

Nota Técnica 53720

Data de conclusão: 10/11/2021 17:30:02

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Arroio do Tigre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Cachoeira do Sul

Tecnologia 53720

CID: G61.8 - Outras polineuropatias inflamatórias

Diagnóstico: Outras polineuropatias inflamatórias

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: IMUNOGLOBULINA HUMANA

Via de administração: IV

Posologia: imunoglobulina intravenosa 5 g, 32 frascos IV, (dose total 2 g/kg) em pulsos mensais e por tempo indeterminado.

Uso contínuo? Não

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: IMUNOGLOBULINA HUMANA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Corticoides e plasmaferese.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: IMUNOGLOBULIN e FLEBOGAMMA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IMUNOGLOBULINA HUMANA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 876,39

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IMUNOGLOBULINA HUMANA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: IMUNOGLOBULINA HUMANA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Os preparados de imunoglobulina humana são feitos a partir de um pool do plasma de doação de até 1.000 doadores, purificado de maneira que não tenha conservantes que acumulem nos tecidos dos pacientes, contenha IgG altamente purificada e seja polivalente (capaz de se ligar a diversos antígenos). Ela é usada como forma de repor IgG entre pacientes que apresentam deficiências primárias (exemplo, imunodeficiência comum variável) ou secundária de imunoglobulinas (após quimioterapia ou transplante alogênico de medula óssea), como forma de prevenir infecções. Sua ação imunomoduladora é empregada na supressão de resposta imune em doenças como as neuropatias inflamatórias e na púrpura trombocitopênica imune (6). Entre os seus efeitos adversos comuns ou que causam preocupação estão as reações infusionais alérgicas e febris, cefaleia, insuficiência renal aguda (nos produtos com alto conteúdo de dextrose) e trombooses (6). A dose sugerida da imunoglobulina em diferentes revisões narrativas é de 2 g/Kg por 1 a 2 cursos de IVIG seguido de terapia de manutenção em doses variáveis de 0,4-1,2 g/Kg a cada 2-6 semanas (2,3,8). Nos pacientes com estabilidade clínica é possível o “desmame” do medicamento com o emprego de intervalos maiores e doses menores, tituladas para que não ocorra piora clínica entre o intervalo de administração da imunoglobulina (3). Como forma de evitar a toxicidade das terapias de primeira linha ou mesmo reduzir a frequência de administração da IVIG, alguns autores, em revisões narrativas, também propõem o emprego de imunossuppressores adjuvantes (p. ex. azatioprina) (2,3).

No tratamento da PIDC, a eficácia da IVIG quando comparada a placebo foi avaliada por revisão sistemática com metanálise da Cochrane Database of Systematic Reviews conduzida por van Shaik e colaboradores. em 2002 e atualizada em 2009 e novamente em 2011 (9-11). A revisão encontrou cinco ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam a imunoglobulina humana endovenosa com placebo no tratamento da PIDC confirmada, um ECR que comparou IVIG com plasmáfereze e um ECR comparando IVIG a corticosteróide, totalizando dados de 332 pacientes. Os estudos incluídos foram considerados de boa qualidade metodológica, na maioria dos quesitos, pela ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane.

Os estudos comparando IVIG à placebo totalizam dados de 269 pacientes para o desfecho “melhora clínica significativa”, com risco relativo (RR) estimado em 2,4 (IC95% 1,72 a 3,36) a favor de IVIG, embora o uso de escalas diferentes torne difícil avaliar o significado clínico desta mudança. A diferença média padronizada (SMD) combinada ponderada para todos os estudos foi de 1,37 desvios (IC95% 0,22 a 2,53) a favor de IVIG, o que significa que a média de mudança (melhora) na escala de deficiência do grupo tratado foi mais de um desvio padrão maior do que a média de mudança do grupo não tratado. Considerando apenas estudos que aferiram melhora em 1 ponto na escala de Rankin em 6 semanas de seguimento (três estudos, dados de 90 pacientes), o RR foi de 2,4 (IC95% de 0,98 a 5,83) e a melhora média na deficiência foi entre 0,17 e 0,40 pontos na escala de Rankin nos grupos tratados com IVIg e entre 0,00 e 0,23 pontos nos grupos com placebo, resultando em uma SMD de 0,26 (IC95% 0,05 a 0,48).

Os dois outros estudos incluídos na revisão não mostraram nenhuma diferença significativa

entre imunoglobulina intravenosa e plasmaférese ou entre imunoglobulina intravenosa e corticosteróides; no entanto, cabe considerar que eram ECRs de pequeno número de pacientes.

Em ensaio clínico randomizado que comparou imunoglobulina humana endovenosa com pulsos de metilprednisolona, publicado em 2012, 45 pacientes foram randomizados para as duas terapêuticas (12). O desfecho principal do estudo foi “descontinuação da terapia”, independente de causa, e esse foi mais frequente no grupo metilprednisolona do que no grupo de IVG (probabilidade cumulativa de descontinuação do tratamento significativamente maior em 15 dias, em 2 meses e em 6 meses, e também na análise ajustada; Hazard Ratio para falha em seus meses de 3,7; IC95% 1,0 a 13,9; P=0,0414). Ambos os grupos melhoraram significativamente em 6 meses em várias escalas de avaliação. Nenhuma diferença significativa no grau de melhora entre os dois grupos foi observada, com exceção de uma maior melhora na pontuação de vibração sentida no maléolo medial direito no grupo IVIG em comparação ao grupo de metilprednisolona intravenosa, além de melhora não significativa na força de preensão e caminhada cronometrada de 10 metros no grupo IVIG. A proporção de pacientes sem limitação (avaliada por escala geral de limitação de neuropatia e por pontuações da escala de Rankin modificada) ao final de 6 meses foi semelhante no grupo IVIG (sete [29%] de 24) e no grupo de metilprednisolona intravenosa (cinco [24%] de 21), P=0,6852).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Melhora da disfunção neurológica/fraqueza em membros superiores em comparação à placebo (diferença média na escala Rankin modificada estimada em cerca de 0,26 desvios). Incerteza quanto à comparação com outros tratamentos ativos.

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

Conclusão

Tecnologia: IMUNOGLOBULINA HUMANA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência proveniente de ensaios clínicos randomizados demonstrando benefícios do tratamento com IVIG quando comparado à placebo, mas é difícil estimar a magnitude de efeito e principalmente o benefício a longo prazo da intervenção. Ainda, os poucos estudos que compararam a intervenção proposta a tratamentos ativos não demonstraram diferença de efetividade. Também cabe contar que a dose pleiteada é elevada e que não há plano de redução de dose quando em terapia de manutenção.

Finalmente, trata-se de terapia de alto custo, com uso potencial de longo prazo, e portanto estimado alto impacto orçamentário, e o único estudo econômico encontrado estima relação de custo-efetividade desfavorável mesmo para países de alta renda. Assim, frente à incerteza de benefício, alto custo e relação de custo-efetividade desfavorável, entendemos que na presente situação não se justifica o uso de recursos públicos escassos para a terapia proposta.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Etiology.](#)

- [clinical features, and diagnosis - UpToDate \[Internet\]. \[cited 2021 Sep 21\]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-etiology-clinical-features-and-diagnosis](https://www.uptodate.com/contents/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-etiology-clinical-features-and-diagnosis)
2. [Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Lancet Neurol. 2019 Aug;18\(8\):784–94.](#)
 3. [Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Treatment and prognosis - UpToDate \[Internet\]. \[cited 2021 Sep 21\]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-treatment-and-prognosis](#)
 4. [Gorson KC, van Schaik IN, Merkies ISJ, Lewis RA, Barohn RJ, Koski CL, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. J Peripher Nerv Syst. 2010;15\(4\):326–33.](#)
 5. [Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária \[Internet\]. \[cited 2021 Sep 21\]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510016630075/?nomeProduto=flebogamma](#)
 6. [Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária \[Internet\]. \[cited 2021 Sep 21\]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=octagam](#)
 7. [Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária \[Internet\]. \[cited 2021 Sep 21\]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=hizentra](#)
 8. [Blackhouse G, Gaebel K, Xie F, Campbell K, Assasi N, Tarride J-E, et al. Cost-utility of Intravenous Immunoglobulin \(IVIg\) compared with corticosteroids for the treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy \(CIDP\) in Canada. Cost Eff Resour Alloc CE. 2010 Jun 17;8:14.](#)
 9. [Van Schaik IN, Winer JB, De Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2002;\(2\):CD001797.](#)
 10. [Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;\(1\):CD001797.](#)
 11. [Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, Haan R de, Schaik IN van. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev \[Internet\]. 2013 Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001797.pub3/full](#)
 12. [Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2012 Jun;11\(6\):493–502.](#)
 13. [Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. N Engl J Med. 1986 Feb 20;314\(8\):461–5.](#)
 14. [Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol. 1994 Dec;36\(6\):838–45.](#)
 15. [Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin \(10% caprylate-chromatography purified\) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy \(ICE study\): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2008 Feb 1;7\(2\):136–44.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme informações obtidas a partir de diferentes laudos médicos, o paciente apresentou quadro clínico, iniciado em agosto-setembro de 2020, de perda de força gradual em extremidade do antebraço e mão esquerdos, culminando em atrofia/hipotrofia do membro superior esquerdo, sendo o diagnóstico estabelecido em janeiro de 2021 de mononeuropatia motora multifocal, conforme laudo médico de janeiro de 2021. No mesmo laudo consta que o paciente não havia apresentado resposta à terapia convencional com prednisona. Seguiu-se piora da força em extremidade distal do membro superior direito, notando-se piora da força em mão direita, sendo iniciada terapia com imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) em março de 2021. Em laudo médico de 11/03/2021, descreve-se que o paciente apresentava ao exame clínico hipotrofia/atrofia de membros superiores, fasciculações musculares em membros superiores e reflexos tendinosos normais. Em laudo médico de agosto de 2021, consta que paciente apresentava quadro clínico “discretamente” pior, após obliteração da dose de julho, pertinente ao tratamento, com rigidez em membro superior esquerdo e melhora da capacidade de fala, embora tal alteração não constasse em laudos e descrições prévias do diagnóstico. Acrescentou-se à avaliação clínica inicial o exame eletroneuromiografia, que demonstrou acometimento neuropático difuso, multifocal de membros superiores e inferiores com bloqueios de condução. Recebeu, então, diagnóstico de polirradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica. Para continuidade de tratamento, pleiteia imunoglobulina humana.

A polirradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) é uma doença que acomete, de forma progressiva, os nervos periféricos e as raízes nervosas, determinando como principal sintoma a perda de força (1). Trata-se de uma doença rara, com incidência de 0,7 a 10,3 casos a cada 100.000 habitantes, que é quatro vezes mais frequente em homens, e torna-se mais frequente com a idade. Tipicamente, manifesta-se com sintomas motores e sensoriais simétricos, que pioram progressivamente ao longo de semanas a anos (1). Os sintomas motores podem ser tanto ‘proximais’ (paciente apresenta dificuldade em levantar-se sem apoio, subir e descer escadas) quanto ‘distais’ (dificuldade em andar na ponta dos pés ou sob os calcanhares, incapacidade de abrir potes ou levantar jarras). O acometimento de nervos cranianos, mais raro, ocorre em 10 a 20% dos casos. São descritas formas variantes desta entidade nosológica com acometimento assimétrico, focal, predominantemente distal, predominantemente motor ou predominantemente sensorio (2).

Atualmente, embora não exista um padrão ouro para este diagnóstico, tem-se entendimento que os seguintes critérios são necessários para que o mesmo seja estabelecido: progressão dos sintomas ao longo de 2 meses, perda de força ser o sinal/sintoma mais proeminente, acometimento simétrico de braços e pernas, redução dos reflexos tendinosos, aumento da concentração líquórica de proteínas sem aumento da celularidade do líquido, evidência de neuropatia desmielinizante, biópsia de nervo demonstrando desmielinização focal e ataxia de marcha pela perda das fibras nervosas de sensibilidade (1). Como este diagnóstico depende, em grande parte, de critérios clínicos, existe risco de estabelecimento errôneo deste diagnóstico; fatores que estão relacionados ao overdiagnosis são: incapacidade de identificar sintomas e sinais causados pela PIDC, estudos eletrodiagnóstico inadequado ou dificuldade em interpretar seu resultado, incapacidade em se aderir a critérios diagnósticos, ênfase demasiada em níveis de proteínorraquia limítrofes e confiança excessiva em medidas subjetivas de resposta terapêutica (1).

Entre as modalidades terapêuticas preconizadas para o tratamento da PIDC estão o uso de

corticoides, plasmaferese e imunoglobulina humana endovenosa (1-3). Sabe-se, contudo, que cerca de 30% dos pacientes atingirão remissão duradoura da doença ou cura (i.e. manter-se 5 anos ou mais assintomáticos e sem tratamento) e por outro lado 10 a 15% dos pacientes apresentarão doença refratária a tratamento com imunoglobulina humana endovenosa, corticoides e plasmaferese (1). Em estudo que avaliou a aferição de desfechos a longo prazo para a PIDC, entre 106 pacientes avaliados após um seguimento mediano de 6,4 anos, 11% dos pacientes apresentavam critério de “cura” (> 5 anos sem tratamento, com doença estável ou assintomático) e 20% apresentavam critério de “remissão” (doença estável ou assintomático < 5 anos sem tratamento) (4).