



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0824/2023

Rio de Janeiro, 26 de junho de 2023.

Processo nº 5008378-28.2023.4.02.5118,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **1ª Vara Federal de Duque de Caxias**, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Evento 1, LAUDO8, Página 1-3), emitidos em 31 de maio de 2023, pela médica , a Autora, grávida de 11 semanas, apresenta diagnóstico de **Angioedema Hereditário (AEH) com inibidor normal com Mutação do Fator XII**. A Autora apresenta crises de edema recorrente, principalmente de mãos, pés e face de moderada intensidade. As crises duram até 5 dias e com grande impacto na qualidade de vida, além dos riscos de edema de laringe, potencialmente fatal. Em fevereiro de 2022, apresentou edema de laringe horas após tratamento odontológico, sendo necessário ir à emergência. Durante os episódios agudos de angioedema hereditário os medicamentos usuais de emergência para casos de angioedema (corticoesteroides, anti-histamínicos e epinefrina), não são eficientes já que o mecanismo fisiopatogênico, nesse caso, envolve a bradicinina, diferentemente dos outros tipos de angioedema (histaminérgicos). No caso da Autora, o trauma físico é um importante fator desencadeante de crises de angioedema. Além disso, a Requerente está grávida, o que aumenta o potencial risco de crises e limita o uso de determinados medicamentos, já que os medicamentos disponíveis para tratamento profilático de AH, como o Danazol e a Oxandrolona, não devem ser utilizados nesse período, nem o medicamento específico para tratamento das crises, o Icatibanto (Firazzy®). Ambos estão contraindicados.

2. Sendo assim, considerando a gravidez e as crises de Angioedema Hereditário (AEH), faz-se necessária a utilização, do medicamento **Concentrado do Inibidor de C1** (Berinert®) 500UI/frasco para tratamento de possíveis crises de AEH (administrar 03 frascos por via intravenosa e para profilaxia 1 hora antes do parto, uma vez que este medicamento está liberado para uso, quando clinicamente necessário, durante a gestação e a amamentação, conforme as diretrizes atuais. A dose recomendada é de 20UI/Kg, portanto, atualmente com 80.9Kg, necessita de pelo menos 12 frascos.

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 Belford Roxo, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME – Belford Roxo, disponível no Portal da Prefeitura de Belford Roxo: <<https://transparencia.prefeituradebelfordroxo.rj.gov.br/>>.

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

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: 22 jun. 2023.



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 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 **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano** bloqueia a via clássica do sistema complemento inativando os componentes enzimáticos ativos C1s e C1r. A enzima ativa forma um complexo com o inibidor em uma estequiometria de 1:1. O efeito terapêutico deste inibidor no angioedema hereditário é produzido pela reposição da atividade deficiente do inibidor de C1 esterase. Está indicado para o tratamento de episódios agudos de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH).³

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se a Autora, grávida de 11 semanas, apresenta diagnóstico de **Angioedema Hereditário (AEH) com inibidor normal com Mutação do Fator XII**, a Requerente está grávida, o que aumenta o potencial risco de crises e limita o uso de determinados medicamentos, já que os medicamentos disponíveis para tratamento profilático de AH, como o Danazol e a Oxandrolona, não devem ser utilizados nesse período, nem o medicamento específico para tratamento das crises, o Icatibanto (Frazy[®]). Apresenta solicitação médica para tratamento com **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano** (Berinert[®]).

2. Ressalta-se que o medicamento **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert[®]), segundo a sua bula³ registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) está indicado para o tratamento de episódios agudos de AEH tipo 1 e 2. De acordo com documento médico (Evento 1, LAUDO8, Página 1-2), a Autora é portadora de **angioedema hereditário com inibidor normal com Mutação do Fator XII, que corresponde ao artigo 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 patologia. 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

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: 22 jun. 2023.

³ ANVISA. Bula do medicamento Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (Berinert[®]) por CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BERINERT>>. Acesso em: 22 jun. 2023.



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.

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 caliceína (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 **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®) **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de Belford Roxo e do Estado do Rio de Janeiro. Logo, salienta-se que não há atribuição exclusiva do Estado ou do Município de Belford Roxo em fornecer estes fármacos.

7. O **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano** encontra-se em análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) no tratamento de episódios agudos de angioedema hereditário tipos I ou II em pacientes acima de 6 anos. 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 normal com Mutações 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 C1-INH normal, devido à mutação do Fator XII (tipo 3)** **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. Acrescenta-se ainda, que o Danazol, medicamento disponibilizado pelo SUS para profilaxia a longo prazo de AEH (apenas para tipo 1 e 2), apresenta muitos eventos adversos e **é contraindicado para uso** em crianças, adolescentes e **gestantes** (caso da Autora).

⁴PAULA, 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: 22 jun. 2023.

⁵RODRIGUES, 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: 22 jun. 2023

⁶SERPA, Faradiba Sarquis; MANSOUR, Eli; AUN, Marcelo Vivolo; GIAVINA-BIANCHI, Pedro; CHONG NETO, Heriberto 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.

⁷TITERICZ, 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: 22 jun. 2023.

⁸Comissão 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: 22 jun. 2023.



10. No que concerne ao valor do pleito **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®), no Brasil para um medicamento ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)⁹.

11. De acordo com publicação da CMED¹⁰, o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

12. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, o **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®) possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 3.223,10 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 2.529,17, para o ICMS 20%¹¹.

É o parecer.

À 1ª Vara Federal de Duque de Caxias, da Seção Judiciária 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

KARLA SPINOZA C. MOTA

Farmacêutica
CRF- RJ 10829
ID. 652906-2

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

⁹ BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed> >. Acesso em: 22 jun. 2023.

¹⁰ BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/compras-publicas/lista-de-precos-maximos-para-compras-publicas> >. Acesso em: 22 jun. 2023.

¹¹ BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos> >. Acesso em: 22 jun. 2023.