se descritos em literatura efeito promotor da migração e diferenciação dos melanócitos, cuja falta provoca a despigmentação característica das lesões de vitiligo (5,6).

Embora o uso tópico do tacrolimo para o tratamento do vitiligo configure prática clínica, esta é considerada "off-label", uma vez que difere da indicação para a qual foi aprovado o seu registro sanitário, a qual é a dermatite atópica. A evidência científica acerca do seu uso na condição da parte autora, quando comparado ao uso dos corticosteróides tópicos ainda é limitada, uma vez que os estudos disponíveis têm baixa qualidade metodológica.

Em uma recente revisão sistemática com metanálise, publicada em 2020, foram incluídos 13 estudos que compararam o uso dos inibidores tópicos da calcineurina ao uso tópico de corticosteróides, porém apenas 11 destes foram considerados para a análise quantitativa (metanálise), somando 509 participantes. Tais estudos tinham, ao menos, 10 pacientes em análise e consideraram como resultado o nível de repigmentação alcançado. Os resultados demonstraram que, quando considerado como resultado o alcance de, pelo menos, 50% de repigmentação das lesões, os ITC foram menos eficazes do que os corticosteróides de uso tópico na população adulta (risco relativo/RR de 0,72; IC95% 0,58 a 0,89). Já quando considerada a população pediátrica não foi observada diferença entre as duas alternativas (RR 0,81; IC95% 0,63 a 1,04). Uma segunda análise considerando como resultado, pelo menos, 75% de repigmentação das lesões não demonstrou diferença entre os agentes em ambas populações (RR 0,78; IC95% 0,56 a 1,10 para adultos e RR 0,74; IC95% 0,26 a 1,96 para crianças) (7).

Uma segunda revisão sistemática que avaliou a eficácia do uso tópico de tacrolimo versus uso de corticosteróides tópicos e tacrolimo tópico versus tacrolimo associado à fototerapia no tratamento do vitiligo. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados publicados entre 2003 e 2018, sendo 7 que compararam a tecnologia pleiteada ao uso de corticosteróides e 3 que a compararam com seu uso associado à fototerapia. Quando considerado como resultado, pelo menos, 50% de repigmentação das lesões e repigmentação superior a 25% os resultados corroboram com a metanálise supracitada, uma vez que não foi observada diferença entre o uso tópico do tacrolimo versus os corticoesteróides (RR 0,85; IC95% 0,68 a 1,06 e RR 1,29; IC95% 0,59 a 2,80, respectivamente). Também não observou-se diferença quando considerado como comparador o uso associado da tecnologia pleiteada e fototerapia, considerando, pelo menos, 75% de repigmentação das lesões (RR 1,34; IC95% 1,05 a 1,71) (8).

Cabe destacar, ainda, estudo francês que investigou a eficácia do uso tópico do tacrolimo na repigmentação das lesões de vitiligo com e sem exposição à radiação UV. Foram incluídos 9 pacientes com lesões simétricas (lesões similares em ambos os membros) em áreas protegidas da radiação solar por serem cobertas por roupas, o estudo foi realizado durante o período de dezembro a fevereiro, que configura o inverno francês. Durante 12 semanas os pacientes aplicaram tacrolimo monoidratado na concentração de 0,1% em ambas as lesões duas vezes ao dia, e foram expostos à radiação UV em apenas uma das lesões duas vezes por semana. Ao final do seguimento observou-se que todas as lesões que receberam a radiação

apresentaram repigmentação, enquanto nenhuma daquelas tratadas com tacrolimo tópico apresentaram qualquer repigmentação, sugerindo que a radiação UV cumpre papel importante no mecanismo de ação da tecnologia pleiteada. Contudo, embora o resultado tenha sido satisfatório, a radiação UV levou à manifestações do tipo eritema (vermelhidão) nas lesões, que perduraram por aproximadamente 8 horas após a exposição. Os autores relatam que o eritema foi passageiro e bem tolerado pelos participantes, não representando limitação ao uso associado. Todavia, a radiação ao qual os participantes foram expostos foi artificial e, por isso, controlada (9). Considerando esta situação, o órgão sanitário americano (FDA, Food And Drug Administration) atribuiu ao produto a contraindicação à exposição solar enquanto em uso do tacrolimo, e ainda são ausentes estudos que tenham avaliado sua segurança a longo prazo, seja com ou sem exposição à radiação (10).
Apesar da preocupação acerca de sua segurança, o consenso europeu para o manejo do vitiligo inclui o uso tópico de tacrolimo como alternativa terapêutica para a condição, desde que estas sejam recentes e ativas, ou seja, estejam aumentando de tamanho, e que sua localização esteja em áreas não cobertas por vestuário (face, pescoço, mãos) e que, portanto, estejam expostas à radiação. Neste mesmo documento é recomendado que, quando não observada melhora na repigmentação após 4 meses de uso de qualquer alternativa tópica, deve ser considerado o tratamento cirúrgico (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: repigmentação das lesões de vitiligo com eficácia comparável àquela apresentada pelo uso de corticoesteróides tópicos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: TACROLIMO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar do tacrolimo se apresentar como uma alternativa ao tratamento estético do vitiligo, as evidências disponíveis demonstram eficácia comparável àquela apresentada pelo uso de corticoesteróides. Ademais, há de se considerar que seu efeito parece estar intimamente relacionado à exposição solar, restringindo seu uso às lesões localizadas em regiões visíveis à radiação solar. Em contraponto, esta associação de tacrolimo e radiação UV parece provocar eritema, prejuízo cosmético que pode ser tão constrangedor quanto as lesões hipopigmentadas características da condição. Por fim, destaca-se que a parte autora apresenta lesões de vitiligo há mais de cinco anos que se encontram não responsivas ao tratamento de repigmentação com corticoesteróides há, pelo menos, um ano.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. Lancet. 2015 Jul;386(9988):74-84. Epub 2015 Jan 15.

2. Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. World J Clin Cases. 2015 Mar;3(3):221-30.

3. Tsao H, Corona R. Vitiligo: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 03 Fev 2017 [citado em 8 de setembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/vitiligo-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=vitiligo&topicRef=106619&source=see_link

4. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. Pigment Cell Res. 2003;16(3):208.

5. Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E et al. Topical tacrolimustherapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messengerRNA expression of proinflammatory cytokines. J Am Acad Dermatol2004; 51:52–61.

6. Lan CCE, Wu CS, Chen GS, Yu HS. FK506 (tacrolimus) and endo-thelin combined treatment induces mobility of melanoblasts: newinsights into follicular vitiligo repigmentation induced by topicaltacrolimus on sun-exposed skin. Br J Dermatol 2011; 164:490–6.

7. Chang HC, Hsu YP, Huang YC. The effectiveness of topical calcineurin inhibitors compared with topical corticosteroids in the treatment of vitiligo: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2020 Jan;82(1):243-245. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.108. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31408687.

8. Arora CJ, Rafiq M, Shumack S, Gupta M. The efficacy and safety of tacrolimus as mono- and adjunctive therapy for vitiligo: A systematic review of randomised clinical trials. Australas J Dermatol. 2020 Feb;61(1):e1-e9. doi: 10.1111/ajd.13096. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31267534.

9. Ostovari N, Passeron T, Lacour JP, Ortonne JP. Lack of efficacy oftacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-Bexposure. Arch Dermatol 2006; 142:252–3.

10. A. Taieb, A. Alomar, M. Bohm, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus Br J Dermatol, 168 (2013), pp. 5-19.

11. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Tacrolimus for the Treatment of Adults With Psoriasis or Vitiligo: A Review [Internet]; 11 Out 2017 [citado em 10 de setembro de 2021] Disponível em: https://www.cadth.ca/tacrolimus-treatment-adults- psoriasis-or-vitiligo-review-clinical-and-cost-effectiveness

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de vitiligo em 2015. Encontra-se em uso tópico de clobetasol há, pelo menos, um ano, visando a diminuição das manchas brancas características da condição, que lhe causam prejuízo estético, porém sem apresentar resposta satisfatória (Evento 1, RECEIT9 e Evento 12, ATESTMED1). Considerando que o uso tópico continuado de corticosteróides pode levar à atrofia cutânea, foi prescrito tacrolimo, tecnologia pleiteada em processo.
O vitiligo é um distúrbio crônico da pigmentação caracterizado pelo desenvolvimento de lesões cutâneas de hipopigmentação (manchas brancas na pele) devido à perda de melanócitos epidérmicos (1). A prevalência estimada varia de 0,1 a 2 por cento em adultos e crianças no mundo (2). As áreas despigmentadas são freqüentemente simétricas e geralmente aumentam de tamanho com o tempo; dado o contraste entre as manchas brancas e as áreas da pele normal, a doença é mais desfigurante em tipos de pele mais escura e tem um impacto profundo na qualidade de vida de crianças e adultos. A maioria dos pacientes de vitiligo não manifesta qualquer sintoma além do surgimento de manchas brancas na pele. Em alguns casos, relatam sentir sensibilidade e dor na área afetada. Pacientes com vitiligo freqüentemente experimentam estigmatização, isolamento e baixa autoestima (1,2).
O diagnóstico do vitiligo é essencialmente clínico, pois as manchas hipopigmentadas têm, geralmente, localização e distribuição características. A biópsia cutânea revela a ausência completa de melanócitos nas zonas afetadas, exceto nos bordos da lesão, e o exame com lâmpada de Wood pode ajudar na detecção da doença em pacientes de pele branca (1-3). As causas dessa condição ainda não estão claramente estabelecidas, mas fenômenos autoimunes parecem estar associados ao vitiligo. Os pacientes comumente atribuem o início de sua doença a eventos desencadeadores específicos, como lesão física ou doença, queimadura de sol, estresse emocional ou gravidez, mas não há dados que sustentem um papel causal para esses fatores. A frequência de doenças autoimunes comórbidas é significativamente elevada em pacientes com vitiligo e em seus parentes de primeiro grau, sugerindo uma etiologia autoimune para esse distúrbio (3,4).
Embora não haja cura para o vitiligo, os tratamentos disponíveis podem interromper a progressão da doença, cessando o aumento do tamanho e quantidade das lesões, além de induzir a vários graus de repigmentação, com resultados cosméticos importantes (3). Existem medicamentos que induzem à repigmentação das regiões afetadas, tratamento com fototerapia com resultados principalmente nas lesões da face e tronco e tecnologias como o laser, técnicas cirúrgicas ou de transplante de melanócitos. As terapias combinadas, como fototerapia mais corticosteróides tópicos ou orais, inibidores da calcineurina ou, menos comumente, análogos da vitamina D, parecem ser mais eficazes do que terapias isoladas (1-4).