Nota Técnica 350190

Data de conclusão: 20/05/2025 10:51:46

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Nonoai/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 Carazinho

Tecnologia 350190

CID: G61.9 - Polineuropatia inflamatória não especificada

Diagnóstico: Polineuropatia inflamatória não especificada

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: EV

Posologia: Imunoglobulina humana 10g - Aplicar EV por 5 dias consecutivos.

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 informado

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: corticoides e plasmaferese.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

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 (6). 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 (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). 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). 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) (2,3).
No tratamento da PIDC, a eficácia da IVIG 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 2009 (9–10). Neste estudo foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados que compararam 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 total de pacientes incluídos foi 332. 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 tratar (NNT), a partir dos dados combinados, de 3,03 (IC 95% 2,33 a 4,55).
Existe diretriz da Academia Europeia de Neurologia para o tratamento da PDIC, publicada em 2021 (11). Nesta diretriz, corticoterapia e imunoglobulina são fortemente indicadas no tratamento inicial, bem como plasmaférese. Metotrexato, Interferon e Fingolimode são contraindicados. Outras drogas imunossupressoras, tais como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato e rituximabe são fracamente recomendadas após falha de tratamentos com maior evidência de benefício no tratamento. O racional para a recomendação do uso da imunoglobulina vem de cinco ensaios randomizados, incluindo um total de 269 pacientes, que apontam para um efeito benéfico da imunoglobulina na PIDC. Em dos ensaios citados, que incluiu 117 pacientes com PIDC, 54% dos pacientes que receberam imunoglobulina atingiram melhora clínica (medida através do escore INCAT), contra 21% dos

pacientes no grupo placebo. Pacientes que continuaram recebendo imunoglobulina tiveram mais tempo até o relapso (12).
Em relatório do sistema de saúde canadense, foram analisados três ensaios clínicos randomizados e uma meta-análise avaliando o impacto da imunoglobulina na PIDC. A medicação foi considerada como um possível tratamento de primeira linha no tratamento da PIDC, quando comparada a placebo, corticoterapia ou plasmaférese (13).
Há poucos estudos comparando diretamente o uso de corticoterapia e imunoglobulina no tratamento da PIDC. Na diretriz europeia, tanto imunoglobulina quanto corticosteroides foram recomendados como primeira linha de tratamento na PIDC, sem preferência por um ou outro tratamento. Há alguma indicação que corticosteroides em pulsoterapia sejam preferíveis em termos de efetividade a longo prazo e estejam associados a uma duração maior de remissão. A imunoglobulina pode ser considerada primeira opção para desfechos de curto prazo ou quando existe contraindicação ao uso de corticoides (11).
Um ensaio clínico randomizado, conduzido com objetivo de avaliar custo-utilidade, 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) (14).
Em ensaio clínico randomizado que comparou imunoglobulina humana endovenosa com pulsos de metilprednisolona, publicado em 2012, 45 pacientes foram randomizados para as duas terapêuticas (15). A incidência cumulativa de falha terapêutica foi maior no grupo que recebeu corticoides com redução absoluta de risco de 24% (3-45%), 30% (5-55%) e 40% (0,15-65%) em 15 dias, 2 meses e 6 meses respectivamente. A plasmaferese é outra opção à imunoglobulina humana endovenosa, com eficácia comprovadamente superior ao placebo demonstrada em dois ensaios clínicos randomizados, considerando como desfecho melhora em escore neurológico próprio do estudo, força de preensão palmar aferida por dinamômetro e melhora de força (9, 10).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Imunoglobulina humana	100 MG/ML SOL20 INFUS IV CT FR VD TRANS X 100 ML + KIT P/ INFUS		R$2.584,17	R$ 51.683,40

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) com ICMS 0%. 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. No caso em tela, foi solicitado a imunoglobulina humana 10g/100ml para infusão. A quantidade total pleiteada pela parte autora e os valores de preço máximo de venda ao governo estão discriminados na tabela acima.
No estudo de custo-utilidade de McCrone et al, 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 (16). 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 (14).
O relatório do sistema de saúde britânico sobre o uso da imunoglobulina em diversas condições não menciona estudos de custo-efetividade; está indicado uma reavaliação da resposta do paciente após indução e após 2 a 3 doses para que seja demonstrada melhora funcional e tentativas anuais de suspensão da medicação (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em relação à placebo, melhora da disfunção neurológica/fraqueza em membros superiores, melhora em pelo menos 1 ponto na escala de Rankin modificada e melhora no INCAT Disability Score. 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: Não favorável

Conclusão: Há evidência da eficácia do uso de imunoglobulina na PIDC, e o tratamento é recomendado por diversas diretrizes internacionais e consta como uma das primeiras opções de tratamento. 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 opções constam como primeiras opções de tratamento nesta condição, sem estimativa de benefício incremental entre elas. Considerando o alto custo da medicação, entendemos que esta é uma opção viável àqueles pacientes que não tenham respondido adequadamente à corticoterapia.

Para o caso em tela, são escassos os detalhes acerca do uso de corticoterapia prévia: não foram descritos quais tratamentos foram utilizados, a dose otimizada, o tempo de tratamento em dose otimizada e o motivo de interrupção.
Finalmente, trata-se de terapia de alto custo, com uso potencial de longo prazo, e portanto estimado alto impacto orçamentário, e os estudos econômicos encontrados estimam 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

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. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, 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 [published correction appears in Eur J Neurol. 2022 Apr;29(4):1288]. Eur J Neurol. 2021;28(11):3556-3583. doi:10.1111/ene.14959

12. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial [published correction appears in Lancet Neurol. 2008 Sep;7(9):771]. Lancet Neurol. 2008;7(2):136-144. doi:10.1016/S1474-4422(07)70329-0

13. Canada's Drug and Health Technology Agency. Off-Label Use of Intravenous Immunoglobulin for Neurological Conditions: Clinical Effectiveness. 2017. Disponível emhttps://www.cadth.ca/label-use-intravenous-immunoglobulin-neurological-conditions-review-clinical-effectiveness

14. McCrone P, Chisholm D, Knapp M, et al. Cost-utility analysis of intravenous immunoglobulin and prednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol. 2003;10(6):687-694. doi:10.1046/j.1351-5101.2003.00701.x

15. 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.

16. 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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente com dor e parestesias em membros inferiores e

superiores há cerca de 6 meses, iniciadas após trauma. Realizou eletroneuromiografia em maio de 2024 compatível com polineuropatia desmielinizante assimétrica grave, sugerindo polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC). Atualmente, o paciente vem com dificuldade de deambulação e deglutição. O paciente encontrava-se internado em 18/07/2024 no Hospital São Vicente de Paula e consta que “plasmaférese foi negada pela direção do hospital; foi orientada realização de solicitação ambulatorial para imunoglobulina EV” (Evento 1, OUT4). Neste contexto, pleiteia imunoglobulina. Não foram relatados tratamentos prévios.

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 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 sensório (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 liquórica de proteínas sem aumento da celularidade do líquor, 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 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, plasmaferese e imunoglobulina humana endovenosa (1–3). Sabe-se 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).