

Nota Técnica 545059

Data de conclusão: 20/07/2026 09:18:59

Paciente

Nome: [REDACTED]

Data de Nascimento: 14/03/1990

Idade: 36 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Terra Roxa/SP

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Número do Processo: 5001636-50.2026.4.03.6703

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6º Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 545059

CID: D84.1 - Defeitos no sistema complemento

Diagnóstico: Angioedema hereditário

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Relatório médico, resultado de teste genético

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: BEROTRALSTAT

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BEROTRALSTAT

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Ácido tranexâmico
Danazol

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BEROTRALSTAT

Custo da tecnologia: Apresentação: 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE
TRANS X 28

Preço de fábrica: R\$ 60.034,37

Preço máximo de venda ao governo: R\$ 47.108,97

Preço máximo ao consumidor: R\$ 80.533,97

Fonte do custo da tecnologia: Tabela CMED. Custo anual (baseado no PMVG) = R\$
565.307,64

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BEROTRALSTAT

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética rara, autossômica dominante, com prevalência estimada entre 1:50.000 e 1:100.000 indivíduos. Nos tipos I e II ocorre deficiência quantitativa ou funcional do inibidor de C1, proteína reguladora do sistema complemento. A consequência fisiopatológica é a produção excessiva de bradicinina, mediador vasoativo responsável pelo aumento da permeabilidade vascular e pelo surgimento de episódios recorrentes de edema subcutâneo ou submucoso, que podem acometer pele, trato gastrointestinal e vias aéreas superiores. As crises podem causar dor abdominal intensa, incapacidade funcional e, em casos de edema laríngeo, risco potencial de asfixia.

O curso clínico da doença é caracterizado por episódios recorrentes e imprevisíveis de edema, com impacto significativo na qualidade de vida e risco de complicações graves. Dessa forma, diretrizes internacionais de entidades como a World Allergy Organization e a European Academy of Allergy and Clinical Immunology recomendam que pacientes com crises recorrentes ou controle inadequado da doença sejam avaliados para profilaxia de longo prazo, com o objetivo de reduzir a frequência e a gravidade dos ataques.

O tratamento do AEH envolve três estratégias principais: tratamento das crises agudas, profilaxia de curto prazo em situações de risco (como procedimentos médicos) e profilaxia de longo prazo para pacientes com doença recorrente ou grave. Entre as terapias utilizadas para profilaxia estão os concentrados de inibidor de C1 derivados do plasma ou recombinantes, os andrógenos atenuados e as terapias direcionadas ao sistema da calicreína-cinina.

Berotralstat pertence à classe dos inibidores seletivos da calicreína plasmática, administrados por via oral para profilaxia de longo prazo do angioedema hereditário. Ao inibir a calicreína plasmática, a medicação reduz a produção de bradicinina, principal mediador responsável pela formação do edema na doença. Dessa forma, atua diretamente no mecanismo fisiopatológico central do AEH, prevenindo o desencadeamento das crises.

Ensaio clínico randomizado de fase 3, como o APeX-2 Trial, demonstraram que o uso de Berotralstat na dose de 150 mg ao dia promove redução significativa da taxa de crises de angioedema hereditário em comparação ao placebo, além de apresentar perfil de segurança considerado adequado. A medicação possui indicação para profilaxia de rotina em pacientes com angioedema hereditário com idade igual ou superior a 12 anos, sendo reconhecida nas diretrizes internacionais como uma das opções terapêuticas para controle de longo prazo da doença.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Berotralstat é um inibidor oral seletivo da calicreína plasmática, cuja ação consiste em reduzir a produção de bradicinina — principal mediador responsável pelo aumento da permeabilidade vascular e pela formação do edema no angioedema hereditário. Dessa forma, a medicação é indicada para profilaxia de longo prazo das crises, com o objetivo de reduzir sua frequência, gravidade e necessidade de tratamento de resgate.

A eficácia do Berotralstat foi demonstrada em ensaios clínicos randomizados de fase III, especialmente no estudo APeX-2 Trial, estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo. Nesse ensaio, a dose de 150 mg/dia promoveu redução significativa da frequência mensal de crises em comparação ao placebo (1,31 vs. 2,35 ataques por mês), com diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$). O estudo demonstrou também perfil de segurança adequado e boa tolerabilidade do medicamento (nível de evidência I e grau de recomendação A).

Em seguimento de até 48–96 semanas, pacientes em uso de berotralstat apresentaram redução sustentada da taxa de crises, com diminuição média da frequência mensal de ataques de aproximadamente 2,9 para cerca de 1,0 episódio por mês, além de redução relevante no uso de terapias de resgate e melhora em indicadores de qualidade de vida. Em análises de longo prazo, reduções superiores a 70–80% da frequência de ataques foram observadas em parte dos pacientes, demonstrando eficácia clínica consistente em profilaxia de longo prazo.

No âmbito regulatório internacional, o berotralstat foi aprovado para profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 12 anos pela U.S. Food and Drug Administration nos Estados Unidos e pela European Medicines Agency na União Europeia.

Adicionalmente, diretrizes e consensos internacionais de especialistas, incluindo recomendações da World Allergy Organization e da European Academy of Allergy and Clinical Immunology, reconhecem os inibidores da calicreína plasmática como uma das estratégias terapêuticas modernas para profilaxia de longo prazo do angioedema hereditário, particularmente em pacientes com doença recorrente ou controle inadequado com outras terapias.

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

Conclusão

Tecnologia: BEROTRALSTAT

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Venho em atenção aos quesitos colocados por Vossa Excelência (Num. 593787207 - Págs. 1 e 2) responder conforme exposto à seguir:

1. Caso o medicamento seja incorporado, a parte autora se enquadra integralmente na hipótese de incorporação?

O medicamento solicitado não está incorporado pelo SUS.

2. Caso haja manifestação contrária da CONITEC para incorporação, a parte autora apresentou evidências científicas de alto nível decorrentes de estudos posteriores à avaliação pelo órgão?

Não há avaliação da CONITEC sobre o medicamento pleiteado.

3. A parte autora esgotou todo o PCDT? Esgotou todas as alternativas disponíveis no SUS?

Sim. O paciente fez uso de Danazol, único medicamento recomendado pelo PCDT e incorporado ao SUS para profilaxia de longo prazo do angioedema hereditário. Conforme relatório médico anexado aos autos, tal medicamento não foi suficiente para controlar a doença.

4. Quais são todas as indicações terapêuticas aprovadas pela ANVISA para o medicamento pretendido?

Conforme Parecer Público de Avaliação do Medicamento da ANVISA, Berotralstat "é indicado para prevenção de rotina de crises de angioedema hereditário (AEH) em pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais."

5. A indicação específica para [CID da parte autora] consta como uso aprovado/autorizado pela ANVISA para o medicamento pleiteado?

Sim.

6. Caso a indicação não esteja aprovada, trata-se de uso off-label do medicamento?

Não se aplica.

7. Existem ensaios clínicos randomizados de qualidade metodológica adequada (Fase III, duplo-cego, controlados) que demonstrem a eficácia e segurança do medicamento especificamente para o quadro da parte autora?

Sim. O principal estudo é o APeX-2 Trial, estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo.

8. Os estudos disponíveis demonstram: a) Superioridade em relação às opções disponíveis no SUS? b) Ganho de sobrevida global estatisticamente significativo? c) Ganho de sobrevida livre de progressão? d) Melhora de qualidade de vida mensurável?

a) Não existem estudos diretos comparando berotralstat com danazol no tratamento do angioedema hereditário. A evidência disponível provém de comparações indiretas através de estudos controlados por placebo. Uma revisão Cochrane concluiu que "é possível que danazol, C1-INH subcutâneo e C1-INH humano recombinante sejam mais eficazes que berotralstat e lanadelumab na redução do risco de ataques", mas ressaltou que a certeza da evidência é baixa devido ao pequeno número e tamanho dos estudos, além da ausência de estudos comparativos diretos. Berotralstat oferece uma opção oral mais bem tolerada, particularmente importante para pacientes que não toleram terapias parenterais ou os efeitos adversos dos androgênios.

b) Sim.

c) Sim.

d) Sim.

9. O esquema proposto está em conformidade com: a) Protocolos internacionais reconhecidos? b) Bula aprovada pela ANVISA? c) Literatura científica de qualidade?

Sim para todos os quesitos.

10. Qual a taxa de sobrevida global do medicamento pretendido em relação aos demais tratamentos disponíveis no SUS?

Não existem dados disponíveis comparando a taxa de sobrevida global entre pacientes com angioedema hereditário em uso de berotralstat versus danazol.

11. Qual a taxa de sobrevida global do medicamento em relação aos demais tratamentos já realizados pela parte autora?

Não existem dados disponíveis comparando a taxa de sobrevida global entre pacientes com angioedema hereditário em uso de berotralstat versus danazol ou oxandrolona (tratamentos já realizados pelo paciente).

Portanto:

CONSIDERANDO o diagnóstico de angioedema hereditário;

CONSIDERANDO a solicitação do medicamento Berotralstat para profilaxia de longo prazo das crises;

CONSIDERANDO as informações constantes no prontuário médico anexado aos autos, que documentam o diagnóstico por meio de exames laboratoriais compatíveis e evidenciam controle insuficiente da doença por meio de escores clínicos validados;

CONSIDERANDO que, dentre as opções terapêuticas atualmente disponibilizadas no SUS, o paciente já realizou tratamento com Danazol sem controle adequado da doença, além de ter apresentado efeitos colaterais com uso de Oxandrolona;

CONCLUI-SE que HÁ elementos técnicos para sustentar a indicação do medicamento solicitado (BEROTRALSTAT), no presente caso. Ademais, HÁ elementos para considerar a demanda uma urgência, conforme CFM.

Há evidências científicas? Sim

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

Justificativa: Com risco potencial de vida

Referências bibliográficas: BANERJI, A.; RIEDEL, T.; BERNSTEIN, J. A. et al. Effect of berotralstat on prevention of hereditary angioedema attacks (APeX-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10230, p. 971-981, 2020. WELLS, J.; RIEDEL, T.; BANERJI, A. et al. Long-term safety and efficacy of berotralstat for hereditary angioedema: results from the APeX-2 open-label extension study. *Allergy*, Copenhagen, v. 76, n. 9, p. 2825-2835, 2021.

BUSSE, P. J.; CHRISTIANSEN, S. C.; RIEDEL, T. et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, New York, v. 8, n. 6, p. 1795-1807, 2020.

MAURER, M.; MUNDT, A.; MAGERL, M. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – 2021 revision and update. *Allergy*, Copenhagen, v. 77, n. 7, p. 1961-1990, 2022.

CRAIG, T.; AYGÖREN-PÜRSÜN, E.; BORK, K. et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organization Journal*, Milwaukee, v. 5, n. 12, p. 182-199, 2012.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Berotralstat (Orladeyo) prescribing information. Silver Spring: FDA, 2020.

NatJus Responsável: Nacional

Instituição Responsável: Hospital Israelita Albert Einstein

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Em atenção ao Tema 6 do STF e seu 4º requisito, considera-se que uma tecnologia possui evidência científica quando está embasada em: 1) ensaios clínicos randomizados, 2) revisões sistemáticas ou 3) meta-análises. Caso não atenda a esses critérios, será considerada sem evidência científica.

Foram identificados documentos visando caracterizar a incapacidade financeira de arcar com o custeio do medicamento.

Não foi identificado nos anexos documentação comprobatória de negativa administrativa de fornecimento da tecnologia solicitada por entidade pública vinculada ao SUS.

Não foi identificada solicitação de incorporação pendente de análise pela CONITEC para a tecnologia solicitada.