

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

**HIZENTRA[®] (IMUNOGLOBULINA HUMANA A 20%)
PARA TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE
IMUNOGLOBULINAS, POR VIA SUBCUTÂNEA, EM
PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIAS
PRIMÁRIAS**

Abril/2019

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	5
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	8
1. OBJETIVO DO PARECER	10
2. IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS (IDP)	11
2.1 Visão geral sobre as condições relacionadas	11
2.1.1 Formas de evolução clínica	12
2.1.2 Etiologia.....	12
2.1.3 Fisiopatologia	13
2.2 Manifestações clínicas.....	13
2.3 Classificação	13
2.4 Epidemiologia	14
2.5 Diagnóstico.....	16
2.6 Qualidade de vida relacionada à saúde e carga da doença.....	17
2.7 O tratamento e suas abordagens.....	18
2.7.1 Diretrizes nacionais de tratamento.....	19
2.7.2 Limitações com o tratamento atual	21
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	24
3.1 Hizentra® (32)	24
3.1.1 Posologia e modo de administração	25
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	27
4.1 Questão do estudo	27
4.1.1 Intervenção.....	27

4.1.2	População	27
4.1.3	Comparação	27
4.1.4	Desenho de estudo.....	28
4.2	Estratégia de busca	28
4.2.1	Fontes de dados.....	28
4.2.2	Vocabulário controlado	28
4.3	CrITÉrios de seleÇão e exclusão dos artigos	34
4.4	CrITÉrios de qualidade	35
4.4.1	Avalia�o crítica	35
4.4.2	Qualidade da evidência	35
4.5	Resultados da busca realizada na literatura para eficácia e segurança	37
4.5.1	Sele�o dos artigos	37
4.5.2	Descri�o dos estudos selecionados.....	39
4.5.3	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos	49
4.5.4	Análise da qualidade da evidência.....	50
4.6	Resultados da busca realizada na literatura para dados econ�micos.....	50
4.6.1	Sele�o dos artigos	50
4.6.2	Descri�o dos estudos selecionados.....	51
4.7	Outras evidências científicas	55
4.7.1	Hagan 2010 (76).....	55
4.7.2	Jolles 2011 (41)	59
4.7.3	Borte 2011 (28).....	64
4.7.4	Jones 2012 (77).....	68
4.7.5	Martin 2013 (71)	69
4.7.6	Shapiro 2013 (78).....	69

4.7.7	Shapiro 2013 (68).....	72
4.7.8	Shapiro 2013 (79).....	74
4.7.9	Jolles 2014 (80).....	76
4.7.10	Kanegane 2014 (69).....	80
4.7.11	Koterba 2014 (81).....	84
4.7.12	Carmo 2015 (70)	85
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
6.	REFERÊNCIAS	89
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	100
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	101
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	102
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	104

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (39)	36
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.....	38
Figura 3. Gráfico de pinheiro para a metanálise de infecções graves - IGH SC <i>versus</i> IV em Abolhassani <i>et al.</i> , 2012. (40).....	40
Figura 4. Gráfico de pinheiro para a metanálise de eventos adversos - IGH SC <i>versus</i> IV em Abolhassani <i>et al.</i> , 2012. (40)	44
Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos (avaliações econômicas).....	51
Figura 6. Dosagem de Ig e níveis séricos de IgG após utilização da terapia de reposição de imunoglobulina pelo método de bomba de infusão portátil e infusão rápida. Shapiro, 2013. (79)	71
Figura 7. Gráfico ilustrando a resposta dos níveis séricos de IgG de acordo com a dosagem para pacientes com IMC menor que 30 e maior que 30. Shapiro 2013. (70)73	
Figura 8. Nível sérico de IgG por tipo de infusão em pacientes pediátricos. Shapiro 2013. (80)	75
Figura 9. Níveis séricos de IgG ao longo do período de estudo. Kanegane, 2014. (71)	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Total de pacientes com IDP registrados por país, América Latina. LASID, 2018. (20)	15
Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.	27
Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	29
Tabela 4. Estratégias de busca.....	32
Tabela 5. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	38
Tabela 6. Comparação de QVRS e satisfação com o tratamento entre IGH SC <i>versus</i> IV em Abolhassani <i>et al.</i> , 2012. (40).....	41
Tabela 7. Comparação de custos e perda de produtividade entre IGH SC e IV em Abolhassani <i>et al.</i> , 2012. (40)	45
Tabela 8. Principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos para análise.	49
Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.....	50
Tabela 10. Desfechos de eficácia primário e secundários (pacientes com IDP, população ITTM). Hagan, 2010. (35)	57
Tabela 11. Eventos adversos mais comuns (apresentado por ≥ 5 pacientes com IDP; população ITT). Hagan, 2010. (35)	58
Tabela 12. Mediana dos níveis de IgG antes e durante o estudo. Jolles, 2011. (34)...	60
Tabela 13. Comparação da mediana dos níveis de IgG em pacientes tratados com terapia intravenosa ou subcutânea. Jolles, 2011. (34)	61
Tabela 14. Desfechos de eficácia secundários. Jolles 2011. (34).	62
Tabela 15. Eventos adversos mais comuns. Jolles, 2011. (34).....	63
Tabela 16. Desfecho de eficácia. Borte, 2011. (28)	66

CONFIDENCIAL

Este documento na íntegra ou em partes não deve ser utilizado, divulgado, publicado ou disseminado para outros fins que não este, sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Tabela 17. Frequência de eventos adversos. Shapiro 2013. (79)	72
Tabela 18. Frequência de eventos adversos por IMC. Shapiro 2013. (70).....	74
Tabela 19. Volume e dose semanal de Vivaglobin® e Hizentra®, por categorias de idade. Shapiro, 2013. (80)	76
Tabela 20. Desfechos de eficácia, incluindo infecções ocorridas em $\geq 10\%$ dos indivíduos. Jolles, 2014. (81)	78
Tabela 21. Eventos adversos mais comumente relatados durante o período completo de tratamento com imunoglobulina subcutânea pôr termo preferido. Kaneganem, 2014. (71)	84
Tabela 22. Artigos excluídos e motivos para exclusão – Busca de Eficácia e Segurança.	104
Tabela 23. Artigos excluídos e motivos para exclusão – Busca de Avaliações Econômicas.	105

CONFIDENCIAL

Este documento na íntegra ou em partes não deve ser utilizado, divulgado, publicado ou disseminado para outros fins que não este, sem o consentimento expresso da CSL Behring.

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(s) adverso(s)
ECR	Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s)
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(s) primária
IDCG	Imunodeficiência(s) Combinada Grave
Ig	Imunoglobulina(s)
Ig IV	Imunoglobulina(s) intravenosa
Ig SC	Imunoglobulina(s) subcutânea
IGH	Imunoglobulina(s) humana
IMC	Índice de massa corporal
IL	Interleucina(s)
ITT	População por intenção de tratar

ITTM	População por intenção de tratar modificada
IUIS	<i>International Union of Immunological Societies</i>
IV	Intravenoso(a)/ Intravenosos(as)
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>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas
PF	Preço fábrica
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report for Active Substance</i>
PTC	Parecer(es) Técnico-Científico(s)
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RS	Revisão sistemática
SBI	Infecção bacteriana severa
SC	Subcutâneo(a)/Subcutâneos(as)
SCID	<i>Severe Combined Immunodeficiency</i>
SF-36V2	<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short Form v2</i>
SSS	Sistema Suplementar de Saúde

CONFIDENCIAL

Este documento na íntegra ou em partes não deve ser utilizado, divulgado, publicado ou disseminado para outros fins que não este, sem o consentimento expresso da CSL Behring.

1. OBJETIVO DO PARECER

1.1 Objetivo Principal

O objetivo desse parecer é de avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de Hizentra® (imunoglobulina subcutânea a 20%) no tratamento de imunodeficiências primárias (IDP) em adultos e crianças, propondo sua incorporação ao *rol* de procedimentos de reembolso obrigatório da ANS como tal.

1.2 Objetivo Secundário

Avaliar os potenciais benefícios clínicos e econômicos que a técnica de infusão por via subcutânea, em autoadministração, por método de administração manual rápida (*rapid push* ou apenas *push*) pode promover no tratamento das IDP.

CONFIDENCIAL

Este documento na íntegra ou em partes não deve ser utilizado, divulgado, publicado ou disseminado para outros fins que não este, sem o consentimento expresso da CSL Behring.

2. IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS (IDP)

2.1 Visão geral sobre as condições relacionadas

As imunodeficiências primárias compõe, atualmente, um grupo de mais de 350 doenças geneticamente heterogêneas e que afetam o desenvolvimento ou função de componentes da imunidade inata e adaptativa, resultando em infecções recorrentes, graves ou causadas por agentes etiológicos não comuns e frequentes ou considerados de baixo potencial patogênico, além de manifestações autoimunes ou inflamatórias e maior predisposição ao câncer (1–5). Como este grupo de doenças é repleto de particularidades e diferentes alterações genéticas associadas, novas doenças e defeitos genéticos seguem constantemente sendo investigados e descritos nos últimos anos, impulsionado, também, pelo desenvolvimento diagnóstico baseado em sequenciamento de DNA e suas novas tecnologias de última geração.

As IDP são consideradas doenças raras, com incidência estimada em 1:10.000 nascidos vivos, sendo a deficiência de IgA (imunoglobulina A) uma exceção que apresenta estimativas de incidência de 1:500 nascidos vivos (6). Dentre as mais graves e mais raras, como por exemplo a Imunodeficiência Combinada Grave (IDCG) ou do inglês *Severe Combined Immunodeficiency* (SCID), as estimativas iniciais sinalizavam uma incidência de 1/100.000 nascidos vivos nos EUA. A introdução do rastreamento neonatal, entretanto, tem mostrado que estes valores podem ser maiores, com as estimativas recentes atingindo cerca de 1/58.000 (7). Em linha com este dado, estudos atuais apontam que a prevalência global de todas as IDP também parece ser maior do que a inicialmente descrita, havendo estimativas de 1/1.000 pessoas sendo afetadas por alguma IDP nos EUA, ao se considerar todos os tipos e variedades descritas até o momento (8).

O diagnóstico das IDP, quando ocorre, geralmente é tardio uma vez que o conhecimento clínico sobre essas doenças é limitado e há ausência de sinais e sintomas iniciais ao nascimento. Isto aumenta o risco de complicações e morte secundária às infecções e outras comorbidades que costumam aparecer tardiamente. Indivíduos com IDP são frequentemente não-diagnosticados ou diagnosticados de forma incorreta. O diagnóstico continua sendo feito através de história familiar do paciente, relatos de infecções, hemograma, dosagens de IgG, contagem de linfócitos e, em alguns casos, testes funcionais de fagócitos e dosagem do complemento (9,10), mesmo havendo a

disponibilidade de testes específicos, utilizados em certos locais do mundo, que podem ser implementados na rotina do rastreamento neonatal das IDP 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 e outros distúrbios como 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 IDP. Reposição de imunoglobulina humana (IGH), antibióticos e transplante de medula óssea são as principais modalidades de tratamento. (13,14)

2.1.1 Formas de evolução clínica

A evolução clínica das IDP pode ser de ordem local, como nos pulmões (bronquiectasia, consequência das pneumonias de repetição), no trato gastrointestinal (diarreia crônica, atrofia dos vilos intestinais, hiperplasia nodular linfoide, anemia perniciosa e hepatoesplenomegalia) e no sistema hematológico (púrpura trombocitopênica idiopática, anemia hemolítica autoimune e neutropenia). Também envolvem condições clínicas como meningite, artrite e infecções cutâneas. Além disso, doenças autoimunes e malignas como citopenias autoimunes, artropatias inflamatórias, vasculites, linfomas e leucemias são complicações de muitas IDP (15).

2.1.2 Etiologia

As IDP são comumente determinadas por herança autossômica recessiva ligada ao cromossomo X e, embora algumas não tenham um padrão definido de herança genética, mais de um membro da família pode apresentar a doença. (2)

2.1.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia das IDP não é totalmente conhecida, mas sabe-se que em algumas doenças, como a deficiência de IgA, ocorre uma associação a um número normal tanto de linfócitos B expressando IgA em superfície como de linfócitos CD4+ e CD8+ no sangue periférico, com evidências de que a posterior diferenciação para células produtoras de IgA esteja bloqueada. Para a imunodeficiência variável comum foram descritos redução de células TCD4 virgens e células TCD8 com alteração da relação CD4/CD8, diminuição da produção de interleucina 2 (IL-2) e disfunção de células T reguladoras. Defeitos primários de linfócitos B também estão relacionados à imunodeficiência variável comum como: receptores envolvidos na diferenciação e na maturação celular, principalmente mutações no CD19, assim como na produção de anticorpos, como o fator de ativação de células B do receptor familiar do fator de necrose tumoral, coestimulador induzível de células T e ativador transmembrana, além da redução de células B CD19+ e de células de memória CD19+CD27+ (16).

2.2 Manifestações clínicas

Como principais manifestações clínicas das IDP observa-se o acontecimento de infecções de repetição. As manifestações clínicas, comumente, se iniciam na infância, apesar de haverem casos tal qual o da imunodeficiência comum variável que pode iniciar em idades acima dos 20 ou 30 anos. Como descrito anteriormente no item 2.1.1, os pacientes podem apresentar diversas outras manifestações clínicas, tais como doenças autoimunes, reumatológicas e gastrointestinais (2).

Casos de infecções por micro-organismos específicos (ex: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, e *Moraxella catarrhalis*) ou de baixa virulência são predominantes. Os quadros infecciosos apresentam evolução grave e prolongada, com resposta inadequada à terapia antibiótica e elevados riscos de complicações e hospitalizações. (2,17)

2.3 Classificação

Na década de 1970 a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu um comitê para catalogar as diferentes IDP. Apenas duas décadas mais tarde, entretanto, a *International Union of Immunological Societies* (IUIS) elaborou a primeira classificação e que ainda é uma referência relevante, contando atualmente com 354 diferentes

desordens com 344 defeitos genéticos elencados. Somente no período entre 2016 e 2018, 85 novos genes foram identificados, sendo 35 deles entre 2017 e 2018.

O Comitê para Imunodeficiências Primárias da *International Union of Immunological Societies*, em 2017 propôs o uso da nomenclatura de “Erros Inatos da Imunidade” em seu relatório (Relatório sobre Erros Inatos da Imunidade de 2017 (18)) sem abandonar, contudo, o uso de “Imunodeficiências Primárias” e adotando 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.

A classificação de cada doença presente em um dos 9 subgrupos, pode ser através do defeito genético presente, do tipo de herança (ligada ao X, autossômica recessiva, autossômica dominante), alteração presente ou ausente em células T, células B, imunoglobulina e outras alterações características. Esse mesmo Comitê 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 IDP (18).

2.4 Epidemiologia

A incidência geral das IDP 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. (2,19)

Em relação à distribuição das IDP 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)

O relatório da *Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias* (LASID) referente a Dezembro de 2018, traz dados da América Latina como um todo, mas especificamente sobre o Brasil, considerando os 50 centros participantes, o total de pacientes com IDP registrados foi de 1.879, contabilizando 23,07% de todos os casos reportados na América Latina, ficando atrás apenas da Argentina em número de casos (Tabela 1). (20)

Tabela 1. Total de pacientes com IDP registrados por país, América Latina. LASID, 2018. (20)

País	Dezembro de 2018	
Argentina	2730	33,51%
Brasil	1879	23,07%
Chile	116	1,42%
Colômbia	1073	13,17%
Costa Rica	117	1,44%
Cuba	55	0,68%
Guatemala	6	0,07%
Honduras	58	0,71%
México	1744	21,41%
Paraguai	115	1,41%

País	Dezembro de 2018	
Peru	204	2,50%
República Dominicana	5	0,06%
Uruguai	28	0,34%
Venezuela	5	0,06%
El Salvador	5	0,06%
Bolívia	6	0,07%
Total	8146	100%

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 IDP 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 IDP. (21,22)

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

2.6 Qualidade de vida relacionada à saúde e carga da doença

Aproximadamente, 40% dos pacientes diagnosticados com IDP são menores de 18 anos. Como resultado do sistema imunológico debilitado, crianças e adolescentes com IDP 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 IDP 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. Utilizou-se o *Pediatric Quality Of Life questionnaire* para avaliação da QVRS. As questões relacionavam-se a atividades físicas, habilidades sociais e psicológicas. Um maior escore indicava uma melhor QVRS. 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, também relacionado as habilidades sociais.

O estudo de Barlogis *et al.*, 2017 (23), conduzido na França, avaliou a QVRS de pacientes adultos diagnosticados com IDP 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 IDP tiveram escores de QVRS significativamente mais baixo e estes escores estiveram fortemente associados com a gravidade das condições de saúde reportadas.

2.7 O tratamento e suas abordagens

O tratamento das IDP 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 IDP antes que ocorram danos significativos nos órgãos e sequelas de longo prazo. (14)

2.7.1 Diretrizes nacionais de tratamento

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para IDP com Predominância de Defeitos de Anticorpos do Ministério da Saúde (MS) foi publicado em 2007 (24) e apesar de uma consulta pública ter acontecido em 2010 (25), com o intuito de atualizá-lo e modificá-lo, até o presente momento não houve novas publicações. De acordo com 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. (24,25)

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. (25)

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 IGH no tratamento de IDP, atualizando o primeiro consenso, publicado em 2010. (26)

Este Consenso tem suas recomendações partindo do reconhecimento de que cerca de 75% dos pacientes com diagnóstico de IDP têm a reposição de IGH como principal opção terapêutica, em específico, aqueles com comprometimento na produção de anticorpos. O principal objetivo é manter níveis séricos estáveis e adequados de IgG, permitindo assim um bom controle clínico da condição do paciente.

Em relação às IDP 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 IDP 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.

O Consenso Brasileiro descreve que, em relação à via de administração e os esquemas de tratamento, há farta evidência favorável sobre a redução de infecções e mortalidade, melhora geral do estado de saúde e QVRS advinda da reposição de IGH intravenosa (IV) nos pacientes com IDP. Destaca ainda que a literatura aponta semelhança entre os resultados de eficácia das vias IV e subcutânea (SC), havendo, no entanto, benefícios consideráveis para via SC, dentre os quais se sobressaem a melhora na qualidade de vida e redução de eventos adversos (EA). 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 EA 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 EA 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. (27)

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. (24,25,27) Vale destacar, entretanto, que estas diretrizes não passaram por atualizações recentes, de modo que consideráveis avanços na compreensão das IDP, seu diagnóstico e

tratamento observados desde a última atualização de cada um deles não estão contemplados. Mais recentemente, o II Consenso Brasileiro de 2017 sobre o uso de IGH em IDP destaca, porém, benefícios relevantes para administração SC sobre a IV, em particular na melhora da QVRS dos pacientes e redução de EA sistêmicos (4), benefícios estes que já vinham sendo apontados na Diretriz Clínica para a Saúde Suplementar de 2011 (27).

Além disso, o acesso IV dos pacientes que necessitam de terapia de reposição de IgG pode ser problemático (28), 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, podendo aumentar, inclusive, o risco para infecções (4).

Muitos EA estão relacionados à administração de IgG pela via IV, tais como cefaleia, meningite asséptica, tremor, dor torácica, alterações da pressão arterial, batimentos cardíacos e trombose. (29) Pacientes *naïves* de terapia IgG, com interrupções na terapia, ou com infecções recorrentes crônicas possuem um elevado risco de EA relacionados à infusão IV. Estes EA frequentemente mimetizam os sinais de infecção, incluindo calafrios, artralgia 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 (30). Os EA associados com altos picos de IgG após a infusão de grandes volumes por via IV são menos comuns na administração SC. (31)

Evidências demonstram ainda que uma alta proporção de pacientes descreve as condições em que recebem suas infusões por via IV como inconvenientes, porque devem se deslocar para uma clínica ou centro de infusão, se abstendo de escola ou trabalho, assim como seus eventuais cuidadores (no caso de crianças e adolescentes). Adicionalmente, há relatos de dificuldade para o acesso IV principalmente em pacientes pediátricos (30).

O tratamento por via SC é adequado em crianças e idosos, pois não requer acesso venoso (28). A técnica é de fácil aprendizado, portanto, a IgG pode ser administrada em casa, frequentemente dispensando a necessidade de enfermeiros (31). Para a maioria dos pacientes, a autoadministração é mais conveniente e diminui as ausências no trabalho ou escola. (31)

Tem-se observado, portanto, concentrações mais estáveis de IgG sérica na via SC, administração mais simples, dispensando acesso venoso, menos EA sistêmicos, ausência de sintomas do tipo *wear-off* e melhora da qualidade de vida, além de redução considerável de custos com a aplicação por via SC (4). Considera-se, deste modo, que a ausência de cobertura obrigatória para IGH SC em relação aos tratamentos de IDP em que a reposição esteja indicada constitui uma barreira importante de acesso para os pacientes, o que acarreta em consideráveis necessidades não atendidas pelos esquemas IV atualmente disponíveis, no âmbito da Saúde Suplementar.

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Nos itens a seguir, serão descritas as características da imunoglobulina SC Hizentra® disponível no mercado brasileiro desde 2014.

3.1 Hizentra® (32)

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 (32).

Este 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 subcutânea 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 (32). Hizentra® é a única IGH SC a 20% de concentração, (33) essa concentração foi especialmente desenvolvida para administração pela via subcutânea, proporcionando menor volume, maior conforto ao paciente e economia de tempo na administração em comparação à via intravenosa. (34,35)

Os EA mais comuns relatados pelos pacientes em uso de Hizentra® foram: reações no local da injeção, cefaleia, diarreia, fadiga, dor nas costas, náusea, dor nas extremidades, tosse, exantema, prurido, vômitos, dor abdominal (superior), enxaqueca e dor. (36)

O mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado, mas pode incluir efeitos imunomoduladores (32).

Vale ressaltar que no período entre junho de 2017 e maio de 2018, foi reportado, através do *Periodic Safety Update Report for Active Substance* (PSUR), (37) que mais de 22 mil pacientes foram tratados com Hizentra® pelo mundo. Desde meados de 2010, quando o produto começou a ser comercializada, já mais 117 mil pacientes expostos,

contabilizando mais de 6 milhões de exposições ao produto, em todo o mundo, reforçando o perfil de eficácia e segurança singular de Hizentra® no período.

3.1.1 Posologia e modo de administração

A dose de Hizentra® pode ser individualizada (para adultos e crianças, por exemplo) de acordo com a farmacocinética, resposta clínica e níveis séricos mínimos de IgG. As orientações a seguir são dadas para os regimes posológicos:

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.

Hizentra® pode ser administrado com taxas de infusão relativamente altas, que juntamente com baixos volumes de infusão, contribuem para um menor tempo de infusão. (28)

Para pacientes que estão trocando o tratamento IV pelo tratamento SC, a dose mensal (determinada em uma razão de 1:1 entre a dose pela via IV e pela via SC) 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. Uma alternativa para o tratamento com Ig SC é a administração manual rápida (*rapid push* ou apenas *push*), realizada com uma seringa e um dispositivo agulhado do tipo *butterfly* (borboleta) ou equivalente. Esta técnica entrega a Ig durante intervalos pequenos, determinados pelo nível de conforto e tolerância do paciente (38). Esta opção reduz ainda mais os impactos do tratamento e proporciona melhor QVRS, uma vez que as aplicações demandam menos tempo e preparo pelo paciente ou cuidadores. O método *push* viabiliza, também, a autoadministração de modo que o paciente não necessita de suporte médico ou de enfermagem e pode até realizar o tratamento em casa, se assim for determinado pelo médico especialista responsável.

Este cenário acima descrito acima, será a base dessa proposta e análises econômicas apresentadas a seguir uma vez que, além dos benefícios diretos para o paciente como a melhor QVRS, a alternativa de autoadministração por método *push* resulta em menor necessidade de recursos e, conseqüentemente, leva a menores custos para a realização do tratamento.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1 Questão do estudo

O objetivo desse parecer é de avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de Hizentra® (imunoglobulina subcutânea) no tratamento de imunodeficiências primárias (IDP) em adultos e crianças, quando comparada à Ig IV, propondo sua incorporação ao rol de procedimentos da ANS como tal.

Adicionalmente, como objetivo secundário, será avaliado os benefícios do método *push* em autoadministração.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 2).

Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos ou crianças com imunodeficiência primária
I - Intervenção	Hizentra® (Imunoglobulina subcutânea)
C – Comparação	Imunoglobulina intravenosa
O – Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde./ Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	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 IDP.

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

Visando avaliar as evidências disponíveis na literatura, relacionadas ao tema foco deste documento, realizou-se a busca de metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas que analisaram as Ig SC para o tratamento de pacientes adultos ou crianças com IDP. As buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *The Cochrane Library* e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1), com julho de 2018 definido como data de corte.

Websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados foram fontes de buscas complementares. 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 de acordo com cada base de dado específica (Tabela 3). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, nem termos específicos relacionados ao método *push* ou a autoadministração que restringissem os resultados, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 4).

Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
PUBMED	("Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] OR Immunological Deficiency Syndromes[Text Word] OR Immunological Deficiency Syndrome[Text Word] OR Antibody Deficiency Syndromes[Text Word] OR Antibody Deficiency Syndromes[Text Word] OR primary immunodeficiency[Text Word])	("Hizentra"[Supplementary Concept] OR Hizentra[Text Word] OR IgPro20[Text Word] OR "immunoglobulins, intravenous"[MeSH Terms] OR "subcutaneous immunoglobulin"[Text Word] OR (subcutaneous[tiab] AND immunoglobulin[tiab]))	RS: (search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) ECR: (((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]))))	((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.))

LILACS	("imunodeficiencia" "immunodeficiency" "inmunodeficiencia")	or or	("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-Benefício" 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 Custos 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
---------------	---	----------	---------------------------------	---	--

CONFIDENCIAL

Este documento na íntegra ou em partes não deve ser utilizado, divulgado, publicado ou disseminado para outros fins que não este, sem o consentimento expresso da CSL Behring.

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")

CRD	(Immunodeficiency)	("subcutaneous immunoglobulin")	-	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(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

Este documento na íntegra ou em partes não deve ser utilizado, divulgado, publicado ou disseminado para outros fins que não este, sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Tabela 4. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA – RS + ECR**

((("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 Antibody Deficiency Syndromes[Text Word] OR primary immunodeficiency[Text Word])) AND ((("Hizentra"[Supplementary Concept] OR Hizentra[Text Word] OR IgPro20[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 Immunologic Deficiency Syndrome[Text Word] OR Antibody Deficiency Syndrome[Text Word] OR Antibody Deficiency Syndromes[Text Word] OR primary immunodeficiency[Text Word])) AND ((("Hizentra"[Supplementary Concept] OR Hizentra[Text Word] OR IgPro20[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 pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.)))

Resultados: 92 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

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

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.

CONFIDENCIAL

Este documento na íntegra ou em partes não deve ser utilizado, divulgado, publicado ou disseminado para outros fins que não este, sem o consentimento expresso da CSL Behring.

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 IDP 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

Com base nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (PTC) do Ministério da Saúde (39), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo específico 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 PTC do MS (39), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem influenciar aumentando ou diminuindo 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 a seguir:

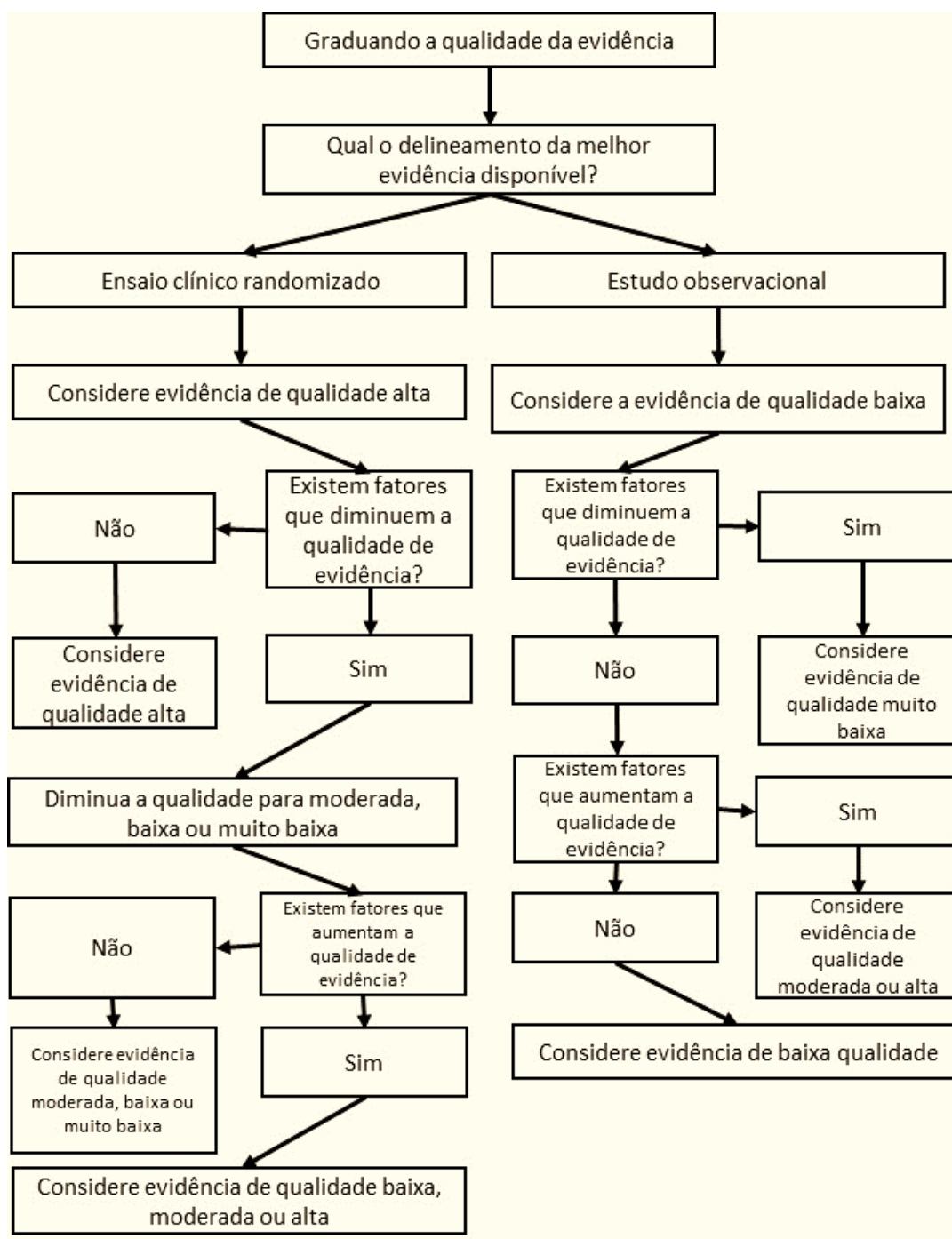


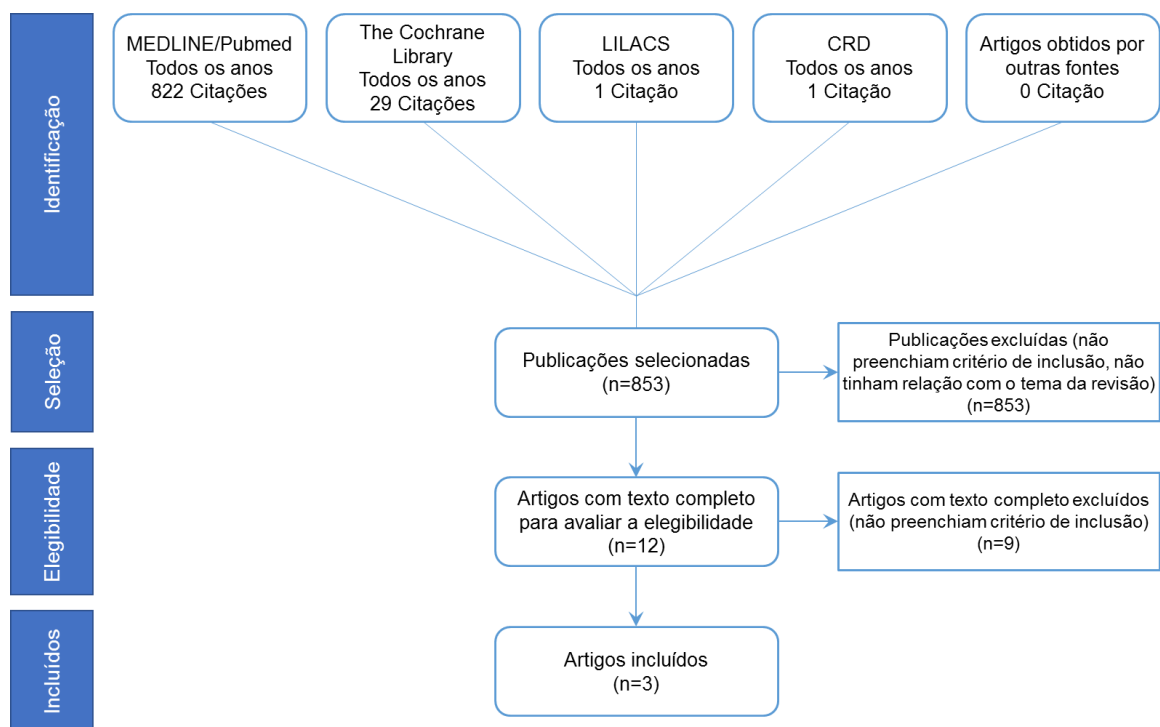
Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (39)

4.5 Resultados da busca realizada na literatura para eficácia e segurança

4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados selecionadas e descritas anteriormente, 853 títulos foram localizados. De acordo com os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 12 estudos para leitura na íntegra, dos quais apenas 3 foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 2). A relação desses estudos incluídos encontra-se na Tabela 5 e tratam-se de revisões sistemáticas de estudos comparando IGH SC com IGH IV. Dada a existência de revisões sistemáticas com métodos adequados e respondendo à questão PICO que fora definida para esta revisão, apenas estudos individuais publicados posteriormente à data das revisões foram considerados elegíveis. Não foram identificados, entretanto, outros estudos individuais atendendo aos critérios.

Ao longo do texto a seguir, encontram-se descritos os estudos selecionados pelos revisores. Os resumos das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos podem ser observados na Tabela 8 com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação. Os estudos excluídos com as respectivas razões para tal encontram-se listados no Anexo 4 deste documento.



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 5. 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	(40)
Lingman-Framme <i>et al.</i>	<i>Drugs</i>	2013	(41)
Shabaninejad <i>et al.</i>	<i>Expert Rev Clin Immunol</i>	2016	(42)

4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Abolhassani 2012 (40)

Abolhassani *et al.*, 2012 (40), realizaram revisão sistemática dos estudos elegíveis que comparavam a eficácia e a segurança de IGH SC em relação à IGH IV, incluindo ensaios clínicos randomizados, ensaios controlados, coortes prospectivas e retrospectivas, que foram 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.

Grande parte dos artigos (31 estudos, 1.059 pacientes) reportaram dados comparativos de IgG sérica para os grupos de IGH SC e IGH 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 (43) 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 (34) 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.

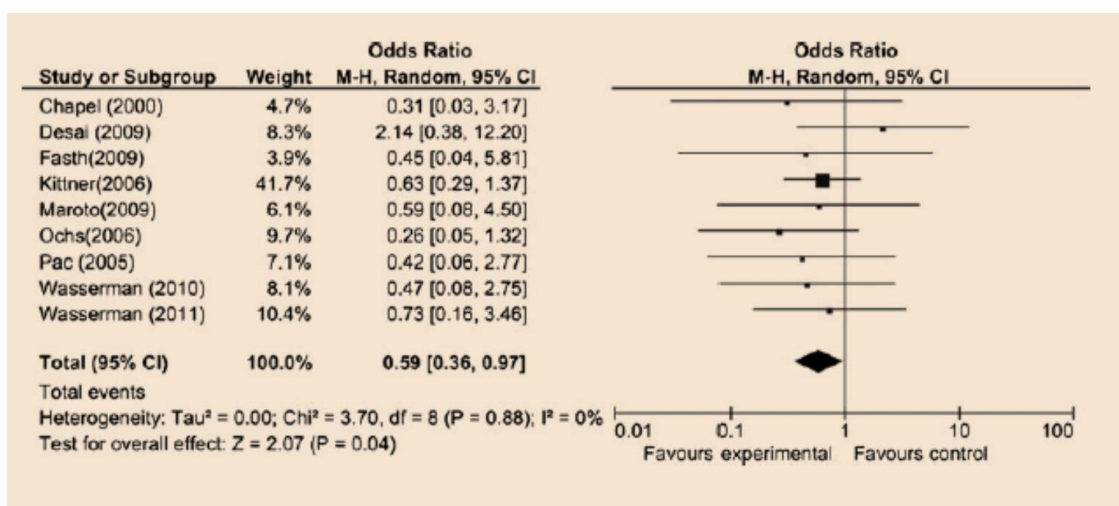


Figura 3. Gráfico de pinheiro para a metanálise de infecções graves - IGH SC *versus* IV em Abolhassani *et al.*, 2012. (40)

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 (34), 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 auto percepção da saúde, quando o tratamento foi modificado de IGH IV hospitalar para IGH SC domiciliar (Tabela 6, 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 SC de IGH.

Tabela 6. Comparação de QVRS e satisfação com o tratamento entre IGH SC versus IV em Abolhassani *et al.*, 2012. (40)

Referência	Alteração significativa de IGH IV para SC, em favor de SC quando aplicável (<i>p</i> valor)	Medida/ Instrumento
(34)	Conveniência (<i>p</i> <0,05)	TSQM II
(44)	Preferência (90,0%)	Satisfação com o Tratamento
	Preferência (92%), Terapia excelente (89%), Fácil de aprender e factível (82%), Mais flexibilidade (86%)	Satisfação com o Tratamento
(45)	Dor corporal (<i>p</i> =0,02), Percepção geral de saúde (<i>p</i> =0,05), Vitalidade (<i>p</i> =0,05)	SF-36
	Percepção geral de saúde (<i>p</i> =0,04), Impacto parental - emocional (<i>p</i> =0,03), Impacto parental - tempo (<i>p</i> =0,02), Atividades familiares (<i>p</i> =0,02)	CHQ-P50
(46)	Percepção geral de saúde (<i>p</i> <0,05), Vitalidade (<i>p</i> <0,05), Saúde mental (<i>p</i> <0,05)	SF-36
	Saúde geral (<i>p</i> =0,037)	CHQ-P50
(47)	Preferência (91%)	Satisfação com o Tratamento
(48)	Sem diferença nos escores de satisfação	TSQM II
	Transição de saúde (<i>p</i> <0,01), Dimensão física (<i>p</i> <0,05), Saúde geral (<i>p</i> <0,05), Vitalidade (<i>p</i> <0,01)	SF-36
(49)	Atividade familiar (<i>p</i> <0,01), Saúde geral global (<i>p</i> <0,01), Percepção geral de saúde (<i>p</i> <0,01), Impacto parental - emocional (<i>p</i> <0,01), Impacto parental - tempo (<i>p</i> <0,01), Papel social, emocional, comportamental (<i>p</i> <0,05)	CHQ-P50
	Interferência na vida diária (<i>p</i> <0,001), Problemas relacionados à terapia (<i>p</i> <0,001), Satisfação com o cenário onde se dá o tratamento (<i>p</i> <0,001)	LQI

(50)	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
(51)	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
(52)	Dimensão física (p≤0,05), Saúde geral (p≤0,05), Vitalidade (p≤0,05), Transição de saúde (p≤0,05)	SF-36
	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
(53)	Dor física (p<0,001), Responsabilidade pela saúde (p=0,044), Queixas físicas (p=0,008), Labilidade emocional (p=0,048)	FPI
(54)	Funcionamento social (p<0,05)	SF-36
	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
(55)	Interferência do tratamento (p<0,0001), Problemas relacionados ao cenário de tratamento (p<0,0001), Custos (p<0,0001)	LQI
(56)	Preferência (79%), Preferência dos adultos (72%), Preferência dos adolescentes (100%), Preferência das crianças (80%)	Satisfação com o Tratamento
(57)	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
	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

CONFIDENCIAL

Este documento na íntegra ou em partes não deve ser utilizado, divulgado, publicado ou disseminado para outros fins que não este, sem o consentimento expresso da CSL Behring.

(58)	Preferência (86%)	Satisfação com o Tratamento
(43)	Preferência no Reino Unido (44%), Preferência na Suécia (35,2%)	Satisfação com o Tratamento
(59)	Preferência (92%)	Satisfação com o Tratamento
(60)	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 EA 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 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. (40)

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. (40)

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 (61), 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 (40) revisaram ainda os dados sobre custos e perda de produtividade dos pacientes com IDP em uso dos dois esquemas terapêuticos (sendo a IGH SC em particular administrada em domicílio).

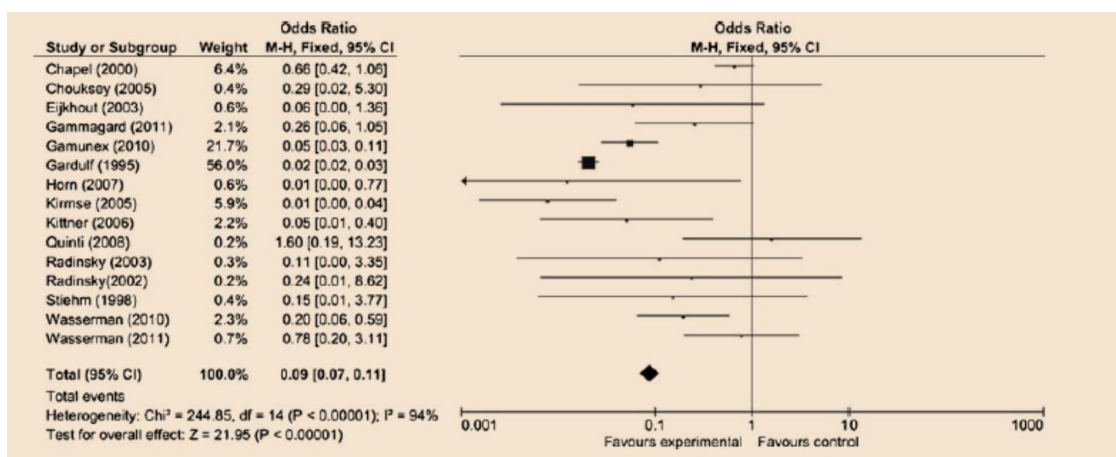


Figura 4. Gráfico de pinheiro para a metanálise de eventos adversos - IGH SC *versus* IV em Abolhassani *et al.*, 2012. (40)

A Tabela 7 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 U\$2.000-5.000 por paciente por ano nos EUA.

Tabela 7. Comparação de custos e perda de produtividade entre IGH SC e IV em Abolhassani *et al.*, 2012. (40)

Referência	Mudança de IGH IV para SC (p-valor)
(34)	Redução da ausência na escola e trabalho de pacientes (IGH IV = 9,44/paciente/ano vs IGH SC = 6,10/paciente/ano)
(48)	Redução dos custos diretos médios totais (IGH IV = €26.428 vs IGH SC = €20.289; p<0,05) Redução dos custos médios totais (IGH IV = €26.529 vs IGH SC = €20.289; p<0,05)
(50,51)	Redução do número de dias gastos pelos pais ou cuidadores com visitas hospitalares ou ao médico (IGH IV para IGH SC; p=0,029) Redução da ausência na escola e trabalho de pacientes (IGH IV para IGH SC - 8,71±10,4 dias; p=0,006) Redução da ausência na escola e trabalho de pais ou cuidadores (IGH IV para IGH SC -2,67±2,6 dias; p=0,008) Redução das despesas relacionadas à saúde de paciente ou cuidadores (IGH IV para IGH SC €-69,4±75,2; p=0,019)
(62)	Redução dos custos diretos médios totais (IGH IV = C\$ 21.777 vs IGH SC = C\$20.416) Redução dos custos médios totais (IGH IV = C\$ 23.037 vs IGH SC = C\$21.033)
(53)	Emprego e trabalho pelo menos de tempo parcial (IGH IV = 28 % vs IGH SC = 69 %) Medo de ficar mais ocupado (IGH IV = 6,9±2,2 pontos vs IGH SC = 3,9±1,9 pontos; p<0,001)
(63)	Redução dos custos médios totais de adultos (IGH IV = €31.027 vs IGH SC = €14.893) Redução dos custos médios totais de crianças (IGH IV = €17.329 vs IGH SC = €8.659)
(43)	Ausência dos pacientes na escola ou trabalho similar entre os grupos (IGH IV = 12 (0–5,5) vs IGH SC = 12(0–7,8))
(59)	Custos médios totais de crianças (IGH IV = \$14.124 vs IGH SC = \$3.096)

Lingman-Framme 2013 (41)

Lingman-Framme *et al.*, 2013 (41), 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 IDP. Os autores buscaram a partir da base de dados Pubmed e busca manual de referências dos artigos, buscando ECR 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 IDP. Todos os estudos incluídos em Lingman-Framme *et al.*, 2013 (41) foram também incluídos em Abolhassani *et al.*, 2012 (40). Deste modo, descreveremos aqui apenas as informações que foram reportadas de modo diferente e podem auxiliar na compreensão do benefício específico da IGH SC em uso domiciliar (ou autoadministração) sobre a IV em âmbito hospitalar. Desfechos reportados de forma similar nos dois não serão incluídos nesta seção (QVRS, níveis de IgG séria, taxa global de infecção, EA e custos).

Apenas 3 dos estudos (60,64,65) 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.

Um estudo (38), trouxe dados sobre não ter identificado diferenças nos perfis de eficácia e segurança em relação à técnica alternativa de autoadministração via SC por *push*, quando comparada com a via SC convencional, utilizando bomba de infusão. Este estudo, porém, conclui que os pacientes preferem a técnica com o método *push*, uma vez que este proporciona ainda mais liberdade, incluindo a possibilidade de escolha dentre pequenos volumes diários ou volumes maiores a cada semana.

Shabaninejad 2016 (42)

Shabaninejad *et al.*, 2016 (42), 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 IDP, tendo incluído coortes e ECR (num total de 24 artigos) obtidos através de 5 bases de dados. Seis destes estudos (66–71) não foram incluídos em Abolhassani *et al.*, 2012 (40) ou Ligman-Framme *et al.*, 2013 (41), 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. (42)

Para examinar o risco de EA, 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 EA (OR = 0,497; $p = 0,1$; IC 95%: 0,180–1,371). A análise específica para estudos reportando EA 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 IGH SC, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa. (43)

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 $0,64 \pm 2,94$). (66) 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. (71) 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. (67) 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. (68)

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

Tabela 8. Principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Abolhassani <i>et al.</i> 2012 (40)	Lingman-Framme <i>et al.</i> 2013 (41)	Shabaninejad <i>et al.</i> 2016 (42)
Desenho	Revisão sistemática com metanálise de ECR e estudos observacionais	Revisão sistemática de ECR e estudos observacionais	Revisão sistemática com metanálise de ECR e estudos observacionais
População	Pacientes com IDP sem outros limites	Pacientes com IDP sem outros limites	Pacientes acima de 12 anos com IDP
País onde estudo foi realizado	Diversos países	Diversos países	Diversos países
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
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
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
Nível de evidência/ Grau de recomendação	B/2A	B/2A	B/2A

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

CONFIDENCIAL

Este documento na íntegra ou em partes não deve ser utilizado, divulgado, publicado ou disseminado para outros fins que não este, sem o consentimento expresso da CSL Behring.

4.5.4 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 9 abaixo:

Tabela 9. 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 na literatura para dados econômicos

4.6.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 122 títulos foram localizados. Duas das revisões sistemáticas (40,41) 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 (41). Aplicando este racional, uma revisão sistemática e quatro avaliações econômicas individuais foram incluídas (Figura 5). Um artigo adicional brasileiro (72) 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.

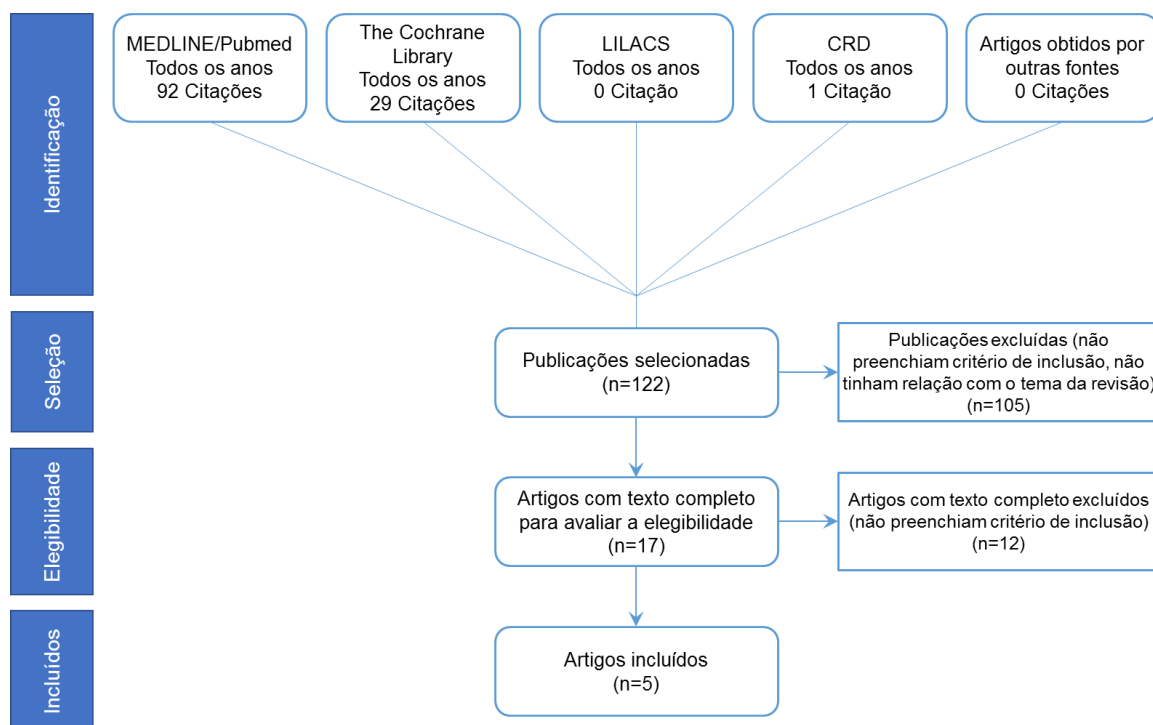


Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos (avaliações econômicas).

4.6.2 Descrição dos estudos selecionados

Lingman-Framme 2013 (41) - Revisão sistemática de avaliações econômicas

A revisão sistemática conduzida por Lingman-Framme *et al.*, 2013 (41), além de desfechos clínicos já mencionados e descritos anteriormente, também apresentou uma avaliação econômica para imunodeficiências primária e secundária. De acordo com o propósito deste parecer, apenas os dados para IDP foram discutidos. Cinco estudos de custo-minimização foram incluídos. Quatro destes concluíram que a reposição de IGH pela via SC levaria a economia considerável quando comparada com a reposição de IGH por via IV.

Um estudo de custo-minimização francês não encontrou economias significativas, entretanto, estudos de vida real indicam economia média de 25% com a substituição de IGH IV por IGH SC. Em um estudo canadense, a economia em um período de três anos, por paciente variou entre CAN 5.000 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. Estudos de campo, porém, não foram conduzidos 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.

O autor destaca um estudo (38), onde a abordagem de tratamento é feita por via SC utilizando o método alternativo de infusão *push*, que representa potencial impacto positivo nos custos de tratamento, uma vez que dispensa o uso de bombas de infusão (custo em torno de USD 2.000 a USD 3.000), as quais, por vezes, os pacientes necessitam até mais do que uma bomba para infundir todo o volume da dose estipulada em cada infusão. Adicionalmente, um estudo citado (73), descreve relevantes reduções de custos no orçamento da perspectiva do sistema de saúde canadense, destacado e melhor abordado no subitem 4.7.5 de outras evidências.

Igarashi 2014 (74)

Igarashi *et al.*, 2014 (74), realizaram 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)

CONFIDENCIAL

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

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 (75)

Perraudin *et al.*, 2016 (75), 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 de 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.

CONFIDENCIAL

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

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

Shabaninejad 2017 (76)

Shabaninejad *et al.*, 2017 (76), 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 Ig séricas, enquanto reduz os custos em USD 4.348. Além disso, a utilização da nova intervenção pode reduzir os EA 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 (77)

Fu *et al.*, 2018 (77), 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 IDP. Para isso foi conduzido um estudo prospectivo com

CONFIDENCIAL

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

duração de 12 meses. Foram incluídos 30 pacientes com IDP 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, relacionados ao medicamento Hizentra®, método *push* de infusão ou autoadministração.

4.7.1 Hagan 2010 (35)

Hagan *et al.*, 2010 (35), reportaram os resultados de tolerabilidade local em voluntários saudáveis de um estudo de fase I, assim como a eficácia e tolerabilidade de Hizentra® em pacientes com IDP de um estudo prospectivo, *open-label*, multicêntrico, braço único, de fase III.

O estudo de fase I incluiu 28 pacientes saudáveis, homens, com idade entre 18 e 45 anos. Considerou-se como critério de inclusão indivíduos com índice de massa corporal (IMC) de 21-27 Kg/m². Indivíduos foram excluídos no caso de evidência de qualquer

patologia clínica relevante. O objetivo do estudo foi comparar a tolerabilidade local de IgPro16 e Hizentra® com Vivaglobin®. A tolerabilidade local foi avaliada no início da infusão até 72 horas após o final da infusão. Eritema e edema foram avaliados utilizando uma escala de 5 pontos (0- sem eritema ou edema; 4- eritema ou edema grave). Coceira e calor local foram avaliados utilizando uma escala de 4 pontos (0- sem coceira ou calor; 3- coceira ou calor grave). Dor foi avaliada utilizando a Escala Visual Analógica (EVA) variando de 0 (sem dor) a 100 (dor insuportável).

A avaliação subjetiva da dor associada à perfusão baseada na escala EVA foi baixa. Ambos os valores de dor máxima e média da dor foram menores com Hizentra® comparado com Vivaglobin®. Diferenças no tratamento em relação à média da dor foram estatisticamente significativas para IgPro16 e Hizentra® comparado com Vivaglobin® ($p=0,0328$ e $p=0,0205$, respectivamente).

A maioria dos eventos de eritema foi classificado como “bem definido” ou “muito leve”. No geral, a intensidade do eritema foi menos grave com Hizentra® do que com Vivaglobin®. Coceira foi predominantemente leve. Em 15 das 112 avaliações (13%), os pacientes reportaram queimação local leve, sem diferença significativa entre IgPro16, Hizentra® e Vivaglobin®.

O estudo de fase III incluiu homens ou mulheres com idade entre 5 a 72 anos diagnosticados com imunodeficiência variável comum ou agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X. Pacientes receberam terapia intravenosa com IgG em intervalos regulares de 3 a 4 semanas por pelo menos três meses antes do início do estudo. O desfecho primário de eficácia avaliado foi a taxa anual de infecções bacterianas graves por paciente na população por intenção de tratar modificada (ITTM) compreendida por todos os indivíduos tratados com o medicamento de interesse durante o período de eficácia (início na semana 13). Desfechos secundários de eficácia incluíram a taxa de infecções bacterianas graves na ITT, número de episódios de infecções, número de dias perdidos no trabalho/escola/creche ou incapacidade de realizar atividades diárias normais, dias de hospitalização, uso de antibiótico, e níveis séricos mínimos de IgG.

Foram envolvidos 49 pacientes e 28 completaram o período de eficácia. Os pacientes receberam infusões semanais subcutâneas de Hizentra® durante um período de *wash-in/wash-out* de 12 semanas, seguido por um período de avaliação da eficácia de 12 meses. Em relação ao desfecho primário, nenhuma infecção bacteriana grave foi

CONFIDENCIAL

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

observada na população ITTM. A taxa anual de infecção bacteriana grave foi zero, (intervalo de confiança [IC]: 99% superior 0,132; Tabela 10).

Um total de 96 episódios de infecções não bacterianas grave foi observado em 31 (81,6%) dos pacientes, resultando em uma taxa anual de 2,76 episódios por paciente. A infecção mais comum foi sinusite (12 pacientes), seguida de nasofaringite (6 pacientes). Em relação aos dias de trabalho/escola perdidos, 31,6% dos pacientes perderam 71 dias (taxa anual de 2,06 dias por paciente). Vinte e sete pacientes (71,1%) perderam 1.668 dias com antibióticos para o tratamento de EA, profilaxia, ou condições médicas/cirúrgicas/concorrentes. O nível médio sérico de IgG foi de 12,5 g/L.

Tabela 10. Desfechos de eficácia primário e secundários (pacientes com IDP, população ITTM). Hagan, 2010. (35)

Desfecho de eficácia	Número (%) de pacientes	Número (taxa anual) de eventos/dia [IC]
No. total de pacientes/estudo dias	N=38	N=12.697 ^a
Infecção bacteriana grave [IC 99% superior]	0 (0)	0 (0) [0,132]
No. total de pacientes/estudo dias	N=38	N=12.697 ^a
Episódios de infecção (não séria) [IC 95%]	31 (81,6)	96 (2,76) [2,235–3,370]
No. total de pacientes/estudo dias	N=38	N=12.605 ^b
Dias perdidos de trabalho/escola	12 (31,6)	71 (2,06) ND
No. total de pacientes/estudo dias	N=38	N=12.605 ^b
Dias de hospitalização devido à infecção	1 (2,6)	7 (0,2) ND
No. total de pacientes/estudo dias	N=38	N=12.697 ^a
Dias com antibióticos para profilaxia ou tratamento da infecção	27 (71,1)	1.688 (48,5) ND

IDP: imunodeficiência primária; ITTM: intenção de tratar modificada; IC: intervalo de confiança; ND: não disponível.

^aNúmero total de dias no estudo.

^bNúmero total de dias dos diários dos pacientes.

Quarenta e cinco pacientes (91,8%) sofreram ao menos um EA, dos quais 25 (51,0%) foram possivelmente relacionados ao medicamento do estudo. O EA mais comum foi sinusite, seguido de cefaleia e nasofaringite (Tabela 11). Excluindo reações locais, 409

CONFIDENCIAL

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

EA foram reportados em 2.264 infusões administradas no estudo, resultando em uma taxa de 0,181 EA por perfusão, com 98 EA considerados relacionados ao medicamento. Noventa e nove por cento dos EA foram considerados leves a moderados. Nenhum EA grave foi reportado relacionado ao Hizentra®. Dois pacientes (4,1%) descontinuaram o estudo devido à ocorrência de EA.

Tabela 11. Eventos adversos mais comuns (apresentado por ≥5 pacientes com IDP; população ITT). Hagan, 2010. (35)

EA	Todos os eventos		Associado temporariamente (72h)	
	No. (%) de pacientes (n=49)	No. (taxa) de eventos (n=2.264)	No. (%) de pacientes (n=49)	No. (taxa) de eventos (n=2.264)
Qualquer EA	49 (100)	1.749 (0,773)	49 (100)	1.566 (0,692)
Reação no local da injeção	49 (100)	1.314 (0,580)	49 (100)	1.298 (0,573)
Sinusite	14 (28,6)	20 (0,009)	7 (14,3)	10 (0,004)
Cefaleia	13 (26,5)	40 (0,018)	12 (24,5)	32 (0,014)
Nasofaringite	11 (22,4)	15 (0,007)	8 (16,3)	8 (0,004)
Tosse	8 (16,3)	9 (0,004)	5 (10,2)	6 (0,003)
Diarreia	7 (14,3)	8 (0,004)	5 (10,2)	6 (0,003)
Bronquite	6 (12,2)	9 (0,004)	5 (10,2)	6 (0,003)
Fadiga	6 (12,2)	6 (0,003)	4 (8,2)	4 (0,002)
Contusão no local da injeção	5 (10,2)	19 (0,008)	5 (10,2)	18 (0,008)
Dor na coluna	5 (10,2)	11 (0,005)	4 (8,2)	5 (0,002)
Sinusite aguda	5 (10,2)	7 (0,003)	4 (8,2)	5 (0,002)
Náusea	5 (10,2)	5 (0,002)	4 (8,2)	4 (0,002)
Dor abdominal superior	5 (10,2)	5 (0,002)	3 (6,1)	3 (0,001)
Infecção do trato respiratório superior	5 (10,2)	6 (0,003)	3 (6,1)	3 (0,001)
Rash	5 (10,2)	7 (0,003)	2 (4,1)	3 (0,001)

IDP: imunodeficiência primária; EA: evento adverso; ITT: intenção de tratar.

CONFIDENCIAL

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

4.7.2 Jolles 2011 (34)

Apesar de ser parte das revisões sistemáticas conduzidas por Abolhassani *et al.*, 2012 (40) e Lingman-Framme *et al.*, 2013 (41), Jolles *et al.*, 2011 (34) realizaram um estudo *quasi* experimental, multicêntrico, *open-label*, de braço único, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança, especificamente de Hizentra® em pacientes com IDP durante o período de 40 semanas. Por isso optou-se por detalhá-lo nessa sessão.

Foram avaliados pacientes de ambos os sexos, com imunodeficiência variável comum, agamaglobulinemia autossômica recessiva (AR) ou agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, com idade variando de 2 a 65 anos. Como critério de inclusão, os pacientes deveriam estar fazendo reposição de Ig (SC ou IV) por pelo menos 3 semanas e no máximo 6 meses antes do início do estudo, com a dosagem variando entre 0,2 a 0,8 g/kg. Além disso, os pacientes deveriam ter documentado pelo menos 3 dosagens de níveis séricos de IgG ≥ 5 g/L. Assim, esses pacientes foram convidados a trocar o medicamento em uso para Hizentra®. Foram excluídos os pacientes que nunca fizeram reposição de Ig posteriormente a pesquisa com infecção séria no momento do recrutamento. Outros critérios de exclusão foram: doenças malignas do sistema linfático, alergias ou reações graves a imunoglobulinas e outros produtos sanguíneos associados com altas concentrações de anti-IgA, hiperprolinemia, hipoalbuminemia, enteropatias com perda de proteína, proteinúria significativa, estar fazendo tratamento com esteroides (oral ou parentérica, $\geq 0,15$ mg/kg/dia de prednisona equivalente) ou outros imunossupressores sistêmicos e qualquer condição capaz de interferir na avaliação. Foram excluídas também as mulheres grávidas, amamentando, ou planejando uma gravidez durante o curso do estudo. Participaram da pesquisa 51 pacientes.

Hizentra® foi administrado por via subcutânea no abdome, coxas e/ou lateral do quadril. O volume inicial por local de injeção foi limitado a 15 mL por paciente, com a possibilidade de o volume ser aumentado para até um máximo de 25 mL após a quarta infusão, dependendo da tolerabilidade. Pacientes em uso de Hizentra® poderiam continuar utilizando o volume por local de injeção que estavam acostumados desde que não excedesse a 25 mL. A taxa total não poderia exceder 25 mL/h durante o *wash-in/wash-out* e poderia ser aumentada até 35 mL/h durante o período de eficácia (entre 12 e 28 semanas), dependendo da tolerabilidade.

CONFIDENCIAL

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

O desfecho primário de eficácia foi avaliar os níveis séricos de IgG durante 6 semanas consecutivas no estado estacionário (antes das infusões 12 a 17) e comparar com as três medidas de IgG documentadas do tratamento anterior. Níveis de IgG séricos foram medidos após as dosagens 1, 4, 8, 12-17, 20 e a cada quarta infusão. Para desfechos secundários de eficácia foram incluídos infecções bacterianas sérias, número de episódios de infecção, número de dias ausentes do trabalho/escola/jardim de infância/creche ou incapazes de realizar atividades normais devido a infecções (foi utilizado o número de dias ausentes do trabalho/escola), número de dias de internação devido a infecções e uso de antibióticos para infecção em casos de profilaxia ou tratamento. Os desfechos relacionados à segurança foram coletados a partir do relato dos pacientes sobre EA.

O tratamento com Hizentra® resultou em níveis de IgG séricos comparáveis ou maior do que os alcançados com a terapia anterior, conforme apresentado na Tabela 12.

Tabela 12. Mediana dos níveis de IgG antes e durante o estudo. Jolles, 2011. (34)

	Níveis de IgG em g/L (N=46)	
	Média (DP)	Mediana (intervalo)
Pré-estudo ^a	7,49 (1,570)	7,02 (5,3 – 11,7)
Infusão 12 a 17	8,10 (1,443)	7,99 (5,1 – 12,4)
Infusão 12 a 41	8,10 (1,340)	8,09 (5,2 – 11,2)

^a Dados de dois pacientes foram perdidos; N: número de pacientes; DP: desvio padrão.

Antes do início do estudo, a média de IgG foi maior em pacientes previamente tratados com terapias subcutâneas (8,43 g/L) quando comparado com pacientes tratados previamente com terapias intravenosas (6,78 g/L). Assim, os níveis de IgG com Hizentra® foram semelhantes quando os pacientes utilizavam terapia subcutânea anteriormente e foram maiores (17,7%) quando comparado com pacientes que utilizavam terapia intravenosa na mesma dosagem. (Tabela 13)

CONFIDENCIAL

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

Tabela 13. Comparação da mediana dos níveis de IgG em pacientes tratados com terapia intravenosa ou subcutânea. Jolles, 2011. (34)

	Níveis de IgG em g/L	
	Intravenosa prévia (N=27)	Subcutânea prévia (N=19)
Pré-estudo		
Média (DP)	6,78 (1,329)	8,43 (1,375)
Mediana (intervalo)	6,48(5,26 – 11,71)	8,57 (5,36 – 10,30)
Infusão 12 - 17		
Média (DP)	7,98 (1,569)	8,27 (1,263)
Mediana (intervalo)	7,72 (6,0 – 12,4)	8,62 (5,1 – 10,3)
Infusão 12 - 41		
Média (DP)	7,94 (1,398)	8,33 (1,253)
Mediana (intervalo)	7,72 (5,9 – 11,2)	8,73 (5,2 – 10,2)

N: número de pacientes; DP: desvio padrão.

Hizentra® foi eficaz na manutenção da taxa de infecções em um nível baixo. Nenhuma infecção bacteriana séria foi observada durante o período de eficácia (taxa de 0 eventos/paciente/ano; limite de confiança [LC] 99% superior 0,192). Um paciente teve uma infecção bacteriana séria (pneumonia) comprovada por raios-X durante o período de *wash-in/wash-out* resultando em uma taxa de 0,03 eventos/paciente/ano para o pleno período de avaliação na população ITT (LC 99% superior 0,192).

Durante o período de eficácia, 36 pacientes (78,3%) apresentaram uma infecção (taxa de 5,18 infecções/paciente/ano, IC 95% 4,305 – 6,171). O tipo mais frequente de infecção foi tosse (16 eventos), seguido de infecção do trato respiratório superior e bronquite (15 eventos cada). Vinte pacientes (43,5%) faltaram ao trabalho/escola em um total de 198 dias e 4 pacientes (8,7%) foram hospitalizados devido a infecções em um total de 86 dias. Estes resultados são significativamente afetados pela inclusão de um único paciente, uma menina de 5 anos de idade que sofreu três EA graves, resultando em 71 dias de aulas perdidos e 63 dias de hospitalização. Dado essa experiência marcadamente diferente em relação a outros pacientes uma análise *post-*

CONFIDENCIAL

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

hoc foi conduzida excluindo os dados desta paciente. Os resultados desta análise demonstraram uma redução no número de todas as infecções 124-121, e na taxa de todas as infecções bacterianas 5,18-5,16 paciente/ano. Notavelmente, o número de dias de trabalho/escola e dias de internações não atendidas foi reduzido de 198-127 para 86-23, respectivamente, com a correspondente redução nas taxas de 8,00 para 5,25 dias/paciente/ano e 3,48-0,95 dias/paciente/ano, respectivamente (Tabela 14).

Trinta e dois pacientes (69,6%) foram tratados com antibióticos em 1.743 dias. Os antibióticos foram utilizados para profilaxia em 4 pacientes (8,7%; 297 dias), e para o tratamento de EA, em 29 pacientes (63,0%; 873 dias). Além disso, 7 pacientes (15,2%) foram tratados com antibióticos para realização de cirurgia ou outras condições em 691 dias. A duração média da utilização de antibióticos foi de 23 dias.

Tabela 14. Desfechos de eficácia secundários. Jolles 2011. (34).

Desfecho de eficácia ^a	Número (%) de pacientes	Número de eventos ou dias (taxa anual por paciente)
Infecção bacteriana séria [LC 99% superior]^d	0	0 (0) [0,192]
Todos os episódios de infecção [IC 95%]^d	36 (78,3)	124 (5,18) [4,305; 6,171]
	35 (76,1) ^b	121 (5,16) [4,285; 6,171] ^b
Dias perdidos (trabalho/escola)^c	20 (43,5)	198 (8,00)
	19 (41,3) ^b	127 (5,25) ^b
Dias hospitalizados devido à infecção^c	4 (8,7)	86 (3,48)
	3 (6,5) ^b	23 (0,95) ^b
Dias de uso de antibiótico para profilaxia ou tratamento de infecção^d	32 (69,6)	1.743 (72,75)
	31 (67,4) ^b	1.561 (66,62) ^b

IC: intervalo de confiança; LC: limite de confiança

^a Dados provenientes do período de eficácia (12-24 semanas). População com intenção de tratar (N=46);

^b Dados excluindo o paciente com pneumonia recorrente. O número total de dias no estudo nesta análise foi 8.552. O número total de dias de diários de pacientes nesta análise foi 8.833.

^c O número total de dias de diários de pacientes foi de 9.033.

^d Inclui infecções bacterianas sérias. O número total de dias no estudo foi de 8.745.

CONFIDENCIAL

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

Incluindo reações locais, 50 pacientes (98,0%) tiveram pelo menos um EA, e, em geral, ocorreram 527 EA em um total de 1.831 infusões, resultando em uma taxa de 0,288 EA por infusão. Excluindo reações locais, os EA mais comuns foram à infecção do trato respiratório e cefaleia. EA temporalmente associados (72h) ocorreram em 48 pacientes (94,1%). Um total de 324 EA foi relatado (0,177 EA/infusão), sendo as mais comuns, reações locais comuns, seguidas de cefaleia e infecções do trato respiratório (Tabela 15).

Tabela 15. Eventos adversos mais comuns. Jolles, 2011. (34)

Eventos adversos	Todos os eventos		Temporalmente associados (72h)	
	No. (%) de pacientes (N=51)	No. (taxa) de eventos (N=1.831)	No. (%) de pacientes (N=51)	No. (taxa) de eventos (N=1.831)
Qualquer evento adverso	50 (98,0)	527 (0,288)	48 (94,1)	324 (0,177)
Reação local	25 (49,0)	110 (0,060)	24 (47,1)	105 (0,057)
Bronquite	16 (31,4)	26 (0,014)	7 (13,7)	11 (0,006)
Pirexia	14 (27,5)	14 (0,008)	7 (13,7)	7 (0,004)
Cefaleia	13 (25,5)	54 (0,029)	9 (17,6)	20 (0,011)
Tosse	13 (25,5)	26 (0,014)	7 (13,7)	9 (0,005)
Infecção do trato respiratório superior	12 (23,5)	17 (0,009)	9 (17,6)	10 (0,005)
Nasofaringite	12 (23,5)	20 (0,011)	8 (15,7)	12 (0,007)
Diarreia	10 (19,6)	16 (0,009)	7 (13,7)	10 (0,005)
Sinusite	7 (13,7)	11 (0,006)	4 (7,8)	7 (0,004)
Rash	5 (9,8)	5 (0,003)	4 (7,8)	4 (0,002)
Prurido	4 (7,8)	14 (0,008)	4 (7,8)	13 (0,007)
Infecção do trato respiratório	4 (7,8)	5 (0,003)	3 (5,9)	3 (0,002)
Dor orofaringe	4 (7,8)	12 (0,007)	2 (3,9)	5 (0,003)
Vômito	4 (7,8)	5 (0,003)	2 (3,9)	2 (0,001)

CONFIDENCIAL

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

Em conclusão, a mudança na terapia intravenosa ou subcutânea para Hizentra® em dose equivalente a terapia anterior é eficaz para manter ou aumentar os níveis de IgG e na proteção de infecções em pacientes com IDP e é bem tolerada. A curta duração da perfusão e a falta de reações locais graves favorecem a autoadministração.

4.7.3 Borte 2011 (28)

Borte *et al.*, 2011 (28), realizaram um estudo de fase III, prospectivo, *open-label*, multicêntrico, de braço único para avaliar a eficácia e tolerabilidade de Hizentra® em substituição a terapia prévia com IGH SC ou IV em pacientes com IDP.

Os principais critérios de inclusão foram pacientes com IDP que receberam terapia estável com IGH IV em intervalos regulares de 3 ou 4 semanas, ou terapia com IGH SC semanal por pelo menos 6 meses antes do início do estudo, a uma dose mensal de 0,2 a 0,8 g/Kg de peso corporal, e níveis séricos de IgG ≥ 5 g/L documentados pelo menos 3 vezes. Pacientes que não receberam terapia de reposição de IgG previamente foram excluídos do estudo.

O desfecho primário do estudo foi avaliar os níveis séricos sustentados de IgG que foram alcançados com doses de IgG comparado com o tratamento de reposição anterior. Desfechos de eficácia secundários incluíram taxa de infecção bacteriana séria, número de episódios de infecção, número de dias perdidos de escola/dias incapaz de realizar atividades normais devido a infecções, número de dias de hospitalização e uso de antibióticos para profilaxia ou tratamento da infecção.

Foram envolvidos 23 pacientes pediátricos e 28 adultos. Dos pacientes pediátricos, 2 descontinuaram devido aos EA não relatados, e entre os pacientes adultos, 22 completaram o estudo.

No pré-estudo, a média individual dos níveis medianos de IgG em crianças foi de 6,94 g/L, e em adolescentes 7,99 g/L comparado com 7,81 g/L em adultos. A média individual dos níveis de IgG medida após as infusões 12 a 17 foi de 7,86 g/L em crianças e 7,91 g/L em adolescentes, comparado com 8,31 g/L em adultos (Tabela 16). Crianças obtiveram o maior aumento na média individual dos níveis de IgG do *baseline* para o final do estudo (13,3%), enquanto que a mudança em adolescentes e adultos foi pequena.

CONFIDENCIAL

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

Uma análise estatística *post hoc* da mudança do *baseline* nos níveis séricos de IgG confirmaram que os níveis foram mantidos em adolescentes e adultos, e aumentado em crianças. No período de eficácia do estudo (12 a 17 infusões) a média da mudança do *baseline* nos níveis de IgG foi mais evidente em crianças (0,920 g/L). O IC 95% para essa mudança (0,030- 1,500) sugere uma diferença significativa nos níveis de IgG do pré-estudo para os níveis alcançados durante o período de eficácia.

Hizentra® foi eficaz em manter a taxa de infecção em baixo nível. Nenhuma infecção bacteriana séria foi reportada durante o período de eficácia do estudo. A taxa anual de todas as infecções foi menor em crianças do que adultos (4,77 vs. 5,47 infecções por pacientes por ano). Oito crianças perderam 139 dias de escola, e três crianças passaram um total de 78 dias no hospital. Em comparação, 4 adolescentes perderam 5 dias de escola e nenhum foi hospitalizado, enquanto que 8 adultos perderam 54 dias de trabalho e um adulto passou 8 dias hospitalizado. Tratamento com antibiótico para profilaxia ou contra infecções foi prescrito para 11 crianças (442 dias) e um adolescente (1 dia).

Crianças e adolescentes sofreram 27 e 7 reações locais, respectivamente (0,040 e 0,035 eventos por infusão). Pacientes ou responsáveis avaliaram a tolerabilidade local como “muito boa” ou “boa” para 98,5% das infusões em crianças e 95,5% das infusões em adolescentes. Para os pacientes adultos a tolerabilidade local foi similar aos pacientes pediátricos (95,5% “muito boa” ou “boa”).

A taxa de EA geral foi similar entre todos os grupos de idade: 107 ocorreram durante 678 infusões em crianças, e 41 ocorreram durante 199 infusões em adolescentes, comparado com 269 durante 954 infusões em adultos. Nenhuma morte ocorreu durante o estudo, EA graves e descontinuação devido a EA foram relatados apenas por crianças.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 16. Desfecho de eficácia. Borte, 2011. (28)

Desfecho de eficácia	Crianças 2-11 anos n=17	Adolescentes 12-15 anos n=5	Adultos 16-64 anos n=24
Níveis mínimos de IgG			
Pré-estudo			
Média ± DP	6,94±1,223	7,99±1,946	7,81±1,666
Mediana (variação)	6,77 (5,3–10,1)	7,88 (5,4–10,3)	7,49 (5,3–11,7)
Infusões 12-17^a			
Média ± DP	7,86±1,720	7,91±1,432	8,31±1,250
Mediana (variação)	7,66 (5,1–12,4)	7,54 (6,2–9,5)	8,15 (6,3–10,9)
Infusões 12-41			
Média ± DP	7,78±1,510	8,14±1,390	8,32±1,211
Mediana (variação)	7,67 (5,2–11,2)	7,71 (6,7–9,9)	8,25 (6,4–10,8)
Infecções bacterianas sérias			
Número (%) de pacientes^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Número de eventos (taxa anual por paciente)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
[Limite de confiança superior a 99%]	[0,511]	[1,705]	[0,376]
	[0,543] ^d	ND	ND
Todas as infecções			
Número (%) de pacientes^b	15 (88,2)	3 (60,0)	18 (75,0)

Desfecho de eficácia	Crianças 2-11 anos n=17	Adolescentes 12-15 anos n=5	Adultos 16-64 anos n=24
Número de eventos (taxa anual por paciente)	43 (4,77) 40 (4,714) ^d	14 (5,18) ND	67 (5,47) ND
[IC 95%]	[3,452; 6,426] [3,368; 6,419] ^d	[2,833; 8,695] ND	[4,241; 6,949] ND
Dias perdidos de escola /dias incapaz de realizar atividades normais			
Número (%) pacientes^c	8 (47,1)	4 (80,0)	8 (33,3)
Número de dias (taxa anual por paciente)	139 (14,90) 68 (7,74) ^d	5 (1,79) ND	54 (4,28) ND
Dias de hospitalização devido à infecção			
Número (%) pacientes^c	3 (17,7)	0 (0)	1 (4,2)
Número de dias (taxa anual por paciente)	78 (8,36) 15 (1,71) ^d	0 (0) ND	8 (0,63) ND
Dias com antibióticos para profilaxia ou tratamento da infecção			
Número (%) pacientes^b	11 (64,7)	1 (20,0)	17 (70,8)
Número de dias (taxa anual por paciente)	442 (49,04) 260 (30,64) ^d	1 (0,37) ND	727 (59,38) ND

Com exceção dos níveis mínimos de IgG, os dados referem-se ao período de eficácia.

IC: intervalo de confiança; ND: não disponível; DP: desvio padrão.

^aDesfecho primário de eficácia.

^bNúmero total de dias no estudo foi 3.290 (crianças), 986 (adolescentes), e 4.469 (adultos).

^dFoi excluído os dados do paciente que sofria de pneumonia recorrente.

CONFIDENCIAL

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

4.7.4 Jones 2012 (78)

Jones, *et al.*, 2012 (78), realizaram um estudo de extensão (Hagan *et al.*, 2010, (35)) com o objetivo de avaliar a manutenção e sustentabilidade da QVRS em pacientes com IDP tratados em longo prazo com infusões subcutâneas de Hizentra®.

Foram envolvidos 21 pacientes, e 16 completaram o estudo. Os pacientes receberam infusões semanais ou duas vezes por semana de Hizentra®. O estudo de extensão foi conduzido entre junho de 2008 e junho de 2010. Dados de QVRS foram coletados a cada 12-60 semanas. Foram utilizados os seguintes instrumentos para avaliar a QVRS dos pacientes: *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form v2 (SF-36v2)*, *EuroQol 5D (EQ-5D)*, *The Life Quality Index (LQI)*, *The Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication v1.4 (14-item TSQM)* e um questionário específico para a terapia com IgG.

A maioria dos escores dos domínios do SF-36v2 estava de acordo com as normas dos Estados Unidos, com exceção do escore do domínio geral de saúde (com uma variação média do escore de 53,13 a 57,00 durante as visitas), com limite do IC 95% consistentemente abaixo da norma de 70,85. O escore do componente mental e do componente físico estava dentro do limite normativo (entre 41,12 e 53,69 para o componente mental e entre 41,67 e 56,31 para o componente físico; limite normativo: 50 para cada escala).

O EQ-5D teve escores médios variando de 0,81 a 0,89 durante as visitas, próximo do escore padrão dos EUA (0,87). Respostas subjetivas do LQI não indicaram baixos níveis de QV e mantiveram-se estável entre as semanas 1 e 60. A média dos escores dos domínios problemas relacionados à terapia e custos da terapia variaram de 77,3 a 92,3.

Os domínios de efetividade, EA e satisfação global do TSQM mostraram altos níveis de satisfação na semana 1 e 60, com escores médios de 74,7 a 88,3 durante as visitas. A escala do questionário específico para terapia IgG “impressões sobre a terapia atual”, nas semanas 1 e 60, obteve uma média no escore de 82,2 e 83,3, respectivamente, indicando uma tendência positiva para a atual terapia IgG. No domínio “impressões sobre a aplicação da terapia na própria residência”, nas semanas 1 e 60, mostrou uma média no escore de 88,9 e 86,9, respectivamente, indicando impressões positivas sobre a administração da terapia em casa.

CONFIDENCIAL

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

Os pacientes que participaram do estudo de extensão, dando continuidade ao tratamento com Hizentra® durante 72 semanas, apresentaram uma alta QV e satisfação com o tratamento.

4.7.5 Martin 2013 (73)

Apesar de ser parte da revisão sistemática conduzida Lingman-Framme *et al.*, 2013 (41), Martin *et al.*, 2013 (73), avaliaram especificamente os benefícios econômicos do método *push* (IGH SC) em relação ao tratamento com IGH IV para pacientes com IDP. Por isso optou-se por detalhá-lo nessa sessão.

Foi considerada a perspectiva do sistema de saúde canadense, dentro do contexto do programa de autoadministração (infusão em casa) para adultos, da província da Colúmbia Britânica.

Um modelo de custo-minimização de três anos demonstrou que o tratamento com IGH SC *push* reduziu os custos para o sistema na ordem de CAD 5.736/paciente ao longo dos 3 anos, principalmente pelo menor uso de profissionais do hospital.

Este valor variou entre CAD 5.035 e CAD 8.739 dependendo da modalidade da terapia de IGH IV. Assumindo que 50% dos pacientes que recebiam IGH IV mudassem para o IGH SC *push*, o modelo de impacto orçamentário estimou uma economia de custos nos primeiros 3 anos na ordem de CAD 1,308 milhão ou 37% do orçamento com pessoal e suprimentos. Estes números variaram entre CAD 1,148 milhões e CAD 2,454 milhões (36 e 42%) de acordo com as diferentes modalidades de terapia IGH IV. Caso 75% dos pacientes mudassem para o esquema IGH SC *push*, as reduções de custos poderiam atingir CAD 1,962 milhão ou 56% do orçamento total.

O estudo demonstra que, da perspectiva do sistema de saúde, o tratamento com IGH SC *push* foi menos custoso do que o tratamento com IGH IV em ambiente hospitalar para terapia de reposição de imunoglobulinas em pacientes adultos com IDP no contexto canadense.

4.7.6 Shapiro 2013b (79)

Shapiro e colaboradores desenvolveram um estudo de coorte retrospectivo para avaliar a eficácia e tolerabilidade da técnica de infusão de rápida aplicação. (79)

Foram avaliados pacientes com IDP através de seus prontuários médicos. Os critérios de elegibilidade foram: pacientes que nunca fizeram uso de terapia de reposição de Ig ou que estivessem trocando de terapia intravenosa para subcutânea (16% - Vivaglobin® ou 20% - Hizentra®). A decisão de trocar de terapia foi tomada pelo próprio paciente devido à facilidade de aplicação oferecida pela terapia subcutânea. Além disso, o paciente também escolhia a forma de aplicação da terapia subcutânea: bomba de infusão portátil (n=60) ou infusão rápida (n=113).

Os desfechos de eficácia foram avaliados através da dosagem sérica de IgG. Desfechos de segurança foram avaliados através dos relatos dos pacientes sobre EA.

A média mensal da dose de terapia subcutânea foi ligeiramente menor entre os pacientes que aplicaram o medicamento pela bomba de infusão portátil quando comparados com os pacientes que optaram pela infusão rápida (0,55 vs. 0,59 g/kg/mês), respectivamente. Além disso, os níveis de IgG sérico foram maiores durante a infusão rápida quando comparado com a bomba de infusão portátil, como apresentado na Figura 6.

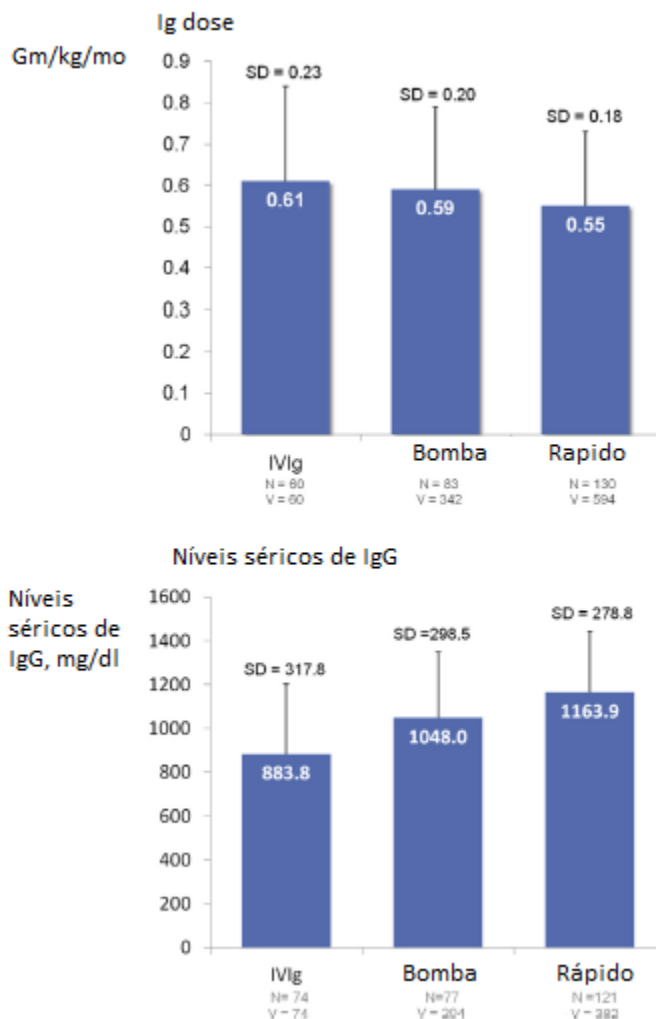


Figura 6. Dosagem de Ig e níveis séricos de IgG após utilização da terapia de reposição de imunoglobulina pelo método de bomba de infusão portátil e infusão rápida. Shapiro, 2013. (79)

A média mensal de um grama por quilo foi semelhante, independentemente do medicamento utilizado (Vivaglobin® ou Hizentra®) sendo a dosagem média de 0,57 vs. 0,54 g/kg/mês, respectivamente. Como esperado, o uso de Hizentra® foi relacionado ao menor volume de utilização do medicamento quando comparado com o Vivaglobin® (51,0 vs. 41,7 mL). Tal vantagem se traduz em menor necessidade de aplicação do medicamento (2,0 vs. 2,8 dias). O número de locais de infusão por dosagem foi semelhante entre os dois medicamentos avaliados, Hizentra® (1,4) e Vivaglobin® (1,5).

CONFIDENCIAL

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

A taxa de EA foi menor com Vivaglobin® (13,8% das visitas) em comparação com Hizentra® (18,0% das visitas).

Em relação aos EA, o perfil de segurança se mostrou melhor entre os pacientes que optaram pelo método de infusão rápida (Tabela 17).

Tabela 17. Frequência de eventos adversos. Shapiro 2013. (79)

Eventos adversos	No. (%) de consultas em que os eventos adversos foram relatados	
	Bomba de infusão portátil N=386 consultas	Infusão rápida subcutânea N=659 consultas
Qualquer evento adverso	80 (20,7)	103 (15,6)
Reação local	68 (17,6)	90 (13,7)
Cefaleia	4 (1,0)	5 (0,8)
Rash	2 (0,5)	3 (0,5)
Outras	7 (1,8) ^a	7 (1,1) ^b

^aIncluiu vazamento em torno da agulha, dificuldades técnicas, níveis de energia variáveis e escurecimento da pele ao redor do local de perfusão.

^bIncluiu desconforto no local da infusão, urticária leve, fadiga e dor no maxilar.

Esta ampla revisão de prontuários sugere que a reposição de Ig utilizando uma técnica de infusão rápida pode ser realizada de forma segura e ágil com um elevado grau de aceitabilidade. A preferência do paciente por essa opção de administração do medicamento aumenta o potencial de satisfação com o tratamento e capacitação do paciente, contribuindo para aumentar e manter altos níveis de adesão ao medicamento.

4.7.7 Shapiro 2013a (70)

Shapiro e colaboradores realizaram um estudo de coorte retrospectivo para avaliar a eficácia e tolerabilidade da terapia de reposição de Ig via subcutânea por dois métodos, bomba de infusão portátil ou infusão de rápida, em pacientes obesos com IDP. (70)

Os critérios de elegibilidade foram: pacientes que nunca fizeram uso de terapia de reposição de Ig ou que estivessem trocando de terapia intravenosa para subcutânea (16% - Vivaglobin® ou 20% - Hizentra®). A decisão de trocar de terapia foi tomada pelo

próprio paciente devido à facilidade de aplicação oferecida pela terapia subcutânea. Foram selecionados 173 pacientes, dentre os quais, 40 eram obesos.

Os desfechos de eficácia foram avaliados através da dosagem sérica de IgG, e os desfechos de segurança foram avaliados através dos relatos dos pacientes sobre EA.

O uso de Hizentra® foi associado com uma redução acentuada do número de dias de dosagem semanal em obesos e não obesos quando comparado com Vivaglobin®. Entre os pacientes obesos, a média do número de locais usado por sessão de infusão foi menor com Hizentra® do que com Vivaglobin®. O volume médio por local de perfusão foi semelhante para pacientes obesos e não obesos com ambos os medicamentos. No entanto, entre os pacientes obesos, o volume médio por infusão local foi de aproximadamente um terço superior ao usar Hizentra® quando comparado com Vivaglobin® (23,1 vs. 15,7 ml). Um volume máximo de injeção de 60 ml foi relatado no grupo de não obesos e 50 ml no grupo de obesos.

Este fenômeno foi particularmente robusto entre os obesos. No entanto, a relação entre a dosagem do medicamento e níveis séricos de IgG ajustado pelo peso do paciente não mostrou estar relacionada com o baixo ou alto índice de IMC. Análise através de um modelo de regressão confirmou essa evidência ($p=0,5379$), conforme apresentado na Figura 7.

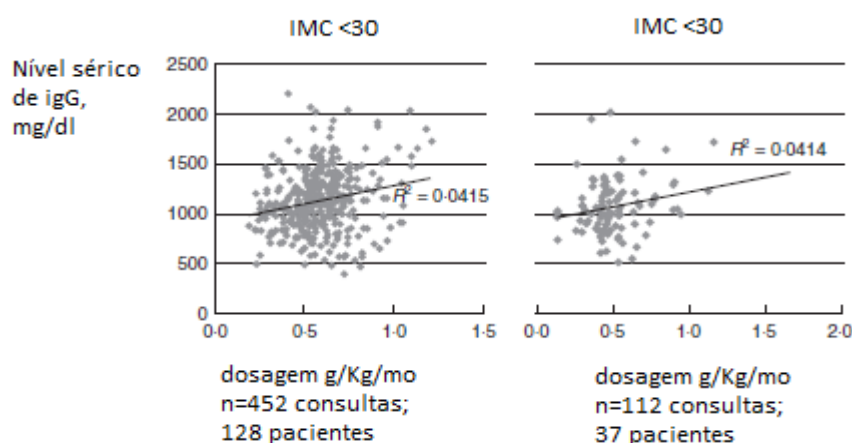


Figura 7. Gráfico ilustrando a resposta dos níveis séricos de IgG de acordo com a dosagem para pacientes com IMC menor que 30 e maior que 30. Shapiro 2013. (70)

Não houve diferença em relação à forma de aplicação da medicação. A frequência de EA foi baixa, sendo a maioria reações locais no local da infusão (Tabela 18).

CONFIDENCIAL

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

Tabela 18. Frequência de eventos adversos por IMC. Shapiro 2013. (70)

Eventos adversos, número de consultas (%)	IMC <30 kg/m ² 899 consultas	IMC 30+ kg/m ² 241 consultas
Qualquer evento adverso†	158 (17,6)	38 (15,8)
Reação local	135 (15,6)	31 (12,9)
Cefaleia	3 (0,3)	6 (2,5)
Rash	4 (0,4)	2 (0,8)
Desordens gastrointestinais	2 (0,2)	0 (0,0)
Outros	15 (1,7)	2 (0,8)

IMC: índice de massa corporal.

†Mais de um evento adverso pode ter sido relatado em uma consulta.

A formulação de Hizentra® permite a dosagem mais eficiente da reposição de IGH, o que pode ser particularmente vantajoso em pacientes obesos que requerem maior dosagem absoluta. As duas técnicas de administração são viáveis entre esses pacientes sem diferenças substanciais mensuráveis tanto de eficácia como de segurança.

4.7.8 Shapiro 2013c (80)

Shapiro e colaboradores realizaram um estudo de coorte retrospectivo para avaliar a eficácia e tolerabilidade da terapia de reposição de Ig via subcutânea por dois métodos, bomba de infusão portátil ou infusão rápida, em pacientes pediátricos com IDP. (80)

Os critérios de elegibilidade foram: pacientes que nunca fizeram uso de terapia de reposição de Ig ou que estivessem trocando de terapia intravenosa para subcutânea (16% - Vivaglobin® ou 20% - Hizentra®). A decisão de trocar de terapia foi tomada pelo próprio paciente devido à facilidade de aplicação oferecida pela terapia subcutânea. Nessa análise específica, foram avaliados 96 pacientes com idade inferior ou igual a 18 anos.

CONFIDENCIAL

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

Os desfechos de eficácia foram avaliados através da dosagem sérica de IgG, e os desfechos de segurança foram avaliados através dos relatos dos pacientes sobre os EA.

Os níveis séricos de IgG foram 17,8% maiores com a infusão rápida quando comparado com a bomba de infusão portátil (Figura 8).

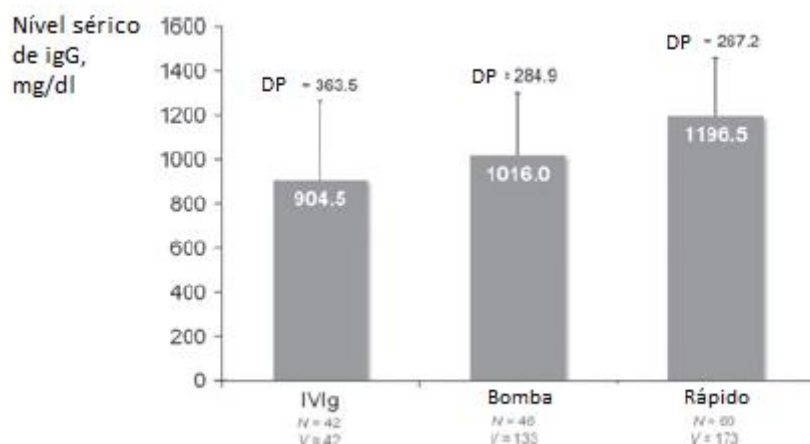


Figura 8. Nível sérico de IgG por tipo de infusão em pacientes pediátricos. Shapiro 2013. (80)

A dose média mensal reportada por consulta mostrou semelhança entre Vivaglobin® e Hizentra®, respectivamente (0,57 e 0,55 g/kg/mês). O uso de Hizentra® aumentou a eficácia permitindo um menor volume semanal do medicamento e menos dias de aplicação por semana. O volume do medicamento utilizado aumentou conforme a idade dos pacientes. No entanto, a tendência geral de volumes mais baixos e menos dias de aplicação foi mantida dentro de cada faixa etária com a utilização de Hizentra® (Tabela 19).

CONFIDENCIAL

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

Tabela 19. Volume e dose semanal de Vivaglobin® e Hizentra®, por categorias de idade. Shapiro, 2013. (80)

	Vivaglobin® 16%	Hizentra® 20%
Volume por semana, mL, média, DP		
<2 anos	7,9 (3,9)	7,5 (6,1)
2 a <10 anos	21,5 (9,7)	17,6 (7,4)
10 a 18 anos	49,7 (15,2)	32,3 (12,1)
Dias por semana, média		
<2 anos	1,9	1
2 a <10 anos	2,2	1,5
10 a 18 anos	2,6	1,6

DP: desvio padrão.

Em geral, as taxas de EA foram consideradas baixas entre os pacientes pediátricos (15,8%) e menos frequentes quando comparados com pacientes adultos (18,8%). A maioria dos EA reportados foram reações no local da infusão. A frequência dos EA foi menor entre os pacientes que optaram pelo método de infusão rápido quando comparado ao método por bomba de infusão portátil; 87% menor em pacientes menores de 2 anos; 50% menor em pacientes entre 2 e 10 anos e 23% menor em pacientes entre 10 e 18 anos. Apenas 3 pacientes descontinuaram o tratamento.

Em conclusão, infusão rápida como método de reposição de Ig é uma alternativa segura e conveniente para administração de Ig em crianças, oferecendo mais autocontrole e independência ao paciente.

4.7.9 Jolles 2014 (81)

Jolles e colaboradores (81) realizaram um estudo de extensão de dois estudos pivotais realizados nos Estados Unidos (35) e Europa (34) para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade em longo prazo de Hizentra® em pacientes com IDP.

Os pacientes envolvidos nos dois estudos precedentes foram convidados a participar do estudo de extensão. Doses iniciais de Hizentra® foram as mesmas da última dose

CONFIDENCIAL

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

que cada indivíduo recebeu no estudo pivotal precedente (116,0 mg/kg na Europa e 193,2 mg/Kg nos Estados Unidos) e poderiam ser ajustadas $\pm 5\%$ se a indicação médica ou o peso do indivíduo variasse, em qualquer momento do estudo. Os pacientes foram tratados por 87 semanas nos Estados Unidos e 148 semanas na Europa. A taxa anual de infecções bacterianas sérias foi avaliada em ambos os estudos. Desfechos de eficácia adicionais incluíram: níveis séricos de IgG, número de episódios de infecção, número de dias perdidos de trabalho/escola/creche ou incapacidade de realizar as atividades normais diárias, número de dias de hospitalização relacionada à infecção, e número de dias em uso de antibióticos.

No estudo europeu, 40 de 43 pacientes que completaram o estudo pivotal foram envolvidos e tratados com Hizentra® para análise de eficácia. No estudo de extensão americano, 21 dos 28 pacientes que completaram o estudo pivotal foram incluídos.

No estudo de extensão europeu, foram reportadas 5 infecções bacterianas sérias com uma taxa anual de 0,05 infecções por paciente. Todas as infecções foram pneumonia bacteriana e requereram hospitalização. Trinta e oito pacientes (95%) apresentaram pelo menos uma infecção durante o estudo, resultando em uma taxa anual de infecção de 3,33 infecções/paciente/ano (Tabela 20). Sete indivíduos foram hospitalizados devido à infecção, totalizando 110 dias (taxa anual 6,77 dias/indivíduo). Níveis de IgG foram medidos após cada infusão a cada 6 meses por 42 meses e a média dos valores variaram de 7,5 a 8,8 g/L. A média dos valores medianos individuais de IgG foi de 7,97 g/L.

Em relação aos resultados de segurança do estudo de extensão europeu, 73,1% dos EA foram considerados leves e 24,7% moderados. Oito indivíduos (20%) apresentaram EA que foram considerados pelo avaliador como relacionados ao tratamento. No geral, 506 EA foram reportados entre um total de 5.405 infusões, resultando em uma taxa de EA de 9,4% por infusão. Ocorreram 18 EA graves durante o tempo de extensão do estudo e nenhum desses foi considerado relacionado ao medicamento de estudo.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 20. Desfechos de eficácia, incluindo infecções ocorridas em ≥10% dos indivíduos. Jolles, 2014. (81)

Desfecho	Estudo EU População AT (N=40)		Estudo EUA População ITT (N=21)	
	Número (%) de indivíduos	Número de eventos ou dias (taxa anual por indivíduo)	Número (%) de indivíduos	Número de eventos ou dias (taxa anual por indivíduo)
Infecções bacterianas sérias^a [LC 99% superior]	5 (12,5)	5 (0,048) [0,1252]	2 (9,5)	2 (0,06) [0,257]
Todos os episódios de infecção^a [IC 95%]	38 (95,0)	349 (3,33) [2,993–3,703]	20 (95,2)	78 (2,38) [1,883–2,973]
Bronquite	21 (52,5)	51 (0,487)	5 (23,8)	7 (0,21)
Infecção do trato respiratório superior	18 (45,0)	49 (0,468)	6 (28,6)	6 (0,18)
Sinusite	13 (32,5)	31 (0,296)	13 (61,9)	23 (0,70)
Tosse	8 (20,0)	26 (0,248)	0	0
Nasofaringite	12 (30,0)	19 (0,182)	4 (19,0)	5 (0,15)
Rinite	9 (22,5)	15 (0,143)	0	0
Infecção febril	6 (15,0)	10 (0,096)	0	0
Faringite	5 (12,5)	10 (0,096)	2 (9,5)	2 (0,06)

CONFIDENCIAL

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

Desfecho	Estudo EU População AT (N=40)		Estudo EUA População ITT (N=21)	
	Número (%) de indivíduos	Número de eventos ou dias (taxa anual por indivíduo)	Número (%) de indivíduos	Número de eventos ou dias (taxa anual por indivíduo)
Sinusite aguda	5 (12,5)	5 (0,048)	0	0
Pneumonia bacteriana	5 (12,5)	5 (0,048)	0	0
Infecção viral do trato respiratório superior	4 (10,0)	5 (0,048)	2 (9,5)	2 (0,06)
Influenza	4 (10,0)	4 (0,038)	1 (4,8)	1 (0,03)
Infecção viral	4 (10,0)	4 (0,038)	2 (9,5)	4 (0,12)
Dias perdidos de trabalho/escola/creche ou dias incapaz de realizar atividades diárias devido a infecções	27 (67,5)	706 (6,77)	9 (49,2)	140 (4,28)
Dias de hospitalização devido à infecção	7 (17,5)	110 (1,06)	2 (9,5)	18 (0,55)
Dias em uso de antibióticos para profilaxia ou tratamento de infecções	36 (90,0)	7.551 (72,13)	19 (90,5)	2.746 (83,87)
Concentração sérica de IgG, média (DP), g/L	7,97 (1,17)		11,98 (3,65)	

EU: Europa; EUA: Estados Unidos; AT: toda população tratada; ITT: intenção de tratar; LC: limite de confiança; IC: intervalo de confiança; DP: desvio padrão.

^a O número total de dias no estudo europeu foi de 38.208 e no estudo americano foi de 11.950.

CONFIDENCIAL

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

Os resultados de eficácia do estudo de extensão americano mostraram uma taxa anual de infecções por indivíduo de 0,06 (2 infecções bacterianas sérias reportadas por 2 indivíduos). Durante o período de estudo, 20 (95,2%) pacientes apresentaram no mínimo uma infecção, levando a uma taxa anual de infecção de 2,38 infecções/indivíduo/ano. Nove pacientes (42,9%) perderam um total de 140 dias de trabalho/escola devido à infecção (taxa anual de 4,28 dias/indivíduo). Dois indivíduos foram hospitalizados, totalizando 18 dias (taxa anual de 0,55 dias/indivíduo). Níveis de IgG foram medidos após cada infusão a cada 24 semanas por 96 semanas, com valores médios variando de 11,7 a 12,8 g/L. A média dos valores medianos individuais de IgG foi de 11,98 g/L.

Os EA do estudo americano foram considerados leves (87%) ou moderados (11,5%), e 100% dos pacientes apresentaram pelo menos um EA. No geral, 1.147 EA foram reportados em um total de 1.735 infusões, resultando em uma taxa de EA de 62% por infusão. Excluindo reações locais, 47,6% dos pacientes apresentaram EA relacionados ao tratamento. Cinco EA sérios foram reportados, e nenhum foi considerado relacionado ao tratamento.

4.7.10 Kanegane 2014 (71)

Apesar de ser parte da revisão sistemática conduzida Shabaninejad *et al.*, 2016 (42), Kanegane *et al.*, 2014 (71) realizaram um estudo *quasi* experimental, multicêntrico, *open-label*, de braço único, com o objetivo de avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança, especificamente, de Hizentra® em pacientes com IDP. Por isso optou-se por detalhá-lo nessa sessão.

Foram avaliados pacientes adultos e pediátricos de até 75 anos. Como critérios de inclusão, os pacientes deveriam estar em terapia com IGH IV há pelo menos três semanas do início da pesquisa ou ter recebido o mínimo de três doses do medicamento na dosagem de 4-5g/L. Foi excluído da pesquisa todo paciente com sistema imunológico deficiente que não fosse devido à IDP. Foram elegíveis 25 pacientes os quais foram convidados a trocar a IGH IV por Hizentra®. O estudo teve duração de 41 semanas, as quais, da semana 1 até a semana 13 foi considerado o período de *wash-in/wash-out*; da semana 13 até 25 foi considerado o período de avaliação da eficácia de Hizentra® e por

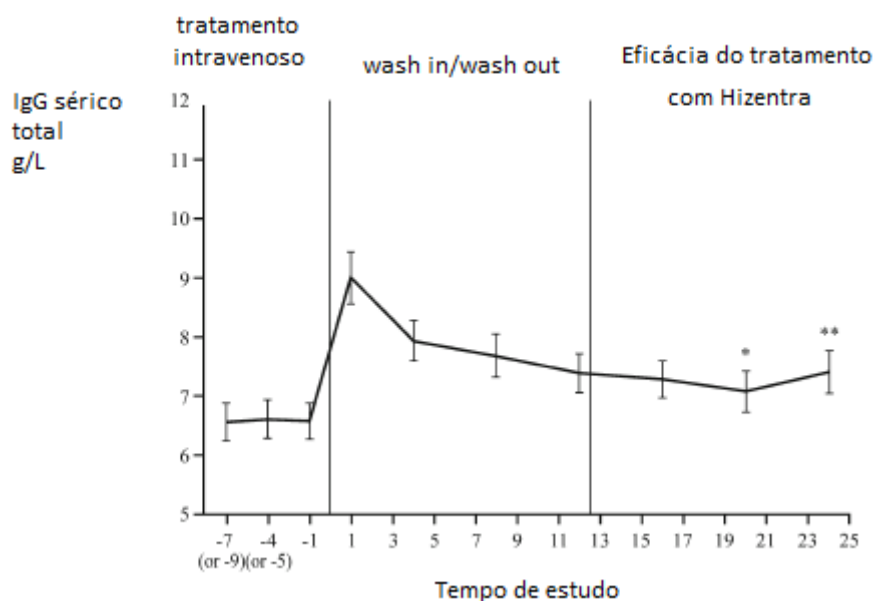
CONFIDENCIAL

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

fim, da semana 25 até a semana 41 foi considerado o período de avaliação da segurança do medicamento.

O desfecho primário de eficácia foi realizado através da média geométrica (GMR) de IgG sérico total durante o tratamento com Hizentra® no período de eficácia em comparação a mesma medida durante o tratamento com a IGH IV. Os desfechos de eficácia secundários incluíram taxa de infecção bacteriana séria, infecções sérias e não sérias. Dias perdidos de trabalho/escola, duração do uso de antibióticos e hospitalização devido à infecção também foram avaliados. Desfechos de segurança incluíram número, taxa, severidade e relato de qualquer EA.

O objetivo primário do estudo foi alcançado, com a GMR dos níveis mínimos de IgG no soro após a troca de terapia intravenosa para terapia subcutânea próxima de um, com o IC dentro do limite aceitável de 0,80 a 1,25 (foi 1,09 nos pacientes que receberam pelo menos seis doses [IC 95%: 1,06-1,13]). A média (DP) de IgG aumentou ligeiramente de 6,53 (1,40) g/L durante a terapia intravenosa para 7,15 (1,51) g/L durante o período de eficácia em que foi avaliado o Hizentra®, conforme observado na Figura 9.



CONFIDENCIAL

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

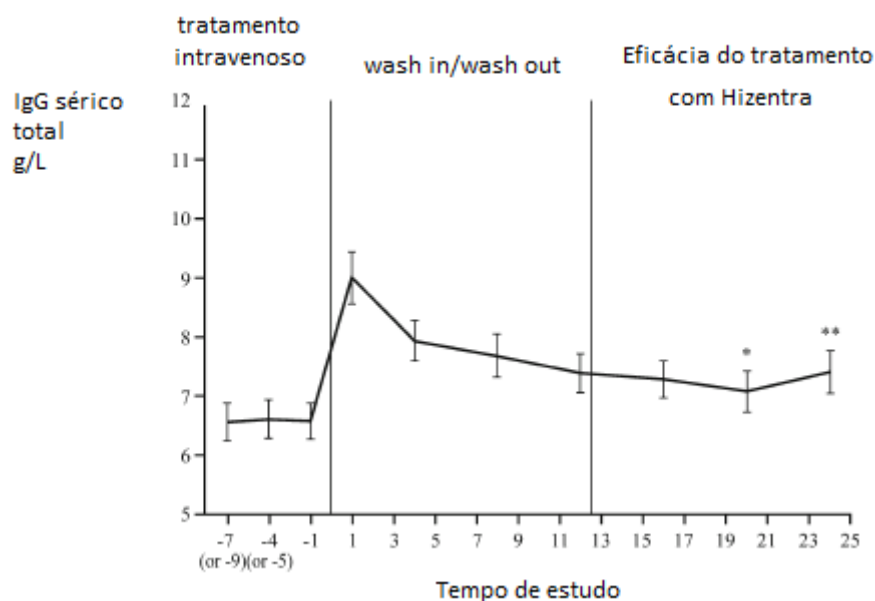


Figura 9. Níveis séricos de IgG ao longo do período de estudo. Kanegane, 2014. (71)

Não foi relatada nenhuma infecção bacteriana séria em qualquer momento durante o estudo. As taxas de infecção foram mantidas a um nível baixo durante o período de eficácia, com 11 pacientes (52,4%) apresentando infecção (taxa anualizada de 2,98 infecções por paciente/ano). Sete pacientes (33,3%) perderam um total de 19 dias de escola/trabalho/jardim de infância devido à infecção (3,48 dias por paciente/ano). Um paciente (4,8%) foi hospitalizado durante o período de eficácia de terapia subcutânea devido à infecção bacteriana de severidade moderada, por um total de três dias (0,55 dias de internação por paciente/ano). Um total de 16 pacientes (76,2%) foi tratado com antibióticos em 844 dias durante o período de eficácia da terapia subcutânea, resultando numa taxa anual de 167,42 dias de uso de antibiótico por paciente/ano. Os antibióticos foram utilizados tanto para tratamento de EA (10 pacientes [47,6%]) e para a profilaxia (5 pacientes [23,8%]) (

CONFIDENCIAL

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

Tabela 21).

CONFIDENCIAL

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

Tabela 21. Eventos adversos mais comumente relatados durante o período completo de tratamento com imunoglobulina subcutânea pôr termo preferido. Kaneganem, 2014. (71)

Termo preferido	Pelo menos possivelmente relacionados		Eventos pelo menos possivelmente relacionados e temporalmente associados (72 h)	
	Número de pacientes (%)	Número de eventos (taxa por infusão)	Número de pacientes (%)	Número de eventos (taxa por infusão)
Número total de pacientes ou infusões	25	584	25	584
Qualquer termo preferido	21 (84,0)	175 (0,300)	21 (84,0)	170 (0,291)
Reações locais^a	20 (80,0)	160 (0,274)	20 (80,0)	156 (0,267)
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	2 (8,0)	9 (0,015)	2 (8,0)	9 (0,015)
Desordens gastrointestinais	1 (4,0)	1 (0,002)	1 (4,0)	1 (0,002)
Investigações	1 (4,0)	1 (0,002)	0 (0,0)	0 (0,000)
Desordens vasculares	1 (4,0)	1 (0,002)	1 (4,0)	1 (0,002)

^a baseado em 16 termos preferidos do MedDRA.

O tratamento semanal com Hizentra® foi eficaz em pacientes pediátricos e adultos com IDP. O tratamento foi bem tolerado e demonstrou um perfil de risco-benefício altamente favorável.

4.7.11 Koterba 2014 (82)

Koterba *et al.*, 2014 (82), realizaram um estudo retrospectivo para avaliar a eficácia e segurança do início terapêutico de IGH SC 16% (Vivaglobin®) e 20% (Hizentra®) em pacientes idosos com IDP ou imunodeficiência secundárias (IDS) sem tratamento prévio ou recente de Ig IV.

Dados de 13 pacientes (média de idade: 70 anos; pacientes com idade entre 61 e 83 anos) com deficiência em anticorpos e *naïves* no tratamento com Ig foram analisados.

CONFIDENCIAL

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

IGH SC 16% ou 20% foram administrados duas vezes por semana (100 mg/kg) durante 2 semanas, seguido de administrações semanais únicas (100 mg/kg).

O nível médio de IgG previamente ao tratamento foi 460mg/dl. Nos meses 1, 3 e 6 após a iniciação da terapia com IGH SC, a média dos níveis séricos de IgG foi 852, 907 e 943 mg/dl, respectivamente.

As doses não sofreram alterações durante os 6 meses de acompanhamento. Todos os pacientes continuam no tratamento com IGH SC (mediana de 44 meses). Um paciente apresentou um quadro clínico de sepse relacionada com o tratamento 3 meses após o início da terapia IGH SC. Nenhuma outra infecção bacteriana severa (SBI) foi reportada.

O estudo concluiu que o tratamento IGH SC duplicando a dose de manutenção durante 2 semanas pode ser eficaz e bem tolerado para pacientes com deficiências de anticorpos que exigem substituição Ig, especialmente entre pacientes idosos.

4.7.12 Carmo 2015 (72)

Carmo *et al.*, 2015 (72), avaliaram os custos e os aspectos socioeconômicos da terapia de reposição de Ig 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

CONFIDENCIAL

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

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.

CONFIDENCIAL

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

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com diretrizes nacionais e internacionais, para pacientes com IDP vinculadas à deficiência de anticorpos, a recomendação é de que se faça o tratamento com a reposição de Ig, uma vez que esta terapia já é consolidada no tratamento de pacientes pediátricos e adultos, sendo efetiva e segura. Na atualidade, os pacientes brasileiros que necessitam desse tratamento, particularmente os que utilizam serviços médicos através da SSS, contam, na grande maioria dos casos, com os esquemas terapêuticos baseados em IGH IV, dependentes da administração hospitalar, por suas características naturais, procedimentais e também pelas questões de segurança envolvidas com drogas que utilizam essa via de administração.

O desenvolvimento e aprimoramento das Ig já acontece desde pelo menos meados dos anos 2000, quando a via SC se tornou disponível e passou a ser estudada, gerando relevantes dados e evidências sobre sua eficácia e segurança, baseados em ensaios clínicos e estudos observacionais. Nos últimos anos, pode-se observar uma compilação dos resultados desses estudos que compararam o uso de IGH SC com IGH IV, uma vez que revisões sistemáticas apresentaram dados onde as eficácias de ambas vias são semelhantes, e a via SC proporcionou a obtenção de níveis de IgG sérica e redução de taxa de infecções graves tão favoráveis quanto a via IV, com a distinção de que alguns estudos apontam para um maior benefício com o tratamento de reposição por via SC, como por exemplo a ausência de efeito *wear off* (seja referindo-se a perda de eficácia ao final de um ciclo, antes de nova infusão, seja em referência ao aparecimento de certos sinais ou sintomas como a fadiga).

Além disso, as evidências atualmente disponíveis apontam para resultados favoráveis para o tratamento de reposição com IGH SC no que se refere à QVRS, satisfação com o tratamento e perda de produtividade. A maior comodidade, flexibilidade, menor comprometimento do tempo do paciente e cuidadores (quando aplicável), menos incidência de dor e desconforto proporcionadas pela via SC e ainda otimizadas pela possibilidade da autoadministração em método *push*, vem colocando esta via em condição preferencial por parte dos pacientes, que também relatam menos dias

CONFIDENCIAL

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

afastados de suas atividades laborais ou escolares, bem como redução de custos, quando a via de reposição de IGH é trocada de IV para SC.

Adicionalmente, a autoadministração em método de administração manual rápida (*push*) (exclusivamente possível para Hizentra®) demonstrou potencial em redução de custos gerados ao sistema, uma vez que o tratamento desta forma dispensa a necessidade de recursos e materiais adicionais presentes na via IV e até em algumas formas de tratamento da própria via SC que demandam mais preparo, recursos e materiais, sendo que a necessidade de ida à serviço ambulatorial ou hospitalar pode ser mantida, reduzindo, portanto, os benefícios relacionadas à QVRS e afins.

Em relação à segurança comparativa entre as duas vias, foi possível observar que, mesmo raros, os EA sistêmicos (potencialmente mais graves e custosos em relação aos EA locais, refletindo, também em manejo mais complexo) estão mais presentes quando o tratamento é realizado pela via IV. Já a via SC, apesar de reduzir consideravelmente os eventos sistêmicos, está relacionada a mais EA locais, sobretudo no início do tratamento, mas que são leves e sem maiores consequências para o paciente, muitas vezes reduzindo ou até cessando com o tempo de tratamento.

CONFIDENCIAL

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

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;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. Andrade LE, Silva BG. Imunodeficiências primárias. 2011.
16. Rivas JDJ, Brocardo GA, Kokron C, Rizzo LV, Kalil J, Barros MT. Caracterização imunofenotípica de linfócitos B de memória na deficiência de IgA e imunodeficiência comum variável. Rev Bras Alerg Imunopatol. 2010;33(1):23–31.
17. Fried AJ, Bonilla F a. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. Clin Microbiol Rev. 2009;22(3):396–414.
18. 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.
19. 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.
20. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. Estadísticas - Registro de IDPs

CONFIDENCIAL

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

- da Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID). LASID. 2018. p. 1–10.
21. 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.
 22. Lehman H, Hernandez-Trujillo V, Ballow M. Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist. *Curr Med Res Opin*. 2015 Apr;31(4):697–706.
 23. 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;
 24. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunodeficiências Primárias com Predominância de Defeitos de Anticorpos. 2007. p. 18.
 25. Ministério da Saúde (Brasil). Consulta Pública SAS No 22, de 10 de Maio de 2010. 2010.
 26. 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.
 27. Roxo J, Porto Neto A, Zuliani A, Viera S. Imunodeficiências Primárias: Tratamento - Diretrizes. *Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar*. 2011. p. 1–15.
 28. 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.
 29. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: Adverse reactions and management. *J*

CONFIDENCIAL

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

- Allergy Clin Immunol. 2008;122(6):1238–9.
30. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(2):413–37.
 31. Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, Shapiro RS, Wasserman RL, Berger M, et al. Subcutaneous immunoglobulin: opportunities and outlook. *Clin Exp Immunol*. 2009;59(1) 51-59, DEC 2009.
 32. CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. Hizentra (imunoglobulina humana) [Bula]. 2018;
 33. McCormack PL. Immune globulin subcutaneous (human) 20% in primary immunodeficiency disorders. *Adis Drug Profile*. 2012;72(8):1087–97.
 34. Jolles S, Bernatowska E, Gracia J De, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra ® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol*. 2011;141(1):90–102.
 35. Hagan JB, Fasano MB, Spector S, Wasserman RL, Melamed I, Rojavin M a, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2010;30(5):734–45.
 36. U.S Food And Drug Administration. Hizentra. 2015.
 37. CSL Behring. Periodic Safety Update Report for Active Substance: Human Normal Immunoglobulin. 2018.
 38. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *J Clin Immunol*. 2010;30(2):301–7.
 39. 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.

CONFIDENCIAL

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

40. 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;32(6):1180–92.
41. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: An evidence-based review. *Drugs*. 2013;73(12):1307–19.
42. 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;12(5):595–602.
43. 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.
44. 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;30(4):602–6.
45. 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;15(6):238–45.
46. 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.

CONFIDENCIAL

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

47. 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.
48. 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;160(2):240–5.
49. 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 deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol*. 2008 Jan;126(1):81–8.
50. 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;28(4):370–8.
51. Fasth A, Nyström J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr*. 2007 Oct;96(10):1474–8.
52. 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.
53. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jäger B, Schmidt RE. Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. *J Clin Immunol*. 2006 Jul;26(4):400–5.
54. Sigstad HMH, Stray-Pedersen A, Frøland SS. Coping, quality of life, and hope in adults with primary antibody deficiencies. *Health Qual Life Outcomes*. 2005 May;3(1):31.
55. Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases

CONFIDENCIAL

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

receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. Qual Life Res. 2005 Sep;14(7):1683–91.

56. 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.
57. 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.
58. 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 Sep;104(3):231–6.
59. 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;345(8946):365–9.
60. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. Arch Dis Child. 1998 Jul;79(1):48–51.
61. 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.
62. 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.
63. 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

CONFIDENCIAL

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

Mar;6(1):24–9.

64. 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.
65. 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.
66. 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;35(3):179–85.
67. 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;33(7):1216–22.
68. 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;32(5):897–906.
69. 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;34(8):1015–7.
70. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20%) therapy in obese patients with primary immunodeficiency: a retrospective analysis of administration by

CONFIDENCIAL

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

infusion pump or subcutaneous rapid push. Clin Exp Immunol. 2013 Aug;173(2):365–71.

71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezapour A, Rezaei N. Cost-effectiveness analysis of subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in Iranian patients with primary immunodeficiencies. 2017;2017.
77. 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.
78. Jones CA, Rojavin M, Baggish JS. Patients with primary immunodeficiency

CONFIDENCIAL

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

- receiving subcutaneous immune globulin Hizentra maintain health-related quality of life and treatment satisfaction in a multicentre extension study of efficacy, tolerability and safety. *J Pharm Heal Serv Res.* 2012;3(1):41–7.
79. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma & Immunology;* 2013;111(1):51–5.
 80. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:49–53.
 81. Jolles S, Borte M, Nelson RP, Rojavin M, Bexon M, Lawo J-P, et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of Hizentra for treatment of primary immunodeficiency disease. *Clin Immunol.* 2014;150(2):161–9.
 82. Koterba AP, Stein MR. Initiation of immunoglobulin therapy by subcutaneous administration in immunodeficiency patients naive to replacement therapy. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):1–4.
 83. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: notes and checklists. 2015.
 84. A new subcutaneous immune globulin (HyQvia) for primary immunodeficiency. *Med Lett Drugs Ther.* 2015 Aug;57(1476):121–2.
 85. 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.
 86. 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.
 87. Song J, Zhang L, Li Y, Quan S, Liang Y, Zeng L, et al. 20% subcutaneous immunoglobulin for patients with primary immunodeficiency diseases: A

CONFIDENCIAL

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

systematic review. *Int Immunopharmacol*. Elsevier B.V.; 2015;25(2):457–64.

88. 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.
89. 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;12(4):e0175867.
90. 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.
91. Simoens S. Pharmacoeconomics of immunoglobulins in primary immunodeficiency. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009 Aug;9(4):375–86.
92. 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.

CONFIDENCIAL

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

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

CONFIDENCIAL

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

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 CSL Behring.

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. (39)

Formulário de avaliação de qualidade de Revisão Sistemática da Literatura.

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

CONFIDENCIAL

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

	(X) Sim () Não	(X) Sim () Não	(X) Sim () Não
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	() Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	() Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	() Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	() 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
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	(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
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	() 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
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	(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> (83)

CONFIDENCIAL

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

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 22 e Tabela 23 abaixo.

Tabela 22. Artigos excluídos e motivos para exclusão – Busca de Eficácia e Segurança.

	Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1.	Chapel et al	2000	(43)	Incluído nas revisões sistemáticas previamente selecionadas
2.	Kanegane et al	2014	(71)	Incluído nas revisões sistemáticas previamente selecionadas
3.	Bezrodnik et al	2013	(67)	Incluído nas revisões sistemáticas previamente selecionadas
4.	[No authors listed]	2015	(84)	Revisão narrativa
5.	Moore et al	2008	(85)	Revisão narrativa
6.	Niebur et al	2015	(86)	Comparação entre dois esquemas com IGH SC
7.	Song et al	2015	(87)	Resultados não comparativos com IGH IV
8.	Jolles et al	2011	(34)	Incluído nas revisões sistemáticas previamente selecionadas
9.	Thépot et al	2010	(44)	Incluído nas revisões sistemáticas previamente selecionadas

CONFIDENCIAL

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

Tabela 23. Artigos excluídos e motivos para exclusão – Busca de Avaliações Econômicas.

	Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1.	Pollock et al	2018	(88)	Formulação de IGH SC não disponível no país
2.	Guaní-Guerra et al	2017	(89)	Estudo de custo da doença, não reporta resultados de acordo com a modalidade de tratamento (IGH SC vs IV)
3.	Martin et al	2013	(73)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)
4.	Ducruet et al	2013	(90)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)
5.	Abolhassani et al	2012	(40)	Duplicata com revisão sistemática mais recente incluída
6.	Carmo et al	2012	(72)	Publicação apenas em formato <i>abstract</i>
7.	Beauté et al	2010	(48)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)
8.	Simoens	2009	(91)	Revisão narrativa
9.	Membe et al	2008	(92)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)
10.	Haddad et al	2006	(90)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)
11.	Högy et al	2005	(63)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)
12.	Gardulf et al	1995	(59)	Incluído na revisão sistemática de Lingman-Framme et al 2013 (duplicata)