

**NOTA TÉCNICA 7949****IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível**COMARCA:** Viçosa**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:**37 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** icatibanto**DOENÇA(S) INFORMADA(S):**angioedema hereditário**FINALIDADE / INDICAÇÃO:****REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRM - MG 21150**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2025.0007949**II – PERGUNTAS DO JUÍZO**

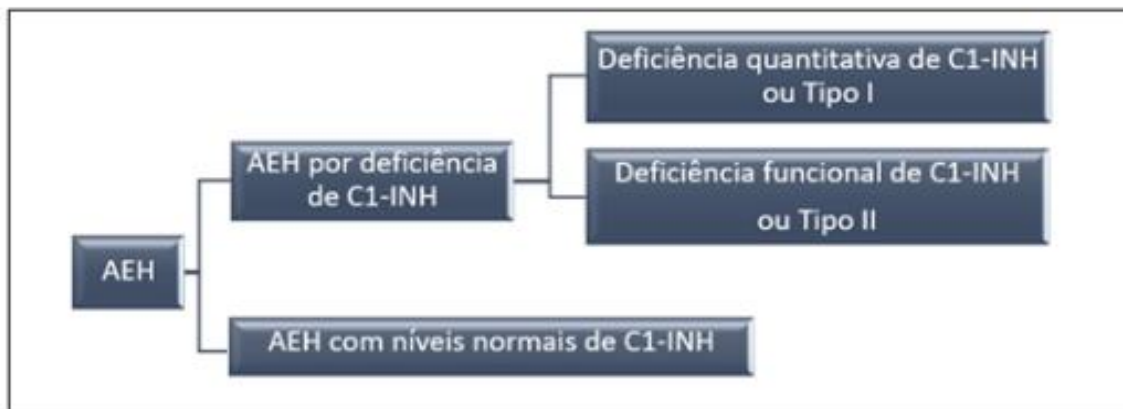
Imprescindibilidade do uso do medicamento ICATIBANTO (FYRAZYR) ao caso da autora; impossibilidade de utilização dos medicamentos disponíveis no SUS em decorrência da gravidez da autora; comprovação científica acerca da eficácia do medicamento; se o medicamento é incorporado pela CONITEC e eventual motivação da não recomendação

**III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS**

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara caracterizada por crises de edema que afetam o tecido subcutâneo e mucosas de vários órgãos. O angioedema hereditário pode ser causado por deficiência e/ou disfunção do inibidor de C1 (C1-INH; AEH-1/2) ou pode ocorrer em pacientes com C1-INH normal (AEH nC1-INH).As crises de AEH ocorrem com frequência e gravidade imprevisíveis, afetando a vida pessoal e profissional dos pacientes e impondo uma pesada carga física e emocional aos pacientes, familiares e cuidadores Episódios de edema dolorosos e potencialmente debilitantes podem afetar negativamente a produtividade do trabalho dos pacientes, dificultar a realização de metas educacionais e levar

Nota Técnica nº 7949/2025 NATJUS – TJMG

à ansiedade sobre crises futuras, mesmo durante períodos sem crise. De acordo com as diretrizes internacionais de manejo do AEH, o tratamento oportuno de crises agudas e a prevenção eficaz de crises futuras são aspectos integrais do cuidado para pacientes com AEH. O objetivo final é reduzir a frequência, a duração e a gravidade das crises, minimizando assim a carga da doença e ajudando a normalizar a vida diária dos pacientes.



**AEH: Angioedema hereditário; C1-INH: Inibidor de C1**

O AEH tipo 1 (em virtude dos baixos níveis e função do inibidor de C1 [C1-INH]) ou tipo 2 (em razão da presença de C1-INH disfuncional) é causado principalmente por mutações em SERPING1, o gene que codifica o inibidor de C1 (C1-INH). C1-INH é uma protease serina que desempenha papel fundamental na atividade de down-regulação em várias cascatas de sinalização, incluindo a via do complemento, sistema de contato (por meio da cascata calicreína-cinina), via de coagulação e fibrinólise. Dentro da cascata de calicreína-cinina, o C1-INH é um inibidor essencial do fator XIIa e da calicreína plasmática, que são proteases plasmáticas-chave envolvidas na produção de bradicinina, um potente vasodilatador. A ausência de função suficiente de C1-INH leva à ativação descontrolada da via calicreína-cinina e à superprodução de bradicinina, a causa subjacente de edema e inchaço em pacientes com AEH tipo 1 ou 2 (AEH-1/2).

A presença de AEH em pacientes com níveis e função normais de C1-INH (AEH NC1-INH) também está sendo cada vez mais identificada; as vias patogênicas ainda não foram totalmente elucidadas. Várias mutações em outros genes além de SERPING1 foram relatadas até o momento (por exemplo, FXII, cadeia pesada de cininogênio-1, plasminogênio, angiopoietina-1), e achados recentes sugerem que a presença de uma variante de ganho de função de mioferlina pode up-regular a sinalização mediada pelo fator de crescimento endotelial vascular, levando a permeabilidade vascular excessiva. No entanto, a mutação subjacente geralmente permanece desconhecida. Como acredita-se que a bradicinina desempenhe papel importante na patogênese das manifestações clínicas do AEH NC1-INH.

As terapias que interferem na produção de bradicinina ou em atividades biológicas mediadas pela bradicinina podem, em princípio, também ser eficazes em pacientes com essas formas de AEH.<sup>11</sup> Nenhum ensaio clínico controlado foi realizado até o momento nesse cenário; entretanto, evidências de relatos de casos ou estudos observacionais mostram achados encorajadores em alguns pacientes, incluindo aqueles tratados com icatibanto para crises agudas de AEH. Permanece uma necessidade urgente, ainda não atendida, de avaliação adicional das opções de tratamento nessa população de pacientes.

**Tratamento do AEH** Diretrizes nacionais e internacionais sobre o AEH recomendam a educação e orientação dos pacientes e de seus familiares como cuidado inicial. Deve-se identificar e eliminar os fatores desencadeantes das crises, monitorar a gravidade e a frequência dos ataques de angioedema e orientar medidas preventivas e um plano de ação para tratamento de crise. A farmacoterapia do AEH abrange a profilaxia e o tratamento sob demanda das crises. A profilaxia de longo prazo previne o aparecimento de novos ataques de angioedema, enquanto a profilaxia de curto prazo previne o desenvolvimento de ataques de angioedema em situações de risco. Já o tratamento das crises agudas de angioedema corresponde ao tratamento sob demanda. No caso em tela, solicita-se uma profilaxia de longo prazo com inibidor de C1 esterase, que segundo a receita

deve ser de 6 meses. Já conforme o relatório médico, solicita-se uma profilaxia de longo prazo por tempo indeterminado.

### **Profilaxia de Longo Prazo**

A profilaxia de longo prazo é um tratamento continuado ou de manutenção destinado a diminuir a frequência, a gravidade e a duração dos ataques de angioedema. Deve ser considerada em pacientes sintomáticos cuja condição não é adequadamente controlada exclusivamente com tratamento sob demanda, levando em consideração a atividade da doença e a qualidade de vida do paciente. Ou seja, é indicada para pacientes específicos, com sintomas suficientemente frequentes ou histórico de crises de angioedema envolvendo as vias aéreas superiores. Não há um limite estabelecido para o número de crises que indicaria a necessidade de um tratamento de uso contínuo. Para os outros indivíduos, o tratamento episódico, durante os ataques, pode evitar os efeitos adversos decorrentes dos medicamentos profiláticos contínuos. **As clássicas medicações usadas para a profilaxia de longo prazo incluem os andrógenos atenuados e os agentes antifibrinolíticos.** Os andrógenos atenuados utilizados para profilaxia de longo prazo incluem danazol e oxandrolona, que aumentam os níveis plasmáticos de C1-INH e C4. **Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do angioedema hereditário associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH), de 2018, entre os andrógenos atenuados, o mais utilizado é o danazol, dado o maior nível de evidência de benefício, sendo esse o medicamento recomendado como agente profilático das crises de AEH.** Publicações mais atuais, como as Diretrizes Brasileiras do Angioedema Hereditário de 2022, citam outras opções mais recentes que são consideradas medicamentos de primeira linha para tratamento de longo prazo do AEH. Elas incluem os concentrados do C1-INH (que é a solicitação no caso em tela) e os inibidores de calicreína. Entretanto, esses medicamentos ainda não estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) nem incorporados no Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), órgão regulador da saúde suplementar.

**Profilaxia de Curto Prazo** A profilaxia considerada de curto prazo é um tratamento preventivo usado antes de procedimentos médicos, cirúrgicos ou odontológicos ou eventos vitais (exames, casamentos), predisponentes comumente relatados, para evitar episódios de angioedema. Segundo as Diretrizes

Brasileiras de 2022, nesse caso indica-se o concentrado do C1-INH derivado do plasma como tratamento de primeira linha. Mas, se não houver disponibilidade, os andrógenos atenuados ou o plasma fresco congelado são opções.

### **Tratamento sob demanda para ataques agudos**

O tratamento da crise varia conforme a gravidade e a localização do quadro. O concentrado de C1-INH derivado do plasma (pdC1-INH), o C1-INH humano recombinante (rhC1-INH), o acetato de icatibanto subcutâneo (SC) e a ecalantide SC são os medicamentos considerados como tratamento de primeira linha para ataques, que devem ser usados sempre que possível. Dentre essas quatro opções, três produtos foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para essa finalidade: dois pdC1-INH e o acetato de icatibanto. Entretanto, nenhum deles é disponibilizado pelo SUS. É comum que os hospitais não tenham os medicamentos de primeira linha específicos para AEH e a orientação é utilizar a terapia disponível com menor tempo possível entre o início do quadro e sua aplicação, para maior eficácia. Estar ciente das opções terapêuticas antes que o paciente se apresente ao pronto-socorro ajuda no tratamento oportuno. Segundo o PCDT brasileiro de 2018, o tratamento para ataques agudos disponível no SUS é a infusão do plasma fresco congelado, que é uma alternativa de reposição de C1-INH, uma vez que ele contém essa proteína e todas as outras associadas ao AEH com níveis normais de C1-INH, e pode ser utilizado quando os medicamentos de primeira linha não estiverem disponíveis. **Mas essa estratégia não foi testada em ensaios clínicos quanto à eficácia e à segurança no AEH e, embora o plasma fresco congelado possa controlar a maioria das crises, há um risco de piora paradoxal em alguns casos porque o plasma também contém substratos que podem gerar mais bradicinina.** Até o momento, não existem estudos robustos e ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia dessas medicações entre si nesse contexto.

### **Profilaxia de longo prazo do angioedema hereditário**

O inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano é uma glicoproteína disponível no plasma que, em condições fisiológicas, bloqueia a via clássica do sistema complemento, inativando os componentes ativos C1s e C1r. Além disso, ele é o mais importante inibidor da ativação por contato

da coagulação, inibindo o fator XIIa e seus fragmentos, e funciona como o principal inibidor da calicreína plasmática. Estão disponíveis dois concentrados de inibidor de C1 derivado de plasma (pdC1-INH) no Brasil, cujos nomes comerciais são Cinryze e Berinert. Ambos podem ser injetados por via intravenosa em intervalos regulares (terapia de reposição contínua) para prevenir ataques de angioedema, sendo considerados uma opção de primeira linha para pacientes que necessitam de profilaxia de longo prazo. Um ensaio clínico de 1996 avaliou a eficácia do pdC1-INH na prevenção e no tratamento de ataques de angioedema hereditário. Foram conduzidos dois estudos duplo-cegos, controlados por placebo. O primeiro foi um estudo cruzado composto por dois ensaios de 17 dias nos quais infusões profiláticas de inibidor de C1 ou placebo foram administradas por via intravenosa a cada três dias a seis pacientes com angioedema hereditário. O segundo estudo foi realizado em pacientes com ataques agudos de angioedema hereditário e avaliou o tempo de resposta clínica após infusões de inibidor de C1 (em 11 pacientes) ou placebo (em 11 pacientes). Em comparação com o placebo, as infusões profiláticas de inibidor de C1 resultaram em escores de sintomas diários significativamente mais baixos para a gravidade do edema das extremidades ( $P < 0,01$ ), laringe ( $P < 0,05$ ), abdômen ( $P < 0,05$ ) e trato geniturinário ( $P < 0,05$ ). Da mesma forma, durante o estudo de tratamento, o tempo desde o início de uma infusão até o início da melhora dos sintomas foi menor para as infusões de inibidores de C1 do que para as infusões de placebo (55 versus 563 minutos,  $P < 0,001$ ). Não houve evidência de toxicidade. Um ensaio controlado randomizado publicado em 2010 conduziu dois estudos randomizados para avaliar o concentrado de inibidor de C1 nanofiltrado no manejo do angioedema hereditário. O primeiro estudo comparou concentrado de inibidor de C1 nanofiltrado com placebo num total de 65 pacientes para o tratamento de fase aguda do angioedema. O ponto final primário foi o tempo para o início do alívio inequívoco. O segundo estudo foi um estudo cruzado envolvendo 22 indivíduos com angioedema tratados por 12 semanas de concentrado de inibidor de C1 nanofiltrado com placebo durante dois períodos

de 12 semanas. O ponto final primário foi o número de ataques de angioedema por período, com cada sujeito agindo como seu próprio controle. No primeiro estudo, o tempo médio para o início do alívio inequívoco de um ataque foi de 2 horas nos indivíduos tratados com concentrado de inibidor de C1, mas mais de 4 horas naqueles que receberam placebo ( $P = 0,02$ ). No segundo estudo, o número de crises por período de 12 semanas foi de 6,26 com concentrado de inibidor de C1 administrado como profilaxia, em comparação com 12,73 com placebo ( $P < 0,001$ ); os indivíduos que receberam o concentrado de inibidor de C1 também tiveram reduções significativas tanto na gravidade quanto na duração dos ataques, na necessidade de terapia de resgate aberta e no número total de dias com inchaço. Os efeitos adversos do pdC1-INH endovenoso são raros e incluem dor de cabeça e febre. Por serem utilizados por via endovenosa, as injeções repetidas podem levar a problemas com acesso venoso. Outras preocupações incluem eventos trombóticos raros, reações de hipersensibilidade e a possibilidade de transmissão de doenças. O PCDT brasileiro de 2018 não faz alusão ao uso do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano no tratamento do AEH.

**BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:** Tratamento profilático, oportuno e eficaz do AEH, diminuindo a frequência, a intensidade e a duração das crises agudas, evitando suas complicações mais graves, como o edema de vias aéreas superiores e o risco de asfixia, dano cerebral permanente ou morte.

A CONITEC não avaliou o uso do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano no tratamento do AEH.

**RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS:** A agência inglesa NICE, órgão vinculado ao **Departamento de Saúde da Inglaterra e responsável por recomendações e diretrizes médicas baseadas em evidências, não faz menção ao inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano como uma opção para prevenir ataques recorrentes**

**de angioedema hereditário.** A NICE recomenda para esses casos o lantanolumabe, em pessoas com 12 anos ou mais, conforme alguns critérios específicos. Segundo uma revisão do CADTH, órgão vinculado ao Departamento de Saúde do Canadá, publicada em 2019, as terapias medicamentosas para profilaxia de **longo prazo de ataque de angioedema hereditário são uma importante opção de tratamento, porém não foram consideradas custo efetivas, apontando para a necessidade de substancial redução nos preços desses produtos para garantir a sustentabilidade do acesso a essas terapias no Canadá**

O icatibanto é um medicamento utilizado para tratar crises agudas de AEH, atuando como um antagonista do receptor B2 da bradicinina. O icatibanto bloqueia a ação da bradicinina, uma substância química que causa vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, levando ao edema característico do AEH.

Estudos mostram que o icatibanto é eficaz no tratamento de crises agudas de AEH, reduzindo a duração e a gravidade dos sintomas. Além disso, o icatibanto demonstrou ser seguro e bem tolerado em pacientes brasileiros com AEH tipo 1 ou 2 e AEH com níveis normais de C1-INH.

Os efeitos colaterais mais comuns relacionados ao uso de icatibanto incluem eritema no local da injeção. A maioria dos eventos adversos é leve ou moderada e não grave. O icatibanto está disponível no Brasil para uso em pacientes com AEH. É importante ressaltar que a prescrição de um plano de tratamento é baseada na frequência e gravidade das crises, bem como em aspectos clínicos mais amplos.

O manejo correto do AEH é fundamental para evitar desfechos fatais, como o edema de laringe, que pode ocorrer em até 25% a 40% dos pacientes não tratados adequadamente

## **IV – CONCLUSÕES**

- ✓ **Alguns autores recomendam cautela com o uso do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (pdC1 -INH) devido ao efeito pró-trombótico, especialmente em pacientes com história pessoal e/ou familiar de tromboembolismo.**
- ✓ Estudos demonstram pdC1-INH é uma opção terapêutica de primeira linha indicada para o tratamento de ataques agudos, profilaxia de curto prazo e profilaxia de longo prazo do AEH; no entanto trata-se de estudos científicos comparando o pdC1-INH com placebo (**ou seja não fazer nada**) e as evidências se baseiam em pequenos ensaios randomizados e outros tipos de estudo,
- ✓ Não há referência a esse tratamento no PCDT do SUS vigente, de 2018, e que o PCDT recomenda o tratamento com o danazol como agente profilático nas crises de AEH;
- ✓ CADTH, órgão vinculado ao Departamento de Saúde do Canadá, considerou que as terapias medicamentosas para profilaxia de longo prazo de ataque de angioedema hereditário não são custo efetivas para a realidade naquele país; terapia não custo efetiva
- ✓ Não existem evidências suficientes na literatura para recomendar a terapia solicitada

## **V – REFERÊNCIAS:**

- ✓ Berinert® [Bula de remédio]. São Paulo: CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.; 2020. Disponível em: <https://labeling.csl-behring.com/pi/br/berinert/pt/berinert-bula-profsaude.pdf>

- ✓ . Betschel, S., Badiou, J., Binkley, K. et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. Allergy Asthma Clin Immunol 15, 72 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0376-8>
- ✓ . BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos. Brasília: 2018. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Livros/PCDT\\_2018\\_Completo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Livros/PCDT_2018_Completo.pdf)
- ✓ **NATJUS/TJDFT**
- ✓ Uso de icatibanto em pacientes brasileiros com angioedema hereditário (AEH) tipo 1 ou 2 e AEH com níveis normais de C1-INH: achados do registro do estudo Icatibant Outcome Survey

**VI – DATA:**27/06/2025

NATJUS - TJMG