Nota Técnica 348830

Data de conclusão: 16/05/2025 13:31:08

Paciente

Idade: 22 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Viamão/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre.

Tecnologia 348830

CID: G61.0 - Síndrome de Guillain-Barré

Diagnóstico: Síndrome de Guillain-Barré

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: intravenoso

Posologia: Imunoglobulina humana solução injetável 0,05g/ml (5g) - 12 frascos por mês. Infundir 60g IV em bomba de infusão 1x ao mês.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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? 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: sim, corticoides, plasmaférese e tratamento de suporte.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IMUNOGLOBULINA HUMANA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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 (5). Entre os seus efeitos adversos comuns ou que causam preocupação estão as reações infusionais alérgicas e febris, cefaléia, insuficiência renal aguda (nos produtos com alto conteúdo de dextrose) e tromboses (5). 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 (3,4,6). Sendo que entre pacientes com estabilidade clínica é possível o “desmame” do medicamento com o emprego de intervalos maiores e doses menores titulados para que não ocorra piora clínica entre o intervalo de administração da imunoglobulina (3,5). 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 imunossupressores adjuvantes (p. ex. azatioprina) (3,4).
No tratamento da PIDC, a eficácia da imunoglobulina humana quando comparada a placebo foi corroborada por revisão sistemática com metanálise da Cochrane Database of Systematic Reviews conduzida por van Shaik et al. em 2002 (7) e atualizada em 2024 (8). Foram identificados nove ensaios clínicos randomizados (ECRs), totalizando 372 participantes, comparando a imunoglobulina humana endovenosa contra placebo no tratamento da PIDC confirmada. Os estudos incluídos foram considerados de boa qualidade metodológica, na maioria dos quesitos, pela ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane. O desfecho melhora clínica significativa, definido como melhora em 1 ponto na escala de Rankin em 6 semanas de seguimento, ocorreu com maior frequência entre pacientes que receberam imunoglobulina humana endovenosa, com risco relativo (RR) de 2,4 (IC95% 1,72 a 3,36), achado considerado homogêneo entre os estudos. Foi estimado um número necessário para tratar (NNT) de 4, a partir dos dados combinados.
Há poucos estudos comparando diretamente o uso de corticoterapia e imunoglobulina no tratamento da PIDC (9,10). Ainda assim, em diretrizes internacionais tanto imunoglobulina quanto corticosteroides foram recomendados como primeira linha de tratamento na PIDC, sem preferência por um ou outro tratamento.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
Imunoglobulina humana	5,0 G SOL INJ FA 100 ML	144	R$ 2.677,39	R$ 385.544,16

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

A imunoglobulina humana é comercializada no Brasil por vários fabricantes e em distintas concentrações. Considerando a quantidade mensal pleiteada (sem especificação sobre o tempo de tratamento recomendado) pela parte autora e os valores de preço máximo de venda ao governo (PMVG) disponíveis no painel CMED, em setembro de 2024, foi elaborada a tabela acima para estimar o custo anual de tratamento.

Um ECR foi conduzido com o objetivo de avaliar o custo-utilidade do tratamento com imunoglobulina humana (11). Para tal, comparou pacientes utilizando imunoglobulina e prednisolona (um corticosteroide) no tratamento da PIDC. Trinta e dois pacientes foram selecionados e acompanhados por 6 semanas. Não houve diferença nos escores de incapacidade após o período de seguimento, apesar da média de melhora nos escores ter sido maior no grupo que recebeu prednisolona. O grupo prednisolona não apresentou melhora nos escores de qualidade de vida, comparado a uma melhora não estatisticamente significativa no grupo imunoglobulina (ganho de 0,17 ponto, em média, no escore EQ-5D). A probabilidade da imunoglobulina ser mais custo-efetiva em relação à prednisolona só seria maior que 50% se considerado um valor de disposição a pagar de 250 mil euros por QALY.

Foi encontrado um outro estudo de custo efetividade que comparou o uso de imunoglobulina humana com corticoides no tratamento de PIDC em realidade canadense (6). Neste estudo o uso da imunoglobulina humana mostrou-se superior aos corticoides no desfecho clínico com incremento de ano ajustado para qualidade de vida (QALY) de 0,17 em um horizonte de 5 anos de seguimento a um custo incremental de CA$ 124.065,00. Portanto a Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) neste estudo foi de CA$ 687.287,00 por QALY ganho. A razão de custo efetividade foi particularmente sensível a dose de imunoglobulina humana preconizada, variando consideravelmente com o peso estipulado (35 Kg vs 95 Kg) do paciente e com a dose prescrita (por exemplo, empregando-se dose de manutenção de 1 g/Kg a cada 3 semanas RCEI CA$ 687.287,00, utilizando-se dose de 0,4 g/Kg a cada 8 semanas RCEI CA$ 148.518,00). Análise probabilística estimou que para o tratamento ser custo efetivo em 50% dos casos o limiar de disponibilidade a pagar deveria ser de CA$ 600.000,00 (aproximadamente 6 vezes o PIB per capita do país). Cabe crítica ao modelo de Markov empregado neste estudo, em que pacientes ‘respondedores’ a IVIG seguiram recebendo terapia de manutenção, enquanto que é sabido que um percentual significativo de pacientes com PIDC são capazes de descontinuar tratamento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em relação à placebo, melhora da disfunção neurológica/fraqueza em membros superiores. Benefício incerto em relação ao uso de corticoterapia.

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

Conclusão

Tecnologia: IMUNOGLOBULINA HUMANA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Há evidência da eficácia e segurança do uso de imunoglobulina na PIDC, sendo ainda um tratamento recomendado por diversas diretrizes internacionais. O seu uso está consistentemente associado a uma melhora clínica e de qualidade de vida. No entanto, não foi demonstrada superioridade da imunoglobulina em relação à corticoterapia no tratamento da PIDC; ambas alternativas constam como primeiras opções de tratamento nesta condição. No entanto, a parte autora apresentou falha à corticoterapia.
Considerando que se trata de terapia de alto custo, as evidências científicas apontam que um percentual significativo dos pacientes com PIDC são capazes de descontinuar o tratamento, ou então pode haver ajuste de dose conforme a resposta clínica na fase de manutenção. A prescrição médica do caso em tela não especifica o tempo de tratamento ou o número total de aplicações. Nesse sentido, nossa conclusão técnica é de sermos favoráveis ao tratamento prescrito pelo período de três meses, mediante comprovação de melhora clínica aferida de forma objetiva, com escala que seja de maior familiaridade do prescritor. Em consonância aos estudos que avaliaram a eficácia da imunoglobulina, sugerimos que essa resposta seja aferida pela diferença na escala Guillain-Barre disability score e na soma da força muscular aferida pela escala do Medical Research Council (MRC), de acordo com a referência aqui citada (12).
Após esses três ciclos (uma aplicação mensal de 60g de imunoglobulina humana) deverá ser demonstrado resposta clínica ao tratamento inicial, avaliado a necessidade de redução de dose e determinado o esquema terapêutico para a fase de manutenção. A literatura científica define resposta ao tratamento como a melhora aferida através de escalas que avaliam a incapacidade, o comprometimento ou estes aspectos combinados a medidas objetivas de força (3,9, 12). Se o paciente apresentar progressão da doença, sugerindo falha de resposta ao uso da imunoglobulina humana, recomendamos que o tratamento seja descontinuado.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Lewis RA, Muley SA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Etiology, clinical features, and diagnosis. UpToDate. 2024. Available in: https://www.uptodate.com/contents/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-etiology-clinical-features-and-diagnosis?search=chronic%20polyneuropathy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

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. agosto de 2019;18(8):784–94.

3. Lewis RA, Muley SA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Treatment and prognosis. UpToDate. 2024. Available in: https://www.uptodate.com/contents/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-treatment-and-prognosis?search=chronic%20polyneuropathy&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&

display_rank=3#H177221497

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. Immune globulin (Intravenous, subcutaneous, and intramuscular): Drug information. UpToDate. Available in: https://www.uptodate.com/contents/immune-globulin-intravenous-subcutaneous-and-intramuscular-drug-information?search=hypogammaglobulinemia%20aquired&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

6. Blackhouse G, Gaebel K, Xie F, Campbell K, Assasi N, Tarride JE, 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. 17 de junho de 2010;8:14.

7. Van Schaik IN, Winer JB, De Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD001797.

8. Bus SR, de Haan RJ, Vermeulen M, van Schaik IN, Eftimov F. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2024;(2).

9. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst JPNS. setembro de 2021;26(3):242–68.

10. Sutton D, Visintini S. Off-label use of intravenous immunoglobulin for neurological conditions: a review of clinical effectiveness. 2018.

11. McCrone P, Chisholm D, Knapp M, Hughes R, Comi G, Dalakas MC, et al. Cost–utility analysis of intravenous immunoglobulin and prednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol. 2003;10(6):687–94.

12. van Koningsveld, R. et al. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. Lancet Neurol. 6, 589–594 (2007).

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos informando ser portador de polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC), diagnosticada em 2017, com presença de perda de força e dificuldade para caminhar. É descrito tratamento prévio com corticoide oral e azatioprina sem apresentar resposta terapêutica. Posteriormente, com o uso de imunoglobulina, em 2018 e 2019, foi observado melhora da doença (Evento 1, LAUDO2; Evento 66 ATESTMED3). Em laudo datado de julho de 2023, é relatado quadro de insuficiência respiratória aguda com intubação após apresentar perda de força ascendente por 9 dias e líquor compatível com síndrome de Guillain-Barré (Evento 1, RECEIT4). Não constam nos autos processuais laudos de exames. Em agosto de 2023, foi concedido tutela de urgência ao tratamento pleiteado em processo (Evento 3). Nesse contexto, pleiteia-se imunoglobulina humana.

A 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, 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 variantes desta entidade nosológica com acometimento assimétrico, focal, predominantemente distal, predominantemente motor ou predominantemente sensitivo (2).

A PIDC diferencia-se da polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda, a forma desmielinizante da síndrome de Guillain-Barré (SGB), através do tempo de progressão e da ocorrência de recaídas. Enquanto a SBG não ultrapassa 8 semanas de curso, tendo seu ápice entre 3 e 4 semanas do início da manifestação e sem recaídas, a PIDC apresenta progressão ou recidiva superior a esse período. Ainda, a presença de envolvimento de nervos cranianos e do sistema autônomo na forma de hipertensão lábil, distúrbios do ritmo cardíaco, dismotilidade gastrointestinal, assim como a necessidade de suporte ventilatório são características clínicas consideradas típicas da SGB (1).

Atualmente, embora não exista um padrão ouro para o diagnóstico da PIDC, tem-se entendimento de que os seguintes critérios são necessários para que o mesmo seja estabelecido: progressão dos sintomas ao longo de dois meses, perda de força ser o sinal/sintoma mais proeminente, acometimento simétrico de braços e pernas, redução dos reflexos tendinosos, aumento da concentração liquórica de proteínas sem aumento da celularidade, evidência de neuropatia desmielinizante em exame de eletroneuromiografia, 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 do mesmo. Fatores que estão relacionados ao sobrediagnóstico 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 proteinorraquia 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, plasmaférese e imunoglobulina humana endovenosa (1–3). Sabe-se, contudo, que cerca de 30% dos pacientes atingirão remissão duradoura da doença ou cura (por exemplo 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).