Uso terapêutico Imunoglobulina Humana

Clarice Alegre Petramale

Imunoglobulina humana

Biológico de 1ª geração é usado em medicina desde 1952

É fabricado a partir do plasma de pelo menos 1.000 doadores sadios do qual se extrai a IgG não modificada.

Há registro no Brasil de12 produtos biólogicos e 2 biossimilares em diversas apresentações para infusão e para uso subcutâneo

O monitoramento de dose é feito com a dosagem de IgG

Cada vez são ampliadas as indicações de imunoglobulina humana (90) embora as indicações comprovadas cientificamente sejam bem mais restritas

277 estudos estão registrados no clinical trials

https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=intravenous+immunoglobulin&term=&cntry=&state=&city=&dist=

Podem apresentar eventos adversos: hipersensibilidade transitória, tromboembolismo e graves e irreversiveis como Insuficiência renal aguda

ANVISA- 8 Indicações Formais

Consulta Pública no 36, de 20 de maio de 2004. D.O.U de 21/05/2004
http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B7489-4-0%5D.PDF

- 1. TERAPIA DE REPOSIÇÃO EM PACIENTES COM HIPO OU AGAMAGLOBULINEMIA CONGÊNITA OU ADQUIRIDA
  - Doses recomendadas: 300 a 400 mg/Kg de peso, a cada 3 a 4 semanas
- 2. INFECÇÕES RECORRENTES EM CRIANÇAS COM AIDS
  Prevenção das infecções recorrentes em crianças com AIDS. Não está indicada em adultos com AIDS. Doses recomendadas: 200 a 400 mg/Kg de peso a cada 2 a 4 semanas
- 3. PREVENÇÃO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO E DE INFECÇÕES EM TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICOS
  - Utilizada para prevenção das infecções por CMV e da DECH, e também para a prevenção ou atenuação das infecções em geral. Os transplantes autólogos não são indicação formal. Doses recomendadas: 200 a 400 mg/Kg de peso semanalmente, até 3 meses após o transplante
- 4. DOENÇA DE KAWASAKI
  Dose recomendada: 2g/Kg de peso em dose única

Anvisa: 8 Indicações Formais

- 5. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA
  Recomendada como tratamento de primeira ou de segunda escolha nas PTI dos adultos e das crianças. Doses recomendadas: 400 mg a 1 g/Kg de peso, durante 2 a 5 dias
- 6. SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ
  Possui eficácia semelhante à da plasmaférese. Doses recomendadas: 400 mg/Kg de peso, 3 a 7 dias
- 7. PÚRPURA NEONATAL ALO-IMUNE
  Indicada para uso nas gestantes cujo feto apresenta a doença. Seu uso visa a prevenir as hemorragias fetais intra-uterinas. Dose recomendada: 400 mg/Kg de peso por 3 a 5 dias ou 1g/Kg de peso por semana, até o parto. O uso, em recém-nascidos com púrpura alo-imune grave, é experimental
- 8. NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA (SÍNDROME DE LYELL)
  Doses recomendadas: 750 mg a 1 g/Kg/4 dias, ou 2 g/Kg de peso em dose única

INDICAÇÕES ACEITÁVEIS

- 1. Polirradiculoneuropatias desmielinizantes crônicas
- 2. Miastenia Gravis
  3. Dermato/polimiosite
  4. Doença do Neurônio Motor
  5. Esclerose múltipla
  6. Vasculites ANCA-positivas
  7. Retinopatia de Birdshot
  8. Aplasia de medula óssea por Parvovirus B19 9. Púrpura pós-transfusional
  10. Doença Inflamatória intestinal
  11. Sepsis
  12. Síndrome da pessoa rígida
  13. Oftalmopatia de Graves
  14. Polineuropatia diabética

A IGH está no rol?

Conforme Resposta da ANS:

- SIM em uso ambulatorial e hospitalar desde que a indicação esteja em bula.
- Qual bula?
  - A bula é propriedade do fabricante que propõe indicações clinicas, apresenta estudos que os embasa e caso a caso são aprovadas pela ANVISA
  - A partir de 2003 foi que o Brasil passou a exigir estudos de eficácia e segurança (fase 3) para cada uma das indicações em bula
  - Nas bulas dos medicamentos mais antigos pode haver termos vagos, doenças imprecisas, sintomas, como indicações para o uso do medicamento
  - Como os fabricantes da IGH não detém mais a patente do produto, novas indicações podem não ser testadas, e/ou não incluídas em bula

Indicações em bula- Blau

- 1. INDICAÇÕES
- Estados de imunodeficiência:
  IMUNOGLOBULIN® é utilizado para promover a imunização passiva em pacientes com agamaglobulinemia congênita, hipogamaglobulinemia e imunodeficiência combinada. Também pode provocar efeitos benéficos em pacientes sintomáticos e assintomáticos infectados por HIV, após transplante de medula óssea e com leucemia linfocítica crônica.
- 2.Desordens imunológicas e inflamatórias:
  IMUNOGLOBULIN® é utilizado no controle de desordens imunológicas e inflamatórias específicas, incluindo púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), Síndrome de Kawasaki e Síndrome de Guillain-Barré.
  Outros usos:
  IMUNOGLOBULIN® pode ser usado em terapia combinada com antibióticos ou antivirais apropriados para prevenir ou modificar agudas infecções bacterianas e virais graves.

Bula Octagan

- Terapia de substituição em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) em:• Síndromes de imunodeficiência primária com produção de anticorpos comprometida.• Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com leucemia linfática crônica, nos quais a profilaxia com antibióticos foi ineficaz.• Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo em fase de platô que não responderam à imunização pneumocócica.• Hipogamaglobulinemia em pacientes após transplante de medula óssea alogênico (TMO).• SIDA congênita com infecções bacterianas recorrentes.
- Imunomodulação em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) em:• Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) em pacientes com alto risco de hemorragia ou antes de cirurgia para corrigir a contagem de plaquetas.• Doença de Kawasaki.• Síndrome de Guillain-Barré.

Bula Griffolls

- A administração de Flebogamma® 5% DIF é indicada em: Terapia de reposição em:Síndromes de imunodeficiência primária tais como:
  - - agamaglobulinemias e hipogamaglobulinemias congênitas;
  - - Imunodeficiência variável comum;
  - - imunodeficiência combinada grave e
  - - síndrome de Wiskott-Aldrich.

- Mieloma ou leucemia linfocítica crônica com hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes.
- Crianças com SIDA (AIDS) congênita e infecções recorrentes.
- Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), em crianças ou adultos com alto risco de hemorragia ou, antes de serem submetidos à cirurgia para correção da quantidade de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermidade de Kawasaki.
- Transplante alogênico de medula óssea.

Bula Boehring

- **Terapia de reposição em:**
- Doenças de imunodeficiência primária tais (IDP) **como**:
  - Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congênitas (doenças hereditárias caracterizadas pela ausência ou níveis muito baixos de imunoglobulinas protetoras no sangue);
  - Imunodeficiência comum variável;
  - Imunodeficiência combinada grave;
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich (distúrbio caracterizado basicamente pela deficiência de imunoglobulina M).
  Mieloma (tumor da medula óssea) ou leucemia linfocítica crônica (câncer na medula óssea com produção exagerada de glóbulos brancos) com hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes.
  Crianças com infecção congênita por HIV e infecções recorrentes.
- **Imunomodulação:**
- Púrpura trombocitopênica imune (doença autoimune caracterizada por uma redução gradual do número de plaquetas no sangue) 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 rara na qual os nervos periféricos se deterioram).
  Doença de Kawasaki (inflamação das paredes dos vasos sanguíneos, que pode evoluir para aneurismas).
  Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC)
  Transplante alogênico (entre indivíduos diferentes) de medula óssea

Indicações FDA

https://emedicine.medscape.com/article/210367-overview#a4

- Chronic lymphocytic leukemia
- Common variable immunodeficiency (CVID) - A group of approximately 150 primary immunodeficiencies (PIDs) that have a common set of features (including hypogammaglobulinemia) but that have different underlying causes
- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)
- Primary immunodeficiency disorders associated with defects in humoral immunity.
- Immune-mediated thrombocytopenia
- Kawasaki disease
- Chronic B-cell lymphocytic leukemia
- Pediatric HIV type 1 infection
- Multifocal motor neuropathy

Consenso uso imunoglobulina humana nas imunodeficiencias primárias

- Elaborado por especialistas de várias universidades brasileiras
- Doses e periodicidade
- Novas apresentações: subcutâneas
- Vantagens e limitações
- http://www.scielo.br/pdf/eins/v15n1/pt_1679-4508-eins-15-01-0001.pdf

Imunoglobulina humana no SUS

- PCDT Imunodeficiências primarias
- http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-ImunodeficienciaPrimaria.pdf

- Síndrome de Guillain Barré
- http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_guilain-barre_2015.pdf

Além das indicações de bula, é possível aceitar outras indicações para a Imunoglobulina humana?

Nesse caso leve em conta a evidência demonstrada, a gravidade da doença, a posologia recomendada, o ajuste individualizado de doses e a obrigatoriedade de monitoramento caso a caso.

Obrigada!