Nota Técnica 70035

Data de conclusão: 28/03/2022 17:10:20

Paciente

Idade: 16 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Cachoeirinha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 70035

CID: Q82.8 - Outras malformações congênitas especificadas da pele

Diagnóstico: Outras malformações congênitas especificadas da pele

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, laudos de exames laboratoriais e radiológicos, e laudo de exame genético.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE ERLOTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: cloridrato de erlotinibe 25 mg, tomar 1cp de 12 em 12 horas, 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: CLORIDRATO DE ERLOTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamentos tópicos e medicamentos da classe dos retinóides. Cabe ressaltar que a parte autora já realizou estes medicamentos sem melhora ou com efeitos adversos que não permitem a continuidade do seu uso.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE ERLOTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 2.142,54

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE ERLOTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE ERLOTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O erlotinibe é um inibidor da tirosina quinase reversível do receptor do fator de crescimento epidérmico. Atualmente tem sido utilizado no tratamento do câncer de pulmão e pâncreas avançado (5).

Uma busca na base de dados Medline/Pubmed em 12/12/2021 com as palavras chaves “erlotinib” e “Olmsted syndrome” resultou em somente 3 estudos.

O primeiro deles é uma série de 4 casos de crianças com síndrome de Olmsted refratária ao tratamento convencional, como a parte autora (4). O erlotinibe foi administrado aos 4 pacientes. As respostas clínicas foram avaliadas com escalas visuais analógicas para prurido e dor ou índice de qualidade de vida em dermatologia infantil. Os efeitos adversos foram monitorados ao longo do tratamento. Os pacientes 1 e 2 foram inicialmente tratados com sirolimus, exibindo melhora clínica substancial do eritema e hiperqueratose periorifical posteriormente. Quando mudados para erlotinibe, esses pacientes apresentaram melhora substancial da ceratoderma palmoplantar. Os pacientes 3 e 4 foram tratados apenas com erlotinibe e, posteriormente, apresentaram resolução rápida e quase completa da ceratoderma palmoplantar e melhora substancial nos escores do índice de qualidade de vida em dermatologia infantil. Todos os 4 pacientes tiveram melhorias sustentadas no prurido e na dor. Nenhum efeito adverso grave foi relatado. As respostas foram observadas nos primeiros meses de tratamento.

O segundo estudo é também uma série de casos de 3 pacientes, todos tratados com erlotinibe (5). Os 3 pacientes (2 irmãos com 15 e 17 anos e uma menina de 13 anos) apresentavam hiperqueratose palmoplantar intensa, dor intolerável com eritromelalgia (calor, rubor e dor intermitente nas extremidades), retardo de crescimento severo, anorexia e insônia, que vinha progredindo desde a infância apesar das inúmeras terapias. Três meses após o início da terapia com erlotinibe, a hiperqueratose e a dor desapareceram em todos os pacientes. Todos os pacientes eram capazes de tocar o solo com os pés, calçar sapatos e caminhar. A anorexia e a insônia remeteram e acompanharam a melhora do crescimento. Além disso, os pacientes retomaram as atividades sociais. Essas melhorias foram sustentadas ao longo de 12 meses de tratamento e acompanhamento. As doses de erlotinibe usadas foram menores do que as usadas em oncologia e apenas efeitos adversos leves a moderados foram observados.

O terceiro estudo é um relato de caso de um paciente com uma apresentação atípica da síndrome de Olmsted com uma excelente resposta ao erlotinibe após uma resposta subótima à terapia com retinóide (6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: possível melhora das lesões decorrentes da doença e possível melhora da qualidade de vida.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE ERLOTINIBE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A evidência do benefício do uso de erlotinibe na síndrome de síndrome de Olmsted é baseada em relatos e séries de casos. Isso pode ser explicado pela raridade dessa condição clínica (cerca de 75 casos no mundo). Apesar de frágil, essa evidência aponta para um grande benefício com melhora importante das lesões e da qualidade de vida dos pacientes com o uso do medicamento. A parte autora apresenta doença grave, refratária aos tratamentos já utilizados, portanto podendo se beneficiar do tratamento.

Acreditamos que o tratamento deva ser mantido enquanto for observada resposta clínica, com reavaliações periódicas e renovação do uso do medicamento no mínimo duas vezes por ano.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Kubo A. Palmoplantar keratoderma. UpToDate. Topic 110147. Version 7.0.
2. Duchatelet S, Hovnanian A. Olmsted syndrome: clinical, molecular and therapeutic aspects. Orphanet J Rare Dis. 2015 Mar 17;10:33.
3. Bodemer C, Steijlen P, Mazereeuw-Hautier J, O'Toole EA. Treatment of hereditary palmoplantar keratoderma: a review by analysis of the literature. Br J Dermatol. 2021 Mar;184(3):393-400. doi: 10.1111/bjd.19144. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32307694.
4. Zhang A, Duchatelet S, Lakdawala N, Tower RL, Diamond C, Marathe K, Hill I, Richard G, Diab Y, Kirkorian AY, Watanabe F, Siegel DH, Hovnanian A. Targeted Inhibition of the Epidermal Growth Factor Receptor and Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathways in Olmsted Syndrome. JAMA Dermatol. 2020 Feb 1;156(2):196-200.
5. Greco C, Leclerc-Mercier S, Chaumon S, Doz F, Hadj-Rabia S, Molina T, Boucheix C, Bodemer C. Use of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Erlotinib to Treat Palmoplantar Keratoderma in Patients With Olmsted Syndrome Caused by TRPV3 Mutations. JAMA Dermatol. 2020 Feb 1;156(2):191-195.
6. Noakes R. Olmsted Syndrome: Response to erlotinib therapy and genotype/phenotype correlation. Australas J Dermatol. 2021 Aug;62(3):445-446.

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 informando ser portadora de ceratodermia palmoplantar congênita. Está em acompanhamento desde os 3 anos de idade. A

paciente iniciou com calosidades (hiperceratoses) deformantes e bolhas na superfície dos pés, focal e bilateral, nos pontos de maior pressão. As lesões surgiram no final do 1º ano de vida, quando ela começou a ficar em pé e iniciou os primeiros passos. Com o passar dos anos desenvolveu hiperkeratose também na palma das mãos, além de hiperkeratose no conduto auditivo bilateralmente. Foram realizadas duas biópsias de pele: uma em setembro de 2010, que mostrou hiperparakeratose e acanto-papilomatose e outra em dezembro de 2010 mostrou hiperkeratose ortoceratósica, compatíveis com algumas ceratodermias hereditárias. Em 2013 por meio de uma colaboração internacional realizou o teste molecular que apontou a causa da ceratodermia, uma mutação no gene TRPV3 (G568V), fechando o diagnóstico de Síndrome de Olmsted.

A parte autora vem em tratamento com um medicamento da classe dos retinóides (acitretina) desde os 3 anos de idade, inicialmente com boa resposta. Porém nos últimos 4 anos apresentou progressão da doença a despeito do tratamento. Além disso, em função do mesmo, apresentou diminuição da velocidade de crescimento com redução significativa da estatura, medindo há 2 anos 1 metro e 20 cm de altura, levando à interrupção do tratamento. Nos meses que se seguiram após a suspensão da acitretina houve piora das lesões plantares, com marcada dificuldade durante a marcha (deambulação), piora da dor nos pés e prurido severo à paciente, produzindo dificuldade para dormir. Foi então prescrito o medicamento erlotinibe, que a paciente obteve por meios próprios no ano de 2020. Com este tratamento, a sintomatologia melhorou de forma significativa e houve redução parcial da hiperkeratose plantar, sem surgimento de efeitos adversos identificáveis nos exames de rotina. Pleiteia, então, a continuidade do tratamento.

A ceratodermia palmoplantar congênita (CPC) define um grupo heterogêneo de doenças hereditárias ou adquiridas, caracterizadas por espessamento epidérmico excessivo das palmas das mãos e plantas dos pés. CPC hereditárias são, na maioria dos casos, causados por mutações em genes que codificam proteínas que são componentes do citoesqueleto intracelular (por exemplo, queratinas) ou envolvidas na adesão intercelular (por exemplo, proteínas desmossomais), comunicação célula a célula (por exemplo, conexinas), e sinalização celular (por exemplo, SLURP1) (1).

A síndrome de Olmsted (SO) é uma genodermatose rara com cerca de 73 casos reportados na literatura mundial e a prevalência se estima em 1/1.000.000. Clinicamente, se caracteriza pela combinação de CDC mutilante bilateral e hiperkeratose periorifical com prurido. As lesões iniciam na infância quando a criança começa a andar, sendo lenta e progressiva, vai se agravando à medida que a criança cresce, podendo levar à incapacidade total para andar e, até mesmo, à amputação espontânea dos dedos das mãos e dos pés. A ceratodermia é inicialmente focal (nas áreas de apoio) e com o passar do tempo se torna difusa afetando a totalidade das plantas, com aumento acentuado da espessura da camada córnea e fissuras dolorosas. A dor e o prurido (coceira) são queixas frequentes nos pacientes com SO, sendo a maior causa de morbidade, causando insônia e impossibilitando o caminhar. As características associadas incluem alopecia difusa, distrofia ungueal, leucoceratose oral, distrofia corneana, infecções recorrentes e suscetibilidade de desenvolver carcinomas de células escamosas nas áreas ceratóticas (1,2).

O tratamento de OS é paliativo e consiste no uso tópico e sistêmicos, em monoterapia ou associação, de emolientes, ceratolíticos, retinóides ou corticosteróides que oferecem alívio dos sintomas e da hiperkeratose, requerendo uso continuado para a manutenção dos resultados. O manejo específico da dor e coceira é importante para reduzir a morbidade da doença (2,3).

Quando a SO é associada a mutações no gene TRPV3 (G568V) é dita autossômica dominante. Por esta mutação estar associada à sinalização do EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), por meio de um processo de transativação, têm se explorado a possibilidade de

tratamento da condição com fármacos inibidores da tirosina quinase reversível do EGFR, a exemplo do erlotinibe (3,4).