

Data: 06/06/2013

NOTA TÉCNICA 84/2013

Solicitante

**Desembargador Alyrio Ramos
8ª Câmara Cível do TJMG**

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Processo Número 1.0114.13.005284-7/001

TEMA: Pavilizumabe ® na broncodisplasia pulmonar

SUMÁRIO

1. Resumo executivo	2
Recomendação.....	2
2. Análise da solicitação	3
2.1 Pergunta clínica estruturada	3
2.2 Contexto	3
2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada	4
Indicações de Bula:	4
Palivizumabe é indicado para a prevenção de doença grave do.....	4
trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em..	4

pacientes pediátricos com alto risco para doença por VSR. A segurança e a eficácia foram estabelecidas em crianças prematuras (com menos de 35 semanas de idade gestacional), em crianças portadoras de displasia broncopulmonar sintomática e em portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa menores de 2 anos de idade. ¹	4
2.4 Disponibilidade no SUS	4
2.5 Preço:	5
3. Resultados da Revisão da literatura ^{1,2}	5
4. Conclusão:	8
5. Referências:	8

1. Resumo executivo

Pergunta encaminhada

Encaminho, anexas, cópias de documentação relativos ao paciente com diagnóstico de Displasia Bronco Pulmonar e que reivindica o fornecimento do medicamento PALIVIZUMABE 100 mg/mL (a ser aplicado 1,2 mL IM uma vez por mês nos meses de abril a agosto).

Solicito parecer sobre a adequação do fármaco, seu preço, existência ou não de medicamento e/ou tratamento alternativos fornecidos pelo SUS, prazo para utilização e demais observações julgadas necessárias.

Recomendação

Pacientes com broncodisplasia pulmonar secundária a prematuridade, abaixo de 2 anos de idade encontram-se no grupo de alto risco para infecções pulmonares e se enquadram no grupo que pode se beneficiar com a aplicação do pavilizumabe.

Conclusão:

O pavilzumabe diminuiu o risco de internação por infecção respiratória em crianças abaixo de 2 anos, prematura, com broncodisplasia pulmonar, embora não tenha diminuído a mortalidade e não tenha sido custo-efetivo, devido ao seu preço elevado.

O paciente se enquadra nos critérios de inclusão para pavilzumabe, segundo o Ministério da Saúde.

2. Análise da solicitação

2.1 Pergunta clínica estruturada

População: Criança com displasia broncopulmonar

Intervenção: Pavilzumabe

Comparação: Cuidados habituais

Desfecho: Diminuição do risco de infecção pulmonar pelo vírus sincicial respiratório, melhora na qualidade de vida.

2.2 Contexto

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais agentes etiológicos envolvidos nas infecções respiratórias agudas no primeiro ano de vida, podendo ser responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade. Cerca de 40 a 60% das crianças são infectadas pelo vírus no primeiro ano de vida e mais de 95% já foram infectadas aos 2 anos de idade. Na grande maioria das crianças, a infecção evolui como um resfriado comum, no entanto, cerca de 25% dessas crianças podem apresentar, em seu primeiro episódio, um quadro de bronquiolite ou pneumonia, inclusive necessitando de internação hospitalar por dificuldade respiratória aguda em cerca de 0,5 a 2% dos casos.

Diversos estudos corroboram com a opinião de que o grande grupo de risco para a gravidade de infecções relacionadas ao VSR inclui lactentes prematuros (com IG < 35 semanas), doença pulmonar crônica e doença cardíaca congênita, alguns acrescentando ainda lactentes prematuros com imunodeficiência.

Esse grupo de crianças possui bronquíolos de menor diâmetro, sistema imunológico menos desenvolvido e recebem menor quantidade de anticorpos maternos transplacentários, tornando-se mais suscetíveis à ação do vírus. Estes fatores de risco elevam consideravelmente o percentual de internação hospitalar para 10 a 15%.

Esses grupos representam a população que mais necessitaria de profilaxia contra o VSR.

A Displasia broncopulmonar da prematuridade é uma condição onde uma injúria pulmonar se estabelece num pulmão imaturo, o que leva à necessidade de suplementação de oxigênio e outras terapias medicamentosas. Muitos estudos demonstram uma maior susceptibilidade desses bebês em desenvolver infecções graves pelo VSR. A taxa de internação hospitalar para crianças com DPC chega a 17%.

Dados oficiais do sistema de vigilância epidemiológica para influenza demonstram picos de circulação do VSR entre os meses de janeiro a junho nos últimos cinco anos.¹

2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada

SYNAGIS palivizumabe®

Fabricante: Abbott

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado. Este anticorpo monoclonal humanizado é composto de 95% de seqüências de aminoácidos humanos e 5% de murinos. O palivizumabe apresenta atividade neutralizante e inibitória de fusão contra o VSR.

Indicações de Bula:

Palivizumabe é indicado para a prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em pacientes pediátricos com alto risco para doença por VSR. A segurança e a eficácia foram estabelecidas em crianças prematuras (com menos de 35 semanas de idade gestacional), em crianças portadoras de displasia broncopulmonar sintomática e em portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa menores de 2 anos de idade.¹

2.4 Disponibilidade no SUS

O Ministério da Saúde disponibiliza o palivizumabe para crianças prematuras, abaixo de 2 anos, com broncodisplasia pulmonar.

2.5 Preço:

R\$ 2.734,82 cada ampola.

Custo total: R\$13.674,1.

3. Resultados da Revisão da literatura ^{1,2}

Estudo clínico multicêntrico de boa qualidade, conduzido nos Estados Unidos, Reino Unido e Canadá, no qual 1502 crianças com prematuridade (<35 semanas) ou com doença pulmonar crônica (broncodisplasia) foram alocadas aleatoriamente em 2 grupos: 5 injeções IM de palivizumabe ou placebo (15mg/kg 1 por mês). O seguimento foi de 150 dias (a duração da imunização + 30 dias de acompanhamento). A profilaxia com palivizumabe resultou em 55% de redução total da hospitalização causada por VSR (10,6% placebo vs 4,8% palivizumabe).

Para crianças com prematuridade sem broncodisplasia, houve uma redução de 78% na hospitalização por VSR (8,1% vs 1,8%).

Para crianças com broncodisplasia, a redução foi de 39% (12,8% vs 7,9%).

Em análise considerando a prematuridade, a redução na hospitalização por VSR foi de 47% (p=0,003) e 80% (p=0,002), em crianças com IG < 32 semanas e com IG entre 32 e 35 semanas, respectivamente.

Crianças do grupo do palivizumabe apresentaram menos dias de hospitalização por VSR (62,6 vs 36,4, p<0,001), menos dias de hospitalização por VSR com suplemento de oxigênio (50,6 vs 30,3, p<0,001), menos dias de hospitalização por VSR com doença do trato respiratório inferior moderada/grave (47,4 vs 29,6, p<0,001) e menos admissões na UTI (3% vs 1,3, p=0,026). **Com relação à necessidade de ventilação mecânica**, os resultados do grupo do palivizumabe se sobrepuseram (0,2% vs 0,7%, p=0,280), porém **as diferenças não foram significativas**.

Os autores afirmaram não haver diferenças significativas com relação aos efeitos adversos entre os dois grupos.

Um estudo de coorte com prematuros que receberam profilaxia para VSR com palivizumabe que objetivou comparar taxas de hospitalização e fatores de risco para internação com crianças que não receberam profilaxia com o medicamento. O primeiro grupo (controle) foi derivado de 2 estudos anteriores e incluiu 1583 crianças seguidas durante 2 temporadas sazonais de VSR (1998 a 1999, 1999 a 2000), antes do início da profilaxia com palivizumabe na Espanha. A segunda coorte incluiu 1919 crianças que receberam profilaxia com palivizumabe por duas temporadas subsequentes (2000 a 2001, 2001 a 2002). Ambas as coortes eram de crianças pré-termo (IG <32 semanas) e <6 meses de idade no início da temporada do VSR. Os resultados alcançados pelo estudo são apresentados a seguir:

A profilaxia com palivizumabe resultou em 70% de redução na taxa de hospitalização por VSR (3,95% na coorte com profilaxia vs 13,25% na coorte sem profilaxia).

Crianças da coorte sem profilaxia tiveram um risco de hospitalização relacionada ao VSR quase 4 vezes maior em comparação aos pacientes com profilaxia.

Fatores de risco significativos para internação por VSR em ambas as coortes incluíram: menor idade gestacional, idade cronológica <3 meses no início da estação de VSR, irmãos em idade escolar e baixa escolaridade dos pais.

Em estudo observacional populacional realizado no Canadá, crianças de alto risco para infecções por VSR (lactentes com IG <36 semanas e de 33-35 semanas com risco moderado) de dois distritos canadenses foram comparadas. Um dos distritos – Calgary – havia implementado a profilaxia com palivizumabe para crianças de alto risco durante as últimas quatro estações de VSR, e o outro distrito – Edmonton – não havia implementado a profilaxia. O estudo comparou o período pré e pós-profilaxia entre as duas regiões demográficas. A prevalência de hospitalização por VSR antes e depois da profilaxia com palivizumabe foi determinada (1995-1998 e 1999-2002, respectivamente). Havia 411 crianças de alto risco elegíveis para receber palivizumabe antes da implementação da profilaxia (Pré) e 496 durante o programa de profilaxia (Pós) em Calgary. Havia 401 e 425 em Edmonton nos períodos Pré e Pós, respectivamente, onde nenhum programa de profilaxia foi implementado.

Em Calgary, onde palivizumabe foi oferecido, a frequência de hospitalização por VSR foi reduzida significativamente: 7,3% pré vs 3,0% pós.

Nenhuma redução foi observada em Edmonton, onde palivizumabe não foi oferecido: 5,0% pré vs 7,1% pós . A frequência de hospitalizações por VSR não se alterou nas crianças de risco moderado que não receberam palivizumabe em Calgary.

O estudo realizado por Wang e col. teve como objetivo determinar a efetividade do palivizumabe na prevenção de infecções por VSR em crianças. Os dois estudos incluídos reportaram redução nos dias de hospitalização. O risco de admissão em UTI e o número de dias de internação em UTI foram significativamente reduzidos em crianças prematuras e crianças com doença pulmonar crônica, mas não em crianças com doença cardíaca congênita. Em um dos ensaios clínicos randomizados, foram reduzidos os dias de hospitalização e dias de hospitalização por infecções respiratórias, entretanto, os dias de ventilação mecânica e dias de hospitalização por causas não respiratórias não foram reduzidos. O segundo ensaio clínico randomizado reportou redução significativa nos dias de utilização de oxigênio suplementar, mas a redução não foi significativa quanto à admissão em UTI, dias de hospitalização em UTI e necessidade de ventilação mecânica.

Subramanian e col. realizaram metanálise avaliando palivizumabe.

Com relação ao desfecho hospitalização por VSR, o risco relativo foi significativamente mais baixo. Para o grupo dos prematuros houve uma tendência de maior benefício. O uso de palivizumabe resultou em uma diminuição significativa da admissão em UTI. Um estudo avaliou o impacto de palivizumabe na infecção por VSR, mas não encontrou redução significativa para este desfecho. Também **não houve redução significativa no risco de ventilação mecânica ou mortalidade pela profilaxia com anticorpos.**

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) incorporou o palivizumabe para a prevenção da infecção grave associada ao vírus sincicial respiratório em crianças do subgrupo de maior risco para internações ou complicações, ou seja, prematuros com idade gestacional de até 28 semanas e **crianças com até 2 anos de idade e com doença**

pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita, conforme protocolo de uso elaborado pelo Ministério da Saúde.

O Protocolo de liberação de pavilizumabe da Secretaria de Saúde de MG fornece o medicamento segundo os critérios abaixo:

“Critérios de Inclusão:

O período de fornecimento de Palivizumabe ocorrerá entre os meses de abril a agosto de cada ano – período de sazonalidade de circulação do VSR e obedecerá aos seguintes critérios:

Crianças menores de 6 meses de idade que nasceram prematuras (idade gestacional menor ou igual a 28 semanas);

Crianças menores de 6 meses de idade, portadoras de patologia congênita com repercussão hemodinâmica importante ou com doença pulmonar crônica da prematuridade.”

4. Conclusão:

O pavilizumabe diminuiu o risco de internação por infecção respiratória em crianças abaixo de 2 anos, prematura, com broncodisplasia pulmonar, embora não tenha diminuído a mortalidade e não tenha sido custo-efetivo, devido ao seu preço elevado.

O paciente se enquadra nos critérios de inclusão para pavilizumabe, segundo o Ministério da Saúde.

5. Referências

1. Ministério da Saúde. CONITEC. Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. Acesso em: 06/06/2013. Disponível em: portal.saude.gov.br/portal/.../Relatorio_Palivizumabe_Virussincicial_CP....de IT no SUS-CONITEC - 2012
2. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 522, DE 13 DE MAIO DE 2013. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO PALIVIZUMABE NA

PREVENÇÃO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO VÍRUS
SINCICIAL RESPIRATÓRIO. Acesso em: 06/06/2013. Disponível
em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html

3. Secretaria de Saúde de MG. Protocolo para liberação de
pavilizumabe. Acesso em: 06/06/2013. Disponível em:
<http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Resolucao%202417%20Palivizumabe.pdf>