

Nota Técnica 71306

Data de conclusão: 05/04/2022 13:59:06

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Erechim/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 1ª Vara Federal de Erechim

Tecnologia 71306

CID: E88 - Outros distúrbios metabólicos

Diagnóstico: Outros distúrbios metabólicos

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e laudos de exames complementares

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ALFA1ANTITRIPSINA

Via de administração: EV

Posologia: alfa-1-antitripsina 1000 mg/frasco, administrar 4 frascos por via endovenosa 1x por semana, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ALFA1ANTITRIPSINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento do DPOC, conforme PCDT (5).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ALFA1ANTITRIPSINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 1.194,97

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ALFA1ANTITRIPSINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ALFA1ANTITRIPSINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A tecnologia pleiteada é a reposição de AAT, produzida a partir de doadores humanos. A dose desta reposição é de 60 mg/kg, realizada em infusão endovenosa uma vez por semana (4).

Os dados que sustentam a eficácia clínica da AAT intravenosa são amplamente compostos por estudos randomizados que avaliaram os resultados, como níveis séricos de AAT, função pulmonar e densidade pulmonar na tomografia computadorizada. Os dados de ensaios clínicos de longo prazo sobre resultados importantes para o paciente, como frequência de exacerbações, qualidade de vida, necessidade de transplante de pulmão e mortalidade, são mais limitados, porém estes são os desfechos que devemos avaliar para decisão sobre o uso da tecnologia (4).

Uma revisão sistemática do grupo Cochrane avaliou o uso da AAT intravenosa em pacientes com deficiência de AAT e doença pulmonar, como a parte autora (6). Foram incluídos 3 ensaios clínicos randomizados (n=248) de terapia de reposição com AAT em comparação com placebo ou nenhum tratamento. Todos os participantes eram ex-fumantes ou nunca fumantes e tinham variantes genéticas que apresentavam alto risco de desenvolver DPOC. Apenas um ensaio relatou dados de mortalidade (uma pessoa de 93 morreu no grupo de tratamento e três de 87 morreram no grupo de placebo). Outro estudo relatou eventos adversos graves em 10 participantes no grupo de tratamento e 18 participantes no grupo de placebo. No ensaio mais recente, eventos adversos graves ocorreram em 28 participantes em cada grupo. Nenhum dos estudos relatou um número médio de infecções pulmonares ou internações hospitalares. Nos dois ensaios que relataram exacerbações, houve mais exacerbações no grupo de tratamento do que no grupo de placebo, mas os resultados de ambos os ensaios incluíram a possibilidade de nenhuma diferença. A qualidade de vida foi semelhante nos dois grupos. Não foram observadas diferenças no volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) entre participantes do grupo de tratamento do que no grupo de placebo (diferença média padronizada -0,19, IC95% -0,42 a 0,05; P=0,12). A densidade pulmonar medida por tomografia computadorizada (TC) deteriorou-se significativamente menos no grupo de tratamento do que no grupo de placebo (diferença média (MD) 0,86 g/L, IC95% 0,31 a 1,42; P=0,002).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica foi recentemente revisado (novembro de 2021) e incluiu uma breve discussão sobre a tecnologia: “Estudos de fase III que avaliaram a reposição da proteína nestes pacientes tiveram limitações metodológicas importantes, como a avaliação deficiente de desfechos de mortalidade e eventos adversos. Não houve diferença na qualidade de vida comparativamente ao placebo. Desta forma, a reposição não é recomendada neste Protocolo” (5).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora de parâmetros tomográficos, porém sem impacto em desfechos clínicos e espirométricos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: ALFA1ANTITRIPSINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de reposição alfa-1 antitripsina intravenosa em pacientes com deficiência desta enzima resulta em benefícios somente tomográficos, sem impacto demonstrado até o momento sobre desfechos clínicos ou mesmo espirométricos em ensaios clínicos randomizados. Além disso, o medicamento pleiteado apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CEG, Cukier A, Miravittles M. Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. J Bras Pneumol 2008, 34 (7).
2. Jardim JR, Casas-Maldonado F, Fernandes FLA, Castellano MVCO, Torres-Durán M, Miravittles M. Update on and future perspectives for the diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency in Brazil. J Bras Pneumol. 2021;47(3):e20200380.
3. Stoller JK. Clinical manifestations, diagnosis, and natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency. UpToDate. Topic 1464. Version 38.0.
4. Stoller JK. Treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency. UpToDate. Topic 1434. Version 34.0.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pr-otocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjunta_no-19-pcdt_dpoc.pdf
6. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 20;9(9):CD007851.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations>
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Alpha1-Proteinase Inhibitor (Prolastin-C) for the Treatment of Alpha1-Antitrypsin Deficiency: A Review of Economic Evaluations. Disponível em <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/he0013-prolastin-C-economic-report.pdf>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de deficiência de alfa-1-antitripsina. Apresenta também laudos de exames complementares. O diagnóstico é baseado em clínica de asma (dispneia, tosse), associada a achados em exame de imagem (tomografia com espessamento de árvore brônquica e bronquiectasias cilíndricas em ambos os lobos inferiores), espirometria com distúrbio ventilatório obstrutivo moderado com prova broncodilatadora positiva (melhor VEF1 de 1,60 litros - 63% do previsto) e dosagem sérica de alfa-1-antitripsina com resultado de 18 mg/dL por turbidimetria (valor de referência 78 a 200 mg/dL). Adicionalmente, fez avaliação genética que demonstrou alelos ZZ (que representa a variação com menor expressão da enzima, cerca de 15%). A paciente nunca fumou e está em tratamento com broncodilatadores, mantendo sintomas. Neste contexto, pleiteia o tratamento com reposição de alfa-1-antitripsina. A paciente também é portadora de hipotireoidismo e doença arterial coronariana. Não é informado nos laudos disponíveis nos autos quais os tratamentos que a paciente vem fazendo, bem como a resposta a estes.

A deficiência de alfa-1-antitripsina (AAT) é uma doença hereditária clinicamente pouco reconhecida, que afeta os pulmões, o fígado e, raramente, a pele. Nos pulmões, a deficiência de AAT causa doença pulmonar obstrutiva crônica (ou seja, enfisema e bronquiectasia). A AAT é um inibidor de protease da enzima proteolítica elastase e também das proteases tripsina, quimiotripsina e trombina. Acredita-se que o enfisema na deficiência de AAT resulte de um desequilíbrio entre a elastase neutrofílica no pulmão, que destrói a elastina, e o inibidor de elastase AAT, que é sintetizado nos hepatócitos e protege contra a degradação proteolítica da elastina. Esse mecanismo é chamado de "perda tóxica de função" (1-3).

O diagnóstico de deficiência grave de AAT é confirmado pela demonstração de um nível sérico abaixo 57 mg/dL em combinação com um fenótipo deficiente grave. Achados clínicos que aumentam a chance deste diagnóstico são: enfisema em um indivíduo jovem (por exemplo, idade ≤ 45 anos), enfisema em um não fumante ou fumante mínimo, enfisema caracterizado por alterações basilares predominantes na radiografia de tórax, história familiar de enfisema e/ou doença hepática, asma com início na idade adulta (quando a obstrução ao fluxo de ar não se normaliza após broncodilatadores), achados clínicos ou história de paniculite, achados clínicos ou história de doença hepática crônica inexplicável. Além dos achados clínicos e dosagem sérica da AAT, a confirmação do diagnóstico passa por avaliação genética, com identificação de alterações que levam a deficiência de AAT (1-3).

Todos os indivíduos com variantes genéticas de AAT devem ser aconselhados a evitar a exposição ativa ou passiva à fumaça do cigarro para reduzir o risco de desenvolver enfisema. A terapia de suporte para pacientes com enfisema devido à deficiência de AAT segue as diretrizes usuais para DPOC e inclui reabilitação pulmonar, suporte nutricional, oxigênio suplementar, vacinação preventiva e uso de medicamentos broncodilatadores. Em pacientes selecionados, uma opção para tratamento é o uso de AAT humana (4).