

Nota Técnica 59261

Data de conclusão: 20/12/2021 22:58:31

Paciente

Idade: 28 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Erechim/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 Erechim

Tecnologia 59261

CID: L88 - Piodermite gangrenosa

Diagnóstico: Piodermite gangrenosa

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 humana 5% (5g/100ml) 100G ao mês, aplicadas em dois dias (50G por dia) durante 6 meses

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 6 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? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: IMUNOGLOBULINA HUMANA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Corticoesteróides de uso sistêmico e imunomoduladores como a azatioprina

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IMUNOGLOBULINA HUMANA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 654,68

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: Imunoglobulinas humanas são proteínas de defesa isoladas do plasma de doadores humanos saudáveis. O tratamento do PG refratária à terapia com corticoesteróides é uma prática dita experimental e off-label, visto não existirem evidências contundentes do seu benefício, e portanto, esta não ser uma indicação para o qual o uso da imunoglobulina tenha sido aprovado em órgão sanitário regulador. O que se dispõe, até o momento, são de relatos e séries de casos que sugerem que o mecanismo de ação que sustenta a indicação do tratamento envolve a ação antiinflamatória das imunoglobulinas, majoritariamente relacionada à modulação das vias imunológicas inatas, resultando na diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias (7).

Uma revisão sistemática que teve por objetivo avaliar a evidência disponível acerca da eficácia da imunoglobulina humana no tratamento do PG, incluiu 26 relatos e séries de casos que avaliaram o uso do tratamento pleiteado em 43 pacientes, além dos resultados observados com o uso do tratamento na instituição de filiação dos autores, que somou 6 pacientes (n=49). Os 49 pacientes apresentavam média de idade de 53,9 anos e 20 deles tinham PG secundária a doenças inflamatórias. O número médio de tratamentos prévios foi de 2,6 medicamentos. O desfecho de análise foi a taxa de resposta ao tratamento, que foi relatada como nenhuma resposta (sem alteração ou agravamento das lesões), parcial (cicatrização parcial da úlcera ou recorrência após a cura completa) e completa (completa resolução da úlcera). Dos 49 pacientes, houve resposta completa em 26 (53%), já se considerada resposta completa ou parcial, esta foi observada em 43 (88%) pacientes. Não houve resposta em seis (12%) pacientes. Dos 43 pacientes que tiveram uma resposta parcial ou completa 39 (91%) pacientes receberam terapia concomitante com corticosteróides sistêmicos, sendo que apenas 2 deles conseguiram encerrar o uso destes medicamentos. Também avaliou-se o tempo para a resposta. O tempo médio para seu início foi de 3 a 5 semanas (desvio padrão/DP 3,3) semanas, e a média da duração do tratamento foi de 5 a 9 meses (DP 7,8). Todos os pacientes que responderam ao tratamento receberam infusões contínuas de imunoglobulina até a resolução completa da lesão. Para lesões que recorreram, o tratamento com imunoglobulina foi reiniciado. Observou-se, também, que o tempo médio para a resposta inicial foi dependente da dose e variou entre 4,5, 3,3 e 1,8 semanas quando a dose foi aumentada em menos de 2G/Kg, 2G/Kg e mais de 2G/Kg, respectivamente; enquanto a duração média do tratamento foi 3, 7,7 e 18 meses, respectivamente. Quanto à segurança, dos 49 pacientes, 12 (24,5%) relataram experimentar eventos adversos, sendo náusea (6, 12%), dor de cabeça (2, 4%), reação imunológica (1, 2%), erupção cutânea (1, 2%), febre e calafrios (1, 2%) e meningite asséptica (1, 2%) os principais. Houve apenas um paciente que interrompeu o tratamento devido a eventos adversos (8).

Conforme observado, os pacientes que experimentaram benefício (cicatrização das lesões de pele causadas pelo PG) com o uso da imunoglobulina humana fizeram uso concomitante de corticoesteróides sistêmicos. O racional que pode justificar o uso associado da imunoglobulina aos corticoesteróides é o da expressão de citocinas pró-inflamatórias. Estas citocinas parecem

induzir a uma maior expressão de receptores com menor afinidade aos glicocorticóides (GR-Beta), responsável pelo estado de resistência à ação dos corticoesteróides sistêmicos. Deste modo, dado ao efeito imunomodulador das imunoglobulinas, que levam à diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, este estado de resistência é diminuído e os corticoesteróides voltam a ser uma terapia efetiva para o tratamento do PG (7,9).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Há evidência de baixa qualidade sugerindo melhora na cicatrização das lesões de pele causadas pelo PG, na sua maioria considerando uso associado a corticoesteróides sistêmicos.

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

Conclusão

Tecnologia: IMUNOGLOBULINA HUMANA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O uso off-label da imunoglobulina humana como tratamento do PG encontra lastro em estudos de qualidade metodológica comprometida. Contudo, há de se considerar a baixa incidência da condição como um fator limitante ao desenvolvimento de estudos controlados que ofereçam maior qualidade de evidência quanto à sua eficácia. Considerando: (i) que a parte autora mostrou-se refratária aos tratamentos de primeira (corticoesteróides sistêmicos e ciclosporina) e segunda linha (dapsona e imunomoduladores), (ii) a não presença de doença inflamatória associada, (iii) a presença de infecção por HCV e síndrome antifosfolípídica, (iv) a severidade do quadro e (v) que o uso da imunoglobulina se justifica pela sua capacidade de diminuir a resistência à terapia com corticosteróides, conclui-se por favorável ao pleito.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Ogon M, Wimmer C, Behensky H, Sepp NT. A surgical wound infection? Lancet. 2000;356:1652. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03161-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03161-5)
2. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. Am J Clin Dermatol. 2012;13(3):191-211. PMID:22356259. <http://dx.doi.org/10.2165/11595240-000000000-00000>
3. Barbato MT, Bakos L, Masiero NCMS, Bolson. Perfil clinicopatológico dos pacientes com pioderma gangrenoso do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS) - Brasil (2000-2006). An Bras Dermatol. 2008;83(5):431-6.
4. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. J Am Acad Dermatol. 2005;53:273-83. PMID:16021123.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2004.10.006>

5. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma Gangrenosum: A review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):646-54. PMID:20227580. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.05.030>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020 [recurso eletrônico]/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 217 p.
7. Haag CK, Ortega-Loayza AG, Latour E, Keller JJ, Fett NM. Clinical factors influencing the response to intravenous immunoglobulin treatment in cases of treatment-resistant pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat*. 2020 Nov;31(7):723-726. doi: 10.1080/09546634.2019.1606888. Epub 2019 May 6. PMID: 30998080.
8. Song H, Lahood N, Mostaghimi A. Intravenous immunoglobulin as adjunct therapy for refractory pyoderma gangrenosum: systematic review of cases and case series. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):363-368. doi: 10.1111/bjd.15850. Epub 2018 Jan 9. PMID: 28742926.
9. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 2012 Nov 22;367(21):2015-25. doi: 10.1056/NEJMra1009433. PMID: 23171098.
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Off-Label Use of Intravenous Immunoglobulin for Dermatological Conditions: A Review of Clinical Effectiveness. [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.cadth.ca/label-use-intravenous-immunoglobulin-dermatological-conditions-review-clinical-effectiveness-0>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora junta laudo médico atestando diagnóstico de pioderma gangrenoso extenso, para o qual faz acompanhamento com dermatologista há 15 anos. De acordo com o médico assistente, apresenta severa desfiguração cutânea, com evidente prejuízo à saúde mental, além de comprometimento do membro afetado pela morbidade, devido ao acometimento dos tendões e de complicações sistêmicas, como a osteoporose, devido ao uso de corticoesteróides sistêmicos em doses otimizadas. Ainda de acordo com o prescritor, a condição mostrou-se refratária ao uso de dapsona, metotrexato, hidroxicloroquina, ciclosporina, prednisona, metilprednisona e azatioprina. Quanto às comorbidades, a parte apresenta diagnóstico de hepatite C, contraída após transfusão sanguínea, e síndrome anti-

fosfolipídica, identificada após acidente vascular cerebral isquêmico, que a deixou parética à direita. Frente ao quadro, pleiteia acesso a tratamento com imunoglobulina humana.

O pioderma gangrenoso (PG) é uma dermatose neutrofílica rara, crônica e geralmente recorrente. Sua etiologia é incerta, havendo, na maioria das vezes, associações com doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa e doença de Crohn), neoplasias malignas, artrites e doenças hematológicas (1). Estima-se que sua incidência ocorra entre 3 a 10 casos por milhão de pessoas/ano. Ele pode se manifestar em qualquer idade, sendo mais comum no adulto-jovem entre 25-54 anos, afetando mais frequentemente mulheres do que homens. Raramente se manifestando em crianças (menos de 4% dos casos) (2).

A apresentação clínica do PG é variável, essencialmente se caracterizando por lesões cutâneas ulceradas e dolorosas, múltiplas ou não, de evolução rapidamente progressiva e com aspecto salpicado e eritematoso. Os membros inferiores constituem o local mais comumente acometido (3). Seu tratamento tem como objetivo limitar a destruição tecidual, promover a cura da ferida e obter um bom resultado estético. Os debridamentos cirúrgicos e os enxertos de pele devem ser evitados, pois existe o risco potencial de patergia com agravamento das lesões. As medidas diretas de limpeza simples da lesão e a realização de curativos assépticos estão indicadas. Além disso, a utilização de medicamentos deve ser quase sempre considerada, a fim de promover a cicatrização das ulcerações existentes e para a prevenção de novas lesões. Neste sentido, as terapias disponíveis incluem a utilização de corticosteroides tópicos ou intralesionais. Ainda, a utilização de sulfas, e até de talidomida pode ser benéfica, porém com uma resposta não uniforme entre os pacientes (4). Recentemente, tem se estudado a aplicação de inibidores do TNF-alfa, sobretudo em pacientes com PG secundária a doenças inflamatórias como a de Chron, além do uso da terapia com imunoglobulina (5).