

## **NOTA TÉCNICA Nº 4008/2025 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000543-20.2025.4.03.6143
- 1.3. Data da Solicitação: 27/05/2025
- 1.4. Data da Resposta: 16/07/2025

### **2. Requerido:**

**SAÚDE PÚBLICA**

### **3. Paciente**

- 3.1. Data de Nascimento/Idade: 08/11/1967 – 57 anos
- 3.2. Sexo: Feminino
- 3.3. Cidade/UF: Campinas/SP
- 3.4. Histórico da doença: CID D84.1 – Angioedema Hereditário

### **4. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF.

**1 – Considerando as condições descritas no relatório médico acostado aos autos, a parte autora se enquadra na especificação do público-alvo descrito na bula do medicamento?**

Sim, a autora é portadora de Angioedema Hereditário Tipo II

**2 – Há evidências científicas que justifiquem o uso do medicamento para o tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, citar as evidências científicas.**

Evidências científicas analisadas pela CONITEC: oito publicações foram incluídas, após busca sistematizada de evidências, sendo dois ECR e seis estudos observacionais. O desfecho de tempo de melhora clínica foi reportado como: tempo para o alívio dos sintomas e tempo para melhora quase completa dos sintomas. Foram identificados dois ensaios clínicos randomizados (ECR), com baixa certeza da evidência e grave risco de viés em função da avaliação dos domínios de fatores de confusão (D1), de mensuração dos desfechos (D6) e de resultados reportados (D7). No FAST-1 a mediana de tempo para alívio dos sintomas foi de 2,5 horas para o icatibanto (N = 27) versus 4,6 horas para o placebo (N = 29) (p = 0,14). No FAST-3 a mediana de tempo para alívio dos sintomas para as crises cutâneas ou abdominais foram de 2,0 horas para o grupo icatibanto (N = 43) e 19,8 horas para o grupo placebo (N = 45) (p = 0,001). Para as crises de angioedema laríngeo a mediana foi de 2,5 horas para o grupo icatibanto (N = 3) e de 3,2 horas para o grupo placebo (N = 2), embora não tenha sido observada significância estatística. Para o desfecho de segurança, no FAST-1 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso no grupo icatibanto (N = 27) foi de 44% versus 66% no grupo que recebeu placebo (N = 29) nas crises de angioedema. Já no FAST-3 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos

um evento adverso no grupo icatibanto (N = 46) foi de 41% versus 52% no grupo que recebeu placebo (N = 47). A revisão sistemática do demandante externo incluiu 22 publicações, seis artigos referentes aos estudos clínicos randomizados FAST-1, FAST-2 e FAST-3, 13 referentes ao registro observacional Icatibant Outcome Survey e outros 3 observacionais. Os estudos randomizados mostraram que o icatibanto proporcionou menor tempo (mediano) para o alívio do sintoma primário assim como para redução de 50% na gravidade dos sintomas (FAST-3: 2,0 horas icatibanto vs 19,8 horas com placebo,  $p < 1h$ ) com icatibanto pode reduzir a duração e o tempo para resolução da crise em relação ao tratamento após 1 hora (mediana: 2,0 h vs 14,0 h [ $p < 0,001$ ] e 1,7 h vs 6,0 h [ $p = 0,033$ ]; respectivamente). Os resultados do IOS mostraram que o perfil de segurança é semelhante entre pacientes idosos ( $\geq 65$  anos) e mais jovens ( $< 1h$ ) com icatibanto pode reduzir significativamente a duração e o tempo para resolução da crise em relação ao tratamento após 1 hora (mediana: 2,0 h vs 14,0 h [ $p < 0,001$ ] e 1,7 h vs 6,0 h [ $p = 0,033$ ]; respectivamente). Com relação à incidência de eventos adversos relacionados ao medicamento, os estudos apontaram: 15% vs. 3% (FAST-1) e 10,9% vs. 6,5% (FAST-3) em relação ao placebo e 14% vs. 11% para a comparação com o ácido tranexâmico. Nas fases de extensão aberta, a eficácia e a segurança do icatibanto foram mantidas seja no tratamento de crises cutâneas, abdominais ou laríngeas. Os resultados do IOS mostraram perfil de segurança semelhante entre pacientes idosos ( $\geq 65$  anos) e mais jovens. Os resultados clínicos apresentados pelo demandante externo corroboram os achados do relatório elaborado pelo NATS.

**3- Justifica-se a alegação de urgência noticiada na petição inicial?**

Não configura urgência ou emergência conforme definição do CFM.

**4- O medicamento requerido é registrado na ANVISA?**

Sim, registro número 1154100190015.

**5 – Em caso negativo, há pedido de registro do medicamento no Brasil? Se houver pedido de registro, apresentar informações sobre a tramitação do pedido de registro (data, fase em que se encontra etc.);**

Não se aplica.

**6 – O medicamento pleiteado é registrado em renomadas agências de regulação no exterior (ex. EUA, União Europeia, Japão)? Em caso positivo quais?**

Foi realizada busca pela CONITEC por avaliações do medicamento acetato de icatibanto em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) e Scottish Medicines Consortium (SMC). Foram encontradas recomendações de uso do medicamento no CADTH e na SMC, justificadas por resultados positivos do uso da tecnologia na melhora do desfecho de alívio de sintomas, dentre outros, descritos nos estudos pivotais da tecnologia.

**7- O medicamento pode ser considerado órfão ou existem outras tecnologias disponíveis no SUS, de eficácia comprovada cientificamente, sejam eles cirúrgicos, terapêuticos ou medicamentosos, que ainda não tenham sido ministrados à parte autora e que se encontrem no rol dos recursos disponibilizados pelo SUS?**

Como alternativa terapêutica para as crises de angioedema há o Inibidor do C1 esterase derivado de plasma humano.

**8 – O medicamento requerido é o único possível para o tratamento da parte autora e, portanto, pode ser considerado imprescindível?**

Não é o único medicamento para o tratamento.

**9 – É possível que seja estabelecido um comparativo (custo x efetividade), entre o medicamento indicado no item anterior e o medicamento pleiteado?**

Análise custo-efetividade não está no escopo deste núcleo técnico, porém há avaliação de impacto orçamentário realizada pela CONITEC. Foi elaborada uma análise de impacto orçamentário da incorporação do icatibanto no tratamento das crises de AEH em pacientes com dois anos ou mais de idade, sob a perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de 5 anos. Para o comparador, considerou-se o cuidado padrão, que pode envolver atendimento de urgência, para crises dos tipos cutânea ou abdominal, e o tratamento com plasma fresco congelado para crises laríngeas. Para estimar a população elegível, adotou-se uma perspectiva epidemiológica a partir da taxa de prevalência de AEH, considerando apenas a população brasileira que depende exclusivamente do SUS. Foi adotado um valor conservador de 5,35 crises/ano, uma vez que o número de crises que um paciente pode experimentar por ano é incerto e variável nos estudos. Considerou-se que 21% das crises tem resolução espontânea, enquanto 4,8% são laríngeas, pressupondo-se que 74,2% são cutâneas ou abdominais. Os custos com aquisição do icatibanto, tratamento das crises, obtenção e administração do Plasma Fresco foram considerados. De acordo com os resultados, a incorporação do icatibanto resultaria, em um cenário de difusão lenta, num custo incremental de cerca de 63 milhões de reais no primeiro ano e em um acumulado maior que 455 milhões de reais em cinco anos (atingindo 90% da população elegível). Já em um cenário agressivo, a incorporação do icatibanto resultaria num custo incremental de cerca de 96 milhões de reais no primeiro ano e em um acumulado maior que 554 milhões de reais em cinco anos, assumindo-se que 95% dos pacientes elegíveis ao uso da tecnologia adotariam o seu uso ao final desse período. Na análise realizada pelo demandante externo, o impacto orçamentário da incorporação de icatibanto ao SUS acumulado em cinco anos considerando a taxa de difusão na qual no primeiro ano 60% das crises são tratadas com icatibanto, com incrementos de 10% ao ano até o terceiro ano, e depois com incrementos de 5%, chegando a 90% no quinto ano foi de R\$ 61.600.716.

**10 – Quais os riscos caso a parte autora não utilize o medicamento requerido?**

Existem outros medicamentos e tratamentos disponíveis para as crises, portanto os riscos existem caso a autora não tenha atendimento especializado no momento das crises e não necessariamente pela não utilização do medicamento pleiteado.

**11 – Há algum posicionamento da CONITEC acerca do uso do medicamento requerido para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora?**

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) publicou o Relatório de Recomendação nº 861, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SECTICS/MS nº 68, de 22 de dezembro de 2023, com a decisão final de incorporar o acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II,

condicionado ao uso restrito hospitalar, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

**12 – Apresente outros elementos que considere importante para análise do caso;**

Medicamento com recomendação de incorporação ao SUS condicionado ao uso hospitalar.

**13 – Há evidências científicas?**

Sim, conforme parecer da CONITEC.

**14 – Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência a Emergência do CFM?**

Não configura urgência ou emergência conforme definição do CFM.

## 5. Descrição da Tecnologia

### 5.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
ICATIBANTO 10mg/ml	ACETATO DE ICATIBANTO	1154100190015	NÃO*	Danazol e Inibidor do C1 esterase derivado de plasma humano.	SIM

\* Conforme determina o Art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias (180 dias) a partir da publicação da portaria, portanto, apesar da publicação da Portaria SECTICS/MS nº 68, de 20 de dezembro de 2023, o medicamento acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, ainda não se encontra disponível para a população por meio do SUS.

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
ICATIBANTO 10mg/ml	ACETATO DE ICATIBANTO	CIPLA BRASIL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA	10 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD TRANS X 3 ML + AGULHA	R\$ 3.827,57	01 dose se crise. (6 seringas)	R\$ 22.965,42
<b>CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO</b>				<b>R\$ 22.965,42</b>		
<b>MÉDICO PRESCRITOR</b>				<b>SAÚDE SUPLEMENTAR</b>		

\* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

5.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência julho/2025.

5.3. Recomendações da CONITEC: **RECOMENDADO.**

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC por meio do Relatório de Recomendação nº 861, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SECTICS/MS nº 68, de 20 de dezembro de 2023, tornou pública a decisão de incorporar o acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

## **6. Discussão e Conclusão**

### 6.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

#### **Sobre o Angioedema hereditário (AEH)**

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. Sendo, os principais mediadores envolvidos a histamina e a bradicinina. O angioedema histaminérgico ocorre como parte da urticária estando, nesse caso, associado à ocorrência de pápulas (urticas). Aproximadamente 10% dos pacientes com urticária podem ter apenas o angioedema como manifestação clínica.

O angioedema hereditário (AEH) é classificado como uma doença genética ultrarrara, potencialmente fatal e subdiagnosticada. É uma imunodeficiência primária do sistema complemento, e foi classificado como um erro inato da imunidade em decorrência da deficiência de inibidor de C1 esterase, proteína que controla as vias de ativação do complemento. Trata-se de doença 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 C1-INH normal (anteriormente denominado de tipo III). Os pacientes com mutação do SERPING1 podem apresentar uma deficiência quantitativa do C1-INH (AEH tipo I) ou uma proteína anômala que resulta em deficiência funcional do C1-INH (tipo II). O C1-INH é uma glicoproteína que atua no controle de vários sistemas como o de contato, coagulação, fibrinólise e de complemento. A ativação descontrolada do sistema cinina-bradicinina resulta em aumento da permeabilidade endotelial, ocasionando, em consequência, as manifestações clínicas associadas.

O AEH com inibidor de C1 normal foi relacionado a, pelo menos, 6 mutações: no exon 9 do fator XII da coagulação com ganho de função, angiopoetina 1, plasminogênio, cininogênio 1, mioferlina e sulafatase. Há, ainda, um grande percentual de pacientes cuja mutação não foi identificada e esta forma é classificada como AEH de causa desconhecida. A etiopatogenia deste AEH também resulta no acúmulo de bradicinina ou desregulação da permeabilidade endotelial.

A alteração do C1-INH leva ao aumento da produção de bradicinina que, por sua vez, causa vasodilatação, aumento da permeabilidade dos vasos e extravasamento de plasma. Esse extravasamento caracteriza-se pelo edema, principal manifestação do AEH, que pode ocorrer na pele e no tecido submucoso de vários órgãos internos. A frequência e a gravidade das crises de AEH é variável entre os pacientes e ao longo da vida em um mesmo paciente. Aproximadamente 5% dos indivíduos com AEH são assintomáticos, e 25% desenvolvem sintomas esporádicos. A frequência das crises varia de episódios esporádicos

a mais de uma crise por semana dependendo do indivíduo. Observa-se um pico de sintomas entre 12 e 24 horas.

As crises de angioedema têm duração de aproximadamente cinco dias, podendo ser causadas por diversos estímulos, sendo em 91% dos casos desencadeadas como traumas, estresse, mudança de temperatura, tratamento dentário, cirurgias, endoscopia, exercício físico, menstruação ou gestação no caso de indivíduos do sexo feminino. No entanto, em muitos casos não é possível identificar um fator desencadeador das crises. Nas crises de AEH o acometimento subcutâneo é o mais frequente, afetando 95% dos pacientes com deficiência da C1 –esterase, destacando-se as extremidades, genitália e face como os locais mais comumente envolvidos. O abdômen é o segundo local de acometimento mais comum, ocorrendo em até 93% dos casos. A instalação do edema costuma ser lenta e gradual, e ocorre geralmente em torno de oito horas. Entretanto, em locais como abdômen e laringe, o angioedema pode instalar-se mais rapidamente. Na maior parte das vezes as crises acometem apenas um local, porém alguns pacientes são acometidos por crises cutâneas e abdominais concomitantemente. Os edemas afetam desde as extremidades, face, tronco, trato gastrointestinal, regiões geniturinárias e/ou vias aéreas superiores. Os sintomas abdominais podem mimetizar cólica infantil, apendicite aguda ou outras formas de dor abdominal aguda e incluem náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia pós-crise. As manifestações costumam ser dolorosas e debilitantes. No caso de manifestação nas vias aéreas superiores os sintomas são mais graves podendo levar o paciente à óbito por asfixia. O AEH da laringe, ocorre em torno de 50% dos pacientes tendo pelo menos um episódio durante a vida. A frequência é maior entre os 11 e 45 anos de idade, e considerado raro antes dos três anos de idade. Apesar de menos frequente que os sintomas cutâneos e abdominais, o edema laríngeo é potencialmente fatal, particularmente nos pacientes não tratados.

As crises de AEH podem ocorrer em qualquer idade, porém, a maioria dos pacientes têm uma crise antes dos vinte anos de idade. Estudos demonstram início dos sintomas em 75% dos pacientes com deficiência do inibidor de C1-esterase até os 15 anos de idade. A maioria dos casos é desencadeada na adolescência, como relatado em coorte brasileira, na qual 72% dos pacientes (n = 197) apresentaram a primeira crise entre a segunda e a terceira décadas de vida.

#### Diagnóstico diferencial

O AEH deve ser diferenciado do angioedema sem urticas mediado por mastócitos (AE-MC), previamente denominado histaminérgico e do angioedema adquirido com deficiência de inibidor de C1 (AEA-C1INH), mediado por bradicinina (AE-BK), do AEA-C1INH e angioedema induzido por medicamentos, para orientar o tratamento correto.

Quadro 2. Principais características dos diferentes tipos de angioedema

CARACTERÍSTICAS	AEH-C1INH	AEH-nC1INH	AEA-C1INH	AE POR MEDICAMENTOS	AE-MC/H
<b>QUADRO CLÍNICO</b>	AEH sem urticas. Cólicas abdominais. Início dos sintomas na 1ª ou 2ª décadas de vida. Com 3 a 5 dias de duração.	AEH sem urticas. Cólicas abdominais. Início dos sintomas clínicos na vida adulta. Com 3 a 5 dias de duração.	AEA sem urticas. Início dos sintomas clínicos após a 4ª década. Associação com autoanticorpos, doenças linfoproliferativas ou autoimunes. Com 3 a 5 dias de duração.	AEA sem urticas. Início dos sintomas, geralmente, após a 4ª década. Com 12 a 48 horas de duração.	AEA usualmente associado à urticas. Sem dor abdominal. 24 a 48 horas de duração.
<b>MEDIADOR</b>	BK	BK em alguns tipos	BK	BK	Histamina e outros mediadores mastocitários.
<b>HISTÓRIA FAMILIAR/HEREDITARIEDADE</b>	Presente. Autossômica dominante/de novo	Presente. Autossômica dominante/de novo	-	-	-
<b>EDEMA DE LARINGE</b>	**	**	**	**	-
<b>EDEMA ISOLADO DE LÍNGUA</b>	-	*	-	**	-
<b>DESENCADEADORES</b>	Trauma, infecções, IECA, estresse, estrogênos.	Estrógenos, gravidez, IECA	Sem desencadeador óbvio	IECA, gliptinas	Nenhum/AINEs
<b>PRÓDROMOS</b>	Eritema marginatum/ outros	<b>"equimose"</b>	-	-	-
<b>EXAMES LABORATORIAIS</b>	C4 baixo, C1-INH em quantidade baixa (AEH tipo II /função baixa (AEH tipo III, genético	Normais, genético-molecular	C4 baixo, C1-INH quantidade baixa/função baixa, C1q baixo	Normais	Normais

Legenda: AEH-C1INH, angioedema hereditário por deficiência da C1-INH; AEH, angioedema hereditário; BK, bradicinina; IECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina; C1-INH, inibidor de C1 esterase; AEH-nC1INH, angioedema hereditário com C1-INH normal; AEA-C1INH, angioedema adquirido com deficiência da C1-INH; AEA, angioedema adquirido; AE, angioedema; AEA-Mast/H, angioedema induzido por mediadores mastocitários/histaminérgico; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides. Adaptado de Buense et al.<sup>14</sup>

## Tratamento

O AEH não tem cura, contudo há opções terapêuticas para a profilaxia e tratamento das crises agudas. A profilaxia pode ser realizada com dois objetivos, a de curto prazo quando há previsão de fatores desencadeantes como cirurgias e traumas, e o tratamento de profilaxia de longo prazo que se refere ao uso de terapias de forma regular para prevenção de crises relacionadas à doença. O tratamento das crises não muda a história natural da doença nem a frequência das crises. O objetivo é diminuir a intensidade e duração dos sintomas, especialmente em crises incapacitantes e/ou que colocam a vida do indivíduo em risco, como as que afetam vias aéreas.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Angioedema hereditário associado a deficiência de C1 esterase (C1-INH) do Ministério da Saúde recomenda o uso do danazol, um andrógeno atenuado, para a profilaxia das crises de AEH. O tratamento das crises agudas deve ser realizado em ambiente hospitalar, com uso de plasma fresco congelado, caso exista o risco de asfixia para o paciente. A diretriz reforça que sua eficácia não foi amplamente avaliada em ensaios clínicos e devem ser tomadas precauções no seu uso, como o monitoramento das vias aéreas e o risco de infecções. O PCDT reforça que sua eficácia não foi amplamente avaliada em ensaios clínicos e devem ser tomadas precauções no seu uso, como o monitoramento das vias aéreas e o risco de infecções. Diretrizes internacionais preconizam o uso do plasma fresco congelado apenas se outros medicamentos já aprovados para o tratamento das crises de AEH não estiverem disponíveis.

Quando as crises de angioedema envolvem as vias aéreas superiores, isso pode resultar em asfixia. A mortalidade chega a aproximadamente 30% dos casos, sem o tratamento adequado. As crises que acometem a face são desfigurantes. As crises abdominais são dolorosas e debilitantes, podendo ser diagnosticadas erroneamente como abdômen agudo e incorrer em cirurgias desnecessárias. Crises periféricas, como os das mãos ou dos pés, trazem menor risco de mortalidade, mas resultam em comprometimento de função. Desta forma, é necessário o tratamento das crises de angioedema o mais breve possível, para uma resposta ao tratamento mais eficaz.

Na emergência, o primeiro passo da abordagem ao paciente em crise de angioedema acometendo as vias respiratórias superiores, língua ou úvula é manter a via aérea pérvia. A intubação orotraqueal (IOT) não pode ser postergada, pois a realização do procedimento pode se tornar difícil. Assim, não se deve esperar a queda de saturação de oxigênio, pelo risco de a asfixia ocorrer quando a obstrução se estabelecer. A monitorização em sala de emergência está indicada e, em casos de hipotensão ou desidratação, a reposição de fluidos deve ser aplicada. Para as crises abdominais graves, está indicado tratamento sintomático com administração de fluidos, antieméticos e analgésicos, além da terapia específica. Podem ser necessários antiespasmódicos e narcóticos para tratar a dor intensa.

Importante ressaltar que essas crises de angioedema não respondem ao tratamento com epinefrina, anti-histamínicos ou corticoides, já que o mecanismo envolvido é mediado por bradicinina.

Dois medicamentos são recomendados na primeira linha de tratamento das crises de AEH, a serem utilizados sob demanda, em ambiente hospitalar: o inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano e o acetato de icatibanto. O inibidor de C1 derivado de plasma humano pode ser administrado em grávidas quando necessário, e o plasma fresco pode ser utilizado quando não houver disponibilidade dos medicamentos de primeira linha, com as restrições previamente mencionadas.

**O acetato de icatibanto, antagonista seletivo do receptor tipo II da bradicinina, está aprovado, no âmbito do SUS, para o tratamento de crises de AEH tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar,** e deve ser utilizado em pacientes a partir dos 2 anos de idade.

O estudo observacional multicêntrico IOS (Icatibant Outcome Survey) demonstrou melhor resposta nos tratamentos mais precoces, ou seja, com resposta mais rápida, e a segurança do acetato de icatibanto. A maioria das crises de AEH foi tratada eficazmente com uma injeção de acetato de icatibanto; e 20% das crises necessitaram de mais de 1 dose de acetato de icatibanto. A maioria dos pacientes que apresentou eventos adversos com o tratamento com acetato de icatibanto relatou reações transitórias, leves a moderadas, no local da injeção.

O inibidor de C1 derivado de plasma humano para uso intravenoso tem sido usado no tratamento das crises de AEH, e é indicado no âmbito do SUS, para o tratamento de crises

de AEH tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar. Em 1980, um estudo definiu 1 unidade de C1-INH como sendo a quantidade de C1-INH encontrada em 1 mL de plasma e, ainda hoje, essa é a terminologia utilizada. O uso do inibidor de C1 derivado de plasma humano na dose de 25 U/kg apresentou melhora de 38 de 55 crises (69%) dentro de 30 minutos após a infusão, versus 1 de 49 (2%) das crises tratadas com placebo. Os pacientes não apresentaram eventos adversos graves de curto prazo ao receber o inibidor de C1 derivado de plasma humano, e foram monitorados por até 4 anos, sem que ninguém desenvolvesse infecção por HIV, hepatite B ou hepatite C. Pacientes alemães com crises de edema laríngeo, usando de 500 U a 1.000 U de C1-INH apresentaram uma melhora em média de 42,2 minutos e duração de sintomas de  $15,3 \pm 9,3$  horas, significativamente mais curto que os pacientes que não receberam concentrado de inibidor de C1 (duração dos sintomas de  $100,8 \pm 26,2$  horas).

### **Sobre o Icatibanto**

#### **a. Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)**

Outros agentes hematológicos.

#### **b. Indicações**

O medicamento acetato de icatibanto é indicado para o tratamento sintomático de crises agudas de angioedema hereditário em adultos, adolescentes e crianças acima de 2 anos de idade com deficiência do inibidor da C1-esterase.

#### **c. Informações sobre o medicamento**

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. Está aprovado pela ANVISA para o tratamento de crises agudas de AEH em pacientes a partir de 2 anos de idade com deficiência do inibidor da C1-esterase. As crises de AEH são resolvidas mais rapidamente com o uso precoce do icatibanto em comparação com o uso tardio, por isso, se recomenda a administração nas primeiras seis horas após o início dos sintomas. O acetato de icatibanto está aprovado pela Anvisa para autoadministração domiciliar por via subcutânea. O uso domiciliar é seguro, e os eventos adversos mais comuns são eritema e dor no local da injeção, com resolução espontânea. A dose preconizada é de 30 mg para adultos e de 0,4 mg/kg na faixa etária de 2 a 17 anos, por via subcutânea, exclusivamente na região abdominal, podendo serem administradas injeções adicionais, a cada 6 horas, até o máximo de três vezes em 24 horas. O acetato de icatibanto pode ser autoadministrado (em pacientes adultos) ou administrado por um cuidador (em pacientes adultos e pediátricos) apenas após treinamento em técnicas de injeção subcutânea por um profissional da saúde. A possibilidade de fazer uso domiciliar deste medicamento de aplicação subcutânea, para o tratamento das crises de AEH, além

umentar a qualidade de vida dos pacientes, também representa uma potencial redução no uso de recursos de saúde.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC por meio do Relatório de Recomendação nº 861, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SECTICS/MS nº 68, de 20 de dezembro de 2023, tornou pública a decisão de incorporar o acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Conforme determina o Art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias (180 dias) a partir da publicação da portaria. Este prazo se faz necessário para os trâmites operacionais:

- pactuação na Comissão Intergestores Tripartite (CIT) para definir qual ente vai custear a aquisição;
- elaboração ou atualização pela CONITEC de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para orientação de uso racional;
- publicação de código na tabela SIGTAP/SIA/SUS para que seja possível parametrizar o sistema que gerencia o CEAF;
- processo licitatório para aquisição;
- envio efetivo da tecnologia ao Estado.

Portanto, apesar da publicação da Portaria SECTICS/MS nº 68, de 20 de dezembro de 2023, o medicamento acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, ainda não se encontra disponível para a população por meio do SUS.

#### d. **Alternativas terapêuticas**

O seguinte medicamento está disponível no âmbito do SUS pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o tratamento do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase:

- Danazol
- Inibidor do C1 esterase derivado de plasma humano

#### e. **Informações sobre o financiamento**

Conforme determina o Art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias (180 dias) a partir da publicação da portaria, portanto, apesar da publicação da Portaria SECTICS/MS nº 68, de 20 de dezembro de 2023, o medicamento acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, ainda não se encontra disponível para a população por meio do SUS.

#### f. **Avaliação da CONITEC**

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) publicou o Relatório de Recomendação nº 163, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da

Portaria nº 33, de 15 de julho de 2015, com a decisão final de **não incorporar** o Icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do angioedema hereditário.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) publicou o Relatório de Recomendação nº 861, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SECTICS/MS nº 68, de 22 de dezembro de 2023, com a decisão final de **incorporar** o acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

#### 6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Controle clínico e redução do número e da gravidade das crises; melhora da qualidade de vida.

#### 6.3. Parecer

( ) Favorável

( X ) Desfavorável

#### 6.4. Conclusão Justificada:

Trata-se de paciente com 57 anos de idade com diagnóstico de Angioedema Hereditário Tipo II desde a infância, conforme relatório médico acostado aos autos.

Os episódios de crises apresentados pela autora não apresentam resposta ao uso de adrenalina, anti-histamínicos e corticoides.

Dois medicamentos são recomendados na primeira linha de tratamento das crises de AEH, a serem utilizados sob demanda, **em ambiente hospitalar**: o inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano e o acetato de icatibanto. O inibidor de C1 derivado de plasma humano pode ser administrado em grávidas quando necessário, e o plasma fresco pode ser utilizado quando não houver disponibilidade dos medicamentos de primeira linha.

A medicação solicitada pela autora é registrada na ANVISA com indicação de uso para o tratamento de crises agudas de AEH em pacientes a partir de 2 anos de idade com deficiência do inibidor da C1-esterase.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC por meio do Relatório de Recomendação nº 861, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SECTICS/MS nº 68, de 20 de dezembro de 2023, tornou pública a decisão de incorporar o acetato de icatibanto para o tratamento de crises de **angioedema hereditário tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar** e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Portanto este NATJUS manifesta-se **DESFAVORÁVEL** à demanda, visto que o médico assistente solicita o medicamento para que a autora faça uso domiciliar, porém a CONITEC

recomendou a incorporação do medicamento ao SUS condicionado ao uso **restrito hospitalar**.

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

( ) SIM, com potencial risco de vida

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

(X) NÃO

#### 6.5. Referências bibliográficas:

1. Caballero T, Aberer W, Longhurst HJ, Maurer M, Zanichelli A, Perrin A, et al. IOS Study Group. The Icatibant Outcome Survey: experience of hereditary angioedema management from six European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jul;31(7):1214-1222
2. Maurer M, Aberer W, Caballero T, Bouillet L, Grumach AS, Botha J, Andresen I, Longhurst HJ; IOS Study Group. The Icatibant Outcome Survey: 10 years of experience with icatibant for patients with hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2022 Sep;52(9):1048-1058
3. Grumach, AS.; Henriques, MT.; Bardou, MLD.; Pontarolli, DA.; Botha, J; Correa, M; for the IOS Brazil Study Group. - Icatibant use in Brazilian patients with Hereditary angioedema (HAE) type 1 or 2 and HAE with normal C1-INH levels: findings from the Icatibant Outcome Survey Registry Study *An. bras. Dermatol* 2022;97(4): 448-457
4. Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Zanichelli A, Maurer M; IOS Investigators. Analysis of characteristics associated with reinjection of icatibant: Results from the icatibant outcome survey. *Allergy Asthma Proc*. 2015 SepOct;36(5):399-406
5. Hide M, Horiuchi T, Ohsawa I, Andresen I, Fukunaga A. Management of hereditary angioedema in Japan: Focus on icatibant for the treatment of acute attacks. *Allergol Int*. 2021 Jan;70(1):45-54
6. CONITEC. Relatório de Recomendação: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Angioedema Hereditário associado à deficiência de inibidor de C1-esterase. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-pcdt-angioedema-hereditario-cp50>.
7. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 861: 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. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231226\\_relatorio\\_861\\_icatibanto\\_aeh.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231226_relatorio_861_icatibanto_aeh.pdf).

8. ANVISA. Bula do Acetato de Icatibanto. Bulário Eletrônico. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=acetato%20de%20icaticibanto>.

#### 6.6. Outras Informações – conceitos:

##### **ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

##### **ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**CONITEC** – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

##### **RENAME** - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país. <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

##### **REMUME** - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

##### **ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

### **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**PROTOS COLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

**FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA** é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT

estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

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

**Equipe NAT-Jus/SP**