



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 341

**Solicitante:** Dr. Mabel Viana Maciel  
**Número do processo:** 0189157-83.2019.8.06.0001  
**Data:** 12/11/2019

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
2. Considerações teóricas-----	
3. Eficácia do medicamento-----	
4. Evidências científicas-----	
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	
10. Custo da medicação-----	
11. Conclusões-----	
12. Referências-----	



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Trata-se de solicitação de imunoglobulina subcutânea para paciente de 10 anos de idade do sexo masculino com diagnóstico de agamaglobulinemia ligada ao X.

Medicação solicitada: Imunoglobulina subcutânea 20%

### 2) Considerações teóricas

A agamaglobulinemia ligada a X (ALX) é uma imunodeficiência humoral primária caracterizada por hipogamaglobulinemia grave, deficiência de anticorpos e aumento da suscetibilidade à infecção. A estimativa precisa da doença é desconhecida, no entanto, os resultados de um registro de pacientes com ALX nos Estados Unidos forneceram uma estimativa mínima de aproximadamente 1 em 379.000 nascidos vivos (1 em 190.000 nascimentos masculinos).

Os sintomas clínicos (infecções) são geralmente observados pela primeira vez em bebês do sexo masculino entre 3 e 18 meses de idade. Há apenas um achado físico característico da ALX, que é a ausência ou redução importante das amígdalas e adenóides ricas em células B. O tecido linfóide palpável está ausente em alguns pacientes. No entanto, os linfonodos periféricos podem parecer normais devido à hipertrofia das áreas das células T. Infecções bacterianas recorrentes do trato respiratório são a manifestação mais comum do ALX.

A ALX é devido a defeitos em uma molécula de transdução de sinal chamada Bruton tirosina quinase (Btk). Os pacientes que se apresentam devido a sintomas clínicos geralmente são identificados inicialmente por hipogamaglobulinemia / agamaglobulinemia significativa e a quase



ausência de células B CD19 +. Os resultados laboratoriais incluem hipogamaglobulinemia / agammaglobulinemia, respostas deficientes de anticorpos a imunizações e células B ausentes ou marcadamente reduzidas no sangue.

A característica marcante dos pacientes com ALX é uma redução acentuada em todas as classes e subclasses de imunoglobulinas séricas e células B. Os níveis de IgG, imunoglobulina A (IgA) e imunoglobulina M (IgM) geralmente estão abaixo de 100 mg / dL e podem estar abaixo do nível de detecção em laboratórios clínicos. No entanto, os níveis de IgG podem chegar a 200 a 300 mg / dL em alguns pacientes. As células B maduras (por exemplo, células B portadoras de imunoglobulina ou células B CD19 ou CD20 positivas) são marcadamente reduzidas e podem ser tão baixas quanto 0,01% a menos de 2% das células B CD19 + no sangue e tecidos, como folículos linfóides e centros germinais dos linfonodos. Da mesma forma, as células plasmáticas estão ausentes no tecido linfóide, na medula óssea e na lâmina própria da mucosa retal. O diagnóstico é então confirmado com estudos moleculares que identificam uma mutação no gene BTK .

### 3) Eficácia do medicamento

O surgimento da terapia de reposição de imunoglobulina causou uma mudança de paradigma no manejo de pacientes com ALX. Estudos observacionais demonstraram que a terapia com imunoglobulina intravenosa (IGIV) reduziu a taxa de infecções e hospitalizações, resultando em menor morbimortalidade. Alguns estudos mostraram uma incidência reduzida de infecções bacterianas de 0,4 a 0,06 por paciente por ano.

No entanto, existem algumas desvantagens no uso do IVIG. Em primeiro lugar, embora o IVIG proteja contra a maioria dos patógenos comuns, alguns



incomuns aos quais o pool de doadores não foi exposto não são protegidos. Em segundo lugar, de todos os tipos de imunoglobulinas, apenas a IgG é substituída, enquanto a IgA e a IgM não são e têm funções próprias. Finalmente, a imunidade passiva por IVIG não substitui o aumento de imunoglobulinas observadas em um indivíduo saudável após a exposição a antígenos estranhos.

A pedra angular do tratamento para o ALX é a terapia de reposição com imunoglobulina, que pode ser feita por via intravenosa (IVIG) ou subcutânea (SCIG). Cada via tem suas próprias vantagens e desvantagens.

A SCIG pode fornecer um nível sérico mais baixo de IgG que o IVIG. A SCIG é comumente associada a efeitos colaterais locais, mas os efeitos colaterais sistêmicos são raros, enquanto que para os pacientes que recebem IVIG, as reações sistêmicas são mais comuns (mas ainda relativamente raras) e as reações locais muito raras.

A dose para cada uma dessas preparações é determinada por uma combinação do peso do paciente, níveis mínimos ou pré-infusão de IgG após o início do tratamento e a resposta clínica e a condição do paciente. O IVIG é normalmente iniciado na dose de 400-800 mg / kg a cada 3-4 semanas. Os níveis mínimos de IgG devem ser monitorados e as dosagens ajustadas para manter o nível mínimo desejado de IgG, que historicamente está entre 5 e 6 g/l. Os níveis mínimos de IgG-alvo devem ser adaptados de modo a prevenir adequadamente infecções para cada paciente. É prática comum atingir níveis mínimos mais altos se o paciente desenvolver bronquiectasia para evitar infecções e maior declínio da função pulmonar. O SCIG tem a vantagem de ser mais fácil de administrar em casa e alguns pacientes preferem essa modalidade para se adequar ao seu dia a dia. A dose mensal total é semelhante à IVIG, mas administrada semanalmente; cerca de 100-200 mg / kg por semana. No entanto, ao contrário do IVIG, o volume de infusão



tolerado em um único local subcutâneo varia entre os indivíduos e pode ser limitado em algumas circunstâncias.

#### 4) Evidências científicas

O uso da terapia com imunoglobulina em pacientes com ALX não foi estudado em estudos randomizados, e é improvável que um estudo randomizado seja realizado. A experiência clínica e os estudos observacionais em pacientes com ALX e outras formas de agammaglobulinemia / hipogamaglobulinemia indicam predominantemente que a terapia com imunoglobulina reduz a morbidade e a mortalidade.

Dados de estudos observacionais mostram que a terapia com imunoglobulina diminui a taxa de infecção e reduz as taxas de hospitalização em pacientes com ALX. A terapia com imunoglobulina também ajuda a prevenir o desenvolvimento de insuficiência pulmonar a longo prazo e diminui o risco de infecções enterovirais sistêmicas

- Em uma série de 29 pacientes com XLA, foi observada uma resposta à dose à terapia de reposição imunoglobulina em relação à incidência de pneumonia e ao número de dias de internação. Meningite bacteriana, bronquiectasia e doença pulmonar crônica não foram relatadas em pacientes que receberam IVIG, mas ocorreram em pacientes que receberam doses mais baixas de globulina imune por via intramuscular. A IVIG foi mais benéfica quando foi iniciada antes dos cinco anos de idade.
- Em outra série de 31 pacientes com XLA, a incidência de infecções bacterianas que requerem hospitalização também diminuiu após o início da IGIV (de 0,4 a 0,06 por paciente por ano).



- Borte et al realizaram estudo avaliando IVIG e SCIG e chegaram aos resultados descritos na tabela abaixo quanto à prevenção de infecção, demonstrando superioridade da IVIG quanto à prevenção de infecções bacterianas agudas, dias de febre, dias de perda de escola, dias de antibióticos e de hospitalização. Porém a SCIG demonstrou discreto aumento médio de IGG quando comparada à IVIG:

**Table 2: Efficacy of protection against infections**

Parameters	Total number of events and annualized rate per patient <sup>a</sup>		
	IGIV 10% n = 33 (8.42 PY) <sup>b</sup>	IGSC 16% n = 16 (3.70 PY) <sup>b</sup>	IGSC 20% n = 48 (45.66 PY) <sup>b</sup>
Validated acute bacterial infections [Upper limit 99%CI]	0 (0.0) [0.547]	1 (0.270) [0.851]	1 (0.022) <sup>c</sup> [0.049]
All infections <sup>d</sup>			
n	53	33	200
Point estimate	6.29	8.92	4.38
95% CI	4.20 - 8.99	6.36 - 12.09	3.38 - 5.56
Number of fever episodes			
n	8	8	40
Point estimate	0.95	2.16	0.88
Days with fever			
n	22	34	150
Point estimate	2.61	9.19	3.29
Days off school or work			
n	90	187	710
Point estimate	10.69	50.42	15.55
95% CI	5.34 - 18.78	19.64 - 103.37	10.06 - 22.75
Days on antibiotics			
n	165	201	827
Point estimate	19.59	54.34	18.11
95% CI	12.59 - 28.80	31.44 - 86.32	13.01 - 24.41
Days in hospital			
n	1	9	76
Point estimate	0.12	2.43	1.66
95% CI	0.04 - 0.26	0.69 - 5.94	0.74 - 3.16
Number of hospitalizations			
n	1	2	7
Point estimate	0.12	0.54	0.15
95% CI	0.04 - 0.26	0.16 - 1.31	0.08 - 0.26
Number of acute physician visits			
n	43	28	172
Point estimate	5.11	7.57	3.77
95% CI	2.97 - 8.08	3.57 - 13.81	2.56 - 5.30

<sup>a</sup> Rate = number of infections divided by the total number of patient-years under treatment

<sup>b</sup> PY: Patient-years = Number of patient-years under treatment

<sup>c</sup> For the null hypothesis of one or more VASBI per year, p-value < 0.0001

<sup>d</sup> VASBIs and all other events clinically assessed as infections during the study

n = number of treated patients



**Table 7: Trough levels of total IgG at the end of treatment periods**

Treatment and intervals		n	Geometric mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min; max
<b>IGIV 10%</b> 4 weeks	End of Period 1	27	7.20 (6.54 to 7.93)	7.45 (6.29 to 8.05)	4.27; 12.75
<b>IGSC 16%</b> 1 week	End of Period 1	14	8.97 (7.77 to 10.35)	9.53 (7.78 to 11.31)	5.41; 12.28
<b>IGSC 20%</b> 1 week	Week 21-27	46	8.73 (8.13 to 9.38)	8.48 (7.94 to 9.90)	5.17; 13.25
	End of Period 2	40	8.27 (7.48 to 9.13)	8.26 (7.30 to 8.96)	4.27; 15.87

95%CI = 95% confidence interval

Fonte: Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. *Clinical & Experimental Immunology*, 187(1), 146–159

## 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

### Fármaco

A IGH é uma preparação terapêutica de IgG poliespecífica. As subclasses de IgG estão presentes em proporções fisiológicas. A IgA e IgM estão presentes somente em pequenas quantidades.

As seguintes apresentações são disponíveis:

Apresentações intravenosas: frascos-ampola de 0,5; 1,0; 2,5; 3,0; 5,0; 6,0g;

## 6) Sobre a liberação pela ANVISA

1 - MEDICAMENTOS

Registro

1015101260036

Produto

Hizentra

Classe Terapêutica

IMUNOGLOBULINAS

## 7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não houve incorporação do medicamento hizentra pela CONITEC.



### 8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento hizentra não é fornecido pelo SUS.

### 9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

PORTARIA Nº 495 DE 11 DE SETEMBRO DE 2007.

PROTÓCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA COM PREDOMINÂNCIA DE DEFEITOS DE ANTICORPOS

### 10) Custo dos medicamentos

MEDICAMENTO	CUSTO DO MEDICAMENTO PMGV	QUANTIDADE DO MEDICAMENTO MÊS	VALOR DO TRATAMENTO ANUAL
HIZENTRA (CSL BEHRING) 200 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 20 ML	816,71	06 frascos	58.803,12

### 11) Conclusões

**Em resposta às questões do Magistrado:**

**A) Há evidências científicas do fármaco apontado para o caso em exame?**





Resposta: Sim, porém as evidências são fracas.

- B) Há possibilidade de substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?**

Resposta: Sim, pela Imunoglobulina Humana endovenosa.

- C) Existem informações relevantes a fornecer para solução do acaso em questão?**

Resposta: Não

- D) O fármaco tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?**

Resposta: O fármaco tem registro na ANVISA mas não é disponibilizado pelo SUS .

- E) Em acaso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?**

Resposta: Sim.

- F) Havendo tratamento oficial disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?**

Resposta: Diante da análise das revisões sistemáticas atuais, sim há eficácia.

- G) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que a medicação prescrita e requerida judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?**

Resposta: Não