# Nota Técnica 353599

Data de conclusão: 26/05/2025 15:21:43

## Paciente

**Idade:** 59 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Pelotas/RS

## Dados do Advogado do Autor

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Pelotas

## Tecnologia 353599

**CID:** D84.1 - Defeitos no sistema complemento

**Diagnóstico:** Defeito no sistema complemento

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

## Descrição da Tecnologia

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA HUMANO

**Via de administração:** IV

**Posologia:** inibidor esterase C1 derivado de plasma humano, intravenoso, 2 frascos 500 UI continuamente por 40 minutos antes do procedimento cirúrgico.

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

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

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

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

## Outras Tecnologias Disponíveis

**Tecnologia:** INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA HUMANO

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** a alternativa disponível no SUS para o tratamento das crises é o uso de plasma fresco. Por sua vez, nos casos em que o paciente será exposto à situação potencialmente desencadeadora de crise, o danazol deve ser administrado na dose de 400-600 mg/dia nos 5 dias anteriores ao procedimento, e nos 3 dias posteriores ao procedimento (1).

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA HUMANO

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

**Tecnologia:** INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA HUMANO

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## 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).

Dois ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliaram o uso deste fármaco como profilaxia de crises de angioedema. O primeiro estudo foi um ECR cruzado que incluiu 22 pacientes que foram randomizados para receber injeções profiláticas duas vezes por semana de pdC1-INH 1.000 UI ou placebo durante dois períodos de 12 semanas (7). 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 pdC1-INH administrado como profilaxia, em comparação com 12,7 com placebo (P<0,001). Além disso, os indivíduos que receberam o pdC1-INH 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, que tiveram 4 ou mais ataques em um período de 2 meses consecutivos dentro de 3 meses antes da triagem (8). 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 pdC1-INH 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 (?50% de redução no número de ataques) e o número de vezes que o tratamento de resgate foi usado. Dos 90 pacientes que foram submetidos à randomização, 79 completaram o estudo. Ambas as doses de pdC1-INH, 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-IU 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. 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.
Para avaliação da indicação pleiteada pelo paciente (uso em profilaxia de procedimento cirúrgico, em curto prazo), a evidência disponível é de menor qualidade. Um estudo de coorte prospectivo avaliou a efetividade de diversos tratamentos como profilaxia a curto prazo antes de procedimentos médicos, cirúrgicos ou dentários. Os autores incluíram 137 pacientes diagnosticados com AEH do tipo I ou II de qualquer idade. Participantes receberam danazol por via oral (dose diária máxima: 600 mg, iniciada 5 dias antes e continuada por 2 dias adicionais após a cirurgia), ácido tranexâmico por via oral (dose diária máxima: 3 g em duas a três doses divididas, iniciada 5 dias antes e continuada por 2 dias adicionais após a cirurgia), ou inibidor da esterase-C1 humana por via intravenosa (500 UI, 1 h antes da cirurgia - esquema terapêutico diferente daquele pleiteado pela parte autora). A profilaxia foi realizada com danazol em 38 pacientes, com ácido tranexâmico em 9 pacientes e com pdC1-INH em 87 casos de procedimentos médicos. Foi considerado como episódio de edema relacionado a uma intervenção médica aqueles que ocorreram dentro de 48h após o procedimento médico. Os episódios foram relatados pelos pacientes em seus diários. A profilaxia com inibidor da esterase-C1 humana reduziu significativamente o número de eventos de edema pós-procedimento em comparação com os agentes orais: 5 de 38 (13%) com danazol, 3 de 9 (33%) com ácido tranexâmico e 5 de 87 (6%) com pdC1-INH. Em comparação com os agentes orais (danazol ou ácido tranexâmico) o pdC1-INH, demonstrou superioridade estatística pelo teste de Fischer (P=0,0096) (9).
A diretriz internacional WAO/EAACI para o tratamento do angioedema hereditário recomenda o uso de pdC1- INH como profilaxia de primeira linha a curto prazo, embora as evidências de sua eficácia sejam escassas. Relatos de casos e séries sugerem que pode ocorrer angioedema mesmo após procedimentos relativamente pequenos, apesar da profilaxia. No entanto, vários relatos documentaram uma redução na incidência de angioedema para adultos e crianças com pdC1-INH usado por via intravenosa como profilaxia pré-procedimento, e a resposta parece ser dose relacionada. O plasma fresco congelado (PFC) pode ser usado para profilaxia de curto prazo, mas não é tão segura quanto concentrado intravenoso de pdC1-INH e é um agente de segunda linha devido ao maior risco de transmissão de doenças transmitidas pelo sangue e autossensibilização (10).
Na mesma linha, a diretriz brasileira de angioedema hereditário recomenda o pdC1-INH como primeira linha de tratamento para profilaxia de curto prazo, devendo ser utilizado de uma a seis horas antes do procedimento, na dose de 20 U/kg. O plasma fresco pode ser utilizado em procedimentos com risco alto ou necessidade de intubação, quando não há disponibilidade do pdC1-INH, porém, não há estudos comparativos avaliando os diferentes medicamentos. A dose sugerida de plasma fresco é de 10 mL/kg (2-4 unidades para um adulto), uma a seis horas antes do procedimento. Os andrógenos atenuados também podem ser usados quando o risco relacionado à cirurgia é relativamente baixo. O danazol é administrado por via oral três vezes ao dia, na dose de 2,5 a 10 mg/kg/dia com máximo de 600 mg/dia, iniciando 5 a 7 dias antes e mantendo-o até por 2 a 3 dias após o procedimento (11).
Custo:

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Total |
|---|---|---|---|---|
| Inibidor Esterase C1 Deriv Plasma Humano | 500 UI PÓ LIOF2 SOL INJ CT FA VD TRANS + FA VD TRANS DIL X 10ML + DISP TRANSF | | R$ 2.423,21 | R$ 4.879,82 |

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED publicada em 14/08/2023. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 11, de 19 de dezembro de 2019, o CAP é de 20,09%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O inibidor esterase C1 de apresentação endovenosa é produzido e comercializado no Brasil pela CSL BEHRING comércio de produtos farmacêuticos LTDA. Conforme tabela da CMED, consultada em setembro de 2023, o frasco de 500 UI de pó liófilo para solução injetável custa R$ 2.423,21. A prescrição é de 1000 UI, via endovenosa, 40 minutos antes do procedimento cirúrgico e o custo total do tratamento é apresentado na tabela acima.

Não encontramos análise econômica sobre o inibidor esterase C1 para a condição em questão levando em consideração a realidade brasileira.

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) considerou, em avaliação sobre o uso do inibidor esterase C1 para profilaxia de curto prazo que existem muitas limitações quanto aos estudos disponíveis e os achados devem ser interpretados com cautela. O uso de pdC1-INH na prática clínica pode depender do histórico da doença do paciente, incluindo respostas a outras terapias, gravidade do ataque, frequência do ataque e exposição a gatilhos de ataque (ou seja, procedimentos cirúrgicos). A falta de dados de custo-efetividade limita adicionalmente a aplicação desses achados, pois o pdC1-INH tem um lugar incerto na terapia para o AEH geral população. Mais estudos de alta qualidade e dados de custo-efetividade são necessários em relação ao uso profilático de C1-INH na prevenção de crises de AEH (12).

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

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

## Conclusão

**Tecnologia:** INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA HUMANO

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Existe pouca evidência e de baixa qualidade do uso do inibidor da esterase-C1 humana para o uso pleiteado: profilaxia de curto prazo antes de procedimentos cirúrgicos. Ainda, não há estudo de qualidade adequada que demonstre a superioridade deste medicamento em relação a alternativas disponíveis no SUS (plasma fresco ou danazol). Ademais, faltam dados que corroborem para a indicação no caso em tela. Não foi demonstrada, por meio de laudo de exame a diminuição da fração C4 do complemento, ausência, redução ou defeito funcional de C1-INH, tampouco histórico prévio de episódios de angioedema, sua gravidade e manejo.

**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_angioedemadeficincia-C1esterase_2016.pdf
2 - Hereditary angioedema: Epidemiology, clinical manifestations, exacerbating factors, and prognosis. UpToDate [Internet]. Disponível em: Hereditary angioedema: Epidemiology, clinical manifestations, exacerbating factors, and prognosis - UpToDate
3- Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). J Allergy Clin Immunol. 2007 Jun;119(6):1497-503. doi: 10.1016/j.jaci.2007.02.012. Epub 2007 Apr 5. PMID: 17418383.
4- Hereditary angioedema: Pathogenesis and diagnosis. UpToDate [Internet]. Disponível em: Hereditary angioedema (due to C1 inhibitor deficiency): Pathogenesis and diagnosis - UpToDate
5 - 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 Página 4 de 6 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-humanapara-angioedema-hereditario/
7 - Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J; et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010 Aug 5;363(6):513-22.
8 - Longhurst H, Cicardi M, Craig T; et al. COMPACT Investigators. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. N Engl J Med. 2017 Mar 23;376(12):1131-1140.
9 - Farkas, H.; Zotter, Z.; Csuka, D.; et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey. Allergy. v.67, n.12, p.1586-93, 2012.
10- Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al.The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. World Allergy Organ J. 2022 Apr 7;15(3):100627. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100627. PMID: 35497649; PMCID: PMC9023902.
11 - Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 - Parte 2: terapêutica. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):170-196
12 - CADHT. C1 Esterase Inhibitor for Prophylaxis against Hereditary Angioedema Attacks: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. RC0650 Prophylactic C1 Esterase Inhibitor Final.pdf (cadth.ca)

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

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

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de angioedema hereditário que cursa com crises de angioedema, inchaço de partes moles (principalmente em glote) que pode levar ao óbito sem tratamento adequado. Laudo ainda afirma que a autora apresenta diagnóstico de neoplasia de mama bilateral comprovado por exame anatomopatológico e imuno-histoquímico datado de 09/01/2023 e 17/01/2023, respectivamente. Em virtude desta condição necessita submeter-se a procedimento cirúrgico amplo para retirada do tumor em ambas as mamas. Nesse contexto, é pleiteado o medicamento inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (pdC1-INH) para uso pré procedimento para prevenir crise aguda da doença no cenário de trauma cirúrgico.

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

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

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