Nota Técnica 56387

Data de conclusão: 29/11/2021 20:59:31

Paciente

Idade: 45 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Tapera/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 1ª Vara Federal de Carazinho

Tecnologia 56387

CID: D84.9 - Imunodeficiência não especificada

Diagnóstico: Imunodeficiência não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico e exames complementares.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: interferon gama-1b

Via de administração: SC

Posologia: interferon gama-1b 200mcg/mL, aplicar 50mcg/m², subcutâneo, 3 vezes na semana pelo período de 3 meses

Uso contínuo? Não

Duração do tratamento: 3 mês(es)

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: interferon gama-1b

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Profilaxia anti-infecciosa com antibióticos bactericidas (sulfas, penicilinas, quinolonas) e fungicidas (azólicos), imunizações, corticoides sistêmicos, transplante alogênico de medula óssea e outras terapias imunossupressoras sistêmicas poupadoras de corticoides

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: interferon gama-1b

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 20.432,12

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: interferon gama-1b

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: interferon gama-1b

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O interferon gamma (6) é uma citocina inflamatória capaz de aumentar o metabolismo oxidativo de macrófagos e outros elementos da imunidade celular. Sua administração é por via subcutânea e a dose usual é de 50 mcg/m². Entre seus efeitos adversos de relevância estão: neutropenia e trombocitopenia, efeitos adversos neurológicos, sintomas influenza-símile, hepatotoxicidade e reações de hipersensibilidade.
A sociedade internacional de estudos cooperativos em doença granulomatosa crônica conduziu ensaio clínico randomizado controlado por placebo publicado em 1991 (7). O grupo intervenção receberia interferon gama na dose de 50 mcg/m² por 12 meses ou até toxicidade inaceitável, e o desfecho primário do estudo foi o desenvolvimento de infecções sérias (que necessitassem de internação hospitalar e uso de antibióticos por via parenteral) (7). Entre os 63 pacientes randomizados a receber interferon gamma ocorreram 14 episódios infecciosos graves (22%), enquanto que entre os 65 pacientes recebendo placebo, 30 episódios ocorreram (46%), p = 0,0006. Em 12 meses de seguimento a redução absoluta de infecções significativas foi de 47%, p = 0,0006. Neste estudo a maioria dos pacientes estava em uso de corticosteroides (98%) e em uso de antibioticoprofilaxia (85%).
Em estudo de longo seguimento italiano (8) observacional a taxa de infecções anuais não foi diferente entre pacientes utilizando sulfametoxazol trimetropim e itraconazol quando comparado com pacientes que utilizaram além do antifúngico e antibiótico interferon gama. A diferença de 0,03 infecções por paciente por ano não foi estatisticamente significativa (p = 0,07), ainda que pese o tamanho amostral e o delineamento do estudo sejam altamente associados a vieses sistemáticos e aleatórios, o tamanho do benefício demonstrado parece ser pouco relevante do ponto de vista clínico.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Redução de infecções graves

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

Conclusão

Tecnologia: interferon gama-1b

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A tecnologia solicitada apresenta benefício questionável para redução de infecções graves, tendo em vista evidência proveniente de estudo mais antigo em que o grupo controle não fez uso da antibioticoprofilaxia hoje disponível. Adicionalmente não foram encontrados estudos que avaliaram redução de granulomas ou controle de manifestações inflamatórias. Trata-se ainda de tratamento de alto custo, cujo impacto orçamentário pode acarretar prejuízo indireto frente à população assistida pelo SUS

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Chronic granulomatous disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 17 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/chronic-granulomatous-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=chronic%20granulomatous%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Liese J, Kloos S, Jendrossek V, Petropoulou T, Wintergerst U, Notheis G, et al. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. J Pediatr. novembro de 2000;137(5):687–93.
3. Chronic granulomatous disease: Treatment and prognosis - UpToDate [Internet]. [citado 17 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/chronic-granulomatous-disease-treatment-and-prognosis?sectionName=Antibacterial%20prophylaxis&search=chronic%20granulomatous%20disease&topicRef=3925&anchor=H4&source=see_link#H4
4. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. N Engl J Med. 12 de junho de 2003;348(24):2416–22.
5. Seber A, Bonfim CMS, Daudt LE, Gouveia RV, Ginani VC, Mauad M, et al. Indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas em pediatria: consenso apresentado no I Encontro de Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas - Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro, 2009. Rev Bras Hematol E Hemoter. 2010;32:225–39.
6. Interferon gamma-1b: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 17 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/interferon-gamma-1b-drug-information?search=interferon%20gamma&source=panel_search_result&selectedTitle=1~149&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
7. International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. N Engl J Med. 21 de fevereiro de 1991;324(8):509–16.
8. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. Clin Immunol Orlando Fla. fevereiro de 2008;126(2):155–64.
9. Stadtmauer G, Cunningham-Rundles C. Outcome analysis and cost assessment in immunologic disorders. JAMA. 10 de dezembro de 1997;278(22):2018–23.
10. Interferon Gamma for the Long-Term Treatment of Chronic Granulomatous Disease | CADTH [Internet]. [citado 17 de novembro de 2021]. Disponível em: https://cadth.ca/interferon-gamma-long-term-treatment-chronic-granulomatous-disease

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora é paciente do sexo masculino com 42 anos de idade com diagnóstico de Doença Granulomatosa Crônica. Apresenta relato de infecções em diversos episódios ao longo de sua infância, além de dois episódios quando adulto, quando foi internado em unidade de terapia intensiva, aos 22 e aos 32 anos. Adicionalmente, relatório médico

descreve diversas biópsias realizadas em pele, intestino, pulmão e omento com relato da formação de granulomas. Foi anexado também exame genético de sequenciamento do exon 7 do gene CYBB, em que foi descrita mutação variante 769T>A. Tal mutação missense determina no códon 257 a troca de uma cisteina por uma serina, conforme laudo do próprio exame, não foi descrita para a suspeita clínica do diagnóstico do caso em tela, embora outras mutações pontuais no mesmo códon já tenham sido descritas. Por se tratar de paciente do sexo masculino, este gene, que está localizado no cromossomo X, é o único alelo que este apresenta. Atualmente o tratamento da parte autora consiste no uso de prednisona, sulfametoxazol-trimetropim e itraconazol, para controle da formação de granulomas pleiteia a medicação interferon gamma.

A doença granulomatosa crônica é uma imunodeficiência congênita caracterizada por infecções recorrentes (por fungos e bactérias) e formação de granulomas/processos inflamatórios em múltiplos órgãos. Caracteriza-se pela perda de função de fagocitose podendo ser autossômica recessiva ou ligada ao X (1). Nos Estados Unidos sua incidência é de 1 caso para 200.000 nascidos vivos, sendo mais comuns em homens (forma ligada ao X). Em muitas sérias de casos, a maioria dos diagnósticos acontecem ainda na infância, em média entre 2,5 e 3 anos de idade (1). Em série de 39 casos acompanhados por um longo período, a sobrevida geral em 10, 20 e 30 anos de seguimento foi de 91%, 86% e 54% respectivamente (2). Nesta série a média de idade da primeira infecção grave foi aos 0,66 anos, foram contabilizadas 478 episódios infecciosso e 167 infecções graves (2), sendo as infecções mais comuns as pneumonias (23%), gastroenterites (18,4%), linfadenites e abscessos nodais (18,2%) e infecções cutâneas diversas (12%). O seu diagnóstico geralmente se faz por testes que avaliam a função de neutrófilos, a partir de uma triagem positiva se procede para testes genéticos.

O tratamento desta doença genética se baseia na profilaxia infecciosa, tratamento de infecções, terapia anti-inflamatório e em casos graves se considera a realização de transplante alogênico de medula óssea (3). O uso de antibioticoterapia profilática com sulfametoxazol trimetropim é baseada em diversas séries de caso datadas dos anos 80. Em um ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo conduzido por Gallin e cols., os autores demonstraram redução da frequência de infecções fúngicas sérias (7 episódios em 61 cursos de placebo vs 1 episódio em 63 cursos de itraconazol, p = 0,1) (4). O transplante alogênico de medula óssea é terapia definitiva e curativa, sendo indicado o procedimento para pacientes com doadores aparentados ou não aparentados HLA idênticos com infecções graves ao diagnóstico (5).