

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;

Segundo laudo médico e demais documentos apresentados, a requerente é portadora de Angioedema hereditário e Rinite alérgica (CID10: D84.1 – Defeitos no sistema complemento; J30.4 – Rinite alérgica não especificada). Foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Acetato de Icatibanto 10mg/mL (Firazyr) se crise para o seu tratamento.

Angioedema é o termo utilizado para descrever um edema localizado e autolimitado do tecido submucoso e subcutâneo e que ocorre devido ao aumento temporário da permeabilidade vascular causada pela liberação de mediadores vasoativos. Ele geralmente ocorre como parte da urticária, estando, nesse caso, associado à ocorrência de pápulas. Quando o angioedema ocorre de forma repetida e sem pápulas, o paciente provavelmente apresenta angioedema hereditário (AEH) ou angioedema adquirido (AEA), sendo este o mais frequente.

O AEH é uma imunodeficiência primária do sistema complemento, com herança autossômica dominante, heterogeneidade de locus e expressividade variável. A classificação mais atualizada do AEH agrupa os pacientes naqueles com deficiência do inibidor da C1- esterase (C1-INH), codificado pelo gene SERPING1, e naqueles sem deficiência de C1- INH (antigo tipo 3). O C1-INH é uma molécula inibidora da calicreína, de bradicinina e de outras serases do plasma; quando deficiente, ocorre aumento dos níveis de bradicinina, nanopeptídeo que tem ação vasodilatadora, ocasionando, em consequência, as manifestações clínicas associadas. O AEH sem deficiência do C1-INH pode ser idiopático ou causado pela presença de mutação em heterozigose no gene que codifica o fator de coagulação XII. Essa forma de AEH ocorre principalmente no sexo feminino, devido aos níveis elevados de estrogênio.

A forma mais comum de AEH é aquela associada à deficiência do C1-INH. Ocorre em 80%-85% dos casos, e os níveis plasmáticos do C1-INH usualmente estão reduzidos em 5%-30% do normal. No tipo 2, que corresponde a 15%-20% dos casos, o C1-INH permanece com níveis séricos normais ou mesmo elevados, sendo diagnosticado mediante demonstração de que sua atividade está abaixo de 50% do normal. A classificação em tipo 1 e 2, portanto, depende da presença de defeitos quantitativos do C1-INH (tipo 1) ou de defeitos funcionais do C1-INH (tipo 2).

O AEH manifesta-se pelo surgimento de edema não pruriginoso, não doloroso e não eritematoso em qualquer parte do corpo, principalmente na face e nas extremidades, e afeta 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. As crises podem ser espontâneas ou desencadeadas por ansiedade, estresse, pequenos traumas, cirurgias, tratamentos dentários, menstruação ou gravidez. A suspeita de AEH deve ser considerada em pacientes com crises repetidas de angioedema e de dor abdominal sem quadros de urticária, e em pacientes com história familiar.

O AEA pode ser idiopático (dos tipos histaminérgico e não histaminérgico), ocorrer devido ao uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou, ainda, ser devido à deficiência não genética do C1-INH. Nessa última situação, a idade de início das manifestações clínicas é geralmente superior à do AEH, sem história familiar, e a metade dos pacientes possui doença hematológica subjacente, tais como gamopatia

monoclonal de origem incerta ou neoplasia de células B. O AEA do tipo histaminérgico é a forma mais comum de angioedema, e o seu tratamento envolve anti-histamínicos e corticoides.

O diagnóstico de AEH associado à deficiência do C1-INH (tipos 1 e 2) é obtido pela presença dos seguintes critérios:

- Anamnese, exame físico e quadro clínico compatível com AEH; e
- Evidência bioquímica [constatação laboratorial de ausência ou redução (<50%) ou de defeito funcional do C1-INH (função <50%); de redução do complemento hemolítico total (CH50); e de diminuição da fração C4 do complemento]. Deve-se ressaltar que C4 e CH50 podem encontrar-se normais fora das crises; OU
- Evidência genética (presença de mutação patogênica em SERPING1) da doença. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase, Portaria GM/MS nº 880 de 12/07/2016)**

II – Tratamentos possíveis e tratamentos realizados.

O tratamento do AEH com deficiência de C1-INH pode ser subdividido em:

- profilaxia de crises, e
- tratamento das crises.

Para a profilaxia das crises já foram avaliados agentes antifibrinolíticos (ácido épsilon aminocaproico e ácido tranexâmico, inibidores da plasmina e da ativação do plasminogênio, respectivamente) e andrógenos atenuados, estes com maior eficácia.

Entre os andrógenos atenuados, o mais utilizado é o danazol, dado o maior nível de evidência de benefício. Ensaio clínico duplo-cego com nove pacientes comparou 93 cursos de 28 dias de danazol ou placebo em pacientes com angioedema hereditário. As crises ocorreram em 93,6% dos cursos com placebo contra 2,2% do danazol. Análise do efeito do danazol demonstrou que as crises ocorreram mais tardiamente nos pacientes durante um curso de placebo precedido de um curso de danazol (média de 14 dias contra 9 dias se precedido de placebo). Não houve diferença de efeitos adversos nos dois grupos (cursos). Considerando a magnitude do efeito nesse ensaio clínico, o danazol continua sendo o medicamento de primeira escolha nessa doença para a prevenção de novas crises.

Os estudos com outros medicamentos além do danazol, inclusive inibidores da plasmina e da ativação do plasminogênio, são metodologicamente limitados. A busca realizada não encontrou ensaios clínicos randomizados contra placebo (ou contra danazol) envolvendo o ácido épsilon aminocaproico. Em relação ao ácido tranexâmico, foi localizado um ensaio clínico contra placebo, do tipo cruzado e duplo-cego, com cinco pacientes; efeito benéfico foi observado em três deles. Assim, o danazol permanece como o medicamento mais bem estudado nessa condição clínica, e por isso recomendado neste PCDT como agente profilático das crises de AEH.

O tratamento das crises é predominantemente hospitalar, e não inclui o uso de danazol. Caso haja risco de asfixia, pode-se utilizar plasma fresco. O icatibanto, um antagonista seletivo do receptor tipo II da bradicinina é comercializado no Brasil para tratamento de crises em maiores de 18 anos. Sua eficácia no tratamento de crises de AEH foi avaliada em três ensaios clínicos (FAST 1, 2 e 3), nos quais foi comparado com placebo (FAST-1 e 3) e com ácido tranexâmico (FAST-2). No estudo FAST-1, indivíduos com crises de gravidade moderada ou alta foram randomizados para receber icatibanto 30 mg por via subcutânea (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, opioides, antieméticos) dentro de 24 horas após a administração de icatibanto.

No estudo FAST-2, pacientes com sintomas moderados ou graves foram

randomizados para icatibanto 30 mg (n=36) ou ácido tranexâmico (n=38) uma vez ao dia por 2 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-1, não foram observados efeitos adversos graves.

No estudo FAST-2, 11% dos indivíduos no grupo icatibanto e 3% no grupo controle desenvolveram efeitos adversos graves.

No estudo FAST-3, 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 h, respectivamente; já em pacientes com sintomas laríngeos não se observou diferença estatisticamente significativa (2,5 e 3,2 h para icatibanto versus placebo, respectivamente).

Críticas aos estudos com icatibanto incluem a falta de comparação com tratamento ativo (plasma) e problemas na apresentação dos dados. Em todos os estudos, foi permitido o uso de medicamentos de resgate, incluindo concentrado de C1; entretanto, o impacto de cointervenções nos resultados não foi devidamente avaliado. Desfechos duros como a necessidade de intubação e tempo de hospitalização também não foram avaliados. Além disso, o delineamento aberto prejudicou a avaliação do efeito para sintomas laríngeos. Dessa forma, o uso do icatibanto não foi recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) em junho de 2015, após Consulta Pública e, sendo assim, não está indicado neste Protocolo. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase, Portaria GM/MS nº 880 de 12/07/2016)**

Segundo laudo médico a requerente fez tratamento com vários antialérgicos (dexclorfeniramina, loratadina, prometazina), broncodilatadores (salbutamol), corticoides (prednisona, prednisolona, hidrocortisona, budesonida, danazol), antibióticos (amoxicilina), sem resposta satisfatória.

III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;

O **Firazyr** (nome comercial) **Acetato de Icatibanto** (princípio ativo). O angioedema hereditário (uma doença autossômica dominante) é causado pela ausência ou deficiência do inibidor da C1-esterase. As crises de angioedema são acompanhadas por um aumento da liberação da bradicinina, que é um mediador-chave no desenvolvimento do quadro clínico. O angioedema hereditário manifesta-se com crises intermitentes de edema subcutâneo e/ou da submucosa que envolve o trato respiratório superior, a pele e o trato gastrointestinal. Uma crise geralmente dura entre 2 e 5 dias. O icatibanto é um antagonista seletivo competitivo do receptor da bradicinina do tipo 2 (B2). É um decapeptídeo sintético com uma estrutura semelhante à bradicinina, porém com 5 aminoácidos não proteínogênicos. No angioedema hereditário, as concentrações elevadas de bradicinina são o mediador-chave no desenvolvimento do edema. O Icatibanto é indicado para o tratamento sintomático de crises agudas de angioedema hereditário em adultos (com deficiência do inibidor da C1-esterase). Quase todos os

pacientes que utilizam o Icatibanto apresentarão uma reação no local da injeção (como irritação da pele, inchaço, dor, coceira, eritema (vermelhidão da pele) e sensação de queimação). Esses efeitos são, geralmente, leves e desaparecem sem a necessidade de qualquer tratamento adicional. A frequência dos possíveis efeitos colaterais listados abaixo é definida usando a seguinte classificação: muito frequentes (afeta mais de 1 usuário em 10), frequentes (afeta 1 a 10 usuários em 100), pouco frequentes (afeta 1 a 10 usuários em 1.000), raros (afeta 1 a 10 usuários em 10.000), muito raros (afeta menos de 1 usuário em 10.000), desconhecidos (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Muito frequentes: contusões, hematoma, dormência, edema, sensação de pressão, ardor, prurido, irritação da pele, eritema (vermelhidão da pele), queimação, dor, inchaço e coceira). Frequentes: Resultados anormais de alguns exames laboratoriais (de sangue), cefaleia, tontura, erupção, vermelhidão cutânea, febre e náusea. Pouco frequentes: Teste de função do fígado anormal, asma, nariz entupido, tosse, urticária, vasodilatação, aumento dos níveis de ácido úrico no sangue (indicador de gota), aumento nos níveis de glicose sanguínea, espasmo muscular, herpes zoster, dor de garganta, teste positivo com presença de proteína na urina, vômito, cansaço, fraqueza, aumento de peso.

Conforme o estudo **Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options** (Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, Goyal N. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021 Apr 3;6(3):394-403): Várias outras classes de medicamentos podem ser usadas em ataques agudos de AEH, incluindo antagonistas do receptor B2 e inibidores de calicreína. Icatibanto é um antagonista do receptor de bradicinina B2 aprovado para o tratamento de ataques agudos de AEH em adultos maiores de 18 anos. Este medicamento pode ser autoadministrado por pacientes que sofrem de um ataque agudo por meio de injeção subcutânea. A autoadministração da terapia permite uma intervenção rápida no caso de um ataque agudo de AEH e pode salvar vidas. O ensaio clínico (FAST - 3) de Icatibanto para ataques agudos de pacientes randomizados com AEH com ataques abdominais ou cutâneos moderados a graves e outro grupo de pacientes com ataques de AEH laríngeos leves a moderados para receber uma injeção subcutânea de icatibanto (30 mg) ou placebo. O icatibanto demonstrou reduzir significativamente os tempos médios (versus placebo) para 50% ou mais redução na gravidade dos sintomas, início do alívio primário dos sintomas e alívio quase completo dos sintomas. Para pacientes com crises laríngeas, o tempo médio para o início do alívio dos sintomas foi de 1 a 2 horas, com alívio completo dos sintomas em 1,5 a 8,1 horas. Estudos recentes também mostraram um papel potencial do icatibanto em EA induzido por IECA, mas o benefício da terapia com icatibanto em relação ao placebo ou estratégias de tratamento convencionais (terapia combinada com glicocorticoide e anti-histamínico) não foi definitivamente demonstrado. Vários estudos fornecem evidências para apoiar que o tratamento com icatibanto encurtou o tempo para atingir a resolução completa do edema nesses pacientes com EA induzido por IECA.

IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

O Acetato de Icatibanto (outros produtos não enquadrados em classe terapêutica especificada) está registrado na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida da paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

A paciente está sendo atendida pela rede pública de saúde.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS),

em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

O Acetato de Icatibanto não está padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) ou outro ato normativo do SUS.

Segundo o Relatório de recomendação nº 163 – Icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do angioedema hereditário (CONITEC, julho/2015).

Em relação aos estudos disponíveis foram encontradas evidências limitadas, com população pequena, heterogênea e dispersa, tempo de acompanhamento curto. Quanto aos benefícios não se pode comprovar que o desfecho apresentado fosse clinicamente relevante, pois não há modificação do quadro do paciente, não se dispensa a necessidade de internação, apenas houve a redução do tempo de duração da dor. Na impossibilidade de utilizar o modelo de custo-efetividade encaminhado pelo demandante, devido à assimetria dos desfechos, foi realizado um novo estudo, utilizando o desfecho qualidade de vida. Os novos cálculos apresentaram um custo incremental de R\$ 11.796.279,51 para cada QALY.

Assim, 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 em adulto, deliberaram, por unanimidade, recomendar a sua não incorporação no SUS. A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.

Episódios de edemas cutâneo, abdominal e laríngeo podem ocorrer devido ao angioedema hereditário. A falta do diagnóstico da doença pode estar associada a risco de vida aumentado, se o doente não for levado a um serviço de emergência para o tratamento da crise. Embora o diagnóstico seja fácil e disponível, a doença, por ser muito rara, só será cogitada se houver outros casos na família que oriente o médico a pensar nessa possibilidade. A empresa apresentou os estudos aplicados apenas aos episódios de dor abdominal em que a utilização do icatibanto não foi capaz de sustar um surto, de evitar o atendimento hospitalar de emergência ou de evitar a morte, porém foram efetivos em demonstrar a redução do tempo de hospitalização em algumas horas. Assim, como o benefício é pequeno, a razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi elevada atingindo entre 11 e 4 milhões de reais/QALY.

Concluiu-se que 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 intubação do paciente, se necessário, e acesso a outros medicamentos.

Assim, os membros da CONITEC presentes na 36ª reunião, nos dias 10 e 11 de junho de 2015, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do angioedema hereditário.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

O Icatibanto não está padronizado, portanto não é possível indicar o ente público responsável, segundo as normas do SUS.

IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase, Portaria GM/MS nº 880 de 12/07/2016, indica o tratamento com Danazol.

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

O Acetato de Icatibanto não tem genérico. Preço conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor, PMVG: preço máximo de venda ao governo).

- FIRAZYR (TAKEDA PHARMA) 10 MG/ML X 3 ML + AGULHA. PF: R\$ 7.386,00, PMC: R\$ 9.844,98, PMVG: R\$ 5.795,79.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que a paciente está sendo atendida pelo SUS.

Considerando que o Acetato de Icatibanto não está padronizado na RENAME 2020.

Considerando o PCDT do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase, Portaria GM/MS nº 880 de 12/07/2016, sendo que a paciente não está cadastrada.

Considerando a recomendação da CONITEC pela não incorporação do Icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do angioedema hereditário.

Considerando que a recomendação do PCDT para o tratamento das crises “O tratamento das crises é predominantemente hospitalar, e não inclui o uso de danazol. Caso haja risco de asfixia, pode-se utilizar plasma fresco”.

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico desfavorável ao pedido de Acetato de Icatibanto.