Nota Técnica 349000

Data de conclusão: 16/05/2025 15:36:04

Paciente

Idade: 46 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: D do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 349000

CID: G62.8 - Outras polineuropatias especificadas

Diagnóstico: outras polineuropatias especificadas

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: endovenoso

Posologia: imunoglobulina humana EV 5g. Aplicar EV 70 g/dia por dois dias. Correr em 5 horas e verificar sinais de 30/30 min. O ciclo deve ser repetido por 3 meses ou conforme reavaliação médica.

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? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: IMUNOGLOBULINA HUMANA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticoterapia, 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 sintetizados a partir de um pool do plasma de doação de até 1.000 doadores. A imunoglobulina humana é comumente utilizada como forma de repor imunoglobulina 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. 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 tromboses.
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 (2,3,5). Sendo que entre 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. Como forma de evitar a toxicidade das terapias de primeira linha ou mesmo reduzir a frequência de administração da imunoglobulina humana, alguns autores, em revisões narrativas, também propõem o emprego de imunossupressores adjuvantes (p. ex. azatioprina).
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 e atualizada em 2024 (6,7). Em 2024, foram identificados nove ensaios clínicos randomizados, totalizando 372 participantes, comparando a imunoglobulina humana endovenosa com 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 um 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 a tratar (NNT), a partir dos dados combinados, de 4.
Outra revisão sistemática que teve como objetivo comparar a eficácia da administração de imunoglobulina humana com a de corticosteroides, plasmaférese e placebo em doenças neurológicas autoimunes (8). Foram incluídos na metanálise 23 estudos e os resultados da imunoglobulina quando comparada a placebo foram semelhantes ao da revisão anterior. A imunoglobulina humana na melhora do paciente em relação ao placebo apresentou uma razão de chances (OR) de 2,79 (IC95% 1,40 a 5,55; P=0,01). No entanto, a imunoglobulina humana mostrou efeitos comparáveis à plasmaférese (OR 0,83; IC95% -0,45 a 1,55; P<0,01). Finalmente, nenhuma diferença significativa foi encontrada na eficácia da administração de imunoglobulina humana e corticosteroide (OR 0,98; IC95% -0,58 a 1,68; P=0,13). Em relação à

segurança,a imunoglobulina humana não apresentou diferença significativa nos eventos adversos graves quando comparado a placebo ou prednisolona. Entretanto, a imunoglobulina humana apresentou uma frequência maior de eventos adversos graves comparada a metilprednisolona (7).
Há poucos estudos comparando diretamente o uso de corticoterapia ou plasmaférese versus 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. Já a plasmaférese é recomendada quando corticosteroides ou imunoglobulina falharem.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
Imunoglobulina humana	5 G SOL INFUS CT 1 FR VD INC X 100ML	84	R$ 2.677,39	R$ 224.900,76

* 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 total pleiteada pela parte autora para um ano (84 frascos para tratamento a cada mês ao longo de três meses) e os valores de preço máximo de venda ao governo consultado na tabela CMED em outubro de 2024, foi elaborada a tabela acima descrevendo o custo do tratamento.
Ensaio clínico randomizado foi conduzido com objetivo de avaliar 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 seis 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 (5). 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 e comparável em relação à plasmaférese.

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 especifica o tempo de tratamento para três meses. No entanto, a diretriz da Academia Europeia de Neurologia preconiza que em um segundo ciclo da mesma dose 2-6 semanas após o primeiro curso é suficiente para definir se há resposta ao tratamento (9). Nesse sentido, nossa conclusão técnica é de sermos favoráveis ao tratamento prescrito pelo período de dois meses (dois ciclos), 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 dois ciclos (cada ciclo com uma aplicação mensal total de 140g em dois dias 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. Kuwabara S, Misawa S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Myelin Basic Clin Adv. 2019;333–43.
2. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PY, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Lancet Neurol. 2019;18(8):784–94.
3. Lewis R. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2024. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Treatment and prognosis. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-treatment-and-prognosis?search=Chronic%20inflammatory%20demyelinating%20polyneuropathy%3A%20Treatment%20and%20prognosis%20&source=search_result&selectedTitle=1%7E69&usage_type=default&display_rank=1
4. Gorson KC, Van Schaik IN, Merkies IS, 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. 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. 2010;8:1–9.
6. Van Schaik IN, Winer JB, De Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD001797–CD001797.
7. 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).
8. Morales-Ruiz V, Juárez-Vaquera VH, Rosetti-Sciutto M, Sánchez-Muñoz F, Adalid-Peralta L. Efficacy of intravenous immunoglobulin in autoimmune neurological diseases. Literature systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. março de 2022;21(3):103019.
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: Conforme relatório médico (Evento 8, LAUDO3), trata-se de paciente com diagnóstico de polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC). O quadro teve início em 2022, de forma subaguda após vacina, com perda de força simétrica distal nas

pernas, progredindo de maneira leve para os membros superiores, configurando forma puramente motora da doença. A eletroneuromiografia mostrou desnervação ativa em múltiplos nervos motores. A punção lombar evidenciou aumento de proteínas. Consta que utilizou corticosteroides orais e pulsoterapia conforme protocolos, mas sem resposta significativa em termos de melhora da força ou estabilização do quadro, com progressão para uso de cadeira de rodas. Não foram descritas as doses utilizadas e período de uso. Não foi submetido à plasmaférese. Encontra-se restrito a cadeira de rodas e com piora progressiva da força. Neste contexto, solicita o medicamento 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, que é quatro vezes mais frequente em homens e que se torna mais frequente com a idade. Tipicamente, manifesta-se com sintomas motores e sensoriais simétricos, que pioram progressivamente ao longo de semanas a anos. 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 sensitivo (2).

Atualmente, embora não exista um padrão ouro para o diagnóstico, tem-se o entendimento que os seguintes critérios são necessários: progressão dos sintomas ao longo de dois meses, perda de força como o sinal ou sintoma mais proeminente, acometimento simétrico de braços e pernas, redução dos reflexos tendinosos, aumento da concentração liquórica de proteínas sem aumento da celularidade do líquor, 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.

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 (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 plasmaférese. 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).