Nota Técnica 3618

Data de conclusão: 28/05/2020 11:24:49

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Triunfo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 3618

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica em quadro progressivo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Exames laboratoriais (hemograma completo, dosagem de imunoglobulinas séricas e eletroforese de proteínas por capilaridade).

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Imunoglobina humana

Via de administração: INTRAVENOSA

Posologia: Imunoglobulina humana 30g IV a cada duas semanas por quatro meses.

Uso contínuo? Não

Duração do tratamento: 4 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Imunoglobina humana

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Sim, há opções para profilaxia de infecções, como vacinação para Streptococcus pneumoniae e outros patógenos. Além disso, diversas terapias disponíveis no SUS podem ser utilizadas no tratamento de infecções que possivelmente venham a ocorrer.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Imunoglobina humana

Laboratório: -

Marca Comercial: Sandoglobulina

Apresentação: 6G PÓ LIOF INJ CT FA VD INC + FA VD INC DIL X 200 ML + EQP INFUS

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 756,16

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Imunoglobina humana

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Imunoglobina humana

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Imunoglobulina humana são proteínas de defesa isoladas do plasma de doadores humanos saudáveis. O uso de imunoglobulina humana na profilaxia de infecções em pacientes com hipogamaglobulinemia secundária à LCC foi estudada em dois ensaios clínicos randomizados (13,14) e em estudos menores (15–17), cujos dados foram compilados em revisão sistemática e meta-análise (12,18).

Publicado em 1988, ensaio clínico randomizado e duplo-cego distribuiu 81 pacientes em dois grupos (1:1): um grupo fez uso de imunoglobulina humana 400 mg/kg a cada três semanas pelo período de um ano e o outro grupo utilizou placebo (13). Pacientes com diagnóstico de LLC e alto risco de infecções foram incluídos. Determinou-se que alto risco de infecções consistia em hipogamaglobulinemia (imunoglobulina G inferior a 50% do limite inferior determinado pelo laboratório) ou em episódios repetidos de infecções leves (manejadas em domicílio apenas com medicamentos sintomáticos), moderadas (demandaram tratamento anti-bacteriano ou anti-viral) e severas (houve necessidade de internação hospitalar). Os grupos possuíam proporções equivalentes de história prévia de quimioterapia paliativa. Infecções bacterianas ocorreram menos frequentemente em pacientes utilizando imunoglobulina humana (23 vs. 42 infecções, P=0,01), enquanto que a taxa de infecções fúngicas e virais foi semelhante entre grupos. Quando comparadas separadamente, apenas as infecções moderadas diferiram estatisticamente entre os grupos (10 vs. 21, P=0,026). Reações adversas foram mais frequentes entre pacientes utilizando imunoglobulinas. Entretanto, foram reações leves, como calafrios, febre, sonolência, cefaleia e fraqueza.

Publicado em 1995, ensaio clínico randomizado alocou 42 pacientes diagnosticados com LLC e alto risco de infecção em dois grupos (1:1): imunoglobulina humana (18g a cada três semanas) e placebo (14). Nesse estudo considerou-se risco de infecção a combinação de hipogamaglobulinemia (valores inferiores a 550 mg/dL) e história de duas ou mais infecções recentes. Ao longo do ano, 122 infecções foram documentadas. Os dez pacientes com níveis mais reduzidos de imunoglobulinas (ou seja, hipogamaglobulinemia acentuada) apresentaram 65% das infecções. O grupo utilizando imunoglobulina humana exibiu menos frequentemente três ou mais episódios de infecção (29% vs. 61%, P=0,04) e infecções severas ou sepse (21% vs. 56%, P=0,02). O número total de eventos adversos foi superior no grupo em uso de imunoglobulina humana quando comparado ao placebo (21 vs. 4).

Revisão sistemática e metanálise avaliou ensaios clínicos randomizados acerca do uso profilático de imunoglobulina humana em pacientes diagnosticados com LLC ou com mieloma múltiplo. Embora o uso de imunoglobulina humana reduziu número de infecções severas (RR=0,45, IC95% 0,27-0,75) e o número total de infecções documentadas (RR=0,49, IC95% 0,39-0,61), não foi verificado impacto na mortalidade dos pacientes. Além disso, houve aumento importante de eventos adversos (RR=2,37, IC95% 1,74-3,24) que foram predominantemente leves, de forma que nenhum paciente descontinuou o tratamento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA realizada em 22/04/2020, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de uma

ampola contendo 6g de Sandoglobulina® era de R$ 756,16. Foi prescrita imunoglobulina humana 30g IV (cinco ampolas) a cada duas semanas (cerca de dez ampolas por mês), totalizando R$ 30.246,40 pelo período de 4 meses.
Em pesquisa realizada nas plataformas do governo brasileiro, bem como canadense, australiano, escocês e inglês, não foram encontradas análise de custo efetividade para a utilização de imunoglobulina humana na profilaxia de infecções em pacientes diagnosticados com LLC. Apesar disso, o uso de imunoglobulina humana para manejo de hipogamaglobulinemia secundária, com vistas à prevenção de infecções, está previsto em diretriz australiana (21) e inglesa (22).

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

Conclusão

Tecnologia: Imunoglobina humana

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de imunoglobulina humana em pacientes com hipogamaglobulinemia secundária à LCC está associado com menor incidência de infecções bacterianas sem, contudo, proporcionar melhora de qualidade de vida ou sobrevida global. Ambos os ensaios clínicos são de pequeno porte e, por esse motivo, incapazes de controlar possíveis confundidores bastante relevantes. Entre eles, a boa resposta à quimioterapia sistêmica resultando em controle da doença e, com isso, menor quantidade de infecções. Ademais, a população destes estudos parece diferir do paciente em tela, uma vez que esse não se enquadra nos critérios de alto risco para infecção.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Tees MT, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: two faces of the same disease. Expert Rev Hematol. 2017;10(2):137–46.
2. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995;333(16):1052–7.
3. Marti GE, Faguet G, Bertin P, Agee J, Washington G, Ruiz S, et al. CD20 and CD5 expression in B-chronic lymphocytic leukemia. Ann N Y Acad Sci. 1992;651(1):480–3.
4. Tsang M, Parikh SA. A concise review of autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2017;12(1):29–38.
5. Rai KR, Stilgenbauer S. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia. UpToDate 2020 [Acesso em 06/05/2020]. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-chronic-lymphocytic-leukemia
6. Morrison VA. Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(5):365–70.
7. Morrison VA. Risk of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. UpToDate 2020 [Acesso em 06/05/2020]. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-

complications-of-chronic-lymphocytic-leukemia
8. Freeman JA, Crassini KR, Best OG, Forsyth CJ, Mackinlay NJ, Han P, et al. Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2013;54(1):99–104.
9. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. ASH Educ Program Book. 2008;2008(1):450–6.
10. Duraisingham SS, Buckland M, Dempster J, Lorenzo L, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Primary vs. secondary antibody deficiency: clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement. PloS One. 2014;9(6).
11. Blot M, Boyer P, Samson M, Audia S, Devilliers H, Leguy V, et al. Should mild hypogammaglobulinemia be managed as severe hypogammaglobulinemia? A study of 389 patients with secondary hypogammaglobulinemia. Eur J Intern Med. 2014;25(9):837–42.
12. Morrison V. Prevention of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. UpToDate 2020 [Acesso em 06/05/2020]. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-infections-in-patients-with-chronic-lymphocytic-leukemia?topicRef=4504&source=see_link
13. Gale R, Chapel H, Bunch C, Rai K, Foon K, Courter S, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. N Engl J Med. 1988;319(14):902–7.
14. Boughton B, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinemia. Clin Lab Haematol. 1995;17(1):75–80.
15. Griffiths H, Brennan V, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. Blood. 1989;73(2):366-8.
16. Chapel H, Dicato M, Gamm H, Brennan V, Ries F, Bunch C, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. Br J Haematol. 1994;88(1):209–12.
17. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, Specchia G, Brugiatelli M, Cicoira L, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. Haematologica. 1996;81(2):121–6.
18. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma. 2009;50(5):764–72.
19. Soarez PCD, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. Cad Saúde Pública. 2017;33:e00040717.
20. Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil. J Bras Econ Saúde. 2016;8(1):58–60.
21. National Blood Authority. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Natl Blood Auth Canberra ACT Aust Sch 2012 [Acesso em 05/06/2020]. Disponível em https://www.blood.gov.au/ivig-criteria
22. Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: update to second edition. 2011 [Acesso em 03/05/2020]. Disponível em https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf

NatJus Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica há 15 anos, de acordo com laudos médicos e documentos apresentados no processo. Realizou tratamento prévio com rituximabe e fludarabina. Em 2015, fez uso obinutuzumabe. No momento, apresenta progressão da doença (demonstrada laboratorialmente por meio da duplicação do número de linfócitos em menos de seis meses) e está em uso de prednisona 20mg e clorambucila 2mg. Trata-se, portanto, de um caso de Leucemia Linfocítica Crônica recidivante. Concomitantemente à LCC, a parte autora possui diagnóstico de hipogamaglobulinemia realizado por meio de exame laboratorial, de setembro de 2019, demonstrando IgG de 261 mg/dL, sendo limite inferior estabelecido pelo laboratório de 650 mg/dL. Além disso, em contato telefônico com médico assistente, ocorrido em 30/04/2020, foi informado que apresenta sinusite crônica com uso recorrente de antibióticos. Não há relato de internações hospitalares por infecções graves.

O Linfoma Linfocítico de Pequenas Células e a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), frequentemente consideradas diferentes apresentações clínicas da mesma doença, são patologias da terceira idade, de característica indolente, que mais frequentemente requerem vigilância ativa do que intervenções médicas (1). A LLC caracteriza-se pela proliferação e, consequente, acúmulo de células B no sangue, na medula óssea e em gânglios linfáticos (2,3). Embora assintomática em cerca de metade dos casos, pacientes sintomáticos podem apresentar febre, perda de peso, sudorese noturna e, em casos mais graves, anemia hemolítica autoimune (4). Somado ao risco de sangramento, pacientes com diagnóstico de LLC apresentam sistema imune deprimido e, por isso, estão à mercê infecções (5). De fato, em seguimento de 280 pacientes diagnosticados com LCC, ao longo de 67 meses, verificou-se que 36% deles apresentou uma infecção de grande porte (6). Em acréscimo, 51% dos óbitos foi decorrente de sepse (ou seja, infecção sistêmica) (6).

Ao longo da LLC, a maioria dos pacientes irá desenvolver hipogamaglobulinemia secundária, predominantemente, em estágios mais avançados da doença (7,8): sete anos depois do diagnóstico, até 70% dos pacientes apresentarão hipogamaglobulinemia (9). O termo hipogamaglobulinemia refere-se a redução da quantidade de imunoglobulina - ou seja, de proteínas produzidas pelas células B com a finalidade de identificar e neutralizar as potenciais ameaças ao organismo. A LLC pode ocasionar deficiência na produção de imunoglobulinas e, por isso, hipogamaglobulinemia denominada secundária. Outras patologias podem ser responsáveis por hipogamaglobulinemia secundária, como infecções virais e algumas medicações. Por exemplo, respectivamente 38,5% e 6,6% dos pacientes tratados com rituximabe desenvolvem hipogamaglobulinemia transitória e hipogamaglobulinemia clinicamente relevante (10,11). A hipogamaglobulinemia secundária pode ser assintomática ou sintomática, quando se manifesta por infecções recorrentes.

Pacientes com hipogamaglobulinemia secundária clinicamente relevante - ou seja, com risco aumentado de infecções - devem ser cuidadosamente vacinados, tratados agressivamente de condições que predispõem a infecções sinopulmonares recorrentes (por exemplo, asma, rinite alérgica) e constantemente avaliados para busca de infecções ativas, podendo inclusive utilizar antibióticos profiláticos (12). A reposição intravenosa ou subcutânea de imunoglobulina humana é uma opção terapêutica controversa por dois motivos principais. Primeiramente, mesmo com resposta adequada à quimioterapia paliativa, muitos pacientes seguirão com hipogamaglobulinemia assintomática (7). Ademais, a relação causal entre hipogamaglobulinemia e desenvolvimento de infecções recorrentes não é inteiramente estabelecida (7).