

NOTA TÉCNICA Nº 1541/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 0019002.08.2016.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **14/07/2022**
- 1.5. Data da Resposta: **20/07/2022**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 15/02/2013 – 09 anos
- 2.2. Sexo: F
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: **Angioedema Hereditário – CID D84.1**

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento**
- Icabitanto**
- 4.2. Princípio Ativo: ACETATO DE ICATIBANTO
 - 4.3. Registro na ANVISA: 1063903050017
 - 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
 - 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: vide discussão
 - 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
 - 4.7. Custo da tecnologia:
 - 4.7.1. Denominação genérica: ACETATO DE ICATIBANTO
 - 4.7.2. Laboratório: TAKEDA PHARMA LTDA.
 - 4.7.3. Marca comercial: FIRAZYR

4.7.3. Apresentação: 10 MG/ML CT 1 SER X 3 ML + AGULHA

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 8.546,01

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 11.375,02

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 1 amp sc em caso de angioedema

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED.

Referência julho de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na reunião realizada nos dias 1 e 2 de abril de 2015, diante das limitações das evidências analisadas, dos benefícios discretos e da relação desfavorável de custo-efetividade do medicamento icatibanto para tratamento do angioedema hereditário deliberaram, por unanimidade, por recomendar a sua **não incorporação** no Sistema Único de Saúde. Nos estudos disponíveis foram encontradas evidências limitadas, heterogêneas, dispersas e tempo de acompanhamento curto, além do que os benefícios não podem comprovar relevância clínica.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O angioedema hereditário (AEH) devido a deficiência de inibidor de C1 ou sua disfunção leva a episódios recorrentes de angioedema com duração de 2 a 4 dias que afetam:

- via aérea, com risco de asfixia e óbito;
- parede intestinal;
- pele.

O angioedema é mediado por bradicinina, portanto não responde a epinefrina, antihistamínicos ou corticoide. O tratamento de suas crises é baseado nas seguintes alternativas:

- concentrado de inibidor de C1 derivado de plasma humano;
- inibidor de C1 humano recombinante;

- icatibanto (Firazyr) - antagonista de receptor B2 de bradicinina;
- ecallantide - inibidor de caliceína.

O tratamento da crise aguda depende da sua gravidade. Episódios de edema periférico geralmente não requerem tratamento específico. Ataques abdominais podem ser extremamente dolorosos e quando envolverem o trato respiratório devem ser tratadas urgentemente em decorrência da potencial letalidade. Pelo relatório há acometimento cutâneo e laríngeo.

Disfonia e disfagia são indicativos de progressão para crise laríngea grave. Estas crises desenvolvem-se lentamente, em torno de 8 horas em média, com a disfagia e a mudança da voz geralmente precedendo a obstrução. Há, entretanto, relatos de instalação rápida do edema de laringe e o médico deve estar atento na abordagem destes pacientes. Casos mais graves necessitam de intubação orotraqueal imediata ou restabelecimento das vias aéreas. A terapia com oxigênio deve ser indicada e a oximetria de pulso monitorizada.

Em 2010, o Ministério da Saúde elaborou um protocolo clínico de diretrizes terapêuticas (PCDT) sobre o angioedema hereditário, que foi publicado através da Portaria nº 109, de 23 de abril de 2010 disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-angioedema-livro2010.pdf>, e que descreve o tratamento do AEH subdividido da seguinte forma:

- a) tratamento das crises;
- b) profilaxia a longo-prazo das crises;
- c) profilaxia a curto-prazo das crises.

O tratamento das crises por ser predominantemente hospitalar não foi descrito no PCDT. Caso haja risco de asfixia, o documento recomenda o uso do **plasma fresco**. Se as terapias de primeira linha não estão disponíveis, pode-se considerar plasma tratado com detergente solvente, e se indisponível plasma fresco congelado.

Portanto, para atender à profilaxia das crises estão citados os seguintes medicamentos: andrógenos atenuados e agentes anti-fibrinolíticos: ácido épsilon aminocapróico (inibidor da plasmina) e ácido tranexâmico (inibidor da ativação do plasminogênio), com maior

eficácia para os androgênios. Dentre os andrógenos atenuados, o mais utilizado é o danazol.

O danazol é o medicamento de primeira escolha nesta doença para a prevenção de novas crises. As contra-indicações para seu uso são: gestação, amamentação, insuficiência renal, hepática ou cardíaca e neoplasia de próstata.

Deve-se destacar que a medicação Icatibanto possui ensaios clínicos randomizados que representam sua avaliação com desfecho primário de tempo para resolução do quadro de angioedema.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Não é possível assegurar que o uso do icatibanto evite as crises laríngeas e, por conseguinte, a necessidade de traqueostomia ou que reduza os óbitos pela doença, isto porque não existem estudos que comprovem esses desfechos. Alertou-se que o uso do icatibanto domiciliar pode dar falsa segurança ao portador. Note-se que o seu uso não substitui a necessidade do aporte hospitalar com estrutura de suporte de vida avançado, para entubação do paciente, se necessário, e acesso a outros medicamentos.

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

A medicação encurta tempo de sintomas, porém sem embasamento para impacto em desfechos clínicos relevantes como intubação ou morte.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

(x) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jun;119(6):1497-503. doi: 10.1016/j.jaci.2007.02.012. Epub 2007 Apr 5. PMID: 17418383.
2. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, Bork K, Lumry W, Aberer W, Bier H, Bas M, Greve J, Hoffmann TK, Farkas H, Reshef A, Ritchie B, Yang W, Grabbe J, Kivity S, Kreuz W, Levy RJ, Luger T, Obtulowicz K, Schmid-Grendelmeier P, Bull C, Sitkauskiene B, Smith WB, Toubi E, Werner S, Anné S, Björkander J, Bouillet L, Cillari E, Hurewitz D, Jacobson KW, Katelaris CH, Maurer M, Merk H, Bernstein JA, Feighery C, Floccard B, Gleich G, Hébert J, Kaatz M, Keith P, Kirkpatrick CH, Langton D, Martin L, Pichler C, Resnick D, Wombolt D, Fernández Romero DS, Zanichelli A, Arcoleo F, Knolle J, Kravec I, Dong L, Zimmermann J, Rosen K, Fan WT. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010 Aug 5;363(6):532-41. doi: 10.1056/NEJMoa0906393. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Oct 7;363(15):1486. PMID: 20818888; PMCID: PMC4662377.
3. Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, Veit J, Schossow B, Hapfelmeier A, Kehl V, Kojda G, Hoffmann TK. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):418-25. doi: 10.1056/NEJMoa1312524. PMID: 25629740.
4. Sinert R, Levy P, Bernstein JA, Body R, Sivilotti MLA, Moellman J, Schranz J, Baptista J, Kimura A, Nothaft W; CAMEO study group. Randomized Trial of Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Upper Airway Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep-Oct;5(5):1402-1409.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.003. Epub 2017 May 25. PMID: 28552382.
5. Relatório de recomendação - Icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do Angioedema hereditário - relatório número 163, julho de 2015 CONITEC - acessado em 15 de julho de 2022 em

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Icatibanto_Angioedema_final.pdf

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP