

Plano de contingência para utilização de imunoglobulina humana normal em situação de escassez

A Imunoglobulina normal humana (IgHN) é um medicamento hemoderivado que contém imunoglobulina G (IgG) e um amplo espectro de anticorpos presentes na população normal. A IgHN tem as indicações previstas no FNM para 2 grupos de situações clínicas:

- Terapêutica de substituição em adultos e crianças
- Imunomodulação

Além das indicações previstas nos RCM, uma considerável percentagem da utilização de IgHN efetua-se em regime off-label. A utilização nestas circunstâncias é atualmente responsável por cerca de 40% do consumo.

A CNFT emitiu, em maio de 2020, uma Orientação onde se identificavam boas práticas para a utilização de IgHN, incluindo recomendações sobre utilizações em regime off-label. A prescrição de IgHN nestas situações deve garantir o envolvimento do doente, ou seu representante, expresso através do seu consentimento livre e esclarecido. A prescrição, acompanhada de evidência científica, carece de parecer positivo da CFT local, da Comissão de Ética e de autorização do Conselho de Administração.

O aumento da prescrição de IgHN constitui um problema nacional, por se tratar de um medicamento escasso, de risco e com custo elevado. No momento atual, existe possibilidade real de ocorrerem situações de escassez, com incapacidade para manter o fornecimento deste medicamento nas quantidades necessárias ao tratamento de todas as situações. Por este motivo a CNFT decidiu elaborar uma Orientação sobre utilização de IgHN em situações de escassez.

Para a sua implementação nas instituições do SNS, foram ponderadas estratégias com aplicação sob coordenação das CFT locais (ponto 2.).

1. Princípios gerais:

- A administração de IgHN, deve ser, sempre, reservada para quando não esteja disponível outra alternativa terapêutica.
- A IgHN deve ser prescrita na dose mais baixa que permita alcançar os objetivos terapêuticos e no menor período de tempo possível.
- Na priorização da utilização da IgHN devem ser consideradas em conjunto as indicações previstas no RCM e *off-label*, uma vez que a utilização de IgHN em indicações *off-label* pode corresponder a necessidades terapêuticas mais prementes e sem alternativas do que em algumas das indicações previstas nos RCM.
- Deve estar definida, desde o início, a duração do tratamento e os objetivos terapêuticos mensuráveis num intervalo temporal definido.
- Devem estar definidas regras de interrupção da terapêutica de acordo com os objetivos terapêuticos pré-definidos e aprovados pela CFT local.
- Devem estar estabelecidos e aprovados na instituição, protocolos terapêuticos nas patologias mais frequentes, que permitam decisões rápidas e informadas. É essencial e eticamente imperioso que, em situações de escassez importante ou crítica, as situações patológicas mais graves, onde não haja alternativa terapêutica, sejam efetivamente priorizadas.
- Para uma efetiva e justa priorização das situações é essencial o envolvimento dos serviços clínicos. Estes têm o conhecimento do espectro clínico, da gravidade e das opções terapêuticas disponíveis para as patologias que estão habituados a tratar, estabelecendo normas de atuação, que deverão ser ponderadas em articulação com a CFT local.
- A tomada de decisão, clínica e eticamente informada, pode exigir a interrupção de terapêuticas de manutenção ou de substituição, para permitir tratar situações com maior gravidade e risco. Nesses casos, a estratégia de interrupção de tratamentos considerados menos prementes, deve ser validada pelas direções dos serviços clínicos e sempre que adequado, acompanhada de informação ao doente ou cuidador.

2. Propostas para implementação local:

- ✓ **Divulgação da orientação e discussão dos seus princípios e implicações potenciais com os serviços clínicos.**
- ✓ **Levantamento e manutenção, sob coordenação da CFT local e dos Serviços Farmacêuticos, de listagem de todos os doentes em tratamento ativo com IgHN. Esta listagem deve identificar a indicação terapêutica, a posologia e a data de fim prevista, quando definida.**
- ✓ **Identificação, com base na listagem anterior, dos principais serviços utilizadores, ou especialidades médicas.**
- ✓ **Informação periódica à direção dos serviços, pelo menos anual, da listagem respetiva dos doentes em tratamento, referindo indicações e posologia.**
- ✓ **Solicitação aos serviços para indicação, em cada doente, do nível de priorização do tratamento (Verde, Laranja ou Vermelho) em caso de escassez.**
- ✓ **Confirmação, pela CFT local, dos níveis de prioridade Laranja e Vermelho, de acordo com a recomendação das tabelas do ponto 3.**
- ✓ **Formalização do procedimento, nas novas prescrições, para classificar o nível de prioridade em caso de escassez bem como da possibilidade de redução da dose e/ou espaçamento das tomas.**
- ✓ **Implementação, com parecer da Comissão de Ética e aprovação do Conselho de Administração, de um plano de contingência para situações de escassez com rutura, visando a necessidade de interrupção terapêutica nos doentes com Nível de prioridade Verde e/ou Laranja.**

3. Orientações internacionais sobre prioridades em situação de escassez:

Alguns países, nomeadamente o Canadá, Reino Unido, França e Itália publicaram planos para gestão de escassez de IgHN. Esses documentos são muito semelhantes e foram de grande utilidade para a elaboração desta Orientação. Podem ser consultados na bibliografia.

As recomendações em situação de escassez assumem níveis de priorização na seleção de doentes. Em todos os níveis devem ser cumpridos os princípios gerais acima enunciados. Propomos 3 níveis:

Nível Verde: Situação em que está assegurada a quantidade de IgHN, sem necessidade de seleção de doentes candidatos a esta terapêutica.

Nível Laranja: Não está assegurada a quantidade de IgHN para todos os doentes e prevê-se uma necessidade de redução entre 20 to 50% na quantidade utilizada.

Nível Vermelho: Não está assegurada a quantidade de IgHN para todos os doentes e prevê-se uma necessidade de redução superior a 50% na quantidade utilizada.

Nos níveis Laranja de Vermelho as instituições devem limitar a utilização às situações clínicas onde não exista alternativa e a condição clínica ameaça a vida ou comporta risco de dano irreversível. Estas situações estão identificadas nas tabelas abaixo.

A lista de situações é ampla, mas não exaustiva. Podem ser identificadas outras circunstâncias clínicas nas quais haja risco de vida ou de dano irreversível e onde todas as alternativas terapêuticas estejam esgotadas. Nestes casos a indicação de IgHN pode ser considerada nos níveis Laranja ou Vermelho, com decisão ponderada caso a caso pela CFT local.

A) DERMATOLOGIA

Condição	Prioridade Laranja	Prioridade Vermelha
Dermatites bolhosas (ex. Pênfigo vulgar, bulhoso, penfigoide)	<ul style="list-style-type: none"> • Apenas permitido em casos excepcionais quando a doença é rapidamente progressiva e outros tratamentos estão contraindicados. • Terapêutica de 1ª linha: Corticosteroides. 2ª Linha: Imunossuppressores; 3ª Linha: IgHN. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não utilizar
Pioderma gangrenoso	<ul style="list-style-type: none"> • Apenas permitido em casos excepcionais quando a doença é rapidamente progressiva e outros tratamentos estão contraindicados. • Terapêutica de 1ª linha: Corticosteroides. 2ª Linha: Imunossuppressores. 3ª Linha: IgHN. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não utilizar
Escleromixdema	<ul style="list-style-type: none"> • Apenas permitido em casos excepcionais quando a doença é rapidamente progressiva e outros tratamentos estão contraindicados. • Terapêutica de 1ª linha: Corticosteroides. 2ª Linha: Imunossuppressores. 3ª Linha: IgHN. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não utilizar
Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica	<ul style="list-style-type: none"> • Apenas permitido em casos excepcionais quando a doença é rapidamente progressiva e outros tratamentos estão contraindicados. • Terapêutica de 1ª linha: Corticosteroides. 2ª Linha: Imunossuppressores. 3ª Linha: IgHN. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não utilizar

B) HEMATOLOGIA

Condição	Prioridade Laranja	Prioridade Vermelha
Inibidor adquirido de fatores da coagulação	<ul style="list-style-type: none">• Deve ser considerado apenas em situações urgentes, após terapêuticas adjuvantes (como corticosteroides, com decisão por peritos em centros de tratamento da hemofilia.	
Transplante alogénico de células hematopoiéticas pluripotenciais	<ul style="list-style-type: none">• Em casos de hipogamaglobulinémia, adquirida após transplante de células hematopoiéticas pluripotenciais. Ver secção Imunologia.	
Anemia hemolítica autoimune	<ul style="list-style-type: none">• Em caso com risco de vida e falência ao tratamento de 1ª linha, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas.	
Neutropenia autoimune	<ul style="list-style-type: none">• Em caso de falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas.	<ul style="list-style-type: none">• Em caso de falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas, <u>E</u> uma das seguintes:<ul style="list-style-type: none">• Infecção ativa, grave;• História de infecções graves que responderam positivamente ao tratamento.
Síndrome Antifosfolipídico catastrófico	<ul style="list-style-type: none">• Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas.	
Trombocitopenia aloimune fetal e neonatal	<ul style="list-style-type: none">• Tratamento materno durante a gravidez: uso permitido na dose máxima de 1g/Kg/semana.• Tratamento do recém-nascido: se sangramento potencialmente fatal ou uma contagem de plaquetas < 30.000/mcL e a transfusão de plaquetas (selecionadas ou não para antígeno plaquetário humano) não é possível.	

Condição	Prioridade Laranja	Prioridade Vermelha
Doença Hemolítica do feto e recém-nascido	<ul style="list-style-type: none"> • Deve ser administrada apenas em consultoria com neonatologia e hematologia laboratorial ou clínica: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tratamento na grávida: quando há alto risco E está contraindicada transfusão intrauterina; ○ Tratamento do recém-nascido: em casos de hiperbilirrubinemia devida a aloimunização materna e a fototerapia foi ineficaz. 	<p>Deve ser administrada apenas em consultoria com neonatologia e hematologia laboratorial ou clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamento na grávida: quando há alto risco E está contraindicada transfusão intrauterina; • Tratamento do recém-nascido: em casos de hiperbilirrubinemia devida a aloimunização materna e a fototerapia foi ineficaz e não há tempo útil para realizar ex-sanguineotransfusão.
Síndrome Hiperhemolítico	<ul style="list-style-type: none"> • Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	
Trombocitonia Imune Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Falência, contraindicação ou intolerância aos esteroides e Ig Anti D (se o doente é Rh(D)-Positivo), <p>E uma das seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Contagem de plaquetas < 10.000/mcL; ○ Contagem de plaquetas < 30.000/mcL e hemorragia moderada a severa; ○ Antes de cirurgia emergente com necessidade de subida rápida de plaquetas; ○ Hemorragia com risco de vida. <ul style="list-style-type: none"> • Dose max. 1g/Kg x 1 dose. • Considerar uso precoce de agonista do recetor da trombopoietina ou rituximab. 	<ul style="list-style-type: none"> • Falência, contraindicação ou intolerância aos esteroides e Ig Anti D (se o doente é Rh(D)-Positivo), <p>E uma das seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Contagem de plaquetas < 30.000/mcL e hemorragia moderada a severa; ○ Hemorragia com risco de vida. <ul style="list-style-type: none"> • Dose max. 1g/Kg x 1 dose. • Considerar uso precoce de agonista do recetor da trombopoietina ou rituximab.

Trombocitonia Imune Crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Falência, contraindicação ou intolerância aos esteroides e Ig Anti D (se o doente é Rh(D)-Positivo). <p>E uma das seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Contagem de plaquetas < 30.000/mcL e hemorragia moderada a severa; ○ Antes de cirurgia emergente com necessidade de subida rápida de plaquetas; ○ Hemorragia com risco de vida. <ul style="list-style-type: none"> • Dose max. 1g/Kg x 1 dose. • Considerar também alternativas (imunomoduladores, agonista do recetor da trombopoietina, rituximab)
Trombocitonia Imune na grávida	<ul style="list-style-type: none"> • Falência, contraindicação ou intolerância aos esteroides. <p>E uma das seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Contagem de plaquetas < 30.000/mcL e hemorragia moderada a severa; ○ Na preparação para o parto para atingir contagem de plaquetas > 50.000/mcL; ○ Hemorragia com risco de vida.
Púrpura pós-transfusão	<ul style="list-style-type: none"> • Em casos de hemorragia moderada a grave se não há possibilidade de plasmaferése.
Aplasia Eritroide por Parvovirus B19	<ul style="list-style-type: none"> • Nos casos de doença grave e falência, contraindicação ou intolerância a outras alternativas terapêuticas

C) IMUNOLOGIA

Condição	Prioridade Laranja	Prioridade Vermelha
Imunodeficiências primárias ou secundárias associadas a hipogamaglobulinemia ou disgamaglobulinemia com necessidade de IG	<ul style="list-style-type: none">• Uso preferencial• Deve ser baseada em parecer de perito, dependendo da gravidade e frequência de infecções ou desregulação imune adicional (ex. autoimunidade, hiperinflamação)• Para tratamento de manutenção, os objetivos de níveis de IgG devem ser reduzidos ao mínimo clinicamente eficaz (ex. 500-700 mg/dl no dia 28 em doentes adultos com hipogamaglobulinemia)• Aumentar ou diminuir o objetivo de IgG caso a caso (i.e., baseada em fatores tais como a condição clínica e a idade)	

D) DOENÇAS INFECCIOSAS

Condição	Prioridade Laranja	Prioridade Vermelha
Meningoencefalite por Enterovirus	<ul style="list-style-type: none">• Em casos graves em doentes imunocomprometidos	
Enterocolite infecciosa (ex. enterocolite por C. difficile ou gastroenterite por rotavírus em doentes imunocomprometidos)	<ul style="list-style-type: none">• Não usar	
Doença invasiva por estreptococo do grupo A ou estafilococo	<ul style="list-style-type: none">• Para doença invasiva grave por Estreptoco do grupo A associada a compromisso hemodinâmico ou Síndrome de Choque Tóxico Estreptocócico ou Estafilocócico;• A IgIV é recomendada em associação a intervenção cirúrgica, antibioterapia e outras medidas de suporte.	
Infeção respiratória baixa por CMV ou VSR em imunocomprometido	<ul style="list-style-type: none">• Não usar; uso preferencial de antivirais +/- globulina hiperimmune específica (para CMV).	
Sépsis neonatal	<ul style="list-style-type: none">• Em casos severos quando há falência, contraindicação ou intolerância a outras alternativas terapêuticas.	
Profilaxia pós-exposição do Sarampo	<ul style="list-style-type: none">• Em grávidas, crianças e doentes imunocomprometidos se a injeção IM não for uma opção por peso superior a 30 Kg ou impossibilidade de fazer injeção IM.	

E) NEUROLOGIA

Condição	Prioridade Laranja	Prioridade Vermelha
Encefalomielite Aguda Disseminada	<ul style="list-style-type: none"> Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	
Encefalite autoimune	<ul style="list-style-type: none"> Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	
Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica	<ul style="list-style-type: none"> Considerar esteroides e/ou plasmaferese sempre que possível. Tratamento inicial e de manutenção em caso de falência, contraindicação ou intolerância a outras formas de imunossupressão. 	
Oftalmopatia de Graves	<ul style="list-style-type: none"> Em casos de doença grave com ameaça de perda de visão e falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas 	
Síndrome de Guillain-Barré ou variantes, incluindo o Síndrome de Miller Fisher	<ul style="list-style-type: none"> Uso preferencial para tratamento inicial no SGB se a plasmaferese não é possível; Um segundo curso de IgIV pode ser considerado em doentes com deterioração secundária clara, após avaliação por um especialista. 	<ul style="list-style-type: none"> Em caso de falência, contraindicação ou intolerância à plasmaferese OU quando esta não é possível.
Síndrome miasténico da Lambert-Eaton	<ul style="list-style-type: none"> Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	
Neuropatia motora multifocal	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento de primeira linha. 	
Miastenia Gravis	<ul style="list-style-type: none"> Em caso de exacerbação grave, crise miasténica ou preparação para cirurgia urgente ou semi-urgente. 	<ul style="list-style-type: none"> Em caso de exacerbação grave, crise miasténica ou preparação para cirurgia urgente ou semi-urgente com falência, contraindicação, intolerância ou impossibilidade de plasmaferese ou outras opções terapêuticas.

Condição	Prioridade Laranja	Prioridade Vermelha
Síndrome Opsoclonus-mioclonus	<ul style="list-style-type: none"> • Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	
Perturbação neuropsiquiátrica autoimune infantil associada a infecção estreptocócica	<ul style="list-style-type: none"> • Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	
Encefalite de Rasmussen	<ul style="list-style-type: none"> • Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	
Epilepsia refratária	<ul style="list-style-type: none"> • Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	
Esclerose Múltipla Surto Remissão	<ul style="list-style-type: none"> • Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	
Síndrome “Stiff person”	<ul style="list-style-type: none"> • Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	

F) REUMATOLOGIA

Condição	Prioridade Laranja	Prioridade Vermelha
Dermatomiosite	<ul style="list-style-type: none"> Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	
Granulomatose eosinofílica com poliangeite (Síndrome de Churg-Strauss)	<ul style="list-style-type: none"> Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	
Dermatomiosite juvenil	<ul style="list-style-type: none"> Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	
Doença de Kawasaki	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento de primeira linha. Após a dose inicial apenas deverá ser administrada uma dose adicional única se houver inflamação persistente. 	
Síndrome de ativação macrofágica (MAS)	<ul style="list-style-type: none"> Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	
Polimiosite	<ul style="list-style-type: none"> Em caso de doença grave, com falência, contraindicação ou intolerância às outras opções terapêuticas. 	

G) TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

Condição	Prioridade Laranja	Prioridade Vermelha
Coração, pulmão, fígado, rins, pâncreas (dessensibilização HLA/ABO pré-transplante ou rejeição humoral)	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser utilizada em combinação com terapêutica imunossupressora e/ou plasmaferése, em casos selecionados. 	<ul style="list-style-type: none"> Em combinação com terapêutica imunossupressora e/ou plasmaferése, avaliada caso a caso por um grupo de peritos; Apenas para tratamento pós-transplante, não em novo início de protocolo de dessensibilização pré-transplante; Necessário consultoria com equipas de transplante no que diz respeito ao deferimento potencial de novos transplantes.

Nota final:

Estas orientações foram desenvolvidas para utilização exclusiva de situações declaradas de escassez de IgHN e não devem ser interpretadas como orientações para a prática clínica. São uma estrutura para guiar as decisões na triagem de prioridades em situações de limitação de disponibilidade, com necessidade de redução obrigatória de utilização de IgHN para os níveis Laranja ou Vermelho.

Bibliografia e Referências:

1. Recomendação sobre utilização de Imunoglobulina Humana Normal. Orientação nº 8 da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Maio/2020. <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/OrientacoesCnft>
2. Guidelines on the use of human immunoglobulins in case of shortages. Agência Italiana Del Fármaco. Di Giorgio Domenico, Traversa Giuseppe, Trotta Maria Paola Italian Medicines Agency – AIFA; Candura Fabio, De Angelis Vincenzo, De Fulvio Lucia, Forioso Donata, Massari Maria Simona, Profili Samantha, Quinti Isabella, Silvioli Giacomo Italian National Blood Centre – CNS. Mordini Nicola Italian Group for Bone Marrow Transplant – GITMO. De Silvestro Giustina, Ostuni Angelo Italian Society of Haemapheresis and Cellular Manipulation – SIDEM; Mancuso Salvatrice Italian Society of Haematology – SIE; Cavaliere Arturo Italian Society of Hospital Pharmacy and Pharmaceutical Services of Health Authorities – SIFO; Vecchiato Cinzia Italian Society of Transfusion Medicine – SIMTI; Nobile-Orazio Eduardo Italian Society of Neurology – SIN. February 8th, 2022.
3. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes – Version April 2019 <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-Ig-dans-un-contexte-de-tensions-d-apvisionnement-point-sur-les-actions-mises-en-oeuvre-Point-d-Information>
4. Brand A, De Angelis V, Vuk T, Garraud O, Lozano M, Politis D; European Mediterranean Initiative for Transfusion Medicine. Review of indications for immunoglobulin (IG) use: Narrowing the gap between supply and demand. *Transfus Clin Biol.* 2021 Feb;28(1):96-122. doi: 10.1016/j.tracli.2020.12.005. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33321210.
5. Canadian Blood Services and National Advisory Committee on Blood and Blood Products. The

National Plan of Management of Shortages of Immunoglobulin Products – Interim Guidance. 2020-07-27. [https://www.nacblood.ca/resources/shortages-plan/The%20National%20Plan%20for%20Management%20of%20Shortages%20of%20Immunoglobulin%20Products%20\(Ig\)%20%20Interim%20Guidance_July%2027%202020.Published.pdf](https://www.nacblood.ca/resources/shortages-plan/The%20National%20Plan%20for%20Management%20of%20Shortages%20of%20Immunoglobulin%20Products%20(Ig)%20%20Interim%20Guidance_July%2027%202020.Published.pdf)

6. NHS Intravenous Immunoglobulin Use.

<https://www.whittington.nhs.uk/document.ashx?id=6073>

7. Elena E. Perez, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. March 2017. vol 139 (3). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.023>

8. Jessica Katz. Intravenous Immunoglobulin. Updated: Jul 05, 2018.

<https://emedicine.medscape.com/article/210367-print>

FIM do documento.

Aprovado pela CNFT em abril de 2023.