

# Nota Técnica 23772

Data de criação: 15/12/2020 09:26:24

Data de conclusão: 15/12/2020 09:31:16

## Paciente

---

**Idade:**

26 anos

**Sexo:**

Feminino

**Cidade:**

Pelotas/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

2ª Vara Federal de Pelotas

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Defeito do antígeno-1 da função de linfócito (LFA-1).

**CID:**

D84.0 - Defeito do antígeno-1 da função de linfócito [LFA-1]

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

Laudo médico, exames laboratoriais (inibidor de C1 esterase funcional e inibidor de C1 esterase quantitativo).

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA HUMANO

**Via de administração:**

ENDOVENOSA/INTRAVENOSA

**Posologia:**

20 UI/kg de 7/7 dias, até o final da gravidez.

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

(Indeterminado)

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

Ativo

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Não

**Oncológico?**

Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

**Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA HUMANO

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

A alternativa disponível no SUS para o tratamento das crises é uso de plasma fresco. Por sua vez, para profilaxia de crises está disponível no SUS o danazol, contraindicado na gestação (1).

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA. O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

---

**Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA HUMANO

**Laboratório:**

CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

**Marca Comercial:**

Beriner®

**Apresentação:**

INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA HUMANO 500 UI PÓ LIOF SOL INJ  
CT FA VD TRANS + FA VD TRANS DIL X 10ML + DISP TRANSF

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

2.001,67

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

**Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA HUMANO

**Dose Diária Recomendada:**

VER POSOLOGIA\*

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

---

**Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:**

INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA HUMANO

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

O concentrado do inibidor de esterase-C1 é um medicamento biológico derivado de plasma humano. Ele atua na reposição da atividade deficiente do inibidor da esterase-C1 (terapia de reposição). Dessa forma, reverte as consequências clínicas da deficiência. Seu uso requer administração intravenosa e os pacientes podem ser treinados em autoadministração, uma vez que o tratamento bem-sucedido de um ataque agudo depende da administração do inibidor C1 o mais rápido possível (5,6).

O inibidor da esterase-C1 é bem estudado como uma terapia para tratamento agudo de crises. Mais recentemente, o inibidor da esterase-C1 tem sido indicado também para profilaxia de crises, recomendando-se o uso do medicamento Cinryze®, não disponível no Brasil. Apesar disso, os medicamentos Cinryze® e Berinert® poderiam ser usados equivalentemente, uma vez que apresentam o mesmo perfil de eficácia e segurança (6,7). Para esta indicação a dose inicial recomendada é de 1000 UI em intervalos de 3 ou 4 dias.

No processo está sendo pleiteado o uso deste fármaco como profilaxia de crises. Dois ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliaram o uso deste fármaco neste contexto. O primeiro estudo

foi um ECR cruzado que incluiu 22 pacientes que foram randomizados para receber injeções profiláticas duas vezes por semana de concentrado de inibidor C1 nanofiltrado 1.000 UI ou placebo durante dois períodos de 12 semanas (8). O desfecho primário foi o número de crises por período, com cada sujeito atuando como seu próprio controle. O número de ataques por período de 12 semanas foi de 6,2 com concentrado de inibidor de C1 administrado como profilaxia, em comparação com 12,7 com placebo ( $P < 0,001$ ). Além disso, os indivíduos que receberam o inibidor de C1 concentrado também tiveram reduções significativas tanto na gravidade quanto na duração dos ataques, na necessidade de terapia de resgate e no número total de dias com angioedema.

No segundo ECR (estudo COMPACT), foram incluídos 90 indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, diagnosticados com angioedema hereditário do tipo I ou II, que tiveram 4 ou mais ataques em um período de 2 meses consecutivos dentro de 3 meses antes da triagem (9). Os participantes foram randomizados na proporção de 1:1:1:1 para receber uma das quatro sequências de tratamento auto administradas em um ECR cruzado, sendo um dos dois períodos de tratamento de 16 semanas: 40 UI/Kg ou 60 UI/Kg de CSL830 (preparação subcutânea de inibidor da esterase-C1 humana) duas vezes por semana, seguido de placebo ou vice-versa. O desfecho primário de eficácia foi o número de crises de angioedema. Os desfechos de eficácia secundários foram a proporção de pacientes que tiveram alguma resposta ( $\geq 50\%$  de redução no número de ataques) e o número de vezes que tratamento de resgate foi usado. Dos 90 pacientes que foram submetidos à randomização, 79 completaram o estudo. Ambas as doses de CSL830, em comparação com o placebo, reduziram a taxa de crises de angioedema hereditário: 1,19 vs. 3,61 crises por mês com 40 UI vs. placebo (diferença média de -2,42 ataques por mês; IC95% -3,38 a -1,46;  $P < 0,001$ ) e 0,52 vs. 4,03 crises por mês com 60 UI vs. placebo (diferença média de -3,51 ataques por mês; IC95% -4,21 a -2,81;  $P < 0,001$ ). As taxas de resposta foram de 76% (IC95%, 62 a 87) no grupo de 40-UI e 90% (IC95%, 77 a 96) no grupo de 60 UI em comparação com o placebo. A necessidade de tratamento de resgate foi reduzida de 5,55 usos por mês no grupo de placebo para 1,13 usos por mês no grupo de 40 UI; e de 3,89 usos no grupo de placebo para 0,32 usos por mês no grupo de 60 UI. Os eventos adversos (mais comumente reações locais leves e transitórias) ocorreram em proporções semelhantes entre tratamento ativo e placebo.

Algumas limitações desses estudos frente ao caso em tela devem ser pontuadas. Inicialmente, ambos os estudos excluíram mulheres gestantes. Além disso, nenhum dos estudos estudou de fato o fármaco pleiteado (Berinert®). Por fim, mas não menos importante, a dose pleiteada no processo (20 UI/kg) difere das doses estudadas em ambos os estudos. A evidência de uso desta classe de fármacos na gestação advém de estudos observacionais e opiniões de especialistas, parecendo ser seguro e eficaz durante a gravidez e a lactação, tanto para profilaxia quanto para tratamento de crises (10).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Ver benefícios no item anterior.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Não avaliado

---

## Conclusão

**Conclusão Justificada:**

Não favorável

## **Conclusão:**

Apesar dos estudos demonstrarem a superioridade do inibidor da esterase-C1 humana em relação ao placebo para prevenção de crises, a qualidade da evidência variou de fraca a moderada. A amostra foi pequena nos ECR e todos os estudos foram financiados ou receberam apoio de indústrias farmacêuticas. Colocando esta evidência sob perspectiva do caso em tela, temos ainda as limitações de pacientes gestantes serem excluídas dos ECR, do medicamento utilizado nos estudos para a indicação pleiteada ser diferente daquele disponível no Brasil e da dose prescrita no processo também não ser aquela indicada para profilaxia.

Em relação a custo-efetividade, apesar de não haver estudo avaliando a indicação pleiteada na realidade do SUS, outras avaliações e a avaliação da CONITEC sobre outra tecnologia para a mesma condição, permitem inferir que o uso de um inibidor da esterase-C1 como profilaxia para crises de angioedema hereditário não parece ser custo-efetivo.

## **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\\_angioedema-deficiencia-C1esterase\\_2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_angioedema-deficiencia-C1esterase_2016.pdf)
- 2 - Zuraw B, Farkas H. Hereditary angioedema: Epidemiology, clinical manifestations, exacerbating factors, and prognosis. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2020.
- 3 - Zuraw B, Farkas H. Hereditary angioedema: Hereditary angioedema: Pathogenesis and diagnosis. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2020.
- 4 - Zuraw B, Farkas H. Hereditary angioedema (due to C1 inhibitor deficiency): General care and long-term prophylaxis. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2020.
- 5 - Squeglia V, Barbarino V, Bova M, Gravante C, Petraroli A, Spadaro G, et al. High attack frequency in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency is a major determinant in switching to home therapy: a real-life observational study. Orphanet J Rare Dis, v.11, n.133, 2016.
- 6 - Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde (CCATES). Autores: Jullye Campos Mendes, Celline Cardoso Almeida, Juliana Alvares Teodoro e Augusto Afonso Guerra Júnior. Eficácia, efetividade e segurança do inibidor da esterase-C1 humana para angioedema hereditário. Parecer Técnico Científico 06/2018. Disponível em <http://www.ccates.org.br/eficacia-efetividade-e-seguranca-do-inibidor-da-esterase-c1-humana-para-angioedema-hereditario/>
- 7 - Craig TJ, Pürsün EA, Bork K, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. The World Allergy Organization Journal, v.5, n.12, p.182–199, 2012.
- 8 - Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, Patel P, Bernstein JA, Friedman RA, Wilkinson R, Tanner D, Kohler G, Gunther G, Levy R, McClellan J, Redhead J, Guss D, Heyman E, Blumenstein BA, Kalfus I, Frank MM. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010 Aug 5;363(6):513-22.
- 9 - Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, Li HH, Reshef A, Bonner J, Bernstein JA, Anderson J, Lumry WR, Farkas H, Katelaris CH, Sussman GL, Jacobs J, Riedl M, Manning ME, Hebert J, Keith PK, Kivity S, Neri S, Levy DS, Baeza ML, Nathan R, Schwartz LB,

Caballero T, Yang W, Crisan I, Hernandez MD, Hussain I, Tarzi M, Ritchie B, Králíčková P, Guilarte M, Rehman SM, Banerji A, Gower RG, Bensen-Kennedy D, Edelman J, Feuersenger H, Lawo JP, Machnig T, Pawaskar D, Pragst I, Zuraw BL; COMPACT Investigators. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. N Engl J Med. 2017 Mar 23;376(12):1131-1140.

10 - Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, Bjökander J, Bork K, Bygum A, Cicardi M, de Carolis C, Frank M, Gooi JH, Longhurst H, Martínez-Saguer I, Nielsen EW, Obtulowitz K, Perricone R, Prior N; C-1-INH Deficiency Working Group. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012 Feb;129(2):308-20.

11 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. C1 Esterase Inhibitor for Prophylaxis against Hereditary Angioedema Attacks: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2015. Disponível em: <https://www.cadth.ca/c1-esterase-inhibitor-prophylaxisagainst-hereditary-angioedema-attacks-review-clinical>

12 - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do Angioedema Hereditário. 2015. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Icatibanto\\_Angioedema\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Icatibanto_Angioedema_final.pdf)

13 - Helbert, M., Pang, F., Alvarez-Reyes, M., Pearson, I., Wolowacz, S., & Diwakar, L. A Cost-Effectiveness Comparison of Icatibant and C1-Esterase Inhibitor Concentrate for the Symptomatic Treatment of Acute Attacks of Types I and II Hereditary Angioedema in the UK Setting. Value in Health 2012, 15(7), A513-A513. Disponível em [https://www.rtihs.org/sites/default/files/Pearson2\\_ISPOR\\_Nov2012.pdf](https://www.rtihs.org/sites/default/files/Pearson2_ISPOR_Nov2012.pdf)

#### **NATS/NAT-Jus Responsável:**

NAT-jus/JFRS

#### **Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

#### **Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

#### **Outras Informações:**

A parte autora apresenta laudos médicos que informam diagnóstico de angioedema hereditário tipo 1, com diagnóstico há cerca de um ano. Ainda segundo estes laudos a paciente apresenta, como consequência desta doença, edema de partes mole recorrentes já tendo dois episódios de edema de glote, o último em junho de 2020 com necessidade de internação em UTI. Além disso, a paciente encontra-se em período de gestação. Neste contexto, gestante com angioedema hereditário tipo 1, é pleiteado o medicamento inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano para uso semanal como forma de prevenir ataques agudos da doença. Em contato com o prescritor, foi informado que o peso da paciente é de 63 quilos e atualmente está com 27 semanas de gestação.

Angioedema é o termo utilizado para descrever um edema localizado e autolimitado do tecido submucoso e subcutâneo 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 (1). O angioedema hereditário 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). 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 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 (1,2).

Existem vários tipos de angioedema hereditário, sendo que duas formas do distúrbio surgem da deficiência ou disfunção da C1-INH (tipos I e II, respectivamente) e podem ser detectadas por níveis anormais de proteínas do complemento (1,3). A parte autora apresenta o tipo 1, confirmado por esses exames laboratoriais. Este tipo representa 85% das famílias com esta doença e é caracterizado pela secreção reduzida da C1-INH. O diagnóstico é baseado em uma história clínica sugestiva e achados clínicos durante os episódios, combinados à evidência bioquímica de defeito do complemento (3). 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. 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).