



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 468

**Solicitante:** Juiz da Vara única da Comarca de Ipueiras

Dr. Frederico Costa Bezerra.

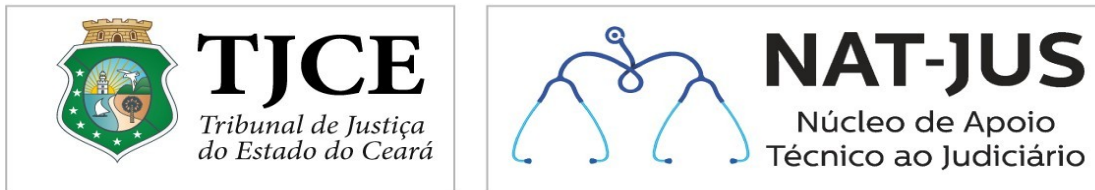
**Número do processo:**000691087.2012.8.06.0096

**Data:** 19/09/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

## SUMÁRIO

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



### NOTA TÉCNICA 468

#### 1) Tema

Trata-se de senhora de 54 anos, portadora de Neuropatia Motora Multifocal (CID -10 G61.1, G62, G60 e G60.3 mencionados nos autos) há cerca de 20 anos, necessitando de liberação de forma contínua e sustentada, de uso mensal de Imunoglobulina Humana intravenosa (**Não** há menção à dose a ser utilizada nem ao peso da paciente para um cálculo estimado de quantas gramas devem ser utilizadas).

#### 2) Considerações teóricas

A neuropatia motora multifocal (NMM) é uma neuropatia inflamatória auto-imune (doença imunomediada crônica), de baixa prevalência, 0,6/100.000 pacientes, sendo mais comum em homens entre 20 e 50 anos, de evolução lenta e progressiva. O diagnóstico sindrômico na maioria das vezes, não traz grande dificuldade para o neurologista experiente, porém a NMM pode mimetizar a esclerose lateral amiotrófica (ELA), polineuropatias e neuropatias inflamatórias desmielinizantes crônicas, com início assimétrico. Seu diagnóstico é baseado em características clínicas, laboratoriais e eletrofisiológicas que direcionam o tratamento. Clinicamente, caracteriza-se por fraqueza muscular progressiva, assimétrica, predominantemente distal, com topografia correspondente a territórios inervados por nervos periféricos individuais. A fraqueza se instala de forma lenta e progressiva ou com períodos de estabilização, focal, assimétrica, levando a comprometimento motor de ao menos dois nervos, com mais de um mês de evolução. Geralmente, a fraqueza começa nos músculos do antebraço ou da mão, mas podem iniciar-se nos membros inferiores em 20-30% dos casos. O início mais frequente é na mão dominante. Não há evidência de perda



sensitiva objetiva, a não ser por discreta redução distal da parestesia nos membros inferiores e queixas de parestesia transitória referida por alguns pacientes. Assim o corolário desse distúrbio é de paresias e paralisias, de distribuição multifocal. Não há acometimento de nervos cranianos. Os nervos mais comprometidos são os medianos, radiais e tibiais e os músculos apresentam variados padrões de fraqueza. Isso reflete o padrão de irregularidade de comprometimento do nervo. Nos primeiros anos de doença, a atrofia muscular é discreta, quando comparada à fraqueza muscular. Com o prolongar da doença os músculos podem apresentar intensa atrofia. Sintomas motores de câibras e fasciculações ocorrem em mais da metade dos pacientes e são utilizados como critérios de suporte ao diagnóstico. Os reflexos tendinosos são habitualmente hipoativos ou ausentes nos músculos enfraquecidos. Os pacientes com NMM em geral não desenvolvem fraqueza bulbar e insuficiência respiratória, apresentando expectativa de vida normal. O curso da doença é geralmente lento e progressivo e a remissão espontânea é rara.

As opções terapêuticas para a NMM são limitadas. Os indivíduos com NMM não respondem aos corticosteróides ou à plasmaférese e podem piorar os sintomas motores com esses tratamentos. O tratamento imunomodulador com imunoglobulina humana intravenosa (IgIV) em altas doses é atualmente a única intervenção segura e eficaz para pacientes com NMM. O objetivo do tratamento com IgIV em pacientes com NMM é de reduzir a incapacidade, alcançado a partir da reversão do Bloqueio de Condução e da prevenção da lesão axonal secundária. Em geral a IgIV é segura e bem tolerada. A maioria dos eventos adversos ocorre em cerca de 5% do pacientes e são de pequena monta. O retardo do tratamento com IgIV pode resultar em comprometimento funcional irreversível.



### 3) Eficácia do medicamento

Embora a terapia com IgIV seja efetiva em quase todos os pacientes com NMM, o tratamento não impede que ocorra um declínio gradual da força muscular ao longo do tempo. A maioria dos pacientes apresenta um declínio lento e progressivo da força muscular, evoluindo para incapacidade considerável e fadiga severa, que interferem nas atividades da vida profissional ou diária. A fraqueza e a incapacidade permanentes são determinadas pelo número de anos sem tratamento e pela intensidade da perda axonal. Alguns estudos têm avaliado essa questão nos últimos anos e as estratégias futuras de tratamento devem objetivar a atenuação da perda axonal.

### 4) Evidências científicas

O uso da Imunoglobulina Humana Intravenosa (IgIV) como terapia de primeira linha foi baseada inicialmente em uma metanálise com quatro ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, controlados por placebo, envolvendo o total de 34 pacientes. Setenta e oito por cento destes pacientes apresentaram significativa melhora da força muscular em curto prazo de tempo após o tratamento com IgIV, quando comparados a 4% dos pacientes que usaram placebo. Segundo a **European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision, 2010** a IgIV deve ser usada na dose inicial de 2g/kg administrada durante 2-5 dias consecutivos, seguida por uma dose de manutenção de 1 g /kg a cada 2-4 semanas ou 2g/kg a cada 1-2 meses.

Até o momento, as evidências de ensaios clínicos randomizados e controlados, mostram-se limitadas, porém, demonstram uma tendência não significativa de



melhora da incapacidade após IgIV, em comparação com placebo, com melhora significativa na força muscular. Mais pesquisas são necessárias para descobrir se realmente a IgIV melhora a incapacidade e é custo-efetiva.

Recentemente, em maio de 2020, o **Instituto Nacional de Salud (Perú)**, órgão Peruano equivalente ao Ministério da Saúde no Brasil, fez levantamento extenso e criterioso das evidências científicas sobre o uso de Imunoglobulina Humana intravenosa (IgIV) em Neuropatia Motora Multifocal, obtendo as seguintes conclusões: Em comparação com o placebo, o tratamento com IgIV aumentou **significativamente** a proporção de pacientes com melhora na força muscular, sem diferenças significativas na melhora da incapacidade ou na resolução de pelo menos um bloqueio de condução. O risco de desenvolver eventos adversos foi significativamente maior em pacientes tratados com IgIV, embora não graves.

- A qualidade das evidências pelo sistema GRADE foi considerada baixa ou muito baixa, para as comparações entre IgIV e placebo.
- Os dois Guias de Práticas Clínicas (GPC) incluídos concordam em recomendar IgIV como tratamento para NMM, embora difiram na força da recomendação, sendo considerados eficazes para a Associação Americana de Neurologia e provavelmente eficazes para a Associação Européia de Neurologia.
- Recomenda a aprovação do uso de IgIV, considerando que é a única opção de tratamento autorizada e que as evidências sugerem que é eficaz e seguro. Sua recomendação é estendida para apresentações de IgIV a 5% e 10%.



## 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Segundo Nota Técnica 74 deste Nat-Jus Ceará, de 04 de janeiro de 2018, versando exatamente sobre o mesmo medicamento e patologia neurológica, a Imunoglobulina Humana é distribuída regularmente para o Hospital São José, Hospital Universitário Walter Cantídio, Hospital Geral de Fortaleza e Hospital Geral César Cals em Fortaleza, entretanto, para patologias cujo CID-10 se adequam ao previamente estabelecido, neste sentido, o CID - 10 61.4 está aí contemplado.

## 6) Sobre a liberação pela ANVISA

A ANVISA, recentemente, em 30 de março de 2020, aprovou um tipo de Imunoglobulina Humana, Blauimuno® da Blau Farmacêutica S.A., com as seguintes indicações em bula para Imunomodulação em adultos:

- Trombocitopenia imune primária (PTI), em pacientes com alto risco de sangramento ou antes da cirurgia para corrigir a contagem de plaquetas;
- Síndrome de Guillain Barré;
- Doença de Kawasaki (em conjunto com ácido acetilsalicílico);
- Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC);
- **Neuropatia motora multifocal (NMM) .**



### **7) Sobre a incorporação pela CONITEC**

Não há até o momento nenhuma solicitação de incorporação de Imunoglobulina Humana para a Neuropatia Motora Multifocal (NMM).

### **8) Do fornecimento da medicação pelo SUS**

O medicamento consta na lista RENAME 2020 e é incorporado ao SUS para várias indicações clínicas, entretanto, apenas **um** dos três CID -10 presentes nos autos se encontra representado, o CID-10 G61.4.

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

Não há diretriz clínica de órgãos públicos sobre a Neuropatia Motora Multifocal.

### **10) Custo da medicação**

Obs: 1) Os autos não trazem referência ao peso do paciente, dose de medicamento por kg, por qual período de dias equivale a um ciclo mensal e quantos ciclos serão requeridos. Também não se fez menção a nenhuma marca nem posologia específica de frasco do medicamento requerido. Entretanto, em cópias de resumos de alta, menciona-se uso de 06 frascos de Imunoglobulina, aparentemente totalizando 30 gramas, infundidos em um único dia, ou seja, nitidamente uma subdose em termos daquilo que é recomendado pela comunidade científica para um ciclo de tratamento. Este tipo de infusão não encontra respaldo na literatura, dado que o mais recomendado é o esquema de 400 mg/kg em 05 dias, ou no máximo, fazer uma



infusão de 01 g/kg por dia durante 02 dias, ou seja, não há nas diretrizes médicas menções a infusões em um único dia!

2) Objetivando-se **EVITAR** atrasos protelatórios deste processo, por meio da requisição das informações acima citadas, faremos uma simulação de preço, baseada no esquema de tratamento mais universalmente prescrito e com evidências de efetividade, que é a dose de Imunoglobulina Humana de **400 mg/kg/por 05 dias** a cada mês de tratamento, mantendo-se infusões mensais ou a cada dois meses por período indefinido. Estimaremos o peso da paciente em **70 kg** para os cálculos das doses de cada ciclo. Vale lembrar que existem frascos de Imunoglobulina Humana que contém um grama, cinco gramas, dez gramas e vinte gramas.

Portanto, considerando uma paciente de **70 kg**, teremos que **400 mg/kg/dia** totaliza uma necessidade diária de 28.000 mg ou **28 gramas** de Imunoglobulina Humana, dado que **um ciclo corresponde a cinco dias** seguidos de infusão desta dose, teremos a necessidade **total por ciclo de 140 gramas**, sendo esta a dose total aplicada uma vez por mês. Sendo assim, dadas as posologias disponíveis do medicamento e seu custo elevado, para evitar desperdícios, sugere-se a aquisição para **uso mensal em cada ciclo de 05 dias** para a paciente em questão (simulação de dose): três frascos de uma grama, um frasco de cinco gramas e um frasco de vinte gamas para permitir **um dia de infusão**. Totalizando-se quinze frascos de uma grama, cinco frascos de cinco gramas e cinco frascos de vinte gamas. Vale destacar mais uma vez que a sugestão de aquisição desta forma, para a simulação em questão, é para **EVITAR DESPERDÍCIOS DA DOSE DIÁRIA**.

Ademais, destaca-se não haver nenhum tipo de conflito de interesse em relação às marcas pesquisadas, buscando-se apenas o menor valor, pela parte autora desta nota técnica.





**TJCE**  
Tribunal de Justiça  
do Estado do Ceará

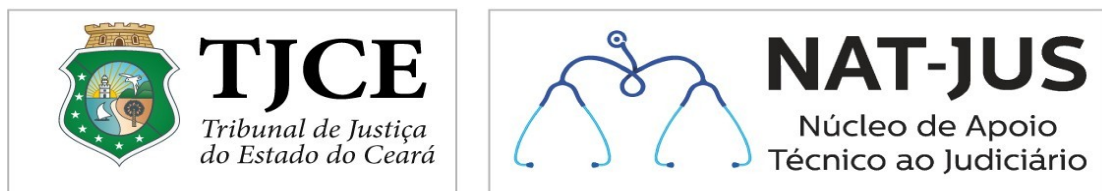


**NAT-JUS**  
Núcleo de Apoio  
Técnico ao Judiciário

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por Frasco de 20 g em 18/09/20))				
	PF	PMC ICMS 18%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (Anual)
Imunoglobulina (GAMUNEX) Frasco de 01 g	R\$ 303,51	R\$ N/D	R\$ 242,53	R\$ 3.652,95	R\$ 43.835,4
<p><b>N/D:</b> Não disponível  <b>PF:</b> Preço de fábrica  <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor  <b>PMG:</b> preço máximo ao governo</p>					
Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por Frasco de 05 g em 18/09/20))				
	PF	PMC ICMS 18%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (Anual)
Imunoglobulina (Imunoglobulin) Frasco de 05 g	R\$ 1309,86	R\$ N/D	R\$ 1046,71	R\$ 1046,71	R\$ 12.560,52
<p><b>N/D:</b> Não disponível  <b>PF:</b> Preço de fábrica  <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor  <b>PMG:</b> preço máximo ao governo</p>					
	Tabela de preços da medicação (preço por Frasco de 20 g em 18/09/20))				



<b>Medicamento</b>	<b>PF</b>	<b>PMC</b>	<b>PMG ICMS</b>	<b>Custo médio</b>	<b>Custo global</b>
Imunoglobulina (Sandoglobulina)					



<b>Frasco de 20 g</b>		<b>ICMS 18%</b>	<b>18%</b>	<b>estimado do tratamento mensal</b>	<b>médio estimado do tratamento (Anual)</b>
	R\$ 5.299,55	R\$ 6462,86	R\$ 5164,47	R\$ 5164,47	R\$ 61.973,64
<b>N/D:</b> Não disponível <b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					

### 11) Sobre as perguntas do Magistrado

- a) O medicamento é incorporado ao SUS? Não (vide item 08)
- b) Há medicamentos ou alternativa terapêutica ofertada pelo SUS conforme a sequência progressiva da linha de cuidado do PCDT?  
Não (vide item 05)
- c) O tratamento fornecido pelo SUS é ineficaz , inefetivo ou inseguro?  
Segundo consta, paciente requerente não obteve melhora com outros tratamentos alternativos.
- d) Há evidência científica sobre a eficácia, a efetividade e a segurança do medicamento pleiteado?  
Sim (vide item 04)

### 12) Conclusões

A Neuropatia Motora Multifocal (NMM) é doença neurológica grave e de evolução incapacitante, podendo levar ao óbito, caso não seja realizado nenhum



tratamento. A Imunoglobulina Humana, apesar de custo elevado, é o único tratamento em que evidências científicas demonstram, apesar de não curar, melhora da qualidade de vida dos pacientes e retardo de progressão da doença.



### 13) Referências

Felix EPV, Oliveira ASB. Diretrizes para abordagem diagnóstica das neuropatias em serviço de referência em doenças neuromusculares. *Rev Neurocienc.* 2010; 18(1): 74-80. Disponível em:

<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1801/274%20revisao.pdf>.

Lourenço PN. Aspectos clínico-neurológicos da neuropatia motora multifocal. 2016. Dissertação (Mestrado em Neurologia Clínica) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo Ribeirão Preto. Disponível em:

[www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17161/tde.../PAULAMARQUESLOURENCO.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17161/tde.../PAULAMARQUESLOURENCO.pdf).

Van Schaik IN, van den Berg LH, Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy *Cochrane Database Systematic Reviews.* 2005, Issue2. Art. No: CD004429. DOI:10.1002/ 14651858.CD004429. Disponível em:

<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/ 10.1002/14651858.CD004429.pub2/full>.

Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Léger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy *Cochrane Database Systematic Reviews.* 2015, Issue3. Art. No

CD003217. DOI:10.1002/https://bd.tjmg.jus.br/jspui/bitstream/tjmg/9077/1/NT%20-%20638%20%202018%20%20Neuropatia%20%20ENM%20Imunoglobulina%20%20NATJUS%20TJMG.pdf

Instituto Nacional de Salud (Perú). Inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) para el tratamiento de pacientes con neuropatía motora multifocal. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Mayo de 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida No 03-2020.



<https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2018/01/IMUNOGLOBULINA-HUMANA-IMUNOGLOBULIN®-PARA-TRATAMENTO-DE-NEOPLASIA-MOTORA-MULTIFOCAL.pdf>

[http://portal.anvisa.gov.br/informacoestecnicas13?p\\_p\\_id=101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2&p\\_p\\_col\\_id=column2&p\\_p\\_col\\_pos=1&p\\_p\\_col\\_count=2&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_groupId=219201&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_urlTitle=blauimuno-imunoglobulinahumananovoregistro&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_assetEntryId=5829953&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_type=content](http://portal.anvisa.gov.br/informacoestecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=blauimuno-imunoglobulinahumananovoregistro&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=5829953&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content), acesso em 18/09/2020.

<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>