

Nota Técnica 24056

Data de criação: 17/12/2020 11:06:10

Data de conclusão: 17/12/2020 11:15:04

Paciente

Idade:

50 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Santa Maria/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

3ª Vara Federal de Santa Maria

Diagnóstico

Diagnóstico:

Imunodeficiência comum variável com predominância de anormalidades do número e da função das células B.

CID:

D83.0 - Imunodeficiência comum variável com predominância de anormalidades do número e da função das células

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

Não há apresentação de exames.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Imunoglobulina Humana

Via de administração:

SUBCUTÂNEA

Posologia:

Imunoglobulina humana contínuo aplicar subcutâneo 32 gramas (6 frascos de 6 gramas ou 7 frascos de 5 gramas), a cada 28-30 dias, contínuo.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

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

Sim

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Imunoglobulina Humana

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Imunoglobulina humana de 0,5g; 1g; 2g; 3; 5g e 6g para aplicação intravenosa.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Sim, existem similares e biossimilares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Imunoglobulina Humana

Laboratório:

CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Marca Comercial:

Hizentra®

Apresentação:

Imunoglobulina Humana 200 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 20 ML

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

1.029,06

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Imunoglobulina Humana

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Imunoglobulina Humana

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A imunoglobulina humana consta da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (2020) e faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), contemplando a doença da parte autora (1). De fato, neste PCDT o código da CID-10 da paciente está contemplado para receber o medicamento pleiteado no processo, fato que proporcionou que estivesse apta a receber a imunoglobulina humana, conforme informações disponibilizadas no sistema AME e presentes no auto do processo.

Dessa forma, entendemos como prescindível avaliação técnica para a presente demanda em relação à correta indicação do medicamento para a doença em questão, uma vez que o medicamento pleiteado está regulado para fornecimento pelo SUS para a doença do paciente. Entretanto, torna-se oportuno analisar as evidências científicas que demonstrem os possíveis riscos e benefícios entre a forma de administração do medicamento (intravenosa versus subcutânea), fato relevante apresentado pela médica prescritora para solicitar uma marca comercial específica do medicamento. Nesse sentido, foi realizada uma busca na literatura a partir da seguinte pergunta: o uso da imunoglobulina humana subcutânea para imunodeficiência comum variável é igualmente eficaz e possui menos efeitos adversos quando

comparada com a imunoglobulina humana intravenosa?

Um estudo piloto avaliou 11 pacientes com imunodeficiência comum variável que já utilizavam imunoglobulina humana para avaliar a eficácia, segurança e preferência do paciente quanto à utilização da via subcutânea ou intravenosa do medicamento. Trata-se de um estudo aberto, os quais os pacientes foram randomizados para receberem o medicamento pela via intravenosa ou via subcutânea. Após 6 meses de utilização, os pacientes mudavam para a outra via de administração e utilizavam por mais 6 meses. No estudo, foi utilizada a mesma marca comercial da imunoglobulina humana com a mesma dose entre as duas vias. Os pacientes ou seus responsáveis eram inicialmente instruídos sobre a aplicação subcutânea do medicamento e após, faziam a administração do medicamento em casa, com auxílio de uma bomba portátil para aplicação do medicamento. Nos casos de aplicação intravenosa, os pacientes poderiam aplicar o medicamento em serviços especializados. Houve diferença estatisticamente significativa no número total de sintomas de infecção que ocorreram no período, desfavorável ao uso da via subcutânea (3,27 casos/pcte/ano para via intravenosa e 4,72 casos/pcte/ano para a via subcutânea). Não houve diferença no número de eventos adversos sistêmicos entre as duas vias. Em relação à preferência do paciente sobre a via de administração do medicamento, 10 das 11 pessoas preferiram a subcutânea (5).

Demais ensaios clínicos que avaliaram o uso da imunoglobulina subcutânea para imunodeficiência comum variável não realizaram uma comparação entre as vias de administração. Assim, a busca na literatura foi expandida para outras indicações.

Estudo multicêntrico, realizado na Suécia e Reino Unido, aberto e cruzado foi realizado com 40 indivíduos com deficiências de anticorpos e foram randomizados para receber imunoglobulina humana intravenosa ou subcutânea por 1 ano. No segundo ano, todos os pacientes migraram para a outra via de administração e utilizavam por mais 1 ano. As doses foram equivalentes para as duas vias e variaram de 300 - 400 mg/kg/mês, com aplicações a cada 2-4 semanas para a via intravenosa e semanal para a via subcutânea. Apenas 22 pacientes permaneceram até o final do estudo. Não houve diferença estatisticamente significativa no número de infecções, no tempo que o paciente estava com infecção e no número de dias de ausências ao trabalho e escola entre as duas vias de administração. As reações adversas apresentadas foram leves e não houve necessidade de interrupção do tratamento em nenhum dos grupos. As reações adversas mais frequentes com a via intravenosa foram dor de cabeça, fadiga e tremores menores, enquanto que pela via subcutânea foram: dor no local de aplicação, eritema (vermelhidão) no local de aplicação e tremores menores. Em relação à preferência da via de administração, 10 pacientes preferiram a via subcutânea, 16 a via intravenosa e 4 não possuíam preferência (6).

Outro estudo multicêntrico, aberto, em pessoas com imunodeficiência primária, avaliou a qualidade de vida dos pacientes após substituírem a imunoglobulina humana intravenosa para a imunoglobulina humana subcutânea após 12 meses. Foram formados 2 grupos: o Grupo A foi composto de 28 pacientes que utilizavam o medicamento pela via intravenosa com aplicação em serviços ou hospitais e o Grupo B eram de 16 pessoas que aplicavam a imunoglobulina intravenosa em casa. Antes de migrarem para o uso subcutâneo, todos os pacientes foram treinados em um centro sobre a técnica de aplicação. O estudo demonstrou que os pacientes do Grupo A relataram menores limitações em suas atividades diárias e do trabalho do que o Grupo B. Ao analisar os resultados a partir do questionário de qualidade de vida e satisfação global do tratamento, verifica-se que houve uma melhora significativa para o Grupo A, mas não houve mudanças para o Grupo B. As melhorias para o Grupo A ocorreram devido à melhoria dos escores relacionados à conveniência, lugar confortável para a terapia e disponibilidade para viagens, fato que está atrelado com a satisfação com o local onde o medicamento foi aplicado; e que pode justificar a não mudança nos escores no Grupo B. Em relação à

avaliação das preferências das pessoas, 81% do Grupo A e 69% do Grupo B preferem a via subcutânea e 90% do Grupo A e 92% do Grupo preferem o tratamento domiciliar (7).

Cabe enfatizar que o II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias, publicado em 2017, menciona que a escolha da via de administração do medicamento dependerá de uma avaliação sobre o controle da doença, qualidade de vida e preferências do paciente. Tanto a via intravenosa quanto a via subcutânea possui características distintas, conforme visualizado no Quadro a seguir.

Itens para comparação	Ig intravenosa	Ig subcutânea*
Frequência de infusão	A cada 3 a 4 semanas	Desde diária até a cada 2 semanas
Volume de infusão	Grande	Pequeno
Tempo de infusão	2 a 6 horas	30 a 90 minuto (bomba) 5 a 20 minuto (<i>push</i>)
Uso de doses altas	Possível	Limitado pelo volume/sítios e números de sítios
Controle dos níveis de IgG sérica	Antes de cada infusão	A qualquer momento
Farmacocinética	Elevação rápida dos níveis de IgG após infusão, com níveis flutuantes a seguir, e com efeito <i>wear-off</i>	Elevação mais lenta dos níveis de IgG, com níveis estáveis a seguir, e sem efeito <i>wear-off</i>
Infusão	Requer acesso venoso, por pessoal qualificado, em unidade de saúde	Sem necessidade de acesso venoso, pode ser aplicado pelo paciente, responsável ou profissional de saúde treinados, pode ser aplicado no domicílio
Eficácia	Eficaz no controle de infecções	Eficaz no controle de infecções
Reações no local de infusão	Raras	Comuns, mas geralmente leves e que melhoram com o tempo
Reações sistêmicas	Raras, mais prevalentes nas primeiras infusões e na dependência da presença de comorbidades	Muito raras
Grau de satisfação dos pacientes	Em geral preferida por pacientes e responsáveis que não desejam realizar autoadministração ou desejam aplicações menos frequentes	Em geral, melhora na qualidade de vida de pacientes que desejam autonomia e menos idas às unidades de saúde, ou que apresentam efeitos adversos com a Ig intravenosa
Características dos pacientes	Preferível em pacientes de baixo nível socioeconômico e intelectual, que necessitem de acompanhamento clínico mais estreito, que não tenham boa adesão ao tratamento, com lesões cutâneas extensas ou graves distúrbios da coagulação e que resistam à autoaplicação	Preferível na presença de algumas comorbidades, acesso venoso difícil, mau controle clínico ou importantes efeitos adversos com a infusão intravenosa, dificuldade de acesso à unidade de saúde; indicado em pacientes com boa adesão ao tratamento, com boas condições de higiene em suas moradias e treinados e motivados para realizar a administração
Custo	Maior (produto, unidade de saúde, material de infusão, equipe de saúde)	Menor (produto, material de infusão e bomba)

Fonte: Goudouris ES, Silva AMR, Ouricuri AL et al (2017).

Entretanto, cabe ponderar que o referido consenso não foi construído a partir de conceitos de diretrizes clínicas baseadas em evidências, fato que aumenta sobremaneira o risco de vieses das recomendações propostas.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

A SES avaliou o pedido de imunoglobulina para o agravo em questão com deferimento administrativo do uso da imunoglobulina humana intravenosa, fato que prevê que a usuária preencheu os critérios do Protocolo Clínico.

Em relação às motivações apontadas pela médica para solicitar a substituição da imunoglobulina humana padronizada no SUS para a imunoglobulina humana subcutânea (Hizentra®), foi realizada busca na literatura científica para promover o devido subsídio técnico. Nesse sentido, verifica-se que os estudos ainda são incipientes, mas apontam que não há

superioridade na eficácia ou menor número de reações adversas entre as duas vias de administração. As evidências apontam uma preferência do paciente pela via subcutânea, mas parece estar mais relacionada ao local de aplicação (serviço de saúde ou domicílio) do que propriamente à via de administração. Tal informação torna-se importante, pois no caso em tela verifica-se que também há dificuldade para aplicação do medicamento pela via subcutânea, visto a necessidade de locomoção da paciente para outro Município para aplicação em serviço especializado. Considerando que se trata de um tratamento contínuo, o deslocamento regular da paciente para o serviço pode comprometer a aderência ao tratamento, fato que pode gerar maior prejuízo à sua saúde do que a própria mudança na via de aplicação do medicamento.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

1. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 495 de 11 de setembro de 2007. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunodeficiência Primária com Predominância de Defeitos de Anticorpos. Acesso em 03 de novembro de 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-ImunodeficienciaPrimaria.pdf>
2. Goudouris ES, Silva AMR, Ouricuri AL et al. II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2017 Mar [cited 2020 Nov 11]; 15(1): 1-16.
3. [Cunningham-Rundles](#) C. Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis of common variable immunodeficiency in adults [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 09 Abr 2020 [citado em 03 de novembro de 2020]. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-epidemiology-and-diagnosis-of-common-variable-immunodeficiency-in-adults?search=Common%20variable%20immunodeficiency&source=search_result&selectedTitle=1~102&usage_type=default&display_rank=1#H19776367
4. Errante PR, Condino-Neto A. Imunodeficiência comum variável: revisão da literatura. Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(1):10-18
5. Nicolay U, Kiessling P, Berger M et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. J Clin Immunol.2006;26(1):65-72.
6. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D et al. The Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Versus Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy. J Clin Immunol.2000;20(2):94-100
7. Desai SH, Chouksey A, Poll J, Berger M. A pilot study of equal doses of 10% IGIV given

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta relato médico atestando que possui imunodeficiência comum variável, com refratariedade ao uso de antibióticos e estava em uso de imunoglobulina humana fornecida pelo SUS, mas que há alguns meses deixou de receber o medicamento. A médica justifica a troca da apresentação da imunoglobulina humana fornecida pelo SUS, cuja a aplicação é intravenosa, por três motivos: 1) desabastecimento do medicamento no SUS; 2) ocorrência de efeitos adversos (cefaléia intensa, diarreia, dor abdominal, mialgia, sonolência, rash cutâneo, tremores e febres); e 3) dificuldade de acesso venoso para administração do medicamento. Desta forma, a opção prescrita pela médica é de uso de uma marca específica da imunoglobulina humana (Hizentra®), de forma subcutânea. A parte autora possui outras condições clínicas relatadas nos autos, mas não há justificativa presente que tais agravos interferiram na decisão clínica do uso do Hizentra®.

As imunodeficiências primárias (IP) compõem um grupo bastante heterogêneo, atualmente composto por mais de 300 doenças causadas por mutações genéticas, que estão associadas ao desenvolvimento e/ou maturação anormais das células do sistema imunológico e ao conseqüente aumento da suscetibilidade a infecções. As IP com predominância de defeitos de anticorpos constituem-se no tipo de IP mais freqüentemente diagnosticado, sendo que três tipos representam de 70 a 90% dos casos: deficiência de imunoglobulina A, agamaglobulinemia ligada ao X e a imunodeficiência comum variável (1, 2).

A imunodeficiência comum variável tem incidência estimada em 1 em cada 10.000 a 50.000 recém-nascidos. Este termo é utilizado para descrever um grupo heterogêneo de IP com predominância de defeitos de anticorpos onde existe um número detectável de linfócitos B (geralmente normal) e acentuada redução de pelo menos duas das três classes principais de anticorpos (imunoglobulinas IgM, IgG e IgA). Trata-se de um agravo complexo mediado por diferentes genes que levam ao surgimento de hipogamaglobulinemia, infecções recorrentes, neoplasias e enfermidade autoimune. O diagnóstico é definido após exclusão de outras causas de IP com predominância de defeitos de anticorpos, com achados laboratoriais de baixa concentração de imunoglobulina IgG em combinação com baixos níveis de IgA e/ou IgM atrelado à ausência ou baixa resposta à imunizações (1-4).