



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 1487/2023

Rio de Janeiro, 13 de julho de 2023.

Processo nº 0821323-17.2023.8.19.0002,
ajuizado por .

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do **5º Juizado Especial de Fazenda Pública** da Comarca de Niterói do Estado do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Acetato de Icatibanto 30mg/ml** (Firazyr®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com laudo médico padrão para pleito judicial de medicamentos e documentos médicos em impresso próprio (Num. 64381514 - Pág. 2 a 5), emitidos em 18 de janeiro de 2023, pela médica , a Autora, 41 anos, apresenta diagnóstico de **angioedema hereditário (AEH) com inibidor da C1 esterase normal, com mutação genética do Fator XII** comprovada por sequenciamento genético. Esta doença provoca inchaços em diversas partes do corpo que não melhoram com o uso de antialérgicos ou corticosteroides ou adrenalina, pois não se trata de um inchaço alérgico. Os inchaços podem progredir e causar danos sérios à saúde com risco de morte por insuficiência respiratória caso o edema ocorra na faringe ou laringe (edema de glote). Último episódio ocorreu em região facial após procedimento dentário com edema de toda a face, sem melhora após idas a emergência e aplicação de corticosteroides injetáveis e antialérgicos intramuscular. O edema permaneceu por 6 dias com regressão lenta. O tratamento das crises se faz com medicamento auto injetável **Icatibanto** (Firazyr®) em região abdominal, com regressão do quadro. E caso necessário uma nova aplicação deve ser realizada após 6 horas da primeira aplicação.

2. A Autora necessita realizar novo procedimento dentário e para tal fará medicação preventiva dias antes do procedimento. O tratamento será realizado em ambiente hospitalar. E a Autora necessita ter as ampolas do **Icatibanto** (Firazyr®) – 02 para tratamento caso tenha algum edema e região de face ou orofaringe. Foi solicitado a liberação de ampolas do icatibanto para a Requerente e reposição das ampolas sempre que ocorrer término da validade, ou a paciente tenha feito uso destas.

3. Código da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **D84.1 – Defeitos no sistema complemento**.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.

2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico



e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.

3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.

4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.

5. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).

6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.

7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

8. No tocante ao Município de Niterói, em consonância com as legislações mencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais – REMUME-NITERÓI 2023 - Portaria FMS/FGA Nº 014/2023.

QUADRO CLÍNICO

1. O **angioedema** é o termo utilizado para descrever um edema localizado e autolimitado do tecido submucoso e subcutâneo e 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 **angioedema hereditário (AEH)** é uma imunodeficiência primária do sistema complemento com herança autossômica dominante, heterogeneidade de locus e expressividade variável¹.

2. 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 inibidor da C1-esterase (C1-INH). Ocorre em 80%-85% dos casos, e os

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH) – Portaria SAS/MS nº880, de 12 de julho de 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_angioedema-deficiencia-c1esterase_2016.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2023.



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)¹.

3. Pacientes com AEH com C1-INH normal são denominados tipo III. Subsequentemente, **mutações no gene codificador do fator de coagulação XII (FXII)** foram descritas em parte das famílias de pacientes com AEH com C1-INH normal e este tipo de AEH foi também designado como AEH-FXII. O FXII tem um papel central nas fases iniciais de ativação do sistema de contato, aumentando a síntese de bradicinina².

DO PLEITO

1. O **acetato de icatibanto** (Firazyr[®]) 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. Está 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-esterase³.

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se a Autora, apresenta diagnóstico de **angioedema hereditário (AEH) com inibidor da C1 esterase normal, com mutação genética do Fator XII**, apresenta solicitação médica para tratamento com o **Icatibanto 30mg/ml** (Firazyr[®]).

2. Ressalta-se que o medicamento **Icatibanto 30mg/ml** (Firazyr[®]), segundo a sua bula³ registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) está indicado para o tratamento sintomático de crises agudas de angioedema hereditário com deficiência do inibidor da C1-esterase. De acordo com os documentos médicos (Num. 64381514 - Pág. 2 a 5), a Autora é portadora de **angioedema hereditário com inibidor da C1 esterase normal com mutação do Fator XII (antigo tipo 3)**. Assim, elucida-se que o medicamento pleiteado não possui indicação prevista em bula³ aprovada pela ANVISA para o manejo da condição clínica apresentada pela Autora. Nesta situação, configura uso *off-label*.

3. O uso *off-label* de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada doença. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁴.

4. Considerando que o uso *off-label* pode, em alguns casos, ser efetivo, foram realizadas buscas na literatura científica sobre o tema.

² GIAVINA-BIANCHI, P. et al. Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico do angioedema hereditário. 2017. Arquivos de asma, alergia e imunologia - ASBAI. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=758>. Acesso em: 13 jul. 2023.

³ Bula do medicamento Acetato de Icatibanto (Firazyr[®]) Takeda Pharma Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=106390305>>. Acesso em: 13 jul. 2023.

⁴ PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso *off label*. Rev. Bras. Farm., vol. 91, nº 1, p.3-8, 2010. Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2023.



5. O angioedema hereditário é uma doença rara, caracterizada por crises de edema que acometem o tecido subcutâneo e mucosas de vários órgãos, manifestando-se principalmente por crises de angioedema e dor abdominal. Esse tipo de angioedema não responde ao tratamento usual com adrenalina, anti-histamínicos e corticosteroides. O tratamento do angioedema hereditário mudou drasticamente nos últimos anos, com o desenvolvimento de novos e eficientes fármacos para as crises: inibidor de C1 derivado de plasma, inibidor de C1 recombinante humano, antagonista do receptor B2 da bradicinina (**icatibanto**) e o inibidor da calicreína (ecalantide)^{5,6,7}. Assim, em conformidade com os estudos encontrados, não há diferença para o tratamento dos subtipos de angioedema hereditário, o qual é classificado em: tipo 1, 2 e 3. O tratamento irá variar de acordo com o estado do paciente, podendo ser profilático de curto ou longo prazo e tratamento de crises agudas.

6. No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado, insta mencionar que **Icatibanto 30mg/ml** (Firazy®) **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de Niterói e do Estado do Rio de Janeiro. Logo, salienta-se que **não há atribuição** exclusiva do Estado ou do Município de Niterói em fornecer este fármaco.

7. O **Acetato de Icatibanto encontra-se em análise** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) no tratamento de crises agudas de pacientes adultos diagnosticados com angioedema hereditário com deficiência de inibidor de C1 esterase (tipos I e II). No entanto, até o momento **não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC⁸ para o manejo **angioedema hereditário com inibidor da C1 esterase normal com mutação do Fator XII**, que corresponde ao tipo 3, quadro clínico apresentado pela Autora.

8. No que se refere à existência de substitutos terapêuticos ofertados pelo SUS, cabe esclarecer que há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do **Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH)**, disposto na Portaria Conjunta nº 880, de 12 de julho de 2016¹. Porém, a forma da doença apresentada pela Requerente - **angioedema hereditário com inibidor da C1 esterase normal, devido à mutação do Fator XII não está dentre os critérios de inclusão** do PCDT. Assim, os medicamentos preconizados no referido PCDT e ofertados pelo SUS **não se aplicam** ao caso da Autora, **não havendo alternativa terapêutica ofertada pelo SUS**.

9. Cumpre elucidar que os instrumentos em vigência, Portarias de Consolidação (PRC) nº 2 e nº 6, de 28 de setembro de 2017, não definem quais medicamentos fazem parte da Atenção Básica dos municípios. A PRC nº 2, de 28/09/2017, determina, em seu art. 39, do Anexo XXVIII, que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

⁵ RODRIGUES, C; ADREGO, T; VIEIRA, H. Abordagem Perioperatória de Doentes com Angioedema Hereditário. REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE ANESTESIOLOGIA VOL. 27 - Nº 1 – 2018. Disponível em:

<<https://revistas.rcaap.pt/anestesiologia/article/download/14816/11106/46229>>. Acesso em: 13 jul. 2023

⁶ SERPA, Faradiba Sarquis; MANSOUR, Eli; AUN, Marcelo Vivolo; GIAVINA-BIANCHI, Pedro; CHONG NETO, Herberto José; ARRUDA, Luisa Karla; CAMPOS, Regis Albuquerque; MOTTA, Antônio Abílio; TOLEDO, Eliana; GRUMACH, Anete Sevciovic; VALLE, Solange Oliveira Rodrigues. Angioedema hereditário: como abordar na emergência? Einstein (São Paulo), São Paulo, v. 19, eRW5498, abr. 2021. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021RW5498.

⁷ TITERICZ, T. Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas. Florianópolis. 2021. Abordagem das características clínicas e laboratoriais de pacientes com angioedema hereditário atendidos em um centro de referência no sul do Brasil. Disponível em:

<<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/226944>>. Acesso em: 13 jul. 2023.

⁸ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>>. Acesso em: 13 jul. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

10. Dessa forma, atendendo aos critérios definidos na mesma Portaria, cada Estado e seus municípios definem a composição de suas listas.

11. Por fim, quanto à solicitação da Defensoria Pública do Estado do Rio de Janeiro (Num. 64381512 - Pág. 40, item “VII”, subitem “c”) referente ao provimento de “...*bem como outros medicamentos, produtos complementares e acessórios que, no curso da demanda, se façam necessários ao tratamento da moléstia da Autora...*”, vale ressaltar que não é recomendado o fornecimento de novos itens sem emissão de laudo que justifique a necessidade dos mesmos, uma vez que o uso irracional e indiscriminado de medicamentos e tecnologias pode implicar em risco à saúde.

É o parecer.

Ao 5º Juizado Especial de Fazenda Pública da Comarca de Niterói do Estado do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

ALINE PEREIRA DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 13065
ID. 4.391.364-4

MILENA BARCELOS DA SILVA

Assistente de Coordenação
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02