

## **Imunoglobulinas subcutâneas no tratamento de imunodeficiências primárias**

---

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

Abril de 2019

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	4
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
1. CONTEXTO .....	8
1.1 Objetivo do parecer .....	8
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	9
2.1 Visão geral da doença .....	9
2.2 Manifestações clínicas.....	10
2.3 Classificação .....	12
2.4 Epidemiologia.....	13
2.5 Diagnóstico.....	16
2.6 Impacto da doença na qualidade de vida relacionada à saúde .....	18
2.7 Abordagem terapêutica .....	19
2.7.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais .....	19
2.7.2 Limitações com o tratamento atual .....	23
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	25
3.1 ENDOBULIN KIOVIG® (29) .....	25
3.1.1 Posologia e modo de administração .....	25
3.1.2 Mecanismo de ação .....	28
3.2 Hizentra® (30).....	29
3.2.1 Posologia e modo de administração .....	29
3.2.2 Mecanismo de ação .....	30
3.3 HYQVIA® (31).....	31
3.3.1 Posologia e modo de administração .....	31
3.3.2 Mecanismo de ação .....	33
3.4 Gammanorm®(32).....	33
3.4.1 Posologia e modo de administração .....	33
3.4.2 Mecanismo de ação .....	34
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	35

### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

4.1	Questão do estudo .....	35
4.1.1	Intervenção .....	35
4.1.2	População .....	35
4.1.3	Comparação .....	36
4.1.4	Desenho de estudo .....	36
4.2	Estratégia de busca .....	36
4.2.1	Fontes de dados .....	36
4.2.2	Vocabulário controlado .....	36
4.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	43
4.4	Critérios de qualidade .....	44
4.4.1	Avaliação crítica.....	44
4.4.2	Qualidade da evidência .....	44
4.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	46
4.5.1	Seleção dos artigos.....	46
4.5.2	Descrição dos estudos selecionados .....	48
4.5.3	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos	59
4.5.4	Análise da qualidade da evidência .....	61
4.6	Resultados da busca realizada (econômica) .....	61
4.6.1	Seleção dos artigos.....	61
4.6.2	Descrição dos estudos selecionados .....	62
4.7	Outras evidências científicas .....	66
	Carmo 2015 (67).....	66
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
6.	REFERÊNCIAS .....	69
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	80
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i> .....	81
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....	82
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....	84

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AR	Autossômica recessiva
C1q	Complemento C1q
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CMED	Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D	<i>EuroQol 5D</i>
ESID	<i>European Society for Primary Immunodeficiencies</i>
EVA	Escala visual analógica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMR	Média geométrica
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços
IDP	Imunodeficiência primária
IDCG	Imunodeficiência Combinada Grave
Ig	Imunoglobulina
Ig IV	Imunoglobulina intravenosa
Ig SC	Imunoglobulina subcutânea
IGH	Imunoglobulina humana

### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

IMC	Índice de massa corporal
IL	Interleucina
IRAK4	Cinase 4
ITT	População por intenção de tratar
ITTM	População por intenção de tratar modificada
IUIS	<i>International Union of Immunological Societies</i>
IV	Intravenoso (a)
LASID	<i>Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias</i>
LC	Limite de confiança
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LQI	<i>The Life Quality Index</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas
PF	Preço fábrica
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RS	Revisão sistemática
SBI	Infecção bacteriana severa
SC	Subcutânea
SF-36V2	<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short Form v2</i>
SSS	Sistema Suplementar de Saúde

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Total de pacientes com IDPs registrados por país, América Latina. LASID, 2018. (19)	14
Tabela 2. Prevalência de IDPs reportadas por médicos participantes da JMF Network, 2018 (5)	15
Tabela 3. Taxa de infusão para administração subcutânea. ....	25
Tabela 4. Posologia para administração subcutânea de ENDOBULIN KIOVIG® em Imunodeficiências Primárias. ....	27
Tabela 5. Alteração na dose semanal para o ajuste pretendido do nível de IgG sérico <sup>a</sup> . ....	27
Tabela 6. Esquema de administração de HYQVIA®. ....	31
Tabela 7. Questão estruturada no formato PICO. ....	35
Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	38
Tabela 9. Estratégias de busca. ....	41
Tabela 10. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ..	47
Tabela 11. Comparação de QVRS e satisfação com o tratamento entre IGH SC <i>versus</i> IV em Abolhassani <i>et al.</i> , 2012. (34).....	50
Tabela 12. Comparação de custos e perda de produtividade entre IGH SC e IV em Abolhassani <i>et al.</i> , 2012. (34) .....	54
Tabela 13. Principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos para análise. ....	59
Tabela 14. Classificação da qualidade da evidência.....	61
Tabela 15. Artigos excluídos e motivos para exclusão – Busca de Eficácia e Segurança. ....	84
Tabela 16. Artigos excluídos e motivos para exclusão – Busca de Avaliações Econômicas.....	85

### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (33) .....	45
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.....	47
Figura 3. Gráfico de pinheiro para a metanálise de infecções graves - IGH SC versus IV em Abolhassani et al., 2012. (34) .....	49
Figura 4. Gráfico de pinheiro para a metanálise de eventos adversos - IGH SC versus IV em Abolhassani et al., 2012. (34) .....	54
Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos (avaliações econômicas). .....	62

## 1. CONTEXTO

### 1.1 Objetivo do parecer

Imunoglobulina subcutânea está sendo proposta para a seguinte indicação:

**Imunodeficiência primárias (IDPs):**

Tratamento de pacientes adultos ou crianças

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de imunoglobulinas subcutâneas no tratamento de IDP em adultos e crianças.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da

ASBAI.



## **2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA**

### **2.1 Visão geral da doença**

Atualmente, as imunodeficiências primárias representam um grupo com mais de 350 doenças geneticamente heterogêneas que afetam o desenvolvimento e/ou função de componentes da imunidade inata e adaptativa, levando ao aparecimento de infecções recorrentes, graves e/ou causadas por agentes etiológicos infrequentes ou considerados de baixo potencial patogênico, além de manifestações autoimunes ou inflamatórias e maior predisposição a neoplasias. (1–5) Por se tratar de um conjunto de doenças com diferentes alterações genéticas associadas, novas doenças e defeitos genéticos vêm sendo investigados e descritos nos últimos anos, processo impulsionado pelo desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas baseadas no sequenciamento de DNA de última geração.

São consideradas doenças raras, com incidência estimada em 1:10.000 nascidos vivos, com exceção da deficiência de Ig (imunoglobulina) A, com incidência estimada em 1:500 nascidos vivos. (6) Entre as mais graves e mais raras, por exemplo, a Imunodeficiência Combinada Grave (IDCG) contava com estimativas iniciais de 1/100.000 nascidos vivos, porém a introdução do rastreamento neonatal nos EUA tem mostrado que estes números podem ser maiores, atingindo atualmente estimativas de 1/58.000 no país. (7) No mesmo sentido, estudos recentes têm mostrado que a prevalência global de todas as IDPs também parece ser maior do que a inicialmente descrita, havendo estimativas de que 1/1.000 pessoas seja afetada por alguma IDP nos EUA, quando são consideradas todos os tipos e variedades atualmente descritas. (8)

Indivíduos com IDPs são frequentemente não-diagnosticados ou diagnosticados de forma incorreta. O diagnóstico das IDPs, quando ocorre, geralmente é tardio devido ao limitado conhecimento clínico sobre essas doenças e a ausência de sintomas iniciais ao nascimento, o que aumenta o risco de complicações e morte secundária às infecções e outras comorbidades que aparecem tardiamente. O diagnóstico ainda é realizado primariamente através da história familiar

do paciente, relatos de infecções, hemograma, dosagens de IgG, contagem de linfócitos e, em casos selecionados, testes funcionais de fagócitos e dosagem do complemento (9,10), apesar de em alguns contextos no mundo já estarem disponíveis testes específicos que podem ser implementados no rastreamento neonatal de rotina para as IDPs de maior gravidade, reduzindo complicações, aumentando a sobrevida e permitindo inclusive a implementação de terapias curativas. (11)

Indivíduos com IDP possuem o sistema imunológico debilitado, com maior susceptibilidade a infecções de repetição, anemia, artrite e doenças autoimunes, doenças autoinflamatórias, alergias e maior risco de câncer, particularmente linfomas e leucemias. Esses distúrbios aumentam o risco de absenteísmo escolar e no trabalho, participação restrita em atividades esportivas e sociais e maior risco para sintomas depressivos e de ansiedade devido a sua condição de saúde. (12)

A prevenção e controle das manifestações clínicas, principalmente das infecções recorrentes, são essenciais para o manejo das IDPs. Reposição de imunoglobulina humana (IGH), antibióticos e transplante de medula óssea são as principais modalidades de tratamento. (13,14)

## **2.2 Manifestações clínicas**

As principais manifestações clínicas das IDPs são infecções de repetição. Comumente, as manifestações clínicas iniciam na infância, embora algumas como as da imunodeficiência comum variável possam iniciar após 20 a 30 anos de vida. Alguns pacientes podem apresentar uma variedade de outras manifestações clínicas, incluindo doenças autoimunes, reumatológicas e gastrointestinais. (2)

São predominantes casos de infecções por micro-organismos específicos (ex: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, e *Moraxella catarrhalis*) ou de baixa virulência. Os quadros infecciosos apresentam evolução grave e prolongada, com resposta inadequada à terapia antibiótica e elevados riscos de complicações e hospitalizações. (2,15)

Dado o amplo espectro de alterações e fenótipos associados às IDPs, nem sempre é fácil caracterizar o curso das condições de forma geral, bem como os riscos associados de morbidade grave ou mortalidade. Estudos diversos têm caracterizado as complicações infecciosas e não-infecciosas de pacientes diagnosticados com IDPs em todo o mundo. Como exemplo, Rubin *et al.*, 2018 (16), conduziu análise retrospectiva de uma base de dados hospitalar envolvendo internações de crianças com diagnósticos primário ou secundário de IDPs ocorridas entre 2003 e 2012 nos EUA. Houve 26.794 pacientes hospitalizados cumprindo os critérios de elegibilidade, com uma prevalência nacional estimada de 126/100.000 para 2012. A maior prevalência foi em crianças de 0-5 anos de idade, atingindo 15.105 hospitalizações no período todo de análise. Não se observou diferença significativa entre defeitos de células B ou T ou relacionadas a aspectos étnicos e raciais. O grupo de doenças mais frequente foram as respiratórias e a mortalidade global foi de 1,99%.

Mellouli *et al.*, 2015 (16), analisaram 25 anos de dados do registro de IDPs da Tunísia, incluindo 710 pacientes. A idade média do início dos sintomas foi de seis meses, porém a idade média ao diagnóstico foi de dois anos. A prevalência estimada foi de 4,3 por 100.000. De acordo com a classificação da *International Union of Immunological Societies*, as IDPS mais frequentes foram as imunodeficiências combinadas de células B e T (28,6%), seguidas dos defeitos congênitos de fagócitos (25,4%). As infecções recorrentes, principalmente de vias aéreas inferiores (62,3%), foram as manifestações mais comuns das IDPs. A taxa de mortalidade global foi de 34,5%, observada em particular em indivíduos com imunodeficiências combinadas.

O Relatório Global sobre Imunodeficiências 2018 do *Jeffrey Modell Centers Network* (5) estimou o número de infecções por causas selecionadas antes e após o diagnóstico de IDPs em pacientes acompanhados por médicos membros da rede de centros vinculada à *Jeffrey Modell Foundation* em todo o mundo. Antes do diagnóstico, o número médio de episódios de otite média persistente, sinusite ou outra infecção respiratória superior grave, infecção viral e pneumonia bacteriana foi de 4,2, 4,6, 3,7 e 2,8 por ano, respectivamente. O número médio de dias de hospitalização em 1 ano

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

foi de 19,8 dias, enquanto que a frequência média de visitas ao médico ou emergência foi de 70,8/ano e de dias de antibiótico foi de 166,2 dias/ano.

Estes dados mostram a variabilidade e a gravidade das manifestações clínicas mais comuns das IDPs, mas não esgotam a carga da doença que se apresenta ainda em complicações não-infecciosas, auto-imunes e neoplásicas.

## 2.3 Classificação

A Organização Mundial de Saúde estabeleceu na década de 1970 um comitê para catalogar as diferentes IDPs, porém somente duas décadas depois a *International Union of Immunological Societies* (IUIS) desenvolveu a primeira classificação, que continua a ser uma referência relevante, contando atualmente com 354 desordens diferentes com 344 defeitos genéticos listados. Somente entre 2016 e 2018, 85 novos genes foram identificados, sendo 35 deles entre 2017 e 2018.

O Relatório sobre Erros Inatos da Imunidade de 2017 (17), do Comitê para Imunodeficiências Primárias da *International Union of Immunological Societies*, propõe a utilização da nomenclatura “Erros Inatos da Imunidade” sem abandonar o uso de “Imunodeficiências Primárias” e adota uma classificação baseada em 9 grupos:

- Imunodeficiências combinadas;
- Imunodeficiências combinadas associadas a síndromes;
- Defeitos predominantes de anticorpos;
- Doenças de imunodesregulação;
- Defeitos congênitos de fagócitos;

- Defeitos de imunidade inata e intrínseca;
- Desordens autoinflamatórias;
- Deficiências de complemento;
- Fenocópias de erros inatos de imunidade.

Cada doença, em cada um dos 9 subgrupos, pode ser classificada de acordo com o defeito genético presente, o tipo de herança (ligada ao X, autossômica recessiva, autossômica dominante), alteração presente ou ausente em células T, células B, imunoglobulina e outras alterações características. O mesmo Comitê para Imunodeficiências Primárias da *International Union of Immunological Societies* propõe ainda uma classificação fenotípica, para facilitar a aplicação na prática clínica, incluindo a disponibilização de algoritmos e um aplicativo para smartphone a ser utilizado por clínicos no diagnóstico e investigação das IDPs. (17)

## 2.4 Epidemiologia

A incidência geral das IDPs é estimada em 1:10.000 nascidos vivos. Cerca de 80% dos pacientes possuem idade menor que 20 anos quando são diagnosticados. São mais prevalentes no sexo masculino (5:1) dado que a maioria das síndromes está ligada ao cromossomo X. A incidência de algumas doenças específicas é de 1:1.000 para deficiência de IgA (no Brasil), entre 1:66.000 e 1:75.000 para imunodeficiência comum variável, de 1:100.000 para agamaglobulinemia ligada ao X, entre 1:183.000 e 1:200.000 para doença granulomatosa crônica, entre 1:30.000 e 1:100.000 para imunodeficiência combinada grave e entre 1:10.000 e 1:50.000 para angioedema hereditário. (2,18)

Em relação à distribuição das IDPs são esperadas as seguintes frequências: deficiências predominantemente de anticorpos (55%), imunodeficiências combinadas de células B e T (8%), deficiência de fagócitos (8%), deficiência de complemento (4,5%), defeitos na imunidade inata

(1%), síndromes autoimunes e desregulação imune (4%), imunodeficiências associadas a outros defeitos maiores (16%) e síndromes autoinflamatórias (2%). (1)

Na América Latina, o relatório da *Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias* (LASID) referente a Junho de 2018 mostrou que, entre os 50 centros participantes no Brasil, o total de pacientes com IDP registrados no país foi de 1.825, contabilizando 23,38% de todos os casos reportados na América Latina, ficando apenas atrás da Argentina em número de casos (Tabela 1). (19)

**Tabela 1. Total de pacientes com IDPs registrados por país, América Latina. LASID, 2018. (19)**

País	Junho de 2018	
Argentina	2617	33,52%
Brasil	1825	23,38%
Chile	116	1,49%
Colômbia	1056	13,53%
Costa Rica	117	1,50%
Cuba	55	0,70%
Guatemala	6	0,08%
Honduras	58	0,74%
México	1604	20,55%
Paraguai	107	1,37%
Peru	198	2,54%
República Dominicana	5	0,06%
Uruguai	28	0,36%

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

País	Junho de 2018	
Venezuela	5	0,06%
El Salvador	5	0,06%
Bolívia	5	0,06%
<b>Total</b>	<b>5712</b>	<b>100%</b>

IDP: imunodeficiência primária.

O Relatório Global sobre Imunodeficiências 2018 do *Jeffrey Modell Centers Network* (5) compilou a prevalência de IDPs reportada pelos médicos membros da rede, que engloba 792 médicos especialistas, alocados em 358 instituições em 86 países e 6 continentes. Através de um inquérito direcionado aos afiliados, investigou o número de casos diagnosticados e acompanhados em cada um dos centros participantes, de acordo com a classificação atual das IDPs. As estimativas apresentadas encontram-se descritas na Tabela 2.

A diferença entre o número de casos reportados pelo *Jeffrey Modell Centers Network* e pela LASID se dá pelos diferentes métodos de coleta de dados empregados. Enquanto que a primeira instituição realiza um inquérito populacional, a segunda coleta os dados através de registros de casos.

**Tabela 2. Prevalência de IDPs reportadas por médicos participantes da JMF Network, 2018 (5)**

IDP	EUA	Internacional	Global
<b>Imunodeficiências afetando a imunidade celular e humoral (combinadas)</b>	1.360	4.935	6.295
<b>Imunodeficiências combinadas associadas a síndromes</b>	4.900	8.612	13.512

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

<b>Defeitos predominantes de anticorpos</b>	17.918	28.159	46.077
<b>Doenças de imunodesregulação</b>	1.111	2.291	3.402
<b>Defeitos congênitos de fagócitos</b>	1.275	4.087	5.362
<b>Defeitos de imunidade inata e intrínseca</b>	265	1.242	1.507
<b>Desordens autoinflamatórias</b>	676	4.898	5.574
<b>Deficiências de complemento</b>	658	4.239	4.897
<b>Fenocópias de erros inatos de imunidade</b>	42	72	114
<b>Inespecíficas ou outras</b>	3.141	12.216	15.357
<b>Total</b>	<b>31.346</b>	<b>70.715</b>	<b>102.097</b>

IDP: imunodeficiência primária.

## 2.5 Diagnóstico

A apresentação clínica dos pacientes com IDP é variável devido ao grande número de doenças que compõem esse grupo. O diagnóstico inicia com uma investigação minuciosa da história clínica. Pacientes com IDP apresentam história familiar com infecções de repetição ou refratárias ao tratamento, mortes prematuras, consanguinidade ou heredograma sugestivo de herança ligada ao X recessiva. (1,10) Os dez sinais de alarme para uma IDP são descritos a seguir: (5)

- Quatro ou mais novas otites no período de um ano;
- Duas ou mais sinusites graves durante um ano;
- Ausência de resposta a pelo menos dois meses de terapia antibiótica;
- Duas ou mais pneumonias durante um ano;



- Falha no alcance do ganho de peso ou crescimento adequado;
- Abscessos recorrentes, cutâneos profundos ou de órgãos;
- Candidíase oral ou infecção fúngica cutânea persistente;
- Necessidade de terapia antibiótica endovenosa para o tratamento de infecções comuns;
- Duas ou mais infecções graves em órgãos profundos, incluindo septicemia;
- História familiar de IDP.

Embora esta não inclua uma lista abrangente de todos os sinais e sintomas de IDP, os pacientes que apresentam esses sinais devem ser avaliados com cautela. Características clínicas relevantes ao avaliar crianças são: idade, padrão da infecção, manifestações não infecciosas e história familiar. As infecções geralmente ocorrem após o 7º mês de vida, devido à proteção dos anticorpos maternos recebidos durante o último trimestre de gravidez. (10,14) Dentre as manifestações não infecciosas, destacamos determinadas doenças autoimunes, alergias, doenças autoinflamatórias, susceptibilidade ao câncer e associação a síndromes complexas.

É importante que se amplie o conhecimento e visibilidade das IDPs entre os clínicos de diferentes especialidades para aumentar a habilidade diagnóstica e diminuir o intervalo entre o início dos sintomas e a conclusão do diagnóstico e encaminhamento para assistência especializada. O diagnóstico precoce está associado com redução significativa da morbidade e mortalidade, especialmente depois da introdução da terapia de reposição com imunoglobulinas, que se mostrou eficaz nas deficiências imunes humorais em particular. Clínicos gerais, pediatras e outros especialistas para além dos alergistas e imunologistas, como pneumologistas e otorrinolaringologistas precisam estar alertas para reconhecer sinais de alerta para IDPs. (20,21)

O diagnóstico definitivo das IDPs depende da realização de exames complementares. Testes essenciais para avaliação da imunidade humoral em indivíduos com suspeita clínica de IDP com defeitos de anticorpos incluem dosagem de imunoglobulinas (soro; IgG total, IgA, IgM, IgE) e

#### **CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

avaliação da função das células B (síntese ativa de anticorpos ou resposta humoral a antígenos específicos). (10)

## **2.6 Impacto da doença na qualidade de vida relacionada à saúde**

Aproximadamente, 40% dos pacientes diagnosticados com IDPs são menores de 18 anos. Como resultado do sistema imunológico debilitado, crianças e adolescentes com IDPs tem uma maior susceptibilidade a infecções de repetição e outros distúrbios como anemia, artrite e doenças autoimunes. Embora o prognóstico tenha melhorado com as terapias existentes, crianças com IDPs correm o risco de problemas psicológicos, físicos e sociais decorrentes de afecções persistentes, repetitivas, com tratamento prolongado, incluindo admissões hospitalares frequentes. As crianças possuem um risco aumentado de absenteísmo escolar, participação restrita em atividades esportivas e sociais, e maior risco para sintomas depressivos e de ansiedade devido a sua condição de saúde. (12)

O estudo de Mozaffari *et al.*, 2006 (12), comparou a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes com IDP com crianças saudáveis. A média de idade dos pacientes com IDP foi de  $12,62 \pm 3,65$  e do grupo controle de  $11,04 \pm 3,3$  anos. Os resultados mostraram que pacientes com IDP tinham grandes limitações no funcionamento físico e bem-estar psicológico quando comparados com crianças saudáveis ( $p < 0,001$  e  $p < 0,001$ , respectivamente), e a duração da doença estava significativamente correlacionada com um baixo escore psicológico.

O estudo de Barlogis *et al.*, 2017 (16), conduzido na França, avaliou a QVRS de pacientes adultos diagnosticados com IDPs na infância, bem como as comorbidades de longo prazo reportadas por eles. Os pacientes preencheram um questionário sobre estado de saúde utilizando um escore de gravidade (grau 1 [leve] a grau 4 [risco de morte]) para cada condição de saúde referida. A QVRS foi avaliada através do questionário SF-36 (36-item *Short-Form Survey*). Foram incluídos 329 participantes, com idade média de 27,6 anos e tempo médio de seguimento de 21 anos. Destes,

43% reportaram pelo menos uma condição de saúde de grau 4 e 86% reportaram pelo menos uma condição grau 3 (grave) ou 4. Vinte e cinco pacientes (7,6%) haviam sido já tratados para um diagnóstico de câncer. Comparados à população francesa geral, adultos com IDPs tiveram escores de QVRS significativamente mais baixo e estes escores estiveram fortemente associados com a gravidade das condições de saúde reportadas.

## **2.7 Abordagem terapêutica**

O tratamento das IDPs consiste na prevenção e controle das manifestações clínicas, principalmente das infecções recorrentes. Reposição de Ig, antibióticos e transplante de medula óssea são as principais modalidades de tratamento. (13,14)

Reposição de Ig e uso profilático de antibióticos pode evitar danos significativos nos órgãos e melhorar em longo prazo a QVRS dos pacientes, se diagnosticados precocemente. Transplante de células-tronco hematopoiéticas é utilizado para o tratamento de muitas imunodeficiências graves, incluindo perspectiva curativa em cenários específicos. Para aumentar a possibilidade de sucesso do tratamento, é importante reconhecer os pacientes com IDPs antes que ocorram danos significativos nos órgãos e sequelas de longo prazo. (14)

### **2.7.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais**

#### **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde**

A primeira versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para IDP com Predominância de Defeitos de Anticorpos do Ministério da Saúde foi publicada em 2007 (22) e em 2010 houve uma consulta pública (23) para sua atualização e modificações, porém esta nova versão não foi até o momento publicada. Segundo estes documentos, o tratamento preconizado para pacientes com deficiência de anticorpos inclui o suporte com antibióticos e medidas de

higiene pulmonar para facilitar a mobilização de secreções. Quando o uso de antibióticos não for recomendado (risco de infecções fúngicas ou bactérias resistentes), pode ser indicado o uso concomitante com IGH em casos específicos. (10) São considerados elegíveis para tratamento com Ig, segundo o PCDT, pacientes com diagnóstico de agamoglobulinemia ligada ao X, imunodeficiência comum variável ou outro tipo de IDP com predominância de defeitos de anticorpos, bem como comprovação através de laudos médicos e exames complementares da ocorrência de infecções recorrentes típicas de IDP deste subgrupo. A decisão sobre iniciar reposição de Ig não deve basear-se somente na concentração sérica exata da IgG, e sim na evidência de infecções típicas recorrentes e de que não é capaz de produzir anticorpos antígeno-específicos. (22,23)

A dose de início da IGH usualmente recomendada pelo PCDT é de 300-400 mg/kg IV a cada 3-4 semanas. A dose de manutenção e o intervalo entre as infusões devem ser individualizados, de acordo com as manifestações clínicas do paciente. Preconiza-se o uso da menor dose clinicamente eficaz. (23)

## **II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias**

O II Consenso Brasileiro de 2017 (4) foi desenvolvido pelo esforço conjunto dos membros do Grupo de Assessoria em Imunodeficiências da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, a partir de uma revisão narrativa da literatura e experiência clínica individual, com o objetivo de orientar o uso das IGHs no tratamento de IDPs, atualizando o primeiro consenso, publicado em 2010. (24)

As recomendações do Consenso partem do reconhecimento de que cerca de 75% dos pacientes com diagnóstico de IDPs têm como principal opção terapêutica a reposição de IGHs, em específico aqueles com comprometimento na produção de anticorpos. O objetivo principal é manter níveis

### **CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

séricos estáveis e adequados de IgG, permitindo assim um bom controle clínico da condição do paciente.

Em relação às IDPs em que há indicação de terapia com IGH, o Consenso cita as recomendações da Sociedade Europeia de Imunodeficiência Primária (ESID - *European Society for Primary Immunodeficiencies*), que adota os seguintes critérios baseados na concentração sérica de IgG:

- Nas situações em que houver concentrações séricas de IgG < 200mg/dL, a indicação se dará sempre, exceto para pacientes com hipogamaglobulinemia transitória da infância sem infecções graves;
- Nas situações em que houver concentrações séricas de IgG entre 200-500mg/dL, a indicação é condicionada à verificação de deficiência na produção de anticorpos ou infecções recorrentes e/ou graves;
- Nos casos com IgG > 500mg/dL, indicar apenas quando houver defeito comprovado na produção de anticorpos específicos e infecções recorrentes e graves.

Conforme estas diretrizes, estaria indicada IGH em qualquer IDP em que se verifique comprometimento da produção de anticorpos da classe IgG. Com base na literatura internacional e experiência clínica, os autores do Consenso Brasileiro consideram, no entanto, que algumas IDPs possuem claro benefício baseado em evidências científicas:

- Defeitos na produção de anticorpos relacionados a defeitos de células B (agamaglobulinemia ligada ao X, imunodeficiência comum variável, deficiência na produção de anticorpos específicos, defeitos de subclasses de IgG com alteração na produção de anticorpos), exceto a deficiência seletiva de IgA;
- Imunodeficiências combinadas, com ou sem síndromes associadas (imunodeficiências combinadas graves, síndrome de hiper-IgM ligada ao X, síndrome linfoproliferativa ligada

ao X, síndrome de Wiskott-Aldrich, deficiência de NEMO, síndrome de Warts, hipogamaglobulinemia e imunodeficiência – WHIM);

- Após transplante de células tronco hematopoiéticas em pacientes com IDP;
- Evidência razoável sobre benefícios em síndrome de hiper-IgE, ataxia-telangiectasia, síndrome de DiGeorge e doenças mediadas por autoanticorpos anticitocinas.

Em relação à via de administração e esquemas de tratamento, o Consenso Brasileiro descreve que há farta evidência favorável sobre a redução de infecções e mortalidade, melhora geral do estado de saúde e QVRS promovida pela reposição de IGH intravenosa (IV) nos pacientes com IDP. Ressalta ainda que a literatura aponta que os resultados de eficácia são semelhantes para as vias IV e subcutânea (SC), no entanto havendo benefícios consideráveis específicos da via SC, em particular melhora na qualidade de vida e redução de eventos adversos (EAs) Evidências apontam que a IGH SC é segura e eficaz também em crianças, idosos, pacientes em uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, gestantes e obesos, em doses compatíveis com a via IV. (4)

### **Diretrizes Clínicas para a Saúde Suplementar**

As diretrizes clínicas para a Saúde Suplementar recomendam a terapia de reposição com IGH por via IV em pacientes com imunodeficiência humoral e infecções recorrentes para redução dos episódios de infecções. Os EAs associados à essa via raramente são graves, e quando presentes ocorrem durante e após a infusão. As diretrizes preconizam o uso de IgG por via SC na dose de 100 mg/kg/semana, por ser tão efetiva quanto a via IV, com melhor perfil de segurança. As diretrizes mencionam que os principais EAs associados à IGH por via SC são locais, como edema, eritema e dor no local da infusão, que regredem espontaneamente nas primeiras 12-24 horas, sendo mais comuns no início do tratamento. O uso de IgG por essas vias é contraindicado em pacientes com deficiência de IgA. Nesses pacientes quando associados à resposta deficiente a antígenos

polissacarídeos ou à deficiência de subclasses de IgG e com infecções graves recorrentes, pode-se considerar o uso de apresentações com traços de IgA. (25)

### **2.7.2 Limitações com o tratamento atual**

A administração de IgG por via IV ainda é o tratamento predominante para pacientes com IDP no cenário brasileiro, sendo recomendada nas diretrizes brasileiras do Ministério da Saúde e na diretriz específica para a Saúde Suplementar. (22,23,25) Convém destacar que estas diretrizes não foram atualizadas nos últimos anos, sendo que avanços consideráveis na compreensão das IDPs, seu diagnóstico e tratamento vêm sendo observados desde a última atualização de cada um deles. Mais recentemente, o II Consenso Brasileiro de 2017 sobre o uso de IGH em IDPs destaca, porém, benefícios relevantes para administração SC sobre a IV, em particular na melhora da QVRS dos pacientes e redução de EAs sistêmicos (4), benefícios estes que já vinham sendo apontados na Diretriz Clínica para a Saúde Suplementar de 2011. (25)

Além disso, o acesso IV dos pacientes que necessitam de terapia de reposição de IgG pode ser problemático (26), a administração requer ambiente hospitalar com visitas mensais, que encarecem o procedimento tanto para o sistema de saúde quanto para o paciente e família, e as concentrações séricas de IgG são mais instáveis, observando-se redução considerável 15-20 dias após a administração, eventualmente associada a sintomas do tipo *wear-off* como fadiga e mal estar geral. (4)

Muitos EAs estão relacionados à administração de IgG IV, incluindo cefaleia, meningite asséptica, tremor, dor torácica, alterações da pressão arterial, batimentos cardíacos e trombose. (27) Pacientes *naïves* de terapia IgG, com interrupções na terapia, ou com infecções recorrentes crônicas possuem um elevado risco de EAs relacionados à infusão IV. Estes EAs frequentemente mimetizam os sinais de infecção, incluindo calafrios, artralgia e/ou mialgias e cefaleias, sendo que

estas podem ocorrer durante ou após as infusões e, às vezes, repetidamente seguida da infusão por 48 a 72 horas. (28)

Evidências demonstram ainda que uma alta proporção de pacientes descreve as condições em que recebem suas infusões IV como inconvenientes, porque devem se deslocar para uma clínica ou centro de infusão, se abstendo de escola ou trabalho, bem como eventuais cuidadores (no caso de crianças e adolescentes). (28)

Tem-se observado, portanto, concentrações mais estáveis de IgG sérica na via SC, administração mais simples, dispensando acesso venoso, menos EAs sistêmicos, ausência de sintomas do tipo *wear-off* e melhora da qualidade de vida, além de redução considerável de custos com a aplicação SC. (4) Deste modo, considera-se que a ausência de cobertura obrigatória para IGH SC para as IDPs em que a reposição esteja indicada constitui-se uma barreira importante de acesso para os pacientes, impondo consideráveis necessidades não atendidas pelos esquemas IVs disponíveis na atualidade, no âmbito da Saúde Suplementar.



### 3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Nos itens a seguir, serão descritas as características de cada uma das quatro imunoglobulinas SC disponíveis no mercado brasileiro para a indicação – Endobulin Kiovig®, Gammanorm®, Hizentra® e Hyqvia®.

#### 3.1 ENDOBULIN KIOVIG® (29)

##### 3.1.1 Posologia e modo de administração

Terapia de substituição com IGH deve ser iniciada e monitorada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de imunodeficiência. A administração SC deve obedecer aos parâmetros indicados na Tabela 3.

**Tabela 3. Taxa de infusão para administração subcutânea.**

	Peso Corporal ≥ 40kg	Peso Corporal < 40kg
<b>Inicial</b>	30 mL/local de administração a uma taxa de infusão de 20 mL/h/local de administração	20 mL/local de administração a uma taxa de infusão de 15 mL/h/local de administração
<b>Manutenção</b>	30 mL/local de administração a uma taxa de infusão de 20 a 30 mL/h/local de administração	20 mL/local de administração a uma taxa de infusão de 15 a 20 mL/h/local de administração

Escolha do local de infusão: as áreas sugeridas para infusão SC de ENDOBULIN KIOVIG® são abdômen, coxas, braços e região lombar. Os locais de infusão devem estar separados por pelo menos 5cm de distância (2 polegadas), evitando proeminências ósseas. Alternar os locais de infusão a cada semana.

Volume por local de infusão: a dose semanal (mL) deve ser dividida por 30 ou 20, com base no peso corporal do paciente, conforme descrito acima, para determinar o número de locais necessários. A infusão SC simultânea em locais múltiplos pode ser facilitada pelo uso de um equipo de administração multiagulha.

Taxa de infusão em pacientes acima de 40kg: se forem utilizados múltiplos locais de administração, a taxa de infusão programada na bomba deve ser o volume por local de administração multiplicado pelo número de locais (por exemplo: 30mL x 4 locais = 120 mL/h). O número de locais simultâneos deve ser limitado a 8, ou uma taxa de infusão máxima de 240 mL/h.

Taxa de infusão em pacientes abaixo de 40kg: se forem utilizados múltiplos locais de administração, a taxa de infusão programada na bomba deve ser o volume por local de administração multiplicado pelo número de locais (por exemplo: 20mL x 3 locais = 60 mL/h). O número de locais simultâneos deve ser limitado a 8, ou uma taxa de infusão máxima de 160 mL/h.

Se a autoadministração for considerada adequada pelo médico, devem ser dadas instruções claras e treinamento em infusão SC ao paciente/cuidador, e deve ser documentada a demonstração da sua capacidade de administrar a infusão SC de forma independente. Assegurar que o paciente entenda a importância da infusão SC semanal para manter os níveis adequados de IgG.

Orientar o paciente a manter um diário de tratamento. Este diário deve conter informações sobre cada infusão, tais como hora, data, dose, número de lote(s) e quaisquer reações. Informar ao paciente que reações leves a moderadas no local da infusão (por exemplo, inchaço e vermelhidão) são um efeito colateral comum do tratamento SC, mas contatar o seu profissional de saúde se uma reação local aumentar em termos de gravidade ou persistir por mais de alguns dias.

Na administração SC para a IDP, recomenda-se seguir a dosagem e taxas de infusão descritas na Tabela 4:

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

**Tabela 4. Posologia para administração subcutânea de ENDOBULIN KIOVIG® em Imunodeficiências Primárias.**

Dose	Taxa de Infusão Inicial	Taxa de Infusão de Manutenção
<u>Dose inicial:</u> 1,37 x dose intravenosa prévia dividida pelo número de semanas entre as doses intravenosas	≥ 40kg: 30 mL/local de administração a 20 mL/h/local de administração	≥ 40kg: 30 mL/local de administração a 20 a 30 mL/h/local de administração
<u>Dose de manutenção:</u> é baseada na resposta clínica e nível sérico ideal de IgG	Abaixo de 40kg: 20 mL/local de administração a 15 mL/h/local de administração	Abaixo de 40kg: 20 mL/local de administração a 15 a 20 mL/h/local de administração

Com base nos resultados de estudos clínicos, o aumento esperado no nível sérico de IgG durante um tratamento SC semanal, na dose ajustada para proporcionar uma AUC (área sob a curva) comparável, é projetada para ser de aproximadamente 281 mg/dL maior que o nível mínimo durante o último tratamento IV estável. Para calcular o nível ideal de IgG para o tratamento SC, adicionar 281 mg/dL ao nível de IgG obtido após o último tratamento IV.

Para orientar o ajuste da dose, calcular a diferença entre o nível sérico ideal de IgG do paciente e o nível sérico de IgG durante o tratamento SC. Esta diferença pode ser encontrada nas colunas da Tabela 5, além do valor correspondente (em mL) pelo qual se deve aumentar (ou diminuir) a dose semanal, com base no peso corporal do paciente. Se a diferença entre o nível sérico medido e o nível sérico ideal for menor que 100 mg/dL, então o ajuste não é necessário. No entanto, a resposta clínica do paciente deve ser a principal consideração no ajuste da dose.

**Tabela 5. Alteração na dose semanal para o ajuste pretendido do nível de IgG sérico<sup>a</sup>.**

Diferença entre o nível sérico medido e o nível sérico ideal				
Peso corporal	100 mg/dL	200 mg/dL	300 mg/dL	400 mg/dL

<b>10 kg</b>	2 mL	4 mL	6 mL	8 mL
<b>20 kg</b>	4 mL	8 mL	11 mL	15 mL
<b>30 kg</b>	6 mL	11 mL	17 mL	23 mL
<b>40 kg</b>	8 mL	15 mL	23 mL	30 mL
<b>50 kg</b>	9 mL	19 mL	28 mL	38 mL
<b>60 kg</b>	11 mL	23 mL	34 mL	45 mL
<b>70 kg</b>	13 mL	26 mL	40 mL	53 mL
<b>80 kg</b>	15 mL	30 mL	45 mL	60 mL
<b>90 kg</b>	17 mL	34 mL	51 mL	68 mL
<b>100 kg</b>	19 mL	38 mL	57 mL	75 mL
<b>110 kg</b>	21 mL	42 mL	62 mL	83 mL
<b>120 kg</b>	23 mL	45 mL	68 mL	91 mL
<b>130 kg</b>	25 mL	49 mL	74 mL	98 mL
<b>140 kg</b>	26 mL	53 mL	79 mL	106 mL

<sup>a</sup> Derivados utilizando uma aproximação linear pelo método de nomograma com uma inclinação de 5,3 kg/dL.

### 3.1.2 Mecanismo de ação

As doses adequadas deste medicamento podem restaurar níveis anormalmente baixos de IgG para os valores normais. O mecanismo de ação em outras indicações que não sejam a terapêutica de substituição não está totalmente elucidado, mas inclui efeitos imunomoduladores.

Não existem diferenças teóricas ou observadas na ação das Igs em crianças comparadas aos adultos.

#### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

## **3.2 Hizentra® (30)**

### **3.2.1 Posologia e modo de administração**

Para adultos e crianças, pode ser necessário individualizar a dose para cada paciente, dependendo da farmacocinética e da resposta clínica e dos níveis séricos mínimos de IgG. Os regimes posológicos seguintes são dados como orientação:

O regime posológico por via SC deve atingir um nível sustentado de IgG. Pode ser necessária uma dose inicial de, pelo menos, 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 mL/kg) de peso corporal, a qual pode ter de ser dividido por vários dias. Após terem sido alcançados os níveis estáveis de IgG, doses de manutenção serão administradas a intervalos repetidos, para atingir uma dose mensal cumulativa da ordem dos 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 mL/kg) de peso corporal.

Para pacientes que estão trocando o tratamento IV pelo tratamento SC, a dose mensal é geralmente dividida em doses semanais.

Deve-se medir e avaliar a concentração mínima em conjunto com a resposta clínica do paciente.

Dependendo da resposta clínica (ex. taxa de infecção), deve ser considerado o ajuste de dose e/ou intervalo de dose a fim de elevar os níveis mínimos aos desejados.

Para crianças e adolescentes, a posologia equivale ao peso corpóreo, do mesmo modo que em adultos.

Hizentra® se destina à administração SC semanal ou quinzenal (a cada duas semanas) utilizando uma bomba de infusão. Infundir Hizentra® no abdômen, coxa, braço superior e/ou lateral do quadril.

Locais de injeção: uma dose de Hizentra® pode ser infundida em vários locais de injeção. Para a dosagem semanal, use até 4 locais simultaneamente ou até 12 locais consecutivamente por infusão.

Para dosagem a cada duas semanas, aumentar o número de locais de injeção conforme necessário. Os locais de injeção devem ter pelo menos 2 centímetros de distância entre si. Alterar o local atual de injeção a cada administração semanal.

Volume: na primeira infusão de Hizentra® não exceder um volume de 15 mL por local de injeção. O volume pode ser aumentado para 20 mL por local depois da quarta infusão e, em seguida, para 25 mL por local, conforme tolerado.

Taxa de infusão: na primeira infusão de Hizentra®, o fluxo recomendado é de 15 mL/hora/local. Para infusões subsequentes, o fluxo pode ser aumentado para 25 mL/hora/local conforme tolerado.

### **3.2.2 Mecanismo de ação**

Hizentra® é uma IGH SC indicada como terapia de reposição de Ig para pacientes adultos e crianças com IDP (agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congênitas, imunodeficiência variável comum, imunodeficiência combinada grave, síndrome de Wiskott-Aldrich, deficiências de subclasses de IgG com infecções recorrentes), e para pacientes com mieloma ou leucemia linfocítica crônica com hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes.

O medicamento contém principalmente IgG, que atua contra agentes infecciosos. Está disponível através de solução injetável 20% em frasco-ampola de 1g/5mL, 2g/10mL ou 4g/20mL. A administração via SC de Hizentra® em doses adequadas, pode restaurar os níveis de IgG para a faixa de normalidade. O medicamento fornece um amplo espectro de anticorpos IgG opsonizantes e neutralizantes contra uma variedade de agentes bacterianos e virais. O mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado.

### 3.3 HYQVIA® (31)

#### 3.3.1 Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser iniciado e monitorado inicialmente sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de imunodeficiência. HYQVIA® é composto por dois frascos. Cada frasco de IG a 10% é fornecido com a quantidade correspondente adequada de hialuronidase humana recombinante conforme declarado na tabela abaixo. Todo o conteúdo do frasco de hialuronidase humana recombinante deverá ser administrado, independentemente do conteúdo total do frasco de IG a 10% ser administrado.

**Tabela 6. Esquema de administração de HYQVIA®.**

Hialuronidase humana recombinante, volume (mL)	Imunoglobulina humana normal a 10%	
	Proteína (gramas)	Volume (mL)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

O nível de dose poderá necessitar de individualização para cada paciente, dependendo da farmacocinética e resposta clínica. O regime de dose a seguir é fornecido como diretriz.

1. Pacientes não tratados anteriormente com terapia com Ig

A dose necessária para atingir nível mínimo de 6 g/L é da ordem de 0,4-0,8 g/kg/mês. O intervalo de dose para manutenção de níveis em estado estável varia de 2-4 semanas. Os níveis mínimos deverão ser medidos e avaliados de acordo com a incidência de infecção. Para

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

reduzir a taxa de infecção, poderá ser necessário aumentar a dose e almejar níveis mínimos mais elevados (> 6 g/L).

Ao início da terapia, recomenda-se que os intervalos de tratamento para as primeiras infusões sejam gradualmente prolongados a partir de uma dose por semana para até uma dose em 3 ou 4 semanas. A dose cumulativa mensal de IG a 10% deverá ser dividida em 1, 2 semanas etc., de acordo com os intervalos de tratamento planejados com HYQVIA®.

## 2. Pacientes tratados anteriormente com Ig administrada por via IV

Para pacientes transferidos diretamente da administração IV de Ig ou que tenham recebido dose IV anterior que possa ser consultada, o produto medicinal deverá ser administrado na mesma dose e mesma frequência de seu tratamento anterior. Caso os pacientes tenham recebido anteriormente regime de administração de 3 semanas, o aumento do intervalo para 4 semanas poderá ser realizado ao administrar os mesmos equivalentes semanais.

## 3. Pacientes tratados anteriormente com Ig administrada via SC

Para pacientes que atualmente recebem Ig via SC, a dose mensal inicial de HYQVIA® é a mesma do tratamento SC, podendo ser ajustada para um intervalo de 3 ou 4 semanas, de acordo com o quadro clínico e a opinião do médico.

Os locais sugeridos para infusão do medicamento são o abdômen e as coxas. Caso dois locais sejam utilizados, os dois locais de infusão deverão estar em lados contralaterais do corpo. Evitar proeminências ósseas.

Primeiro, a dose completa da solução de hialuronidase humana recombinante é infundida na velocidade de 1 a 2 mL/minuto por local de infusão. Em até 10 minutos da conclusão da infusão de hialuronidase humana recombinante, a infusão da dose necessária de IG a 10% deverá ser iniciada no mesmo local da agulha. Caso sejam utilizados dois locais de infusão, as doses totais de hialuronidase humana recombinante e IG a 10% cada deverão ser divididas antes do início da infusão.

As seguintes velocidades de infusão de IG a 10% são recomendadas:

### **CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.



- Pacientes com peso corporal  $\geq 40\text{kg}$ : IG a 10% deverá ser infundido na velocidade inicial de 10 mL/hora/local de infusão. Se bem tolerada, a velocidade de administração poderá ser aumentada em intervalos de no mínimo 10 minutos até no máximo 240 mL/hora/local para a primeira ou segunda infusão inicial. Para infusões subsequentes, a velocidade poderá ser ajustada até o máximo de 300 mL/hora/local.
- Pacientes com peso corporal inferior a 40kg: IG a 10% deverá ser infundida em velocidade inicial de 5 mL/hora/local de infusão. Se bem tolerada, a velocidade de administração poderá ser aumentada em intervalos de no mínimo 10 minutos até no máximo 80 mL/hora/local para a primeira ou segunda infusão inicial. Para infusões subsequentes, a velocidade poderá ser ajustada até o máximo de 160 mL/hora/local.

### **3.3.2 Mecanismo de ação**

O componente IG a 10% fornece o efeito terapêutico deste produto medicinal. A hialuronidase humana recombinante facilita a dispersão e a absorção de IG a 10%. IGH normal contém principalmente IgG com amplo espectro de opsonização e anticorpos neutralizantes contra agentes infecciosos. Doses adequadas de IGH normal poderão restaurar os níveis anormalmente baixos de IgG para a variação normal.

## **3.4 Gammanorm®(32)**

### **3.4.1 Posologia e modo de administração**

O medicamento deve ser administrado por via SC. A dosagem deve ser individualizada, dependendo da resposta farmacocinética e clínica de cada paciente. Os níveis de IgG normais variam entre 6-15g/L e a terapia de reposição visa a obtenção de níveis mínimos de 5-6g/L.

O regime de dosagem utilizando a via SC deve atingir e manter o nível de IgG. Uma dose de ataque de no mínimo 0,2-0,5 g/kg pode ser necessária. Após os níveis de IgG atingirem o estado de equilíbrio estável, doses de manutenção são administradas a intervalos repetidos

#### **CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

para atingir uma dose mensal cumulativa de 0,4-0,8 g/kg. A dose usual é 0,6 ml (100 mg) de Gammanorm® por kg de peso corporal uma vez por semana. Os níveis mínimos de IgG devem ser medidos para ajustar a dose e o intervalo de dosagem. (32)

Em pacientes pediátricos, tal como nos adultos, os níveis mínimos devem ser medidos a fim de ajustar a dose e o intervalo de dosagem. Após os níveis de IgG no estado estacionário terem sido atingidos, as doses de manutenção de cerca de 80 a 100 mg/kg/semana são normalmente administrados para atingir uma dose mensal cumulativa da ordem de 0,4-0,8 g/kg. Se for considerado o tratamento domiciliar, deve-se procurar aconselhamento de um médico com experiência na orientação de pacientes para tratamento domiciliar. Os pais do paciente devem ser instruídos no uso do dispositivo de aplicação, técnicas de infusão, a manutenção de um diário de tratamento e medidas a tomar em caso de eventos adversos graves. (32)

### **3.4.2 Mecanismo de ação**

Uma vez que se trata de um medicamento biológico preparado a partir do plasma humano, o mecanismo de ação de Gammanorm® é o mesmo que a imunoglobulina G humana. (32)

## 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 4.1 Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso Ig SC em pacientes adultos ou crianças com IDP, quando comparada à Ig IV.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 7).

**Tabela 7. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P - População</b>	Pacientes adultos ou crianças com imunodeficiência primária
<b>I - Intervenção</b>	Imunoglobulina subcutânea
<b>C – Comparação</b>	Imunoglobulina intravenosa
<b>O – Desfechos</b>	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas.

**Pergunta:** O uso de Ig SC para o tratamento de IDP em adultos e crianças é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado à Ig IV?

#### 4.1.1 Intervenção

Ig humanas disponíveis para administração SC no Brasil.

#### 4.1.2 População

Pacientes adultos ou crianças com IDPs.

### **4.1.3 Comparação**

Ig IV.

### **4.1.4 Desenho de estudo**

Estudos controlados, randomizados, quasi-experimentais, ou revisões sistemáticas com ou sem metanálise destes estudos. Estudos de avaliação econômica comparativos.

## **4.2 Estratégia de busca**

### **4.2.1 Fontes de dados**

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas que analisaram as Ig SC para o tratamento de pacientes adultos ou crianças com IDPs. As buscas eletrônicas foram realizadas até julho de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### **4.2.2 Vocabulário controlado**

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 8). Não foram inseridos

comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 9).

**Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
<b>PUBMED</b>	("Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] OR Immunological Deficiency Syndromes[Text Word] OR Immunological Deficiency Syndrome[Text Word] OR Immunologic Deficiency Syndrome[Text Word] OR Antibody Deficiency Syndrome[Text Word] OR primary immunodeficienc*[Text Word])	("Hizentra"[Supplementary Concept] OR Hizentra[Text Word] OR IgPro20[Text Word] OR Hyqvia[Text Word] OR Gammanorm[Text Word] OR "immunoglobulins, intravenous"[MeSH Terms] OR "subcutaneous immunoglobulin"[Text Word] OR (subcutaneous[tiab] AND immunoglobulin[tiab]))	<p><b>RS:</b> (search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh])</p> <p><b>ECR:</b> (((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))</p>	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

<b>LILACS</b>	("imunodeficiencia" or "immunodeficiency" or "inmunodeficiencia")	("subcutaneous immunoglobulin")	-	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR
---------------	---	---------------------------------	---	--

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

<b>CRD</b>	(Immunodeficiency)	("subcutaneous immunoglobulin")	-	-
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	(Immunodeficiency)	("subcutaneous immunoglobulin")	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

# **CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.



**Tabela 9. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **BUSCA – RS + ECR**

((("Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] OR Immunological Deficiency Syndromes[Text Word] OR Immunological Deficiency Syndrome[Text Word] OR Antibody Deficiency Syndrome[Text Word] OR Antibody Deficiency Syndromes[Text Word] OR primary immunodeficienc\*[Text Word]))) AND ((("Hizentra"[Supplementary Concept] OR Hizentra[Text Word] OR IgPro20[Text Word] OR Hyqvia[Text Word] OR Gammanorm[Text Word] OR "immunoglobulins, intravenous"[MeSH Terms] OR "subcutaneous immunoglobulin"[Text Word] OR (subcutaneous[tiab] AND immunoglobulin[tiab]))) AND (((search\*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))))))

**Resultados: 822 títulos.**

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((((((("Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] OR Immunological Deficiency Syndromes[Text Word] OR Immunological Deficiency Syndrome[Text Word] OR Antibody Deficiency Syndrome[Text Word] OR Antibody Deficiency Syndromes[Text Word] OR primary immunodeficienc\*[Text Word]))) AND (((("Hizentra"[Supplementary Concept] OR Hizentra[Text Word] OR IgPro20[Text Word] OR Hyqvia[Text Word] OR Gammanorm[Text Word] OR "immunoglobulins, intravenous"[MeSH Terms] OR "subcutaneous immunoglobulin"[Text Word] OR (subcutaneous[tiab] AND immunoglobulin[tiab])))))) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)))

**Resultados: 92 títulos.**

**LILACS**

▪ **BUSCA SIMPLES**

("imunodeficiencia" OR "immunodeficiency" OR "inmunodeficiencia") AND "primary" AND

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

"subcutaneous" AND "immunoglobulin"

**Resultado: 1 título.**

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("imunodeficiencia" OR "immunodeficiency" OR "inmunodeficiencia") AND "primary" AND "subcutaneous" AND "immunoglobulin") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))))

**Resultado: 0 títulos.**

**CRD**

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Immunodeficiency) AND (primary) AND (subcutaneous) AND (immunoglobulin)

**Resultados: 1 títulos.**

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

## COCHRANE

### ▪ BUSCA SIMPLES

(Immunodeficiency) AND (primary) AND (subcutaneous) AND (immunoglobulin)

**Resultados: 29 títulos (revisão completa).**

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

## 4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises e revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados, além de ensaios clínicos controlados individuais e avaliações econômicas (os dois tipos iniciais de publicação foram considerados prioritários em razão do maior nível de evidência, quando uma decisão foi necessária);
- Contemplando pacientes adultos ou crianças com IDPs e que estavam em uso Ig SC;
- Comparação direta ou indireta com Ig IV, sem restrições de desfecho, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

Para os fins desta revisão, foram excluídos estudos que não atendessem os critérios acima descritos e ainda aqueles considerados duplicatas, conforme o seguinte racional:

- Versões anteriores de uma mesma revisão sistemática, utilizando os mesmos métodos (aplicável a revisões da *Cochrane Collaboration*);
- Revisões sistemáticas mais antigas que houvessem incluído os mesmos estudos já considerados em revisões sistemáticas publicadas mais recentemente;
- Ensaios clínicos controlados individuais que já estivessem contemplados nas revisões sistemáticas previamente incluídas.

Além destes, os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros ou protocolos de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, qualquer estudo não comparativo (relatos ou séries de casos, estudos observacionais, ensaios clínicos de braço único etc.), estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

#### **4.4 Critérios de qualidade**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

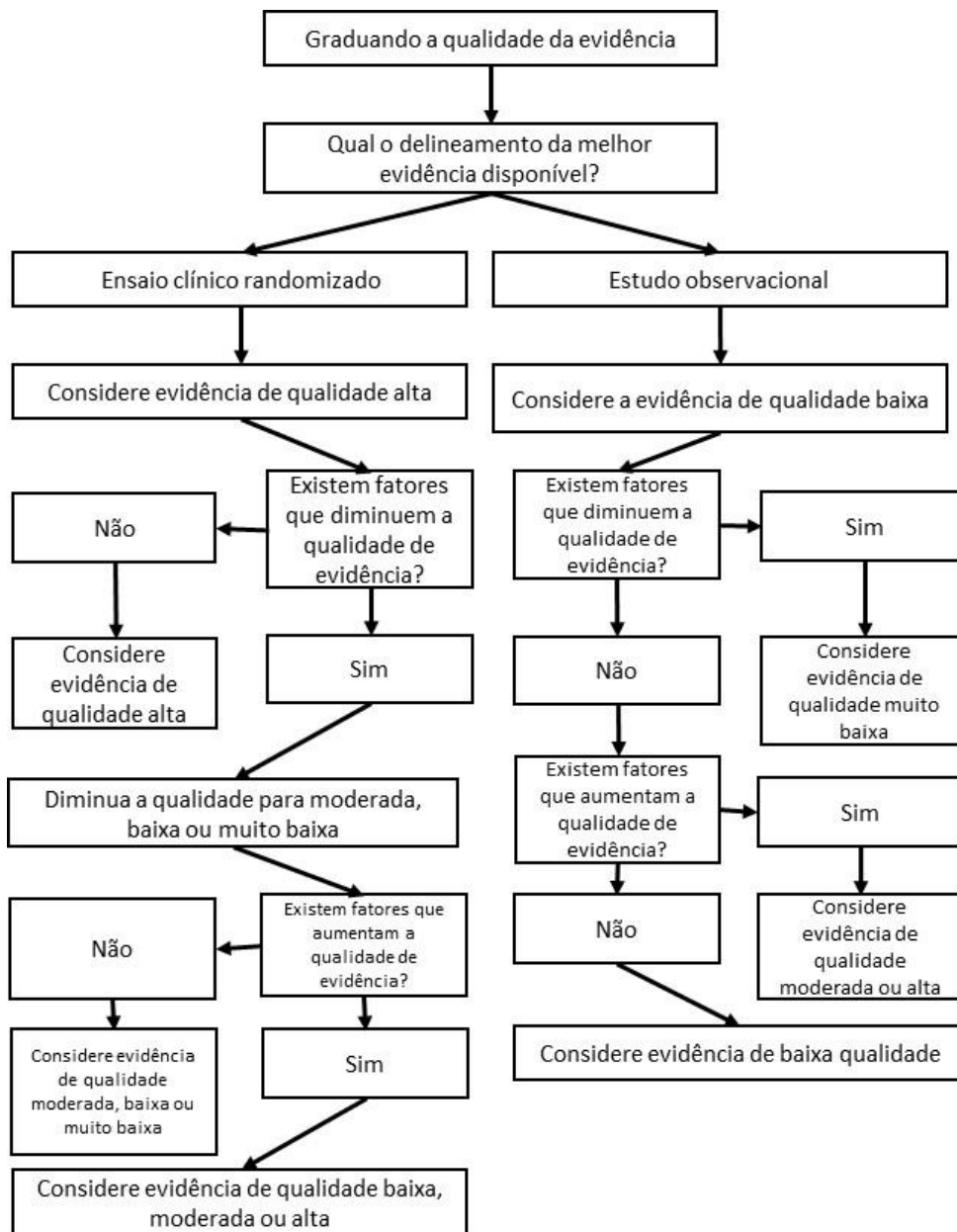
##### **4.4.1 Avaliação crítica**

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (33), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

##### **4.4.2 Qualidade da evidência**

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (33), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:



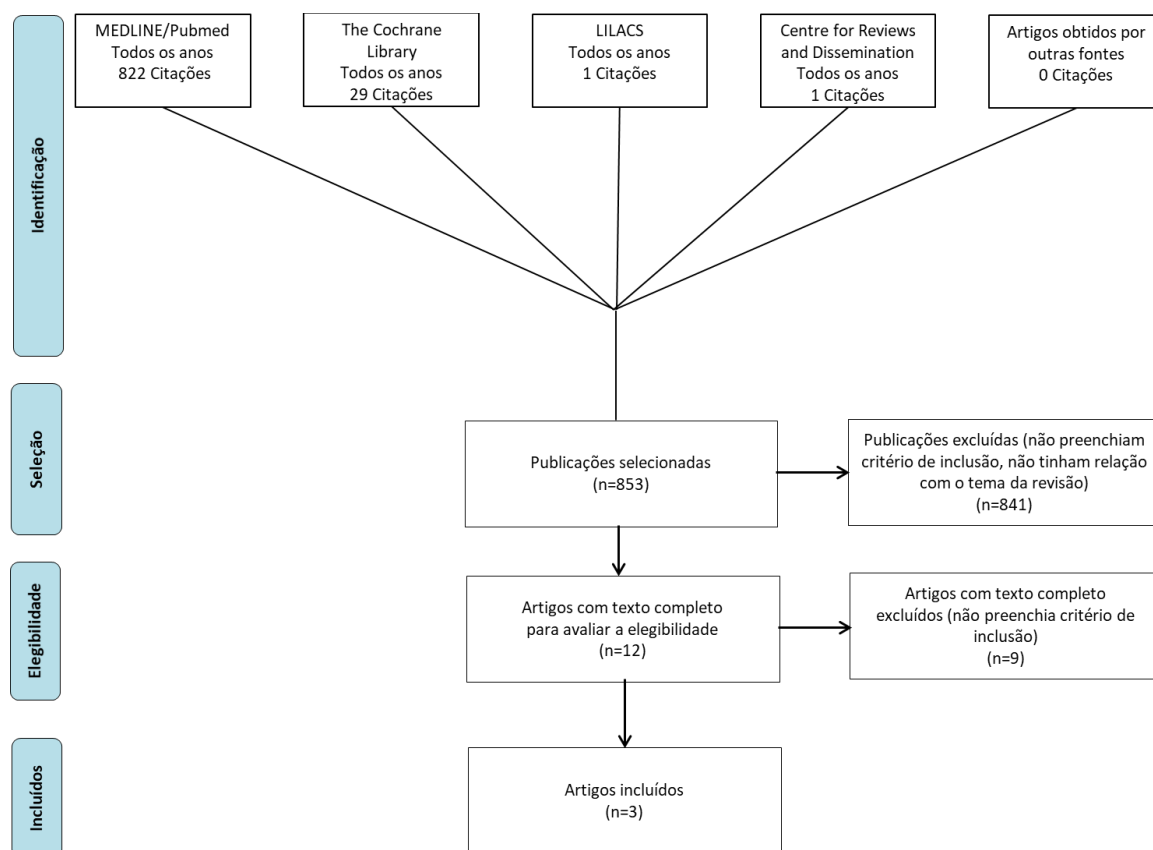
**Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (33)**

## **4.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)**

### **4.5.1 Seleção dos artigos**

Após a realização da busca nas bases de dados, 853 títulos foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 12 estudos para leitura na íntegra. Desses, 3 foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 2). A relação dos estudos incluídos é apresentada na Tabela 10, sendo que todos são revisões sistemáticas de estudos comparando IGH SC *versus* IV. Dada a existência de revisões sistemáticas com métodos adequados respondendo à questão PICO definida para esta revisão, foram considerados elegíveis apenas estudos individuais publicados posteriormente à data das revisões. No entanto, não foram identificados outros estudos individuais atendendo aos critérios.

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos são apresentados na Tabela 13 com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação. A listagem de estudos excluídos com suas respectivas razões encontra-se no Anexo 4.



CRD: Centre for Reviews and Dissemination ; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.**

**Tabela 10. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

Autores	Publicação	Ano	Referência
Abolhassani <i>et al.</i>	<i>J Clin Immunol</i>	2012	(34)
Lingman-Framme <i>et al.</i>	<i>Drugs</i>	2013	(35)
Shabaninejad <i>et al.</i>	<i>Expert Rev Clin Immunol</i>	2016	(36)

#### 4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

##### Abolhassani 2012 (34)

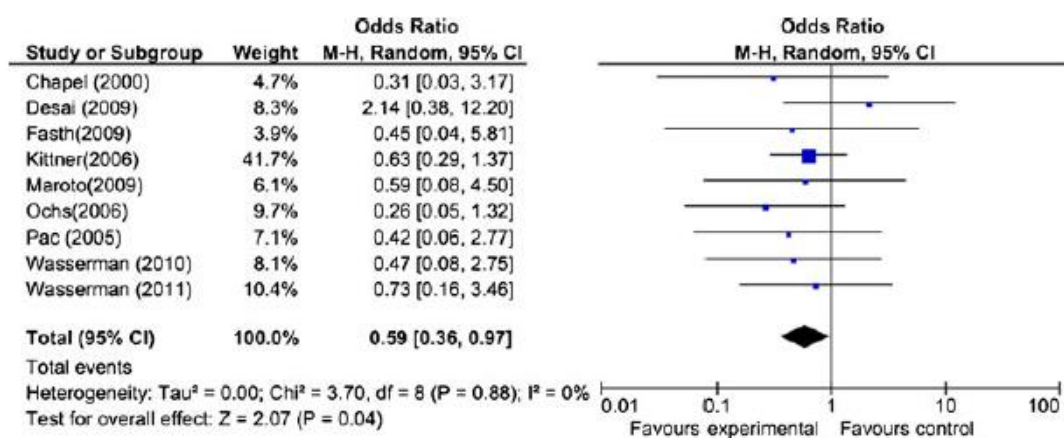
Abolhassani *et al.*, 2012 (34), conduziram uma revisão sistemática de todos os estudos elegíveis comparando a eficácia e a segurança de IGH SC *versus* IV, incluindo ensaios clínicos randomizados, ensaios controlados, coortes prospectivas e retrospectivas, identificados através das bases de dados MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, CSR, ISI e *Cochrane Database*, sem restrição de data ou linguagem. Um total de 47 artigos (10 ensaios clínicos, 17 coortes prospectivas e 20 coortes retrospectivas) com 1.484 casos em dois grupos de comparação foram analisados. Considerando pacientes duplicados em artigos diferentes, o número total de pacientes avaliados foi estimado em 1.028 pacientes individuais, dos quais 67,7% adultos, sendo que 56,3% tinham imunodeficiência comum variável.

A maioria dos artigos (31 estudos, 1.059 pacientes) reportaram dados comparativos de IgG sérica para os grupos de IGH SC e IV. A metanálise dos dados demonstrou que a terapia de reposição com IGH SC alcançou níveis de IgG comparáveis aos da terapia IV [diferença de Médias (DM) 1,00, 0,84-1,15;  $p < 0,01$ ].

Nove estudos (269 pacientes) ofereceram dados para metanálise comparando as taxas de infecções graves de pacientes que receberam IGH SC *versus* IV. O *odds ratio* (OR) calculado foi de 0,59 (0,36-0,97,  $p = 0,04$ ), indicando redução estatisticamente significativa no risco de infecções graves no grupo com IGH SC (Figura 3).

Os dados reportados para dois países (Suécia e Reino Unido) em um estudo (37) incluído na revisão de Abolhassani *et al.*, 2012 indicaram que a duração média das infecções observadas nas respectivas amostras foi de 78 dias entre pacientes tratados com IGH IV *versus* 58 dias em pacientes recebendo IGH SC, porém sem diferença estatisticamente significativa. Na mesma direção, Jolles *et al.*, 2011 (38) observou que 14,8% dos pacientes recebendo terapia IV foram hospitalizados por infecções graves (taxa anual por paciente de 6,10), enquanto nenhum paciente em uso de IGH SC teve admissões hospitalares pela mesma razão durante o seguimento.





**Figura 3. Gráfico de pinheiro para a metanálise de infecções graves - IGH SC *versus* IV em Abolhassani *et al.*, 2012. (34)**

Estudos observacionais incluídos na revisão apresentaram dados favoráveis a IGH SC no que diz respeito à redução do uso de antibióticos. No ensaio clínico reportado por Jolles *et al.*, 2011 (38), por sua vez, os resultados foram conflitantes. O número de pacientes requerendo antibióticos foi de 66,7% no grupo IV *versus* 94,7% no grupo SC e a duração do tratamento com antibióticos foi de 64,3 dias e 83,8 dias/paciente/ano, respectivamente. A taxa de hospitalização reportada para 51 pacientes em uso de IGH IV, dos quais 24 foram hospitalizados 43 vezes durante 1 ano de seguimento (taxa de hospitalização de 0,84/paciente/ano). Dos 47 pacientes recebendo IGH SC, 15 necessitaram de admissão hospitalar 56 vezes durante o mesmo período (taxa de hospitalização de 1,19/paciente/ano; OR = 1,41, IC 95%: 1,25-1,70). Estes dados devem ser interpretados com cautela, uma vez que os pacientes em uso de IGH SC receberam 28,3% menos IgG do que aqueles tratados com formulações IV.

Em termos de QVRS, satisfação com o tratamento e conveniência, a análise dos artigos relevantes mostrou uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes, bem como

na autopercepção da saúde, quando o tratamento foi modificado de IGH IV hospitalar para IGH SC domiciliar (Tabela 11, 19 estudos, 1.028 pacientes). Diversos instrumentos foram utilizados para avaliar essas dimensões e mostraram mudanças consistentes em medidas como satisfação com o tratamento, dimensões físicas, emocionais e sociais de QVRS, comodidade e conveniência, preferência, menor consumo de tempo, menos dor e melhora geral na saúde, em favor das formulações SCs de IGH.

**Tabela 11. Comparação de QVRS e satisfação com o tratamento entre IGH SC *versus* IV em Abolhassani *et al.*, 2012. (34)**

Referência	Alteração significativa de IGH IV para SC, em favor de SC quando aplicável ( <i>p</i> valor)	Medida/ Instrumento
(38)	Conveniência ( $p<0,05$ )	TSQM II
(39)	Preferência (90,0%)	Satisfação com o Tratamento
(40)	Preferência (92%), Terapia excelente (89%), Fácil de aprender e factível (82%), Mais flexibilidade (86%)	Satisfação com o Tratamento
	Dor corporal ( $p=0,02$ ), Percepção geral de saúde ( $p=0,05$ ), Vitalidade ( $p=0,05$ )	SF-36
	Percepção geral de saúde ( $p=0,04$ ), Impacto parental - emocional ( $p=0,03$ ), Impacto parental - tempo ( $p=0,02$ ), Atividades familiares ( $p=0,02$ )	CHQ-P50
(41)	Percepção geral de saúde ( $p<0,05$ ), Vitalidade ( $p<0,05$ ), Saúde mental ( $p<0,05$ )	SF-36
	Saúde geral ( $p=0,037$ )	CHQ-P50
(42)	Preferência (91%)	Satisfação com o Tratamento
(43)	Sem diferença nos escores de satisfação	TSQM II
(44)	Transição de saúde ( $p<0,01$ ), Dimensão física ( $p<0,05$ ), Saúde geral	SF-36

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

	(p<0,05), Vitalidade (p<0,01)	
	Atividade familiar (p<0,01), Saúde geral global (p<0,01), Percepção geral de saúde (p<0,01), Impacto parental - emocional (p<0,01), Impacto parental - tempo (p<0,01), Papel social, emocional, comportamental (p<0,05)	CHQ-P50
	Interferência na vida diária (p<0,001), Problemas relacionados à terapia (p<0,001), Satisfação com o cenário onde se dá o tratamento (p<0,001)	LQI
(45)	Saúde mental (p=0,036), Modificação na saúde (p=0,041), Atividades familiares (p=0,037)	CHQ-P50 parent
	Limitações sociais e dimensão emocional (p=0,041), Saúde geral (p=0,042)	CHQ-P50 children
(46)	Saúde global e limitações sociais (escola e pares – ansiedade e tristeza) (p<0,05), Saúde mental avaliada pelos pais (emoções da criança) (p<0,05), Saúde geral da criança e impacto emocional (influência da saúde da criança sobre a família) (p<0,05)	CHQ-P50
	Dimensão física (p≤0,05), Saúde geral (p≤0,05), Vitalidade (p≤0,05), Transição de saúde (p≤0,05)	SF-36
(47)	Interferência na vida diária (p≤0,0001), Problemas relacionados à terapia (p≤0,0001), Satisfação com o cenário onde se dá o tratamento (p≤0,0001)	LQI
	Preferência do Grupo A (81%), Preferência do Grupo B (69%)	Satisfação com o Tratamento
(48)	Dor física (p<0,001), Responsabilidade pela saúde (p=0,044), Queixas físicas (p=0,008), Labilidade emocional (p=0,048)	FPI
	Funcionamento social (p<0,05)	SF-36
(49)	Escala de recursos e pressões no passado: Recursos (p>0,05), Pressões (p>0,05), <i>Life Quality Index</i> (p>0,05), Escala de Jalowiec de Coping (p>0,05), <i>Nowotny Hope Scale</i> (p>0,05)	Outras
(50)	Interferência do tratamento (p<0,0001), Problemas relacionados ao cenário de tratamento (p<0,0001), Custos (p<0,0001)	LQI
(51)	Preferência (79%), Preferência dos adultos (72%), Preferência dos adolescentes (100%), Preferência das crianças (80%)	Satisfação com o Tratamento

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

	Papel social, emocional, comportamental (p=0,02), Percepção geral de saúde (p=0,001), Impacto parental - emocional (p=0,02), Impacto parental - tempo (p=0,004), Atividade familiar (p=0,002), Saúde geral global (p=0,01)	CHQ-P50
(52)	Vitalidade melhorada (p=0,04), Saúde mental (p=0,05), Funcionamento social (p=0,01)	SF-36
	<i>Life quality index</i> (p=0,0001)	LQI
	Preferência (73%)	Satisfação com o Tratamento
(53)	Preferência (86%)	Satisfação com o Tratamento
(37)	Preferência no Reino Unido (44%), Preferência na Suécia (35,2%)	Satisfação com o Tratamento
(54)	Preferência (92%)	Satisfação com o Tratamento
(55)	Participantes que preferem SC: Conveniência (100%), Menos desconforto (77,7%), Preparação mais fácil (100%), Menos despesas desembolsadas pela família (63,6%), Menos eventos adversos (36,3%), Menor comprometimento do tempo da criança (63,6%) e pais (71,4%)	Satisfação com o Tratamento

Abolhassani *et al.*, 2012 identificaram 15 artigos envolvendo 376 pacientes comparando o risco de EAs durante o tratamento para deficiência primária de anticorpos com IGH SC *versus* IV. O OR calculado pela metanálise dos estudos que forneceram dados suficientes para tal foi de 0,09 (0,07 – 0,11; p<0,001), o que indica uma redução do risco dos eventos analisados com o uso de IGH SC (Figura 4). Os achados dos estudos analisados indicam que há uma associação da IGH SC (nos esquemas de administração padrão ou rápido) com uma incidência mais alta de reações locais (IGH SC 10%: 44,7%; IGH SC 16%: 92,0%; IGH SC 20%: 100,0%; IGH IV 10%: 32,0%). Estas reações, no entanto, foram leves e bem toleradas. Nos estudos individuais, reações locais durante o uso de IGH SC parecem ser menos frequentes durante a terapia

#### CONFIDENCIAL

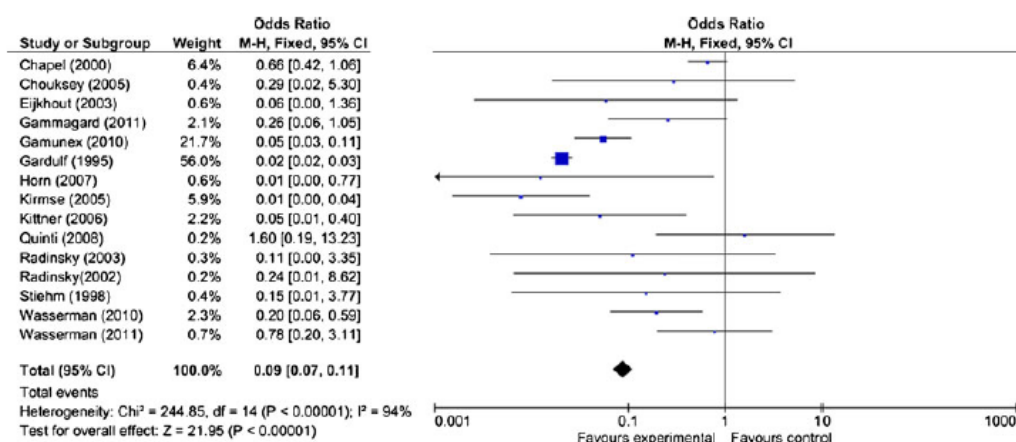
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

domiciliar do que durante o tratamento inicial hospitalar. Isto pode ser explicado, no entanto, por uma formação de complexos antígeno anticorpo mais intensa no início do tratamento. Outra razão possível é uma tendência a relatar menos frequentemente reações menores durante o seguimento domiciliar do que durante a administração hospitalar das medicações. (34)

IGH IV, por outro lado, resultou em mais reações sistêmicas, como cefaleia, febre e reações anafilactóides, que podem ser evitadas com a modificação do tratamento para formulações SC. Apesar de a incidência de reações sistêmicas ter decaído ao longo do tempo após administração IV de IGH, alguns pacientes ainda apresentarão eventual contraindicação, uma vez que apresentem reações recorrentes. Estudos analisados por Abolhassani *et al.*, 2012 identificaram uma melhora na tolerabilidade dos pacientes que apresentaram reações sistêmicas prévias à terapia IV quando fizeram a troca para terapia SC. (34)

Os autores afirmam ainda que a terapia com IGH SC tem demonstrado perfil de segurança adequado em pacientes com deficiência de anticorpos primária com auto-anticorpos anti-IgA circulantes e reações severas à IGH IV (56), podendo ainda promover o desenvolvimento de tolerância à IgA nestes pacientes, provavelmente em razão da presença de anticorpos antiidiotípicos nas formulações de IGH.

Além da efetividade e segurança da IGH SC comparada à IGH IV, Abolhassani *et al.*, 2012 (34) revisaram ainda os dados sobre custos e perda de produtividade dos pacientes com IDPs em uso dos dois esquemas terapêuticos (sendo a IGH SC em particular administrada em domicílio).



**Figura 4. Gráfico de pinheiro para a metanálise de eventos adversos - IGH SC *versus* IV em Abolhassani *et al.*, 2012. (34)**

A Tabela 12 apresenta os principais resultados de 10 artigos, envolvendo 238 pacientes, identificados e analisados criticamente pelos autores. A perda de tempo em razão da administração de IGH SC parece variar de 0,6 a 3,7 horas por sessão, geralmente uma vez por semana, comparada a 0,8 a 8,3 horas para a IGH IV, administrada comumente a cada 3-4 semanas. Adicionalmente, a troca da terapia IV hospitalar pela SC domiciliar resultou em economia de 25-33% dos custos anuais (US\$11.000 por paciente por ano) na Suécia, 50% dos custos anuais (£17-77 milhões) na Alemanha, CA\$2.000 por paciente por ano no Canadá, 25-50% dos custos anuais na França e US\$2.000-5.000 por paciente por ano nos EUA.

**Tabela 12. Comparação de custos e perda de produtividade entre IGH SC e IV em Abolhassani *et al.*, 2012. (34)**

Referência	Mudança de IGH IV para SC (p-valor)
(38)	Redução da ausência na escola e trabalho de pacientes (IGH IV =

	9,44/paciente/ano vs IGH SC = 6,10/paciente/ano)
(43)	<p>Redução dos custos diretos médios totais (IGH IV = €26.428 vs IGH SC = €20.289; <math>p&lt;0,05</math>)</p> <p>Redução dos custos médios totais (IGH IV = €26.529 vs IGH SC = €20.289; <math>p&lt;0,05</math>)</p>
(45,46)	<p>Redução do número de dias gastos pelos pais ou cuidadores com visitas hospitalares ou ao médico (IGH IV para IGH SC; <math>p=0,029</math>)</p> <p>Redução da ausência na escola e trabalho de pacientes (IGH IV para IGH SC - <math>8,71\pm 10,4</math> dias; <math>p=0,006</math>)</p> <p>Redução da ausência na escola e trabalho de pais ou cuidadores (IGH IV para IGH SC - <math>2,67\pm 2,6</math> dias; <math>p=0,008</math>)</p> <p>Redução das despesas relacionadas à saúde de paciente ou cuidadores (IGH IV para IGH SC €-69,4<math>\pm</math>75,2; <math>p=0,019</math>)</p>
(57)	<p>Redução dos custos diretos médios totais (IGH IV = C\$ 21.777 vs IGH SC = C\$20.416)</p> <p>Redução dos custos médios totais (IGH IV = C\$ 23.037 vs IGH SC = C\$21.033)</p>
(48)	<p>Emprego e trabalho pelo menos de tempo parcial (IGH IV = 28 % vs IGH SC = 69 %)</p> <p>Medo de ficar mais ocupado (IGH IV = <math>6,9\pm 2,2</math> pontos vs IGH SC = <math>3,9\pm 1,9</math> pontos; <math>p&lt;0,001</math>)</p>
(58)	<p>Redução dos custos médios totais de adultos (IGH IV = €31.027 vs IGH SC = €14.893)</p> <p>Redução dos custos médios totais de crianças (IGH IV = €17.329 vs IGH SC = €8.659)</p>
(37)	Ausência dos pacientes na escola ou trabalho similar entre os grupos (IGH IV = 12 (0–5,5) vs IGH SC = 12(0–7,8))
(54)	Custos médios totais de crianças (IGH IV = \$14.124 vs IGH SC = \$3.096)

### Lingman-Framme 2013 (35)

Lingman-Framme *et al.*, 2013 (35), conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de comparar a eficácia, segurança e qualidade de vida de pacientes com imunodeficiências primárias e secundárias. Para os fins deste parecer, serão discutidos apenas os dados para IDPs. Os autores buscaram a partir da base de dados Pubmed e busca manual de referências

### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

dos artigos, buscando ECRs e estudos não randomizados comparativos. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada através da abordagem GRADE (classificação geral dos estudos incluídos variando de baixa a moderada, particularmente em razão da ausência de cegamento pelas características da intervenção). Foram incluídos 25 estudos, sendo 2 randomizados e 17 não randomizados para pacientes com IDPs. Todos os estudos incluídos em Lingman-Framme *et al.*, 2013 (35) foram também incluídos em Abolhassani *et al.*, 2012 (34). Deste modo, descreveremos aqui apenas as informações que foram reportadas de modo diferente e podem auxiliar na compreensão do benefício específico da IGH SC sobre a IV. Desfechos reportados de forma similar nos dois não serão incluídos nesta seção (QVRS, níveis de IgG séria, taxa global de infecção, EAs e custos).

Apenas 3 dos estudos (55,59,60) reportaram dados sobre o desfecho primário planejado para a revisão (infecções bacterianas graves), sendo que não houve eventos deste tipo em nenhum dos estudos. Dois estudos reportaram que a substituição por IGH SC foi eficaz, uma vez que a taxa de infecções bacterianas graves durante o tratamento manteve-se abaixo do valor estabelecidos pelo FDA dos EUA, que é de um evento por paciente por ano. No entanto, estes estudos não reportaram a frequência do evento durante a terapia com IGH IV, impossibilitando comparações entre os grupos. Em cinco estudos, o número anual de infecções foi examinado, sendo que não houve diferenças significativas entre os dois esquemas de tratamento e houve relativa heterogeneidade entre as análises, uma vez que alguns deles consideraram apenas infecções bacterianas, enquanto outros incluíram também infecções virais, além dos métodos de coleta de dados terem sido diferentes. Não foi possível, portanto, conduzir comparações estatísticas. Nenhum dos estudos ofereceram dados suficientes para análise de dias com febre ou em terapia com antibióticos na vigência da terapia IV ou SC.

#### **Shabaninejad 2016 (36)**

Shabaninejad *et al.*, 2016 (36), conduziram uma revisão sistemática especificamente para analisar os resultados terapêuticos de IGH SC *versus* IV em pacientes adultos (acima de 12 anos



de idade) com IDPs, tendo incluído coortes e ECRs (num total de 24 artigos) obtidos através de 5 bases de dados. Seis destes estudos (61–66) não foram incluídos em Abolhassani *et al.*, 2012 (34) ou Ligman-Framme *et al.*, 2013 (35), por essa razão, além da presente revisão ter focado em pacientes adultos apenas, optou-se por apresentar os resultados completos para Shabaninejad *et al.*, 2016.

Quando possível, foi realizada metanálise a partir da abordagem de efeitos aleatórios, tanto para desfechos de eficácia quanto segurança. Em termos de qualidade metodológica, a maioria dos estudos não foi randomizado e não houve cegamento da intervenção. A avaliação geral de qualidade foi alta para 6 estudos, moderada para 8 estudos e baixa para 10 estudos. (36)

Para examinar o risco de EAs, 13 artigos envolvendo 431 pacientes foram analisados. O OR calculado através de metanálise indicou ausência de diferença entre os tratamentos em termos de redução de EAs (OR = 0,497; p = 0,1; IC 95%: 0,180–1,371). A análise específica para estudos reportando EAs sistêmicos mostrou que o risco é significativamente menor no grupo com IGH SC, uma vez que são típicos da administração IV (cefaleia, febre, reações anafilactóides, por exemplo).

Entre os estudos incluídos, 14 (envolvendo 376 pacientes) compararam as taxas de infecção como medida de eficácia do tratamento. No entanto, em razão de diferenças no modo de medir o dado, os resultados não foram submetidos a metanálise. Em termos descritivos, ensaios conduzidos em um centro na Suécia e dois centros nos EUA mostraram que houve 163 e 121 eventos de infecções moderadas durante o período de seguimento em IGH IV e SC, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa. (37)

Entre os estudos incluídos em Shabaninejad *et al.*, 2016 que não estavam nas revisões anteriores, Vultaggio *et al* 2015 indicou que infecções bacterianas graves foram observadas em uma taxa anual de 0,06 por paciente e que houve redução no número de dias de ausência no trabalho nos pacientes utilizando IGH SC, além de uma redução pequena no número de dias de hospitalização ( $1,93 \pm 4,08$  versus  $0,64 \pm 2,94$ ). (61) Kanegane *et al.*, 2014 não observaram, na amostra analisada, infecções bacterianas graves entre os pacientes utilizando IGH SC, sendo 52,4% deles tiveram algum episódio infeccioso durante o período de seguimento. (66) No

mesmo sentido, Bezrodnik *et al.*, 2013 não observaram infecções graves em pacientes tratados com IGH SC e apenas 2 casos de pneumonia não-invasiva foram reportados, sem necessidade de hospitalização. A taxa anual de infecção foi de 1,4 infecções por sujeito/ano durante a terapia IV, comparada a 0,4 infecções por sujeito/ano durante a terapia com IGH SC. (62) Outro estudo similar observou ausência de eventos graves de infecção bacteriana durante os 12 meses de terapia com IGH SC e uma taxa anual de hospitalização de 0,56 por paciente. (63)

4.5.3 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos

Tabela 13. Principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Abolhassani <i>et al.</i> 2012 (34)	Lingman-Framme <i>et al.</i> 2013 (35)	Shabaninejad <i>et al.</i> 2016 (36)
País onde estudo foi realizado	Diversos países	Diversos países	Diversos países
Desenho	Revisão sistemática com metanálise de ECRs e estudos observacionais	Revisão sistemática de ECRs e estudos observacionais	Revisão sistemática com metanálise de ECRs e estudos observacionais
População	Pacientes com IDPs sem outros limites	Pacientes com IDPs sem outros limites	Pacientes acima de 12 anos com IDPs
Intervenção e comparadores	Imunoglobulina subcutânea comparada a imunoglobulina intravenosa	Imunoglobulina subcutânea comparada a imunoglobulina intravenosa	Imunoglobulina subcutânea comparada a imunoglobulina intravenosa
Desfechos	Níveis séricos de IgG, eventos adversos (locais e sistêmicos), taxa de infecção, taxa de hospitalização, qualidade de vida, custos	Níveis séricos de IgG, eventos adversos (locais e sistêmicos), taxa de infecção, taxa de hospitalização, qualidade de vida, custos	Níveis séricos de IgG, eventos adversos (locais e sistêmicos), taxa de infecção, taxa de hospitalização, qualidade de vida, custos
Resultados	Níveis séricos de IgG comparáveis entre os grupos; redução de infecções graves no grupo com IGH SC; resultados inconclusivos para taxa de hospitalização e uso de antibióticos; eventos adversos sistêmicos mais frequentes no grupo com IGH IV; eventos adversos locais mais frequentes no grupo com IGH SC; QVRS, perda de produtividade e custos e satisfação com o tratamento em geral mais favorável para IGH SC	Níveis séricos de IgG mais altos no grupo com IGH SC; ausência de infecções bacterianas graves em ambos os grupos; eventos adversos sistêmicos mais frequentes no grupo com IGH IV; eventos adversos locais mais frequentes no grupo com IGH SC; QVRS, perda de produtividade, custos e satisfação com o tratamento em geral mais favorável para IGH SC	Níveis séricos de IgG comparáveis entre os grupos; resultados inconclusivos para taxa de infecções graves; eventos adversos sistêmicos mais frequentes no grupo com IGH IV; eventos adversos locais mais frequentes no grupo com IGH SC
Limitações	Estudos incluídos na RS de qualidade baixa a moderada, maioria não randomizado, com tamanho amostral reduzido, alguns deles com comparações antes e depois	Estudos incluídos na RS de qualidade baixa a moderada, maioria não randomizado, com tamanho amostral reduzido, alguns deles com comparações antes e depois	Estudos incluídos na RS de qualidade baixa a moderada, maioria não randomizado, com tamanho amostral reduzido, alguns deles com comparações antes e depois

Autor, data	Abolhassani <i>et al.</i> 2012 (34)	Lingman-Framme <i>et al.</i> 2013 (35)	Shabaninejad <i>et al.</i> 2016 (36)
Nível de evidência/ Grau de recomendação	B/2A	B/2A	B/2A

ECR: estudo clínico randomizado; EAs: eventos adversos; IGH, imunoglobulina humana; SC, subcutânea; IV, intravenosa, QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

#### 4.5.4 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo:

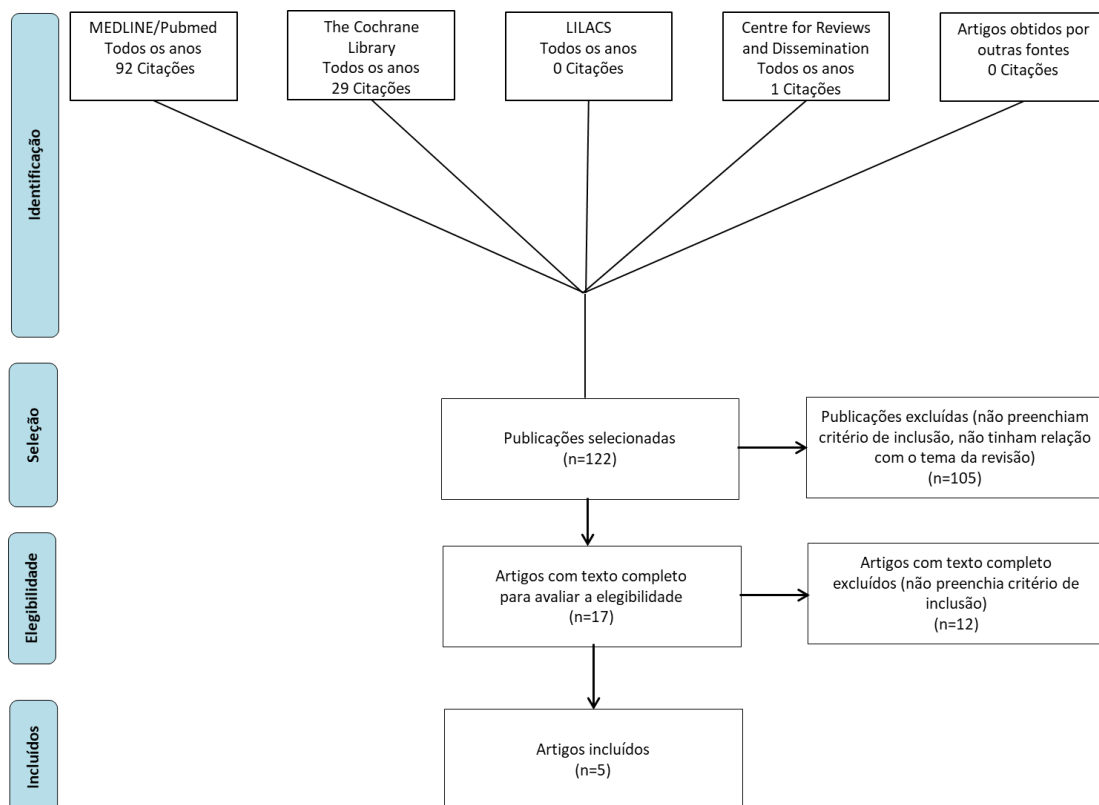
**Tabela 14. Classificação da qualidade da evidência.**

Desfecho	Classificação
Aumento nos níveis séricos de IgG	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Taxa de infecção grave	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Qualidade de vida relacionada à saúde	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

#### 4.6 Resultados da busca realizada (econômica)

##### 4.6.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 122 títulos foram localizados. Duas das revisões sistemáticas (34,35) incluídas na revisão clínica da tecnologia contemplaram a busca e análise crítica de avaliações econômicas para IGH SC *versus* IGH IV e retornaram também na estratégia de busca para avaliações econômicas. Deste modo, a mais recente delas foi considerada elegível e incluída também neste tópico e será apresentada no que concerne aos resultados econômicos. Assim, foram consideradas elegíveis avaliações econômicas (completas ou parciais) que não houvessem sido incluídas em Lingman-Framme *et al.*, 2013 (35). Aplicando este racional, uma revisão sistemática e quatro avaliações econômicas individuais foram incluídas (Figura 5). Um artigo adicional brasileiro (67) foi identificado através de outras fontes (busca manual em listas de referências de artigos incluídos), porém foi publicado apenas no formato *abstract*. Por esta razão, foi incluído apenas no item “outras evidências”, uma vez que não atende aos critérios de elegibilidade definidos para esta revisão, porém traz informações potencialmente relevantes para o cenário nacional.



**Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos (avaliações econômicas).**

#### 4.6.2 Descrição dos estudos selecionados

##### **Lingman-Framme 2013 (35) - Revisão sistemática de avaliações econômicas**

A revisão sistemática conduziram por Lingman-Framme *et al.*, 2013 (35), além de desfechos clínicos, também apresentou uma avaliação econômica para imunodeficiências primária e secundária. Para os fins deste parecer, serão discutidos apenas os dados para IDPs. Foram incluídos cinco estudos de custo-minimização. Quatro destes estudos concluíram que a substituição por IGH SC implicaria em uma economia considerável quando comparada com a substituição por IGH IV.

Um estudo de custo-minimização francês não encontrou economias significativas, entretanto estudos de vida real indicam que em média há uma economia de 25% com a substituição para IGH SC. Em um estudo canadense, a economia em um período de três anos, por paciente

variou entre CAN5.000 e 8.000. Na Alemanha, uma pesquisa específica para o sistema de saúde mostrou que em crianças o peso corporal foi a variável que mais influenciou na redução dos custos – quando menor o peso, menor a economia. Entretanto, nenhum estudo de campo foi conduzido para confirmar tais achados. Já um outro estudo francês mais antigo encontrou altos custos para a IGH SC administrada em casa quando comparada a IGH IV administrada no âmbito domiciliar ou hospitalar. Dentre os estudos incluídos, o mais recente, conduzido no Canadá, utilizou doses equivalentes de IGH SC e IGH IV, mas apontou que se houvessem seguido a recomendação do FDA para substituição das IGH, as duas modalidades teriam o mesmo custo.

#### **Igarashi 2014 (68)**

Igarashi *et al.*, 2014 (68), conduziram uma análise de custo-minimização da IGH SC em pacientes japoneses com imunodeficiências primárias. Esta análise foi conduzida como parte de um estudo de fase III japonês para IGH SC.

Todos os domínios de qualidade de vida avaliados (*Life Quality Index –LQI*) foram superiores para o IGH SC quando comparado ao tratamento prévio com IGH IV. Considerando o conjunto completo de análise, a média do LQI total foi de 53,7 (DP 19,53) na semana 1 a 71,5 (DP 15,14) na semana 24, o que representou uma mudança média de 17,85 pontos. A análise por protocolo, apresentou um cenário similar, com mudança média no escore total do LQI de 16,21. Dentre os domínios do instrumento, o de custos foi o que apresentou maior aumento nos dois tipos de análise (por protocolo = 1,08 e conjunto completo de análise=1,01)

A redução mediana da produtividade dos pacientes tratados com IGH SC foi similar ao período de tratamento com IGH IV - 60% para o conjunto completo de análise e 50% da análise por protocolo, em um período de 24 semanas. Isto representou uma redução de JPY 10.875 (conjunto completo de análise) na produtividade mediana dos pacientes entre as semanas 1 e 24.

O tratamento com IGH SC também reduziu o absenteísmo relacionado ao hospital. Além disso, o número de pacientes, familiares ou guardiões que não se ausentaram do trabalho ou dos

afazeres domésticos e não tiveram redução no tempo de trabalho aumentou de 4 (17,4%) na semana 1 – período tratado com IGH IV- para 9 (39,1%) na semana 24 – período tratado com IGH SC.

Os autores concluíram que a redução de visitas ao hospital por conta do uso domiciliar do medicamento permitida pela alteração da via de administração tem potencial para produzir um importante benefício farmacoeconômico no Japão.

#### **Perraudin 2016 (69)**

Perraudin *et al.*, 2016 (69), conduziu um estudo com o objetivo de avaliar se a troca de terapia com imunoglobulina IV no âmbito hospitalar para terapia SC no âmbito domiciliar com inclusão em um programa interprofissional seria custo efetivo para o sistema da saúde suíço. Para isso, os autores construíram uma análise de custo-minimização de 3 anos a partir da perspectiva da sociedade.

Sob hipóteses de caso base, o custo da IGH SC + programa interprofissional foi estimado em CHF 35.862,00 (USD 36.595,00) por paciente durante o primeiro ano e CHF 30.309 (USD 30.929) nos anos seguintes, *versus* CHF 35.370 (USD 36.095) por ano para o tratamento com IGH IV no âmbito hospitalar. Na perspectiva da sociedade, o tratamento domiciliar com IGH SC foi menos custoso que o tratamento hospitalar com IGH SC. A troca para o tratamento com IGH SC domiciliar mais programa foi associada a uma economia total de CHF 9.630,00 (USD 9.828,00) por pacientes por 3 anos. A análise de sensibilidade mostrou que os resultados foram relativamente sensíveis ao custo por grama de IGH, ao custo dos equipamentos e ao número anual de infusões.

Os autores concluíram que o tratamento domiciliar com IGH SC adicionado ao suporte interprofissional pode ser uma alternativa eficiente.



### **Shabaninejad 2017 (70)**

Shabaninejad *et al.*, 2017 (70), conduziram um estudo com objetivo de fornecer uma avaliação econômica da administração de IGH SC e IGH IV no Irã. A análise econômica considerou a perspectiva dos provedores de saúde.

A análise de custo-efetividade mostrou que o custo unitário do tratamento com IGH IV foi estimado em USD 152,5, o que leva a um custo total de USD 1370,00 no primeiro ano. Já o custo unitário do tratamento com IGH SC foi de USD 63,43, estimando-se um custo total de USD 121 no primeiro ano. O custo de cada tipo de tratamento foi diferente e baseado na frequência de sessões de infusão e duração das infusões.

A análise de sensibilidade mostrou que o número de sessões de infusão afetou o custo anual do tratamento, enquanto que as mudanças de custo de cada item (custo com pessoal, de suprimentos médicos, etc.) tiveram pouco efeito no custo final do tratamento. A redução do custo hospitalar teve o maior impacto nos custos totais do que os demais itens.

A razão de custo-efetividade incremental indicou que o uso de IGH SC pode aumentar os níveis de Igs séricas, enquanto reduz os custos em USD 4.348. Além disso, a utilização da nova intervenção pode reduzir os EAs sistêmicos, enquanto reduz os custos em USD 2.939.

Os autores concluíram que o uso domiciliar de IGH SC é menos oneroso do que o uso hospitalar de IGH IV, não apenas reduzindo os custos, mas mantendo a efetividade.

### **Fu 2018 (71)**

Fu *et al.*, 2018 (71), conduziram um estudo com o objetivo de estimar a economia associada aos custos de tratamento com IGH SC domiciliar em comparação com IGH IV hospitalar em pacientes com IDPs. Para isso foi conduzido um estudo prospectivo com duração de 12 meses. Foram incluídos 30 pacientes com IDPs tratados com IGH IV e 27 tratados com IGH SC.

Os custos médios com hospitais e médicos foram significativamente menores para os pacientes tratados com IGH SC (USD 1.836,00 e USD 84,00, respectivamente) que para os tratados com IGH IV (USD 4.187,00 e USD 744,00, respectivamente). Os custos totais foram

reportados a partir da perspectiva do hospital e a partir da perspectiva do sistema de saúde. Nas duas perspectivas, o grupo tratado com IGH SC apresentou menor custo médio que o grupo IGH IV. Desta forma, os custos com IGH SC nas perspectivas hospitalar e do sistema de saúde foram USD 1.836,00 e USD 1.920,00, respectivamente; e os custos totais com IGH IV foram USD 4.187,00 e USD 4.931,00 respectivamente. Após ajustes por sexo, idade, peso e comorbidades, a diferença nos custos dos dois grupos foi de USD 2.103,00 por paciente a partir da perspectiva do hospital e USD 2.739,00 a partir da perspectiva do sistema de saúde.

Os autores concluíram que o uso de IGH SC diminuiu os custos para o sistema canadense de saúde quando comparado com o tratamento com IGH IV.

#### **4.7 Outras evidências científicas**

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas que não estavam de acordo com a pergunta PICO, ou provenientes de mídias não recomendadas. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

##### **Carmo 2015 (67)**

Carmo *et al.*, 2015 (67), avaliaram os custos e os aspectos socioeconômicos da terapia de reposição de Igs em pacientes com IDP tratados no Sistema Público de Saúde Brasileiro.

O estudo transversal incluiu 42 pacientes que estavam sendo tratados com IGH IV. Os dados de custo foram obtidos de fontes oficiais e dos prontuários dos pacientes durante o ano de 2014. Dados socioeconômicos foram obtidos de questionários respondidos pelos pacientes ou cuidadores. Uma análise de custo-minimização foi realizada com o objetivo de comparar as vias IV e SC.

De acordo com os resultados, 71% dos pacientes utilizavam transporte público, com uma média diária de gasto de R\$ 19 e uma mediana de duração da locomoção de 4h, 25% utilizavam seus próprios veículos (R\$ 39 e 3h, respectivamente) e 4% utilizavam ambulância (mediana de duração da locomoção de 9:45h).

Os custos médicos diretos (medicamentos, infusões e salários com profissionais administrativos e de saúde) foram de R\$ 2.298/paciente/ano para a administração IV. Estimou-se que treze dias de escola/trabalho foram perdidos por ano nesse grupo, com um impacto médio de R\$ 796/ano/paciente. Os custos totais (média) com a terapia IV foi de R\$ 34.169/paciente/ano, enquanto os custos calculados para SC foram de R\$ 32.245 (diferença de R\$ 1.833).

Um modelo de custo-minimização de três anos comparando as duas vias de administração indicou uma diferença média de R\$ 1.128 por paciente/ano a favor da via SC.

O estudo conclui que a escolha da via SC pode trazer benefícios para o Sistema Público de Saúde Brasileiro.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento de reposição com Igs para pacientes com IDPs com deficiência de anticorpos é preconizado em diretrizes nacionais e internacionais como estratégia efetiva e em geral segura tanto para pacientes pediátricos quanto adultos. Atualmente, na prática clínica brasileira e em particular no SSS, os pacientes têm disponíveis os esquemas de tratamento IV que requerem administração hospitalar, em razão das características do próprio procedimento, mas também do perfil de segurança desta via de administração.

As Ig SC vêm sendo desenvolvidas e estudadas para esta indicação pelo menos desde o início dos anos 2000, tendo acumulado ao longo dos anos considerável evidência científica obtida de ensaios clínicos e estudos observacionais. Três revisões sistemáticas sintetizaram os resultados comparativos das IGH SC *versus* IGH IV obtidas nestes estudos e apontaram eficácia similar entre as alternativas terapêuticas, com obtenção de níveis de IgG sérica e redução de taxa de infecções graves na vigência da terapia SC pelo menos tão favoráveis quanto as IVs, com alguns estudos apontando na direção de um maior benefício das SCs.

Adicionalmente, as evidências disponíveis têm demonstrado de forma consistente resultados mais favoráveis para IGH SC em termos de QVRS, satisfação com o tratamento e perda de produtividade, quando comparadas às IGH IVs. Os pacientes em geral reportam preferência pela via SC em razão de maior comodidade, flexibilidade, menor comprometimento do tempo do paciente e cuidadores (se aplicável), dor e desconforto. Os pacientes e seus cuidadores referem ainda menos dias afastados de atividades laborais ou escolares, bem como custos reduzidos, quando a reposição de IGH é trocada de IV para SC.

Em termos de segurança, os resultados são consistentes na observação de que as formulações IV possuem mais EAs sistêmicos (ainda que raros), que são reduzidos quando a reposição com IGH SC é implementada. Por outro lado, a reposição com IGH SC está associada a mais EAs locais, principalmente no início do tratamento, que são, no entanto, leves e sem maiores repercussões para o paciente.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Hospital Israelita Albert Einstein. Diretrizes Assistenciais Imunodeficiências Primárias: quando e como investigar. São Paulo; 2012. p. 1–17.
2. Roxo P. Imunodeficiências primárias: aspectos relevantes para o pneumologista. J Bras Pneumol. 2009;35(10):1008–17.
3. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2):S182-94.
4. Goudouris ES, Silva AM do R, Ouricuri AL, Grumach AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. Einstein (São Paulo). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein; 2017 Mar;15(1):1–16.
5. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies : 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification , regional trends , treatment modalities , and physician reported outcomes. Immunologic Research; 2018;
6. Chien YH, Chiang SC, Chang KL, Yu HH, Lee WI, Tsai LP, et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. J Formos Med Assoc. Elsevier Taiwan LLC; 2012;114:12–6.
7. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Kohn DB, Puck JM, Shearer WT, et al. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) update. J Allergy Clin Immunol. NIH Public Access; 2016 Aug;138(2):375–85.
8. Boyle JM, Buckley RH. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. J Clin Immunol. 2007 Aug 23;27(5):497–502.
9. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar - Imunodeficiências primárias: diagnóstico.

2011. p. 1–12.

10. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunodeficiências Primárias com defeitos de anticorpos. Brasília; 2010.
11. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott J, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States. *JAMA*. 2014;312(7):729–38.
12. Mozaffari H, Pourpak Z, Pourseyed S, Moin M, Farhoodi A, Aghamohammadi A, et al. Health-related quality of life in primary immune deficient patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2006;5(1):23–7.
13. Sociedade Brasileira de Pediatria, Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar - Imunodeficiências primárias: tratamento. 2011. p. 1–15.
14. Madkaikar M, Mishra A, Ghoshu K. Diagnostic approach to primary immunodeficiency disorders. *Indian Pediatr*. 2013;50:579–86.
15. Fried AJ, Bonilla F a. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(3):396–414.
16. Rubin Z, Pappalardo A, Schwartz A, Antoon JW. Prevalence and Outcomes of Primary Immunodeficiency in Hospitalized Children in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jan 12;
17. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. Springer; 2018 Jan;38(1):96–128.
18. Batalha S, Russo T, Almeida M, Marques F, Sofia H, Queirós G, et al. Imunodeficiências primárias - Revisão da fisiopatologia, classificação, abordagem diagnóstica e terapêutica. *Saude Infant*. 2011;33(3):97–102.

19. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. Estadísticas - Registro de IDPs da Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) [Internet]. LASID. 2018 [cited 2018 Jul 13]. p. 1–10. Available from: <https://registrolasid.org/estadisticas.html>
20. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. Springer; 2014 Jan;34(1):10–22.
21. Lehman H, Hernandez-Trujillo V, Ballow M. Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist. *Curr Med Res Opin*. 2015 Apr 3;31(4):697–706.
22. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunodeficiências Primárias com Predominância de Defeitos de Anticorpos [Internet]. 2007 [cited 2018 Jul 14]. p. 18. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2007/prt0495\\_11\\_09\\_2007.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2007/prt0495_11_09_2007.html)
23. Ministério da Saúde (Brasil). Consulta Pública SAS No 22, de 10 de Maio de 2010 [Internet]. 2010 [cited 2018 Jul 14]. Available from: <http://www.fehosp.com.br/files/circulares/407e90128097e121ab3bd8bb5638917a.pdf>
24. Costa-Carvalho B, Condino-Neto A. Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias. *Rev bras alerg imunopatol*. 2010;104–16.
25. Roxo J, Porto Neto A, Zuliani A, Viera S. Imunodeficiências Primárias: Tratamento - Diretrizes. *Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar*. 2011. p. 1–15.
26. Borte M, Pac M, Serban M, Gonzalez-Quevedo T, Grimbacher B, Jolles S, et al. Efficacy and safety of hizentra®, a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2011;31(5):752–61.
27. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: Adverse reactions and management. *J Allergy*

Clin Immunol. 2008;122(6):1238–9.

28. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(2):413–37.
29. Shire Farmacêutica Brasil Ltda. Endobulin Kiovig (imunoglobulina G) [Bula]. São Paulo; 2017.
30. CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. Hizentra (imunoglobulina humana) [Bula]. 2018;
31. Shire Farmacêutica Brasil Ltda., Ltda B. HyQvia (imunoglobulina humana normal) [Bula]. São Paulo; 2018.
32. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Parecer Público de Avaliação do Medicamento – Aprovação. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. p. 1–9.
33. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
34. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-Based Subcutaneous Immunoglobulin Versus Hospital-Based Intravenous Immunoglobulin in Treatment of Primary Antibody Deficiencies: Systematic Review and Meta Analysis. *J Clin Immunol*. 2012 Dec 23;32(6):1180–92.
35. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: An evidence-based review. *Drugs*. 2013;73(12):1307–19.
36. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A. A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 May 3;12(5):595–602.



37. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Versus Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy. *J Clin Immunol*. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 2000;20(2):94–100.
38. Jolles S, Bernatowska E, Gracia J De, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra<sup>®</sup> in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol*. 2011;141(1):90–102.
39. Thépot S, Malphettes M, Gardeur A, Galicier L, Asli B, Karlin L, et al. Immunoglobulin Dosage and Switch from Intravenous to Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy in Patients with Primary Hypogammaglobulinemia: Decreasing Dosage Does Not Alter Serum IgG Levels. *J Clin Immunol*. 2010 Jul 15;30(4):602–6.
40. Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J, Peter H-H, Belohradsky BH, Vivaglobin Study Group. Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *Eur J Med Res*. 2010 Jun 28;15(6):238–45.
41. Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman GE, VIRTUE Trial Investigators. Improved Quality of Life, Immunoglobulin G Levels, and Infection Rates in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases during Self-Treatment with Subcutaneous Immunoglobulin G. *South Med J*. 2010 Sep;103(9):856–63.
42. Desai SH, Chouksey A, Poll J, Berger M. A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;124(4):854–6.
43. Beauté J, Levy P, Millet V, Debré M, Dudoit Y, Le Mignot L, et al. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol*. 2010 May 16;160(2):240–5.
44. Gardulf A, Borte M, Ochs HD, Nicolay U, Vivaglobin Clinical Study Group. Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

deficiencies receiving SCIG home therapy. Clin Immunol. 2008 Jan;126(1):81–8.

45. Fasth A, Nyström J. Quality of Life and Health-Care Resource Utilization Among Children with Primary Immunodeficiency Receiving Home Treatment with Subcutaneous Human Immunoglobulin. J Clin Immunol. 2008 Jul 7;28(4):370–8.
46. Fasth A, Nyström J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. Acta Paediatr. 2007 Oct;96(10):1474–8.
47. Nicolay U, Kiessling P, Berger M, Gupta S, Yel L, Roifman CM, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. J Clin Immunol. 2006 Jan;26(1):65–72.
48. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jäger B, Schmidt RE. Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. J Clin Immunol. 2006 Jul 17;26(4):400–5.
49. Sigstad HMM, Stray-Pedersen A, Frøland SS. Coping, quality of life, and hope in adults with primary antibody deficiencies. Health Qual Life Outcomes. 2005 May 4;3(1):31.
50. Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. Qual Life Res. 2005 Sep;14(7):1683–91.
51. Johnson N, Dash CH, Gooi HC, Toolan J, Exley A HK. Patients' views on subcutaneous IgG (SCIG) Home Therapy: results from The UK Subgam® Study. BPL. 2004;1.
52. Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. J Allergy Clin Immunol. 2004 Oct;114(4):936–42.
53. Quinti I, Pierdominici M, Marziali M, Giovannetti A, Donnanno S, Chapel H, et al. European surveillance of immunoglobulin safety--results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. Clin Immunol. 2002

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

Sep;104(3):231–6.

54. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* (London, England). 1995 Feb 11;345(8946):365–9.
55. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch Dis Child*. 1998 Jul;79(1):48–51.
56. Eijkhout HW, van den Broek PJ, van der Meer JWM. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med*. 2003 Jun;61(6):213–7.
57. Ho C, Membe S, Cimon K. An overview of subcutaneous vs. intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: systematic review and economic analysis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, editor. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008. 8 p.
58. Högy B, Keinecke H-O, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Heal Econ*. 2005 Mar;6(1):24–9.
59. Maroto Hernando M, Soler Palacín P, Martín Nalda N, Oliveras Arenas M, Español Boren T, Figueras Nadal C. [Subcutaneous gammaglobulin in common variable immunodeficiency. First experience in Spain]. *An Pediatr*. 2009 Mar;70(3):297–9.
60. Wasserman RL, Irani A-M, Tracy J, Tsoukas C, Stark D, Levy R, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*. 2010 Sep;161(3):518–26.
61. Vultaggio A, Azzari C, Milito C, Finocchi A, Toppino C, Spadaro G, et al. Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy in Patients with Primary Immunodeficiency in Routine Clinical Practice: The VISPO Prospective Multicenter Study. *Clin Drug Investig*.

2015 Mar 12;35(3):179–85.

62. Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, Regairaz L, Díaz Ballve D, Seminario G, et al. Comparative Study of Subcutaneous Versus Intravenous IgG Replacement Therapy in Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Multicenter Study in Argentina. *J Clin Immunol*. 2013 Oct 12;33(7):1216–22.
63. Empson MB, Tang MLK, Pearce LKC, Rozen L, Gold MS, Katelaris CH, et al. Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of a Novel Subcutaneous Immunoglobulin, Evogam®, in Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2012 Oct 13;32(5):897–906.
64. Soler-Palacín P, Gasó-Gago I, Fernández-Polo A, Martín-Nalda A, Oliveras M, Martínez-Cutillas J, et al. Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulin Replacement: A Two-Way Road. Optimizing Healthcare Quality in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2014 Nov 5;34(8):1015–7.
65. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20%) therapy in obese patients with primary immunodeficiency: a retrospective analysis of administration by infusion pump or subcutaneous rapid push. *Clin Exp Immunol*. 2013 Aug;173(2):365–71.
66. Kanegane H, Imai K, Masafumi Y. Efficacy and Safety of IgPro20 , a Subcutaneous Immunoglobulin , in Japanese Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol*. 2014;34:204–11.
67. Carmo E, Correa M, Mazzucchelli J, Tavares L, Damasceno E, Costa-Carvalho B. Socioeconomic Impact of Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency Patients on the Health Public System in Brazil: A Single Center Study. *Value Heal*. 2015 Nov;18(7):A878.
68. Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, Miyawaki T, Tsutani K. Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency. *Clin Ther*. Elsevier; 2014;36(11):1616–24.
69. Perraudin C, Bourdin A, Spertini F, Berger J, Bugnon O. Switching Patients to Home-

- Based Subcutaneous Immunoglobulin: an Economic Evaluation of an Interprofessional Drug Therapy Management Program. *J Clin Immunol. Journal of Clinical Immunology*; 2016;36(5):502–10.
70. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezapour A, Rezaei N. Cost-effectiveness analysis of subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in Iranian patients with primary immunodeficiencies. 2017;2017.
71. Fu LW, Song C, Isaranuwatthai W, Betschel S. Home-based subcutaneous immunoglobulin therapy vs hospital-based intravenous immunoglobulin therapy: A prospective economic analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol. Elsevier Inc.*; 2018;120(2):195–9.
72. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
73. Ministério da Saúde(Brasil). Consulta Pública SAS nº 22, de 10 de Maio de 2010. Brasília: Ministério Público; 2010.
74. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2018. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
75. Simpro informações e soluções em saúde. SIMPRO. 2018.
76. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. 150 p.
77. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população por sexo e idades simples, em 1º de julho - 2010/2060. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
78. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: notes and checklists [Internet]. 2015. Available from: <https://www.sign.ac.uk/checklists-and->

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

notes.html

79. A new subcutaneous immune globulin (HyQvia) for primary immunodeficiency. *Med Lett Drugs Ther.* 2015 Aug 31;57(1476):121–2.
80. Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2008 Aug;101(2):114–21.
81. Niebur HB, Duff CM, Shear GF, Nguyen D, Alberdi TK, Dorsey MJ, et al. Efficacy and tolerability of 16% subcutaneous immunoglobulin compared with 20% subcutaneous immunoglobulin in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol.* Wiley-Blackwell; 2015 Sep;181(3):441–50.
82. Song J, Zhang L, Li Y, Quan S, Liang Y, Zeng L, et al. 20% subcutaneous immunoglobulin for patients with primary immunodeficiency diseases: A systematic review. *Int Immunopharmacol.* Elsevier B.V.; 2015;25(2):457–64.
83. Pollock RF, Meckley LM. An evaluation of the budget impact of a new 20% subcutaneous immunoglobulin (Ig20Gly) for the management of primary immunodeficiency diseases in Switzerland. *Clin outcomes Res CEOR.* 2018;10:223–9.
84. Guaní-Guerra E, Jiménez-Romero AI, García-Ramírez UN, Velázquez-Ávalos JM, Martínez-Guzmán E, Sandoval-Ramírez E, et al. Disease burden for patients with primary immunodeficiency diseases identified at reference hospitals in Guanajuato, Mexico. Arez AP, editor. *PLoS One.* 2017 Apr 27;12(4):e0175867.
85. Martin A, Lavoie L, Goetghebeur M, Schellenberg R. Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. *Transfus Med.* 2013 Feb;23(1):55–60.
86. Ducruet T, Levasseur M-C, Des Roches A, Kafal A, Dicaire R, Haddad E. Pharmacoeconomic advantages of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin treatment in a Canadian pediatric center. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb;131(2):585–

587.e3.

87. Simoens S. Pharmacoeconomics of immunoglobulins in primary immunodeficiency. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009 Aug 9;9(4):375–86.
88. Membe SK, Ho C, Cimon K, Morrison A, Kanani A, Roifman CM. Economic Assessment of Different Modalities of Immunoglobulin Replacement Therapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008 Nov;28(4):861–74.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
<b>PubMed</b>	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
<b>LILACS</b>	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
<b>CRD</b>	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.



**ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE  
OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

### ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (33)

#### Formulário de avaliação de qualidade de Revisão Sistemática da Literatura.

Parâmetros	Abolhassani, 2012	Lingman-Framm 2013	Shabaninejad 2016
<b>1. Um projeto foi definido a priori?</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
<b>2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
<b>3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
<b>4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
<b>5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação

#### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

	( ) Não se aplica	( ) Não se aplica	( ) Não se aplica
<b>6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
<b>7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?</b>	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
<b>8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
<b>9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?</b>	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
<b>10. Foram declarados os conflitos de interesses?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (78)

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ASBAI.

## ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na Tabela 15 e Tabela 16 abaixo.

**Tabela 15. Artigos excluídos e motivos para exclusão – Busca de Eficácia e Segurança.**

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
1. Chapel et al	2000	(37)	Incluído nas revisões sistemáticas previamente selecionadas
2. Kanegane et al	2014	(66)	Incluído nas revisões sistemáticas previamente selecionadas
3. Bezrodnik et al	2013	(62)	Incluído nas revisões sistemáticas previamente selecionadas
4. [No authors listed]	2015	(79)	Revisão narrativa
5. Moore et al	2008	(80)	Revisão narrativa
6. Niebur et al	2015	(81)	Comparação entre dois esquemas com IGH SC
7. Song et al	2015	(82)	Resultados não comparativos com IGH IV
8. Jolles et al	2011	(38)	Incluído nas revisões sistemáticas previamente selecionadas
9. Thépot et al	2010	(39)	Incluído nas revisões sistemáticas previamente selecionadas

**Tabela 16. Artigos excluídos e motivos para exclusão – Busca de Avaliações Econômicas.**

	<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
1.	Pollock et al	2018	(83)	Formulação de IGH SC não disponível no país
2.	Guaní-Guerra et al	2017	(84)	Estudo de custo da doença, não reporta resultados de acordo com a modalidade de tratamento (IGH SC vs IV)
3.	Martin et al	2013	(85)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)
4.	Ducruet et al	2013	(86)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)
5.	Abolhassani et al	2012	(34)	Duplicata com revisão sistemática mais recente incluída
6.	Carmo et al	2012	(67)	Publicação apenas em formato <i>abstract</i>
7.	Beauté et al	2010	(43)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)
8.	Simoens	2009	(87)	Revisão narrativa
9.	Membe et al	2008	(88)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)
10.	Haddad et al	2006	(86)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)
11.	Högy et al	2005	(58)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)
12.	Gardulf et al	1995	(54)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)