

Nota Técnica 189158

Data de conclusão: 05/01/2024 16:29:35

Paciente

Idade: 36 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Mirante da Serra/RO

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Estadual

Vara/Serventia: 1ª Vara de Fazenda Pública de Porto Velho

Tecnologia 189158

CID: D84.1 - Defeitos no sistema complemento

Diagnóstico: angioedema Hereditário

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ACETATO DE ICATIBANTO

Via de administração: SC

Posologia: icatibanto 30 mg - 3 ampolas, administração subcutânea por mês.

Uso contínuo? -

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: ACETATO DE ICATIBANTO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: A alternativa disponível no SUS para o tratamento das crises é o uso de plasma fresco. Por sua vez, para profilaxia e nos casos em que o paciente será exposto à situação potencialmente desencadeadora de crise, o danazol, um esteróide sintético, está disponível (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ACETATO DE ICATIBANTO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ACETATO DE ICATIBANTO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ACETATO DE ICATIBANTO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O acetato de icatibanto é uma molécula sintética, semelhante à bradicinina, potente, específica e que atua como antagonista seletivo competitivo do receptor de bradicinina BR2. No angioedema hereditário, os níveis de bradicinina aumentam, e isso ocasiona sintomas como inchaço, dor, náusea e diarreia. O acetato de icatibanto bloqueia a atividade da bradicinina e, portanto, impede o agravamento dos sintomas decorrentes da crise de angioedema hereditário (6).

A segurança e eficácia do icatibanto foram avaliadas e demonstradas em três ensaios clínicos de fase 3, multicêntricos, controlados, duplo-cegos e randomizados (FAST – For Angioedema Subcutaneous Treatment). O FAST-1 (7) foi um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, conduzido em 26 centros dos Estados Unidos, Canadá, Austrália e Argentina. Um total de 56 pacientes, de idade igual ou superior a 18 anos, com crises de angioedema hereditário cutâneas ou abdominais agudas receberam via subcutânea (SC) 30 mg de icatibanto (n=27) ou placebo (n=29). Nesse estudo, não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos no desfecho primário, definido como o tempo (mediana) até alívio clinicamente relevante do sintoma índice (2,5 versus 4,6 horas com icatibanto e placebo, respectivamente; P=0,14). Oito pacientes tiveram edema de laringe e receberam icatibanto em regime aberto; destes, três usaram medicamento de resgate (concentrado de C1, opióides, antieméticos) dentro de 24 horas após a administração de icatibanto.

No estudo FAST-2 (8), pacientes com sintomas moderados ou graves foram randomizados para icatibanto 30 mg (n=36) ou ácido tranexâmico (n=38) uma vez ao dia, por dois dias consecutivos. O cegamento foi quebrado no caso de desenvolvimento de edema de laringe, de forma que esses casos viessem a receber icatibanto; houve ainda uma extensão aberta em que foi avaliado o retratamento de crises subsequentes com icatibanto. O tempo (mediana) para alívio do sintoma índice foi de 2 horas no grupo icatibanto e 12 horas no grupo controle (P<0,001). Três pacientes tiveram sintomas laríngeos e receberam icatibanto; destes, nenhum usou medicamento de resgate, e um veio a ser intubado.

No estudo FAST-3 (9), pacientes foram randomizados para receber icatibanto (n=46) ou placebo (n=47) dentro de 6 ou 12 horas, de acordo com a gravidade dos sintomas. Pacientes com sintomas laríngeos graves (n=5) receberam icatibanto em esquema open-label. O desfecho primário, para pacientes com sintomas abdominais ou cutâneos foi o tempo até melhora de 50% da gravidade dos sintomas; para pacientes com sintomas laríngeos, foi o tempo até a redução de 50% da pontuação na escala visual de gravidade dos sintomas. Houve diferença estatisticamente significativa quanto ao desfecho primário entre pacientes com sintomas abdominais/cutâneos que receberam icatibanto e placebo (2 versus 19,8 horas, respectivamente; P<0,001); já em pacientes com sintomas laríngeos não se observou diferença estatisticamente significativa (2,5 e 3,2 horas para icatibanto versus placebo, respectivamente). Estudo retrospectivo realizado por Lara et al. (10) para comparar o icatibanto e o plasma fresco em crises agudas de AHE, envolveu 21 ataques agudos, 14 para icatibanto e 7 para plasma fresco (PF). O tempo médio para o início do alívio dos sintomas foi de 27 e 45 minutos para icatibanto e PF, respectivamente (P=0,106). O tempo médio para a resolução completa de todos os sintomas foi de 240 e 2880 minutos, respectivamente, para icatibanto e PF (P=0,002). Todos os pacientes com icatibanto apresentaram reações geralmente leves e transitórias no

local da injeção (eritema e inchaço e dor) que se resolveram espontaneamente sem intervenção. Nenhum evento adverso sério relacionado ao medicamento foi observado com icatibanto e a administração de plasma fresco não foi associada a infecções do vírus da imunodeficiência humana ou vírus da hepatite.

A diretriz internacional WAO/EAACI para o tratamento de crise de angioedema hereditário recomenda o uso de pdC1-INH, ecalantide ou icatibanto. O tratamento precoce está associado a um tempo mais curto para a resolução dos sintomas e a uma duração total mais curta do ataque, independentemente da gravidade do ataque. Como o tratamento precoce é facilitado pela auto-administração, todos os pacientes com AEH devem ser considerados para terapia domiciliar e auto-administração (11).

Na mesma linha, a diretriz brasileira de angioedema hereditário recomenda que o tratamento das crises de AEH deve ser feito de acordo com sua gravidade. Crises graves ou crises que envolvem o trato respiratório requerem tratamento urgente a fim de evitar potencial morbidade e mortalidade. Assim, pacientes com AEH devem ter acesso ao tratamento "sob demanda" para crises, sendo recomendável que tenham pelo menos duas terapias para usar em seu domicílio em casos de eventuais crises. Para tratamento das crises, quatro tipos de tratamentos podem ser utilizados: pdC1-INH, rhC1-INH, antagonista do receptor B2 da bradicinina (icatibanto) e inibidor da caliceína (ecalantide). No Brasil, para uso nas crises de AEH estão disponíveis dois pdC1-INH e o icatibanto. A diretriz ressalta que o tratamento da crise apenas em serviço médico exige deslocamento e resulta em atraso no início da terapia, o que pode contribuir para abordagens inadequadas e desfechos desfavoráveis (12).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Acetato	de10 MG/ML CT	136	R\$ 6.834,26	R\$ 246.033,36
Icatibanto	SER X 3 ML + AGULHA			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no estado de Rondônia (ICMS 17,5%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 11, de 19 de dezembro de 2019, o CAP é de 20,09%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível. O acetato de icatibanto é produzido e comercializado no Brasil pela TAKEDA PHARMA LTDA. Conforme tabela da CMED, consultada em dezembro de 2023, o frasco 10mg/ml solução injetável custa R\$ 6.834,26. A prescrição é de 90 mg/mês, o custo total de um ano de tratamento é apresentado na tabela acima.

Foi realizada uma análise de custo-utilidade empregando-se uma árvore de decisão para avaliar os aspectos econômicos envolvidos na incorporação do icatibanto no tratamento das crises de AEH em pacientes com dois anos ou mais de idade pela CONITEC. O horizonte temporal foi de um ano, considerando o tratamento de crises de AEH, e a estratégia comparadora é o cuidado padrão, que corresponde ao uso de plasma fresco congelado nas crises laríngeas, e atendimento de urgência para as crises dos tipos cutânea ou abdominal. Foi considerado o preço proposto pelo fabricante, de R\$ 5.148,71 por seringa preenchida de icatibanto. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) calculada foi de R\$ 2.912.262,05 para

1 ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho. Além destes dados econômicos, a CONITEC considerou que a evidência clínica é escassa e não considera o desfecho de mortalidade; que a avaliação econômica deveria considerar um desfecho duro de mortes evitadas para aprimorar a interpretação do benefício da tecnologia no tratamento das crises de angioedema, não somente QALY conforme apresentado (5).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomendou a incorporação de acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário com deficiência de C1-INH não-laríngeas moderadas ou graves ou laríngeas independente da gravidade. O uso da tecnologia foi limitado a uma dose auto-administrada pelos pacientes com as seguintes condições: limitado a uma dose única para autoadministração, ser prescrito por médicos com experiência no tratamento do AEH e mediante redução de preço do medicamento. A recomendação foi baseada em resultados de superioridade ao placebo demonstrada no estudo FAST-3 para os desfechos de tempo para alívio de sintomas, sintomas primários e alívio quase completo de sintomas. Para as crises laríngeas, a recomendação foi sustentada pela existência de uma necessidade não atendida no tratamento de eventos graves e com risco de morte (13).

A Scottish Medicines Consortium (SMS) recomendou em 2012 o uso de acetato de icatibanto para o tratamento de crises agudas de angioedema hereditário com deficiência de C1-INH. A recomendação foi justificada pela eficácia da tecnologia no alívio de sintomas abdominais, cutâneos e/ou laríngeos, conforme demonstrado nos estudos pivotais FAST-1, FAST-2 e FAST-3 (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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

Conclusão

Tecnologia: ACETATO DE ICATIBANTO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética rara, que impacta de forma importante a vida dos pacientes, com crises que podem se resolver sozinhas ou necessitar de internação, com risco de levar a óbito. Embora haja evidência clínica que o medicamento é capaz de antecipar a melhora sintomática e, possivelmente reduzir a severidade dos sintomas, os estudos disponíveis têm limitações (incluindo a ausência de benefícios em desfechos primordiais, como mortalidade).

Cabe também ressaltar que apesar de o laudo informar que a paciente reside em local distante da capital com poucos recursos não contempla informações importantes como histórico de crises, frequência e gravidade das mesmas. Do mesmo modo, existe alternativa de tratamento profilático de longo prazo no SUS. O danazol é um andrógeno atenuado, utilizado para esse fim e citado no próprio laudo, seu risco de efeito colateral não contraindica o uso.

Adicionalmente, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do fármaco em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. No Brasil, o

órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado, e emitiu parecer preliminar de não incorporação. Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 - BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH). Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_angioedemadeficiencia-C1esterase_2016.pdf

2 - Hereditary angioedema: Epidemiology, clinical manifestations, exacerbating factors, and prognosis. UpToDate [Internet]. Disponível em: [Hereditary angioedema: Epidemiology, clinical manifestations, exacerbating factors, and prognosis - UpToDate](#)

3 - 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.

4 - Hereditary angioedema: Pathogenesis and diagnosis. UpToDate [Internet]. Disponível em: [Hereditary angioedema \(due to C1 inhibitor deficiency\): Pathogenesis and diagnosis - UpToDate](#)

5 - Relatório de Recomendação preliminar. Acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário por deficiência do inibidor da C1-esterase em pacientes com 2 anos ou mais de idade. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/acetato-de-icatibanto-para-tratamento-de-criSES-de-angioedema-hereditario-por-deficiencia-do-inibidor-da-c1-esterase-em-pacientes-com-2-anos-ou-mais-de-idade>

6 - Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta. Bulário Eletrônico. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=106390305>.

7 - Malbrán, A., Riedl, M., Ritchie, B., Smith, W. B., Yang, W., Banerji, A., ... & Lumry, W. (2014). Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label 88catibanto in the FAST-1 trial. Clinical & Experimental Immunology, 177(2), 544-553.

8 - Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010;363(6):532-41.

9 - Lumry WR, Li HH, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist Icatibanto for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2011;107(6):529-537.

10 - Lara A, Esthela Hernandez M. 454 Efficacy of Icatibant Versus Fresh Frozen Plasma for Attacks of Hereditary Angioedema: Analysis of Individual Symptoms by Attack Site. World Allergy Organ J. 2012;5(Suppl 2): S161- S162.

11 - Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. World Allergy Organ J. 2022 Apr 7;15(3):100627. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100627. PMID: 35497649; PMCID: PMC9023902.

12 - Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes

brasileiras de angioedema hereditário 2022 - Parte 2: terapêutica. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):170-196

13 - Canadian Drug Expert Committee: ICATIBANT (Firazyr). Indication: Hereditary Angioedema (Acute Attacks). Dec 19, 2014. Disponível online em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0_375_Firazyr_Dec-23-14.pdf

14 - Scottish Medicines Consortium . icatibant acetate (Firazyr®) is accepted for use within NHS Scotland. Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/icatibantfirazyr-resubmission-47608/>

NatJus Responsável: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de angioedema hereditário, com diagnóstico em julho de 2023. Já iniciou tratamento preventivo, com troca do contraceptivo em uso (estrógeno por progestágeno), mas ainda sim está sob risco de ter crises da condição. Não foi prescrito o danazol, fármaco disponível pelo SUS pelo seu perfil de efeitos adversos, em especial masculinização. Em virtude desta condição, pleiteia o medicamento icatibanto para resgate das crises. Laudo ainda afirma que paciente reside em local distante da capital e com poucos recursos.

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença caracterizada por episódios recorrentes de angioedema, sem urticária ou prurido, que afetam na maioria das vezes a pele ou os tecidos mucosos do trato respiratório superior e gastrointestinal (1,2). A prevalência de AEH é estimada em aproximadamente 1 indivíduo por 60.000. Homens e mulheres são afetados igualmente e não há diferenças conhecidas na prevalência entre os grupos étnicos (2). Trata-se de uma doença genética rara em que mutações no gene SERPING1 resultam em deficiência ou disfunção da proteína inibidora de C1 (C1-INH). O angioedema que ocorre no AEH devido à deficiência de C1-INH (AEH-C1-INH) resulta da produção excessiva de bradicinina, um potente vasodilatador. A bradicinina também tem importantes efeitos de aumento da permeabilidade vascular. Os níveis plasmáticos de bradicinina mostraram-se maciçamente elevados durante os episódios de angioedema em pacientes com AEH-C1-INH (3). No angioedema mediado por bradicinina, a histamina e outros mediadores de mastócitos não estão diretamente envolvidos, o que explica a falta de resposta aos anti-histamínicos e distingue essa forma de angioedema do angioedema mediado por histamina que é observado em reações alérgicas e urticária.

A suspeição de AEH deve surgir em pacientes com episódios recorrentes de angioedema, sem urticária ou prurido, que acometem mais frequentemente a pele ou tecidos mucosos do trato respiratório superior e gastrointestinal. O diagnóstico é baseado em história clínica sugestiva e achados clínicos durante os episódios, combinados à evidência bioquímica como a diminuição da fração C4 do complemento, ausência, redução ou defeito funcional de C1-INH (4). As manifestações clínicas são caracterizadas pelo surgimento de edema não pruriginoso, não doloroso e não eritematoso em qualquer parte do corpo, principalmente na face e nas extremidades, podendo afetar os sistemas respiratório e gastrointestinal, podendo desencadear edema de glote ou cólicas abdominais, respectivamente. O comprometimento da respiração pode resultar em asfixia e, se não tratado, pode ser responsável pelo óbito em cerca de 25% dos pacientes. Além disso, as cólicas abdominais podem ser interpretadas como abdômen agudo e muitos pacientes acabam sendo submetidos à laparotomia exploradora desnecessariamente (1,2). As crises podem ser espontâneas ou desencadeadas por

ansiedade, estresse, pequenos traumas, cirurgias, tratamentos dentários, menstruação ou gravidez.

O tratamento é feito com medidas não farmacológicas como educação, teste de membros da família, identificação e prevenção de possíveis gatilhos e planejamento para ataques agudos da doença (4). Os gatilhos mais comuns incluem procedimentos dentários e médicos, períodos de estresse, menstruação, gravidez, infecções e certos medicamentos, como estrogênios e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Para profilaxia das crises as opções incluem o danazol, o ácido tranexâmico e várias preparações de concentrado de C1-INH (pdC1-INH). Por sua vez, para tratamento agudo das crises as terapias usadas são concentrados de C1-INH, icatibanto (antagonista do receptor de bradicinina), ecalantide (inibidor da calicreína) e plasma fresco congelado (1,4).