



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 1958/2024.

Rio de Janeiro, 28 de maio de 2024.

Processo nº 0805060-09.2024.8.19.0087,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas ao **4º Juizado Especial Fazendário** da Comarca de Niterói do Estado do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **alfa 1 antitripsina humana** (Prolastin®-C) - solução para infusão intravenosa.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médico em impresso da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Num. 111084026 - Págs. 4 e 5; Num. 112352987), emitidos em 19 de março de 2024 pelo médico , a Autora é portadora de **enfisema pulmonar progressivo** e **cirrose** determinada por fatores clínicos e **deficiência de alfa 1 antitripsina**, com genótipo Z/Z e necessita realizar reposição intravenosa, regular, semanal do medicamento **alfa 1 antitripsina humana** (Prolastin®-C) - solução para infusão intravenosa para evitar a progressão de enfisema e da cirrose. Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **E88.0 – Distúrbios do metabolismo das proteínas plasmáticas não classificados em outra parte.**

2. Consta prescrito o medicamento **alfa 1 antitripsina humana** (Prolastin®-C) - solução para infusão intravenosa – 4g (04 ampolas) semanal.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.

2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.

3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.

4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).



5. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.

6. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

7. Em consonância com as legislações supramencionadas, a Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de São Gonçalo definiu a relação dos medicamentos que fazem parte da grade de medicamentos da rede de atenção básica, os quais deverão estar disponíveis nas Unidades Básicas de Saúde, a saber, a REMUME – São Gonçalo/2022, conforme Portaria nº 006/SEMSADC/2022, publicada no Diário Oficial do Município, de 11 de fevereiro de 2022.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **deficiência de alpha-1 antitrypsin** (AAT, alfa-1 antitripsina) é um distúrbio genético que tem diversas implicações clínicas e que afeta especialmente pulmões e fígado. Estudos epidemiológicos realizados ao redor do mundo mostraram que a deficiência de AAT é aproximadamente tão frequente quanto a fibrose cística, afetando um em cada 2.000-5.000 indivíduos¹.

2. Tem-se atribuído o **enfisema pulmonar** relacionado à deficiência de AAT ao desequilíbrio na relação funcional protease-antiprotease, haja vista que níveis séricos reduzidos de AAT (ou moléculas disfuncionais) são insuficientes para proteger os pulmões da ação elastolítica da elastase neutrofílica e de outras agressões. Portanto, a lesão resultante seria consequência do aumento dos fatores agressores (tabagismo, infecções, eventualmente fatores ocupacionais) e/ou da redução dos mecanismos protetores (notadamente os níveis séricos de AAT), com desvio no equilíbrio em favor da ocorrência de dano pulmonar acelerado².

3. Em relação à doença hepática, a deficiência de AAT tem sido associada à colestase neonatal e à **cirrose** de desenvolvimento precoce, que pode progredir para carcinoma hepatocelular².

DO PLEITO

1. **Alfa 1 antitripsina humana** (Prolastin®-C) é indicado para terapia de aumento e manutenção crônica em adultos com evidências clínicas de enfisema devido à deficiência hereditária grave de Alfa1-PI (deficiência de alfa1 antitripsina)³.

¹ CAMELIER, A.A. et al. Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. J Bras Pneumol. 2008;34(7):514-527. Disponível em: < https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2008_34_7_12_portugues.pdf >. Acesso em: 28 mai. 2024.

² BRASIL. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Protocolo de Atenção à Saúde. Portaria SES/DF nº 1045 de 20.12.2019. Tratamento de Portadores de Enfisema Pulmonar por Deficiência de Alfa-1-antitripsina. Disponível em: < <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/87400/Protocolo+de+Tratamento+dos+Portadores+de+Enfisema+Pulmonar+por+Defici%C3%Aancia+de+Alfa-1-Antitripsina.pdf/48c72802-1081-8d5d-f2ff-9f2708b6133f?t=1648647460246> >. Acesso em: 28 mai. 2024.



III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **alfa 1 antitripsina humana (AAT) possui indicação**, que consta em bula³, para o tratamento em adultos com evidências clínicas de **enfisema** devido à **deficiência de inibidor de proteinase alfa-1**, quadro clínico que acomete a Autora, conforme documento médico (*vide relatório*).

2. A Autora, segundo documentos médicos, apresenta tanto manifestação pulmonar (**enfisema**) quanto hepática (**cirrose**) decorrentes da deficiência de inibidor de proteinase alfa-1. E, com base nisso, cabe explicar que não existe tratamento específico para a doença hepática induzida por essa deficiência, permanecendo o tratamento das complicações a terapia atual^{4,5}.

3. Quanto à disponibilização no âmbito do SUS, cumpre informar que o pleito **alfa 1 antitripsina humana não integra** uma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para disponibilização no SUS, **não cabendo** seu fornecimento a nenhuma das esferas de gestão do SUS.

4. Destaca-se que esse medicamento **não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o manejo da referida deficiência congênita.

5. Dessa forma, este Núcleo realizou busca das evidências com relação à eficácia e segurança do medicamento pleiteado para o tratamento de pacientes adultos com evidências clínicas de **enfisema** devido à deficiência de inibidor de proteinase alfa-1.

6. Vale dizer que o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) **não** recomendou o uso do medicamento para tratamento de reposição de Alfa 1 Antitripsina, conforme protocolo de tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica⁶.

7. O *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH) realizou uma revisão da eficácia clínica, custo-efetividade e de diretrizes relacionadas ao uso de inibidores alfa-1 proteinase para o tratamento da deficiência de inibidor de proteinase alfa-1. As principais conclusões foram as seguintes⁷:

- Revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados descobriram que o declínio anual médio na densidade pulmonar, conforme medido pela tomografia computadorizada, é significativamente menor com inibidores de alfa1-proteinase em comparação com placebo. A taxa de declínio no VEF1 com alfa1- inibidores de proteinase é variável e achados contraditórios são relatados na literatura de estudos com metodologia diferente. Ensaio controlado randomizado

³ ANVISA. Bula do medicamento alfa 1 antitripsina humana solução para infusão intravenosa (Prolastin®-C) por Grifols Brasil Ltda. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351380089201655/> >. Acesso em: 28 mai. 2024.

⁴ Mitchell EL, Khan Z. Liver Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Approaches and Future Directions. *Curr Pathobiol Rep*. 2017;5(3):243-252. doi: 10.1007/s40139-017-0147-5. Epub 2017 Jul 10. Erratum in: *Curr Pathobiol Rep*. 2018;6(1):97. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5780543/> >. Acesso em: 28 mai. 2024.

⁵ Patel D, McAllister SL, Teckman JH. Alpha-1 antitrypsin deficiency liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 5;6:23. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33824927/> >. Acesso em: 28 mai. 2024.

⁶ *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations> >. Acesso em: 28 mai. 2024.

⁷ *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH). Alpha1-Proteinase Inhibitors for the Treatment of Alpha1-Antitrypsin Deficiency: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30299632/> >. Acesso em: 28 mai. 2024.



falharam em encontrar uma diferença significativa no VEF1, enquanto estudos observacionais demonstraram uma evolução mais lenta com o uso de inibidores de alfa1-proteinase. O efeito da alfa1-proteinase inibidores nas taxas de exacerbações é contraditório na literatura. Os inibidores de Alfa1-proteinase não demonstraram levar a uma melhora na qualidade de vida do paciente comparado ao placebo.

8. Em uma revisão sistemática, Göttsche & Johansen, 2016 avaliaram o uso de alfa-1-antitripsina (AAT) em pacientes com deficiência de AAT e doença pulmonar e concluíram que a terapia de reposição com essa enzima não pôde ser recomendada tendo em vista a falta de evidência de benefício clínico e o custo do tratamento⁸.

9. Os portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) secundária à deficiência de alfa 1 antitripsina (AAT) devem receber tratamento usual conforme as principais diretrizes vigentes, incluindo fármacos broncodilatadores, corticosteroides inalatórios (quando indicados), reabilitação pulmonar e tratamento precoce e adequado de exacerbações. O tratamento específico atualmente disponível para a doença pulmonar secundária à deficiência de AAT consiste em infusão intravenosa periódica de concentrados da proteína purificados a partir de plasma humano; tal reposição visa a elevar os níveis séricos de AAT e, assim, reconstituir a defesa pulmonar contra a elastólise tecidual².

10. Destaca-se que para o tratamento da DPOC no SUS, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 19, de 16 de novembro de 2021). Nele, **não foi recomendado o tratamento de reposição aqui pleiteado uma vez que não houve diferença na qualidade de vida comparativamente ao placebo e estudos de fase III que avaliaram a reposição nos pacientes com deficiência de AAT tiveram limitações metodológicas importantes**⁹.

11. Os seguintes medicamentos são fornecidos no âmbito do SUS para o tratamento da DPOC:

- A Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), fornece: Budesonida 200mcg (cápsula inalante); Formoterol + Budesonida 6mcg + 200mcg (cápsula inalante); Formoterol + Budesonida 12mcg + 400mcg (cápsula inalante), Formoterol 12mcg (cápsula inalante), Brometo de tiotrópio monoidratado 2,5mcg + cloridrato de olodaterol 2,5mcg (solução para inalação) e Brometo de umeclidínio 62,5mcg + trifrenatato de vilanterol 25mcg (pó para inalação).
- A Secretaria Municipal de Saúde de São Gonçalo, por meio da Atenção Básica, fornece: Beclometasona 50mcg e 200mcg (aerossol), Salbutamol 100mcg (aerossol) e Ipratrópio 0,25mg/mL (solução para nebulização).

12. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS) verificou-se que a Autora **não está cadastrada** no CEAF para recebimento dos medicamentos padronizados para o manejo da DPOC.

⁸ Göttsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD007851. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007851.pub3/full> >. Acesso em: 28 mai. 2024.

⁹ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 19, de 16 de novembro de 2021. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DPOC. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211123_portal_portaria_conjunta_19_pcdt_dpoc.pdf >. Acesso em: 28 mai. 2024.



13. Após feitos os esclarecimentos, este Núcleo conclui o seguinte:
- O medicamento aqui pleiteado, embora indicado em bula para o tratamento da condição clínica da Autora (**deficiência de alpha-1 antitrypsin**), ele não foi avaliado pela CONITEC assim como não foi recomendado para terapia de reposição da doença no momento da elaboração do PCDT-DPOC.
 - Não há informações mais detalhadas acerca do quadro clínico da Autora tampouco se vem em tratamento farmacológico e/ou não farmacológico para o manejo da doença obstrutiva pulmonar.
 - As diretrizes do SUS para o tratamento da DPOC não preveem a terapia de reposição enzimática no tratamento de pacientes com deficiência de AAT, não havendo, portanto, critérios definidos de posologias recomendadas, mecanismos de controle clínico, acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.
14. O medicamento aqui pleiteado possui registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

É o parecer.

Ao 4º Juizado Especial Fazendário da Comarca de Niterói do Estado do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

LEOPOLDO JOSÉ DE OLIVEIRA NETO
Farmacêutico
CRF-RJ 15023
ID.5003221-6

MILENA BARCELOS DA SILVA
Farmacêutica
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02