

Brasília, DF | Agosto de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº

Acetato de icatibanto

para o tratamento de crises de angioedema hereditário por deficiência do inibidor da C1-esterase em pacientes com 2 anos ou mais de idade

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.



O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

FIGURAS

Figura 1. Algoritmo do Angioedema Hereditário.	14
Figura 2. Recomendações para tratamento da crise de angioedema hereditário, de acordo com a área afetada.	16
Figura 3. Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas.	22
Figura 4. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados considerando os desfechos primários de interesse, segundo a ferramenta RoB 2.	28
Figura 5. Avaliação do risco de viés dos estudos abertos de extensão, considerando os desfechos primários de interesse nos respectivos estudos, segundo a ferramenta ROBINS-I.	30
Figura 6. Gráfico de Tornado da RCUI comparando icatibanto com cuidado padrão.....	41
Figura 7. Representação gráfica da análise de sensibilidade probabilística do icatibanto versus cuidado padrão.....	41
Figura 8. Curva de aceitabilidade de icatibanto comparado a cuidado padrão.....	42
Figura 9. Gráfico de tornado com os resultados da análise de sensibilidade cenário agressivo.	49
Figura 10. Gráfico de tornado com os resultados da análise de sensibilidade cenário conservador.	49

TABELAS

Tabela 1. Resultado da análise de custo-utilidade do icatibanto comparado ao cuidado padrão, no horizonte temporal de 1 ano	40
Tabela 2. Dados utilizados para o cálculo da população elegível para o tratamento com icatibanto.....	45
Tabela 3. Dados de custos aplicados ao modelo de impacto orçamentário.....	46
Tabela 4. Resultados da análise de impacto orçamentário incremental, por ano, no cenário base.	48
Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação do icatibanto para o tratamento das crises laríngeas, abdominais ou cutâneas no SUS.	48

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	18
Quadro 2. Preço do acetato de icatibanto	20
Quadro 3. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e “outcomes” [desfechos]).	20
Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos de eficácia (tempo para alívio dos sintomas) e segurança (eventos adversos).....	30
Quadro 5. Características do modelo de análise de custo-utilidade do acetato de icatibanto no tratamento de crises de angioedema hereditário.	35
Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com dois anos ou mais de idade com diagnóstico e crises de AEH, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase.	51

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO.....	9
4. INTRODUÇÃO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	12
4.2 Diagnóstico da doença.....	13
4.3 Tratamento recomendado.....	15
4.4 Tratamento padronizado no Espírito Santo (SES-ES) em 2012.....	17
5. TECNOLOGIA	18
5.1 Preço da Tecnologia.....	19
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	20
6.1 Pergunta de pesquisa	20
6.2 Busca por evidências.....	21
6.3 Caracterização dos estudos	22
6.4 Síntese dos resultados	26
6.4.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	26
6.4.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	26
6.4.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	27
6.5 Avaliação do risco de viés	27
6.6 Avaliação da certeza da evidência	30
6.7 Considerações sobre a demanda externa	32
7. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS.....	35
7.1 Avaliação Econômica	35
7.1.1 Considerações sobre a Demanda Externa	43
7.2 Análise de Impacto Orçamentário	44
7.2.1 Considerações sobre a Demanda Externa	49
8. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS.....	50
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	51
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	54
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	55
13. REFERÊNCIAS.....	56
ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	58
ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	90
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	104

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise das evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação do acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos ou mais, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Angioedema associado à deficiência de C1 esterase. Este documento foi elaborado pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

Uma análise crítica foi também realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec a partir da demanda da empresa Takeda Pharma Ltda. para incorporação do Firazyr® (acetato de icatibanto) para o tratamento de crises agudas de pacientes adultos diagnosticados com angioedema hereditário (AEH) com deficiência de inibidor de C1 esterase (C1-INH) (tipos I e II).

O icatibanto foi avaliado pela Conitec anteriormente, em 2015 (Relatório de Recomendação nº 163), para o tratamento de pacientes adultos com episódios de crises agudas moderadas ou graves de angioedema hereditário, em resposta à demanda da Shire Farmacêutica Brasil Ltda. Foi objetivo do citado Relatório realizar uma comparação dos dois medicamentos registrado no Brasil para a indicação naquele ano, o inibidor da esterase C1 humana, ou C1-INH (Berinert®), e o icatibanto (Firazir®), no entanto, após realizadas as buscas por literatura científica não foram identificadas publicações contendo comparação direta entre as tecnologias, além disso, a heterogeneidade dos ensaios clínicos encontrados não permitiu realização de comparação indireta. A análise concluiu que ambos os medicamentos seriam significativamente superiores ao placebo para redução no tempo de resposta clínica e, como considerações para uma recomendação preliminar, os membros da Conitec concordaram que:

Em relação aos estudos disponíveis foram encontradas a evidências limitadas, com população pequena, heterogênea e dispersa, tempo de acompanhamento curto. Quanto aos benefícios não se pode comprovar que o desfecho apresentado fosse clinicamente relevante, pois não há modificação do quadro do paciente, não se dispensa a necessidade de internação, apenas houve a redução do tempo de duração da dor. Na impossibilidade de utilizar o modelo de custo-efetividade encaminhado pelo demandante, devido à assimetria dos desfechos, foi realizado um novo estudo, utilizando o desfecho qualidade de vida. Os novos cálculos apresentaram um custo incremental de R\$ 11.796.279,51 para cada QALY. (Conitec, Relatório de Recomendação nº 163, pág. 28)

Após disponibilização da matéria em Consulta Pública, foram recebidas 109 contribuições no total, sendo 39 técnico-científicas e 70 contribuições de experiência ou opinião. Foram recebidos e esclarecidos questionamentos do demandante externo e de profissionais de saúde, que não modificaram o entendimento da Comissão sobre a análise. Em discussão na 36ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 10 e 11 de junho de 2015, os membros da Conitec deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

angioedema hereditário. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 124/2015 e publicada a Portaria nº 33/2015, em 15 de julho de 2015. Para a deliberação final, importantes considerações foram feitas, a saber:

A empresa apresentou os estudos aplicados apenas aos episódios de dor abdominal em que a utilização do icatibanto não foi capaz de sustar um surto, de evitar o atendimento hospitalar de emergência ou de evitar a morte, porém foram efetivos em demonstrar a redução do tempo de hospitalização em algumas horas. Assim, como o benefício é pequeno, a razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi elevada atingindo até 11 milhões de reais/QALY.

Concluiu-se que não é possível assegurar que o uso do icatibanto evite as crises laríngeas e, por conseguinte, a necessidade de traqueostomia ou que reduza os óbitos pela doença, isto porque não existem estudos que comprovem esses desfechos. Alertou-se que o uso do icatibanto domiciliar pode dar falsa segurança ao portador. Note-se que o seu uso não substitui a necessidade do aporte hospitalar com estrutura de suporte de vida avançado, para entubação do paciente, se necessário, e acesso a outros medicamentos. (Conitec, Relatório de Recomendação nº 163, pág. 31)

Diante do exposto, a presente análise tem como objetivos adicionais responder às questões levantadas e não esclarecidas na primeira avaliação de acetato de icatibanto, realizada em 2015, acerca da efetividade do seu uso para evitar crises laríngeas, redução dos óbitos pela doença, benefício relacionado ao uso domiciliar, redução da necessidade de cuidado hospitalar e redução de necessidade de outros cuidados farmacêuticos.

Cabe ressaltar que paralelamente a este Relatório de Recomendação, está sendo elaborado outro documento com o objetivo de avaliar a incorporação do C1-INH para a mesma indicação "*Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com dois anos ou mais de idade*", isto porque durante a reunião de escopo para atualização do PCDT de angioedema o painel de especialistas concordou que tratam-se de tecnologias complementares no tratamento do Angioedema Hereditário (AEH). Sendo o Inibidor de C1 esterase (C1-INH) um medicamento de uso endovenoso e derivado de plasma humano, há relatos de recorrente desabastecimento, o que não se dá para o icatibanto. O icatibanto, de uso subcutâneo, oportuniza maior facilidade de acesso e de adesão devido à possibilidade de autoadministração pelo paciente. O uso pediátrico é outro fator importante na avaliação de ambas as tecnologias, já que o C1-INH é indicado para uso adulto e pediátrico, e o icatibanto pode ser utilizado por adultos e crianças acima de 2 anos. Além disso, foi mencionado pelo painel de especialistas que, embora ambas as tecnologias sejam classificadas como categoria de risco C para gestantes, o C1-INH é utilizado nessa população, sob orientação médica. Isso porque trata-se de um grupo de pacientes desassistido de tratamento para as crises de angioedema. Conforme os estudos regulatórios, há uma quantidade limitada de dados que indicam que não há risco aumentado no uso do C1-INH em mulheres grávidas, e não são esperados efeitos adversos sobre a fertilidade, desenvolvimento pré e pós-natal, por se tratar de um componente fisiológico do plasma humano.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Acetato de icatibanto

Indicação: Tratamento de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) e demanda externa da Takeda Pharma Ltda.

Introdução: O angioedema hereditário (AEH) é classificado como uma doença genética ultrarrara, potencialmente fatal e subdiagnosticada. É uma imunodeficiência primária do sistema complemento, e foi classificado como um erro inato da imunidade em decorrência da deficiência de inibidor de C1 esterase (C1-INH), proteína que controla as vias de ativação do complemento. A alteração do C1-INH leva ao aumento da produção de bradicinina que, por sua vez, causa vasodilatação, aumento da permeabilidade dos vasos e extravasamento de plasma. O AEH não tem cura, porém há opções terapêuticas para a profilaxia e controle das crises agudas. Conforme o atual PCDT de AEH, o tratamento das crises agudas com deficiência de C1-INH é realizado em ambiente hospitalar, com uso de plasma fresco congelado, caso exista o risco de asfixia para o paciente. O plasma fresco congelado não foi testado em ensaios clínicos quanto à sua eficácia e segurança nas crises de AEH, e sua administração oferece não apenas a reposição do C1-INH, mas também os substratos nos quais esse inibidor atua, podendo agravar o quadro, além da possibilidade de ocorrência de reações transfusionais e transmissão de patógenos.

Perguntas de pesquisa: O acetato de icatibanto é efetivo no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos ou mais comparado ao plasma fresco congelado para redução de comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, melhora da qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos? O demandante externo elaborou a seguinte pergunta de pesquisa: Qual a eficácia, efetividade e segurança de icatibanto no tratamento de pacientes adultos com crises agudas de AEH com deficiência de C1-INH.

Evidências Clínicas: Oito publicações foram incluídas, após busca sistematizada de evidências, sendo dois ECR e seis estudos observacionais. O desfecho de tempo de melhora clínica foi reportado como: tempo para o alívio dos sintomas e tempo para melhora quase completa dos sintomas. Foram identificados dois ensaios clínicos randomizados (ECR), com baixa certeza da evidência e grave risco de viés em função da avaliação dos domínios de fatores de confusão (D1), de mensuração dos desfechos (D6) e de resultados reportados (D7). No FAST-1 a mediana de tempo para alívio dos sintomas foi de 2,5 horas para o icatibanto (N = 27) *versus* 4,6 horas para o placebo (N = 29) (p = 0,14). No FAST-3 a mediana de tempo para alívio dos sintomas para as crises cutâneas ou abdominais foram de 2,0 horas para o grupo icatibanto (N = 43) e 19,8 horas para o grupo placebo (N = 45) (p = 0,001). Para as crises de angioedema laríngeo a mediana foi de 2,5 horas para o grupo icatibanto (N = 3) e de 3,2 horas para o grupo placebo (N = 2), embora não tenha sido observada significância estatística. Para o desfecho de segurança, no FAST-1 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso no grupo icatibanto (N = 27) foi de 44% *versus* 66% no grupo que recebeu placebo (N = 29) nas crises de angioedema. Já no FAST-3 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso no grupo icatibanto (N = 46) foi de 41% *versus* 52% no grupo que recebeu placebo (N = 47). A revisão sistemática do demandante externo incluiu 22 publicações, seis artigos referentes aos estudos clínicos randomizados FAST-1, FAST-2 e FAST-3, 13 referentes ao registro observacional *Icatibant Outcome Survey* e outros 3 observacionais. Os estudos randomizados mostraram que o icatibanto proporcionou menor tempo (mediano) para o alívio do sintoma primário assim como para redução de 50% na gravidade dos sintomas (FAST-3: 2,0 horas icatibanto vs 19,8 horas com placebo, p < 0,001). Resultados corroborados pelo registro *Icatibant Outcome Survey - IOS* de pacientes tratados com icatibanto, cujos resultados de 10 anos mostraram tempo mediano para resolução da crise de AEH tipo I e II de 6h (IQR: 2 - 22) e de duração da crise de 9 h (IQR: 4 - 23,5). Os resultados do registro mostraram também que tratamento precoce (< 1h) com icatibanto pode reduzir a duração e o tempo para resolução da crise em relação ao tratamento após 1 hora (mediana: 2,0 h vs 14,0 h [p < 0,001] e 1,7 h vs 6,0 h [p = 0,033]; respectivamente). Os resultados do IOS mostraram que o perfil de segurança é semelhante entre pacientes idosos (≥65 anos) e mais jovens (<65 anos) e que a maioria das crises agudas de AEH são tratadas de forma eficaz com uma única injeção de icatibanto. Também foi demonstrado que a duração da crise é tão menor o quanto mais rapidamente é administrado o icatibanto, o que é favorecido pelo uso domiciliar do produto (autoadministração ou administração por um cuidador).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Na análise do demandante externo os estudos randomizados mostraram que o icatibanto proporcionou menor tempo (mediano) para o alívio do sintoma primário (FAST-1: 2,5 horas icatibanto vs 4,6 horas placebo; $p = 0,14$ e FAST-2: 2,0 horas icatibanto vs 12,0 horas com ácido tranexâmico; $p < 1h$) com icatibanto pode reduzir significativamente a duração e o tempo para resolução da crise em relação ao tratamento após 1 hora (mediana: 2,0 h vs 14,0 h [$p < 0,001$] e 1,7 h vs 6,0 h [$p = 0,033$]; respectivamente). Com relação à incidência de eventos adversos relacionados ao medicamento, os estudos apontaram: 15% vs. 3% (FAST-1) e 10,9% vs. 6,5% (FAST-3) em relação ao placebo e 14% vs. 11% para a comparação com o ácido tranexâmico. Nas fases de extensão aberta, a eficácia e a segurança do icatibanto foram mantidas seja no tratamento de crises cutâneas, abdominais ou laríngeas. Os resultados do IOS mostraram perfil de segurança semelhante entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e mais jovens. Os resultados clínicos apresentados pelo demandante externo corroboram os achados do relatório elaborado pelo NATS.

Avaliação Econômica: Sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), foi realizada uma análise de custo-utilidade empregando-se uma árvore de decisão para avaliar os aspectos econômicos envolvidos na incorporação do icatibanto no tratamento das crises de AEH em pacientes com dois anos ou mais de idade. O horizonte temporal foi de um ano, considerando o tratamento de crises de AEH, e a estratégia comparadora é o cuidado padrão, que corresponde ao uso de PFC nas crises laríngeas, e atendimento de urgência para as crises dos tipos cutânea ou abdominal. Foi considerado o preço proposto pelo fabricante, de R\$ 5.148,71 por seringa preenchida de icatibanto. A Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) calculada foi de R\$ 2.912.262,05 para 1 ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). Algumas limitações desse resultado compreendem possíveis custos agregados às internações e ao tratamento hospitalar com plasma fresco congelado, além do valor estimado de transfusão e aquisição dessa tecnologia, que não puderam ser computados, assim como a variação de custos entre os pacientes, uma vez que as crises não são padronizadas, podendo ocorrer de forma concomitante, o que não foi considerado no modelo de custo-efetividade apresentado. Destaca-se ainda o fato de as utilidades empregadas no modelo não terem origem da população brasileira, mas em literatura internacional. O demandante externo também elaborou uma árvore de decisão e análise de custo-utilidade apenas para a população adulta. Em um horizonte temporal de uma crise (72h) o uso do icatibanto está relacionado a um incremento de 0,222 horas de vida ajustadas por qualidade e um custo incremental de R\$ 4.457,04, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 19.998,32/hora de vida ajustada por qualidade. Em um horizonte temporal de um ano, no qual se considerou que ocorrem, em média 4,9 crises, a razão de custo efetividade incremental foi de R\$ 2.433.129,23/ano de vida ajustado por qualidade. O demandante externo destaca que a avaliação por crise seja a maneira mais adequada de avaliar o icatibanto, um medicamento utilizado para o tratamento das crises, que não tem efeito sobre a história natural da doença nem é utilizado como tratamento profilático.

Análise de Impacto Orçamentário: Foi elaborada uma análise de impacto orçamentário da incorporação do icatibanto no tratamento das crises de AEH em pacientes com dois anos ou mais de idade, sob a perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de 5 anos. Para o comparador, considerou-se o cuidado padrão, que pode envolver atendimento de urgência, para crises dos tipos cutânea ou abdominal, e o tratamento com plasma fresco congelado para crises laríngeas. Para estimar a população elegível, adotou-se uma perspectiva epidemiológica a partir da taxa de prevalência de AEH, considerando apenas a população brasileira que depende exclusivamente do SUS. Foi adotado um valor conservador de 5,35 crises/ano, uma vez que o número de crises que um paciente pode experimentar por ano é incerto e variável nos estudos. Considerou-se que 21% das crises tem resolução espontânea, enquanto 4,8% são laríngeas, pressupondo-se que 74,2% são cutâneas ou abdominais. Os custos com aquisição do icatibanto, tratamento das crises, obtenção e administração do Plasma Fresco foram considerados. De acordo com os resultados, a incorporação do icatibanto resultaria, em um cenário de difusão lenta, num custo incremental de cerca de 63 milhões de reais no primeiro ano e em um acumulado maior que 455 milhões de reais em cinco anos (atingindo 90% da população elegível). Já em um cenário agressivo, a incorporação do icatibanto resultaria num custo incremental de cerca de 96 milhões de reais no primeiro ano e em um acumulado maior que 554 milhões de reais em cinco anos, assumindo-se que 95% dos pacientes elegíveis ao uso da tecnologia adotariam o seu uso ao final desse período. Na análise realizada pelo demandante externo, o impacto orçamentário da incorporação de icatibanto ao SUS acumulado em cinco anos considerando a taxa de difusão na qual no primeiro ano 60% das crises são tratadas com icatibanto, com incrementos de 10% ao ano até o terceiro ano, e depois com incrementos de 5%, chegando a 90% no quinto ano foi de R\$ 61.600.716.

Recomendações Internacionais: Foi realizada busca por avaliações do medicamento acetato de icatibanto em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE),

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) e Scottish Medicines Consortium (SMC). Foram encontradas recomendações de uso do medicamento no CADTH e na SMC, justificadas por resultados positivos do uso da tecnologia na melhora do desfecho de alívio de sintomas, dentre outros, descritos nos estudos pivotais da tecnologia.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas 03 tecnologias potenciais para o tratamento de crises de angioedema hereditário em pessoas com dois anos ou mais de idade com diagnóstico caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase. Constate alfa, um inibidor de proteína serase para uso venoso, registrado pela EMA e FDA. Sebetralstate, um inibidor da calicreína plasmática de uso oral e deucricitibanto, um antagonista do receptor de bradicinina B2, também de uso oral, estão em fase 2 e 3 de desenvolvimento para populações maiores de 12 e 18 anos, respectivamente.

Considerações Finais: As evidências de eficácia e segurança do icatibanto para o tratamento de AEH são provenientes de ensaios clínicos e estudos observacionais com preocupações metodológicas importantes e certeza da evidência baixa para todos os desfechos avaliados. Em face das limitações apresentadas, os estudos relatam menor tempo de resolução das crises e perfil de segurança adequado. As análises econômicas demonstraram uma RCU de R\$ 2.912.262,05 para 1 ano de vida ajustado pela qualidade. Estima-se que a incorporação do icatibanto possa atingir mais de 2.968 pessoas por ano, com impacto orçamentário de cerca de 63 milhões de reais no primeiro ano e 455 milhões de reais em cinco anos em um cenário de difusão lenta e cerca de 96 milhões de reais no primeiro ano e em um acumulado maior que 554 milhões de reais em cinco anos com difusão rápida da tecnologia. Trata-se de um medicamento de administração subcutânea aprovado para uso domiciliar, o que viabiliza o tratamento precoce e controle das crises, com consequente melhora clínica dos pacientes. A demanda externa avaliou o uso de icatibanto apenas em adultos e também teve resultados semelhantes em benefícios clínicos aos descritos pelo NATS parecerista.

Perspectiva do Paciente: Foi aberta chamada pública nº 43/2022 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente durante o período de 16/12/2022 a 06/01/2023 e 75 (setenta e cinco) pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente foi definida por sorteio, realizado em plataforma on-line e disponibilizado o link para os inscritos acompanharem em tempo real. O sorteio também foi gravado e enviado posteriormente a todos os inscritos. No seu relato, o representante, que tem AEH, relatou que o acetato de icatibanto contribui para reduzir o tempo e cessar os sintomas durante as crises. Pontuou que o medicamento teve impactos positivos na sua qualidade de vida e que a ação desse medicamento é mais rápida no organismo, quando comparado ao uso de plasma fresco – tratamento que está disponível no SUS para tratamento das crises de AEH quando há risco de asfixia para o paciente.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 121ª 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 acetato de icatibanto para tratamento de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH). Para essa recomendação, a Conitec considerou que a evidência clínica é escassa e não considera o desfecho de mortalidade; que a avaliação econômica deveria considerar um desfecho duro de mortes evitadas para aprimorar a interpretação do benefício da tecnologia no tratamento das crises de angioedema, não somente QALY conforme apresentado; que o custo de tratamento anual e impacto orçamentário incremental são elevados; e que, embora haja comodidade ao paciente para armazenamento e administração domiciliar, outros aspectos de implementação e de âmbito da assistência farmacêutica deveriam ser profundamente discutidos antes de uma recomendação favorável à incorporação.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

Angioedema é o termo utilizado para descrever um edema localizado e autolimitado do tecido submucoso e subcutâneo e que ocorre devido ao aumento temporário da permeabilidade vascular causada pela liberação de mediadores vasoativos. Sendo, os principais mediadores envolvidos a histamina e a bradicinina. O angioedema histaminérgico ocorre como parte da urticária estando, nesse caso, associado à ocorrência de pápulas (urticas). Aproximadamente 10% dos pacientes com urticária podem ter apenas o angioedema como manifestação clínica (1).

O angioedema hereditário (AEH) é classificado como uma doença genética ultrarrara, potencialmente fatal e subdiagnosticada. É uma imunodeficiência primária do sistema complemento, e foi classificado como um erro inato da imunidade em decorrência da deficiência de inibidor de C1 esterase, proteína que controla as vias de ativação do complemento. Trata-se de doença com herança autossômica dominante, heterogeneidade de locus e expressividade variável (1,2). 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 C1-INH normal (anteriormente denominado de tipo III). Os pacientes com mutação do SERPING1 podem apresentar uma deficiência quantitativa do C1-INH (AEH tipo I) ou uma proteína anômala que resulta em deficiência funcional do C1-INH (tipo II). O C1-INH é uma glicoproteína que atua no controle de vários sistemas como o de contato, coagulação, fibrinólise e de complemento. A ativação descontrolada do sistema cinina-bradicinina resulta em aumento da permeabilidade endotelial, ocasionando, em consequência, as manifestações clínicas associadas (3).

O AEH com inibidor de C1 normal foi relacionado a, pelo menos, 6 mutações: no exon 9 do fator XII da coagulação com ganho de função, angiotensina 1, plasminogênio, cininogênio 1, mioferlina e sulfatase. Há, ainda, um grande percentual de pacientes cuja mutação não foi identificada e esta forma é classificada como AEH de causa desconhecida. A etiopatogenia deste AEH também resulta no acúmulo de bradicinina ou desregulação da permeabilidade endotelial (1).

A alteração do C1-INH leva ao aumento da produção de bradicinina que, por sua vez, causa vasodilatação, aumento da permeabilidade dos vasos e extravasamento de plasma. Esse extravasamento caracteriza-se pelo edema, principal manifestação do AEH, que pode ocorrer na pele e no tecido submucoso de vários órgãos internos (2). A frequência e a gravidade das crises de AEH é variável entre os pacientes e ao longo da vida em um mesmo paciente. Aproximadamente 5% dos indivíduos com AEH são assintomáticos, e 25% desenvolvem sintomas esporádicos. A frequência das crises varia de episódios esporádicos a mais de uma crise por semana dependendo do indivíduo. Observa-se um pico de sintomas entre 12 e 24 horas (2).

As crises de angioedema têm duração de aproximadamente cinco dias, podendo ser causadas por diversos estímulos, sendo em 91% dos casos desencadeadas como traumas, estresse, mudança de temperatura, tratamento

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

dentário, cirurgias, endoscopia, exercício físico, menstruação ou gestação no caso de indivíduos do sexo feminino. No entanto, em muitos casos não é possível identificar um fator desencadeador das crises (2,4). Nas crises de AEH o acometimento subcutâneo é o mais frequente, afetando 95% dos pacientes com deficiência da C1 –esterase, destacando-se as extremidades, genitália e face como os locais mais comumente envolvidos. O abdômen é o segundo local de acometimento mais comum, ocorrendo em até 93% dos casos (1). A instalação do edema costuma ser lenta e gradual, e ocorre geralmente em torno de oito horas. Entretanto, em locais como abdômen e laringe, o angioedema pode instalar-se mais rapidamente. Na maior parte das vezes as crises acometem apenas um local, porém alguns pacientes são acometidos por crises cutâneas e abdominais concomitantemente. Os edemas afetam desde as extremidades, face, tronco, trato gastrointestinal, regiões geniturinárias e/ou vias aéreas superiores. Os sintomas abdominais podem mimetizar cólica infantil, apendicite aguda ou outras formas de dor abdominal aguda e incluem náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia pós-crise. As manifestações costumam ser dolorosas e debilitantes. No caso de manifestação nas vias aéreas superiores os sintomas são mais graves podendo levar o paciente à óbito por asfixia (1,2). O AEH da laringe, ocorre em torno de 50% dos pacientes tendo pelo menos um episódio durante a vida. A frequência é maior entre os 11 e 45 anos de idade, e considerado raro antes dos três anos de idade. Apesar de menos frequente que os sintomas cutâneos e abdominais, o edema laríngeo é potencialmente fatal, particularmente nos pacientes não tratados (1).

A prevalência do AEH é incerta e apresenta variações entre os estudos. A nível mundial, foi estimada em 116.100 pacientes em 2020 (4). No Brasil, há uma estimativa de que 1:10.000-50.000 indivíduos sejam afetados pela doença (5). A Diretriz Brasileira para o Diagnóstico e Tratamento do Angioedema Hereditário publicada em 2022 e desenvolvida em conjunto pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e pelo Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH), cita a prevalência de 1:67.000 (1,5 por 100.000), com base nas estimativas mundiais (2).

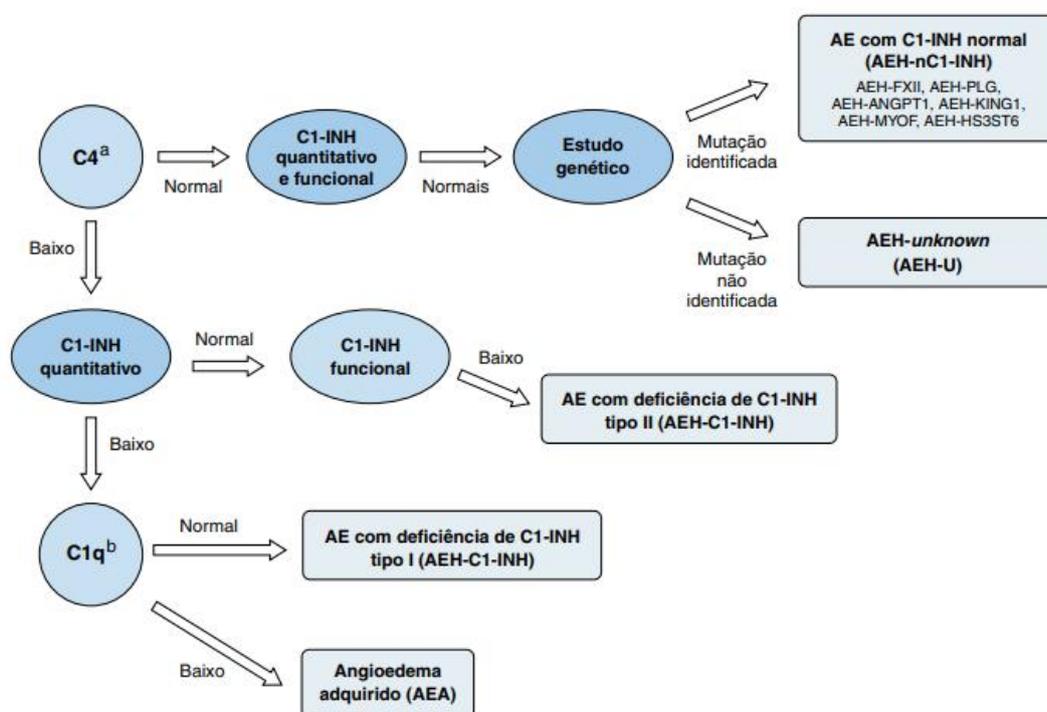
As crises de AEH podem ocorrer em qualquer idade, porém, a maioria dos pacientes têm uma crise antes dos vinte anos de idade. Estudos demonstram início dos sintomas em 75% dos pacientes com deficiência do inibidor de C1-esterase até os 15 anos de idade. A maioria dos casos é desencadeada na adolescência, como relatado em coorte brasileira, na qual 72% dos pacientes (n = 197) apresentaram a primeira crise entre a segunda e a terceira décadas de vida (2,3).

4.2 Diagnóstico da doença

O AEH é uma doença de herança autossômica dominante havendo uma probabilidade de 50% do filho nascer com a doença, se a mãe ou o pai tiver a condição. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de AEH publicado em 2015, o diagnóstico é realizado através do exame clínico (anamnese, exame físico e quadro clínico) e laboratorial (dosagem de C4 e de C1-INH), além de teste genético (presença de mutação patogênica em *SERPING1*) para confirmação (5).

A falta de conhecimento dessa condição por muitos profissionais de saúde, causa um atraso importante no diagnóstico, comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Além disso, o retardo no diagnóstico pode resultar em aumento da mortalidade por asfixia devido ao edema de laringe (6). Pacientes que não são diagnosticados adequadamente apresentam mortalidade estimada entre 25% a 40% devido asfixia por crises laríngeas, e o diagnóstico precoce com tratamento adequado para AEH têm potencial de reduzir a carga da doença, reduzindo a morbidade e mortalidade e melhorando a qualidade de vida.

De acordo com a Diretriz Brasileira de AEH publicada em 2022 (6), todo indivíduo com suspeita clínica de AEH ou que têm histórico familiar de sintomas semelhantes, deve realizar os exames laboratoriais para confirmação do AEH-C1-INH. A dosagem do nível sérico de C4 pode ser utilizada como triagem de AEH (Figura 1).



^a Se C4 normal, repetir durante a crise de angioedema.

^b Solicitar na dependência da história clínica.

AE = angioedema, AEH = angioedema hereditário, AEA = angioedema adquirido, AEH-U = angioedema hereditário de causa desconhecida, AEH-FXII = angioedema hereditário por mutação no gene do Fator XII, AEH-PLG = angioedema hereditário por mutação no gene do plasminogênio, AEH-ANGPT1 = angioedema hereditário por mutação no gene da angiopoietina 1, AEH-KNG1 = angioedema hereditário por mutação no gene do cininogênio 1, AEH-MYOF = angioedema hereditário por mutação no gene da miofibrina, AEH-HS3ST6 = angioedema hereditário por mutação no gene do heparan sulfato 3OST6.

Figura 1. Algoritmo do Angioedema Hereditário.

Fonte: Diretrizes Brasileiras do Angioedema Hereditário 2022 (6).

4.3 Tratamento recomendado

O AEH não tem cura, contudo há opções terapêuticas para a profilaxia e tratamento das crises agudas. A profilaxia pode ser realizada com dois objetivos, a de curto prazo quando há previsão de fatores desencadeantes como cirurgias e traumas, e o tratamento de profilaxia de longo prazo que se refere ao uso de terapias de forma regular para prevenção de crises relacionadas à doença. O tratamento das crises não muda a história natural da doença nem a frequência das crises. O objetivo é diminuir a intensidade e duração dos sintomas, especialmente em crises incapacitantes e/ou que colocam a vida do indivíduo em risco, como as que afetam vias aéreas (2,5,6).

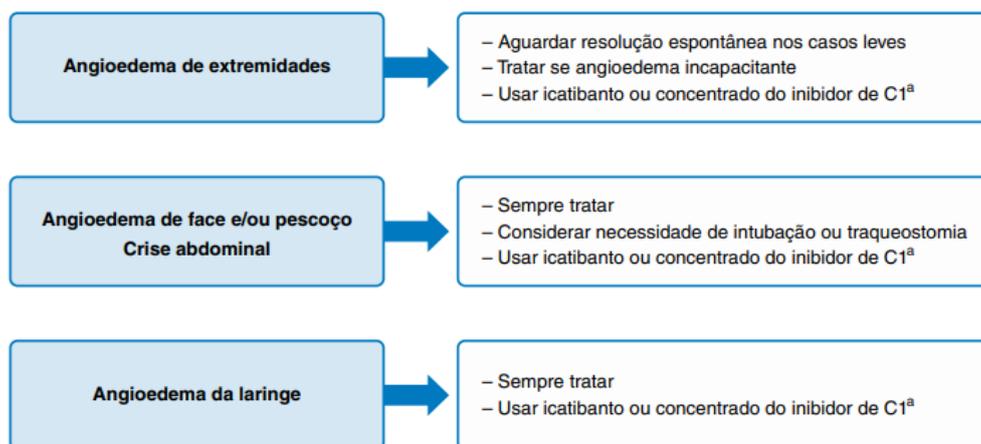
O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Angioedema hereditário associado a deficiência de C1 esterase (C1-INH) do Ministério da Saúde recomenda o uso do danazol, um andrógeno atenuado, para a profilaxia das crises de AEH. O tratamento das crises agudas deve ser realizado em ambiente hospitalar, com uso de plasma fresco congelado, caso exista o risco de asfixia para o paciente (5). A diretriz reforça que sua eficácia não foi amplamente avaliada em ensaios clínicos e devem ser tomadas precauções no seu uso, como o monitoramento das vias aéreas e o risco de infecções (5). O PCDT reforça que sua eficácia não foi amplamente avaliada em ensaios clínicos e devem ser tomadas precauções no seu uso, como o monitoramento das vias aéreas e o risco de infecções (5). Diretrizes internacionais preconizam o uso do plasma fresco congelado apenas se outros medicamentos já aprovados para o tratamento das crises de AEH não estiverem disponíveis (1,3).

A necessidade da aplicação de plasma em ambiente hospitalar, torna difícil o acesso para muitos pacientes receberem tratamento rápido. Em alguns casos, a crise de AEH pode ser muito grave e necessitar um tratamento de rápida resposta. Ainda em algumas regiões do Brasil o acesso à transfusão de plasma não é possível, o que enfatiza a necessidade de disponibilização de uma alternativa terapêutica eficaz e passível de autoadministração (7).

De acordo com a Diretriz brasileira de AEH, o uso do plasma fresco congelado deve ficar reservado para situações nas quais nenhum outro medicamento para crises esteja disponível. Essa estratégia de tratamento não foi testada em ensaios clínicos quanto à sua eficácia e segurança nas crises de AEH, e sua administração oferece não apenas a reposição do C1-INH, mas também os substratos nos quais esse inibidor atua, podendo agravar o quadro, além da possibilidade de ocorrência de reações transfusionais e transmissão de patógenos (7).

De acordo com a diretriz brasileira de AEH, o tratamento adequado envolve múltiplos aspectos relacionados à educação em saúde, farmacoterapia e uso de ferramentas para avaliar o controle, a atividade da doença e a qualidade de vida do paciente. Essas ações proporcionam planos terapêuticos individualizados que contribuem para alcançar o objetivo principal do tratamento, que é controlar totalmente a doença e proporcionar uma vida normal (7). A diretriz recomenda ainda tratamento medicamentoso para os episódios de angioedema hereditário em todas as manifestações e não somente nas crises laríngeas (Figura 2), divergindo do preconizado no PCDT de angioedema hereditário associado a deficiência de C1 esterase (C1-INH) do MS (5,7).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



^a Disponíveis no Brasil: concentrado de C1-INH e icatibanto (Firazyr[®]). Em todas as situações, caso não esteja disponível o concentrado do inibidor de C1 ou o icatibanto, usar o plasma fresco congelado.

Figura 2. Recomendações para tratamento da crise de angioedema hereditário, de acordo com a área afetada. Fonte: Diretrizes Brasileiras do Angioedema Hereditário 2022 (7).

O tratamento das crises em serviços de saúde exige deslocamento e por consequência atraso no início da terapia, o que pode contribuir para abordagens inadequadas e desfechos desfavoráveis. Embora exista consenso de que as crises de localização abdominal, facial, labial e do trato respiratório superior devam ser tratadas precocemente pelo seu potencial de gravidade, as crises de extremidades quando incapacitantes também merecem atenção e tratamento rápido (7).

Os medicamentos utilizados nas crises de AEH atuam impedindo a ação da bradicinina nas células endoteliais ou aumentando os níveis do inibidor da C1 esterase, e, conseqüentemente, reduzindo os níveis de bradicinina. Para o tratamento das crises, quatro tipos de tratamentos podem ser utilizados: os concentrados do inibidor de C1 esterase derivados do plasma (pdC1-INH) e recombinante humano (rhC1-INH), o antagonista do receptor B2 da bradicinina (icatibanto) e inibidor da calicreína (ecalantide) (6,7).

No Brasil, até o momento, há três produtos aprovados pela ANVISA para uso nas crises de AEH: dois pdC1-INH (Berinert[®] e Cinryze[®]) e o icatibanto (Firazyr[®]). Porém, nenhum deles está incorporado no SUS, e atualmente, o único tratamento disponível no sistema público é o plasma fresco congelado (5,7). As tecnologias com aprovação sanitária atualmente disponíveis para tratamento de AEH no Brasil se diferenciam, principalmente, quanto a via de administração e a população-alvo. Enquanto o icatibanto é de administração subcutânea, favorecendo a autoadministração e o uso domiciliar, os pdC1-INH são de administração intravenosa. Ambos possuem categoria de risco C para gestantes, porém não são esperados efeitos adversos sobre a fertilidade, desenvolvimento pré e pós-natal com Berinert[®], por se tratar de um componente fisiológico do plasma humano, e seu uso é indicado a gestantes quando necessário. O Berinert[®] é

indicado para uso adulto e pediátrico, o Firazyr® pode ser utilizado por adultos e crianças acima de 2 anos e o Cinryze® a partir dos 6 anos.

4.4 Tratamento padronizado no Espírito Santo (SES-ES) em 2012

Durante as reuniões para alinhamento e elaboração deste Relatório de Recomendação, foram relatadas diferentes experiências de profissionais de saúde no tratamento de pacientes com AEH, uma delas diz respeito ao protocolo de tratamento estabelecido na Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA-ES), em 2012. A seguir, são descritas informações relatadas aos pareceristas, sobre os critérios de uso domiciliar do acetato de icatibanto adotados pelos profissionais de saúde do ES. É importante informar não foi possível ter acesso ao documento oficial em seu inteiro teor.

O icatibanto foi padronizado na SESA-ES inicialmente apenas para uso nas emergências. A escolha das emergências de referência deu-se pela geodistribuição dos casos e, assim que novos casos eram diagnosticados, elegia-se a emergência mais próxima do local de moradia do paciente para facilitar o acesso ao medicamento. Além disso, foi determinado um serviço de referência para diagnóstico e tratamento dos pacientes e um serviço odontológico de referência que disponibilizasse o icatibanto. Atualmente, a SESA-ES disponibiliza o icatibanto em 8 emergências de referência e no serviço odontológico. Os critérios para uso domiciliar foram determinados conforme abaixo:

CRITÉRIOS PARA USO DOMICILIAR

- i. Residir em zona rural com acesso difícil a emergência;
- ii. Impossibilidade de ter familiar/acompanhante que possa acompanhar até a emergência;
- iii. Histórico de crise moderada/grave que necessitou uso de icatibanto a nível hospitalar;
- iv. Estar em tratamento profilático de longo prazo em uso de andrógenos atenuados (por exemplo, danazol) e/ou agentes antifibrinolíticos (por exemplo, ácido tranexâmico);
- v. Estar cadastrado no serviço de referência em doenças raras do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV).

DOCUMENTOS NECESSÁRIOS

Para ter acesso ao medicamento em seu domicílio o paciente deverá apresentar os seguintes documentos:

- i. Laudo do médico assistente confirmando que o paciente preenche os critérios de uso e que o próprio paciente e/ou familiar foram treinados quanto a autoaplicação do medicamento;
- ii. Termo de esclarecimento e responsabilidade “Icatibanto para uso domiciliar” preenchido por médico do serviço de referência em doenças raras do HSCMV garantindo o acondicionamento adequado do medicamento,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

devolução das seringas vazias após o uso e 3 meses antes do vencimento caso não apresente crise com indicação de uso.

Destaca-se algumas necessidades não atendidas com esse modelo assistencial que devem ser consideradas:

- Pacientes que deverão fazer procedimentos em hospitais diferentes daqueles que são referência podem necessitar de tratamento de crise;

- Pacientes podem apresentar crises durante viagens e não ter acesso ao tratamento.

5. TECNOLOGIA

O acetato de icatibanto (Quadro 1) é uma molécula sintética, semelhante à bradicinina, potente, específica e que atua como antagonista seletivo competitivo do receptor de bradicinina BR2. Está aprovado pela ANVISA para o tratamento de crises agudas de AEH em pacientes a partir de 2 anos de idade (7-9). As crises de AEH são resolvidas mais rapidamente com o uso precoce do icatibanto em comparação com o uso tardio, por isso, se recomenda a administração nas primeiras seis horas após o início dos sintomas. O acetato de icatibanto está aprovado pela Anvisa para autoadministração domiciliar por via subcutânea. O uso domiciliar é seguro, e os eventos adversos mais comuns são eritema e dor no local da injeção, com resolução espontânea. A dose preconizada é de 30 mg para adultos e de 0,4 mg/kg na faixa etária de 2 a 17 anos, por via subcutânea, exclusivamente na região abdominal, podendo serem administradas injeções adicionais, a cada 6 horas, até o máximo de três vezes em 24 horas (7). O acetato de icatibanto pode ser autoadministrado (em pacientes adultos) ou administrado por um cuidador (em pacientes adultos e pediátricos) apenas após treinamento em técnicas de injeção subcutânea por um profissional da saúde. A possibilidade de fazer uso domiciliar deste medicamento de aplicação subcutânea, para o tratamento das crises de AEH, além aumentar a qualidade de vida dos pacientes, também representa uma potencial redução no uso de recursos de saúde (10). Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Acetato de Icatibanto
Nome comercial	Firazyr®
Apresentação	Solução injetável 10 mg/mL em 3ml de seringa preenchida de acetato de icatibanto
Detentor do registro	Takeda Pharma Ltda.
Fabricante	Takeda Pharma Ltda
Indicação aprovada na Anvisa	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-esterase.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Indicação proposta	Tratamento sintomático de crises agudas de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos de idade ou mais com deficiência do inibidor da C1-esterase.
Posologia e Formade Administração	A dose recomendada para adultos é de 30 mg aplicados pela via subcutânea; No caso de alívio insuficiente ou recorrência dos sintomas, uma segunda injeção de FIRAZYR® pode ser administrada após 6 horas. Caso a segunda injeção produza alívio insuficiente ou se observe uma recorrência de sintomas, uma terceira injeção de FIRAZYR® poderá ser administrada após outras 6 horas. Não mais que 3 injeções de FIRAZYR® deverão ser administradas em um período de 24 horas. Nos estudos clínicos, não foram administradas mais que 8 injeções de FIRAZYR® ao mês. A dose para pacientes pediátricos (2 -17 anos) varia de 10 a 30 mg, conforme o peso.

Fonte: Bula do medicamento FIRAZYR® aprovada pela Anvisa (8).

Contraindicações:

Contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes, bem como para menores de 2 anos de idade.

Cuidados e Precauções:

Na vigência de doença isquêmica, uma piora da função cardíaca e uma redução no fluxo sanguíneo coronário poderiam teoricamente surgir decorrente do antagonismo do receptor de bradicinina do tipo 2. Deve-se tomar cuidado, portanto, na administração de FIRAZYR em pacientes com doença cardíaca isquêmica aguda ou angina pectoris instável. Apesar de existir evidência que apoie um efeito benéfico do bloqueio do receptor B2 imediatamente após um acidente vascular cerebral, há a possibilidade teórica de que o icatibanto possa atenuar os efeitos positivos neuroprotetores de fase tardia da bradicinina. Desta forma, deve-se tomar cuidado na administração de icatibanto a pacientes nas semanas seguintes a um acidente vascular cerebral.

Não existem dados clínicos sobre a exposição ao icatibanto durante a gravidez. Estudos em animais demonstraram efeitos sobre a implantação uterina e sobre o parto, porém o risco potencial para o ser humano é desconhecido. O medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício justificar o potencial risco para o feto (por exemplo, para o tratamento de crises laringeas que colocam em risco a vida).

Eventos adversos:

Quase todos os indivíduos tratados com icatibanto subcutâneo em estudos clínicos desenvolveram reações no local de injeção (caracterizadas por irritação cutânea, edema, dor, prurido, eritema, sensação de ardência). Estas reações foram geralmente de gravidade leve a moderada, temporárias e se resolveram sem intervenção adicional. Outras reações comuns incluem tontura, cefaleia, náusea, eritema, prurido.

5.1 Preço da Tecnologia

O Quadro 2 descreve o preço proposto pela fabricante na proposta submetida à Conitec em novembro de 2022, o preço máximo de venda ao governo de acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), bem como o preço praticado em compras públicas, segundo Banco de Preços em Saúde (BPS).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 2. Preço do acetato de icatibanto

Apresentação	Preço proposto pela fabricante*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ¹	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ²
1 seringa preenchida contendo 3 mL de sol injetável (10 mg/ mL) de acetato de icatibanto	R\$ 5.148,71	R\$ 6.882,33	R\$ 6.112,68

* Preço proposto pela fabricante (Takeda) na demanda externa, que corresponde a um desconto de 21% sobre o PMVG 18% à época da submissão (R\$ 6517,36)

¹ Lista de preços de medicamentos – Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Consulta em julho de 2023(11);

² Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Consulta em julho de 2023 (12).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Pergunta de pesquisa

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada para nortear o desenvolvimento deste PTC (Quadro 3):

Pergunta: O acetato de icatibanto é efetivo no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos ou mais comparado ao plasma fresco congelado para redução de comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, melhora da qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos?

Quadro 3. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e “outcomes” [desfechos]).

População	Pacientes com dois anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase
Intervenção (tecnologia)	Acetato de icatibanto
Comparador	Plasma fresco congelado
Desfechos (outcomes)	Redução de comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, melhora da qualidade de vida, tempo de melhora clínica, mortalidade, eventos adversos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.2 Busca por evidências

Com base na pergunta PICO estabelecida para esta revisão, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Library; LILACS (via BVS) e CRD (Centre for Reviews and Dissemination – The University of York UK). Também foi realizada uma busca manual por referências na bula do medicamento e no PCDT de angioedema hereditário. A busca foi realizada em 02 de agosto de 2022, sem restrição para comparadores, desfechos e tipos de estudo.

Elegibilidade

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na identificação e exclusão de duplicatas, seguida pela triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan®. Na segunda etapa foi realizada uma avaliação por texto completo. Conflitos foram resolvidos por consenso e, quando necessário, por um terceiro revisor.

Critérios de inclusão

Para responder à pergunta de pesquisa, foi estabelecido que seriam incluídos apenas estudos clínicos controlados que comparassem os resultados para os desfechos de interesse de pacientes com dois anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário, desde que o tamanho amostral por grupo fosse maior ou igual a 10. Devido à escassez de evidências, foram considerados elegíveis também: (a) ensaios clínicos sem grupo comparador (braço único) ou comparados a placebo; (b) estudos observacionais prospectivos em população brasileira.

Critérios de exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos estudos: (a) pacientes com outro tipo de angioedema; (b) avaliação de medicamento diferente do definido na PICO; (c) não avaliação dos desfechos elencados neste PTC; (d) tamanho amostral menor que 10 por grupo (intervenção *versus* comparador); (e) outros delineamentos de estudo, como revisões narrativas, análises post hoc, relatos de caso, resumos ou pôsteres apresentados em congressos, estudos de farmacodinâmica ou farmacocinética, avaliações econômicas, estudos com animais e *in vitro*, cartas ao editor e editoriais; (f) estudos publicados em caracteres não-romanos.

Seleção dos estudos

Foram identificadas 1673 referências. Após a exclusão das duplicatas e aplicação dos critérios de elegibilidade ao título e resumo, restaram 48 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de triagem, foram selecionadas seis publicações, sendo dois relatos de estudos clínicos controlados e quatro estudos observacionais, dos quais três são extensões de braço único dos ensaios clínicos. A Figura 3 resume o processo de seleção dos estudos.

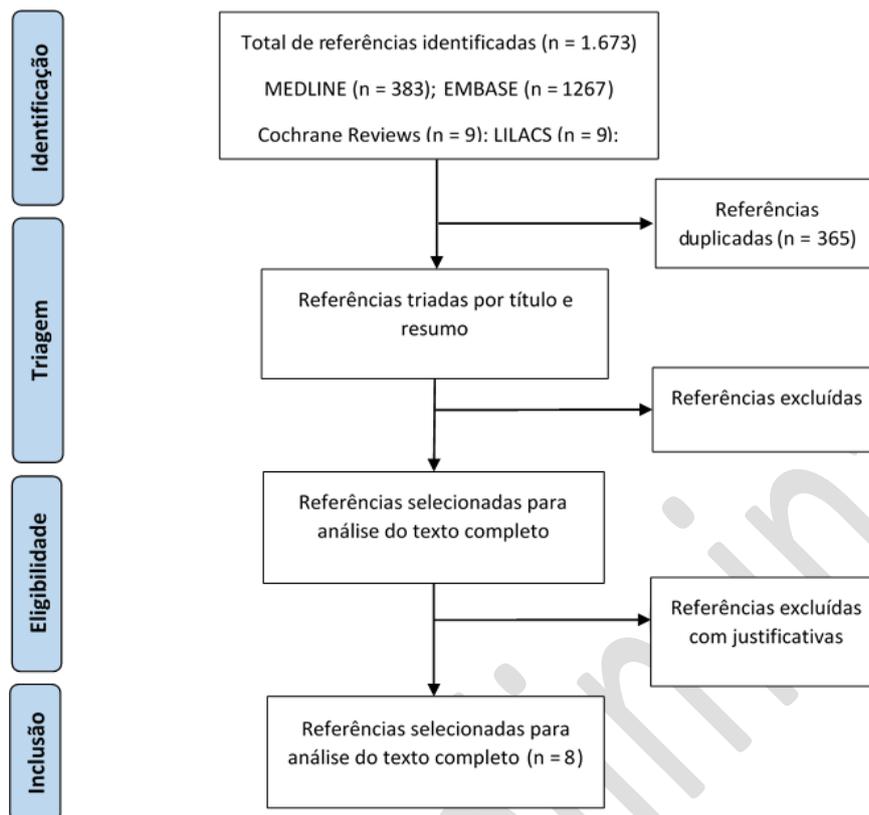


Figura 3. Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas.

6.3 Caracterização dos estudos

FAST-1

O FAST-1 (10) foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança do acetato de icatibanto em relação ao placebo, conduzido em 26 centros dos Estados Unidos, Canadá, Austrália e Argentina. Um total de 56 pacientes, de idade igual ou superior a 18 anos, com crises de angioedema hereditário cutâneas ou abdominais agudas receberam via subcutânea (SC) 30 mg de icatibanto (n = 27) ou placebo (n = 29).

Com base no maior valor da escala visual-analógica (EVA) antes da administração do medicamento, foram avaliados edema cutâneo, dor cutânea ou dor abdominal e nos casos de ataques com uma combinação destes sintomas, a dor abdominal era a referência. O desfecho primário foi a mediana de tempo para alívio significativo dos sintomas, definido como uma redução de ao menos 20 a 30 mm na EVA. A melhora quase completa foi um desfecho secundário definido como um valor na EVA entre 0 e 10 mm por 3 medidas consecutivas. As medidas foram realizadas a cada 30 minutos nas primeiras 4 horas após a administração dos tratamentos. Uma terapia de resgate (com concentrado de inibidor de C1 esterase, agentes antieméticos ou opiáceos) para alívio de qualquer sintoma foi permitida e os dados de pacientes que necessitaram dessa terapia de resgate não foram censurados ou excluídos das análises.

A segurança foi avaliada por meio de notificação de eventos adversos (EA), aferição de sinais vitais, eletrocardiografia, testes laboratoriais clínicos, urinálise e avaliação da ativação do complemento.

Após a conclusão da fase randomizada e controlada do FAST-1, foi iniciado a fase de extensão aberta (*open-label*) onde 20 pacientes foram incluídos diretamente na fase aberta e 52 pacientes migraram do estudo controlado, somando 72 pacientes que poderiam receber icatibanto 30 mg por via subcutânea para todas as crises subsequentes moderadas a graves, independentemente de sua localização (cutânea, abdominal ou laríngea). Os pacientes que receberam medicamento para dor antes do tratamento para o ataque atual ou terapia de reposição em menos de 3 dias após o início do ataque de angioedema atual foram excluídos (13).

O desfecho primário foi o tempo para o alívio dos sintomas, definido como a redução de 31mm da EVA para uma EVA basal de 100mm e redução de 21mm para EVA basal de 30mm. Os desfechos secundários foram o tempo para o alívio quase completo dos sintomas, definido como o tempo desde o tratamento até a primeira das três medições consecutivas em que todos os sintomas tiveram escores EVA entre 0 e 10mm (de um máximo de 100mm), a avaliação global dos investigadores e o tempo relatado pelo paciente para a melhora inicial dos sintomas.

A análise post-hoc avaliou o tempo até o início do alívio dos sintomas com base no escore composto de três sintomas avaliado pelo paciente (escore EVA médio para inchaço da pele, dor na pele e dor abdominal).

A segurança foi avaliada até 24 semanas após o tratamento pelo relato de EA, incluindo a incidência e gravidade de EA e reações no local da injeção.

FAST-2 – extensão *open-label*

O estudo FAST-2 foi realizado de maneira concomitante ao FAST-1, para avaliar eficácia e segurança do acetato de icatibanto, porém teve como comparador o ácido tranexâmico, o que não se adequa à pergunta PICO deste PTC, pois este comparador não está disponível no SUS. No entanto, a extensão *open-label* do FAST-2(14) foi incluído neste corpo de evidências a fim de complementar resultados de uso contínuo do icatibanto em crises subsequentes de AEH, independentemente de sua localização (cutânea, abdominal ou laríngea).

A extensão do FAST-2 é um estudo de fase aberta onde 54 pacientes com idade igual ou maior a 18 anos de idade apresentaram crises severas de AEH cutânea, abdominal ou laríngea. Como desfecho primário, o alívio dos sintomas foi definido como qualquer redução de 31 mm para uma EVA basal de 100mm e 21 mm para EVA basal de 30mm. O tempo para o alívio quase completo dos sintomas foi definido como uma pontuação EVA entre 0 e 10 mm (de um máximo de 100mm) por pelo menos três medições consecutivas. O tempo para a regressão dos sintomas foi registrado como o momento em que o paciente começou a sentir melhora dos sintomas.

A segurança foi avaliada até 24 semanas após o tratamento pelo relato de EA, incluindo a incidência e gravidade de EA e reações no local da injeção.

FAST-3

O estudo FAST-3 foi outro ensaio clínico randomizado, que avaliou eficácia e segurança do acetado de icatibanto, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, conduzido em 67 centros em 11 países (15). Indivíduos com idade igual ou maior que 18 anos de idade, com sintomas graves cutâneos ou abdominais receberam via subcutânea 30mg de icatibanto (n = 43) ou placebo (n = 45). Indivíduos com crises laríngeas leves ou moderadas receberam icatibanto (n = 3) ou placebo (n = 2) e indivíduos com crises laríngeas graves receberam icatibanto (n = 5).

O desfecho primário foi o tempo, avaliado pelo indivíduo, para redução de 50% na gravidade dos sintomas do ataque cutâneo e/ou abdominal por EVA, definido como uma redução de 50% da pontuação pré-tratamento na pontuação EVA composta de 3 sintomas (média das pontuações para inchaço da pele, dor na pele e dor abdominal) mantida em três pontos de tempo consecutivos. Os desfechos secundários incluíram o tempo médio até o início do alívio dos sintomas, tempo médio até o alívio quase completo dos sintomas, tempo médio até a melhora inicial dos sintomas avaliado pelo sujeito e investigador, tempo médio até o início do alívio dos sintomas (redução de 50% dos escores de sintomas avaliados) e o tempo médio até o início do alívio dos sintomas para sintomas individuais usando a EVA. A avaliação global pelo investigador e a impressão/melhora clínica global avaliada pelo sujeito e pelo investigador também foram realizadas.

A segurança foi avaliada por notificação de EA (incluindo agravamento dos sintomas pós-tratamento), eletrocardiogramas, exame físico e exames laboratoriais (hematologia, química clínica, coagulação e urinálise).

Na análise exploratória dos dados do FAST-3 (16) (estudo de extensão de fase aberta), a eficácia do tratamento continuado com icatibanto foi avaliada prospectivamente para cada uma das cinco primeiras crises de AEH, independentemente da localização, em 88 pacientes. Os pacientes poderiam receber até três injeções de icatibanto por ataque.

O desfecho primário de eficácia foi o tempo até o início do alívio dos sintomas, definido como o primeiro de três pontos de tempo consecutivos em que foi alcançada uma redução de pelo menos 50% no escore EVA relatado pelo paciente (corresponde a uma redução de 31mm em uma EVA basal de 100 mm e 21 mm de uma EVA basal de 30 mm). O desfecho secundário foi o tempo para o início do alívio dos sintomas. Outros desfechos secundários incluíram: o tempo para o alívio quase completo dos sintomas, definido como o primeiro de três pontos de tempo consecutivos em que todas as pontuações EVA individuais foram <10 mm; o tempo para a melhora inicial dos sintomas, definido pelo paciente ou investigador como o momento em que os sintomas começaram a melhorar; mudança do escore EVA.

Todos os EA foram registrados, incluindo aqueles que podem ter representado piora clinicamente relevante dos sinais e sintomas de uma crise de AEH tratada. Reações no local da injeção foram documentadas separadamente.

HGT-FIR-086

É um estudo aberto, de braço único, multicêntrico, realizado com um total de 32 pacientes crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos de idade não completos. Todos os pacientes receberam uma dose de icatibanto (0,4mg/kg de peso corporal até uma dose máxima de 30 mg) e a maior parte dos pacientes foi acompanhada por no mínimo 6 meses. Onze pacientes estavam em *status* pré-púbere e 21 pacientes estavam na puberdade ou pós-puberdade (17). Terapia de resgate não foi permitida durante a crise tratada com icatibanto.

O desfecho primário de eficácia foi o tempo até início do alívio do sintoma medido com uso de uma pontuação composta de sintomas relatados pelo investigador. O tempo até alívio do sintoma foi definido como o tempo (em horas) decorrido para que ocorresse a melhora dos sintomas em uma magnitude de 20%. Outros desfechos incluíram valores observados e alterações no escore composto médio de sintomas relatados pelo investigador; tempo para alívio inicial dos sintomas relatado pelo paciente; pontuações associadas a sintomas individuais; tempo até o início do alívio dos sintomas, tempo para sintomas mínimos após o tratamento e alterações da pontuação de base por meio da ferramenta validada FPS-R (*Faces Pain Scale-Revised*) para pacientes com idade igual ou maior que 4 anos de idade; e pontuações da ferramenta FLACC (*Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability*) para pacientes menores que 4 anos de idade. Um desfecho adicional foi o tempo até o primeiro uso da medicação de resgate. A avaliação da exposição repetida ao icatibanto ainda não foi publicada (dados de segurança).

ESTUDO IOS

O estudo clínico NCT01034969, o IOS (*Icatibant Outcomes Survey*) (18), reporta os dados publicados nos últimos 10 anos sobre as principais descobertas do registro prospectivo de AEH 1/2 iniciado em 2009 com pacientes de 12 países, inclusive o Brasil, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança a longo prazo do acetato de icatibanto na prática clínica do mundo real; eficácia de uma dose no tratamento de crises de angioedema hereditário; efeitos associados ao tratamento precoce e autoadministração; e eficácia/segurança em todos os subgrupos de pacientes. No estudo (18,19), pacientes com AEH elegíveis para receber acetato de icatibanto foram considerados elegíveis para se inscrever. As informações sobre as características demográficas/ataques no *baseline* foram coletadas no momento da inscrição, e a frequência, gravidade e resultados relacionados às crises foram registrados durante as visitas regulares de acompanhamento do paciente (o que ocorre idealmente duas vezes ao ano). As medidas de resultado do tratamento incluíram tempo até a primeira administração do acetato de icatibanto, tempo para resolução da crise, duração total da crise e número de doses administradas por crise. A segurança foi avaliada através da notificação de EA e EA graves (EAG) considerados relacionados ao tratamento pelos investigadores.

Outra publicação de 2022 (20) relata achados de 26 pacientes brasileiros com AEH-1/2 participantes do IOS. Mas vale destacar que, diferentemente de outros países do IOS, os pacientes no Brasil precisavam ter idade ≥ 18 anos para participar (embora o acetato de icatibanto agora seja aprovado para uso em pacientes com menos de 18 anos no Brasil).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Por descrições publicadas anteriormente do desenho do estudo IOS, dados sobre demografia do paciente, características clínicas e histórico de ataques de AEH (incluindo localização, frequência, gravidade, duração, resultados do tratamento e tolerabilidade) foram coletados na inscrição, e as informações relacionadas ao ataque de AEH foram registradas em visitas regulares de acompanhamento (otimamente a cada 6 meses). Os resultados foram apresentados como: tempo até o evento relacionados ao tratamento (duração entre o início de um ataque e a primeira administração do medicamento); tempo até a resolução completa da crise (duração entre a primeira administração e a resolução completa de todos os sintomas) e duração total da crise (tempo entre o início de uma crise e a resolução completa de todos os sintomas).

6.4 Síntese dos resultados

6.4.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

O desfecho de tempo de melhora clínica foi reportado pelos estudos selecionados em duas configurações principais: a) tempo para o alívio dos sintomas; e b) tempo para melhora quase completa dos sintomas.

No ECR FAST-1 a mediana de tempo para alívio dos sintomas foi de 2,5 horas para o icatibanto (N = 27) x 4,6 horas para o placebo (N = 29) (p = 0,14).

No ECR FAST-3 a mediana de tempo para alívio dos sintomas nas crises de angioedema cutâneas ou abdominais foi de 2,0 horas para o grupo icatibanto (N = 43) e de 19,8 horas para o grupo placebo (N = 45) (p = 0,001). Para as crises de angioedema laríngeo a mediana foi de 2,5 horas para o grupo icatibanto (N = 3) e de 3,2 horas para o grupo placebo (N = 2). O valor P não foi significativo. Nos estudos de extensão sem grupo comparador, foram observados maior tempo de resposta no controle de crises laríngeas: mediana de 0,1-5,3 horas na extensão do FAST-1 (n = 19) e de 0,3-4,0 horas na extensão do FAST-3 (n = 10) *versus* medianas de 1,0-1,1 horas e 1,0-2,7 horas nas extensões do FAST-1 e 3, respectivamente, para crises abdominais. Em contrapartida, para a melhora quase completa de sintomas foram observadas medianas em horas menores para crises laríngeas em relação à melhora quase completa de crises cutâneas e/ou abdominais.

6.4.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

No ECR FAST-1 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso no grupo icatibanto (N = 27) foi de 44% e de 66% no grupo placebo (N = 29). Durante a fase aberta de FAST-1, 59 dos 72 pacientes (81,9%) relataram 236 eventos adversos, a maioria dos quais de gravidade leve a moderada. Nenhum evento adverso grave relacionado ao icatibanto foi relatado. No ECR FAST-3 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso no grupo icatibanto (N = 46) foi de 41% e de 52% no grupo que recebeu placebo (N = 47). Na extensão do FAST-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3 houve dois eventos adversos graves relacionados a sintomas laríngeos, ambos ocorrendo em pacientes previamente tratados com icatibanto na fase controlada, mas durante crises subsequentes que não foram tratadas com icatibanto. Houve também a morte de um paciente que recebeu icatibanto em seis crises anteriores, devido a uma crise laríngea que ocorreu 139 dias após a administração do medicamento.

Na extensão do FAST-2 todos os 54 (100%) pacientes relataram eritema e edema, entretanto, nenhuma alteração clinicamente relevante, sinais vitais ou resposta de anticorpos contra icatibanto foi observada.

6.4.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os estudos incluídos possuem limitações importantes que não permitiram avaliar os desfechos de mortalidade e qualidade de vida, que são de extrema importância no AEH. Além disso, não há relato de que o uso do acetato de icatibanto substitua a necessidade do atendimento hospitalar dos pacientes. A evidência reporta melhora sintomática e quase completa de sintomas para as diferentes crises de angioedema (abdominal, cutânea e laríngea), mas não foi possível identificar sustentação desse efeito em cada crise, de modo que resultasse em evitar o atendimento hospitalar de emergência ou evitar a morte. Acredita-se que o uso do acetato de icatibanto reduza as crises cutâneas e abdominais e resulte em menos internações, dada a possibilidade de uma segunda dose de resgate para as crises, quando necessário. No entanto, não existem estudos robustos que apresentem resultados clínicos para as crises laríngeas, que são mais graves. A comodidade posológica para o uso do icatibanto, aliada a necessidade de iniciar o tratamento precoce e o acesso limitado ao atendimento hospitalar por parte da população faz com que o acetato de icatibanto seja uma opção de tratamento efetiva e com segurança.

Cabe ressaltar que não foram identificados estudos de comparação direta entre a intervenção e o comparador selecionado.

6.5 Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado a partir das ferramentas de risco de viés da Cochrane *Risk of Bias* 2 (RoB 2) para estudos randomizados (Figura 4) e *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) para estudos observacionais (Figura 5).

Os dois ECR avaliados (FAST 1 e FAST 3) apresentaram risco de viés grave e moderado, respectivamente. As maiores incertezas encontradas foram referentes ao processo de randomização, não detalhado nos artigos, e às medidas dos desfechos, mediante escalas visuais e eventos autorreferidos pelo paciente (Figura 4).

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Fast- 1 TAS*	⊗	⊕	⊕	⊕	⊖	⊗
Fast- 1 EA**	⊗	⊕	⊕	⊕	⊖	⊗
Fast- 3 TAS*	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
Fast- 3 EA**	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ High
⊖ Some concerns
⊕ Low

Figura 4. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados considerando os desfechos primários de interesse, segundo a ferramenta RoB 2.

Legenda: TAS: tempo para alívio dos sintomas; EA: eventos adversos.

Os estudos de extensão de ensaios clínicos randomizados, FAST-2 e FAST-3, o estudo aberto HGT-FIR 086 e o estudo IOS foram considerados com grave risco de viés, principalmente em função da avaliação dos domínios de fatores de confusão, de mensuração dos desfechos e de resultados reportados. Os quatro estudos avaliados são estudos abertos em que os pacientes receberam acetato de icatibanto de acordo com a crise de angioedema e o tratamento com outros medicamentos também foram administrados em alguns desses pacientes. O estudo FAST-1 teve avaliação global crítica pois foi penalizado no domínio referente a perda de pacientes. A fragilidade metodológica inerente a esses tipos de estudos contribui para o alto risco de viés nos dados analisados (Figura 5).

Estudo	Desfecho	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção	Domínio 3 Classificação intervenção	Domínio 4 Desvio de intervenção pretendida	Domínio 5 Perdas	Domínio 6 Medida desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
FAST -1	Tempo para alívio dos sintomas	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Grave	Grave	Crítico
	Eventos adversos	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Grave	Grave	Crítico
FAST – 2	Tempo para alívio dos sintomas	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
	Eventos adversos	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
FAST – 3	Tempo para alívio dos sintomas	Grave	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
	Eventos adversos	Grave	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
HGT-FIR 086	Tempo para alívio dos sintomas	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
	Eventos adversos	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
IOS internacional	Tempo para alívio dos sintomas	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
	Eventos adversos	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
IOS Brasil	Tempo para alívio dos sintomas	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
	Eventos adversos	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 5. Avaliação do risco de viés dos estudos abertos de extensão, considerando os desfechos primários de interesse nos respectivos estudos, segundo a ferramenta ROBINS-I.

6.6 Avaliação da certeza da evidência

Com o objetivo de avaliar a certeza no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Foram incluídos nesta análise apenas os desfechos primários para qualquer tempo de seguimento. Todos os desfechos tiveram certeza de evidência baixa, principalmente devido às limitações metodológicas dos estudos avaliados. Uma análise completa está disponível no Quadro 4.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos de eficácia (tempo para alívio dos sintomas) e segurança (eventos adversos).

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Impacto
Tempo para alívio dos sintomas (TAS)	149 (2 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	No ECR FAST-1 a mediana de tempo para alívio dos sintomas foi de 2,5 horas para o icatibanto (N = 27) x 4,6 horas para o placebo (N = 29) (p = 0,14). No ECR FAST-3 a mediana de tempo para alívio dos sintomas para as crises de angioedema cutâneas ou abdominais foram de 2,0 horas para o grupo icatibanto (N = 43) e de 19,8 horas para o grupo placebo (N = 45) (p = 0,001). Para as crises de angioedema laríngeo a mediana foi de 2,5 horas para o grupo icatibanto (N = 3) e de 3,2 horas para o grupo placebo (N = 2). O valor P não foi significativo.
Eventos adversos (EA)	149 (2 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}	No ECR FAST-1 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso no grupo icatibanto (N = 27) foi de 44% e de 66% no grupo que recebeu placebo (N = 29) nas crises de angioedema. No ECR FAST-3 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso no grupo icatibanto (N = 46) foi de 41% e de 52% no grupo que recebeu placebo (N = 47) nas crises de angioedema

Explicações:

- a. Incertezas encontradas referentes ao processo de randomização que não estão detalhadas nos estudos o que deixa lacunas na interpretação dos mesmos.
b. Os ECR não comparam o icatibanto com o plasma fresco que seria o comparador disponível no SUS. Apenas com placebo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

c. Uso de escalas visuais e eventos autorreferidos pelo paciente que podem comprometer a ausência de viés nesse domínio.

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.7 Considerações sobre a demanda externa

Pergunta de Pesquisa

A pergunta de pesquisa elaborada no dossiê do demandante externo teve como principal diferença a população incluída, sendo apenas de pacientes adultos com crises agudas de AEH com deficiência de C1- INH. Além disso o comparador não foi restrito ao Plasma fresco congelado ampliando para qualquer tratamento ativo ou placebo. Os desfechos incluíram:

Desfechos críticos:

- Morte;
- Diminuição da evolução para crise laríngea;
- Dor;
- Tempo médio de início do alívio dos sintomas da crise laríngea;
- Qualidade de vida.

Desfechos importantes:

- Tempo para alívio de sintomas (*Time to onset of symptom relief* [TOSR]);
- Tempo para resolução completa dos sintomas da crise.

Outros desfechos:

- Time to onset of primary symptom relief* (TOSR-P);
- Time to almost complete symptom relief* (TACSR);
- Time to initial symptom improvement* (TISI).

Segurança:

- Ocorrência os eventos adversos;
- Eventos adversos clinicamente relevantes (grau ≥ 3)

A questão de pesquisa definida pelo demandante externo foi: “Qual a eficácia, efetividade e segurança de icatibanto no tratamento de pacientes adultos com crises agudas de AEH com deficiência de C1-INH?”

Para elaborar a revisão da literatura o demandante externo considerou as recomendações da diretriz do GEBRAEH que considera que todas as crises de AEH devem ser tratadas, com exceção da crise de extremidade leve, quando se pode adotar uma postura expectante. A diretriz recomenda a utilização de icatibanto ou inibidor de C1-esterase e, no caso de indisponibilidade desses medicamentos, seja utilizado o plasma fresco. Segundo busca na literatura visando a realização de uma comparação indireta, os autores, não encontraram ensaio clínico que tenha avaliado essa opção terapêutica. Além disso, o uso do plasma pode estar associado a infecções, reações transfusionais, sobrecarga de volume, ou mesmo a piora do quadro, uma vez que além do inibidor de C1-esterase, o plasma contém os substratos nos quais o inibidor atua. Dessa forma, o “melhor cuidado hospitalar” (MCH) foi considerado como o comparador adequado para icatibanto. Na

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

revisão sistemática da literatura não foram impostas restrições à seleção de evidências devido ao comparador. Não existe estudo na literatura científica que compare o icatibanto à opção atualmente mencionada pelo PCDT de AEH como possibilidade de tratamento de crises com risco de asfixia, o plasma fresco.

Diferentemente da demanda interna o demandante externo incluiu apenas pacientes adultos com crises agudas de AEH com deficiência de C1-INH, mesmo perfil de pacientes incluídos nos estudos clínicos que endossaram a aprovação de icatibanto pelas agências regulatórias para o tratamento de crises de AEH. Foram incluídos estudos do tipo ensaios clínicos randomizados, estudos clínicos não randomizados, estudos observacionais com dados de mundo real. Como comparador foram considerados placebo ou qualquer tratamento ativo.

Busca por Evidências

O demandante externo no seu dossiê realizou as buscas eletrônicas até 19 de agosto de 2022 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Na construção das estratégias de busca, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH ou Emtree específicos para cada base de dados relacionados a doença “Angioedema Hereditário” (MESH: Angioedemas, Hereditary; Emtree: 'angioneurotic edema') e ao tratamento com icatibanto (MESH: "icatibant" [Supplementary Concept]; Emtree: 'icatibant'). As sintaxes utilizadas pelo demandante externo foram de alta sensibilidade, adequada para os objetivos da revisão. As sintaxes utilizadas pelo demandante externo foram de alta sensibilidade, adequada para os objetivos da revisão. A reprodução da estratégia de busca utilizada pelos autores obteve os mesmos resultados, demonstrando a ausência de risco significativo de não-inclusão de estudos mais recentes. Foram incluídos estudos do tipo ensaios clínicos randomizados, estudos clínicos não randomizados, estudos observacionais com dados de mundo real. Como comparador foram considerados placebo ou qualquer tratamento ativo.

Elegibilidade e Seleção dos Estudos:

Os estudos recuperados das bases de dados foram agrupados no software EndNote® para eliminar as duplicatas. Em seguida, as referências foram adicionadas ao Rayyan® para a seleção dos estudos elegíveis para avaliação de título e resumo. Em seguida, os estudos foram analisados de acordo com os textos completos.

A seleção de estudos pelo demandante externo foi realizada por dois revisores independentes e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. Foram encontradas 1500 publicações, das quais 218 eram duplicatas. Em seguida, 1282 referências foram triadas por títulos e resumos, de acordo com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Destas, 138 foram para a fase de leitura completa, das quais 22 publicações foram incluídas. O resumo dos estudos está disponível no dossiê do demandante.

Síntese dos Resultados:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Em relação à demanda externa, a revisão sistemática realizada pelo demandante externo avaliou o uso de acetato de icatibanto para o tratamento de crises agudas de AEH e incluiu 22 publicações, seis artigos referentes aos estudos clínicos randomizados FAST-1, FAST-2 e FAST-3, 13 artigos referentes ao registro observacional *Icatibant Outcome Survey* e outros 3 estudos observacionais. Foram avaliados somente pacientes adultos e fica descrito que os resultados da fase OLE do FAST-1 demonstraram que o acetato de icatibanto manteve uma eficácia consistente no tratamento de crises cutâneas, abdominais e laríngeas de AEH, em uma série de parâmetros clínicos importantes, incluindo início do alívio dos sintomas e alívio quase completo dos sintomas. Os resultados das fases OLE dos FAST-2 e FAST-3 apoiaram a evidência existente de que os perfis de eficácia e segurança do icatibanto são mantidos quando usado para tratar várias crises cutâneas, abdominais ou laríngeas de AEH tipo I ou II. Os dados publicados pelo IOS ao longo do tempo mostraram que a efetividade do icatibanto em um cenário do mundo real é comparável à eficácia dos ensaios clínicos, que uma dose é eficaz para a maioria das crises; que o tratamento precoce (facilitado pela autoadministração) leva a uma resolução mais rápida e duração de crise mais curta. Pelo fato de ser uma doença de potencial fatal, tais resultados são de fundamental importância, pois o quanto antes as crises forem resolvidas, maior a taxa de sucesso terapêutico. Maiores detalhes estão disponíveis no dossiê do demandante externo. Esses resultados corroboram com os avaliados pelos elaboradores da demanda interna.

Avaliação do Risco de Viés:

O demandante externo avaliou os estudos FAST-1, FAST-2 e FAST-3, que apresentaram baixo risco de viés na maioria dos domínios - desvios das intenções pretendidas, dados faltantes do desfecho, mensuração do desfecho. Os estudos tiveram risco de viés incerto no domínio relacionado à seleção do resultado por apresentarem análises post-hoc para alguns desfechos (como o primário e crises laríngeas). No estudo FAST-1, o domínio referente aos parâmetros de processo de randomização foi incerto devido as proporções de sexo diferirem entre os grupos conforme figura a seguir elaborada pelo demandante externo.

Na avaliação das coortes observacionais pelo demandante externo, o registro IOS apresentou robustez metodológica satisfatória em termos de seleção da coorte exposta e avaliação dos desfechos de interesse, entretanto não apresentou coorte não exposta ao icatibanto. Os demais estudos observacionais apresentaram limitações nos desfechos de seleção (em especial pela representatividade baixa de suas populações) e pela ausência de detalhamento de como os desfechos foram registrados e avaliados pelos investigadores.

Avaliação da certeza de evidência:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O demandante externo também realizou, em seu dossiê, avaliação da certeza da evidência pelo GRADE. Essa avaliação revelou que os desfechos de segurança dos estudos FAST demonstraram alta certeza do conjunto das evidências. Por sua vez, a certeza no conjunto das evidências para os desfechos de eficácia variou de alta a baixa. Os motivos para rebaixamento residiram em inconsistência e risco incerto de viés metodológico dos estudos segundo a ferramenta RoB 2.0 da Cochrane. Os estudos observacionais tiveram baixa certeza para todos os desfechos avaliados. Poucos estudos na revisão sistemática avaliaram os desfechos críticos de eficácia. Os desfechos voltados ao tempo para alívio de sintomas de crises agudas de AEH e de segurança foram sumarizados e as avaliações estão nos Quadro 2, Quadro 3, Quadro 4 e Quadro 5 do dossiê do demandante externo disponível para leitura no site da Conitec. Avaliando criticamente verifica-se que o demandante externo foi menos conservador na avaliação do risco de viés e na certeza de evidências em relação a avaliação feita na demanda interna. Maiores detalhes sobre as evidências estão dispostos no dossiê do demandante externo.

7. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

7.1 Avaliação Econômica

Para avaliar os aspectos econômicos envolvidos na incorporação do acetato de icatibanto no tratamento de crises de AEH em pacientes com dois anos ou mais de idade, propôs-se uma análise de custo-utilidade, construída com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde (22). As características do modelo construído são mencionadas no Quadro 5.

Quadro 5. Características do modelo de análise de custo-utilidade do acetato de icatibanto no tratamento de crises de angioedema hereditário.

População-alvo e subgrupos	Pacientes com dois anos ou mais com diagnóstico e crises de angioedema hereditário, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase.
Tecnologia de interesse	Acetato de icatibanto
Comparador	Cuidado padrão, que corresponde ao uso de PFC nas crises laríngeas, e atendimento de urgência para as crises dos tipos cutânea ou abdominal.
Tipo de estudo	Custo-utilidade
Perspectiva do estudo	SUS
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Mensuração da efetividade	Anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ)
Estimativa de recursos e custos	Custos diretos relacionadas à tecnologia, consultas e procedimentos
Moeda	Real (R\$)
Método de modelagem	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e probabilística

Uma árvore de decisão foi desenvolvida no software Treeage Pro (versão 2022). Os parâmetros, as utilidades e os custos considerados no modelo podem ser consultados no Anexo 2.

Pressupostos

Uma vez que não há estudos clínicos de comparação direta entre as intervenções, os principais dados para a árvore de decisão foram extraídos de estudos onde o comparador considerado foi o placebo. O modelo possui horizonte de um ciclo anual, considerando o objetivo deste estudo, que é avaliar a razão de custo-utilidade incremental de crises agudas de angioedema hereditário.

De acordo com o observado na literatura, as crises de angioedema podem afetar mais de uma localidade do corpo, no entanto, esta análise de custo-efetividade considerou como sujeitas a tratamento as crises cutânea, abdominal e laríngea. As crises ocorridas nas demais localidades do corpo foram consideradas crises leves, de recuperação espontânea sem tratamento com medicamentos específicos para AEH.

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Angioedema Hereditário, apenas crises laríngeas com risco de asfixia estão indicadas ao tratamento com PFC (5). Assim, foi considerado como comparador o cuidado padrão, que corresponde ao uso de PFC nas crises laríngeas, e atendimento de urgência para as crises dos tipos cutânea ou abdominal.

O custo do icatibanto é de R\$ 5.148,71 por seringa, conforme proposta da empresa fabricante da tecnologia. Conforme recomendado em bula, pacientes adultos em geral e pacientes pediátricos acima de 65kg recebem uma seringa por crise, enquanto para pacientes pediátricos com menos de 65kg, a dose recomendada é dependente do peso. No entanto, cada seringa preenchida é de uso único, portanto o produto não utilizado deve ser descartado após aplicação. Dessa forma, foi considerando o custo de 1 seringa de icatibanto por crise em todos os pacientes.

Os custos diretos considerados no modelo incluem os custos com aquisição do icatibanto e com o tratamento hospitalar das crises. Para o custo do tratamento com plasma fresco congelado (PFC), foi consultado o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), sendo considerado a mediana de peso da população brasileira acima de 2 anos (54,65 kg), a posologia de 15 ml/Kg de PFC e um volume médio de 200 ml/bolsa de PFC.

Importante ressaltar que esta análise considerou como parâmetro o maior limiar de custo-efetividade adotado no Brasil (R\$ 120.000,00 por AVAQ, para doenças raras), uma vez que não há um limiar de custo-efetividade recomendado pela CONITEC para doenças ultrarraras, como o AEH, a ser empregado nas decisões em saúde (21).

Outros pressupostos também foram considerados:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- A mortalidade no AEH ocorre apenas em ataques laríngeos, ocasionada por asfixia; crises em outros locais anatômicos não resultam em morte.
- A probabilidade de morrer por crise laríngea após tratamento com icatibanto foi considerada igual a zero, a partir do relato de que todas as crises, incluindo as laríngeas, resolveram com até duas seringas de icatibanto (20,23).
- A probabilidade de morrer por crise laríngea após tratamento com plasma fresco congelado foi considerada a partir das crises tratadas com plasma que não resolveram e precisaram de intubação, pressupondo que todos esses pacientes evoluem para óbito (24). Um estudo brasileiro demonstrou que pacientes tratados com PFC para crises laríngeas podem evoluir para óbito (25).
- Não foi considerada a possibilidade de morte com crise laríngea por ausência de tratamento no braço icatibanto, tal qual se deu no braço do cuidado padrão, devido à disponibilidade de 1 dose de icatibanto para uso domiciliar por todos os pacientes.
- O número de crises que um paciente pode experimentar por ano é incerto e variável nos estudos. O *Icatibant Outcome Survey* (IOS) identificou 4,3 crises por ano entre os pacientes em uso de profilaxia e 6,4 crises por ano entre aqueles sem o uso de profilaxia, no primeiro ano de seguimento (19). Considerando que a população elegível engloba pacientes com idade inferior a 18 anos e que estes não fazem uso de profilaxia com danazol, foi utilizada a média do número de crises encontrados nesse estudo (5,35 crises/paciente/ano), e os valores com e sem profilaxia foram considerados na análise de sensibilidade.
- Para o cálculo do número de dias em crise foram consideradas estratégias diferentes, a depender do tratamento avaliado. Para os pacientes em uso de icatibanto, o número de dias no ano com crise cutânea/abdominal e laríngea foi calculado empregando o tempo médio de 6h descrito no estudo IOS para resolução completa de uma crise, independente do tipo (23), multiplicado pelos números calculados de crises anual de cada tipo (26) e o resultado dividido por 24h. Nos pacientes que usaram PFC, empregou-se o dado referente à duração da internação em UTI, multiplicado pelo número calculado de crises laríngea anual (26).
- O tempo médio de duração de internação em UTI foi obtido por opinião de especialista, uma vez que tal informação não foi encontrada na literatura.
- Considerou-se a utilização domiciliar do icatibanto para todos os pacientes na primeira dose. As segunda e terceira doses, quando necessárias e apenas para os pacientes adultos, são administradas em hospital, seguindo a orientação descrita na bula do medicamento de que em caso de alívio insuficiente ou recorrência dos sintomas, uma segunda injeção de icatibanto pode ser administrada após 6 horas nos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

pacientes adultos, e uma terceira dose após mais 6 horas, sendo permitido o uso de no máximo 3 injeções em um período de 24 horas nesses pacientes. Para esse pressuposto foram considerados o relato da experiência do estado do Espírito Santo no tratamento domiciliar de pacientes com icatibanto, e recomendação das Diretrizes Brasileiras de Angioedema Hereditário (7), de que o paciente disponha de medicamento para uso domiciliar, principalmente devido ao risco de vida associado a crises laríngeas de AEH. Além disso, o uso domiciliar autoadministrado ou administrado por um cuidador está previsto na bula do medicamento.

- Assumiu-se que todas as crises foram resolvidas com até duas seringas de icatibanto, de acordo com dados dos estudos IOS internacional e brasileiro, em que apenas uma pequena parcela dos pacientes necessitou de duas doses, e nenhum paciente recebeu maior número de doses do medicamento para tratamento de crises (20,23).
- O protocolo de dispensação de icatibanto adotado pelo estado do Espírito Santo considera uso domiciliar do acetato de icatibanto em casos específicos (ver tópico 4.4 desse documento) em primeira e segunda dose do medicamento quando há limitações relacionadas principalmente à distância geográfica entre a moradia do paciente e uma unidade de saúde, histórico de crises moderadas/graves e falta de acompanhante até a unidade de saúde, impossibilitando a administração de uma segunda dose no intervalo de 6h. Considerando as dimensões geográficas e as diferentes realidades de cada estado do Brasil, tal protocolo pode ser empregado como base para a definição da necessidade e dos critérios para que os pacientes disponham de uma segunda dose para uso domiciliar. Diante disso, o modelo desenvolvido, propõe o uso domiciliar da primeira dose do icatibanto para todos os pacientes, considerada indicação em bula e as recomendações das diretrizes nacionais para o tratamento de AEH, o que diferente do protocolo adotado no Espírito Santo, e adota a premissa do protocolo citado para as aplicações de segunda dose domiciliar aos pacientes que têm como limitação os itens listados no protocolo daquele Estado (ver tópico 4.4 desse documento).
- Nos pacientes pediátricos (de 2 a 17 anos) a bula diz que não mais que 1 injeção por crise foi administrada nos estudos clínicos, e por esse motivo apenas 1 dose de icatibanto será considerada nessa população, pressupondo, a partir dessa informação, que há 100% de resolução de todas as crises com 1 dose de icatibanto nessa população. Corroborando com essa premissa o estudo HGT-FIR-086 (17), apresentado na síntese de evidência nesse Relatório de Recomendação, onde 32 pacientes crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos de idade não completos receberam apenas uma dose de icatibanto, até a resolução completa dos sintomas.
- Assumiu-se que todos os pacientes ou cuidadores foram orientados em como realizar a autoadministração/ administração domiciliar do acetato de icatibanto em seringa preenchida, não havendo, portanto, custos relacionados à administração da tecnologia.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- Considerando a proposta de uso domiciliar, a validade do icatibanto (36 meses a partir da data de fabricação) não foi considerada em termos de custo no modelo econômico ou na análise de impacto orçamentário. Essa premissa se justifica nas evidências clínicas apresentadas, onde todos os pacientes com AEH apresentam em média 5,35 crises por ano. Idealmente, foi assumido que o tempo entre o processo de fabricação, aquisição e de distribuição ao paciente teria o prazo máximo de 18 meses (metade do prazo de validade), pressupondo que nos outros 18 meses o medicamento estivesse em posse do paciente, tempo em que ocorreria pelo menos uma crise moderada que justificasse o uso da seringa, não havendo perdas.

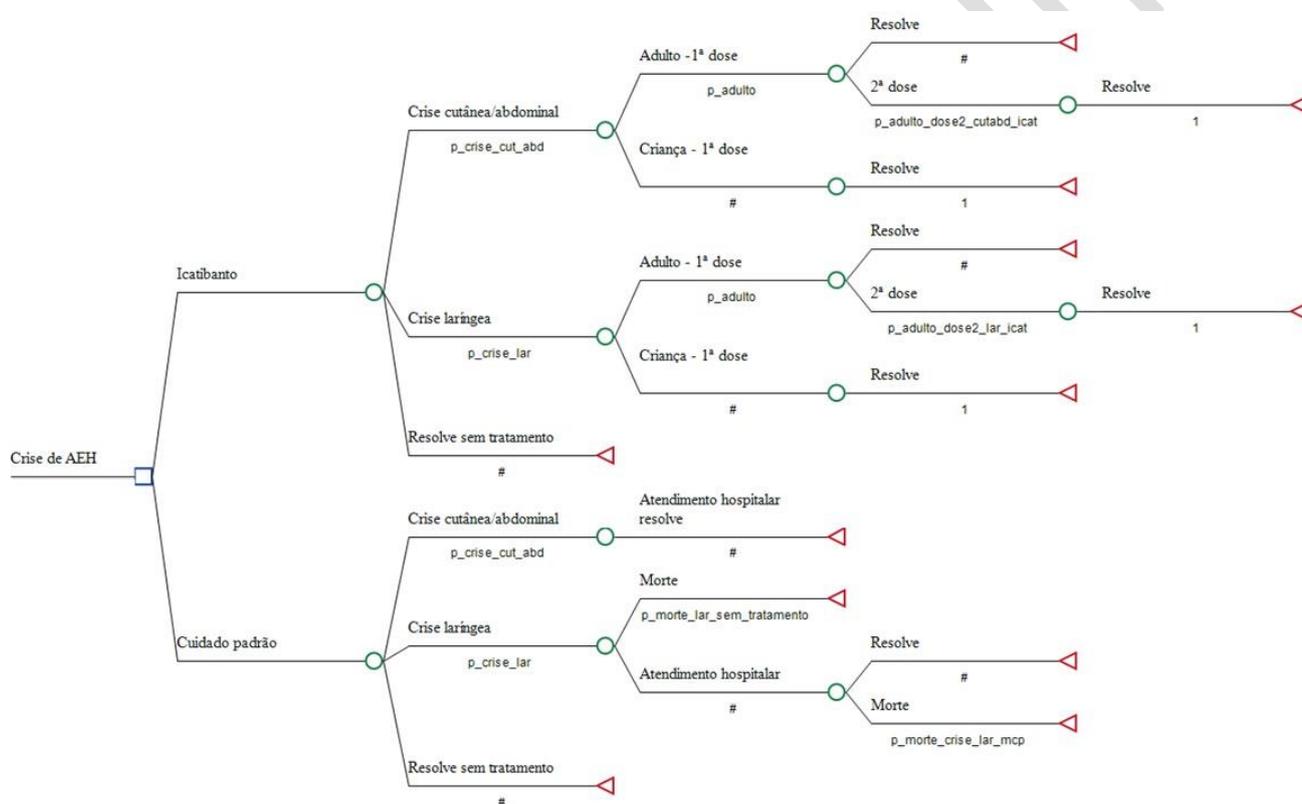


Figura 1. Árvore de decisão para o modelo de custo-utilidade do uso de icatibanto para tratamento de crises de angioedema hereditário.

Análise de sensibilidade

As incertezas do modelo foram analisadas por meio de análise de sensibilidade determinística univariada, representada por diagrama de tornado. Os valores mínimos e máximos definidos para as variáveis empregadas na análise, a fim de verificar quais delas influenciam na razão de custo-efetividade incremental do cenário base, estão descritos no

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadros 2 e Tabela 1. Foi considerada uma variação de +/- 10% para as variáveis incluídas na análise, exceto para aquelas com medidas de dispersão descritas na literatura. Além disso, também foi realizada análise de sensibilidade probabilística, através de simulação de Monte Carlo de segunda ordem e 1.000 iterações foram simuladas.

Resultados

O icatibanto, comparado ao cuidado padrão, no horizonte temporal de um ano, apresentou uma Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 2.912.262,05 para 1 ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) (Tabela 1). Cabe ressaltar que essa RCUI considera 1 ano de tratamento de crises de AEH, a uma média de 5,35 crises/ano/paciente.

Tabela 1. Resultado da análise de custo-utilidade do icatibanto comparado ao cuidado padrão, no horizonte temporal de 1 ano

Estratégia	Custo do tratamento (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Utilidade	Utilidade incremental	RCUI (R\$/AVAQ)
Cuidado padrão	226,47		0,72		
Icatibanto	16.280,92	16.054,46	0,72	0,01	2.912.262,05

Na análise conduzida considerando o horizonte temporal de 1 ano, foi observada uma utilidade incremental (AVAQ) próxima de zero (0,01) com o uso do icatibanto em comparação ao cuidado padrão. Isso pode ser explicado pelo fato de o modelo ter sido construído a partir de uma média de 5,35 crises/ano/paciente, e que os pacientes permanecem no estado de crise poucos dias ao longo do ano. Apesar da diferença de utilidade descrita na literatura (0,444 nas crises e 0,722 fora das crises) (27), esse ganho de utilidade se dilui ao longo do horizonte de 1 ano, em que o paciente permanece a maior parte dos dias sem crises de AEH.

A análise de sensibilidade determinística é ilustrada na Figura 6. Observa-se que o principal parâmetro capaz de influenciar o resultado do caso base está relacionado à utilidade fora da crise de AEH, cujo aumento ocasiona redução da RCUI. Em seguida, a utilidade durante a crise de AEH impacta diretamente a RCUI (quanto maior o valor deste parâmetro, maior a RCUI).

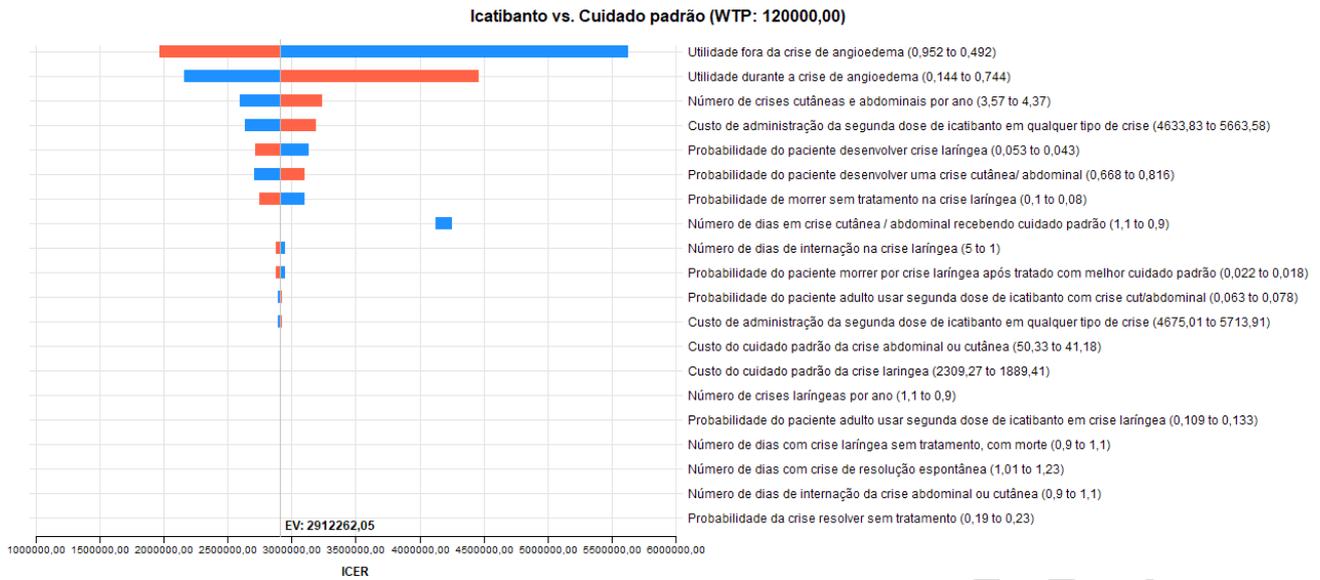


Figura 6. Gráfico de Tornado da RCUI comparando icatibanto com cuidado padrão.

Na análise de sensibilidade probabilística (Figura 7), em 100% das simulações o icatibanto foi mais caro e igualmente efetivo em relação ao cuidado padrão.

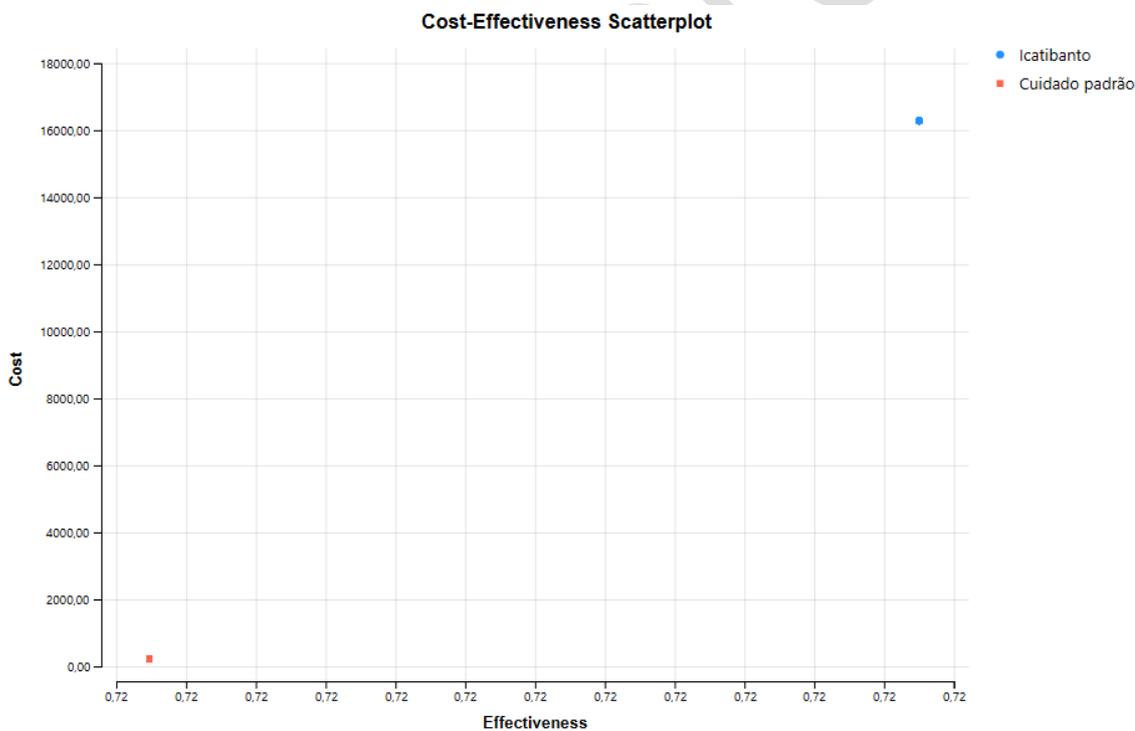


Figura 7. Representação gráfica da análise de sensibilidade probabilística do icatibanto versus cuidado padrão

A curva de aceitabilidade (Figura 8) mostra que a probabilidade do icatibanto ser custo-efetivo, superando o cuidado padrão, passa a ser de 100% quando o limiar de disposição a pagar é de 3 milhões de reais. Até o limiar de cerca

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

de 2,7 milhões de reais, o cuidado padrão tem 100% de probabilidade de ser a intervenção mais custo-efetiva. Cabe lembrar que a curva de aceitabilidade mostra a probabilidade de as intervenções serem rentáveis de acordo com diferentes valores de disposição a pagar.

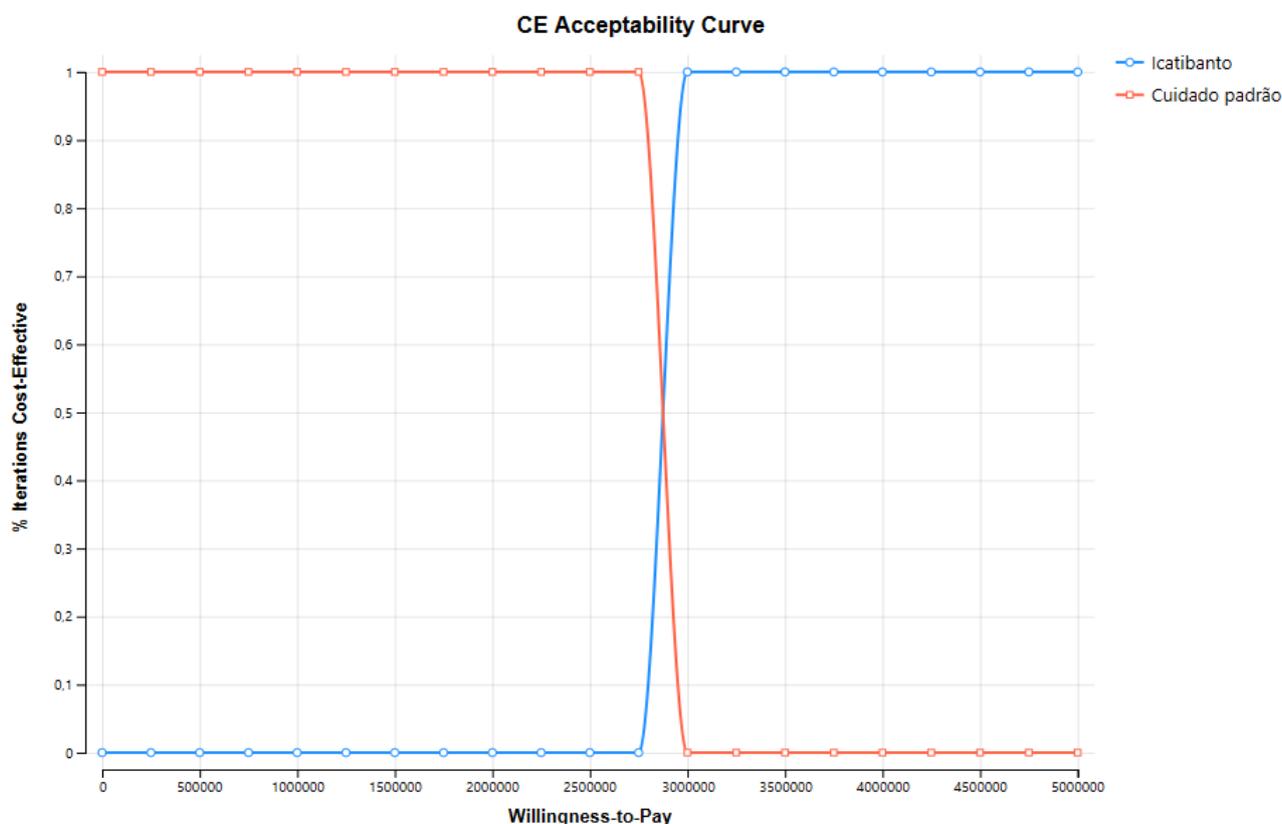


Figura 8. Curva de aceitabilidade de icatibanto comparado a cuidado padrão

Limitações

Cabe citar que algumas limitações importantes devem ser consideradas ao interpretar os resultados apresentados. Pode haver custos agregados às internações e ao tratamento dos pacientes atendidos no âmbito hospitalar com plasma fresco congelado que não puderam ser computados. Além disso, é importante destacar que há variação de custos entre os pacientes porque as crises não são padronizadas, podendo ocorrer de forma concomitante, o que não foi considerado no modelo de custo-efetividade apresentado. Enfim, também se destaca como limitação importante as utilidades disponíveis e empregadas no modelo não terem origem da população brasileira, mas em literatura internacional.

7.1.1 Considerações sobre a Demanda Externa

O demandante externo também realizou uma análise de custo-utilidade (ACU) para estimar os benefícios clínicos e os custos associados ao tratamento de crise de AEH com deficiência de C1-esterase com icatibanto em indivíduos adultos já diagnosticados com a doença, em comparação com o cuidado atualmente disponível no SUS (melhor cuidado hospitalar).

Uma das particularidades dessa análise em relação a realizada pelo NATS colaborador é uma população-alvo a partir de 18 anos de idade e o uso do desfecho horas de vida ajustadas pela qualidade (QALH). Foi adotado um horizonte temporal de uma crise (72 horas), quando se avaliou o ganho em horas de vida ajustadas por qualidade (QALH), e de um ano, quando se avaliou anos de vida ajustados por qualidade (QALY).

A árvore de decisão desenvolvida considerou a localidade da crise, mas diferentemente das Diretrizes da ASBAI e GEBRAEH de 2022, as crises de face e/ou pescoço, pelo risco de obstrução das vias aéreas apontado no algoritmo de tratamento, foram consideradas em conjunto com as crises laríngeas.

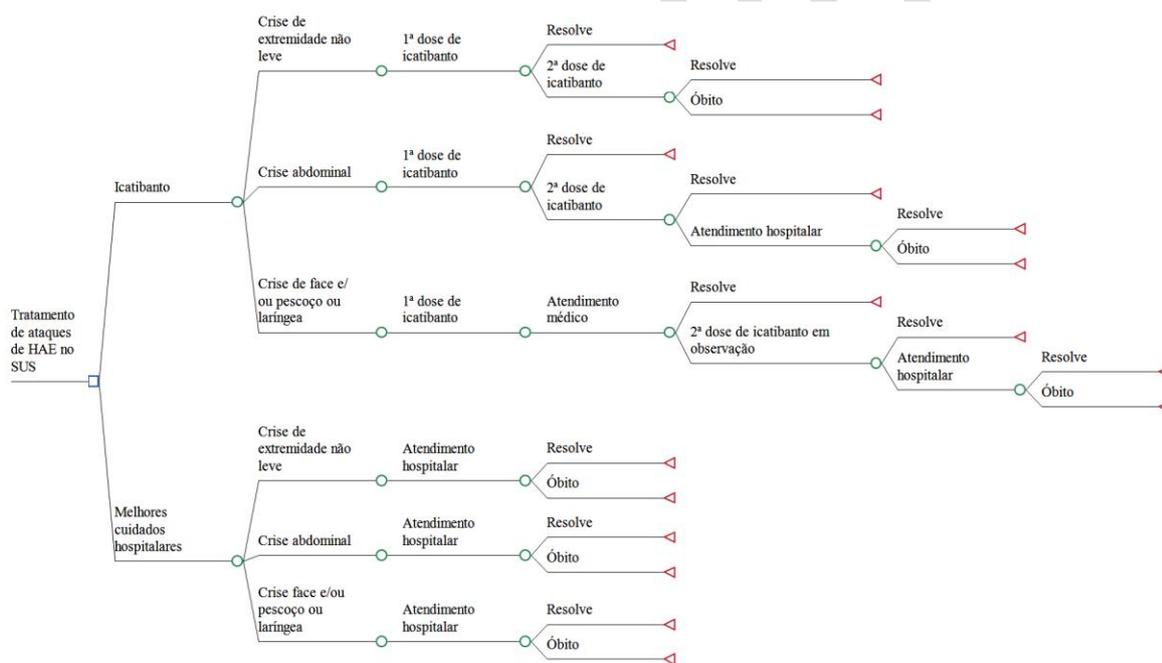


Figura 2. Árvore de decisão para o modelo de custo-utilidade do uso de icatibanto para tratamento de crises de angioedema hereditário do demandante externo.

Outra particularidade da análise do demandante externo no braço icatibanto, foi considerar a utilização do medicamento fora do ambiente hospitalar para as primeiras e segundas administrações, com exceção das crises laríngeas ou face e/ou pescoço, para as quais considera-se que, pelo risco de asfixia, a pessoa administra a primeira injeção e já busca atendimento hospitalar. Lá o paciente é monitorado e caso haja necessidade, a segunda dose de icatibanto é administrada. Quando duas doses de icatibanto não resolvem, o paciente é hospitalizado com uso de plasma. Para o braço comparador, o tratamento é sempre hospitalar com possibilidade de uso de plasma fresco. Porém, conforme o PCDT de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Angioedema Hereditário, somente podem receber PFC pacientes com crise laríngea não sendo recomendado para crise abdominal, por exemplo, conforme o modelo elaborado pelo demandante externo. Detalhes sobre as fontes de dados utilizadas na árvore de decisão estão no dossiê da empresa.

Os dados do número de crises utilizados pelo demandante externo foram maiores do que o NATS usou no seu modelo. Utilizaram os valores do total de crises no primeiro ano do IOS, de 6,4 crises por ano em pacientes que não estavam em profilaxia de longo prazo e de 6,2 crises por ano em pacientes em profilaxia de longo prazo.

A composição do preço da bolsa de PFC realizada pelo demandante externo incluiu uma série de exames de testagem, conforme detalhado no dossiê, chegando a um valor de R\$ 380,76 por bolsa sendo consideradas 3 bolsas por crise tratada. Enquanto o NATS calculou por peso a posologia de 15 ml/Kg de PFC e um volume médio de 200 ml/bolsa de PFC já que foi para uma população acima de 2 anos de idade.

Na ausência de valores de utilidade para pacientes brasileiros, os valores de utilidade para as crises de angioedema hereditário e para os momentos fora da crise utilizados pelo demandante externo foram extraídos de um estudo de inquérito realizado na Espanha, Alemanha e Dinamarca realizado para avaliar a experiência dos pacientes com a doença no mundo real. O mesmo estudo foi utilizado nos relatórios elaborados pelo NATS pela ausência de dados brasileiros.

De acordo com o demandante externo, em ambos os grupos, melhores cuidados e icatibanto, os pacientes passam muito mais tempo de um ano fora da crise do que em crise, o uso de icatibanto no tratamento das crises de AEH está associado a um incremento de 0,007 ano de vida ajustado por qualidade e um custo incremental de apenas R\$ 21.839,50 por ano. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) encontrada foi de R\$ 2.433.129,23/QALY. O pequeno benefício observado com icatibanto refere-se à “diluição” do efeito do medicamento dentro do horizonte temporal de um ano, no qual ocorrem em média apenas 4,9 crises de AEH. Os resultados da análise do demandante externo em um horizonte temporal de uma crise (72h) o uso do icatibanto está relacionado a um incremento de 0,222 horas de vida ajustadas por qualidade e um custo incremental de R\$ 4.457,04, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 19.998,32/hora de vida ajustada por qualidade. O demandante externo destaca que a avaliação por crise seja a maneira mais adequada de avaliar o icatibanto, um medicamento utilizado para o tratamento das crises, que não tem efeito sobre a história natural da doença nem é utilizado como tratamento profilático. Para o resultado da Razão de Custo-efetividade Incremental, foram desenvolvidas análises de sensibilidades determinística (ASD) e probabilística (ASP) considerando a avaliação do tratamento de uma crise (QALH). De acordo com a análise feita pelo demandante externo, a proporção de resolução das crises com uma dose de icatibanto é alta e afeta todo caminho do paciente na árvore de decisão, influenciando na utilização de nova dose de icatibanto. Uma das limitações da ACU apresentada pela empresa fabricante é a utilização de dados não específicos da população brasileira nos dados de utilidade.

7.2 Análise de Impacto Orçamentário

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O objetivo desta análise de impacto orçamentário (AIO) foi estimar os impactos financeiros da incorporação do acetato de icatibanto para o tratamento de pacientes com crises de angioedema hereditário no SUS.

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, conforme recomendado pela Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde, em um horizonte temporal de cinco anos. O icatibanto foi a intervenção avaliada e, para o comparador, considerou-se o cuidado padrão, que pode envolver atendimento de urgência, para crises dos tipos cutânea ou abdominal, e o tratamento com plasma fresco congelado para crises laríngeas (5).

A população foi definida com base na pergunta de pesquisa do parecer técnico-científico, portanto, pacientes com dois anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase. Para estimar a população elegível ao uso do icatibanto no SUS foi utilizada a abordagem epidemiológica (Tabela 2), dada a imprecisão por demanda aferida, tanto pelo sistema de informação ambulatorial, que contempla apenas os pacientes acima de 18 anos em uso de danazol, quanto pelo sistema de informação hospitalar que contempla apenas os casos de crises graves em que há risco de asfixia, podendo estar subestimados. Além disso, considerou-se apenas a população brasileira que depende exclusivamente do SUS, sem plano de saúde médico ou odontológico.

O número de crises que um paciente pode experimentar por ano é incerto e variável nos estudos. O *Icatibant Outcome Survey* (IOS) identificou 4,3 crises por ano entre os pacientes em uso de profilaxia e 6,4 crises por ano entre aqueles sem o uso de profilaxia, no primeiro ano de seguimento (19). Considerando que a população elegível engloba crianças e que estas não fazem uso de danazol, foi utilizado a média do número de crises encontrados no IOS. Considerou-se que 21% das crises tem resolução espontânea, enquanto 4,8% são laríngea, pressupondo-se que 74,2% são cutâneas ou abdominais (26).

Tabela 2. Dados utilizados para o cálculo da população elegível para o tratamento com icatibanto.

População elegível	2024	2025	2026	2027	2028	Fonte
Projeção da população brasileira ≥ 2 anos	211.973.385	213.373.662	214.717.883	216.003.762	217.229.638	IBGE (28)
Prevalência de angioedema hereditário (1:50000)	4.239	4.267	4.294	4.320	4.345	Calculado, (5)
Cobertura SUS (70%)	2.968	2.987	3.006	3.024	3.041	Calculado, (29)
Número de crises por ano (5,35)	15.877	15.982	16.082	16.179	16.270	Calculado, (19)
Número de crises laríngeas por ano (4,8%)	762,087	767,121	771,954	776,577	780,984	Calculado, (26)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

População elegível	2024	2025	2026	2027	2028	Fonte
Número de crises abdominais ou cutâneas (74,2%)	11.780,590	11.858,412	11.933,118	12.004,582	12.072,711	Calculado, (26)

O custo do icatibanto foi aquele considerado na análise de custo-efetividade. Conforme recomendado em bula, pacientes adultos em geral e pacientes pediátricos acima de 65kg recebem uma seringa por crise, enquanto para pacientes pediátricos com menos de 65kg, a dose recomendada é dependente do peso. No entanto, cada seringa preenchida é de uso único, portanto o produto não utilizado deve ser descartado após aplicação. Além disso, no caso de alívio insuficiente ou recorrência dos sintomas, uma segunda injeção de icatibanto pode ser administrada após 6 horas nos pacientes adultos, e uma terceira dose após mais 6 horas, sendo permitido o uso de no máximo 3 injeções em um período de 24 horas nesses pacientes. Assim, foi considerado o uso de duas seringas por crise para todos os pacientes, de todas as faixas etárias. Já na análise de sensibilidade, considerou-se a variação de 1 a 3 seringas por paciente.

Esta análise incluiu os custos com aquisição do medicamento e custos para tratamento das crises (Tabela 3). Assumiu-se o pressuposto de que o custo da administração domiciliar é igual ao custo da administração hospitalar. Não foi adotada taxa de desconto para custos, conforme orientam as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (30). Assumiu-se o pressuposto de que a tecnologia seria rapidamente incorporada à prática clínica no primeiro ano, em um cenário agressivo de difusão rápida (75% no ano 1; 80% no ano 2; 85% no ano 3; 90% no ano 4; e 95% no ano 5). Por outro lado, considerando barreiras como a curva de aprendizagem dos pacientes e cuidadores para aquisição de prática da autoadministração do acetato de icatibanto, também foi proposto um cenário mais conservador, de difusão lenta, onde os primeiros anos de incorporação da tecnologia teriam taxas menores de adesão ao tratamento (50% no ano 1; 60% no ano 2; 70% no ano 3; 80% no ano 4; e 90% no ano 5).

Tabela 3. Dados de custos aplicados ao modelo de impacto orçamentário.

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Cuidado padrão da crise laringea				
Transfusão de plasma fresco	R\$ 8,39	-	-	SIGTAP
Coleta de sangue p/ transfusão	R\$ 22,00	-	-	SIGTAP
Triagem clínica de doador (a) de sangue	R\$ 10,00	-	-	SIGTAP
Exames pré-transfusionais	R\$17,04	-	-	SIGTAP
Custo total de administração do PFC, por crise	R\$ 253,59	-	-	Calculado: 15 ml/Kg de PFC e volume médio de 200 ml/bolsa -

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
				mediana de peso é de 54,65 kg (5 bolsas)
Diária de Unidade de Terapia Intensiva Adulto (UTI II)	R\$ 600,00	-	-	SIGTAP
Diária de Unidade de Terapia Intensiva em Pediatria (UTI II)	R\$ 600,00	-	-	SIGTAP
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica médica	R\$ 44,22	-	-	SIGTAP
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica pediátrica	R\$ 47,27	-	-	SIGTAP
Custo do cuidado padrão da crise laringea	R\$ 2.099,34	-	-	Calculado: média de atendimento de urgência em clínica médica e pediátrica, média de 3 diária em UTI II adulto e pediátrica, custo de administração do PFC
Cuidado padrão da crise abdominal ou cutânea				
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica médica	R\$ 44,22			SIGTAP
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica pediátrica	R\$ 47,27			SIGTAP
Custo do cuidado padrão da crise abdominal ou cutânea	R\$ 45,75			Calculado: média de atendimento de urgência em clínica médica e pediátrica
Cuidado da crise laringea, abdominal ou cutânea com icatibanto				
Icatibanto - solução injetável 10 mg/mL em 3ml de seringa preenchida de acetato de icatibanto	R\$ 5.148,71			Proposta da empresa fabricante
Dose do icatibato, por crise	R\$ 10.297,42	R\$ 5.148,71	R\$ 15.446,13	Calculado: variando de 1 a 3 seringas

PFC: Plasma Fresco Congelado

Na Tabela 4 são apresentados os resultados dos custos anuais do cenário-base. Na tabela 5, são apresentados os custos incrementais dos cenários conservador e agressivo. De acordo com os resultados, a incorporação do icatibanto resultaria, em um cenário de difusão lenta, num custo incremental de cerca de 63 milhões de reais no primeiro ano e em

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

um acumulado maior que 455 milhões de reais em cinco anos. Já em um cenário agressivo, a incorporação do icatibanto resultaria num custo incremental de cerca de 96 milhões de reais no primeiro ano e em um acumulado maior que 554 milhões de reais em cinco anos.

Tabela 4. Resultados da análise de impacto orçamentário incremental, por ano, no cenário base.

Ano	Cenário padrão	
	Cuidado Padrão	Icatibanto
2024	R\$ 2.138.778,42	-
2025	R\$ 2.152.907,00	-
2026	R\$ 2.166.469,98	-
2027	R\$ 2.179.444,30	-
2028	R\$ 2.191.813,20	-
Total - 5 anos	R\$ 10.829.412,89	R\$ 0

Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação do icatibanto para o tratamento das crises laríngeas, abdominais ou cutâneas no SUS.

Ano	Cenário agressivo			Cenário conservador		
	Cuidado Padrão	Icatibanto	Impacto orçamentário	Cuidado Padrão	Icatibanto	Impacto orçamentário
2024	R\$ 534.694,61	R\$ 96.867.911,01	R\$ 96.333.216,40	R\$ 1.069.389,21	R\$ 64.578.607,34	R\$ 63.509.218,13
2025	R\$ 430.581,40	R\$ 104.008.332,44	R\$ 103.577.751,04	R\$ 861.162,80	R\$ 78.006.249,33	R\$ 77.145.086,53
2026	R\$ 324.970,50	R\$ 111.205.041,87	R\$ 110.880.071,37	R\$ 649.940,99	R\$ 91.580.622,71	R\$ 90.930.681,72
2027	R\$ 217.944,43	R\$ 118.451.662,38	R\$ 118.233.717,95	R\$ 435.888,86	R\$ 105.290.366,56	R\$ 104.854.477,70
2028	R\$ 109.590,66	R\$ 125.741.900,29	R\$ 125.632.309,63	R\$ 219.181,32	R\$ 119.123.905,54	R\$ 118.904.724,22
Total 5 anos	R\$ 1.617.781,59	R\$ 556.274.847,99	R\$ 554.657.066,40	R\$ 3.235.563,18	R\$ 458.579.751,49	R\$ 455.344.188,30

Independente do cenário adotado, o custo de administração do icatibanto apresentou grande impacto nos modelos, associado a quantidade de seringas utilizadas (Figura 9 e Figura 10). Já o número de crises por ano também impactou o modelo, aumentando o custo incremental, com o aumento do número de crises por ano.

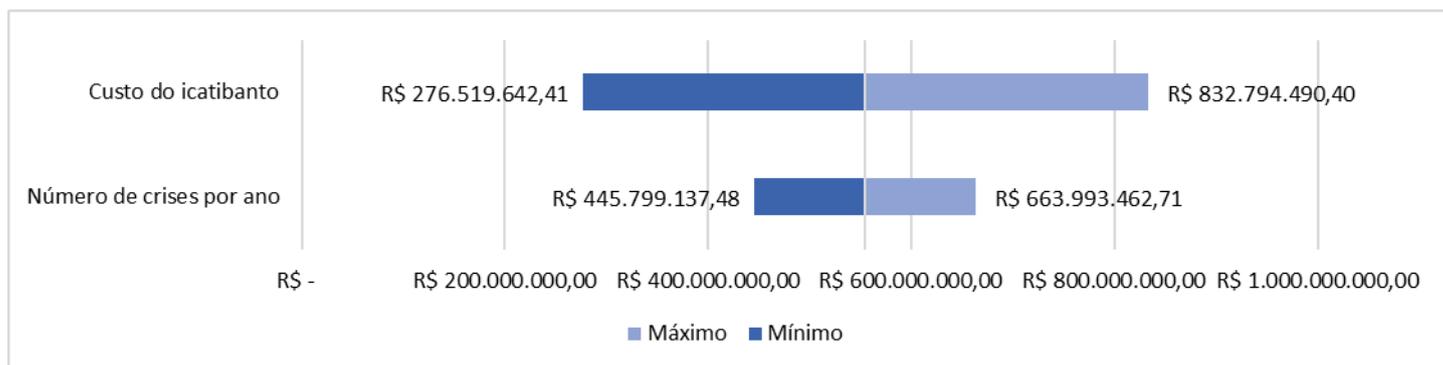


Figura 9. Gráfico de tornado com os resultados da análise de sensibilidade cenário agressivo.

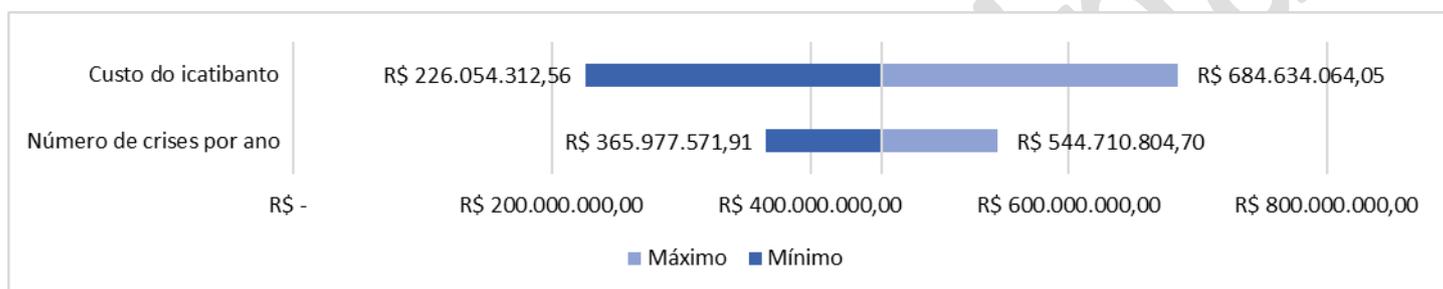


Figura 10. Gráfico de tornado com os resultados da análise de sensibilidade cenário conservador.

Limitações

Como limitações importantes para interpretação desta análise de impacto orçamentário, deve-se considerar que há importante fragilidade na estimativa da população elegível. Não há dados consistentes de prevalência e número de crises passíveis de tratamento ao ano. Além disso, sabe-se que alguns Estados já possuem o icatibanto disponível para tratamento de pacientes com angioedema no âmbito de programas estaduais próprios. Outras limitações se referem a incerteza nos custos do tratamento com PFC.

7.2.1 Considerações sobre a Demanda Externa

O demandante externo na sua análise de impacto orçamentário considerou somente a população acima de 18 anos de idade com angioedema hereditário. Da mesma forma que o NATS elaborador optou pelo cenário epidemiológico devido a falta de registros fidedignos de pacientes com angioedema hereditário no Brasil. Uma vez que o tamanho da população estimada com esse método é intermediário, e, portanto, mais conservador, entre a população estimada utilizando-se dados de registro da Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (números maiores) e a população estimada utilizando-se o número de pacientes em uso de danazol pelo DataSUS. A prevalência de angioedema hereditário adotada na AIO, e aplicada sobre a população brasileira foi de 0,0015%. A esse total foi aplicada uma taxa de diagnóstico

de 30%, a qual também foi adotada pelo grupo avaliador do pedido de incorporação de icatibanto realizado anteriormente em 2015. Essa taxa não foi utilizado no cálculo do NATS elaborador da demanda interna.

O custo do tratamento das crises com icatibanto e melhores cuidados foi derivado do modelo de custo-efetividade elaborado pela empresa proponente da demanda externa.

O impacto orçamentário da incorporação de icatibanto ao SUS acumulado em cinco anos considerando a taxa de difusão na qual no primeiro ano 60% das crises são tratadas com icatibanto numa população de 737 pacientes, com incrementos de 10% ao ano até o terceiro ano, e depois com incrementos de 5%, chegando a 90% (755 pacientes) no quinto ano foi de R\$ 61.600.716. As incertezas relacionadas ao número de pacientes elegíveis é uma das maiores fragilidades dessa análise.

8. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Foi realizada busca por avaliações do medicamento acetato de icatibanto em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*¹, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*², *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*³ e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*⁴.

A agência canadense (CADTH) recomendou a incorporação de acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário com deficiência de C1-INH não-laríngeas moderadas ou graves ou laríngeas independente da gravidade. O uso da tecnologia foi limitado a uma dose autoadministrada pelos pacientes. A recomendação foi baseada em resultados de superioridade ao placebo demonstrada no estudo FAST-3 para os desfechos de tempo para alívio de sintomas, sintomas primários e alívio quase completo de sintomas. Para as crises laríngeas, a recomendação foi sustentada pela existência de uma necessidade não atendida no tratamento de eventos graves e com risco de morte.

A agência escocesa (SMS) recomendou em 2012 o uso de acetato de icatibanto para o tratamento de crises agudas de angioedema hereditário com deficiência de C1-INH. A recomendação foi justificada pela eficácia da tecnologia no alívio de sintomas abdominais, cutâneos e/ou laríngeos, conforme demonstrado nos estudos pivotais FAST-1, FAST-2 e FAST-3.

Nas demais agências pesquisadas, não foram identificadas avaliações ou recomendações para o uso de acetato de icatibanto no tratamento de AEH.

¹ Disponível em <https://www.nice.org.uk/>

² Disponível em <https://www.cadth.ca/>

³ Disponível em <https://www.pbs.gov.au/>

⁴ Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™ (31,32), a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com dois anos ou mais de idade, com diagnóstico e crises de AEH, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase. A busca foi realizada no dia 29 de maio de 2023, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(i) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Angioedemas, Hereditary | Phase 2, 3, 4.

(ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Hereditary angioedema) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (33), *European Medicines Agency* (EMA) (34) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (35). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram detectadas 3 tecnologias para o tratamento de crises de angioedema hereditário em pessoas com dois anos ou mais de idade, com diagnóstico caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase (Quadro 6).

Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com dois anos ou mais de idade com diagnóstico e crises de AEH, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para AEH
Conestate alfa	Inibição da serina protease	Endovenosa	-	EMA: registrado (2020) (34) Anvisa: FDA: registrado (2014) ^d (35)
Sebetralstate	Inibição da calicreína plasmática	Oral (300 ou 600mg)	2,3 ^b	Anvisa (33), EMA (34) e FDA (35): Sem registro
Deucricitibanto	Antagoniza o receptor de bradicinina B2	Oral, gel em cápsulas	3 ^b	Anvisa (33), EMA (34) e FDA (35): Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics (32); www.clinicaltrials.gov (31); www.ema.europa.eu (34); anvisa.gov.br (33) e www.fda.gov (35). Atualizado em 29/05/2023.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

^a Completo

^b Recrutando

^c Ativo, ainda não recrutando

^d Para adolescentes (maiores de 12 anos de idade)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Conestate alfa (Ruconest) é um análogo recombinante do inibidor da C1 esterase humana (hrC1-INH), um inibidor da serina protease (serpina) que regula a cascata do Complemento e as vias cinina, da coagulação sanguínea e fibrinolítica (32). É de uso endovenoso, com dose peso dependente (34). O produto foi registrado na UE para a população pediátrica com idade igual ou superior a dois anos em 2020 (34), enquanto nos EUA a aprovação é para maiores de 12 anos de idade desde o ano de 2014.

Sebetralstate é um inibidor de calicreína plasmática proposto para uso oral, nas doses de 300 ou 600mg, estudado em ensaios de fase 3 (NCT05505916, NCT05511922, NCT05259917) iniciados em 2022, que estão recrutando, e incluem maiores de 12 anos de idade. Os desfechos delineados foram a proporção de eventos adversos, mudança na impressão global do número e gravidade de crises da doença pelo paciente, concentração máxima, tempo para alcançar a concentração máxima e a área sob a curva. A previsão de conclusão dos estudos é para o ano de 2023. A tecnologia recebeu a designação de droga órfã pela FDA e EMA, nos anos de 2021 e 2022, respectivamente (34,35).

Deucricitabato é um antagonista do receptor de bradicinina B2, desenvolvido para administração oral. O ensaio NCT05396105 (extensão do NCT04618211), de fase 3, está recrutando 72 participantes maiores de 18 anos, com o objetivo de avaliar o número de eventos adversos, tempo até o início do alívio dos sintomas, entre outros desfechos. A previsão de conclusão do estudo é para o ano de 2024. A tecnologia recebeu a designação de droga órfã em 2022 pela FDA (35).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética ultrarrara, que impacta de forma importante a vida dos pacientes, com crises que podem se resolver sozinhas ou necessitar de internação, com risco de levar a óbito. Os edemas afetam desde as extremidades, face, tronco, trato gastrointestinal, regiões geniturinárias e/ou vias aéreas superiores.

O AEH não tem cura, contudo há opções terapêuticas para a profilaxia e controle das crises agudas. Nesse sentido, o acetato de icatibanto apresenta-se como uma alternativa para o tratamento das crises de AEH por deficiência do inibidor de C1-esterase (C1-INH) em pacientes a partir de dois anos de idade. É um potente, específico e seletivo antagonista competitivo do receptor de bradicinina, e está aprovado para uso subcutâneo e domiciliar no tratamento de crises agudas de AEH.

Em uma revisão sistemática abrangente sobre a eficácia e segurança de icatibanto no tratamento de AEH tipo I e II em pacientes a partir de dois anos de idade, foram localizadas oito publicações, sendo dois ECR e seis estudos observacionais. Foram avaliados os desfechos de tempo de melhora clínica (reportado como tempo para o alívio dos sintomas e tempo para melhora quase completa dos sintomas) e os eventos adversos.

Os ECR reportaram uma mediana de tempo para alívio dos sintomas de 2,5 horas para o icatibanto (n = 27) *versus* 4,6 horas para o placebo (n = 29) (p = 0,14) no FAST-1, e uma mediana de tempo para alívio dos sintomas para as crises cutâneas ou abdominais de 2,0 horas para o grupo icatibanto (n = 43) e 19,8 horas para o grupo placebo (n = 45) (p = 0,001) no FAST-3. Para as crises de angioedema laríngeo, a mediana foi de 2,5 horas para o grupo icatibanto (n = 3) e de 3,2 horas para o grupo placebo (n = 2), embora não tenha sido observada significância estatística. Para o desfecho de segurança, no FAST-1 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso no grupo icatibanto (n = 27) foi de 44% *versus* 66% no grupo que recebeu placebo (n = 29). Já no FAST-3 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso no grupo icatibanto (n = 46) foi de 41% *versus* 52% no grupo que recebeu placebo (n = 47). Nos estudos de desenho aberto (extensão sem grupo comparador), foram observados maior tempo de resposta no controle de crises laríngeas: mediana de 0,1-5,3 horas na extensão do FAST-1 (n = 19) e de 0,3-4,0 horas na extensão do FAST-3 (n = 10) *versus* medianas de 1,0-1,1 horas e 1,0-2,7 horas nas extensões do FAST-1 e 3, respectivamente, para crises abdominais. Para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada baixa, com grave risco de viés.

Mesmo com limitações, a análise econômica demonstrou que, no horizonte temporal de 1 ano, o icatibanto apresenta uma Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 2.912.262,05 para 1 ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ), em comparação ao cuidado padrão. Ainda, estima-se que mais de 2968 pessoas por ano possam usar o medicamento. Isso geraria um impacto orçamentário de cerca de 63 milhões de reais no primeiro ano e em um acumulado maior que 455 milhões de reais em cinco anos, em um cenário de difusão lenta da tecnologia; e de cerca de 96 milhões de reais no primeiro ano e um acumulado maior que 554 milhões de reais em cinco anos, em um cenário de difusão rápida. As limitações dessa avaliação estão relacionadas às incertezas sobre a estimativa da população elegível, prevalência e número de crises passíveis de tratamento, e custos do tratamento com PFC.

Atualmente, apenas o plasma fresco congelado está disponível no SUS para tratamento das crises agudas de AEH com risco de asfixia, em ambiente hospitalar, deixando parte da população sem opção terapêutica para tratamento das crises. Segundo diretrizes nacionais e internacionais, tal abordagem não é recomendada em um cenário com medicamentos mais novos disponíveis.

Complementando a análise do acetato de icatibanto realizada pela Conitec em 2015, cabe destacar que os estudos avaliados e aqui discutidos demonstraram que o icatibanto é uma opção segura com eficácia aceitável frente ao não tratamento das crises agudas de AEH, baseados em avaliação de tempo para alívio dos sintomas, que embora seja um desfecho substituto está relacionado a um estado grave de comprometimento físico e mental (incapacidade para realização de atividades cotidianas, depressão, imprevisibilidade de asfixia laríngea, dentre outros), o que afeta a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, esses estudos possuem limitações importantes que não permitiram avaliar os desfechos de mortalidade e qualidade de vida, além de redução de internações hospitalares. Essa análise também demonstrou que o icatibanto representa uma alternativa de uso domiciliar com administração subcutânea, o que viabiliza o tratamento precoce, o controle das crises e consequentemente proporciona melhora clínica dos pacientes. Enfim, não

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

foi possível identificar se o efeito se sustentaria para as diferentes crises (abdominal, cutânea e laríngea) de modo a evitar a necessidade de atendimento hospitalar de emergência ou evitar a morte. Novos estudos seriam necessários para avaliar diretamente esses desfechos de forma mais robusta.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública nº 43/2022 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 16/12/2022 a 06/01/2023, e 75 (setenta e cinco) pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio em plataforma on-line, cujo link foi disponibilizado para os inscritos assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e enviado posteriormente a todos os inscritos.

Durante a apreciação do tema, o representante titular relatou que o AEH é herança familiar e acomete vários membros da sua família por parte de mãe. Lembrou que quando era criança, um tio, que tinha AEH, faleceu por asfixia em uma crise de edema de glote, gerando traumas, medos e preocupações na família em relação a essa condição de saúde.

As suas primeiras crises de AEH ocorreram na infância, por volta dos cinco anos de idade. Desde então, já precisou ser entubado duas vezes em decorrência do agravamento dos sintomas. Em uma dessas crises, fez uso do plasma fresco, mas demorou muito tempo para regredir seu quadro clínico e ele permaneceu sedado por três dias. Na sua opinião o plasma fresco não é tão eficiente no tratamento das crises agudas.

A sua primeira experiência com o acetato de icatibanto ocorreu durante uma crise grave de edema de glote. Ao chegar ao Hospital das Clínicas, em São Paulo – local que faz tratamento para AEH –, estava com dificuldades para respirar e precisou ser entubado. Segundo seu relato, após o uso deste medicamento os sintomas regrediram rapidamente e ele foi desentubado no mesmo dia. Houve uma outra crise que chegou ao hospital com o rosto bem inchado. Naquela ocasião, fez uso do acetato de icatibanto por volta das 14h e as 18h os sintomas já haviam cessado e o seu rosto desinchado.

Em relação ao acesso ao medicamento, segundo o participante este ocorre apenas no Hospital das Clínicas. Em uma crise grave, ele chegou a ir até um pronto atendimento mais próximo da sua residência, porém a equipe desconhecia o que era o AEH e não sabia como atuar no tratamento das crises. Assim, ele precisou ir até o Hospital das Clínicas para receber atendimento médico e os cuidados necessários para o alívio dos sintomas.

Sua filha também tem AEH, já teve algumas crises e também fez uso do acetato de icatibanto. Na ocasião, o participante pontuou que se este medicamento estivesse disponível no SUS, isso traria mais segurança e tranquilidade para sua família e para todas as pessoas que têm AEH. Além disso, evitaria que durante as crises o quadro clínico dessas pessoas chegasse a estágios mais graves, uma vez que o efeito do acetato de icatibanto é rápido no organismo e atua cessando os sintomas.

Ao ser questionado sobre o impacto do uso do medicamento na sua qualidade de vida, ele destacou que houve melhoras e pontuou que saber que tem a opção de uso do acetato de icatibanto nas crises o deixa mais tranquilo e seguro.

Um membro do comitê questionou sobre o uso do plasma fresco congelado. Na ocasião, o participante afirmou que já fez uso três vezes e que em uma delas teve uma reação alérgica, surgindo vários edemas pelo corpo. Pontuou que o plasma demora muito tempo para ser preparado para uso e aguardar esse tempo torna a espera angustiante e um momento de muitas preocupações, pois pode ter agravamento dos sintomas.

Outro membro perguntou se houve alguma vez que ele achou que estava tendo uma crise de AEH, mas não era. O participante respondeu que com o tempo é possível distinguir a diferença, além de ter a percepção se é caso de buscar atendimento hospitalar ou não. Lembrou de uma vez que estava com inchaço na clavícula, fez uso do danazol - medicamento que faz uso contínuo - e já melhorou os sintomas. Mas ressaltou que quando sente qualquer desconforto na região do pescoço e garganta já procura o Hospital das Clínicas, pois sabe que esses sintomas podem agravar rapidamente. Por fim, também foi questionado sobre o tempo de alívio de sintomas após o uso do acetato de icatibanto. Ele ressaltou que a ação do medicamento é rápida e que o alívio dos sintomas ocorre logo após o seu uso, não ocorrendo o agravamento do seu quadro clínico.

O vídeo da 119ª reunião com as considerações do representante sobre este tema pode ser acessado [aqui](#).

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 121ª 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 acetato de icatibanto para tratamento de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH). Para essa recomendação, a Conitec considerou que a evidência clínica é escassa e não considera o desfecho de mortalidade; que a avaliação econômica deveria considerar um desfecho duro de mortes evitadas para aprimorar a interpretação do benefício da tecnologia no tratamento das crises de angioedema, não somente QALY conforme apresentado; que o custo de tratamento anual e impacto orçamentário incremental são elevados; e que, embora haja comodidade ao paciente para armazenamento e administração domiciliar, outros aspectos de implementação e de âmbito da assistência farmacêutica deveriam ser profundamente discutidos antes de uma recomendação favorável à incorporação.

13. REFERÊNCIAS

1. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jul;77(7):1961-1990.
2. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário – 2017. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017; 1(1):23-48.
3. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):132-150.e3.
4. Bernstein JA. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *Am J Manag Care*. 2018 Aug; 24(14 Suppl):S292–8.
5. Brasil. Portaria SAS/MS nº 880, de 12 de julho de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH).
6. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 – Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):151-169.
7. Campos R, Serpa F, Mansour E, Alonso M, Arruda L, Aun M, et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 – Parte 2: terapêutica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2).
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [BULA PROFISSIONAL] FIRAZYR. 2021.
9. Farkas H. Icatibant as acute treatment for hereditary angioedema in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Jun; 9(6):779–88.
10. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-41.
11. CMED. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de preços de medicamentos. 2022.
12. Ministério de Saúde (Brasil). Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>. Acesso em: 13 de outubro de 2022.
13. Malbrán A, Riedl M, Ritchie B, et al. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label 56catibanto in the FAST-1 trial. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014;177(2):544-553.
14. Baş M, Greve J, Hoffmann, et al. Repeat treatment with Icatibanto for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. *Allergy*. 2103; 68(11): 1452-1459.
15. Lumry WR, Li HH, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist Icatibanto for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2011;107(6):529-537.
16. Baptista J, Craig T, Riedl M. Icatibant for multiple hereditary angioedema attacks across the controlled and open-label extension phases of FAST-3. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2105; 168(1):44-55.
17. Farkas H, Reshef A, Aberer, et al. Treatment effect and safety of Icatibanto in pediatric patients with hereditary angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017; 5(6):1671-1678.
18. Clinical Trial, Firazyr® Patient Registry (Icatibant Outcome Survey – IOS), Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01034969>.
19. Maurer M, Caballero T, Aberer W, Zanichelli A, Bouillet L, Bygum A, Grumach AS, Botha J, Andresen I, Longhurst HJ; IOS Study Group. Variability of disease activity in patients with hereditary angioedema type 1/2: longitudinal data from the Icatibant Outcome Survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Dec;35(12):2421-2430. doi: 10.1111/jdv.17654.
20. Grumach AS, Henriques MT, Bardou ML, et al. Icatibant use in Brazilian patients with hereditary angioedema (HAE) type 1 or 2 and HAE with normal C1-INH levels: findings from the Icatibant Outcome Survey Registry Study. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2022;9:448-57.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

21. Brasil. [Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia.](#) O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. 1 ed. Ministério da Saúde: Brasília, 2022.
22. Brasil. [Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia.](#) Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
23. Maurer M, Aberer W, Caballero T, et al. The Icatibant Outcome Survey: 10 years of experience with icatibant for patients with hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2022; 52: 1048- 1058. doi: [10.1111/cea.14206](https://doi.org/10.1111/cea.14206)
24. Wentzel N, Panieri A, Ayazi M, Ntshalintshali SD, Pourpak Z, Hawarden D, et al. Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *World Allergy Organization Journal.* 2019 Set;12(9):100049.
25. Minafra FG, Cunha LAO, Mariano RGS, Goebel GA, Lima LS; Pinto JA. Investigation of Mortality of Hereditary Angioedema in a Reference Center in Brazil. *The Journal Of Allergy And Clinical Immunology: In Practice.* 2022 Jul;10(7):1805-1812
26. Federici C, Perego F, Borsoi L, Crosta V, Zanichelli A, Gidaro A, et al. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients. *BMJ Open.* 2018;8(7):e022291.
27. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisis Z, Boysen HB, Caballero T. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence.* 2016 Sep 6;10:1699-707. doi: 10.2147/PPA.S100383.
28. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>.
29. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde, 2019.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 76 p.
31. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
32. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
33. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
34. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
35. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: www.fda.gov.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Acetato de icatibanto no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos ou mais comparado ao plasma fresco congelado

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico refere-se à análise das evidências científicas disponíveis na literatura acerca da eficácia, efetividade e segurança do acetato de icatibanto no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com idade ≥ 2 anos, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde. A demanda é originária da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde e este parecer foi elaborado pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Eventos adversos

() Alta

() Moderada

(X) Baixa

() Muito baixa

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. CONTEXTO

4.1 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em: (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real, enquanto eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde¹. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS) [1].

O objetivo deste PTC é subsidiar a atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Angioedema [2], cuja última versão foi publicada em 2016 e não preconizou o acetato de icatibanto nas recomendações de tratamento medicamentoso. O icatibanto foi avaliado pela Conitec em 2015 e, conforme Relatório Técnico nº 163 e Portaria nº 33/2015, não foi recomendado à incorporação no SUS pois, segundo a análise da Comissão:

“Concluiu-se que não é possível assegurar que o uso do icatibanto evite as crises laringeas e, por conseguinte, a necessidade de traqueostomia ou que reduza os óbitos pela doença, isto porque não existem estudos que comprovem esses desfechos.”

Apesar da não incorporação em 2015, os especialistas presentes nas reuniões de pré-escopo e escopo, para atualização do PCDT de angioedema, consideraram a reavaliação do icatibanto para o tratamento das crises do angioedema, pois a tecnologia é recomendada em diretrizes internacionais e nacionais, apresentando experiência de anos de uso e com cujas apresentações genéricas já são disponíveis no Brasil, conferindo inclusive comodidade posológica quando se fala da via de administração subcutânea.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. PERGUNTA DE PESQUISA

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada para nortear o desenvolvimento deste PTC (Quadro 1):

Pergunta: O acetato de icatibanto é efetivo no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos ou mais comparado ao plasma fresco congelado para redução de comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, melhora da qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos?

Quadro 1. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e “outcomes” [desfechos]).

População	Pacientes com dois anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase
Intervenção (tecnologia)	Acetato de icatibanto
Comparador	Plasma fresco congelado
Desfechos (outcomes)	Redução de comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, melhora da qualidade de vida, tempo de melhora clínica, mortalidade, eventos adversos

5.1 População

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença autossômica dominante que resulta em edema súbito e pronunciado da subderme ou das membranas mucosas, localizado, não inflamatório, assimétrico, desfigurante e autolimitado, decorrente da vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. O termo AEH é aplicado para o angioedema recorrente causado por excesso de liberação de bradicinina, o mediador-chave no desenvolvimento do quadro clínico da doença. Os pacientes com AEH apresentam um defeito quantitativo (80-85% dos casos) ou qualitativo do inibidor de C1 esterase (C1-INH), enzima da superfamília SERPINA, que atua como serinoprotease [3,4].

AEH se manifesta com crises intermitentes de edema subcutâneo e/ou da submucosa que envolve o trato respiratório superior, a pele e o trato gastrointestinal. Uma crise geralmente dura entre 2 e 5 dias [5,6].

Considerando o exposto acima, a população definida neste PTC é representada por pacientes com idade igual ou superior a dois anos com diagnóstico de angioedema hereditário, caracterizado pela ausência ou deficiência de C1-INH.

5.2 Tecnologia

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O acetato de icatibanto, tecnologia objeto de avaliação deste PTC, é um antagonista seletivo competitivo do receptor da bradicinina do tipo 2, um decapeptídeo sintético com uma estrutura semelhante à bradicinina, porém com cinco aminoácidos não proteínogênicos. No angioedema hereditário, as concentrações elevadas de bradicinina são o mediador-chave no desenvolvimento do quadro clínico [7].

Após a administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta do icatibanto é de 97%. O tempo até a concentração máxima é de aproximadamente 30 minutos e sua ligação às proteínas plasmáticas é de 44%. A meia-vida plasmática varia de 1-2 horas e a eliminação metabólica resulta em menos de 10% da eliminação da dose na urina [7].

5.3 Comparador

O comparador neste PTC é o plasma fresco congelado, no entanto, devido à escassez de evidências, foram considerados elegíveis estudos sem grupo comparador ou comparados à placebo, diferente do estabelecido na pergunta PICO.

5.4 Desfechos

Os desfechos de maior relevância (primários) deste PTC são: tempo de melhora clínica; mortalidade; melhora da qualidade de vida. O desfecho do tempo de melhora clínica foi reportado como: a) tempo para o alívio dos sintomas; e b) tempo para melhora completa dos sintomas. Desfechos considerados de menor relevância nesta avaliação (secundários) são: redução de comparecimento à emergência; redução do tempo de internação em terapia intensiva; necessidade de tratamento de resgate e eventos adversos.

5.5 Tipos de estudo

Foram considerados elegíveis ensaios clínicos controlados e estudos observacionais prospectivos com tamanho amostral igual ou superior a 10 indivíduos.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estabelecida para esta revisão, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Library; LILACS (via BVS) e CRD (Centre for Reviews and Dissemination – The University of York UK). Também foi realizada uma busca manual por referências na bula do medicamento e no PCDT de angioedema hereditário. A busca foi realizada em 02 de agosto de 2022, sem restrição para

comparadores, desfechos e tipos de estudo. O Quadro 2 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE	((angioedema, hereditary[MeSH Terms]) OR (angioedema, hereditary) OR (angioedema[MeSH Terms]) OR (angioedema) OR (Hereditary Angioedema) OR (Angioedema, Hereditary) OR (C1 Inhibitor Deficiency) OR (Hereditary Angioedemas) OR (Angioneurotic Edema, Hereditary) OR (Angioneurotic Edemas, Hereditary) OR (Edema, Hereditary Angioneurotic) OR (Edemas, Hereditary Angioneurotic) OR (Hereditary Angioneurotic Edemas) OR (C1 Esterase Inhibitor Deficiency) OR (Hereditary Angioneurotic Edema)) AND ((65catibanto [Supplementary Concept]) OR (65catibanto) OR (D-Arg(Hyp(3)-Thi(5)-D-Tic(7)-Oic(8))BK) OR (65catibanto acetate) OR (HOE-140) OR (HOE140) OR (Firazyr) OR (Hoechst-140) OR (HOE 140) OR (Hoechst 140) OR (JE 049) OR (JE-049) OR (WIN 65365) OR (D-Arg(Hyp(3)-Thi(5)-L-Tic(7)-Oic(8))BK) OR (WIN-65365))	383
EMBASE	((('angioneurotic edema'/exp OR 'angioneurotic edema' OR 'angioedema' OR 'angioedema, hereditary') AND ('icatibant'/exp OR 'icatibant' OR 'icatibant acetate')) AND ([embase]/lim))	1267
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees #2 (angioedemas, hereditary):ti,ab,kw #3 icatibant OR "D-Arg(Hyp(3)-Thi(5)-D-Tic(7)-Oic(8))BK" OR "65catibanto acetate" OR "HOE-140" OR "HOE140" OR Firazyr OR "Hoechst-140" OR "HOE 140" OR "Hoechst 140" OR "JE 049" OR "JE-049" OR "WIN 65365" OR "D-Arg(Hyp(3)-Thi(5)-L-Tic(7)-Oic(8))BK" OR "WIN-65365":ti,ab,kw #4 #1 OR #2 #5 #4 AND #3	9
LILACS	((mh⊗(angioedemas hereditários) OR (angioedemas, hereditary) OR (angioedemas hereditarios))) OR ((angioedemas hereditários) OR (angioedemas, hereditary) OR (angioedemas hereditarios) OR (angioedema hereditário)) OR (id⊗(exc14.907.079.500*) OR (exc16.320.798.500.500*) OR (exc17.800.862.945.066.500*) OR (exc20.543.480.904.066.500*) OR (exc20.673.795.500.500*))) AND ((icatibanto) OR (65catibanto)) AND (db⊗"LILACS")	9
CRD	MeSH DESCRIPTOR Angioedemas, Hereditary EXPLODE ALL TREES	5
Total		1673

6.2 Seleção de estudos

Elegibilidade

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na identificação e exclusão de duplicatas, seguida pela triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan®. Na segunda etapa foi realizada uma avaliação por texto completo. Conflitos foram resolvidos por consenso e, quando necessário, por um terceiro revisor.

Crerios de inclusão

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Para responder à pergunta de pesquisa, foi estabelecido que seriam incluídos apenas estudos clínicos controlados que comparassem os resultados para os desfechos de interesse de pacientes com dois anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário, desde que o tamanho amostral por grupo fosse maior ou igual a 10. Devido à escassez de evidências, foram considerados elegíveis também: (a) ensaios clínicos sem grupo comparador (braço único) ou comparados a placebo; (b) estudos observacionais prospectivos em população brasileira.

Critérios de exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos estudos: (a) pacientes com outro tipo de angioedema; (b) avaliação de medicamento diferente do definido na PICO; (c) não avaliação dos desfechos elencados neste PTC; (d) tamanho amostral menor que 10 por grupo (intervenção *versus* comparador); (e) outros delineamentos de estudo, como revisões narrativas, análises post hoc, relatos de caso, resumos ou pôsteres apresentados em congressos, estudos de farmacodinâmica ou farmacocinética, avaliações econômicas, estudos com animais e *in vitro*, cartas ao editor e editoriais; (f) estudos publicados em caracteres não-romanos.

Seleção dos estudos

Foram identificadas 1673 referências. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 48 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de triagem, foram selecionadas seis publicações, sendo dois relatos de estudos clínicos controlados e quatro estudos observacionais, dos quais três são extensões de braço único dos ensaios clínicos. A Figura 1 resume o processo de seleção dos estudos.

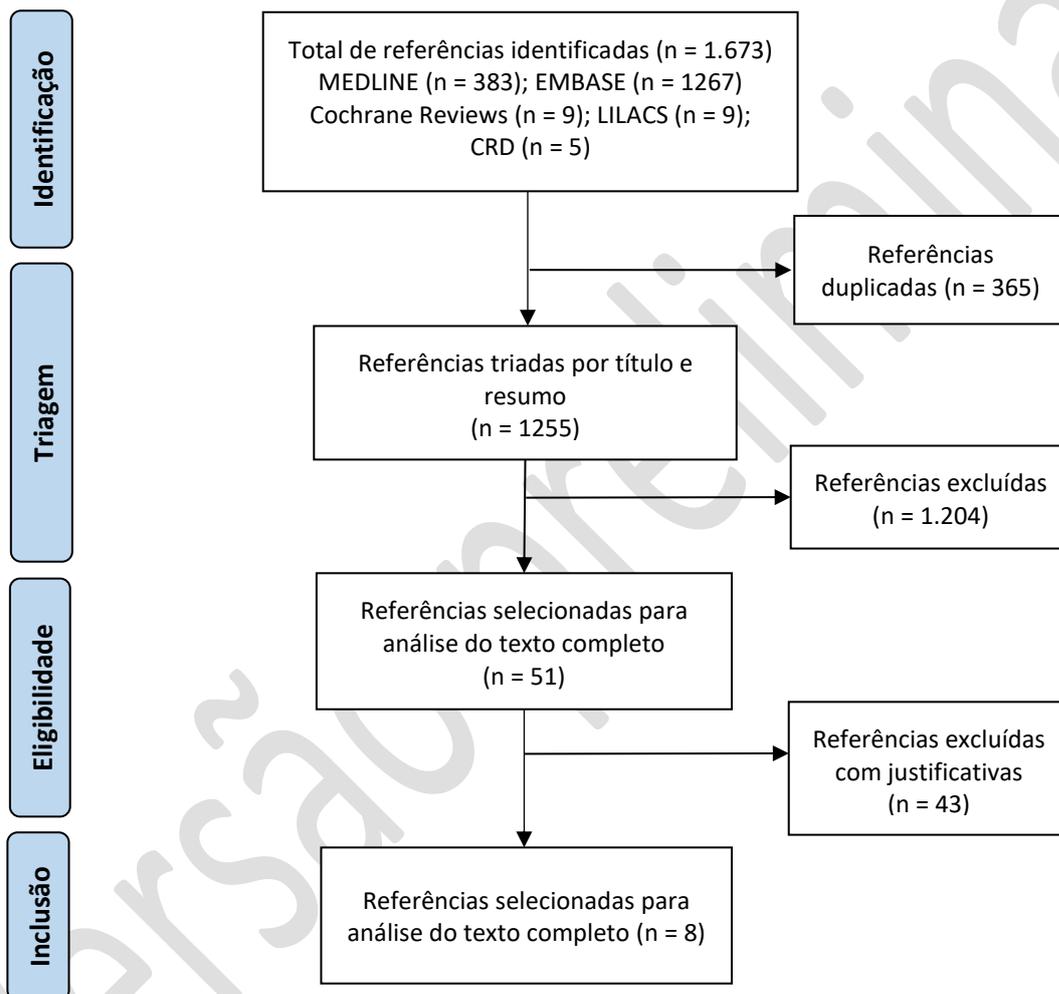


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção das publicações rastreadas. Fonte: Autoria própria.

Os estudos completos triados e excluídos estão elencados no Quadro 3, com as respectivas justificativas.

Quadro 3. Estudos completos excluídos e as respectivas justificativas.

Autor /ano	Título	Motivo de exclusão
Aberer et al., 2010	A study of the self-administration of 68catibanto for acute attacks of hereditary angioedema (HAE)	Resumo de congresso
Aberer et al., 2011	A study of the safety, tolerability and efficacy of self-administration of 68catibanto for acute attacks of hereditary angioedema	Resumo de congresso
Andrási et al., 2020	Evaluation of the efficacy and safety of home treatment with the recombinant human C1-inhibitor in hereditary angioedema resulting from C1-inhibitor deficiency	Não responde PICO: intervenção
Baş et al., 2012	Clinical efficacy of 68catibanto in the treatment of acute hereditary angioedema during the FAST-3 trial.	Opinião de especialista
Baş et al., 2015	A randomized trial of 68catibanto in ACE-inhibitor-induced angioedema.	Não responde PICO: população
Barneji et al., 2015	Clinical efficacy and safety of 68catibanto: Results from the controlled and open-label extension phases of the FAST-1 trial	Resumo de congresso
Bernstein et al., 2016	The efficacy of Icatibant for angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema in adults: Primary and secondary endpoint outcomes of a phase 3 randomized controlled trial	Resumo de congresso
Bork et al., 2007	Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant).	Estudo de fase 1
Bork et al., 2013	Early vs delayed treatment with 68catibanto in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency	Resumo de congresso
Bork et al., 2012	Early versus delayed treatment of swelling attacks with 68catibanto, a bradykinin 2 receptor antagonist in patients with hereditary angioedema due to C1-INH deficiency	Resumo de congresso
Bork et al., 2020	Treatment of Hereditary Angioedema with the Mutation c.988A>G (p.K330E) in the Plasminogen Gene	Resumo de congresso
Charmillon et al., 2014	Angioedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors, potentiated by m-TOR inhibitors: Successful treatment with icatibant	Nota
Farkas et al., 2014	Analysis of 68catibanto reinjection rates for the treatment of laryngeal hereditary angioedema attacks in the FAST-3 open-label extension study	Resumo de congresso
Farkas et al., 2018	Reduction of attack severity with fixed-dose subcutaneous (SC) C1 inhibitor liquid in hereditary angioedema patients: Results from the phase 3 SAHARA study	Resumo de congresso
Farkas et al., 2019	Early treatment with 68catibanto reduces the time to onset of symptom relief in children and adolescents with hereditary angioedema (HAE)	Resumo de congresso
Farkas et al., 2016	A multicenter, open-label, nonrandomized study to assess the tolerability, safety, and efficacy of a single subcutaneous administration of 68catibanto in children and adolescents with hereditary angioedema	Resumo de congresso
Gobert et al., 2016	A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients.	Não responde PICO: desenho de estudo
Guseva et al., 2021	Hereditary angioedema – a problem at the intersection of immunology and allergology: Analysis of literature data and description of a series of 34 cases	Relato de caso
Helbert et al., 2012	An indirect comparison of 68catibanto and four other therapies for the symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema types I and II	Resumo de congresso

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Autor /ano	Título	Motivo de exclusão
Hide et al., 2020	Efficacy, pharmacokinetics, and safety of 69catibanto for the treatment of Japanese patients with an acute attack of hereditary angioedema: A phase 3 open-label study.	Critério de exclusão: população e tamanho da amostra
Hide et al., 2017	Efficacy, safety and pharmacokinetics of 69catibanto for acute attacks in Japanese adults with type I or type II hereditary angioedema: Results of a phase 3, open-label study	Resumo de congresso
Javaud et al., 2015	Angioedema Related to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Attack Severity, Treatment, and Hospital Admission in a Prospective Multicenter Study.	Não responde PICO: população
Javaud et al., 2015	Angioedema Related to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors	Não responde PICO: população
Javaud et al., 2016	Dedicated call center (SOS-HAE) for hereditary angioedema attacks: study protocol for a 69catibanto controlled trial.	Critério de exclusão: desenho de estudo
Jeon et al., 2019	Effect of 69catibanto on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A meta-analysis of randomized controlled trials.	Não responde PICO: população
Kawalec et al., 2013	Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and 69catibanto in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results	Não responde PICO: comparador
Kessel et al., 2019	Rapid and sustainable effect of 69catibanto across recurrent hereditary angioedema attacks in adolescent patients	Resumo de congresso
Lawlor et al., 2018	Pharmacotherapy for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema: A Systematic Review.	Não responde PICO: população
Levy et al., 2019	Patterns of on-demand medication use among patients with hereditary angioedema treated long-term with prophylactic subcutaneous c1-inhibitor	Resumo de congresso
Lumry et al., 2013	Icatibant for the treatment of repeated attacks of hereditary angioedema: FAST-3 trial open-label extension study phase	Resumo de congresso
Lumry et al., 2013	Icatibant for the treatment of repeated hereditary angioedema attacks: Evaluation of the randomized controlled and open-label phases of the fast-3 study	Resumo de congresso
Lumry et al., 2011	Results from fast-3: A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous 69catibanto in patients with acute hereditary angioedema (HAE) attacks	Resumo de congresso
Maurer et al., 2013	Treatment of hereditary angioedema attacks with 69catibanto: A comparison of observational data with clinical trial data	Resumo de congresso
Moldovan et al., 2013	Icatibant for the treatment of laryngeal attacks in hereditary angioedema: An update of the FAST-3 study and its openlabel extension	Resumo de congresso
NCT00097695	Subcutaneous Treatment With Icatibant for Acute Attacks of Hereditary Angioedema	Não responde PICO: comparador
Nicola et al., 2019	Breakthroughs in hereditary angioedema management: A systematic review of approved drugs and those under research	Contém apenas estudo primário já incluído pelos critérios de elegibilidade
Riedl et al., 2010	Clinical efficacy and safety of 69catibanto: Results from the controlled and open-label extension phases of the fast-1 trial	Resumo de congresso
Riedl et al., 2021	Physician and patient perspectives on the management of hereditary angioedema: A survey on treatment burden and needs	Critério de exclusão: desenho de estudo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Autor /ano	Título	Motivo de exclusão
Riha et al., 2017	Novel Therapies for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema: A Systematic Review of Current Evidence.	Não responde PICO: população
Rosi-Schumacher et al., 2021	Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options.	Critério de exclusão: desenho de estudo
Sinert et al., 2017	Randomized Trial of Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Upper Airway Angioedema.	Não responde PICO: população
Sinert et al., 2016	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study evaluating the safety and efficacy of 70catibanto for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in adults	Resumo de congresso
Strassen et al., 2016	A randomized trial of 70catibanto in ace-inhibitor-induced angioedema	Resumo de congresso

Caracterização dos estudos incluídos

FAST-1

O FAST-1 [8] foi um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, conduzido em 26 centros dos Estados Unidos, Canadá, Austrália e Argentina. Um total de 56 pacientes, de idade igual ou superior a 18 anos, com crises de angioedema hereditário cutâneas ou abdominais agudas receberam via subcutânea (SC) 30 mg de icatibanto (n = 27) ou placebo (n = 29).

Com base no maior valor da escala visual-analógica (EVA) antes da administração do medicamento, foram avaliados edema cutâneo, dor cutânea ou dor abdominal e nos casos de ataques com uma combinação destes sintomas, a dor abdominal era a referência. O desfecho primário foi a mediana de tempo para um alívio dos sintomas, clínico significativo, definido como uma redução de ao menos 20 a 30 mm na EVA. A melhora quase completa foi um desfecho secundário definido como um valor na EVA entre 0 e 10 mm por 3 medidas consecutivas. As medidas foram realizadas a cada 30 minutos nas primeiras 4 horas após a administração dos tratamentos. Uma terapia de resgate (com concentrado de inibidor de C1 esterase, agentes antieméticos ou opiáceos) para alívio de qualquer sintoma foi permitida e os dados de pacientes que necessitaram dessa terapia de resgate não foram censurados ou excluídos das análises.

A segurança foi avaliada por meio de notificação de eventos adversos (EA), medição de sinais vitais, eletrocardiografia, testes laboratoriais clínicos, urinálise e avaliação da ativação do complemento.

Após a conclusão da fase randomizada e controlada do FAST-1, foi iniciado a fase de extensão aberta (*open-label*) onde 20 pacientes foram incluídos diretamente na fase aberta e 52 pacientes migraram do estudo controlado, somando 72 pacientes que poderiam receber icatibanto 30 mg por via subcutânea para todas as crises subsequentes moderadas a graves, independentemente de sua localização (cutânea, abdominal ou laringea). Os pacientes que receberam medicamento para dor antes do tratamento para o ataque atual ou terapia de reposição em menos de 3 dias após o início do ataque de angioedema atual foram excluídos [9].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O desfecho primário foi o tempo para o alívio dos sintomas, definido como a redução de 31mm da EVA para uma EVA basal de 100mm e redução de 21mm para EVA em uma basal de 30mm. Os desfechos secundários foram o tempo para o alívio quase completo dos sintomas, definido como o tempo desde o tratamento até a primeira das três medições consecutivas em que todos os sintomas tiveram escores EVA entre 0 e 10mm (de um máximo de 100mm), a avaliação global dos investigadores e o tempo relatado pelo paciente para a melhora inicial dos sintomas.

A análise post-hoc avaliou o tempo até o início do alívio dos sintomas com base no escore composto de três sintomas avaliado pelo paciente (escore VAS médio para inchaço da pele, dor na pele e dor abdominal).

A segurança foi avaliada até 24 semanas após o tratamento pelo relato de EA, incluindo a incidência e gravidade de EA e reações no local da injeção.

FAST-2 – extensão *open-label*

O estudo FAST-2 foi realizado de maneira concomitante ao FAST-1, porém teve como comparador o ácido tranexâmico, o que não se adequa à pergunta PICO deste PTC, pois este comparador não está disponível no SUS. No entanto, a extensão *open-label* do FAST-2 [10] foi incluído neste corpo de evidências a fim de complementar resultados de uso contínuo do icatibanto em crises subsequentes de AEH, independentemente de sua localização (cutânea, abdominal ou laríngea).

A extensão do FAST-2 é um estudo de fase aberta onde 54 pacientes com idade igual ou maior a 18 anos de idade apresentaram crises severas de AEH cutânea, abdominal ou laríngea. Como desfecho primário, o alívio dos sintomas foi definido como qualquer redução de 31 mm para uma EVA basal de 100mm e 21 mm para EVA basal de 30mm. O tempo para o alívio quase completo dos sintomas foi definido como uma pontuação EVA entre 0 e 10 mm (de um máximo de 100mm) por pelo menos três medições consecutivas. O tempo para a regressão dos sintomas foi registrado como o momento em que o paciente começou a sentir melhora dos sintomas.

A segurança foi avaliada até 24 semanas após o tratamento pelo relato de EA, incluindo a incidência e gravidade de EA e reações no local da injeção.

FAST-3

O estudo FAST-3 foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, conduzido em 67 centros em 11 países [11]. Indivíduos com idade igual ou maior que 18 anos de idade, com sintomas graves cutâneos ou abdominais receberam via subcutânea 30mg de icatibanto (n = 43) ou placebo (n = 45). Indivíduos com crises laríngeas leves ou moderadas receberam icatibanto (n = 3) ou placebo (n = 2) e indivíduos com crises laríngeas graves receberam icatibanto (n = 5).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O desfecho primário foi o tempo, avaliado pelo indivíduo, para redução de 50% na gravidade dos sintomas do ataque cutâneo e/ou abdominal por EVA, definido como uma redução de 50% da pontuação pré-tratamento na pontuação EVA composta de 3 sintomas (média das pontuações para inchaço da pele, dor na pele e dor abdominal, VAS-3) mantida em três pontos de tempo consecutivos. Os desfechos secundários incluíram o tempo médio até o início do alívio dos sintomas, tempo médio até o alívio quase completo dos sintomas, tempo médio até a melhora inicial dos sintomas avaliado pelo sujeito e investigador, tempo médio até o início do alívio dos sintomas (redução de 50% dos escores de sintomas avaliados) e o tempo médio até o início do alívio dos sintomas para sintomas individuais usando a EVA. A avaliação global pelo investigador e a impressão/melhoria clínica global avaliada pelo sujeito e pelo investigador também foi realizada.

A segurança foi avaliada por notificação de EA (incluindo agravamento dos sintomas pós-tratamento), eletrocardiogramas, exame físico e exames laboratoriais (hematologia, química clínica, coagulação e urinálise).

Na análise exploratória dos dados do FAST-3 [12] (estudo de extensão de fase aberta), a eficácia do tratamento continuado com icatibanto foi avaliada prospectivamente para cada uma das cinco primeiras crises de AEH, independentemente da localização, em 88 pacientes. Os pacientes poderiam receber até três injeções de icatibanto por ataque.

O desfecho primário de eficácia foi o tempo até o início do alívio dos sintomas, definido como o primeiro de três pontos de tempo consecutivos em que foi alcançada uma redução de pelo menos 50% no escore EVA relatado pelo paciente (corresponde a uma redução de 31mm em uma EVA basal de 100 mm e 21 mm de uma EVA basal de 30 mm). O desfecho secundário foi o tempo para o início do alívio dos sintomas. Outros desfechos secundários incluíram: o tempo para o alívio quase completo dos sintomas, definido como o primeiro de três pontos de tempo consecutivos em que todas as pontuações EVA individuais foram <10 mm; o tempo para a melhora inicial dos sintomas, definido pelo paciente ou investigador como o momento em que os sintomas começaram a melhorar; mudança do escore EVA.

Todos os EA foram registrados, incluindo aqueles que podem ter representado piora clinicamente relevante dos sinais e sintomas de uma crise de AEH tratada. Reações no local da injeção foram documentadas separadamente.

HGT-FIR-086

É um estudo aberto, não randomizado, multicêntrico e de braço único realizado com um total de 32 pacientes crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos de idade não completos. Todos os pacientes receberam uma dose de icatibanto (0,4mg/kg de peso corporal até uma dose máxima de 30 mg) e a maior parte dos pacientes foi acompanhada por no mínimo 6 meses. Onze pacientes estavam em *status* pré-púbere e 21 pacientes estavam na puberdade ou pós-puberdade. [13]. Terapia de resgate não foram permitidos durante a crise tratada com icatibanto.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O desfecho primário de eficácia foi o tempo até início do alívio do sintoma medido com uso de uma pontuação composta de sintomas relatados pelo investigador. O tempo até alívio do sintoma foi definido como o tempo (em horas) decorrido para que ocorresse a melhora dos sintomas em uma magnitude de 20%. Outros desfechos incluíram valores observados e alterações no escore composto médio de sintomas relatados pelo investigador; tempo para alívio inicial dos sintomas relatado pelo paciente; pontuações associadas a sintomas individuais; tempo até o início do alívio dos sintomas, tempo para sintomas mínimos após o tratamento e alterações da pontuação de base por meio da ferramenta validada FPS-R (*Faces Pain Scale-Revised*) para pacientes com idade igual ou maior que 4 anos de idade; e pontuações da ferramenta FLACC (*Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability*) para pacientes menores que 4 anos de idade. Um desfecho adicional foi o tempo até o primeiro uso da medicação de resgate. A avaliação da exposição repetida ao icatibanto ainda não foi publicada (dados de segurança).

ESTUDO IOS

O estudo clínico NCT01034969, o IOS (*Icatibant Outcomes Survey*) [14], reporta os dados publicados ao longo de 10 anos sobre as principais descobertas do registro prospectivo de AEH 1/2 iniciado em 2009 com pacientes de 12 países, inclusive o Brasil. Objetivou avaliar a eficácia e segurança a longo prazo do acetato de icatibanto na prática clínica do mundo real; eficácia de uma dose no tratamento de crises de angioedema hereditário; efeitos associados ao tratamento precoce e autoadministração; e eficácia/segurança em todos os subgrupos de pacientes. No estudo [14,15], pacientes com AEH elegíveis para receber acetato de icatibanto foram considerados elegíveis para se inscrever. As informações sobre as características demográficas/ataques no *baseline* foram coletadas no momento da inscrição, e a frequência, gravidade e resultados relacionados às crises foram registrados durante as visitas regulares de acompanhamento do paciente (o que ocorre idealmente duas vezes ao ano). As medidas de resultado do tratamento incluíram tempo até a primeira administração do acetato de icatibanto, tempo para resolução da crise, duração total da crise e número de doses administradas por crise. A segurança foi avaliada através da notificação de EA e EA graves (EAG) considerados relacionados ao tratamento pelos investigadores. Um total de 1.052 pacientes com AEH-1/2 foram inscritos, incluindo 39 pacientes pediátricos. 5.995 ataques relatados em 549 pacientes foram tratados com acetato de icatibanto. Uma média de 11,5 ataques por paciente foram tratados e os locais de ataque mais comuns foram abdominal (50,2%) e cutâneo (31,3%); 3,7% dos ataques foram laríngeos. A maioria das crises antes do tratamento foi moderada (43,6%) ou grave/muito grave (45,2%).

Outra publicação de 2022 [16] relata achados de 26 pacientes brasileiros com AEH-1/2 participantes do IOS. Mas vale destacar que, diferentemente de outros países do IOS, os pacientes no Brasil precisavam ter idade ≥ 18 anos para participar (embora o acetato de icatibanto agora seja aprovado para uso em pacientes com menos de 18 anos no Brasil). Dados sobre demografia do paciente, características clínicas e histórico de ataques de AEH (incluindo localização, frequência, gravidade, duração, resultados do tratamento e tolerabilidade) foram coletados na inscrição, e as informações

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

relacionadas ao ataque de AEH foram registradas em visitas regulares de acompanhamento (otimamente a cada 6 meses). Os resultados foram apresentados como: tempo até o evento relacionados ao tratamento (duração entre o início de um ataque e a primeira administração do medicamento); tempo até a resolução completa da crise (duração entre a primeira administração e a resolução completa de todos os sintomas) e duração total da crise (tempo entre o início de uma crise e a resolução completa de todos os sintomas).

6.3 Síntese dos resultados

Os dados para todos os desfechos de interesse foram extraídos das publicações originais e apresentados sem restrição de tempo de acompanhamento. Devido à grande heterogeneidade na forma de mensurar os resultados em todos os desfechos, optou-se por não realizar meta-análise, portanto os resultados são apresentados descritivamente.

A priori foram definidos como desfechos de maior relevância (primários) deste PTC: tempo de melhora clínica; mortalidade; e melhora da qualidade de vida. O desfecho do tempo de melhora clínica foi reportado como: a) tempo para o alívio dos sintomas; e b) tempo para melhora completa dos sintomas. Não foram identificados nos estudos incluídas neste PTC relatos dos desfechos de mortalidade e qualidade de vida. Quanto aos desfechos considerados de menor relevância nesta avaliação (secundários), foram elencados a priori: redução de comparecimento à emergência; redução do tempo de internação em terapia intensiva; necessidade de tratamento de resgate e eventos adversos. Apenas os eventos adversos foram reportados nos estudos incluídos neste PTC.

Melhora Clínica

No FAST-1 [8] não houve diferença significativa no tempo para alívio ou melhora quase completa de sintomas (Quadro 4). Em consulta aos dados de pacientes censurados da análise pelo uso de tratamento de resgate (post hoc – dados suplementares), o tempo mediano para alívio de sintomas no grupo icatibanto permanece em 2,5 horas *versus* 9,0 horas para placebo, um aumento para este último grupo que, no entanto, permaneceu estatisticamente não significativo ($p = 0,02$). A eficácia observada foi consistente ao longo da extensão do FAST-1 [9] até o ataque 10, sem tendência observada para o início tardio do alívio dos sintomas associado ao tratamento repetido com icatibanto e com tendência de resposta mais rápida em pacientes com sintomas abdominais em comparação com aqueles com sintomas cutâneos ou laríngeos.

No FAST-3 [11] os pacientes tratados com icatibanto apresentaram uma melhora significativa no tempo mediano para a redução de no mínimo 50% dos sintomas. A redução na pontuação média da escala de sintomas EVA-3 (inchaço cutâneo, dor cutânea e dor abdominal) foi significativamente maior para icatibanto (1,0 hora) após o tratamento ($p = 0,003$ *versus* placebo), e foi mantida por 8 horas. No grupo com crise laríngea a mediana do tempo de melhora quase completa de sintomas foi maior no grupo icatibanto, no entanto o intervalo de confiança (5,0 a 42,5 horas) demonstrou

grande imprecisão dos resultados (placebo entre 29,0 e 50,9 horas). Os intervalos em horas foram de 3,5 a 44,8 horas e 1,5 a 6,4 horas no grupo sem crise laríngea, respectivamente icatibanto e placebo.

A consistência da resposta ao longo do tratamento repetido com icatibanto na extensão do FAST-3 [12] também foram consistentes com os resultados observados na fase controlada, embora comparações significativas sejam impedidas por variações nos desenhos dos estudos. Além disso, mesmo que a segunda ou terceira injeções de icatibanto tenham sido permitidas conforme protocolo, a maioria dos ataques foram tratados com sucesso apenas com uma única injeção.

Os tempos médios para o início do alívio quase completo dos sintomas na fase aberta de FAST-2 foram de 6,0-22,0 h para o segundo ao quinto ataque cutâneo ou abdominal.

No geral, no estudo HGT-FIR-086 [13], a mediana para alívio de sintomas foi de 1,0 hora sem diferenças entre crianças e adolescentes. Mais de 70% de pacientes experimentaram alívio dos sintomas em 1,1 horas, e mais de 90% em 2 horas após o tratamento. A melhora quase completa de sintomas teve mediana de 1,1 horas, também semelhante para crianças (1,9 horas; IC 95%; 1,0 -2,0) e adolescentes (1,0 hora; IC 95%; 1,0-2,0). Aproximadamente 50% dos pacientes reportaram sintomas mínimos em 1 hora, e 80% em 2 horas pós-tratamento.

Nos 10 anos de estudo IOS [14,15], o tempo médio para resolução da crise e a sua duração para tratados com acetato de icatibanto foram 6 e 9 h, respectivamente. Quando estratificados por tempo até o tratamento (mediana, <1 vs. ≥ 1 h), aqueles tratados precocemente (n = 109; 640 crises) tiveram um tempo mediano menor para resolução dos sintomas e duração da crise menor em relação aos tratados tardiamente (n = 160; 1053 crises) (Figura 2).

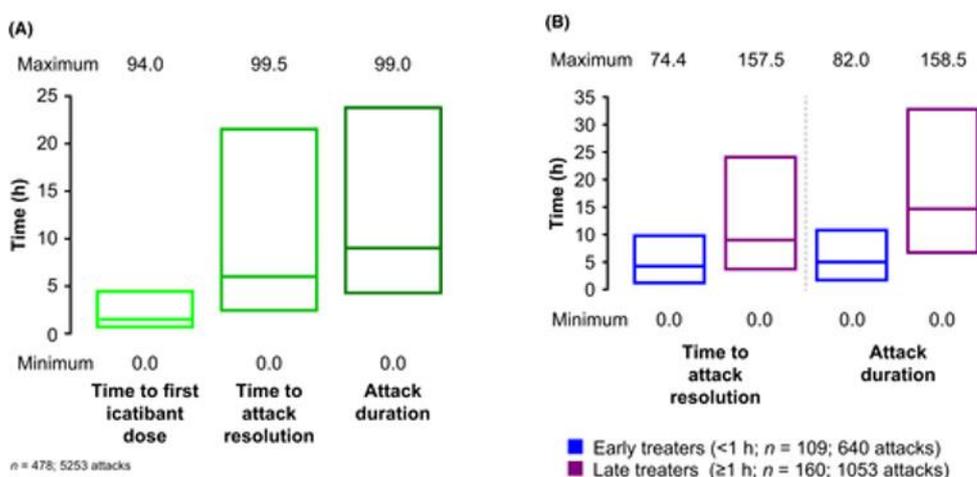


Figura 2. Resultados do tratamento com acetato de icatibanto (A) em todos os pacientes com angioedema hereditário tipo 1 ou 2 inscritos no IOS com pelo menos uma crise tratada e (B) estratificação por tempo até o tratamento (< 1 vs. ≥ 1 h). Os valores medianos são indicados pela linha central. As linhas inferior e superior da caixa representam os percentis 25 e 75. Fonte: Maurer et al., 2022.

Os resultados do tratamento com icatibanto foram comparáveis entre as coortes pediátricas e adultas (Figura 3).

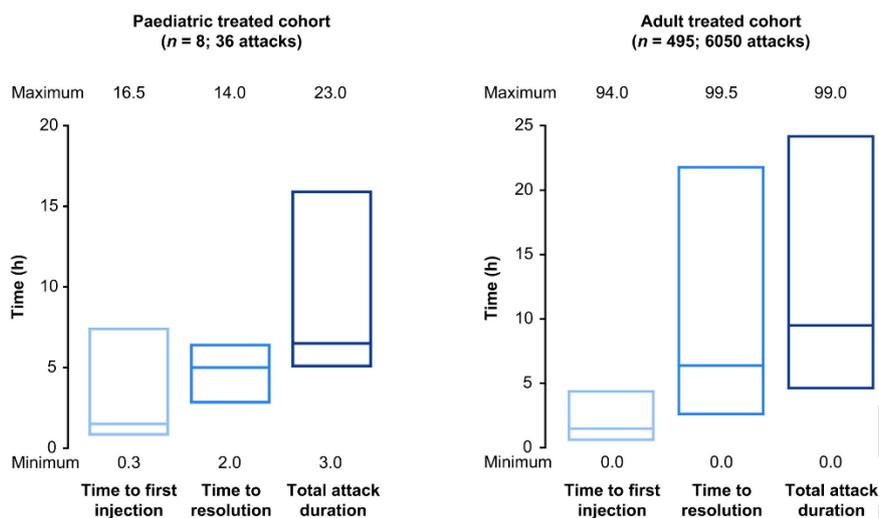


Figura 3. Resultados do tratamento com icatibanto em coortes pediátricas e adultas com angioedema hereditário tipo 1 ou 2 (julho de 2009 a janeiro de 2019). Os valores medianos são indicados pela linha central. As linhas inferior e superior da caixa representam os percentis 25 e 75. Fonte: Maurer et al., 2022.

No IOS [14], de 6.507 crises tratadas com icatibanto em 554 pacientes com HAE-1/2, uma única dose de icatibanto foi usada para tratar 92,9% das crises. Nenhum uso adicional de C1-INH foi relatado em 91,6% dos ataques tratados com uma injeção de icatibanto. Apenas 7,1% dos ataques exigiram >1 dose de icatibanto; estes eram geralmente moderados ou graves/muito graves, com envolvimento abdominal. Sobre a autoadministração do medicamento, informação também acompanhada nos 10 anos de estudo, a proporção de pacientes que se autoadministram acetato de icatibanto subiu de 25,0% em 2009 para 96,2% em 2018.

Quanto à análise dos dados de brasileiros do IOS [16], um total de 165 crises tratadas com acetato de icatibanto foram relatadas em 18 dos 26 pacientes com HAE-1/2. Apenas uma administração de icatibanto foi usada para a maioria das crises (95,7%), em 4,3% dos pacientes foi administrada segunda dose de icatibanto e nenhum paciente recebeu maior número de doses do medicamento para tratamento de crises. A terapia de resgate concomitante com outros agentes que não o icatibanto para o tratamento de crises de AEH foi usada por alguns pacientes, principalmente para ajudar a aliviar os sintomas. Por exemplo, analgésicos e antieméticos podem ter sido usados para tratar a dor, náusea e vômito que podem acompanhar ataques abdominais, e fluidos podem ter sido administrados como cuidados de suporte para o mesmo ataque. Em alguns casos, os pacientes usaram vários medicamentos de resgate, mas não necessariamente para o mesmo ataque. Os agentes utilizados para ataques específicos não foram registrados.

Eventos adversos

No FAST-1 [8] pelo menos 44% dos pacientes no grupo icatibanto *versus* 66% no grupo placebo reportaram algum evento adverso, 5 pacientes (9%) tiveram um total de 5 eventos adversos considerados relacionados ao medicamento. Destes, quatro eventos relatados por 4 pacientes (15%) no grupo icatibanto foram dor no local da injeção, resultados anormais em teste de função hepática, tontura e congestão nasal; 1 paciente (3%) no grupo placebo relatou um evento, irritação no local da injeção. Não foram relatados eventos adversos graves.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Durante a fase aberta de FAST-1 [9], 59 dos 72 pacientes (81,9%) relataram 236 EA, a maioria dos quais de gravidade leve a moderada. Os ataques (ou agravamento do ataque atual ou um novo ataque) foram os EA mais comumente relatados espontaneamente por 23 pacientes (31,9%); 49% desses ataques foram abdominais, 37% cutâneos e 14% laringeos. Dezenove pacientes (26,4%) relataram 33 EA graves: 11 pacientes (15,3%) relataram ataque grave e dois pacientes (2,8%) relataram cefaleia intensa; todos os outros EA graves foram relatados por apenas um paciente. No geral, 31 EA relacionados a medicamentos foram observados em 16 pacientes (22,2%), sendo os mais frequentes dor no local da injeção e cefaleia [cinco pacientes (6,9%) cada]. Quatro EA graves foram relatados em três pacientes (4,2%): dois episódios de pancreatite em um paciente, um ataque de AEH grave (ocorrendo 13 h após a injeção de icatibanto) em um paciente e dor torácica intensa em um paciente. Estes não foram considerados relacionados ao icatibanto e todos os pacientes se recuperaram.

No FAST-3 [11] a incidência de EA foi semelhante em indivíduos tratados com icatibanto e placebo, porém, cinco pacientes tratados com icatibanto (10,9%) relataram EA relacionados ao tratamento – dois (4,3%) sérios, *versus* três (6,5%) pacientes do grupo placebo, nenhum sério. Um paciente (2,2%) morreu no grupo placebo, a causa relatada foi infarto do miocárdio.

Na extensão do FAST-3 [12] um ou mais EA foram reportados por 39,8% (35/88), 35,7% (25/70), 36,4% (20/55), 21,6% (8/37) e 22,6% (7/ 31) de pacientes que tiveram um, dois, três, quatro ou cinco ataques tratados com icatibanto, respectivamente. Houve dois EA graves relacionados a sintomas laringeos, ambos ocorrendo em pacientes previamente tratados com icatibanto na fase controlada, mas durante crises subsequentes que não foram tratadas com icatibanto: 1 paciente apresentou edema laríngeo exigindo manejo das vias aéreas superiores 49 dias após a administração de icatibanto, e outro experimentou um ataque laríngeo exigindo tratamento que incluiu concentrado de inibidor de C1 e traqueostomia 11 dias após a administração de icatibanto. Houve também uma morte: 1 paciente que recebeu icatibanto em seis crises anteriores morreu devido a uma crise laríngea que ocorreu 139 dias após a dose mais recente de icatibanto, administrada durante uma crise.

Na extensão de FAST-2 [10], em geral 36 (66,7%) pacientes sofreram 172 EA. Aqueles de ocorrência comum relatados em 12 (22,2%) pacientes, foram ataques ou agravamento do ataque atual ou um novo ataque. Oito (14,8%) pacientes reportaram 17 (9,9%) EA relacionados ao tratamento, classificados como leves (88,2%) ou moderados (11,8%). Dez (18,5%) pacientes relataram 20 EA graves, nenhum relacionado ao tratamento. Todos os 54 (100%) pacientes relataram eritema e edema, entretanto, nenhuma alteração clinicamente relevante, sinais vitais ou resposta de anticorpos contra icatibanto foi observada.

No estudo HGT-FIR-086 [13] um total de 16 pacientes (72,7%) sofreram crise cutânea, 5 pacientes (22,7%) crise abdominal, e 1 paciente (4,5%) crise cutâneo e abdominal; nenhum apresentou crise laríngea. Foram reportados 32 EA relacionados ao tratamento em 9 pacientes (28,1%), todos leves ou moderados, incluindo distúrbios gastrointestinais, que ocorreram com mais frequência (em 3 pacientes [9,4%]). Dois EA em um adolescente foram considerados

“possivelmente relacionados” ao tratamento com icatibanto (boca seca e fadiga, ambos leves). A maioria dos pacientes (90,6%) apresentou reações no local da injeção, mais comumente eritema (84,4%) e inchaço (68,8%).

No estudo IOS [14,15], dos 618 pacientes que receberam icatibanto, 24 (3,9%) relataram 75 EA considerados pelos investigadores como possivelmente ou provavelmente relacionados ao tratamento. Dentre eles, os mais frequentes foram eritema no local da injeção, astenia e hipersensibilidade local. Houve seis eventos de hipersensibilidade local, todos descritos como prurido, queimação e eritema no abdome após a administração de icatibanto. Nenhum dos eventos foi considerado grave. EA considerados pelos investigadores como possivelmente relacionados ao icatibanto foram relatados em dois pacientes (0,3%), incluindo um evento em cada de gastrite e angioedema. Nenhuma morte foi relatada por EA considerados relacionados ao tratamento.

Nos pacientes brasileiros do IOS [16], o EA relacionado ao icatibanto mais comum foi o eritema no local da injeção, afetando 34,6% dos pacientes. Um paciente desenvolveu crise de angioedema e foi classificado como EA grave. Esse paciente recebeu duas doses de icatibanto antes de ser internado por 24 horas. No hospital, recebeu plasma fresco congelado e recebeu alta no dia seguinte sem sequelas.

Quadro 4. Resumo dos resultados dos estudos selecionados.

Estudo	População nº de pacientes tratado com icatibanto X placebo ou apenas icatibanto	Alívio dos sintomas (mediana em horas)	Melhora quase completa dos sintomas (mediana em horas)	Eventos adversos*	Tratamento de resgate até 5 dias após crise**	Tempo de seguimento	
FAST-1	27 _{icatibanto} x 29 _{placebo}	2,5 x 4,6 (p = 0,14)	8,5 x 19,4 (p = 0,08)	44% x 66%	22% x 52%	5 dias (fase controlada) 24 semanas (EA)	
FAST-3	43 _{icatibanto} x 45 _{placebo} (cutâneo ou abdominal)	2,0 x 19,8 (p = 0,001)	8,0 x 36,0 (p = 0,012)	41% x 52%	7% x 40% (p = 0,001)	5 dias (fase controlada) 24 semanas (EA)	
	3 _{icatibanto} x 2 _{placebo} (laríngeo)	2,5 x 3,2 (p NS)	6 x 4 (p NS)		33% x 50% (p NS)		
Extensão FAST-1 ^a	72	42 (cutâneo)	2,0 – 4,8	81,9%	19,4% ^c	24 semanas	
		46 (abdominal)	1,0 – 1,1				4,7 – 55,0 ^b
		19 (laríngeo)	0,1 – 5,3				NR
Extensão FAST-2	54	40 (cutâneo)	2,5 – 2,9	66,7%	9,3% ^c	24 semanas	
		25 (abdominal)	1,0 – 2,7				6,0 – 22,0
		10 (laríngeo)	0,3 – 4,0				
Extensão FAST-3	88	1,9 – 2,1	3,5 – 19,7	39,8%	NR	24 semanas	
HGT-FIR-086	32	1,0 (IC 95%; 1,0-1,1)	1,1 (IC 95%; 1,0-2,0)	28,1%	0% ^d		
IOS	557 (internacional)	NR	6,0 ^e (2-22,0) [§]	3,9%	19%	10 anos	
	26 (Brasil)	NR	5,5 ^e (0-96,0)	NR ^f	69,2%	4,5 anos	

NR: não reportado

p NS: p valor não significativo; ica: icatibanto; pla: placebo.

* Porcentagem de indivíduos que reportaram pelo menos 1 evento adverso.

** Porcentagem de indivíduos que fizeram uso de tratamento de resgate, que incluiu: concentrado de inibidor de C1, analgésicos (opioides e não opioides), antieméticos (antagonistas 5HT3R, anti-histamínicos), agentes procinéticos, anti-histamínicos ou epinefrina.

^a A população total do estudo de extensão do FAST-1 é igual a 72, sendo que 42 destes pacientes foram tratados para crises cutâneas, 46 para crises abdominais, 19 para crises laríngeas e 1 não foi classificado.

^b O tempo médio para alívio quase completo dos sintomas de 55,0 h foi calculado para o ataque de 14 pacientes (ataque nº 8 de um total de 10 observados), onde o tempo para alívio quase completo dos sintomas não foi documentado para oito pacientes tratados.

^c Proporção calculada a partir de número absoluto de pacientes que necessitaram de terapia de resgate informado.

^d Nenhum paciente na população para investigação de eficácia fez uso de tratamento de resgate, no entanto, na população de segurança um paciente (sem crise) que fez uso de icatibanto experienciou crise de AEH 6 horas depois da aplicação, o tipo de crise não foi determinado e reportada como EA moderado.

^e No IOS este resultado é definido como “melhora completa de todos os sintomas”.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

^f O IOS de brasileiros reporta eventos adversos relacionados ao uso de icatibanto em pacientes com AEH agregados à AEH nC1-INH.
[§] Dado não informado, extraído de gráfico por meio da ferramenta WebPlotDigitizer (<https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>).

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado a partir das ferramentas de risco de viés da Cochrane *Risk of Bias 2* (RoB 2) para estudos randomizados (Figura 4) e *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) para estudos observacionais (Figura 5).

Os dois ECR avaliados (FAST 1 e FAST 3) apresentaram risco de viés grave e moderado, respectivamente. As maiores incertezas encontradas foram referentes ao processo de randomização que não está detalhado nos artigos e deixa lacunas na sua interpretação. O domínio 5, referente às medidas dos desfechos, também traduziu algumas preocupações com as medidas utilizadas, já que foram empregadas escalas visuais e eventos autorreferidos pelo paciente, comprometendo a ausência de viés nesse domínio. Aliado a isso, são estudos com baixo número de pacientes devido a característica da doença avaliada, traduzindo as preocupações com o risco de viés avaliado (Figura 4).

		Risk of bias domains					Overall
		D1	D2	D3	D4	D5	
Study	Fast- 1 TAS*	⊗	⊕	⊕	⊕	⊖	⊗
	Fast- 1 EA**	⊗	⊕	⊕	⊕	⊖	⊗
	Fast- 3 TAS*	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
	Fast- 3 EA**	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 ⊗ High
 ⊖ Some concerns
 ⊕ Low

Figura 4. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados considerando os desfechos primários de interesse, segundo a ferramenta RoB 2.

Legenda: TAS: tempo para alívio dos sintomas; EA: eventos adversos.

Os estudos de extensão de ensaios clínicos randomizados, FAST-2 e FAST-3, o estudo aberto HGT-FIR 086 e o estudo IOS foram considerados com grave risco de viés na avaliação dos desfechos de interesse, principalmente em função da avaliação dos domínios de fatores de confusão (D1), de mensuração dos desfechos (D6) e de resultados reportados (D7). Os quatro estudos avaliados são estudos abertos em que os pacientes receberam acetato de icatibanto de acordo com a crise de angioedema e o tratamento com outros medicamentos também foram administrados em alguns desses pacientes. O estudo FAST-1 teve avaliação global crítica pois foi penalizado no domínio 5, referente a perda elevada de

pacientes no estudo. A fragilidade metodológica inerente a esses tipos de estudos contribui para o alto risco de viés nos dados analisados (Figura 5).

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Estudo	Desfecho	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção	Domínio 3 Classificação intervenção	Domínio 4 Desvio de intervenção pretendida	Domínio 5 Perdas	Domínio 6 Medida desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
FAST -1	Tempo para alívio dos sintomas	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Grave	Grave	Crítico
	Eventos Adversos	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Grave	Grave	Crítico
FAST – 2	Tempo para alívio dos sintomas	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
	Eventos Adversos	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
FAST – 3	Tempo para alívio dos sintomas	Grave	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
	Eventos Adversos	Grave	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
HGT-FIR 086	Tempo para alívio dos sintomas	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
	Eventos adversos	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
IOS internacional	Tempo para alívio dos sintomas	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
	Eventos adversos	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Estudo	Desfecho	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção	Domínio 3 Classificação intervenção	Domínio 4 Desvio de intervenção pretendida	Domínio 5 Perdas	Domínio 6 Medida desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
IOS Brasil	Tempo para alívio dos sintomas	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave
	Eventos adversos	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave	Grave	Grave

Figura 5. Avaliação do risco de viés dos estudos abertos de extensão, considerando os desfechos primários de interesse nos respectivos estudos, segunda a ferramenta ROBINS-I.

9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a certeza no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Foram incluídos nesta análise apenas os desfechos primários para qualquer tempo de seguimento. Todos os desfechos tiveram certeza de evidência baixa, principalmente devido às limitações metodológicas dos estudos avaliados. Uma análise completa está disponível no Quadro 5.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

QUADRO 5. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos de eficácia (tempo para alívio dos sintomas) e segurança (eventos adversos).

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Impacto
Tempo para alívio dos sintomas (TAS)	149 (2 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	No ECR FAST-1 a mediana de tempo para alívio dos sintomas foi de 2,5 horas para o icatibanto (N = 27) x 4,6 horas para o placebo (N = 29) (p = 0,14). No ECR FAST-3 a mediana de tempo para alívio dos sintomas para as crises de angioedema cutâneas ou abdominais foram de 2,0 horas para o grupo icatibanto (N = 43) e de 19,8 horas para o grupo placebo (N = 45) (p = 0,001). Para as crises de angioedema laríngeo a mediana foi de 2,5 horas para o grupo icatibanto (N = 3) e de 3,2 horas para o grupo placebo (N = 2). O valor P não foi significativo.
Eventos adversos (EA)	149 (2 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}	No ECR FAST-1 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso no grupo icatibanto (N = 27) foi de 44% e de 66% no grupo que recebeu placebo (N = 29) nas crises de angioedema. No ECR FAST-3 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso no grupo icatibanto (N = 46) foi de 41% e de 52% no grupo que recebeu placebo (N = 47) nas crises de angioedema

Explicações:

- a. Incertezas encontradas referentes ao processo de randomização que não estão detalhadas nos estudos o que deixa lacunas na interpretação dos mesmos.
- b. Os ECR não comparam o icatibanto com o plasma fresco que seria o comparador disponível no SUS. Apenas com placebo.
- c. Uso de escalas visuais e eventos autorreferidos pelo paciente que podem comprometer a ausência de viés nesse domínio

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™ [17,18], a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com dois anos ou mais de idade, com diagnóstico e crises de AEH, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase. A busca foi realizada no dia 29 de maio de 2023, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(i) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Angioedemas, Hereditary | Phase 2, 3, 4.

(ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Hereditary angioedema) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)[19], *European Medicines Agency* (EMA) [20] ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) [21]. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram detectadas 3 tecnologias para o tratamento de crises de angioedema hereditário em pessoas com dois anos ou mais de idade, com diagnóstico caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase (Quadro 6).

Quadro 6: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com dois anos ou mais de idade com diagnóstico e crises de AEH, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para AEH
Conestate alfa	Inibição da serina protease	Endovenosa	-	EMA: registrado (2020) [20] Anvisa: FDA: registrado (2014) ^d [21]
Sebetralstate	Inibição da calicreína plasmática	Oral (300 ou 600mg)	2,3 ^b	Anvisa [19], EMA [20] e FDA [21]: Sem registro
Deucricitibanto	Antagoniza o receptor de bradicinina B2	Oral, gel em cápsulas	3 ^b	Anvisa [19], EMA [20] e FDA [21]: Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics [18]; www.clinicaltrials.gov [17]; www.ema.europa.eu [20]; anvisa.gov.br [19] e www.fda.gov [21]. Atualizado em 29/05/2023.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

^a Completo

^b Recrutando

^c Ativo, ainda não recrutando

^d Para adolescentes (maiores de 12 anos de idade)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Conestate alfa (Ruconest) é um análogo recombinante do inibidor da C1 esterase humana (hrC1-INH), um inibidor da serina protease (serpina) que regula a cascata do Complemento e as vias cinina, da coagulação sanguínea e fibrinolítica [18]. É de uso endovenoso, com dose peso dependente [20]. O produto foi registrado na UE para a população pediátrica com idade igual ou superior a dois anos em 2020 [20], enquanto nos EUA a aprovação é para maiores de 12 anos de idade desde o ano de 2014.

Sebetralstate é um inibidor de calicreína plasmática proposto para uso oral, nas doses de 300 ou 600mg, estudado em ensaios de fase 3 (NCT05505916, NCT05511922, NCT05259917) iniciados em 2022, que estão recrutando, e incluem maiores de 12 anos de idade. Os desfechos delineados foram a proporção de eventos adversos, mudança na impressão global do número e gravidade de crises da doença pelo paciente, concentração máxima, tempo para alcançar a concentração máxima e a área sob a curva. A previsão de conclusão dos estudos é para o ano de 2023. A tecnologia recebeu a designação de droga órfã pela FDA e EMA, nos anos de 2021 e 2022, respectivamente [21,20].

Deucricitbanto é um antagonista do receptor de bradicinina B2, desenvolvido para administração oral. O ensaio NCT05396105 (extensão do NCT04618211), de fase 3, está recrutando 72 participantes maiores de 18 anos, com o objetivo de avaliar o número de eventos adversos, tempo até o início do alívio dos sintomas, entre outros desfechos. A previsão de conclusão do estudo é para o ano de 2024. A tecnologia recebeu a designação de droga órfã em 2022 pela FDA [21].

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética ultrarrara, que impacta de forma importante a vida dos pacientes, com crises que podem se resolver sozinhas ou necessitar de internação, com risco de levar a óbito. Os edemas afetam desde as extremidades, face, tronco, trato gastrointestinal, regiões geniturinárias e/ou vias aéreas superiores. O AEH não tem cura, contudo há opções terapêuticas para a profilaxia e controle das crises agudas. Nesse sentido, o acetato de icatibanto apresenta-se como uma alternativa para o tratamento das crises de AEH por deficiência do inibidor de C1-esterase (C1-INH) em pacientes a partir de dois anos de idade. É um potente, específico e seletivo antagonista competitivo do receptor de bradicinina, e está aprovado para uso subcutâneo e domiciliar no tratamento de crises agudas de AEH.

Oito publicações foram incluídas neste PTC, após busca sistematizada de evidências, sendo dois ECR e seis estudos observacionais. Foram avaliados os desfechos de tempo de melhora clínica (reportado como tempo para o alívio dos sintomas e tempo para melhora quase completa dos sintomas) e os eventos adversos. Os ECR, avaliados com baixa certeza da evidência e grave risco de viés, reportaram uma mediana de tempo para alívio dos sintomas de 2,5 horas para o icatibanto (n = 27) *versus* 4,6 horas para o placebo (n = 29) (p = 0,14) no FAST-1, e uma mediana de tempo para alívio dos sintomas para as crises cutâneas ou abdominais de 2,0 horas para o grupo icatibanto (n = 43) e 19,8 horas para o grupo placebo (n = 45) (p = 0,001) no FAST-3. Para as crises de angioedema laríngeo, a mediana foi de 2,5 horas para o grupo icatibanto (n = 3) e de 3,2 horas para o grupo placebo (n = 2), embora não tenha sido observada significância estatística.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Para o desfecho de segurança, no FAST-1 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso no grupo icatibanto (n = 27) foi de 44% versus 66% no grupo que recebeu placebo (n = 29). Já no FAST-3 a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso no grupo icatibanto (n = 46) foi de 41% versus 52% no grupo que recebeu placebo (n = 47).

Nos estudos de desenho aberto (extensão sem grupo comparador), avaliados com risco de viés de grave a crítico, foram observados maior tempo de resposta no controle de crises laríngeas, com mediana de 0,1-5,3 horas na extensão do FAST-1 (n = 19) e de 0,3-4,0 horas na extensão do FAST-3 (n = 10) *versus* medianas de 1,0-1,1 horas e 1,0-2,7 horas nas extensões do FAST-1 e 3, respectivamente, para crises abdominais. Em contrapartida, para a melhora quase completa de sintomas foram observadas medianas em horas menores para crises laríngeas em relação às crises cutâneas e/ou abdominais. Em acompanhamento de 10 anos de pacientes tratados com icatibanto, uma mediana de 6 horas foi necessária para melhora completa de sintomas das crises de angioedema e apenas uma administração do medicamento foi usada para resolução da maioria das crises (95,7%) em uma população de 165 pacientes. A necessidade do uso de um medicamento de resgate foi observada em 7% a 22% da população tratada nos estudos randomizados, corroborando com os 19% de pacientes acompanhados na coorte de 10 anos que fizeram uso de algum tipo de tratamento de resgate para as crises.

Reitera-se a limitação de evidências disponíveis na literatura de ensaios clínicos randomizados para responder aos desfechos priorizados como mortalidade e qualidade de vida. Além disso, não há relato de que o uso do acetato de icatibanto substitua a necessidade do atendimento hospitalar dos pacientes. A evidência reporta melhora sintomática e quase completa de sintomas para as diferentes crises de angioedema (abdominal, cutânea e laríngea), mas não foi possível identificar sustentação desse efeito em cada crise, de modo que resultasse em evitar o atendimento hospitalar de emergência ou de evitar a morte. Concluiu-se que é possível que o uso do icatibanto reduza as crises cutâneas e abdominais e resulte em menos internações, dada a possibilidade de uma segunda dose de resgate para as crises, com perfil de segurança aceitável. No entanto, não existem estudos que apresentem importantes resultados para as crises laríngeas, que podem ser mais graves e mais raras.

Atualmente, apenas o plasma fresco congelado está disponível no SUS para tratamento das crises agudas de AEH com risco de asfixia, em ambiente hospitalar, deixando parte da população sem opção terapêutica para tratamento das crises. Segundo diretrizes nacionais e internacionais, tal abordagem não é recomendada em um cenário com medicamentos mais novos disponíveis. Os estudos demonstram que o Acetato de icatibanto é uma opção segura com eficácia aceitável frente ao não tratamento. Além disso, representa uma alternativa de uso domiciliar com administração subcutânea, o que viabiliza o tratamento precoce, o controle das crises e consequentemente proporciona melhora clínica dos pacientes.

12. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 1. Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH). 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
3. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. Longo DL, editor. N Engl J Med, 2020 Mar 19;382(12):1136–48.
4. Giavina-Bianchi P, Arruda L, Aun M, Campos R, Chong-Neto H C-SR. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. Braz J Allergy Immunol, 2017;1.
5. Bernstein JA. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. The American journal of managed care, 2018, p. S292–8.
6. Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol, 2000;105:541-6.
7. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta. Bulário Eletrônico. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=106390305>. Acesso em 14 de set. De 2022.
8. Cicardi, Marco, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. New England Journal of Medicine, 363.6 (2010): 532-541.
9. Malbrán, A., Riedl, M., Ritchie, B., Smith, W. B., Yang, W., Banerji, A., ... & Lumry, W. (2014). Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label 88catibanto in the FAST-1 trial. Clinical & Experimental Immunology, 177(2), 544-553.
10. Baş, M., Greve, J., Hoffmann, et al. (2013). Repeat treatment with 88catibanto for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. Allergy, 68(11), 1452-1459.
11. Lumry, W. R., Li, H. H., et al. (2011). Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist 88catibanto for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 107(6), 529-537.
12. Baptista, J., Craig, T., & Riedl, M. (2015). Icatibant for multiple hereditary angioedema attacks across the controlled and open-label extension phases of FAST-3. International Archives of Allergy and Immunology, 168(1), 44-55.
13. Farkas, H., Reshef, A., Aberer, et al. (2017). Treatment effect and safety of 88catibanto in pediatric patients with hereditary angioedema. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 5(6), 1671-1678.
14. Clinical Trial, Firazyr® Patient Registry (Icatibant Outcome Survey – IOS), Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01034969>.
15. Maurer, M., Caballero, T., Aberer, W., et al. (2021). Variability of disease activity in patients with hereditary angioedema type 1/2: longitudinal data from the Icatibant Outcome Survey. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 35(12), 2421-2430.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

16. Grumach, A. S., Henriques, M. T., Bardou, M. L., et al. (2022). Icatibant use in Brazilian patients with hereditary angioedema (HAE) type 1 or 2 and HAE with normal C1-INH levels: findings from the Icatibant Outcome Survey Registry Study. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 97, 448-457.
17. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
18. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
19. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
20. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
21. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: www.fda.gov.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Avaliação Econômica

Acetato de icatibanto no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos ou mais comparado ao plasma fresco congelado

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação econômica do acetato de icatibanto no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com idade ≥ 2 anos, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde. A demanda é originária da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde e este parecer foi elaborado pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Para avaliar os aspectos econômicos envolvidos na incorporação do acetato de icatibanto no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com idade ≥ 2 anos, foi proposta uma análise de custo-utilidade, construída, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde [1]. As características principais da árvore de decisão construída são mencionadas no Quadro 1.

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-utilidade do acetato de icatibanto no tratamento de crises de angioedema hereditário.

População-alvo e subgrupos	Pacientes com dois anos ou mais com diagnóstico e crises de angioedema hereditário, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase.
Tecnologia de interesse	Acetato de icatibanto
Comparador	Cuidado padrão, que corresponde ao uso de PFC nas crises laríngeas, e atendimento de urgência para as crises dos tipos cutânea ou abdominal.
Tipo de estudo	Custo-utilidade
Perspectiva do estudo	SUS
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Mensuração da efetividade	Anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ)
Estimativa de recursos e custos	Custos diretos relacionadas à tecnologia, consultas e procedimentos
Moeda	Real (R\$)
Método de modelagem	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e probabilística

4. METODOLOGIA

População alvo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Pacientes com dois anos ou mais com diagnóstico e crises de angioedema hereditário, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Comparadores

Cuidado padrão, que corresponde ao uso de PFC nas crises laríngeas, e atendimento de urgência para as crises dos tipos cutânea ou abdominal.

Horizonte Temporal

Um ano, considerando tratamento de crises agudas.

Taxa de desconto.

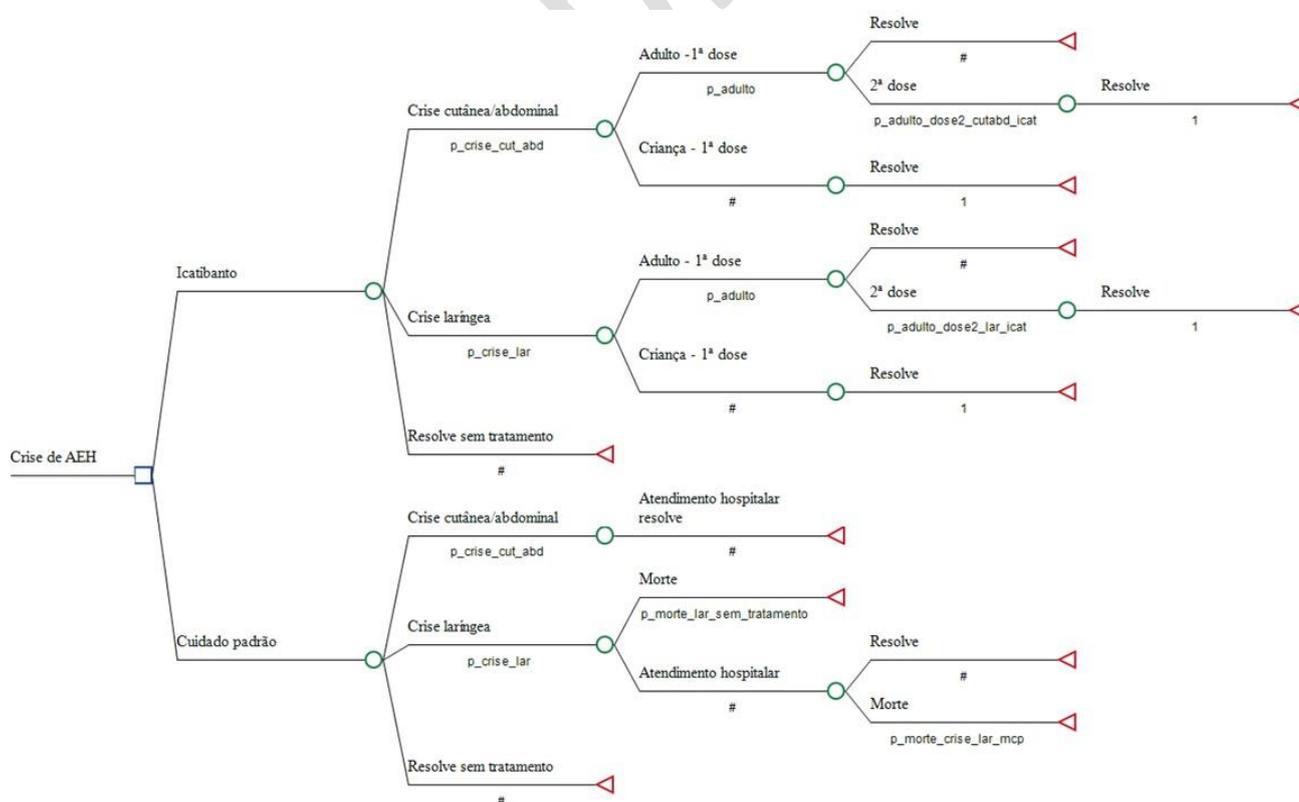
Não foi aplicado, considerando modelo de horizonte anual, conforme orientam as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde [1].

Desfecho de interesse proposto

Anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ)

Estrutura do modelo

A Figura 1 ilustra a árvore de decisão empregada na análise econômica, desenvolvida no software Treeage Pro (versão 2022).



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 1. Árvore de decisão para o modelo de custo-utilidade do uso de icatibanto para tratamento de crises de angioedema hereditário.

Parâmetros

Os parâmetros empregados no modelo proposto, bem como suas respectivas fontes, estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2. Parâmetros aplicados ao modelo de custo-utilidade

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Porcentagem de indivíduos com idade entre 2 e 17 anos (crianças), dentre a população elegível (a partir de anos de idade)	22,35%	20,11%*	24,58%*	Calculado, [2]
Porcentagem de indivíduos com idade acima de 18 anos (adultos), dentre a população elegível (a partir de anos de idade)	77,65%	69,88%*	85,41%*	Calculado, [2]
Probabilidade de crises de resolução espontânea (sem tratamento)	0,21 (21%)	0,19*	0,23*	[3]
Probabilidade de o paciente desenvolver crise laringea	0,048 (4,8%)	0,043 *	0,053*	[3]
Probabilidade do paciente desenvolver crise cutânea/abdominal	0,742 (74,2%)	0,668*	0,816*	Calculado, [3]
Probabilidade de morrer sem tratamento em crise laringea	0,09	0,08*	0,1*	Pressuposto, [4]
Probabilidade de o paciente morrer por crise laringea, após tratado com melhor cuidado padrão	0,02	0,018*	0,022*	Pressuposto, [5]
Probabilidade do paciente adulto usar a segunda dose de icatibanto na crise cutânea/abdominal	7,1%	6,4%*	7,8%*	Calculado, [6]
Probabilidade do paciente adulto usar a segunda dose de icatibanto na crise laringea	12,1%	10,9%*	13,3%*	Calculado, [6]
Utilidade durante a crise de angioedema	0,444	0,144	0,744	[7]
Utilidade diária da crise de angioedema	0,00122	0,00039	0,00204	Calculado – utilidade durante a crise de angioedema / 365
Utilidade fora da crise de angioedema	0,722	0,492	0,952	[7]
Utilidade diária fora da crise de angioedema	0,00198	0,00135	0,00261	Calculado- utilidade fora da crise de angioedema / 365

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Número de crises por ano	5,35	4,3**	6,4**	[8]
Numero de crises laríngeas por ano	1	0,9*	1,1*	Calculado, a partir da probabilidade de 4,8% das crises serem laríngeas (=0,26) e considerando o próximo número inteiro de crises [3]
Número de crises abdominais/cutâneas por ano	3,97	3,57*	4,37*	Calculado, a partir da probabilidade calculada de 74,2% das crises serem abdominais/cutâneas [3]
Número de dias no ano com recuperação espontânea	1,12	1,01*	1,23*	Calculado, a partir da probabilidade de 21% das crises resolverem sem tratamento [3]
Número de dias com crise cutânea/abdominal em uso do icatibanto	0,99	0,89*	1,09*	Calculado [6] – (6h x número de crises abdominais/cutâneas no ano)/24
Número de dias com crise laríngea em uso do icatibanto	0,25	0,22*	0,28*	Calculado [6] - (6h x número de crises laríngeas no ano)/24
Número de dias no ano com crise cutânea/abdominal sob cuidado padrão	3,97	3,57*	4,37*	Calculado - duração média da internação em crise cutânea/abdominal x número calculado de crises cutânea/abdominal por ano
Número de dias no ano com crise laríngea quando tratado com plasma fresco congelado	3	2,7*	3,3*	Calculado – duração da internação em UTI em crise laríngea x número calculado de crises laríngeas no ano
Duração média da internação por crise cutânea/abdominal – em dias	1	0,9*	1,1*	SIGTAP – Média de permanência para os códigos 03.01.06.008-8 – DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

				CLINICA MEDICA; 03.01.06.001-0 – DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA PEDIATRICA
Duração média da internação por crise laríngea em UTI – em dias	3	1***	5***	Pressuposto (opinião de especialista)

* Calculado mínimo e máximo – 10%

** Crises por ano entre os pacientes em uso de profilaxia e sem o uso de profilaxia, respectivamente.

*** Opinião de especialista

Custos

O custo do icatibanto é de R\$ 5.148,71 por seringa, conforme proposta da empresa fabricante da tecnologia. Conforme recomendado em bula, pacientes adultos em geral e pacientes pediátricos acima de 65kg recebem uma seringa por crise, enquanto para pacientes pediátricos com menos de 65kg, a dose recomendada é dependente do peso. No entanto, cada seringa preenchida é de uso único, portanto o produto não utilizado deve ser descartado após aplicação. Dessa forma, foi considerando o custo de uma seringa de icatibanto por crise em todos os pacientes.

Os custos diretos considerados no modelo incluem os custos com aquisição do icatibanto e com o tratamento hospitalar das crises (Tabela 1). Para o custo do tratamento com plasma fresco congelado (PFC), foi consultado o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), sendo considerado a mediana de peso da população brasileira acima de 2 anos (54,65 kg), a posologia de 15 ml/Kg de PFC e um volume médio de 200 ml/bolsa de PFC.

Importante ressaltar que esta análise considerou como parâmetro o maior limiar de custo-efetividade adotado no Brasil (R\$ 120.000,00 por AVAQ, para doenças raras), uma vez que não há um limiar de custo-efetividade recomendado pela CONITEC para doenças ultrarraras, como o AEH, a ser empregado nas decisões em saúde [9].

Tabela 1. Dados de custos aplicados ao modelo de custo-utilidade

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Cuidado padrão da crise laríngea				
Transusão de plasma fresco	R\$ 8,39	-	-	SIGTAP
Coleta de sangue p/ transfusão	R\$ 22,00	-	-	SIGTAP
Triagem clínica de doador (a) de sangue	R\$ 10,00	-	-	SIGTAP
Exames pré-transfusionais	R\$17,04	-	-	SIGTAP

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Custo total de administração do PFC, por crise	R\$ 253,59	-	-	Calculado: 15 ml/Kg de PFC e volume médio de 200 ml/bolsa – mediana de peso é de 54,65 kg (5 bolsas)
Diária de Unidade de Terapia Intensiva Adulto (UTI II)	R\$ 600,00	-	-	SIGTAP
Diária de Unidade de Terapia Intensiva em Pediatria (UTI II)	R\$ 600,00	-	-	SIGTAP
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica médica	R\$ 44,22	-	-	SIGTAP
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica pediátrica	R\$ 47,27	-	-	SIGTAP
Custo do cuidado padrão da crise laríngea	R\$ 2.099,34	R\$ 1889,41*	R\$ 2309,27*	Calculado: média de atendimento de urgência em clínica médica e pediátrica, média de 3 diárias em UTI II adulto e pediátrica, custo de administração do PFC
Cuidado padrão da crise abdominal ou cutânea				
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica médica	R\$ 44,22			SIGTAP
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica pediátrica	R\$ 47,27			SIGTAP
Custo do cuidado padrão da crise abdominal ou cutânea	R\$ 45,75	R\$ 41,18*	R\$ 50,33*	Calculado: média de atendimento de urgência em clínica médica e pediátrica
Cuidado da crise laríngea, abdominal ou cutânea com icatibanto – 1ª dose				
Icatibanto – solução injetável 10 mg/mL em 3ml de seringa preenchida de acetato de icatibanto	R\$ 5.148,71			Proposta da empresa fabricante
Custo da primeira dose do icatibanto	R\$ 5.148,71	R\$ 4.633,83*	R\$ 5.663,58*	
Cuidado da crise laríngea, abdominal ou cutânea com icatibanto – 2ª dose				
Icatibanto – solução injetável 10 mg/mL em 3ml de seringa	R\$ 5.148,71			Proposta da empresa fabricante

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
preenchida de acetato de icatibanto				
Custo da administração da segunda dose do icatibanto	R\$ 5.194,46	R\$ 4.675,01*	R\$ 5.713,91*	Calculado: média de atendimento de urgência em clínica médica e pediátrica, custo da dose de icatibanto

PFC: Plasma Fresco Congelado
 * Calculado mínimo e máximo – 10%

Pressupostos

Uma vez que não há estudos clínicos de comparação direta entre as intervenções, os principais dados para a árvore de decisão foram extraídos de estudos onde o comparador considerado foi o placebo. O modelo possui horizonte de um ciclo anual, considerando o objetivo deste estudo, que é avaliar a razão de custo-utilidade incremental de crises agudas de angioedema hereditário.

De acordo com o observado na literatura, as crises de angioedema podem afetar mais de uma localidade do corpo, no entanto, esta análise de custo-efetividade considerou como sujeitas a tratamento as crises cutânea, abdominal e laríngea. As crises ocorridas nas demais localidades do corpo foram consideradas crises leves, de recuperação espontânea sem tratamento com medicamentos específicos para AEH.

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Angioedema Hereditário, apenas crises laríngeas com risco de asfixia estão indicadas ao tratamento com PFC [10]. Assim, foi considerado como comparador o cuidado padrão, que corresponde ao uso de PFC nas crises laríngeas, e atendimento de urgência para as crises dos tipos cutânea ou abdominal.

Outros pressupostos também foram considerados:

- A mortalidade no AEH ocorre apenas em ataques laríngeos, ocasionada por asfixia; crises em outros locais anatômicos não resultam em morte.
- A probabilidade de morrer por crise laríngea após tratamento com icatibanto foi considerada igual a zero no braço da intervenção (icatibanto), a partir do relato de que todas as crises, incluindo as laríngeas, resolveram com até duas seringas de icatibanto (20,23).
- A probabilidade de morrer por crise laríngea após tratamento com plasma fresco congelado foi considerada a partir das crises tratadas com plasma que não resolveram e precisaram de intubação, pressupondo que todos esses pacientes evoluem para óbito [5]. Um estudo brasileiro demonstrou que pacientes tratados com PFC para crises laríngeas podem evoluir para óbito [4].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- Não foi considerada a possibilidade de morte com crise laríngea por ausência de tratamento no braço icatibanto, tal qual se deu no braço do cuidado padrão, devido à disponibilidade de 1 dose de icatibanto para uso domiciliar por todos os pacientes.
- O número de crises que um paciente pode experimentar por ano é incerto e variável nos estudos. O *Icatibant Outcome Survey* (IOS) identificou 4,3 crises por ano entre os pacientes em uso de profilaxia e 6,4 crises por ano entre aqueles sem o uso de profilaxia, no primeiro ano de seguimento [8]. Considerando que a população elegível engloba pacientes com idade inferior a 18 anos e que estes não fazem uso de profilaxia com danazol, foi utilizada a média do número de crises encontrados nesse estudo (5,35 crises/paciente/ano), e os valores com e sem profilaxia foram considerados na análise de sensibilidade.
- Para o cálculo do número de dias em crise foram consideradas estratégias diferentes, a depender do tratamento avaliado. Para os pacientes em uso de icatibanto, o número de dias no ano com crise cutânea/abdominal e laríngea foi calculado empregando o tempo médio de 6h descrito no estudo IOS para resolução completa de uma crise, independente do tipo [6], multiplicado pelos números calculados de crises anual de cada tipo [3] e o resultado dividido por 24h. Nos pacientes que usaram PFC, empregou-se o dado referente à duração da internação em UTI, multiplicado pelo número calculado de crises laríngea anual [3].
- O tempo médio de duração de internação em UTI foi obtido por opinião de especialista, uma vez que tal informação não foi encontrada na literatura.
- Considerou-se a utilização domiciliar do icatibanto para todos os pacientes na primeira dose. As segunda e terceira doses, quando necessárias e apenas para os pacientes adultos, são administradas em hospital, seguindo a orientação descrita na bula do medicamento de que em caso de alívio insuficiente ou recorrência dos sintomas, uma segunda injeção de icatibanto pode ser administrada após 6 horas nos pacientes adultos, e uma terceira dose após mais 6 horas, sendo permitido o uso de no máximo 3 injeções em um período de 24 horas nesses pacientes. Para esse pressuposto foram considerados o relato da experiência do estado do Espírito Santo no tratamento domiciliar de pacientes com icatibanto, e recomendação das Diretrizes Brasileiras de Angioedema Hereditário [12], de que o paciente disponha de medicamento para uso domiciliar, principalmente devido ao risco de vida associado a crises laríngeas de AEH. Além disso, o uso domiciliar autoadministrado ou administrado por um cuidador está previsto na bula do medicamento.
- Assumiu-se que todas as crises foram resolvidas com até duas seringas de icatibanto, de acordo com dados dos estudos IOS internacional e brasileiro, em que apenas uma pequena parcela dos pacientes necessitou de duas doses, e nenhum paciente recebeu maior número de doses do medicamento para tratamento de crises [6,11].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- O protocolo de dispensação de icatibanto adotado pelo estado do Espírito Santo considera uso domiciliar do acetato de icatibanto em casos específicos (ver tópico 4.4 desse documento) em primeira e segunda dose do medicamento quando há limitações relacionadas principalmente à distância geográfica entre a moradia do paciente e uma unidade de saúde, histórico de crises moderadas/graves e falta de acompanhante até a unidade de saúde, impossibilitando a administração de uma segunda dose no intervalo de 6h. Considerando as dimensões geográficas e as diferentes realidades de cada estado do Brasil, tal protocolo pode ser empregado como base para a definição da necessidade e dos critérios para que os pacientes disponham de uma segunda dose para uso domiciliar. Diante disso, o modelo desenvolvido, propõe o uso domiciliar da primeira dose do icatibanto para todos os pacientes, considerada indicação em bula e as recomendações das diretrizes nacionais para o tratamento de AEH, o que diferente do protocolo adotado no Espírito Santo, e adota a premissa do protocolo citado para as aplicações de segunda dose domiciliar aos pacientes que têm como limitação os itens listados no protocolo daquele Estado (ver tópico 4.4 desse documento).
- Nos pacientes pediátricos (de 2 a 17 anos) a bula diz que não mais que 1 injeção por crise foi administrada nos estudos clínicos, e por esse motivo apenas 1 dose de icatibanto será considerada nessa população, pressupondo, a partir dessa informação, que há 100% de resolução de todas as crises com 1 dose de icatibanto nessa população. Corroborar com essa premissa o estudo HGT-FIR-086 (17), apresentado na síntese de evidência nesse Relatório de Recomendação, onde 32 pacientes crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos de idade não completos receberam apenas uma dose de icatibanto, até a resolução completa dos sintomas.
- Assumiu-se que todos os pacientes ou cuidadores foram orientados em como realizar a autoadministração/ administração domiciliar do acetato de icatibanto em seringa preenchida, não havendo, portanto, custos relacionados à administração da tecnologia.
- Considerando a proposta de uso domiciliar, a validade do icatibanto (36 meses a partir da data de fabricação) não foi considerada em termos de custo no modelo econômico ou na análise de impacto orçamentário. Essa premissa se justifica na literatura de evidências clínicas apresentadas, onde todos os pacientes com AEH apresentam em média 5,35 crises por ano. Idealmente, foi assumido que o tempo entre o processo de fabricação, aquisição e de distribuição ao paciente teria o prazo máximo de 18 meses (metade do prazo de validade), pressupondo que nos outros 18 meses o medicamento estivesse em posse do paciente, tempo em que ocorreria pelo menos uma crise moderada que justificasse o uso da seringa, não havendo perdas.

Análise de sensibilidade

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

As incertezas do modelo foram analisadas por meio de análise de sensibilidade determinística univariada, representada por diagrama de tornado. Os valores mínimos e máximos definidos para as variáveis empregadas na análise, a fim de verificar quais delas influenciam na razão de custo-efetividade incremental do cenário base, estão descritos no Quadros 2 e Tabela 1. Foi considerada uma variação de +/- 10% para as variáveis incluídas na análise, exceto para aquelas com medidas de dispersão descritas na literatura. Além disso, também foi realizada análise de sensibilidade probabilística, através de simulação de Monte Carlo de segunda ordem e 1.000 iterações foram simuladas.

5. RESULTADOS

Os resultados obtidos, descritos na Tabela 2, evidenciaram que o icatibanto, quando comparado ao cuidado padrão, apresentou maior custo e mesma efetividade no horizonte de um ano da árvore de decisão proposta. A Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) é de R\$ 2.912.262,05 para 1 ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ).

Tabela 2. Resultado da análise de custo-utilidade do icatibanto comparado ao cuidado padrão, no horizonte temporal de 1 ano.

Estratégia	Custo do tratamento (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Utilidade	Utilidade incremental	RCUI (R\$/AVAQ)
Cuidado padrão	226,47		0,72		
Icatibanto	16.280,92	16.054,46	0,72	0,01	2.912.262,05

Na análise conduzida considerando o horizonte temporal de 1 ano, foi observada uma utilidade incremental (AVAQ) próxima de zero (0,01) com o uso do icatibanto em comparação ao cuidado padrão. Isso pode ser explicado pelo fato de o modelo ter sido construído a partir de uma média de 5,35 crises/ano/paciente, e que os pacientes permanecem no estado de crise poucos dias ao longo do ano. Apesar da diferença de utilidade descrita na literatura (0,444 nas crises e 0,722 fora das crises) [7], esse ganho de utilidade se dilui ao longo do horizonte de 1 ano, em que o paciente permanece a maior parte dos dias sem crises de AEH.

A análise de sensibilidade determinística é ilustrada na Figura 2. Observa-se que o principal parâmetro capaz de influenciar o resultado do caso base está relacionado à utilidade fora da crise de AEH, cujo aumento ocasiona redução da RCUI. Em seguida, a utilidade durante a crise de AEH impacta diretamente a RCUI (quanto maior o valor deste parâmetro, maior a RCUI).

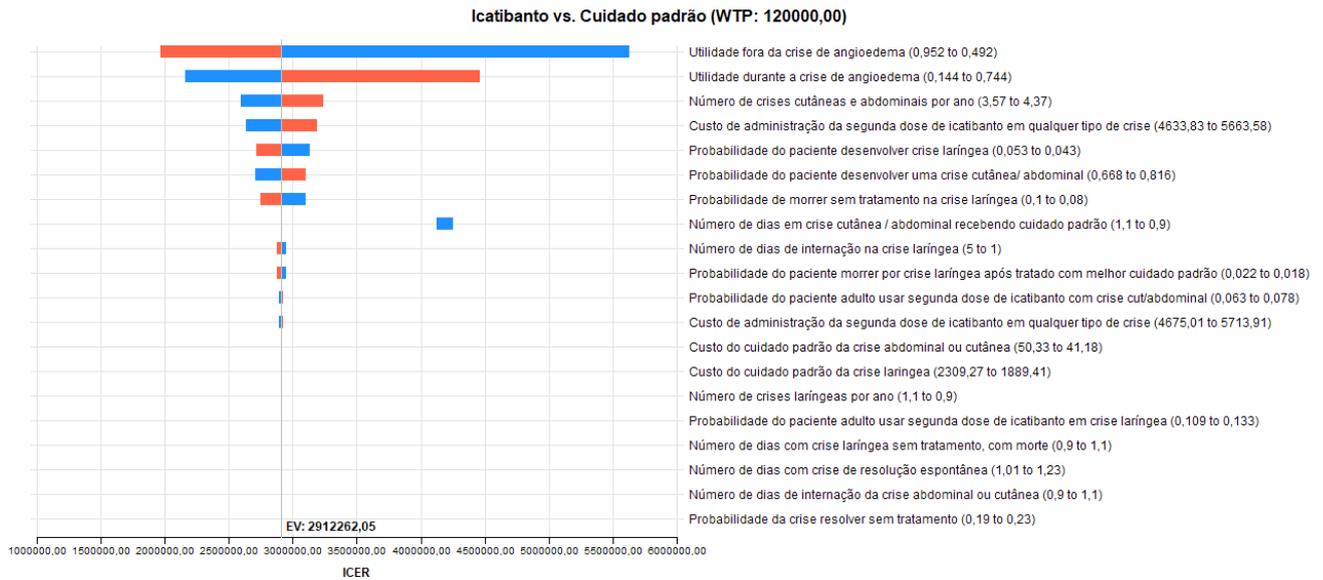


Figura 2. Gráfico de Tornado da RCUI comparando icatibanto com cuidado padrão.

Na análise de sensibilidade probabilística (Figura 3), em 100% das simulações o icatibanto foi mais caro e igualmente efetivo em relação ao cuidado padrão.

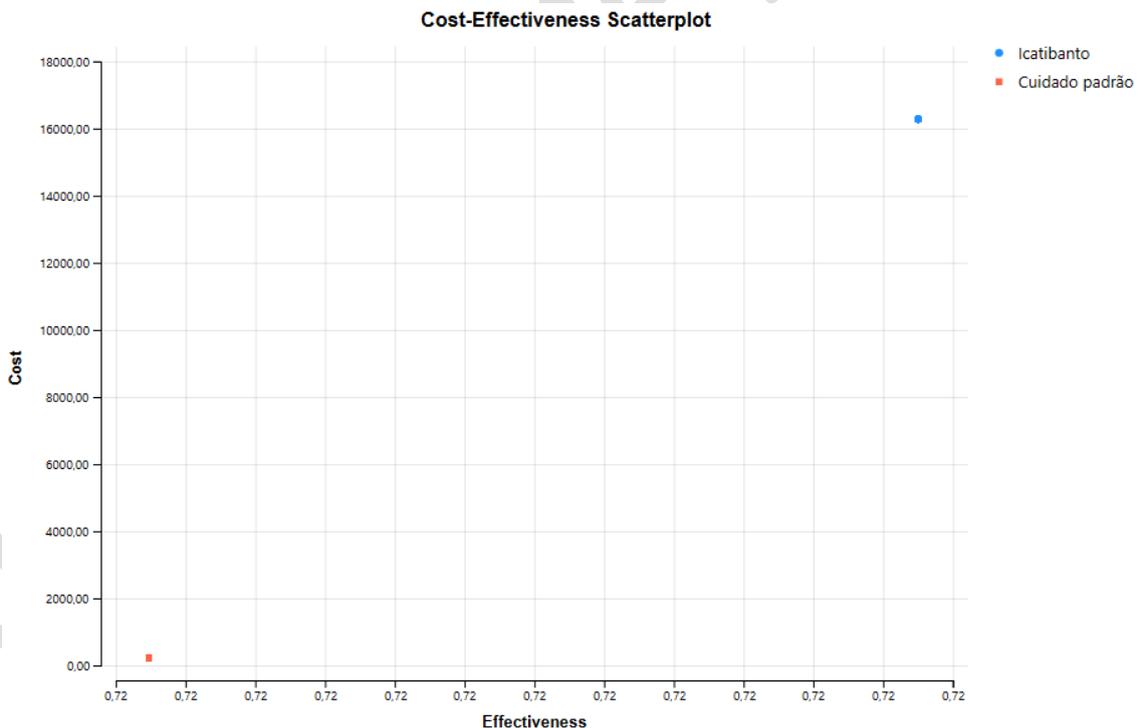


Figura 3. Representação gráfica da análise de sensibilidade probabilística do icatibanto versus cuidado padrão.

A curva de aceitabilidade (Figura 4) mostra que a probabilidade do icatibanto ser custo-efetivo, superando o cuidado padrão, passa a ser de 100% quando o limiar de disposição a pagar é de 3 milhões de reais. Até o limiar de cerca

de 2,7 milhões de reais, o cuidado padrão tem 100% de probabilidade de ser a intervenção mais custo-efetiva. Cabe lembrar que a curva de aceitabilidade mostra a probabilidade de as intervenções serem rentáveis de acordo com diferentes valores de disposição a pagar.

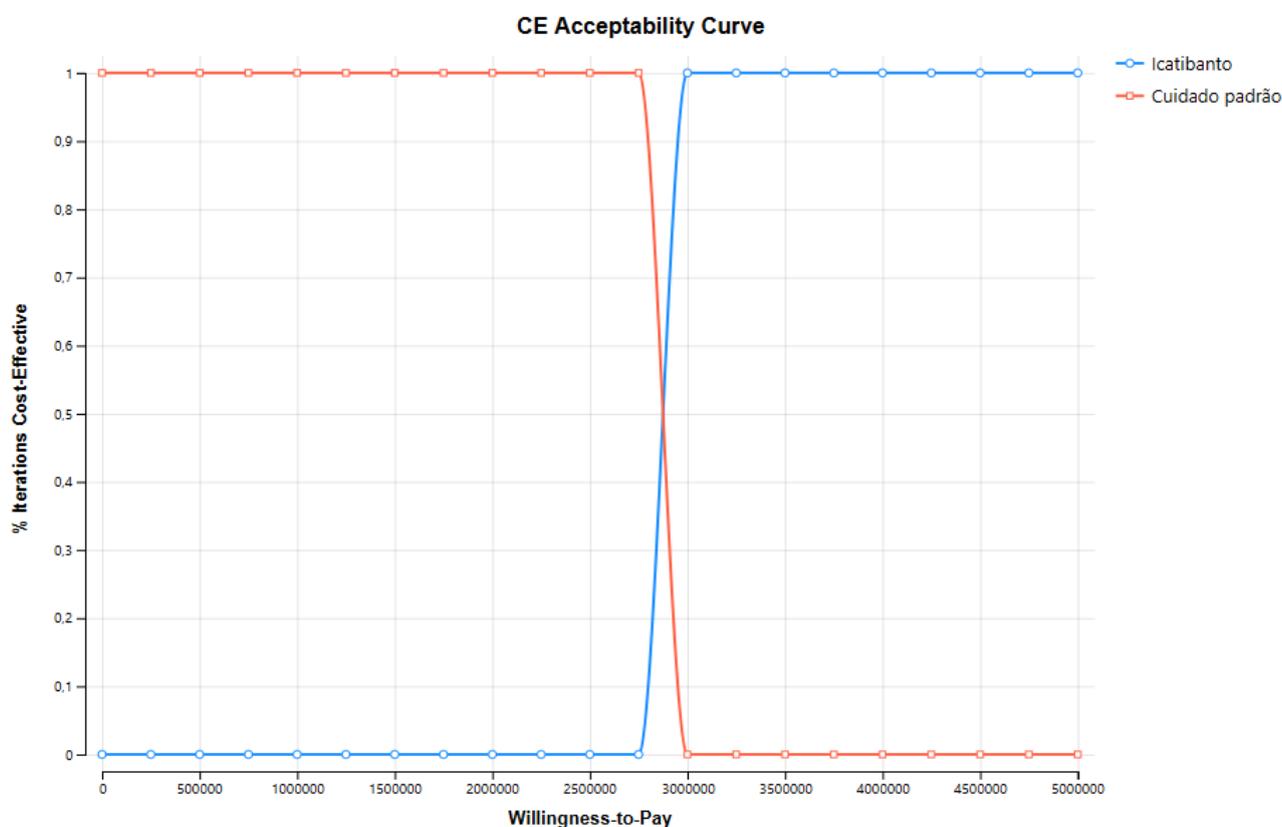


Figura 4. Curva de aceitabilidade de icatibanto comparado a cuidado padrão.

5. LIMITAÇÕES

Cabe citar que algumas limitações importantes devem ser consideradas ao interpretar os resultados apresentados. Pode haver custos agregados às internações e ao tratamento dos pacientes atendidos no âmbito hospitalar com plasma fresco congelado que não puderam ser computados. Além disso, é importante destacar que há variação de custos entre os pacientes porque as crises não são padronizadas, podendo ocorrer de forma concomitante, o que não foi considerado no modelo de custo-efetividade apresentado. Enfim, também se destaca como limitação importante as utilidades disponíveis e empregadas no modelo não terem origem da população brasileira, mas em literatura internacional.

6. REFERÊNCIAS

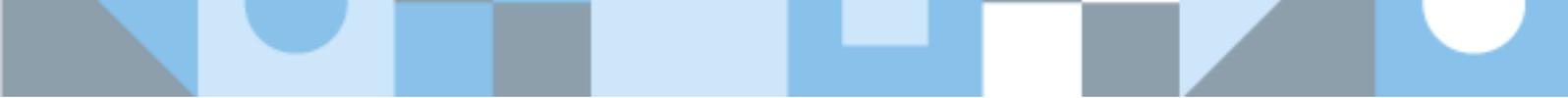
1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
2. IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
3. Federici C, Perego F, Borsoi L, Crosta V, Zanichelli A, Gidaro A, et al. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients. *BMJ Open*. 2018;8(7):e022291.
4. Minafra FG, Cunha LAO, Mariano RGS, Goebel GA, Lima LS; Pinto JA. Investigation of Mortality of Hereditary Angioedema in a Reference Center in Brazil. *The Journal Of Allergy And Clinical Immunology: In Practice*. 2022 Jul;10(7):1805-1812
5. Wentzel N, Panieri A, Ayazi M, Ntshalintshali SD, Pourpak Z, Hawarden D, et al. Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *World Allergy Organization Journal*. 2019 Set;12(9):100049.
6. Maurer M, Aberer W, Caballero T, et al. The Icatibant Outcome Survey: 10 years of experience with icatibant for patients with hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2022; 52: 1048- 1058. doi: [10.1111/cea.14206](https://doi.org/10.1111/cea.14206)
7. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, Caballero T. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Sep 6;10:1699-707. doi: 10.2147/PPA.S100383.
8. Maurer M, Caballero T, Aberer W, Zanichelli A, Bouillet L, Bygum A, Grumach AS, Botha J, Andresen I, Longhurst HJ; IOS Study Group. Variability of disease activity in patients with hereditary angioedema type 1/2: longitudinal data from the Icatibant Outcome Survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Dec;35(12):2421-2430. doi: 10.1111/jdv.17654.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. 1 ed. Ministério da Saúde: Brasília, 2022.
10. Brasil. Portaria SAS/MS nº 880, de 12 de julho de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH).
11. Grumach A S, Henriques MT, Bardou ML, et al. Icatibant use in Brazilian patients with hereditary angioedema (HAE) type 1 or 2 and HAE with normal C1-INH levels: findings from the Icatibant Outcome Survey Registry Study. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2022: 97, 448-457.
12. Campos R, Serpa F, Mansour E, Alonso M, Arruda L, Aun M, et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 – Parte 2: terapêutica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2).

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Impacto Orçamentário

Acetato de icatibanto no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos ou mais comparado ao plasma fresco congelado

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à análise de impacto orçamentário do Icatibanto no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com dois anos ou mais de idade, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde. A demanda é originária da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde e este parecer foi elaborado pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O objetivo desta análise do impacto orçamentário (AIO) foi estimar os impactos financeiros da incorporação do acetato de icatibanto para o tratamento de pacientes com crises de angioedema hereditário, no Sistema Único de Saúde (SUS).

3.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, conforme recomendado pela Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde [1].

3.2 Horizonte temporal

Conforme as Diretrizes do Ministério da Saúde, foi adotado um horizonte temporal de cinco anos.

3.3 População

A população foi definida com base na pergunta de pesquisa do parecer técnico-científico, portanto, pacientes com dois anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase.

Para estimar a população elegível ao uso do icatibanto no SUS foi utilizada a abordagem epidemiológica, dada a imprecisão por demanda aferida, tanto pelo sistema de informação ambulatorial, que contempla apenas os pacientes acima de 18 anos em uso de danazol, quanto pelo sistema de informação hospitalar que contempla apenas os casos de crises graves em que há risco de asfixia, podendo estar subestimados. O número de crises que um paciente pode experimentar por ano é incerto e variável nos estudos. O *Icatibant Outcome Survey* (IOS) identificou 4,3 crises por ano

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

entre os pacientes em uso de profilaxia e 6,4 crises por ano entre aqueles sem o uso de profilaxia, no primeiro ano de seguimento [2]. Considerando que a população elegível engloba crianças e que estas não fazem uso de danazol, foi utilizado a média do número de crises encontrados no IOS. Considerou-se que 21% das crises tem resolução espontânea, enquanto 4,8% são laríngea, pressupondo-se que 74,2% são cutâneas ou abdominais [3].

A projeção da população para cinco anos foi extraída do IBGE, tendo sido selecionado o intervalo da população de 2 anos ou mais, conforme indicação de uso do icatibanto. Além disso, considerou-se apenas a população brasileira que depende exclusivamente do SUS, sem plano de saúde médico ou odontológico. A taxa de cobertura, a prevalência de angioedema e o número médio estimado de crises laríngeas, abdominais e cutâneas nos pacientes foram considerados para cálculo da população elegível, conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Dados utilizados para o cálculo da população elegível para o tratamento com inibidor C1-esterase.

População elegível	2024	2025	2026	2027	2028	Fonte
Projeção da população brasileira ≥ 2 anos	211.973.385	213.373.662	214.717.883	216.003.762	217.229.638	IBGE [4]
Prevalência de angioedema hereditário (1:50000)	4.239	4.267	4.294	4.320	4.345	Calculado, [5]
Cobertura SUS (70%)	2.968	2.987	3.006	3.024	3.041	Calculado, [6]
Número de crises por ano (5,35)	15.877	15.982	16.082	16.179	16.270	Calculado, [2]
Número de crises laríngeas por ano (4,8%)	762,087	767,121	771,954	776,577	780,984	Calculado, [3]
Número de crises abdominais ou cutâneas (74,2%)	11.780,590	11.858,412	11.933,118	12.004,582	12.072,711	Calculado, [3]

3.4 Intervenção

O acetato de icatibanto é a intervenção avaliada neste relatório.

3.5 Comparador

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Angioedema Hereditário, apenas crises laríngeas com risco de asfixia estão indicadas ao tratamento com PFC [5]. Assim, também foi considerado o cuidado padrão, que pode envolver atendimento de urgência, para o tratamento de crises dos tipos cutânea ou abdominal.

3.6 Preço da tecnologia

O custo do icatibanto foi aquele considerado na análise de custo-efetividade. Conforme recomendado em bula, pacientes adultos em geral e pacientes pediátricos acima de 65kg recebem uma seringa por crise, enquanto para pacientes pediátricos com menos de 65kg, a dose recomendada é dependente do peso. No entanto, cada seringa preenchida é de uso único, portanto o produto não utilizado deve ser descartado após aplicação. Além disso, no caso de alívio insuficiente ou recorrência dos sintomas, uma segunda injeção de icatibanto pode ser administrada após 6 horas nos pacientes adultos, e uma terceira dose após mais 6 horas, sendo permitido o uso de no máximo 3 injeções em um período de 24 horas nesses pacientes. Assim, foi considerado o uso de duas seringas por crise para todos os pacientes, de todas as faixas etárias. Já na análise de sensibilidade, considerou-se a variação de 1 a 3 seringas por paciente.

3.7 Custos de tratamento

Esta análise incluiu os custos com aquisição do medicamento e custos para tratamento das crises (Tabela 2). Assumiu-se o pressuposto de que o custo da administração domiciliar é igual ao custo da administração hospitalar. Para o custo do tratamento com PFC, foi consultado o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Para estimar a dose de PFC no cenário-base, foi calculada a mediana de peso da população brasileira acima de 2 anos (54,65 kg) (7), a posologia de 15 ml/Kg de PFC e um volume médio de 200 ml/bolsa de PFC.

Tabela 2. Dados de custos aplicados ao modelo de impacto orçamentário.

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Cuidado padrão da crise laríngea				
Transusão de plasma fresco	R\$ 8,39	-	-	SIGTAP
Coleta de sangue p/ transusão	R\$ 22,00	-	-	SIGTAP
Triagem clínica de doador (a) de sangue	R\$ 10,00	-	-	SIGTAP
Exames pré-transfusionais	R\$17,04	-	-	SIGTAP
Custo total de administração do PFC, por crise	R\$ 253,59	-	-	Calculado: 15 ml/Kg de PFC e volume médio de 200 ml/bolsa - mediana de peso é de 54,65 kg (5 bolsas)
Diária de Unidade de Terapia Intensiva Adulto (UTI II)	R\$ 600,00	-	-	SIGTAP
Diária de Unidade de Terapia Intensiva em Pediatria (UTI II)	R\$ 600,00	-	-	SIGTAP

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica médica	R\$ 44,22	-	-	SIGTAP
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica pediátrica	R\$ 47,27	-	-	SIGTAP
Custo do cuidado padrão da crise laríngea	R\$ 2.099,34	-	-	Calculado: média de atendimento de urgência em clínica médica e pediátrica, média de 3 diárias em UTI II adulto e pediátrica, custo de administração do PFC
Cuidado padrão da crise abdominal ou cutânea				
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica médica	R\$ 44,22			SIGTAP
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica pediátrica	R\$ 47,27			SIGTAP
Custo do cuidado padrão da crise abdominal ou cutânea	R\$ 45,75			Calculado: média de atendimento de urgência em clínica médica e pediátrica
Cuidado da crise laríngea, abdominal ou cutânea com icatibanto				
Icatibanto - solução injetável 10 mg/mL em 3ml de seringa preenchida de acetato de icatibanto	R\$ 5.148,71			Proposta da empresa fabricante
Dose do icatibato, por crise	R\$ 10.297,42	R\$ 5.148,71	R\$ 15.446,13	Calculado: variando de 1 a 3 seringas

PFC: Plasma Fresco Congelado

3.8 Taxa de desconto

Não foi adotada taxa de desconto para custos, conforme orientam as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde [1].

3.9 Taxa de difusão

Assumiu-se o pressuposto de que a tecnologia seria rapidamente incorporada à prática clínica no primeiro ano, em um cenário agressivo de difusão rápida (75% no ano 1; 80% no ano 2; 85% no ano 3; 90% no ano 4; e 95% no ano 5). Por outro lado, considerando barreiras como a curva de aprendizagem dos pacientes e cuidadores para aquisição de prática da autoadministração do acetato de icatibanto, também foi proposto um cenário mais conservador, de difusão

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

lenta, onde os primeiros anos de incorporação da tecnologia teriam taxas menores de adesão ao tratamento (50% no ano 1; 60% no ano 2; 70% no ano 3; 80% no ano 4; e 90% no ano 5).

3.10 Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. Foi variado o número total de crises por ano, considerando 4,3 e 6,4 crises por ano no melhor e pior cenário, respectivamente [2]. Além disso, também foi variado a quantidade de seringa de icatibanto usado para o tratamento da crise, considerando 1 e 3 seringas por crise no melhor e pior cenário, respectivamente (Tabela 2).

4. RESULTADOS

Estima-se que 2.968 pessoas com angioedema hereditário sejam tratados no SUS e 12.543 crises de angioedema sejam passíveis de serem tratadas no SUS em 2024. Na Tabela 4 são apresentados os resultados dos custos anuais do cenário-base. Na tabela 5, são apresentados os custos incrementais dos cenários conservador e agressivo. De acordo com os resultados, a incorporação do icatibanto resultaria, em um cenário de difusão lenta, num custo incremental de cerca de 63 milhões de reais no primeiro ano e em um acumulado maior que 455 milhões de reais em cinco anos. Já em um cenário agressivo, a incorporação do icatibanto resultaria num custo incremental de cerca de 96 milhões de reais no primeiro ano e em um acumulado maior que 554 milhões de reais em cinco anos.

Tabela 4. Resultados da análise de impacto orçamentário incremental, por ano, no cenário base.

Ano	Cenário padrão	
	Cuidado Padrão	Icatibanto
2024	R\$ 2.138.778,42	-
2025	R\$ 2.152.907,00	-
2026	R\$ 2.166.469,98	-
2027	R\$ 2.179.444,30	-
2028	R\$ 2.191.813,20	-
Total - 5 anos	R\$ 10.829.412,89	R\$ 0

Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação do icatibanto para o tratamento das crises laríngeas, abdominais ou cutâneas no SUS.

Ano	Cenário agressivo			Cenário conservador		
	Cuidado Padrão	Icatibanto	Impacto orçamentário	Cuidado Padrão	Icatibanto	Impacto orçamentário
2024	R\$ 534.694,61	R\$ 96.867.911,01	R\$ 96.333.216,40	R\$ 1.069.389,21	R\$ 64.578.607,34	R\$ 63.509.218,13
2025	R\$ 430.581,40	R\$ 104.008.332,44	R\$ 103.577.751,04	R\$ 861.162,80	R\$ 78.006.249,33	R\$ 77.145.086,53
2026	R\$ 324.970,50	R\$ 111.205.041,87	R\$ 110.880.071,37	R\$ 649.940,99	R\$ 91.580.622,71	R\$ 90.930.681,72
2027	R\$ 217.944,43	R\$ 118.451.662,38	R\$ 118.233.717,95	R\$ 435.888,86	R\$ 105.290.366,56	R\$ 104.854.477,70
2028	R\$ 109.590,66	R\$ 125.741.900,29	R\$ 125.632.309,63	R\$ 219.181,32	R\$ 119.123.905,54	R\$ 118.904.724,22
Total - 5 anos	R\$ 1.617.781,59	R\$ 556.274.847,99	R\$ 554.657.066,40	R\$ 3.235.563,18	R\$ 458.579.751,49	R\$ 455.344.188,30

Independente do cenário adotado, o custo de administração do icatibanto apresentou grande impacto nos modelos, associado a quantidade de seringas utilizadas (Figura 1 e Figura 2). Já o número de crises por ano também impactou o modelo, aumentando o custo incremental, com o aumento do número de crises por ano.

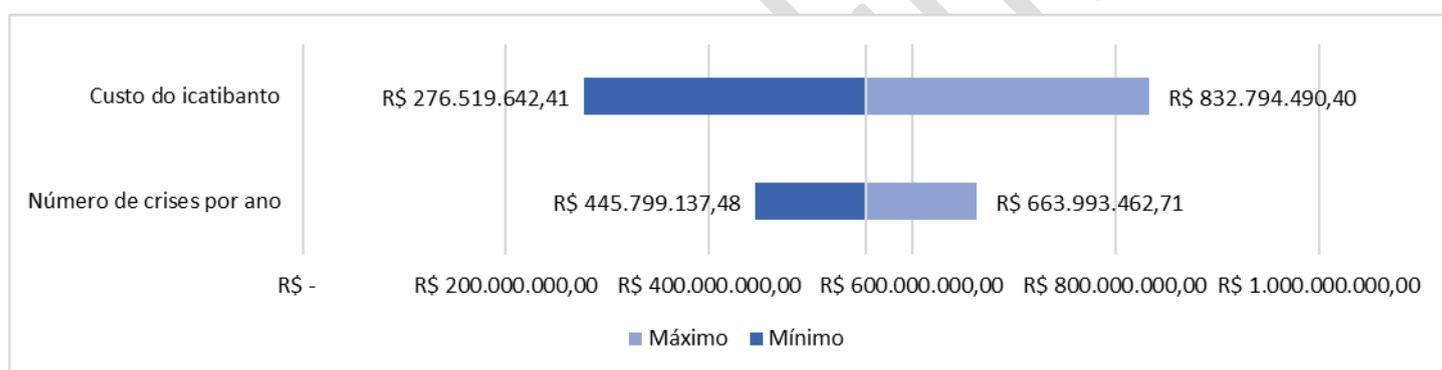


Figura 1. Gráfico de tornado com os resultados da análise de sensibilidade cenário agressivo.

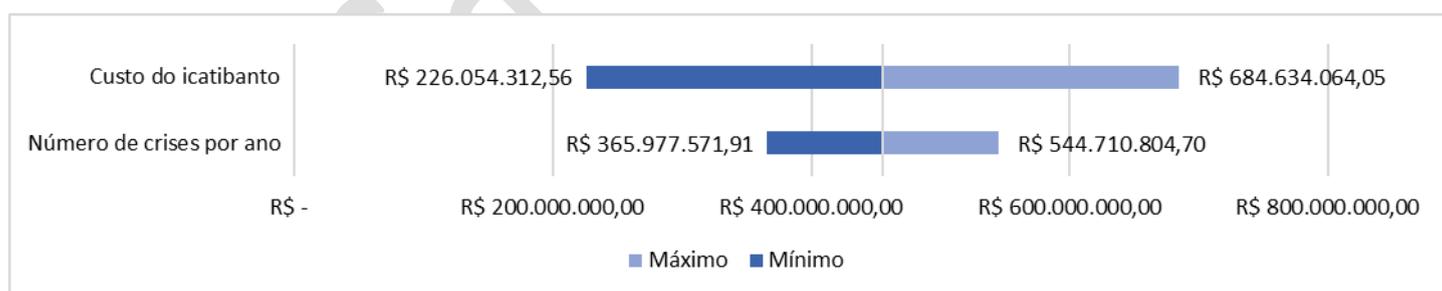


Figura 2. Gráfico de tornado com os resultados da análise de sensibilidade cenário conservador.

5. LIMITAÇÕES

Como limitações importantes para interpretação desta análise de impacto orçamentário, deve-se considerar que há importante fragilidade na estimativa da população elegível. Não há dados consistentes de prevalência e número de crises passíveis de tratamento ao ano. Outras limitações se referem a incerteza nos custos do tratamento com PFC.

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 76 p.
2. Maurer M, Caballero T, Aberer W, Zanichelli A, Bouillet L, Bygum A, Grumach AS, Botha J, Andresen I, Longhurst HJ; IOS Study Group. Variability of disease activity in patients with hereditary angioedema type 1/2: longitudinal data from the Icatibant Outcome Survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Dec;35(12):2421-2430. doi: 10.1111/jdv.17654.
3. Federici C, Perego F, Borsoi L, et al. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients. *BMJ Open* 2018;8:e022291. doi:10.1136/bmjopen-2018-022291
4. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>.
5. Brasil. Portaria SAS/MS nº 880, de 12 de julho de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH).
6. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde, 2019.
7. IBGE – Pesquisa de Orçamentos Familiares. Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões . Acesso em: 19 de junho de 2023.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136