



NOTA TÉCNICA NÚMERO 411

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Carlos Augusto Gomes Correia

09ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0200730-84.2020.8.06.0001

Data: 30/06/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	1-2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	3-5
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	5-6
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	6
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	6
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	7
8. Custo do tratamento -----	7-8
9. Conclusões -----	8-9
10. Referências -----	10-11

NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de nota técnica sobre a solicitação do fornecimento de Imunoglobulina Humana Intravenosa (Sandoglobulina Privigen®) para o paciente E.G.S. de 65 anos com diagnóstico de Polineuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica – PIDC (CID



G 61.6) na dose de indução de 0,4g/kg/dia por 5 dias (25 FA de 5g ao dia por 5 dias) e depois 6 ciclos de manutenção a cada 21 dias com 12 frascos ao dia.

2) Considerações teóricas

A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica surge em 3 a 10% das pessoas com a síndrome de Guillain-Barré e afeta muitos nervos periféricos por todo o corpo. Assim como na síndrome de Guillain-Barré, acredita-se que haja envolvimento de uma reação autoimune. O sistema imunológico do corpo ataca a bainha de mielina que envolve o nervo e permite que os impulsos do nervo se desloquem rapidamente. Os sintomas da polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica assemelham-se aos da síndrome de Guillain-Barré: fraqueza e sensações anormais (dormência e formigamento). Esses sintomas pioram por mais de oito semanas. Na síndrome de Guillain-Barré, a fraqueza geralmente piora ao longo de três ou quatro semanas, então permanece a mesma ou retorna ao normal. Geralmente, há ausência de reflexos. Na maioria das pessoas com esta doença, a pressão arterial flutua menos, os ritmos cardíacos anormais ocorrem com menos frequência e outras funções internas são menos debilitadas que nas pessoas com a síndrome de Guillain-Barré. A fraqueza também pode ser mais irregular, afetando os dois lados do corpo de modo diferente e pode progredir mais lentamente. A suspeita clínica ocorre com base nos sintomas e é diferenciada da síndrome de Guillain-Barré pelo tempo de evolução das duas doenças. São realizados eletromiografia, estudos de condução nervosa e uma punção lombar com estudo do líquor (líquido cefalorraquidiano) para confirmar o diagnóstico. Raramente é necessário realizar uma biópsia do nervo. O tratamento é feito a base de corticosteroides e/ou medicamentos que inibem o sistema imunológico como azatioprina e imunoglobulina, podendo ser indicado também plasmáferese em casos mais graves ou de evolução mais rápida. A imunoglobulina pode aliviar os sintomas e tem menos efeitos colaterais do que os corticosteroides. No entanto, depois que o tratamento é interrompido, seus efeitos benéficos podem não durar tanto tempo. Alguns pacientes podem precisar de tratamento por meses ou anos.



3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

O produto Sandoglobulina Privigen® é composto por imunoglobulina humana, predominantemente da classe IgG (pelo menos 98% de sua composição), na seguinte ordem de distribuição: IgG1 67,8%, IgG2 28,7%, IgG3 2,3%, IgG4 1,2%. A quantidade máxima de IgA é de 25µg/mL no produto Sandoglobulina Privigen®. Imunoglobulinas são anticorpos presentes no soro humano que atuam combatendo e prevenindo infecções. Além disso, imunoglobulinas têm efeito imunomodulador em doenças inflamatórias e autoimunes sistêmicas por diversos mecanismos: inibição da proliferação e ativação de linfócitos B, através de bloqueio de receptores de superfície de linfócitos B; inativação de linfócitos T autorreativos, pela inibição da interação, de forma competitiva, com células apresentadoras de antígenos; inibindo a migração de linfócitos T para sítios inflamatórios; promovendo o reequilíbrio do balanço de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias; bloqueando receptores Fc na superfície de monócitos e de macrófagos, inibindo a ativação dessas células da imunidade inata; inibindo a ativação da cascata do complemento e provendo anticorpos anti-idiotípicos. A imunoglobulina intravenosa é indicada para as seguintes síndromes de imunodeficiência primária: agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congênitas, imunodeficiência comum variável, imunodeficiência combinada grave e síndrome de Wiskott-Aldrich. A imunoglobulina intravenosa também é indicada como terapia de reposição para imunodeficiências secundárias pós imunossupressão, especialmente com rituximabe, quando níveis séricos de IgG são inferiores a 0,5g/L, na presença de infecções. Terapia imunomoduladora A imunoglobulina intravenosa também é indicada para o tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de Guillain-Barré, doença de Kawasaki, miopatias inflamatórias idiopáticas, principalmente na dermatomiosite refratária e na polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica. Em situações especiais no lúpus eritematoso sistêmico, na esclerose sistêmica e em vasculites sistêmicas, principalmente em pacientes com quadros infecciosos graves, associados à atividade de doença. Em um estudo prospectivo multicêntrico, aberto de PDIC denominado PRIMA (“Privigen Impact on Mobility and Autonomy study”), 28



pacientes com PIDC (13 pacientes com e 15 pacientes sem pré-tratamento de imunoglobulina intravenosa) foram tratados com uma dose de ataque de 2 g/kg de peso corporal durante 2-5 dias seguida por 6 doses de manutenção de 1 g/kg de peso corporal por 1-2 dias a cada 3 semanas. Os pacientes tratados previamente suspenderam o uso de imunoglobulina intravenosa antes do início do tratamento com Sandoglobulina® Privigen® até que a deterioração dos sintomas clínicos fosse confirmada com base na escala INCAT (“Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment”). Na escala INCAT ajustada para 10 pontos observou-se uma melhora clinicamente significativa de pelo menos 1-ponto da linha de base para semana de tratamento 25 em 17 / 28 pacientes (60,7% intervalo de confiança de 95% 42,41, 76,4). Nove pacientes responderam logo após receber a dose de indução inicial para o tratamento na semana 4 e 16 pacientes na semana 10. Em outro estudo clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado, placebo controlado denominado estudo PATH (“Polyneuropathy and Treatment with Hizentra”), 207 pacientes com PIDC foram tratados com Sandoglobulina® Privigen® na fase pré-randomizada do estudo. Todos os pacientes pré-tratados com imunoglobulina intravenosa por pelo menos 8 semanas e com uma dependência à imunoglobulina intravenosa confirmada por evidente deterioração clínica durante a fase de descontinuação de IgG intravenosa por até 12 semanas, receberam uma dose de ataque de 2 g/kg de peso corporal de Sandoglobulina® Privigen® seguida de 4 doses de manutenção de 1 g/kg de peso corporal de Sandoglobulina® Privigen® a cada 3 semanas por até 13 semanas. Após a deterioração clínica durante a descontinuação de imunoglobulina intravenosa, a melhora clínica de PIDC foi primariamente definida pela redução de ≥ 1 ponto na escala INCAT ajustada. Medidas adicionais de melhora da PIDC foram o aumento ≥ 4 pontos na escala de incapacidade global construída em Rasch (R-ODS), um aumento médio de ≥ 8 kPa na força de prensão, ou uma soma dos escores MRC ≥ 3 pontos. De modo geral, 91% dos pacientes (188) demonstraram melhora na semana 13 em pelo menos um dos critérios descritos. Pela escala INCAT ajustada, a taxa de responsivos na semana 13 foi de 72,9% (151/207 pacientes), com 149 pacientes já respondendo na semana 10. Um total de 43 de 207 pacientes atingiu um melhor estado de PIDC como avaliado pela escala INCAT ajustada em comparação aos seus



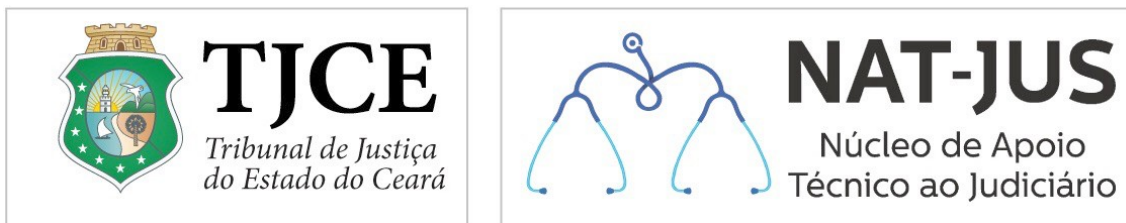
estados de PIDC ao entrarem no estudo. A média da melhora no final do período do tratamento, comparado ao valor da visita de referência foi de 1,4 pontos no estudo PRIMA (1,8 pontos nos pacientes pré-tratados com IgG via intravenosa) e 1,2 pontos no estudo PATH. No estudo PRIMA, a porcentagem de pacientes responsivos na escala geral do Conselho de Pesquisa Médica (MRC) (definido como um aumento de ≥ 3 pontos) foi de 85% (87% dos pacientes não tratados com imunoglobulina via intravenosa e 82% dos pacientes pré-tratados com IgG intravenosa) e 57% no PATH. O tempo mediano geral para a primeira resposta da soma da escala MRC no PRIMA foi de 6 semanas (6 semanas para pacientes não tratados com IgG via intravenosa e 3 semanas nos pacientes pré-tratados com IgG intravenosa) e 9,3 semanas no estudo PATH. A soma na escala MRC no PRIMA melhorou em 6,9 pontos (7,7 pontos para pacientes não tratados com IgG via intravenosa e 6,1 pontos para pacientes pré-tratados com IgG via intravenosa) e em 3,6 pontos no PATH. A força de prensão na mão dominante melhorou em 14,1kPa (17,0kPa para pacientes não tratados com IgG via intravenosa e 10,8kPa para pacientes pré-tratados com IgG intravenosa) no estudo PRIMA, enquanto no PATH a força de prensão na mão dominante melhorou em 12,2kPa. Para a mão não dominante, resultados similares foram observados em ambos os estudos, PRIMA e PATH. O perfil de eficácia e segurança nos estudos PRIMA e PATH em pacientes com PIDC são comparáveis, de modo geral.

4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	Sandoglobulina® Privigen®
Princípio ativo	imunoglobulina humana
Registro ANVISA	101510120
Vencimento do registro	10/2029*
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	Solução injetável de 2,5 g, 5 g, 10 g e 20 g Uso intravenoso
Laboratório	CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos LTDA
Indicação conforme bula	Para imunomodulação nas seguintes patologias:

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



- Púrpura trombocitopênica imune em crianças ou adultos com alto risco de sangramento ou antes de intervenções cirúrgicas, para corrigir a contagem de plaquetas
- Síndrome de Guillain-Barré
- Doença de Kawasaki
- Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica

Indicação em tela em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351630905200815/?substancia=22497&monodroga=S&situacaoRegistro=V>
(Acesso 19 Maio 2020)

5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Não consta, até o momento da elaboração deste documento, demanda para analisar a incorporação da Imunoglobulina Humana Intravenosa (IHIV) para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme informações obtidas no site da CONITEC (última atualização: 06 de maio de 2020; <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#1>).

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Não consta, até o momento da elaboração deste documento, publicação pela CONITEC de PCDT específico que verse sobre a patologia que acomete a parte autora, conforme informações disponíveis no site da referida Comissão (Última atualização: 24 de abril de 2020; <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>).

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



7) Dos tratamentos



disponibilizados pelo SUS

A Imunoglobulina Humana Intravenosa – IHIV- integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020, porém não é disponibilizado pelo SUS para tratamento da patologia que acomete a parte autora. O SUS disponibiliza por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica o referido medicamento para o tratamento de doenças específicas conforme PCDT: anemia hemolítica autoimune, aplasia pura adquirida crônica da série vermelha, miastenia gravis, púrpura trombocitopênica idiopática, imunodeficiência primária com predominância de defeitos de anticorpos, síndrome de Guillain-Barré, transplante renal, dermatomiosite e polimiosite.

Conforme laudo médico, o paciente em questão apresentou evolução da doença de forma progressiva com manifestações clínicas incapacitantes na vigência de corticoide em altas doses, entretanto, o SUS não prevê alternativas terapêuticas específicas para a doença em questão em virtude da inexistência de tratamento padronizado mediante Protocolo Clínico.

8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 01/05/2020.

Imunoglobulina humana intravenosa	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento de indução (I) [§] (5 dias)	Custo médio estimado do tratamento de manutenção (M) [§] (1 aplicação)	Custo médio estimado do tratamento semestral (I +M) [§]
	PF	PMC	PMVG [#]			
SANDOGLOBULINA 5g 0,1 G/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 50 ML ** CAP **	1.283,43	1.774,27	1.025,59	25.639,75	12.307,08	99.482,23
TOTAL:						

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



**Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.*

**Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.*

§ O custo médio do tratamento de indução, manutenção e semestral é estimado com base no PMVG, baseado na prescrição médica da parte autora.

9) Conclusões

Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

a) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso.

Resposta: Não consta, até o momento da elaboração deste documento, publicação pela CONITEC de PCDT específico que verse sobre a patologia que acomete a parte autora, conforme informações disponíveis no site da referida Comissão (Última atualização: 24 de abril de 2020; <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>). Há medicações que são disponibilizadas para outras patologias e que podem ser usadas para a moléstia que acomete a parte autora como: corticosteroides, imunossuppressores (p. ex.: azatioprina, metotrexate), imunoglobulina humana endovenosa em altas doses e eventualmente plasmaférese (casos graves).

b) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Resposta: Sim

c) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Resposta: Sim

d) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?



Resposta: Sandoglobulina Privigen® está contraindicada para pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou ao excipiente e também com hipersensibilidade a imunoglobulinas humanas, principalmente em casos muito raros de deficiência de IgA, nos quais o paciente apresenta anticorpos anti-IgA. Não há no relatório médico informações que possam contraindicar uso pela parte autora.

e) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Resposta: As alternativas terapêuticas para polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica incluem corticosteroides, imunossupressores (p. ex.: azatioprina, metotrexate), imunoglobulina humana endovenosa em altas doses e eventualmente plasmaférese (casos graves). A escolha da terapêutica ideal é baseada em critérios clínicos e individualizada.

f) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Resposta: O medicamento pleiteado (imunoglobulina humana intravenosa) possui registro na ANVISA e integra a RENAME 2020, porém não é disponibilizado pelo SUS para tratamento da patologia que acomete a parte autora (ver tópico 7).

g) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Resposta: Não

h) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: Podemos dizer que a medicação solicitada constitui-se uma boa opção terapêutica para parte autora considerando já ter feito tratamentos prévios sem resposta satisfatória.



10) Referências

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_2020_05_v1.pdf/8d43d7b7-d8d3-48c9-8b5b-225b1ca57d3f. Acesso em 19 de maio de 2020.
2. Brasil. Agência Nacional e Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205. Acesso em 19 de maio de 2020.
3. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>. Acesso em 19 de maio de 2020.
4. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of 2 different doses of IgPro20 (subcutaneous immunoglobulin) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) – the PATH study” (IgPro10 given as a re-stabilisation loading and multiple maintenance doses and as rescue in the subcutaneous immunoglobulin study period). (Clinical Study Report IgPro20_3003) CSL Behring AG.
5. An open-label, prospective, multicenter study to investigate the specificity of in vivo antibody binding to red blood cells in subjects with chronic ITP treated with IgPro10 who have shown signs of haemolysis. (Clinical Study Report IgPro10_4001) CSL Behring AG. 3. A single-arm



study to demonstrate the efficacy and safety of IgPro10 in the treatment of subjects with CIDP. (Clinical Study Report IgPro10_3001) CSL Behring AG. 4. A multicenter study on the efficacy, safety and pharmacokinetics of IgPro10 in patients with Primary Immunodeficiency (PID). (Clinical Study Report ZLB03_002CR) CSL Behring AG. 5. An open-label, multicenter study on the efficacy and safety of IgPro10 in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). (Clinical Study Report ZLB03_003CR) CSL Behring AG.

6. Multicenter extension study on the safety and efficacy of IgPro10 in patients with PID. (Clinical Study Report ZLB05_006CR) CSL Behring AG.
7. H S Patwa , V Chaudhry, H Katzberg, A D Rae-Grant, Y T So. Evidence-based Guideline: Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Neuromuscular Disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012 Mar 27;78(13):1009-15.
8. Nobile-Orazio E, Gallia F Update on the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. . *Curr Opin Neurol.* 2015 Oct; 28(5): 480-5
9. Mathis S, Vallat JM, Magy L. Novel immunotherapeutic strategies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. .*Immunotherapy.* 2016 Feb; 8(2):165-78.
10. Gentile L, Mazzeo A, Russo M, Arimatea I, Vita G, Toscano A. Long-term treatment with subcutaneous immunoglobulin in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a follow-up period up to 7 years. *Sci Rep.* 2020 May 13;10(1):7910.