

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 20ª CÂMARA CÍVEL

**COMARCA:** Belo Horizonte

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**IDADE:** 46 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** FOTOFÉRESE EXTRACORPÓREA - FEC

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):**

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:**

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG: 52494440

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0006867

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) há pedido de inclusão do tratamento (FOTOFÉRESE EXTRACORPÓREA - FEC) nos protocolos clínicos do SUS e/ou da assistência à saúde suplementar?

**R: Não.**

Se já foi analisado o pedido, qual a conclusão do parecer?

**R: Prejudicado.**

2) todas as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no rol da ANS já foram tentadas?

**R: De acordo com o relatório médico sim, para melhor esclarecimento necessário perícia médica com especialista.**

em caso negativo, qual é o tratamento ainda não tentado?

**R: Prejudicado.**

há contraindicação ao tratamento não tentado levando-se em conta as

demais condições clínicas do paciente?

**R: De acordo com a literatura sim.**

4) há evidência científica de que o uso do procedimento postulado tem resposta satisfatória e/ou superior aos tratamentos disponíveis no rol da ANS?

**R: Não.**

5) o uso do procedimento postulado impõe risco à saúde do paciente (efeitos colaterais severos, comorbidades, toxicidade, etc)?

**R: Sim**

6) quais os riscos para o paciente com o diagnóstico acima que não trata adequadamente a doença?

**R: Evolução da doença**

há risco de morte? 7) os riscos apontados justificam urgência/emergência no fornecimento do procedimento postulado, considerando-se a definição de Urgência e Emergência do Conselho Federal de Medicina?

**R: Não.**

8) o procedimento requerido possui recomendação de órgão de avaliação de tecnologias em saúde que tenha renome internacional, com aprovação para seus nacionais?

**R: Da literatura consultada, inclusive os artigos médicos citados no relatório médico que acompanha a requisição, não existem evidência da eficácia do método, são sugeridos novos estudos para comprovar a eficácia.**

9) outras informações consideradas úteis na análise jurídica do caso.

apresenta doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc) após transplante de medula óssea alogênico para leucemia mieloide aguda em abril 2023 com progressão da doença, apesar do uso de corticoide sistêmico e ruxolutinibe -tratamentos de 1ª e 2ª linha para DECHc, este último desde abril de 2024. Apresenta, como fenótipo da DECHc cutânea, sinais diagnósticos descritos pelo consenso do NIH (*National Institute of Health*) com lesões de líquen escleroatrófico em região cervical e peitoral, esclerose cutânea móvel e não móvel em tronco e membros, fasciíte que dificulta movimentação de membros superiores e inferiores e deambulação além de restrição à abertura da boca. Indicado a associação da fotoférese extracorpórea ao ruxolutinibe na tentativa de reduzir a esclerose cutânea e melhorar a amplitude dos movimentos, reduzir o corticoide sistêmico em uso com consequente redução do risco de infecções e morte. Recomenda-se o esquema de tratamento com FEC -2 tratamentos em 2 dias consecutivos por semana por pelo menos 6 meses para controle da DECHc.

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTA:**

Fotoférese extracorpórea é uma modalidade de terapia celular que tem demonstrado eficácia e segurança em pacientes portadores de doenças auto-imunes e mediadas por células T, incluindo esclerodermia, linfoma de células T cutâneo/ Síndrome de Sézary e doença enxerto-contra-hospedeiro após transplante de células-tronco hematopoiéticas. Tem sido empregada, ainda, com o intuito de induzir tolerância em transplantes de órgãos sólidos. O tratamento se baseia no efeito biológico de uma substância fotossensibilizante, o 8-metoxipsoraleno, e da radiação ultravioleta A, nas células mononucleares coletadas por aférese e reinfundidas ao paciente. O mecanismo de ação parece ser devido à indução de imunidade anticlonotípica direcionada a clones patogênicos de células T. O tratamento induz a apoptose de células T patogênicas, e a ativação de células

apresentadoras de antígenos desempenha papel importante no processo imunomodulador.

## **Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease**

A doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) é uma das principais causas de mortalidade e morbidade após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. A fotoférese extracorpórea (ECP), que expõe células mononucleares à irradiação ultravioleta A na presença de um agente fotossensibilizador, demonstrou eficácia no tratamento da GVHD. Observações recentes em biologia molecular e celular revelaram os mecanismos pelos quais a ECP pode reverter a GVHD, incluindo apoptose de linfócitos, diferenciação de células dendríticas de monócitos circulantes e modificação do perfil de citocinas e subpopulações de células T. Inovações técnicas tornaram a ECP acessível a uma gama mais ampla de pacientes; no entanto, restrições logísticas podem limitar seu uso. Nesta revisão, examinamos o desenvolvimento da ECP desde suas origens até insights recentes sobre a biologia subjacente à eficácia da ECP. Também revisamos aspectos práticos que podem complicar o tratamento bem-sucedido da ECP. Finalmente, analisamos como esses conceitos teóricos se traduzem na prática clínica, resumindo as experiências publicadas de grupos de pesquisa líderes em todo o mundo

ECP é uma modalidade de fotoquimioterapia que desempenha um papel importante no tratamento eficaz da GVHD. Embora seu mecanismo de ação ainda não tenha sido totalmente elucidado, avanços recentes em imunologia e biologia molecular forneceram uma compreensão mais abrangente do processo, que inclui a indução de DCs tolerogênicas e a subsequente expansão de Tregs. Inovações técnicas estão tornando a ECP acessível a uma gama mais ampla de pacientes; no entanto, a administração hospitalar e as disparidades entre os protocolos continuam sendo as principais

limitações deste procedimento. Ensaios clínicos em larga escala são necessários para classificar a ECP entre outras terapias disponíveis para GVHD.

### **Extracorporeal photopheresis as an immunomodulatory treatment modality for chronic GvHD and the importance of emerging biomarkers**

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é o tratamento de escolha para doenças hematológicas malignas. Apesar das melhorias contínuas nos procedimentos pré e pós-transplante, a aplicabilidade do alo-TCTH é limitada por complicações fatais, como doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), falha do enxerto e infecções oportunistas. A fotoférese extracorpórea (FEC) é usada para tratar DECH resistente a esteroides com sucesso significativo. No entanto, os mecanismos moleculares que impulsionam sua ação imunomoduladora, ao mesmo tempo em que preservam a função imunológica, requerem maior compreensão. Como a FEC é segura para administrar com poucos efeitos adversos significativos, ela tem potencial para uso mais precoce no tratamento pós-TCTH da DECH. Assim, uma melhor compreensão dos mecanismos imunomoduladores da ação da FEC pode justificar o uso mais oportuno na prática clínica, bem como identificar biomarcadores para o uso da FEC como terapia de primeira linha ou preventiva para DECH. Esta revisão tem como objetivo discutir aspectos técnicos e a resposta à ECP, revisar a ECP como uma modalidade de tratamento imunomodulador para GvHD crônica, incluindo o efeito sobre células T reguladoras e células imunes circulantes vs. residentes no tecido, e considerar a importância de biomarcadores emergentes para a resposta à ECP.

Durante os últimos anos, esforços foram feitos para melhorar o resultado de pacientes com cGvHD por novas diretrizes de consenso do NIH, novas abordagens terapêuticas e terapias combinadas, mas também por pesquisas mais aprofundadas sobre o modo de ação da ECP.

Em estudos publicados, a ORR para ECP varia de 40% a 80%, com as maiores respostas de órgãos atingindo aproximadamente 80% na pele e boca, 70% no fígado, 60% no olho e 50% no envolvimento articular e visceral. O papel da ECP na cGvHD pulmonar ainda é controverso. No entanto, mesmo em pacientes com estabilização da doença, a ECP permite a redução das doses de CS e, em alguns pacientes com RC ou RP, a ECP permite a descontinuação de IS. Em pacientes com cGvHD SR, a ECP tem um efeito poupador de esteroides, conforme evidenciado pela redução de corticosteroides concomitantemente com a melhora clínica das características da cGvHD. A combinação de ruxolitinibe e ECP em SR cGvHD que não responde a nenhum dos tratamentos isoladamente tem efeitos sinérgicos, com ambas as terapias inibindo sinais pró-inflamatórios. A importância de entender completamente o mecanismo de ação imunomodulador do ECP é cada vez mais aparente, a fim de melhor adaptar os cronogramas de tratamento personalizados.

Com relação aos subconjuntos de TRM e células T efetoras, sabemos que eles desempenham um papel importante para a inflamação do tecido durante GvHD. Eles também são alvos importantes para ECP, seja diretamente ou por meio da interação com células dendríticas derivadas de monócitos e/ou macrófagos. Com terapias direcionadas a células T recentemente aplicadas, o TRM com seu padrão de expressão de citocina e molécula de ponto de verificação imune se tornou um foco de imunoterapia

O aspecto interessante é que essas novas abordagens experimentais podem ser combinadas com ECP no futuro para um tratamento mais eficaz com um perfil benéfico de efeitos colaterais. Embora a importância do Treg no mecanismo de ação do ECP seja cada vez mais reconhecida, é essencial considerar uma avaliação mais ampla do fenótipo e da função do Treg, em vez de limitar o estudo à medição das frequências das células Treg. Mais conhecimento nesse cenário pode indicar que uma modulação da atividade do Treg tem sinergia com a resposta do ECP, levando assim a um

prognóstico melhorado. Crucialmente, também é importante elucidar o quanto da resposta do ECP pode ser explicada por flutuações espontâneas na atividade da GvHD, pois as alterações imunológicas na composição celular podem ser impulsionadas pelo ECP, mas também pela própria GvHD e pelo efeito da retirada de esteroides.

Com a disponibilidade de biomarcadores fáceis de avaliar, estamos prestes a desenvolver novas ferramentas para monitorar ou mesmo prever o sucesso do tratamento, a fim de otimizar o gerenciamento de pacientes com cGvHD. Mais pesquisas são necessárias para estabelecer como os biomarcadores de cGvHD são melhor incorporados em vias de tratamento de ECP com o objetivo de adaptar a ECP para atender às necessidades de pacientes individuais e maximizar os benefícios. Isso deve incorporar coortes maiores de pacientes estudados prospectivamente com acompanhamentos mais longos e parâmetros clínicos bem definidos, submetidos a uma análise in vitro centralizada robusta

### **Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue**

O Comitê de Redação de Edições Especiais do Journal of Clinical Apheresis (JCA) da American Society for Apheresis (ASFA) é encarregado de revisar, atualizar e categorizar as indicações para o uso baseado em evidências da aférese terapêutica (TA) em doenças humanas. Na Nona Edição, o Comitê de Redação de Edições Especiais da JCA incorporou revisão sistemática e abordagens baseadas em evidências na classificação de evidências e categorização de indicações de aférese para fazer recomendações sobre o uso da aférese em uma ampla variedade de doenças e condições. Esta edição manteve em grande parte o layout geral e o conceito de uma ficha informativa introduzida na Quarta Edição (2007). Cada ficha informativa

resume sucintamente as evidências para o uso de TA em uma doença ou condição médica específica. A Nona Edição da Edição Especial da JCA compreende 91 fichas informativas e 166 indicações classificadas e categorizadas. Isso inclui sete novas fichas informativas, nove novas indicações em fichas informativas existentes e oito mudanças na categoria para indicações existentes. A nona edição da edição especial da JCA busca continuar a servir como um recurso essencial que orienta a utilização da AT no tratamento de doenças humanas.

### **European dermatology forum - updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 - part 1**

Histórico: Após o primeiro estudo investigacional sobre o uso de fotoférese extracorpórea para o tratamento de linfoma cutâneo de células T publicado em 1983, essa tecnologia recebeu uso contínuo e reconhecimento adicional para formas anteriores e refratárias adicionais. Após a publicação das primeiras diretrizes para essa tecnologia no JEADV em 2014, essa tecnologia manteve uma promessa adicional no tratamento de outras condições graves e refratárias em um ambiente multidisciplinar. Ela confirmou o reconhecimento em condições documentadas bem conhecidas, como doença do enxerto contra o hospedeiro após transplante alogênico de medula óssea, esclerose sistêmica, rejeição de transplante de órgão sólido, incluindo pulmão, coração e fígado e, em menor grau, doença inflamatória intestinal.

Materiais e métodos: Para fornecer ainda mais diretrizes práticas de especialistas reconhecidos para o uso dessa tecnologia para todas as indicações, o Fórum Europeu de Dermatologia (EDF) novamente procedeu a abordar essas questões nas mãos de especialistas reconhecidos dentro e fora do campo da dermatologia. Isso foi feito usando as diretrizes reconhecidas e aprovadas do EDF para essa tarefa. Todos os autores tiveram a

oportunidade de revisar cada contribuição à medida que ela era adicionada.

Resultados e conclusão: Estas diretrizes atualizadas de 2020 fornecem atualmente as recomendações de especialistas mais abrangentes disponíveis para o uso de fotoférese extracorpórea com base na literatura publicada disponível e na opinião consensual de especialistas. As diretrizes são divididas em duas partes: a PARTE I abrange o linfoma cutâneo de células T, a doença crônica do enxerto contra o hospedeiro e a doença aguda do enxerto contra o hospedeiro, enquanto a PARTE II abrangerá a esclerodermia, o transplante de órgãos sólidos, a doença de Crohn, o uso de ECP na prática pediátrica, a dermatite atópica, o diabetes tipo 1, o pênfigo, a epidermólise bolhosa adquirida e o líquen plano oral erosivo.

#### **IV – CONCLUSÕES:**

- ✓ De acordo com literatura não existem evidências para recomendar a tecnologia.
- ✓ Os autores citam ensaios clínicos em larga escala são necessários para classificar a ECP entre outras terapias disponíveis para GVHD.. ou seja são necessários mais estudos para definir o papel da terapia na doença em tela.

#### **V – REFERÊNCIAS:**

- ✓ ,Asensi Cantó P, Sanz Caballer J, Solves Alcaína P, de la Rubia Comos J, Gómez Seguí I. Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther.* 2023 Sep;29(9):556-566. doi: 10.1016/j.jtct.2023.07.001. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37419324.
- ✓ Bojanic I, Worel N, Pacini CP, Stary G, Piekarska A, Flinn AM, Schell KJ, Gennery AR, Knobler R, Lacerda JF, Greinix HT, Pulanic D, Crossland

RE. Extracorporeal photopheresis as an immunomodulatory treatment modality for chronic GvHD and the importance of emerging biomarkers. *Front Immunol.* 2023 Feb 17; 14:1086006. doi: 10.3389/fimmu.2023.1086006. PMID: 36875063; PMCID: PMC9981637.

✓ Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, Patriquin CJ, Pham HP, Sanchez AP, Schneiderman J, Witt V, Zantek ND, Dunbar NM. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher.* 2023 Apr;38(2):77-278. doi: 10.1002/jca.22043. PMID: 37017433.

**VI – DATA: 25/02/2025**

NATJUS - TJMG