



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1718/2023

Rio de Janeiro, 14 de dezembro de 2023.

Processo nº 5003489-43.2023.4.02.5114,
ajuizado por

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

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Evento 1, LAUDO8, Páginas 1-2; Evento 1, RECEIT9, Página 1), emitidos em 26 de setembro de 2023, pela médica , o Autor, 55 anos, com diagnóstico de **Angioedema Hereditário (AEH)**, apresenta a forma com diminuição da quantidade desse inibidor (**AEH tipo I**), apresentando em consequência dessa alteração genética, episódios recorrentes, frequentes e graves de angioedema, com edema de laringe e dispneia, com risco de morte por asfixia. Essas crises não respondem aos medicamentos habituais, pois a substância responsável pelo quadro é a bradicinina, diferentemente do que ocorre em outras formas de angioedema, nos quais a histamina é o mediador das crises. Sendo assim, o requerente não responde aos medicamentos habitualmente utilizados na emergência para outras causas de angioedema, como adrenalina, anti-histamínicos e corticosteroides. As crises do paciente são graves e ocorrem semanalmente, apresentando angioedema recorrente em extremidades de membros superiores e inferiores, alças intestinais (dor abdominal intensa, náuseas, vômitos, extravasamento de líquido em cavidade e diarreia), além do comprometimento respiratório, de maior risco, podendo evoluir para óbito, com edema de laringe, rouquidão e dispneia, que requerem internação em UTI, podendo ser necessária traqueostomia.

2. O Autor faz tratamento com uso regular de andrógeno atenuado (oxandrolona), porém, não respondeu de forma adequada e apresentou contraindicações para uso desses medicamentos: alterações hepáticas, estresse emocional e elevação da pressão arterial. O paciente permanece apresentando crises graves de AEH, com várias idas à emergência, inclusive com internação. Apresenta indicação de fazer medicamento profilático com o **Concentrado do Inibidor de C1** (Berinert®) a dose é de **20 UI/Kg, 1500 UI (03 frascos)**, a cada três dias, devido à gravidade e frequência de suas crises assim como alteração da qualidade da sua vida. Este tratamento é por prazo indeterminado.

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. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, Anexo XXXVIII, institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e as Diretrizes para a Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. Para efeito deste Anexo, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos.

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

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: 14 dez.2023.



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 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.

DO PLEITO

1. O **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano** (Berinert[®]) 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).²

III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de demanda cujo Autor possui diagnóstico de **Angioedema Hereditário (AEH)** com diminuição da quantidade do inibidor da C1- esterase (**AEH tipo I**). Apresenta solicitação médica para tratamento com **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano** (Berinert[®]).

2. Informa-se que o medicamento **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano** (Berinert[®]) está indicado em bula para o tratamento de **angioedema hereditário tipo 1** - quadro clínico apresentado pelo Autor, conforme relato médico (Evento 1, LAUDO8, Páginas 1-2).

3. No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado, insta mencionar que **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano** (Berinert[®]) não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de Guapimirim e do Estado do Rio de Janeiro.

4. Em recomendação preliminar da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 121^a Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 03 de agosto de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano para tratamento de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH). Para essa recomendação, a Conitec considerou que a interpretação dos resultados da avaliação econômica poderia ser comprometida pelo uso do desfecho QALY, dado que o evento em questão é de natureza aguda e de curto prazo; que o custo de tratamento anual e impacto orçamentário incremental são elevados; e que, embora haja benefício de uso por gestantes (conforme orientação médica), outros aspectos de

² 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: 14 dez.2023.



implementação e de âmbito da assistência farmacêutica deveriam ser profundamente discutidos antes de uma recomendação favorável à incorporação³.

5. Atualmente, o **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano encontra-se em análise após consulta pública** 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.

6. 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. Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), disponibiliza o medicamento: Danazol 100mg (cápsula) para profilaxia da crise. Já o tratamento das crises é predominantemente hospitalar e não inclui o uso do Danazol.

7. Cabe resgatar relato médico, no qual foi informado que o Autor “faz tratamento com uso regular de andrógeno atenuado (oxandrolona), porém, não respondeu de forma adequada e apresentou contraindicações para uso desses medicamentos: alterações hepáticas, estresse emocional e elevação da pressão arterial. O paciente permanece apresentando crises graves de AEH, com várias idas à emergência, inclusive com internação”.

8. Destaca-se ainda, que o Danazol, medicamento disponibilizado pelo SUS para profilaxia a longo prazo de AEH, não é eficaz no tratamento de crises agudas de angioedema, sendo que, no Brasil, este tratamento é predominantemente hospitalar¹. O inibidor da esterase-C1 humana é eficaz no tratamento de crises agudas e apresenta a vantagem de ser auto administrável, reduzindo o número de internações relacionadas às crises de angioedema⁴. Dessa forma, o medicamento disponibilizado pelo SUS, não se aplica ao caso clínico em questão.

9. Acrescenta-se ainda, que o **angioedema hereditário (AEH)** é uma doença rara, desconhecida e frequentemente confundida com alergia, uma condição genética rara com frequência variável, estimada em 1:50.000⁵. Assim, cumpre salientar que o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e instituiu incentivos financeiros de custeio. Ficou estabelecido que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras⁶ tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos.

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

³ Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório de Recomendação versão preliminar do Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa para o tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com dois anos ou mais de idade. Brasília, DF. Agosto de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/inibidor-de-c1-esterase-derivado-do-plasma-humano-via-intravenosa-para-o-tratamento-de-crisis-de-angioedema-hereditario-em-pacientes-com-dois-anos-ou-mais-de-idade>. Acesso em: 14 dez. 2023.

⁴CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES. Eficácia, efetividade e segurança do inibidor da esterase-C1 humana para angioedema hereditário. PTC 06/2018. Disponível em: <http://www.ccates.org.br/wp-content/uploads/2019/06/PTC-06-2018-esterase-c1.pdf>. Acesso em: 14 dez. 2023.

⁵CAMPOS, R.A. et al. Angioedema hereditário: uma doença pouco diagnosticada pelos pediatras. *Jornal de Pediatria* 97 (2021) S10–S16. Disponível em: <https://jped.elsevier.es/pt-pdf-X2255553621006160>Acesso em: 14 dez. 2023.

⁶BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html. Acesso em: 14 dez. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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)⁷.

11. De acordo com publicação da CMED⁸, 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%⁹.

É o parecer.

À 1ª Vara Federal de Magé, 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

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

⁷ 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: 14 dez.2023.

⁸ 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: 14 dez.2023.

⁹BRASIL 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: 14 dez.2023.