

Brasília, DF | Agosto de 2023

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

**Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano**  
via intravenosa para o tratamento de crises de  
angioedema hereditário em pacientes com dois anos ou  
mais de idade

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](mailto: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.

## QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	17
<b>Quadro 2.</b> Preço da tecnologia .....	19
<b>Quadro 3.</b> Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfechos]). ....	19
<b>Quadro 4.</b> Caracterização dos estudos incluídos .....	22
<b>Quadro 5.</b> Avaliação da qualidade metodológica dos estudos não randomizados e estudos observacionais, considerando os desfechos de interesse, segundo a ferramenta ROBINS-I. ....	28
<b>Quadro 6.</b> Avaliação da confiança na evidência – GRADE.....	31
<b>Quadro 7.</b> Características do modelo de análise de custo-utilidade do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa no tratamento de crises de angioedema hereditário.....	36
<b>Quadro 8.</b> Medicamentos potenciais para o tratamento de angioedema hereditário tipo I e II em pessoas maiores de dois anos de idade. ....	51

## TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Resultado da análise de custo-utilidade do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa comparado ao cuidado padrão, no horizonte temporal de 1 ano. ....	40
<b>Tabela 2.</b> Dados utilizados para o cálculo da população elegível para o tratamento com inibidor C1-esterase.....	45
<b>Tabela 3.</b> Peso e quantidade de frascos do inibidor de C1-esterase estimados para população brasileira acima de 2 anos .....	45
<b>Tabela 4.</b> Dados de custos aplicados ao modelo de impacto orçamentário.....	46
<b>Tabela 5.</b> Impacto orçamentário da incorporação do inibidor de C1-esterase (Berinert®) para o tratamento das crises laringeas, abdominais ou cutâneas no SUS. ....	48

## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Algoritmo do diagnóstico do Angioedema Hereditário.....	14
<b>Figura 2.</b> Recomendações para tratamento da crise de angioedema hereditário, de acordo com a área afetada. ....	16
<b>Figura 3.</b> Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas. ....	21
<b>Figura 4.</b> Avaliação da qualidade metodológica dos estudos controlados randomizados, por desfecho, segundo a ferramenta RoB 2.....	28
<b>Figura 5.</b> Gráfico de Tornado da RCUI comparando inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa com cuidado padrão. ....	41
<b>Figura 6.</b> Representação gráfica da análise de sensibilidade probabilística do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa versus cuidado padrão.....	41
<b>Figura 7.</b> Curva de aceitabilidade de inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa comparado a cuidado padrão. ....	42
<b>Figura 8.</b> Gráfico de tornado com resultados da análise de sensibilidade.....	49

## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2. CONFLITOS DE INTERESSE</b> .....	<b>8</b>
<b>3. RESUMO EXECUTIVO</b> .....	<b>9</b>
<b>4. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	12
4.2 Diagnóstico da doença .....	13
4.3. Tratamento recomendado .....	15
<b>5. TECNOLOGIA</b> .....	<b>17</b>
5.1. Preço da tecnologia .....	19
<b>6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS</b> .....	<b>19</b>
6.1 Caracterização dos estudos .....	21
6.2 Síntese dos resultados .....	23
6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia .....	23
6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	26
6.2.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	26
6.3 Avaliação do risco de viés .....	27
6.4 Avaliação da certeza da evidência .....	30
6.5 Considerações sobre a demanda externa .....	34
<b>7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS</b> .....	<b>36</b>
7.1 Avaliação Econômica .....	36
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
<b>8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS</b> .....	<b>50</b>
<b>9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO</b> .....	<b>50</b>
<b>10. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>52</b>
<b>11. PERSPECTIVA DO PACIENTE</b> .....	<b>53</b>
<b>12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC</b> .....	<b>55</b>
<b>13. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>56</b>
<b>ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS</b> .....	<b>60</b>
<b>ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA</b> .....	<b>91</b>
<b>ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO</b> .....	<b>107</b>



Versão preliminar

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise das evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação do Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano 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 CSL Behring para incorporação do Berinert® (inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano) para tratamento de pacientes a partir de seis anos de idade com episódios agudos de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH).

Cabe ressaltar que paralelamente a este Relatório de Recomendação, está sendo elaborado outro documento com o objetivo de avaliar a incorporação do acetato de icatibanto para a mesma indicação “*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*”, isto porque durante a reunião de escopo para atualização do PCDT de angioedema o painel de especialistas concordou que trata-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 que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano

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

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) e demanda externa da CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

**Introdução:** O angioedema hereditário (AEH) é 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. 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 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. O AEH não tem cura, porém há opções terapêuticas para a profilaxia e controle das crises agudas. Conforme o atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Angioedema associado a deficiência de C1 esterase (C1-INH), o tratamento das crises agudas 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.

**Pergunta:** O inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano (pdC1-INH) via intravenosa (IV) é uma alternativa de tratamento das crises de angioedema hereditário em pacientes com dois anos ou mais de idade quando comparado ao plasma fresco congelado na redução do comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, tempo de melhora clínica, melhora da qualidade de vida, necessidade de tratamento de resgate, mortalidade e eventos adversos? O demandante externo elaborou a seguinte pergunta de pesquisa: Em pacientes com AEH I e II, o inibidor de C1 esterase (Berinert®) é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento padrão? O demandante externo restringiu sua população -alvo para pacientes a partir de seis anos de idade.

**Evidências Clínicas:** Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura para avaliar a eficácia e segurança do C1-INH via IV no tratamento das crises de AEH do tipo I e II. Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library e LILACS (via BVS) em 06 de agosto de 2022, além de busca manual nas listas de referências dos estudos elegíveis, resultando em 4.117 referências. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos controlados, ensaios clínicos sem grupo comparador (braço único) ou comparados a placebo e estudos observacionais, incluindo os que avaliassem autoadministração em terapia domiciliar. Foram incluídas quatorze publicações, sendo quatro relatos de ensaios clínicos randomizados (ECR) e duplo-cego; quatro relatos de ensaios clínicos (EC) abertos de braço único; cinco estudos observacionais, sendo quatro referentes à terapia domiciliar; e um *survey*. Na avaliação, não foi possível a condução de uma metanálise ou qualquer outro tipo de análise estatística que sintetizasse as informações apresentadas nos estudos devido à sua heterogeneidade em relação aos desfechos e a forma de medi-los/relatá-los. 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 completa dos sintomas. A análise dos estudos sugere que o uso do C1-INH via IV em administração hospitalar ou autoadministrado (terapia domiciliar) contribua para a redução do tempo de resolução das crises, com certeza de evidência muito baixa. Somente dois estudos avaliaram melhora da qualidade de vida dos pacientes, um *survey* em administração hospitalar e outro estudo observacional em terapia domiciliar. Ambos referiram melhora na qualidade de vida, no entanto, sem diferenças estatísticas significativas ao final do tempo de análise e com certeza de evidência muito baixa. Apenas três estudos observacionais que analisaram a autoadministração IV do C1-INH relataram redução de comparecimento à emergência, por meio do número médio de

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

dias de hospitalização no ano. Em um dos estudos não fica claro se a hospitalização ocorreu em terapia intensiva ou enfermaria, enquanto outro estudo agrupou visitas a emergência e admissão hospitalar. Ambos descreveram que a terapia domiciliar reduziu a frequência dessas hospitalizações quando comparado ao tratamento convencional, contudo a certeza da evidência encontrada foi muito baixa. Não foram encontradas evidências para os desfechos redução do tempo de internação em terapia intensiva e mortalidade. Quanto à segurança, três ECR e EC de braço único relataram eventos adversos como náusea, dor abdominal, disgeusia, dor de cabeça, sinusite e nasofaringite, com relação ao C1-INH em administração hospitalar. Apenas em um estudo observacional de autoadministração IV houve o relato de algum evento adverso, de todas as crises tratadas. Os únicos sinais ou sintomas considerados fortes estavam relacionados ao local da infusão, como inchaço e dor. Os ECR apresentaram risco de viés alto e com algumas preocupações, devido principalmente à ausência de relato do processo de ocultação da randomização e ausência de protocolo. Nos estudos não randomizados de administração hospitalar do C1-INH, em geral, todos os desfechos apresentaram risco de viés de grave a crítico, principalmente devido ao viés por confundimento e viés de mensuração do desfecho. Os estudos observacionais do tratamento domiciliar com C1-INH apresentaram um risco crítico de viés, devido principalmente ao viés de confusão, viés de seleção dos participantes e viés de mensuração dos desfechos. Para todos os desfechos a certeza da evidência foi considerada muito baixa. A revisão sistemática realizada pelo demandante externo considerou apenas ensaios clínicos para pacientes a partir de seis anos de idade incluindo apenas dois estudos: IMPACT 1 e IMPACT 2. Os resultados mostraram que o tempo médio para o início do alívio foi significativamente menor com pdC1-INH 20 UI/kg em comparação com placebo (0,5 vs. 1,5 h;  $P = 0,0025$ ). A redução no tempo para o início do alívio foi maior para crises graves (0,5 vs. 13,5 h). O tempo médio para a resolução completa dos sintomas também foi significativamente menor com pdC1-INH 20 UI/kg vs. placebo (4,9 vs. 7,8 h;  $P = 0,0237$ ). Os eventos adversos que ocorreram em mais de um paciente tratado com pdC1-INH 20 UI/kg foram náusea, dor abdominal e disgeusia; a maioria desses sintomas estava relacionada à doença subjacente.

**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 inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via IV 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 laringeas, e atendimento de urgência para as crises dos tipos cutânea ou abdominal. A Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) calculada foi de R\$ 9.625.501,47 para 1 ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). Limitações desse resultado compreendem possíveis custos agregados às internações e ao tratamento hospitalar com plasma fresco congelado, além do valor de transfusão e aquisição dessa tecnologia, que não puderam ser computados, além da 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 a partir de seis anos de idade. Na análise de custo-efetividade, considerando a mediana de peso da população total, o custo incremental com o uso do Berinert® foi de R\$ 4.377,00, com uma efetividade incremental de 0,13 QALY, obtendo uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 32.267,31. Para a população pediátrica/adolescentes e adultos o RCEI foi de R\$ 19.657,54 e R\$ 37.890,62, respectivamente.

**Análise de Impacto Orçamentário:** Foi elaborada uma análise de impacto orçamentário da incorporação do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano (pdC1-INH) via IV 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 laringeas. 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 laringeas, pressupondo-se que 74,2% são cutâneas ou abdominais. Os custos com aquisição do pdC1-INH, tratamento das crises, obtenção e administração do Plasma Fresco foram considerados. Assumiu-se um cenário de difusão lenta, resultando em um impacto orçamentário de cerca de 35 milhões de reais no primeiro ano

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

e 253 milhões de reais em cinco anos. Assume-se que 90% dos pacientes elegíveis ao uso da tecnologia adotariam o seu uso ao final de 5 anos. Na AIO realizada pelo demandante externo, para a população total, o impacto orçamentário incremental no primeiro ano de incorporação do medicamento seria cerca de R\$ 17,3 milhões a R\$ 89,9 milhões no quinto ano, com um impacto incremental em 5 anos de R\$ 266.135.188. Para a população pediátrica e adolescente o impacto incremental em 5 anos foi de R\$ 27.074.468 e da população adulta: R\$ 239.060.721.

**Recomendações Internacionais:** Foi realizada busca por avaliações do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano (pdC1-INH) nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Medical Services Advisory Committee (MSAC)* e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*. A agência australiana MSAC recomendou a inclusão do concentrado de inibidor de C1 esterase na Lista Nacional de Produtos e Serviços para o tratamento de ataques agudos de AEH tipo I ou II, mediante análise de eficácia, efetividade, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do inibidor em comparação ao medicamento icatibanto. Nas demais agências não foram identificadas avaliações ou recomendações de uso do pdC1-INH no tratamento de AEH.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram identificadas três tecnologias potenciais para o tratamento de angioedema hereditário tipo I e II em pessoas acima de 2 anos de idade. Conestate alfa, um inibidor da serina protease de uso venoso aprovado pela EMA e FDA. Sebetralstate, um inibidor de calicreína plasmática, e deucrictibanto, um antagonista do receptor de bradicinina B2, ambos de uso oral, estudados em ensaios de fase 2 e 3, em populações de 12 e 18 anos ou mais de idade, respectivamente, sem registro nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa.

**Considerações Finais:** As evidências de eficácia e segurança do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano (pdC1-INH) via IV para o tratamento de AEH são provenientes de ensaios clínicos e estudos observacionais com preocupações metodológicas importantes e certeza da evidência muito baixa para todos os desfechos avaliados. Em face das limitações apresentadas, os estudos relatam menor tempo de resolução das crises, melhora da qualidade de vida dos pacientes e perfil de segurança adequado, tanto em administração hospitalar quanto em terapia domiciliar. As análises econômicas demonstraram uma RCU de R\$ 9.625.501,47 para 1 ano de vida ajustado pela qualidade. Estima-se que a incorporação do pdC1-INH possa atingir mais de 2968 pessoas por ano, com impacto orçamentário de cerca de 35 milhões de reais no primeiro ano e 253 milhões de reais em cinco anos.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 12 de 2023 foi aberta durante o período de 17 a 27 de abril do mesmo ano, com 224 pessoas inscritas. Os representantes titular e suplente foram definidos por sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real. Para o controle das crises, a participante já utilizou plasma fresco, acetato de icatibando e inibidor de C1 esterase. Avaliou que o plasma fresco exige um longo período para aplicação e seu tempo de resposta é lento, demandando internação hospitalar. Já com o icatibanto realiza a própria aplicação sem dificuldade, mas sente dor local. Considerou o medicamento excelente no controle das crises, uma vez que a evolução do edema é interrompida e alcança a regressão completa em poucas horas. Em relação ao inibidor de C1 esterase, utiliza o medicamento em ambiente domiciliar, com aplicação realizada pelo marido, que é profissional de saúde. Considerou que o grande aspecto positivo e distintivo do inibidor de C1 esterase é o fato de ser indicado para uso em crianças e gestantes. Além disso, o seu tempo de resposta é mais rápido e alcança conforto quase imediato em relação às crises abdominais.

**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 inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano para tratamento de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH). Para essa recomendação, a Conitec considerou que a interpretação dos resultados da avaliação econômica poderia ser comprometida pelo uso do desfecho QALY, dado que o evento em questão é de natureza aguda e de curto prazo; ; que o custo de tratamento anual e impacto orçamentário incremental são elevados; e que, embora haja benefício de uso por gestantes (conforme orientação médica), outros aspectos de implementação e de âmbito da assistência farmacêutica deveriam ser profundamente discutidos antes de uma recomendação favorável à incorporação. O comitê solicitou a apresentação de informações adicionais no retorno da consulta pública: o uso do desfecho de "morte evitada" na avaliação econômica e o levantamento da experiência de outros serviços no tratamento de AEH.

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

## 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 com 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, angiopoetina 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 por 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, os edemas afetam desde as extremidades, face, tronco, trato gastrointestinal, regiões geniturinárias e/ou vias aéreas superiores. 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 se instalar 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 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). Em torno de 50% dos pacientes de AEH têm pelo menos um episódio de crise laríngea durante a vida. A frequência é maior entre os 11 e 45 anos de idade, e considerada 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 até os 15 anos de idade em 75% dos pacientes com deficiência do inibidor de C1-esterase. 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

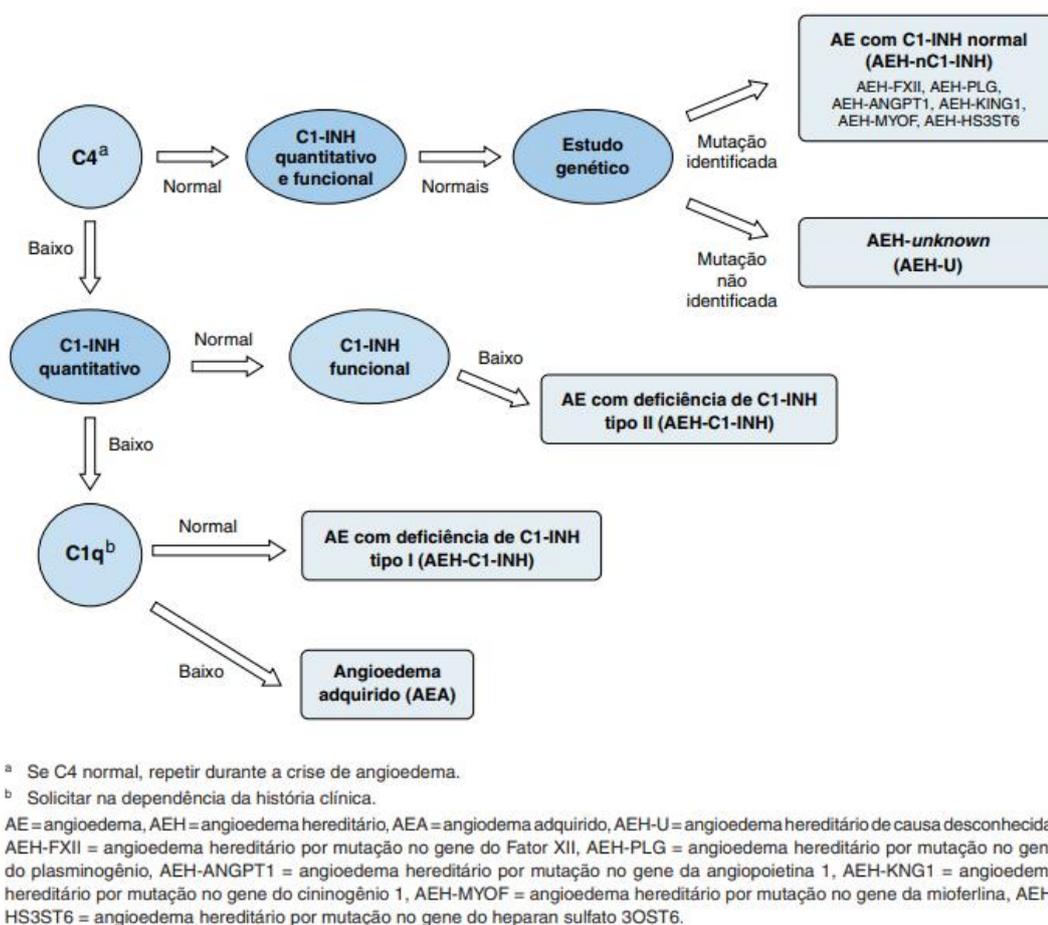
O AEH é uma doença de herança autossômica dominante, com uma probabilidade de 50% do filho nascer com a doença se a mãe ou o pai tiver a condição. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de AEH publicado em 2015, o diagnóstico é realizado através do exame clínico (anamnese, exame físico e quadro clínico) e laboratorial

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

(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).



**Figura 1.** Algoritmo do diagnóstico do Angioedema Hereditário.

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

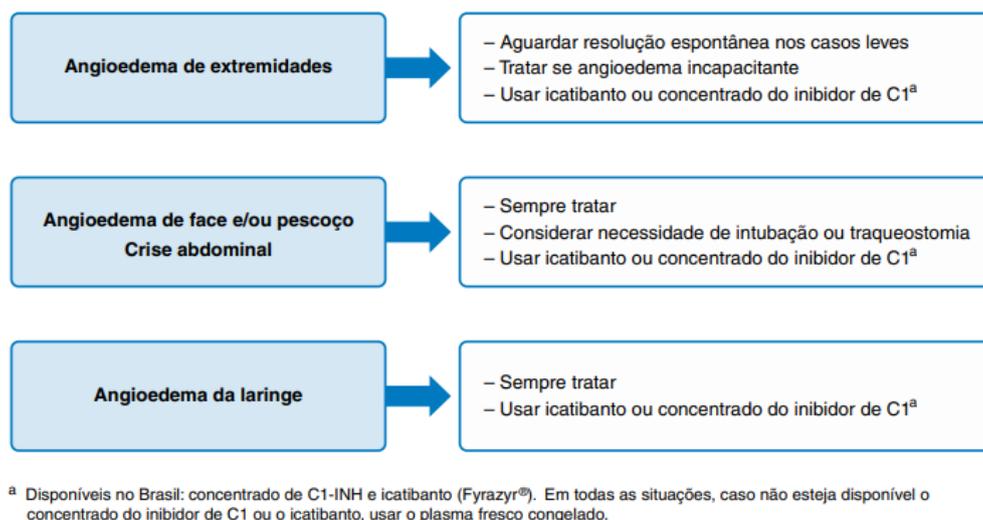
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

### 4.3. Tratamento recomendado

O AEH não tem cura, contudo há alternativas 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 as 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). 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, bem como a Diretriz Brasileira de AEH, preconizam o uso do plasma fresco congelado apenas se outros medicamentos já aprovados para o tratamento das crises de AEH não estiverem disponíveis. 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 (3,1). 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



**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 medicamentos 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 (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 (8,9), 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 (8). O

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

Beriner<sup>®</sup> é indicado para uso adulto e pediátrico (8), o icatibanto pode ser utilizado por adultos e crianças acima de 2 anos (9) e o Cinryze a partir dos 6 anos (10).

## 5. TECNOLOGIA

O inibidor de C1 esterase (C1-INH) é uma glicoproteína plasmática com peso molecular de 105 kD, sendo 40% correspondente às cadeias de carboidrato. É um componente normal do plasma humano, e pertence ao sistema inibidor de serino-proteases (serpinas), assim como as proteínas antitrombina III, alfa-2-antiplasmina, alfa-1-antitripsina dentre outras. A sua concentração no plasma humano varia em torno de 240 mg/L, podendo ser encontrada também na placenta, nas células do fígado, nos monócitos e nas plaquetas (8).

O concentrado de inibidor de C1-esterase derivado do plasma (pdC1-INH) para uso IV é eficaz e seguro no tratamento de todas as formas de crises de AEH por deficiência do C1-INH em crianças acima de 2 anos de idade, adolescentes, adultos, e é a terapia de escolha na abordagem das crises durante a gestação, parto, pós-parto e amamentação (7).

Há dois pdC1-INH aprovados pela ANVISA para o tratamento de crises de AEH, porém apenas o Beriner<sup>®</sup> está aprovado para uso a partir de 2 anos de idade (Quadro 1) (8). O Beriner<sup>®</sup> é um concentrado de inibidor de C1 esterase (C1-INH) preparado a partir de plasma humano, purificado, pasteurizado e liofilizado, indicado para administração IV na dose de 20 UI/kg em pacientes acima de 2 anos de idade, independente da gravidade da crise (8). O efeito terapêutico no AEH é produzido pela reposição da atividade deficiente do inibidor de C1 esterase (8).

Beriner<sup>®</sup> é aprovado para uso domiciliar via IV em autoadministração ou administrado por um cuidador. A decisão sobre o uso de tratamento domiciliar por um paciente deve ser feita pelo médico que acompanha o caso, que deve assegurar que um treinamento apropriado seja fornecido ao paciente. Atualização periódica do treinamento para a aplicação IV deverá ser realizada para garantir o manuseio adequado contínuo (8).

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano
<b>Nome comercial</b>	Beriner <sup>®</sup>
<b>Apresentação</b>	embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 10 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 10 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).
<b>Detentor do registro</b>	CSL Boehringer
<b>Fabricante</b>	CSL Boehringer
<b>Indicação aprovada na</b>	Tratamento de episódios agudos de Angioedema Hereditário tipo I e II

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

<b>Anvisa</b>	
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento sintomático de crises agudas de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos de idade ou mais. E terapia de escolha na abordagem das crises em gestantes.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose recomendada para população adulta e pediátrica é de 20 UI/kg de peso corporal, administração intravenosa.
<b>Contraindicações</b>	O medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes do produto.

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

### Cuidados e Precauções

Reações de hipersensibilidade graves podem ocorrer com o uso de Berinert®. Adrenalina deve estar imediatamente disponível para o tratamento de reações de hipersensibilidade agudas graves. Os sinais e sintomas dessas reações incluem erupção cutânea, urticária generalizada, aperto no peito, chiado, hipotensão e / ou anafilaxia durante ou após a administração do medicamento. Uma vez que as reações de hipersensibilidade podem apresentar sintomas similares às crises de AEH, os métodos de tratamento devem ser cuidadosamente considerados. As medidas terapêuticas dependem do tipo e da gravidade dos efeitos indesejáveis. Os pacientes com edema da laringe exigem um acompanhamento cuidadoso especial com pronto tratamento de emergência (8).

Eventos trombóticos têm sido relatados após o tratamento de AEH, para a dose recomendada de C1-INH. Os pacientes que apresentam fatores de risco conhecidos para eventos trombóticos devem ser monitorados de perto. O produto contém até 486 mg de sódio (aproximadamente 21 mmol) por 100 mL de solução, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes sob dieta de restrição de sódio (8).

### Eventos adversos

Pacientes que receberam Berinert® em estudos clínicos relataram que o aumento da intensidade da dor associada ao AEH foi a reação adversa de maior gravidade vivenciada por eles, e a mais comum foi disgeusia. Em estudo clínico controlado por placebo, as reações adversas graves emergentes do tratamento foram: edema laríngeo, crise facial com edema laríngeo, inchaço (ombro e peito), exacerbação do AEH e laringoespasma (8).

Relatos de eventos pós comercialização incluem reações de hipersensibilidade/anafiláticas, dor no local da injeção, vermelhidão no local da injeção, tremores e febre. Reações de hipersensibilidade associadas ao tratamento com Berinert® incluem desconforto peitoral, cianose, vertigem, dispnéia, rubor, dor de cabeça, hipertensão/hipotensão, náusea, erupção cutânea, choque, inchaço da face, síncope, taquicardia, urticária e chiado. Eventos tromboembólicos,

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

incluindo trombose da artéria basilar, microembolia pulmonar múltipla e trombose foram relatados após o tratamento de AEH com Berinert® na dose recomendada (8).

## 5.1. Preço da tecnologia

O Quadro 2 descreve o preço proposto pela fabricante do Berinert® (CSL Behring) na proposta submetida à Conitec em fevereiro de 2023, 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).

**Quadro 2.** Preço da tecnologia

Apresentação	Preço proposto pela fabricante*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>1</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>2</sup>
1 frasco-ampola contendo 500 UI de solução injetável	R\$ 1.908,67	R\$ 2.458,00	R\$ 2.326,58

\* Preço proposto pela fabricante (CSL Behring) na demanda externa, que corresponde a um desconto de 18% sobre o PMVG 18% à época da submissão (R\$ 2327,66).

<sup>1</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (11) para o Berinert®. Consulta em julho de 2023.

<sup>2</sup> 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) (12) para o Berinert®. Consulta em julho de 2023.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

**Pergunta:** o inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa é uma alternativa de tratamento das crises de angioedema hereditário em pacientes com dois anos ou mais de idade quando comparado ao plasma fresco congelado na redução do comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, tempo de melhora clínica, melhora da qualidade de vida, necessidade de tratamento de resgate, mortalidade e eventos adversos?

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

<b>População</b>	Pacientes com dois anos ou mais de idade com diagnóstico e crises de angioedema hereditário, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa

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

<b>Comparador</b>	Plasma fresco congelado
<b>Desfechos (<i>outcomes</i>)</b>	Redução de comparecimento a emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, tempo de melhora clínica, melhora da qualidade de vida, necessidade de tratamento de resgate, mortalidade, eventos adversos

Com base na pergunta PICO estabelecida, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Library; LILACS (via BVS). A busca foi realizada em 06 de agosto de 2022, sem restrição para comparadores, desfechos e tipos de estudo.

### **Elegibilidade**

O processo de elegibilidade foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes, utilizando a plataforma Rayyan. A primeira etapa consistiu na identificação e exclusão de duplicatas, seguida de triagem dos estudos por avaliação do título e resumo. Na segunda etapa, foi realizada a leitura do 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 estudos clínicos controlados que avaliassem o uso de pdC1-INH via IV no tratamento de crises em pacientes com dois anos ou mais com diagnóstico de AEH do tipo I ou II, desde que o tamanho amostral por grupo fosse maior ou igual a 10. Devido à escassez de evidências, também foram considerados elegíveis: (a) ensaios clínicos sem grupo comparador (braço único) ou comparados a placebo; (b) estudos observacionais, incluindo os que avaliaram autoadministração em terapia domiciliar.

### **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.

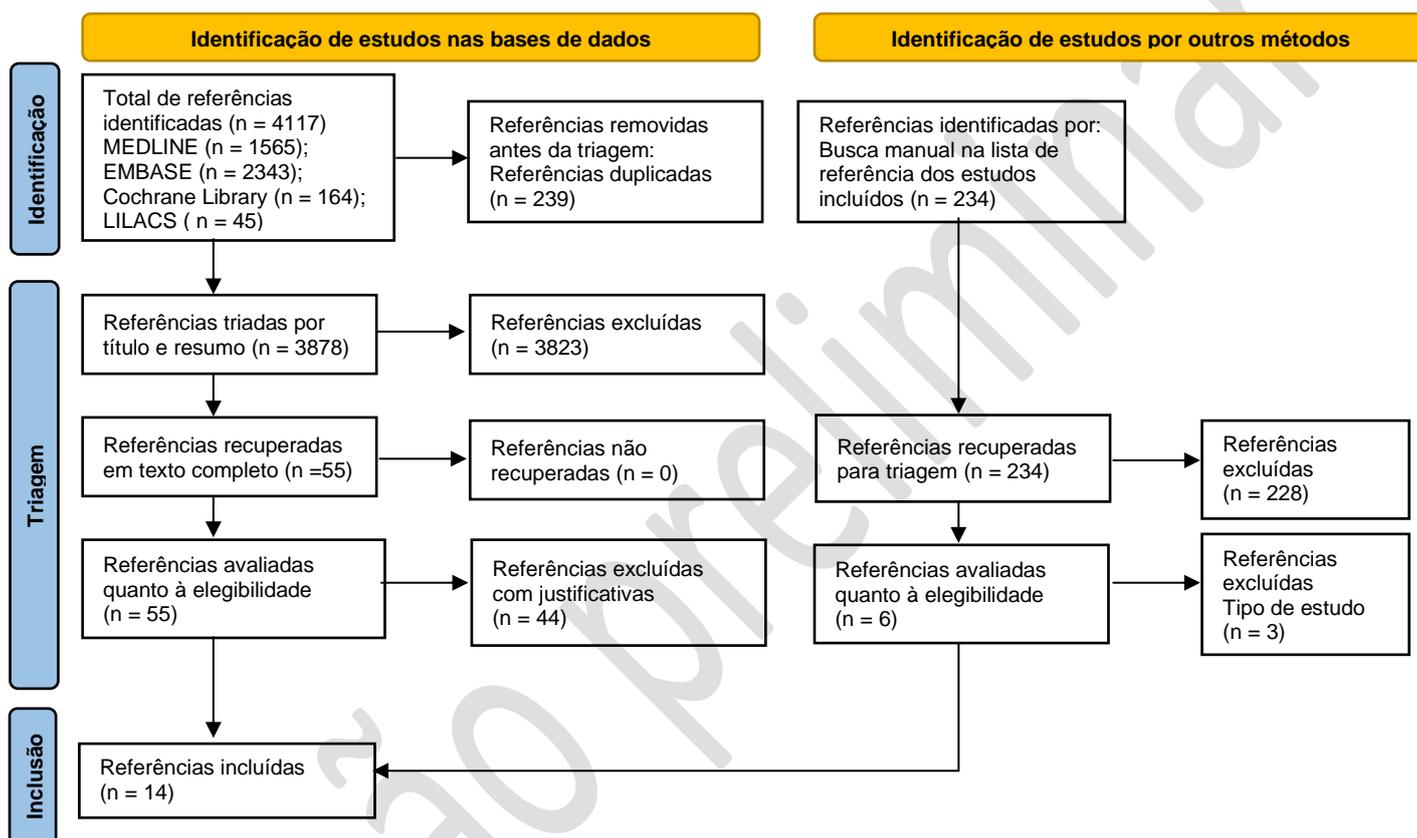
### **Seleção dos estudos**

Foram identificadas 4117 referências. Após a exclusão das duplicatas, e pelos critérios de elegibilidade aplicados ao título e resumo, restaram 55 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de triagem, aplicando-se os critérios de elegibilidade ao texto completo, 11 estudos foram selecionados. Buscas manuais nas listas de referências desses estudos foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados,

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

resultando na seleção adicional de três estudos. Um total de 14 publicações foram incluídas neste parecer técnico-científico, sendo quatro relatos de ensaios clínicos randomizados e duplo-cego; quatro relatos de ensaios clínicos abertos e de braço único; cinco estudos observacionais, dos quais quatro são referentes à terapia domiciliar; e um *survey*.

A Figura 3 resume o processo de seleção dos estudos.



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

Fonte: adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

## 6.1 Caracterização dos estudos

As principais características dos estudos incluídos estão descritas no Quadro 4. A população elegível nos estudos variou de pacientes pediátricos a adultos. Sete estudos avaliaram o medicamento Berinert® e nenhum dos ECR controlados utilizou plasma fresco congelado como tecnologia comparadora (13,17,19).

Ademais, quatro estudos observacionais avaliaram o efeito do tratamento com C1-INH via IV, de forma autoadministrada em terapia domiciliar (22-24,26). Tais estudos observacionais consideraram como comparador o controle histórico da população incluída, ou seja, dados da administração convencional do C1-INH baseado na aplicação

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

por profissional de saúde, em clínica ou hospital. Destaca-se ainda que, em todos esses estudos, os pacientes foram submetidos a treinamento por profissionais de saúde sobre aspectos gerais da terapia, armazenamento e reconstituição do medicamento, auto punção venosa e administração intravenosa.

**Quadro 4.** Caracterização dos estudos incluídos

Estudo (Autor, data)	Desenho de estudo	População	Tamanho amostral	Tipos de crises quanto ao local anatômico (gravidade)	Nome comercial	Dose e/ou esquema posológico
IMPACT 1 Craig et al., 2009 (13)	ECR duplo-cego	Indivíduos com pelo menos 6 anos de idade	39 <sub>C1-INH 10 U/kg</sub> X 42 <sub>placebo</sub>	Abdômen e face (moderado a grave)	Berinert®	10 U/kg peso corporal
			43 <sub>C1-INH 20 U/kg</sub> X 42 <sub>placebo</sub>			20 U/kg peso corporal
IMPACT 2 Craig et al., 2011 (14); Craig et al., 2010 (15); Wasserman et al., 2011 (16)	EC aberto, braço único	Indivíduos que participaram do IMPACT 1 e elegíveis para o IMPACT 2 com crise laríngea	57 <sub>C1-INH 20 U/kg</sub>	Periférico, laringe, abdômen ou face (leve a grave)	Berinert®	20 U/kg peso corporal
Kunschak et al., 1998 (17); Waytes et al., 1996 (18)	ECR duplo-cego	Indivíduos acima de 2 anos sem uso de terapia androgênica	18 <sub>C1-INH 25 U/kg</sub> X 18 <sub>placebo</sub>	Qualquer parte do corpo	-	25 U/kg peso corporal
Zuraw et al., 2010 (19)	ECR duplo-cego	Indivíduos com pelo menos 6 anos de idade	35 <sub>C1-INH 1.000 U</sub> X 33 <sub>placebo</sub>	Abdômen, face, genitália externa (moderado a grave)	Cinryze®	1000 U
Riedl et al., 2012 (20)	EC aberto, prospectivo, braço único. Extensão do estudo de Zuraw et al., 2010	Indivíduos pediátricos e adultos	101 <sub>C1-INH 1000 U</sub>	Laringe, trato gastrointestinal, face, trato geniturinário e extremidades (moderado a grave)	Cinryze®	1000 U

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

Estudo (Autor, data)	Desenho de estudo	População	Tamanho amostral	Tipos de crises quanto ao local anatômico (gravidade)	Nome comercial	Dose e/ou esquema posológico
Bewtra et al., 2012 (21)	Survey	Extensão IMPACT 2	18 <i>C1-INH 20 U/kg</i>	Periférico, laringe, abdômen ou face	Berinert®	20 U/kg peso corporal
Kreuz et al., 2012 (22)	Observacional retrospectivo (antes e depois)	Crianças e adolescentes que iniciaram terapia domiciliar	20 <i>terapia domiciliar x controle histórico</i>	Qualquer parte do corpo incluindo laringe	Berinert®	500 U ou 1000U
Petraroli et al., 2015 (23)	Observacional (antes e depois)	Indivíduos com mais de 11 anos de idade que iniciaram a terapia domiciliar	17 <i>terapia domiciliar x convencional</i>	Qualquer parte do corpo excluindo laringe	Berinert®	-
Zanichelli et al., 2018 (24)	Observacional prospectivo	Indivíduos ≥ 18 anos de idade que iniciaram a terapia domiciliar	15 <i>terapia domiciliar</i>	Periférico, abdômen, orofacial, geniturinário e laringe (leve a grave)	Berinert®	-
Bork et al., 2001 (25)	Observacional	Indivíduos ≥ 20 anos de idade	18 <i>C1-INH 500 U ou 1000UX</i> 24 não tratados	Laringe	Berinert®	500 U ou 1000 U
Levi et al., 2006 (26)	Observacional (antes e depois)	Indivíduos que iniciaram a terapia domiciliar	28 <i>terapia domiciliar X controle histórico</i>	Laringe, abdominal, orofacial, trato geniturinário e extremidades (leve a grave)	Cetor®	1000 U

## 6.2 Síntese dos resultados

### 6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Tempo de melhora clínica

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 completa dos sintomas.

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

Em geral, todos os estudos controlados encontraram tempo de início do alívio dos sintomas menor no tratamento com C1-INH quando comparados ao placebo (13,17,19). Resultado igual foi descrito no estudo observacional na comparação com indivíduos não tratados (25). Nos estudos de braço único, o tempo de início do alívio dos sintomas variou de 0,46 (0,17-497) a 0,75 (0,50-1,00) horas por paciente (14,20). O tempo máximo de 497 horas foi um valor imputado para um paciente atípico que teve um único ataque durante o estudo e que não teve o tempo para o início do alívio dos sintomas aferido (14).

Em todos os ECR, os pacientes tratados com C1-INH alcançaram melhora completa dos sintomas em tempo inferior aos pacientes tratados com placebo (13,17,19). No estudo de braço único, o tempo até a melhora completa dos sintomas foi de 15,48 (0,64-497,0) horas por paciente (14). O tempo máximo para resolução completa de 497 h ocorreu em um paciente, tratado para um único evento, cujo teste genético retrospectivo não confirmou o diagnóstico de AEH. Este valor também foi usado para imputações conservadoras de alguns valores ausentes (14).

Valores inferiores de tempo de alívio dos sintomas e de melhora completa dos sintomas também foram encontrados nos estudos observacionais de uso domiciliar de C1-INH em comparação com o controle histórico (22,23,26). O estudo Zanichelli et al. (24) obteve uma mediana de tempo até melhora completa dos sintomas de 6 (4–11) horas em pacientes em terapia domiciliar.

Importante ressaltar que nos estudos de Craig et al., 2009 (13), Craig et al., 2011 (14), Zuraw et al., 2010 (19), Riedl et al., 2012 (20), Bork et al., 2001 (25), Levi et al., 2006 (26), Zanichelli et al., 2018 (24), Kreuz et al., 2012 (22) e Petraroli et al., 2015 (23) não foram excluídos pacientes em terapia profilática de angioedema (androgênica ou antifibrinolítica). Apenas no estudo de Kunschak et al., 1998 (17) os pacientes não estavam recebendo terapia profilática antifibrinolítica ou androgênica.

Em alguns estudos, dados foram imputados na análise por intenção de tratar quando os resultados estavam ausentes ou se o paciente recebeu terapia de resgate antes do início do alívio dos sintomas (13,14,17).

### **Terapia de resgate**

Alguns estudos relataram a frequência de participantes que receberam terapia de resgate após a não obtenção de melhora dos sintomas em determinado período estabelecido, devido ao risco de agravamento do quadro. Analgésicos, antieméticos, C1-INH (sem mascaramento) ou plasma fresco foram considerados como terapia de resgate.

No IMPACT 1, 18,6% dos pacientes tratados com dose terapêutica do pdC1-INH receberam terapia de resgate (13). No IMPACT 2, seis pacientes (10,53%) receberam doses adicionais do pdC1-INH por relatarem piora dos sintomas após melhora sintomática inicial (considerado evento adverso) ou por sentirem que a crise não foi resolvida com rapidez suficiente (14).

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

No estudo de Kunschak et al., 1998 (17), nenhum paciente inicialmente tratado com o C1-INH de forma mascarada necessitou de terapia de resgate, enquanto no grupo controle 49 de 57 crises (85,96%) necessitaram de tratamento adicional com C1-INH. Já no estudo conduzido por Rield et al., 2012 (20), 30,9% das crises foram tratadas com uma segunda dose do pdC1-INH após 60 minutos da primeira infusão, por não ter sido relatado alívio dos sintomas pelos participantes.

No estudo de Zuraw et al., 2010 (19), 65,7% dos participantes do grupo intervenção e 84,8% do grupo controle não relataram melhora ou ausência dos sintomas após 60 minutos da administração da terapia e receberam uma segunda dose do mesmo medicamento do grupo correspondente (C1-INH ou placebo).

### Qualidade de vida

Bewtra et al., 2012 (21) relataram o possível efeito do tratamento com C1-INH na qualidade de vida relacionada à saúde (do inglês, *health-related quality of life* – HRQoL) de pacientes com crises agudas incluídos no estudo IMPACT 2. Dezoito participantes responderam a 60 questionários SF-12 trimestrais, sendo que treze (46,4%) realizaram avaliações por um trimestre. Os escores médios variaram de 44,8 a 93,2 da amostra total e de 70,6 a 82,7 entre os quatro participantes com maior número de crises tratadas. A média por domínio considerando mais de dez trimestres foram: 51,1 (45,4-53,6) em capacidade funcional; 47,1 (41,4-52,6) em aspectos físicos; 45,5 (39,6-50,2) em dor; 52,8 (47,4-59,8) em estado geral de saúde; 51,2 (46,1-54,5) em vitalidade; 45,5 (39,3-53,2) em aspectos sociais; 49,8 (44,9-52,9) em aspectos emocionais; 50,2 (43,6-56,7) em saúde mental (21).

Já no estudo Zanichelli et al., 2010 (24), a qualidade de vida dos pacientes em uso domiciliar do pdC1-INH (autoadministração IV) foi avaliada através do questionário *Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults* (HAE-QoL) na linha de base, após 6 e 12 meses do início do estudo. O questionário HAE-QoL avalia o funcionamento físico e saúde (4 itens, pontuação variando de 4 a 23), estigma relacionado à doença (3 itens, pontuação variando de 3 a 15), papel emocional e funcionamento social (4 itens, pontuação variando de 4 a 20), preocupação com a prole (2 itens, pontuação variando de 2 a 10), controle percebido sobre a doença (4 itens, pontuação variando de 4 a 20), saúde mental (4 itens, pontuação variando de 4 a 24) e dificuldades de tratamento (4 itens, pontuação variando de 4 a 23). A média da pontuação do HAE-QoL foi de 88,6 (24,4) na linha de base, de 95,1 (24) após 6 meses e de 94 (27,6) após 12 meses. Apesar do aumento nas pontuações com a terapia domiciliar, a diferença não foi estatisticamente significativa (24).

### Redução de comparecimento à emergência

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

Dois estudos observacionais relataram a redução da hospitalização com o uso domiciliar de C1-INH (autoadministração IV) (22,23). No estudo de Zanichelli et al. (24) foi relatado uma procura anual ao serviço de emergência ou a um profissional de saúde em 8% (15/187) das crises tratadas por autoadministração de C1-INH.

## Outros desfechos

Não foram encontradas evidências para os desfechos redução do tempo de internação em terapia intensiva e mortalidade.

### 6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### Eventos adversos

Nos ECR, a frequência de eventos adversos totais e possivelmente relacionados ao tratamento foi maior no grupo tratado com placebo em relação ao grupo tratado com o C1-INH (12,24). Exceto no estudo de Kunschak et al., 1998 (17), em que quatro pacientes (22,22%) relataram evento adverso após a infusão de C1-INH, enquanto no grupo controle, apenas um paciente (5,55%) apresentou evento adverso. Nos estudos de braço único, a frequência de evento adverso variou de 41% a 43,9% (14,20). A maioria dos eventos adversos relatados pelos participantes que receberam C1-INH foram náusea, dor abdominal, disgeusia, dor de cabeça, sinusite e nasofaringite.

Nos estudos observacionais com C1-INH em terapia domiciliar, nenhum evento adverso foi relatado por Kreuz et al., 2012 (22) e Petraroli et al., 2015 (23). No estudo de Zanichelli et al., 2018 (24), houve relato de algum evento adverso em 22% das crises tratadas por autoadministração IV. Os únicos sinais ou sintomas considerados fortes relacionados ao local da infusão foram inchaço e dor.

### 6.2.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foram identificados estudos que avaliaram o uso do C1-INH tanto por administração hospitalar, realizada por profissional de saúde, quanto por autoadministração IV, realizada em domicílio. No entanto, desfechos como redução do tempo de internação em terapia intensiva e mortalidade não foram avaliados nos estudos disponíveis na literatura. Tampouco consideraram como terapia de controle o plasma fresco congelado, atual terapia disponível no SUS para tratamento das crises agudas de AEH. Embora a avaliação da mortalidade não tenha sido planejada nos estudos, nenhum estudo avaliado reportou morte após a administração do C1-INH.

Os resultados demonstraram tempo inferior de início do alívio dos sintomas, bem como de melhora completa das crises de AEH com a administração IV do C1-INH em ambiente hospitalar a partir do autorrelato dos participantes

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

(13,14,25,17,19,20). Em relação a necessidade de terapia de resgate ou de nova administração do C1-INH, os estudos apresentaram avaliação heterogênea, variando os resultados entre aquele em que nenhum paciente necessitou de nova administração (17) até estudos que demonstraram menores frequências de terapia de resgate quando comparados ao placebo (13,19). Um estudo avaliou o impacto da administração do C1-INH na qualidade de vida, demonstrando escores médios próximos à faixa considerada normal da população geral dos Estados Unidos (21).

Resultados semelhantes de melhora clínica foram encontrados em pacientes em terapia domiciliar (22,23,26). No entanto, ressalta-se que em tais estudos observacionais, os participantes tiveram treinamento sobre reconstituição do medicamento, auto punção venosa e administração intravenosa com supervisão de profissionais de saúde, sendo incluídos apenas aqueles que se sentiram capazes de desempenhar a técnica. Além de não terem braço controle com o uso de plasma fresco ou congelado, os estudos foram comparados apenas com o registro histórico das administrações anteriores em ambiente hospitalar, estando sujeito a viés de confusão e seleção de participantes. Alguns estudos também relataram menor hospitalização ou dias de hospitalização com o uso da terapia domiciliar quando comparado ao controle histórico (22,23). Apesar do aumento da pontuação na qualidade de vida com a terapia domiciliar, a diferença não foi estatisticamente significativa em relação aos tempos de 6 e 12 meses após início do estudo (24).

A maioria dos eventos adversos relatados pelos participantes que receberam C1-INH em ambiente hospitalar foram náusea, dor abdominal, disgeusia, dor de cabeça, sinusite e nasofaringite, sem risco à vida. Apenas um estudo relatou evento adverso nas crises tratadas por autoadministração IV, sendo inchaço e dor no local da infusão os sinais ou sintomas considerados (24). No entanto, estudos de pós-comercialização são necessários para identificar melhor o perfil de segurança do medicamento, principalmente para avaliar a autoadministração IV.

### 6.3 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 não randomizados (Quadro 5).

Os ECR apresentaram risco de viés alto e com algumas preocupações, devido principalmente à ausência de relato do processo de ocultação da randomização e ausência de protocolo. No estudo de Kunschak et al., 1998 (17), suspeita-se de que a mensuração do desfecho possa ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção.

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

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral		
Craig et al., 2009 (12)	BERINERT	Placebo	Tempo de melhora clínica	!	+	+	+	+	!	+	Baixo risco
Craig et al., 2009 (12)	BERINERT	Placebo	Eventos adversos	!	+	+	+	!	!	!	Algumas preocupações
Craig et al., 2009 (12)	BERINERT	Placebo	Terapia de resgate	!	+	+	+	+	!	-	Alto risco
Kunschak et al., 1998 (22)	-	Placebo	Tempo de melhora clínica	+	+	+	-	!	-		
Kunschak et al., 1998 (22)	-	Placebo	Eventos adversos	+	+	+	+	!	!	D1	Processo de randomização
Kunschak et al., 1998 (22)	-	Placebo	Terapia de resgate	+	+	+	-	!	-	D2	Desvios da intervenção pretendida
Zuraw et al., 2010 (24)	CINRYZE	Placebo	Tempo de melhora clínica	!	+	+	+	+	!	D3	Dados de resultado ausentes
Zuraw et al., 2010 (24)	CINRYZE	Placebo	Eventos adversos	!	+	+	+	+	!	D4	Mensuração do desfecho
Zuraw et al., 2010 (24)	CINRYZE	Placebo	Terapia de resgate	!	+	+	+	+	!	D5	Seleção de resultado reportado

**Figura 4.** Avaliação da qualidade metodológica dos estudos controlados randomizados, por desfecho, segundo a ferramenta RoB 2.

Nos estudos não randomizados que avaliaram a administração hospitalar do C1-INH, em geral, todos os desfechos apresentaram risco de viés de grave a crítico, principalmente devido ao viés por confundimento (os estudos não possuem comparadores correspondentes e a maioria não utilizou métodos de análises apropriados para controlar confundidores na linha de base e acompanhamento) e viés de mensuração do desfecho (os desfechos foram avaliados pelos próprios participantes do estudo por meio de autorrelato, com ausência de mascaramento para a intervenção). Na avaliação dos estudos observacionais do tratamento domiciliar com C1-INH também se encontrou um risco crítico de viés, devido principalmente ao viés de confusão (ausência de grupo controle), viés de seleção dos participantes (inclusão no estudo apenas após o início da intervenção), e viés de mensuração dos desfechos (realizada por auto relato e não mascarada).

**Quadro 5.** Avaliação da qualidade metodológica dos estudos não randomizados e estudos observacionais, considerando os desfechos de interesse, segundo a ferramenta ROBINS-I.

Estudo	Desfecho	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção dos participantes	Domínio 3 Classificação da intervenção	Domínio 4 Desvio de intervenção planejada	Domínio 5 Dados faltantes	Domínio 6 Mensuração do desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
<b>Administração hospitalar</b>									
IMPACT 2 (14)	Tempo de melhora clínica	Grave	Baixo	Baixo	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Grave
IMPACT 2 (14)	Eventos adversos	Crítico	Baixo	Baixo	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico

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

Estudo	Desfecho	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção dos participan tes	Domínio 3 Classificação da intervenção	Domínio 4 Desvio de intervenção planejada	Domínio 5 Dados faltantes	Domínio 6 Mensuração do desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
Riedl et al., 2012 (20)	Tempo de melhora clínica	Crítico	Baixo	Baixo	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico
Riedl et al., 2012 (20)	Eventos adversos	Crítico	Baixo	Baixo	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico
Bewtra et al., 2012 (21)	Qualidade e de vida	Crítico	Baixo	Baixo	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico
<b>Terapia domiciliar</b>									
Kreuz et al., 2012 (22)	Tempo de melhora clínica	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico
Kreuz et al., 2012 (22)	Redução de comparecimento à emergência	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Kreuz et al., 2012 (22)	Eventos adversos	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Nenhuma informação	Grave	Baixo	Crítico
Petraroli et al., 2015 (23)	Tempo de melhora clínica	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico
Petraroli et al., 2015 (23)	Redução de comparecimento à emergência	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Petraroli et al., 2015 (23)	Eventos adversos	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Nenhuma informação	Grave	Baixo	Crítico
Levi et al., 2006 (26)	Tempo de melhora clínica	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico
Zanichelli et al., 2018 (24)	Tempo de melhora clínica	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Moderado	Grave	Baixo	Crítico
Zanichelli et al., 2018 (24)	Redução de comparecimento à emergência	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Moderado	Moderado	Baixo	Crítico
Zanichelli et al., 2018 (24)	Eventos adversos	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico

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

Estudo	Desfecho	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção dos participan tes	Domínio 3 Classificação da intervenção	Domínio 4 Desvio de intervenção planejada	Domínio 5 Dados faltantes	Domínio 6 Mensuração do desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
Zanichelli et al., 2018 (24)	Qualidade de vida	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Bork et al., 2001 (25)	Tempo de melhora clínica	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico

#### 6.4 Avaliação da certeza da evidência

A confiança no conjunto de evidências foi avaliada empregando-se a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Foram incluídos nesta análise os desfechos identificados nos estudos que abordaram a administração hospitalar e a terapia domiciliar IV, para qualquer tempo de seguimento. Para todos os desfechos a certeza da evidência foi considerada muito baixa. Uma análise completa está disponível no Quadro 6.

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

**Quadro 6. Avaliação da confiança na evidência – GRADE.**

Avaliação da certeza das evidências							Impacto	Certeza geral de evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
<b>Tempo até o início do alívio dos sintomas (avaliado para: administração hospitalar)</b>									
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	Os ERC encontraram menor tempo até o início do alívio dos sintomas no tratamento com inibidor C1-esterase quando comparado ao placebo: <b>Craig et al., 2009</b> (13): 0,5 h <i>versus</i> 1,50 h. <b>Kunschak et al., 1998</b> (17): 7,62 h <i>versus</i> placebo de 15,35 h. <b>Zuraw et al., 2010</b> (19): 2 h <i>versus</i> 4 h (p=0,02)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
<b>Terapia de resgate (avaliado para: administração hospitalar)</b>									
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	muito grave <sup>d</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	<b>Craig et al., 2009</b> (13): 18,6% dos pacientes tratados receberam terapia de resgate. <b>Kunschak et al., 1998</b> (17): nenhum paciente inicialmente tratado com o inibidor de C1-esterase de forma mascarada necessitou de terapia de resgate, enquanto no grupo controle, em 49 de 57 crises (85,96%) necessitaram de tratamento adicional com o inibidor de C1-esterase. <b>Zuraw et al., 2010</b> (19): 65,7% dos participantes do grupo intervenção e 84,8% do grupo controle receberam terapia de resgate.	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
<b>Eventos Adversos (avaliado para: administração hospitalar)</b>									
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	<b>Craig et al., 2009</b> (13): 19,6% dos participantes do grupo tratado com a dose terapêutica do inibidor de C1-esterase e 43,9% do grupo controle experimentaram evento adverso em 4 horas após o início do tratamento. <b>Zuraw et al., 2010</b> (19): 17% dos pacientes em uso de inibidor de C1-esterase e 20% dos que utilizaram placebo apresentaram eventos adversos. <b>Kunschak et al., 1998</b> (17): 22,22% dos pacientes relataram evento adverso após a infusão com inibidor de C1-esterase e 5,55% do grupo placebo.	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
<b>Qualidade de vida (avaliado para: administração hospitalar)</b>									
1	estudo observacional	muito grave <sup>f</sup>	não grave	grave <sup>f</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	<b>Bewtra et al., 2012</b> (21): os escores médios variaram de 44,8 a 93,2 da amostra total e de 70,6 a 82,7 entre os quatro participantes com maior número de crises tratadas. A média por domínio considerando mais de dez trimestres foram: 51,1 (45,4-53,6) em capacidade funcional; 47,1 (41,4-52,6) em aspectos físicos; 45,5 (39,6-50,2) em dor; 52,8 (47,4-59,8) em estado geral de saúde; 51,2 (46,1-54,5) em	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

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

Avaliação da certeza das evidências							Impacto	Certeza geral de evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							vitalidade; 45,5 (39,3-53,2) em aspectos sociais; 49,8 (44,9-52,9) em aspectos emocionais; 50,2 (43,6-56,7) em saúde mental.		

**Tempo até o início do alívio dos sintomas (avaliado para: terapia domiciliar)**

2	estudo observacional	muito grave <sup>g</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	Os estudos observacionais encontraram menor tempo até o início do alívio dos sintomas no tratamento com inibidor C1-esterase por autoadministração intravenosa quando comparado ao controle histórico (administração hospitalar): <b>Kreuz et al., 2012</b> (22): 40 minutos <i>versus</i> 60 minutos. <b>Petraroli et al., 2015</b> (23): 54 (0,5) minutos <i>versus</i> 84 (1,1) minutos.	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---	---------------------	---------

**Redução de comparecimento à emergência (avaliado para: terapia domiciliar)**

3	estudo observacional	grave <sup>g</sup>	não grave	grave <sup>b,h</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	Os estudos observacionais encontraram menor comparecimento à emergência ou admissão hospitalar no tratamento com inibidor C1-esterase por autoadministração intravenosa quando comparado ao controle histórico (administração hospitalar): <b>Kreuz et al., 2012</b> (22): 0,11±0,46 <i>versus</i> 3,8±12,15 (p = 0,008) dias de hospitalização no ano. <b>Petraroli et al., 2015</b> (23): 2,1±3,9 vs 16,8±19,2 (p=0,003) hospitalizações no ano. <b>Zanichelli et al., 2018</b> (24): 8% (15/187) das crises tratadas procuraram atendimento de emergência ou um profissional de saúde em um ano, comparado à 100% dos tratamentos no controle histórico.	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	-----------	----------------------	--------------------	--------	---	---------------------	------------

**Evento adverso (avaliado para: terapia domiciliar)**

3	estudo observacional	grave <sup>g</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	Somente no estudo de <b>Zanichelli et al., 2018</b> (24) foi encontrado 22% de eventos adversos relacionados ao total das crises de angioedema hereditário. Demais estudos não relataram eventos adversos na autoadministração intravenosa (22,23)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	--	---------------------	------------

**Qualidade de vida (avaliado para: terapia domiciliar)**

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

Avaliação da certeza das evidências							Impacto	Certeza geral de evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	estudo observacional	grave <sup>g</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	A pontuação no <i>Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults</i> (HAE-QoL) foi de 88,6 (24,4) na linha de base, de 95,1 (24) após 6 meses e de 94 (27,6) após 12 meses. Apesar do aumento nas pontuações com a terapia domiciliar, a diferença não foi estatisticamente significativa (24).	⊕○○○ Muito baixa	

a. Incerteza referente ao processo de randomização, o qual não está descrito nos estudos. No estudo de Kunschak et al., 1998 (17) suspeitou-se que a mensuração do desfecho pudesse ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção.

b. Nenhum dos estudos utilizou como comparador o plasma fresco congelado. c. Tamanho amostral pequeno e incerteza do tamanho do efeito devido a necessidade de nova dose ou de terapia de resgate em alguns estudos, o que ampliou o intervalo de confiança. d. A mensuração do desfecho variou de forma importante entre os estudos. e. Tamanho amostral pequeno. f. Ausência de comparador. g. Ausência de comparador, avaliação retrospectiva apenas com os pacientes já treinados para o uso da intervenção e avaliação subjetiva e não mascarada do desfecho. h. Os estudos de Kreuz et al., 2012 (22) e Petraroli et al., 2015 (23) avaliaram hospitalização, sem distinguir as visitas à emergência.

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

## 6.5 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 de pacientes a partir de seis anos de idade 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 disponível. Os desfechos incluíram:

Desfechos primários: tempo para alívio dos sintomas.

Desfechos secundários: redução/gerenciamento de sintomas, Segurança (por exemplo, anafilaxia, dor de cabeça, sintomas gastrointestinais, eventos tromboembólicos, aumento da dor associada a crises de AEH)

O uso desse tipo de desfecho tem sido amplamente relatado na literatura científica para a avaliação de terapias de AEH. Os desfechos foram apresentados nos estudos de Waytes et al.,1986, Kunschak, et al.,1998 e outros estudos subsequentes resumidos por Frank et al., 2008 e é aceito pelas agências reguladoras dos Estados Unidos e na Europa.

**A questão de pesquisa definida pelo demandante externo foi:** “Em pacientes com AEH I e II, o inibidor de C1 esterase (Berinert®) é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento padrão?”

Para elaborar a revisão da literatura o demandante externo considerou apenas uma população a partir de seis anos de idade ou mais com angioedema hereditário Tipo I e Tipo II diferentemente do NATS elaborador da demanda interna. Os critérios para comparador do inibidor de C1 esterase utilizado no dossiê foi uso de qualquer comparador disponível, visto que não há tratamento específico no SUS, pois o PFC é recomendado apenas em risco de asfixia no PCDT de AEH vigente.

Foram considerados para inclusão apenas ensaios clínicos randomizados (ECR). Não foram feitas restrições para data de publicação, idioma, fase do ensaio clínico ou mínimo para número de participantes ou tempo de acompanhamento.

### Busca por Evidências

O demandante externo no seu dossiê realizou as buscas eletrônicas em dezembro de 2022 nas seguintes plataformas: PubMed e Cochrane Library.

Na construção das estratégias de busca, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH específicos para cada base de dados relacionados a doença “Angioedema Hereditário” (MESH: Angioedemas, Hereditary; e ao tratamento com C1 esterase. As sintaxes utilizadas pelo demandante externo foram adequadas para os objetivos da revisão. A reprodução da estratégia de busca utilizada pelos autores obteve os mesmos resultados, demonstrando a

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

ausência de risco significativo de não-inclusão de estudos mais recentes. O demandante não realizou buscas na base Embase e Lilacs nem referiu busca manual em outras bases de dados.

#### Elegibilidade e Seleção dos Estudos:

A extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do software Microsoft Office Excel®. Foram recuperadas 942 publicações nas bases de dados consultadas, restando 940 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 935 registros foram considerados irrelevantes. Após a leitura dos cinco estudos selecionados, dois preencheram os critérios de elegibilidade. O resumo dos estudos está disponível no dossiê do demandante.

#### Síntese dos Resultados:

Em relação à demanda externa, a revisão sistemática realizada avaliou o uso de inibidor da C1 esterase para o tratamento de crises agudas de AEH a partir de seis anos de idade. Os dois estudos que preencheram os critérios de elegibilidade foram IMPACT 1 e IMPACT 2. O estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trial 1 [IMPACT 1]) com 125 pacientes adultos e pediátricos (faixa etária, 6-72 anos) com tipo I ou AEH tipo II com crises faciais ou abdominais foram randomizados para receber placebo ou pdC1-INH em 10 ou 20 UI/kg por infusão IV. Os resultados mostraram que o tempo médio para o início do alívio foi significativamente menor com pdC1-INH 20 UI/kg em comparação com placebo (0,5 vs. 1,5 h;  $P = 0,0025$ ). A redução no tempo para o início do alívio foi maior para crises graves (0,5 vs. 13,5 h). O tempo médio para a resolução completa dos sintomas também foi significativamente menor com pdC1-INH 20 UI/kg vs. placebo (4,9 vs. 7,8 h;  $P = 0,0237$ ). Os eventos adversos que ocorreram em mais de um paciente tratado com pdC1-INH 20 UI/kg foram náusea, dor abdominal e disgeusia; a maioria desses sintomas estava relacionada à doença subjacente. O IMPACT2 foi um estudo de extensão aberto do IMPACT1. Este estudo avaliou a eficácia e a segurança a longo prazo de 20 UI/kg de pdC1-INH no tratamento de crises sucessivas de AEH em qualquer local do corpo. Os pacientes estiveram no estudo por uma duração média de 24 meses (intervalo: 0-51 meses), período durante o qual receberam concentrado de C1-INH para uma média de 7 crises (intervalo: 1-184 crises). A mediana do tempo até o início do alívio dos sintomas foi de 0,46 h. O tempo médio individual para o início do alívio dos sintomas foi menos de uma hora em 89,5% dos pacientes. O tempo médio para o início do alívio na análise por paciente foi de 0,46 h e foi semelhante para as crises em todos os locais (0,39-0,48 h). O tempo médio para a resolução completa dos sintomas foi de 5,8 horas para crises laríngeas, 12,8 horas para crises abdominais, 22,7 horas para crises periféricas e 26,6 horas para crises faciais. Maiores detalhes estão disponíveis no dossiê do demandante externo. Esses resultados corroboram com os avaliados pelos elaboradores da demanda interna, porém, o Nats elaborador incluiu estudos observacionais e com pacientes a partir de dois anos de idade resultando em uma análise mais ampla e detalhada sobre o uso do inibidor da C1 esterase nas crises de AEH.

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

### Avaliação do Risco de Viés:

O demandante externo avaliou o estudo IMPACT 1. Para desfechos de eficácia, as avaliações resultaram em ‘algumas preocupações’ quanto ao risco de viés geral devido à: i) ausência de citação de um protocolo registrado a priori para avaliação de potencial medição de resultados.

### Avaliação da certeza de evidência:

O demandante externo também realizou, em seu dossiê, avaliação da certeza da evidência pelo GRADE. Para desfechos primários a qualidade foi ‘modera’. A qualidade da evidência para os desfechos reportados foi reduzida porque os intervalos da mediana do tempo para alívio dos sintomas foi muito amplo. Detalhes da avaliação estão disponíveis no dossiê do demandante.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação Econômica

Para avaliar os aspectos econômicos envolvidos na incorporação do pdC1-INH via IV 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 (27). As características do modelo construído são mencionadas no Quadro 7.

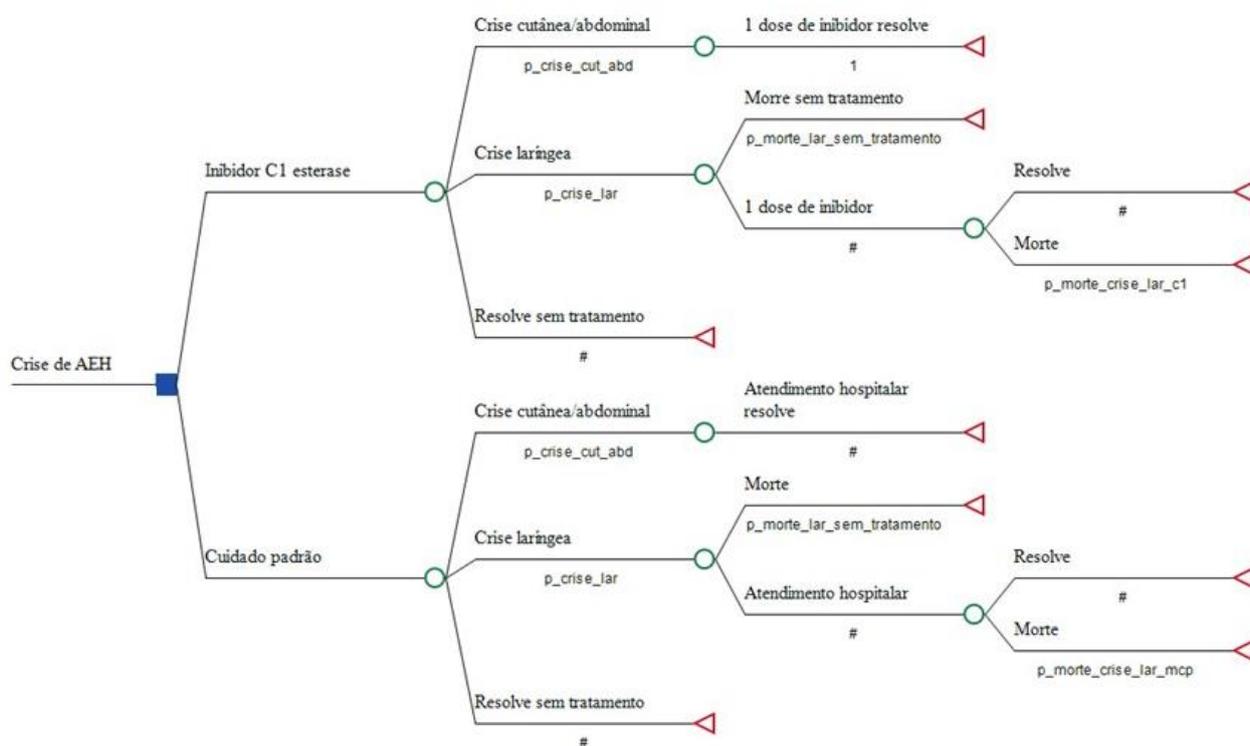
**Quadro 7.** Características do modelo de análise de custo-utilidade do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa no tratamento de crises de angioedema hereditário

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	Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa
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)

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

Estimativa de recursos e custos	Custos diretos relacionadas à tecnologia, consultas e procedimentos
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	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.



**Figura 5.** Árvore de decisão para o modelo de custo-utilidade do uso de inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa para tratamento de crises de angioedema hereditário.

### Pressupostos

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 AEH. Uma vez que não há estudos clínicos de comparação direta entre o

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

pdC1-INH e o plasma fresco congelado, os principais dados para a árvore de decisão foram extraídos de estudos onde o comparador foi o placebo.

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, de acordo com a indicação de uso aprovada pelo FDA para o medicamento Berinert® (28). As crises ocorridas nas demais localidades do corpo foram consideradas crises leves, de recuperação espontânea sem tratamento com medicamentos específicos para AEH.

O uso de uma dose do inibidor foi considerado no tratamento de todos os tipos de crises do modelo, uma vez que na bula do Berinert® não consta informações sobre o uso de doses adicionais do medicamento para uma mesma crise.

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 frasco de 500UI do inibidor de C1-esterase é de R\$ 1.908,67, conforme proposta da empresa fabricante da tecnologia. Conforme a bula do medicamento, a dose recomendada é de 20 UI/kg, e o produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente, não podendo ser reaproveitado em outras aplicações. Para estimar a dose no cenário-base, e o número de frascos necessários, foi calculada a mediana de peso da população brasileira acima de 2 anos (54,65 kg) (29).

Os custos diretos considerados no modelo incluem os custos com aquisição do inibidor de C1-esterase e com o tratamento hospitalar das crises. Para o custo do tratamento com 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 (30).

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 Inibidor de C1 esterase foi considerada igual a zero, a partir do relato de que nenhum ataque laríngeo necessitou de intubação após ser tratado com o referido medicamento (20). Corroborando esse dado, a avaliação exclusiva das crises laríngeas

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

conduzida no estudo IMPACT 2 demonstrou melhora de todas as crises tratadas com uma dose de C1-INH (14).

- 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 (31). Um estudo brasileiro demonstrou que pacientes tratados com PFC para crises laríngeas podem evoluir para óbito (32)
- 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 (31). 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 as 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 inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano, o número de dias no ano com crise abdominal e laríngea foi calculado empregando o tempo médio descrito no estudo IMPACT 2 para resolução completa de uma crise abdominal e laríngea, de 12,75h e 5,79h respectivamente (14), multiplicados pelos números calculados de crises anual de cada tipo (34) 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 (34)
- 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.

### **Análise de sensibilidade**

As incertezas do modelo foram analisadas por meio de análise de sensibilidade determinística univariada, representada por diagrama de tornado, onde são delimitados valores mínimos e máximos para os parâmetros de custo e de utilidade, a fim de verificar quais deles influenciam na razão de custo-efetividade incremental do cenário base. 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**

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

O inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa, comparado ao cuidado padrão, no horizonte temporal de um ano, apresentou uma Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 9.625.501,47 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.

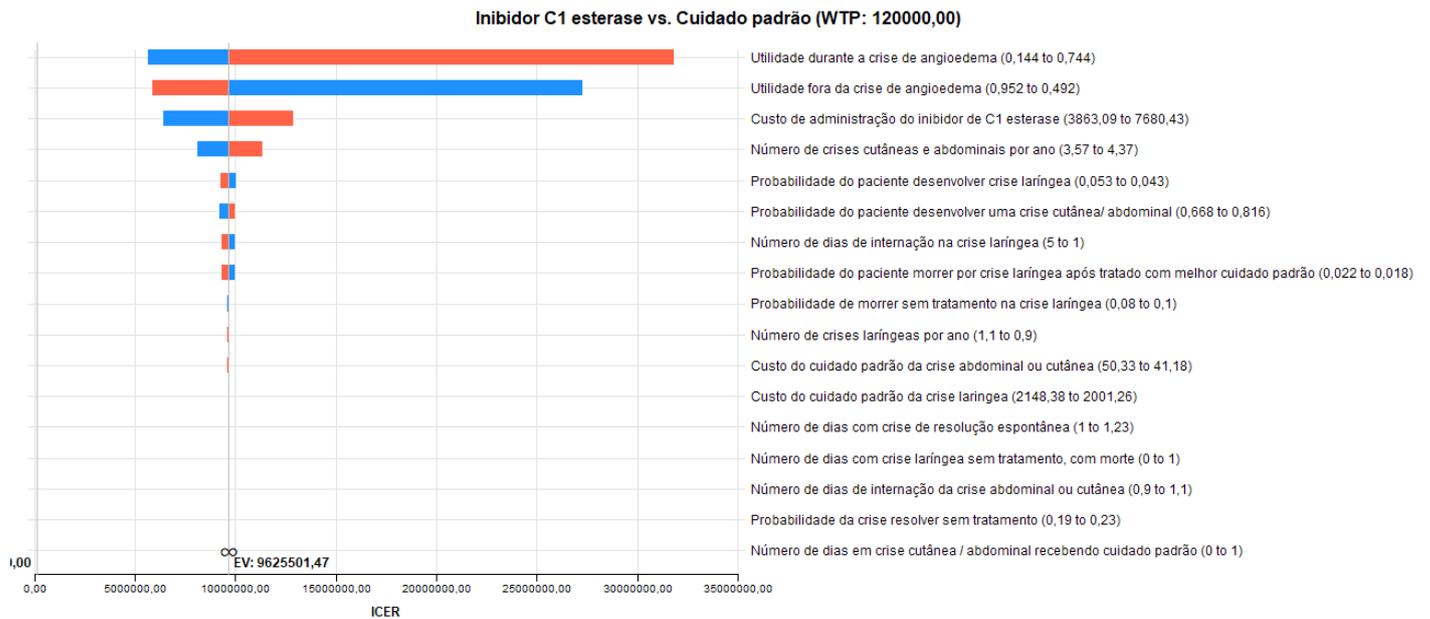
**Tabela 1.** Resultado da análise de custo-utilidade do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa comparado ao cuidado padrão, no horizonte temporal de 1 ano.

Estratégia	Custo do tratamento (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Utilidade	Utilidade incremental	RCUI (R\$/AVAQ)
Cuidado padrão	226,47		0,72		
Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa	17.254,21	17.027,75	0,72	0,00	9.625.501,47

Na análise conduzida, não foi observada utilidade incremental (AVAQ) com o uso do inibidor de C1 esterase 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 considerada (0,444 nas crises e 0,722 fora das crises), 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.

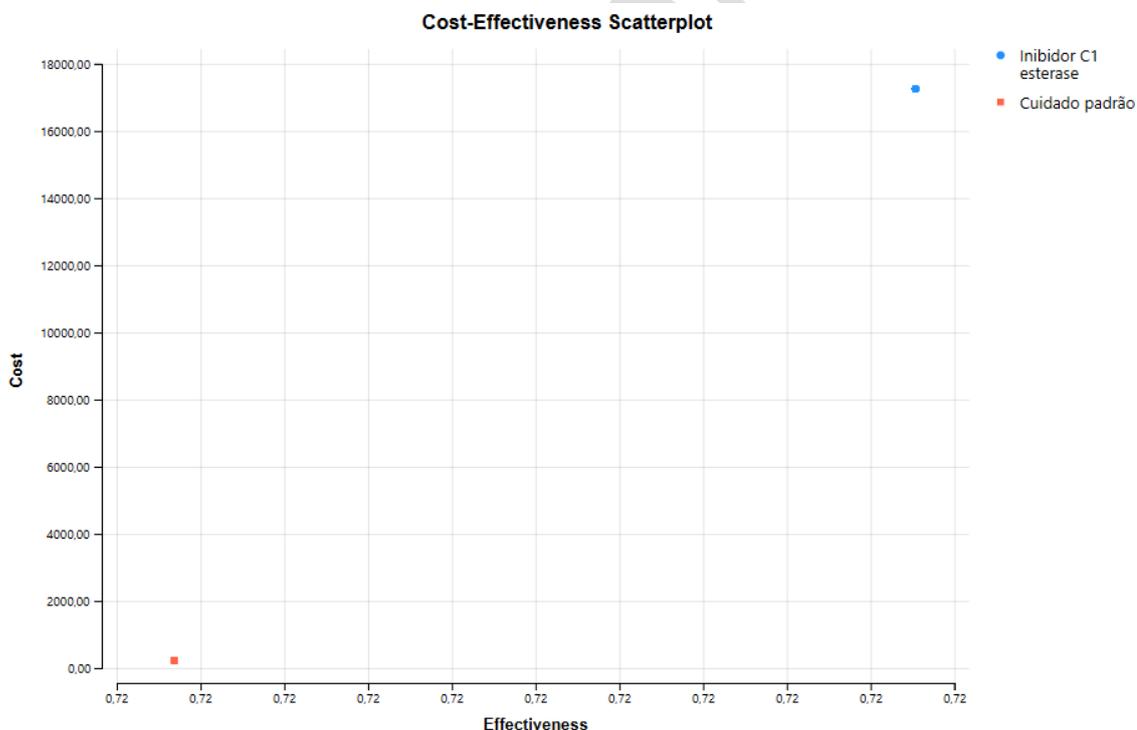
A análise de sensibilidade determinística é ilustrada na Figura 5. Observa-se que o principal parâmetro capaz de influenciar o resultado do caso base está relacionado à utilidade durante a crise de angioedema, cujo aumento impacta diretamente a RCUI. Em seguida, a utilidade fora da crise de angioedema impacta inversamente a RCUI (quanto maior o valor deste parâmetro, menor a RCUI).

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



**Figura 5.** Gráfico de Tornado da RCUI comparando inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa com cuidado padrão.

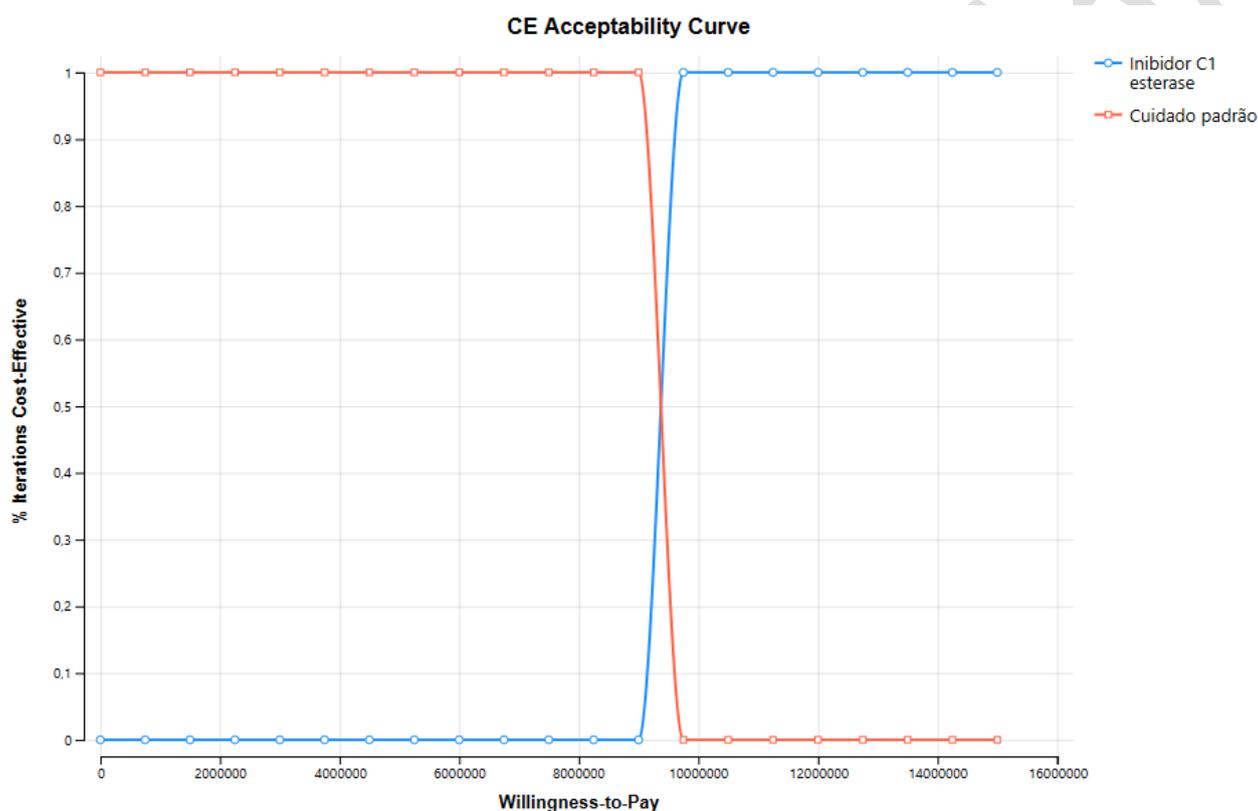
Na análise de sensibilidade probabilística, em 100% das simulações o inibidor de C1 esterase foi mais caro e igualmente efetivo em relação ao cuidado padrão (Figura 6).



**Figura 6.** Representação gráfica da análise de sensibilidade probabilística do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa versus cuidado padrão.

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

A curva de aceitabilidade (Figura 7) mostra que há a maior probabilidade do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa ser custo-efetivo, superando o cuidado padrão, quando o limiar de disposição a pagar é próximo a 10 milhões de reais. Até o limiar de cerca de 9 milhões de reais, o cuidado padrão tem maior 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 7.** Curva de aceitabilidade de inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa 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

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

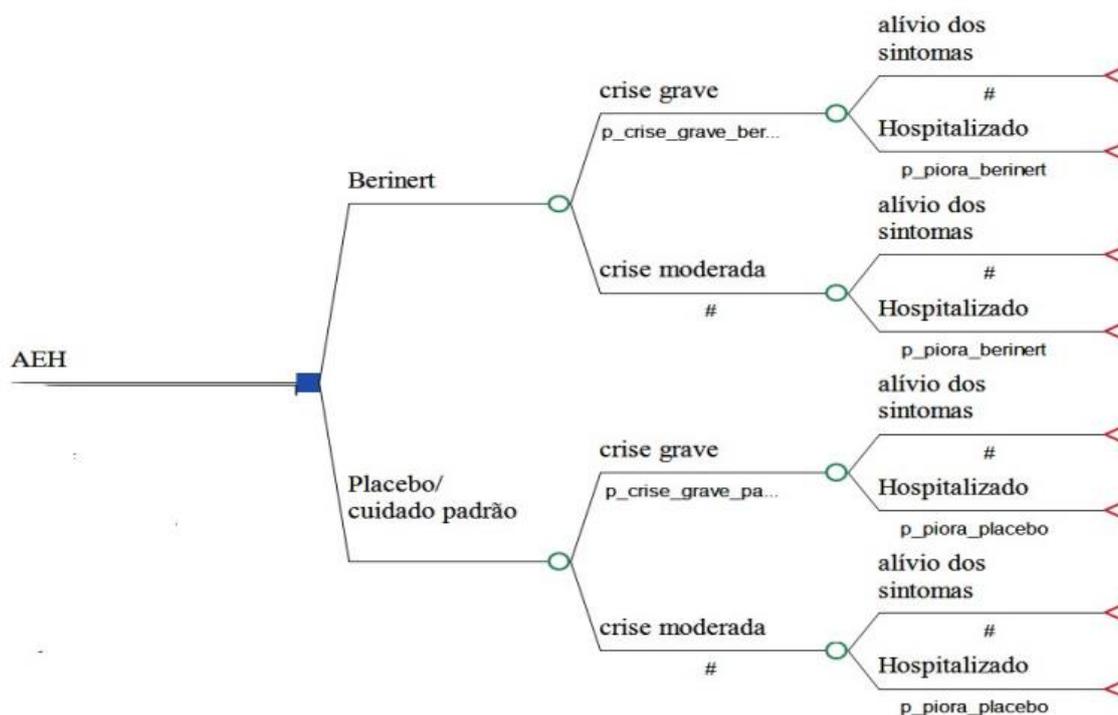
utilidades disponíveis e empregadas no modelo não terem origem da população brasileira, mas em literatura internacional.

### 7.1.1 Considerações sobre a Demanda Externa

O demandante externo também realizou uma análise de custo-utilidade (ACU) para avaliar a relação custo-efetividade do inibidor de C1 esterase no tratamento de crise aguda em pacientes com angioedema hereditário tipo I e II 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 seis anos de idade. O desfecho utilizado foi anos de vida ajustados por qualidade (QALY). Foi adotado um horizonte temporal de duração e alívio total das crises.

A árvore de decisão desenvolvida considerou a gravidade das crises como moderada ou grave para receber o inibidor da C1 esterase.



**Figura 8:** Árvore de decisão para análise de custo-utilidade elaborada pelo demandante externo

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

Os dados de utilidade foram retirados de estudos internacionais (Aygören-Pürsün. et al. (2016) e Bernstein, Jonathan A., et al (2020)) para três estados: utilidade no estado sem crise, utilidade no estado com crise moderada e utilidade no estado crise grave. Como a dose do Berinert® (inibidor da C1 esterase) é peso dependente, o custo considerado para o tratamento com o medicamento foi estimado pela mediana de peso de cada população (crianças e adolescentes e adultos). O peso por idade foi estimado de acordo com dados do IBGE. Os custos com o cuidado padrão nas crises seguiram o preconizado no PCDT de AEH. Maiores detalhes das fontes de dados estão disponíveis no dossiê do fabricante do Berinert®.

Na análise de custo-efetividade, considerando a mediana de peso da população total o demandante externo encontrou, o custo incremental com o uso do Berinert® de R\$ 4.377,00 com uma efetividade incremental de 0,13 QALY, obtendo uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 32.267,31. Para a população adulta, o custo incremental com o uso do Berinert® foi de R\$ 5.092,93, com uma efetividade incremental de 0,13 QALY, obtendo uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 37.890,62. Para a população pediátrica (de 6 a 17 anos), o custo incremental com o uso do Berinert® foi de R\$ 2.642,19, com uma efetividade incremental de 0,13 QALY, obtendo uma RCEI de apenas R\$ 19.657,54. Em todas as análises de sensibilidade o que mais impactou foi a utilidade para pacientes sem crise.

## 7.2 Análise de Impacto Orçamentário

O objetivo desta análise de impacto orçamentário (AIO) foi estimar os impactos financeiros da incorporação do inibidor de C1-esterase 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 inibidor de C1-esterase 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 laringeas (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 inibidor de C1-esterase 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.

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

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 (33). 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 (34).

**Tabela 2.** 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 $\geq 2$ anos	211.973.385	213.373.662	214.717.883	216.003.762	217.229.638	IBGE (35)
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, (5)
Número de crises por ano (5,35)	15.877	15.982	16.082	16.179	16.270	Calculado, (33)
<b>Número de crises laríngeas por ano (4,8%)</b>	762,087	767,121	771,954	776,577	780,984	Calculado, (34)
<b>Número de crises abdominais ou cutâneas (74,2%)</b>	11.780,590	11.858,412	11.933,118	12.004,582	12.072,711	Calculado, (34)

O custo do inibidor de C1-esterase foi aquele considerado na análise de custo-efetividade. Conforme a bula do medicamento, a dose recomendada é de 20 UI/kg, sendo o produto reconstituído utilizado imediatamente (8). Para estimar a dose no cenário-base, foi calculada a mediana de peso da população brasileira acima de 2 anos (54,65 kg) (Tabela 3) (29). Já na análise de sensibilidade, em um cenário mais conservador, considerou-se que 33% da população está abaixo de 19 anos (36) e utilizaria apenas 2 frascos, enquanto em um pior cenário, 33% da população utilizaria apenas 2 frascos e o restante utilizaria 4 frascos, considerando indivíduos que possam estar com excesso de peso.

**Tabela 3.** Peso e quantidade de frascos do inibidor de C1-esterase estimados para população brasileira acima de 2 anos

Idade	Peso*	Unidade internacional	Número de frasco
2 anos	13,9	278	1 FRASCO
3 anos	16	320	1 FRASCO
4 anos	18	360	1 FRASCO
5 anos	19,9	398	1 FRASCO

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

6 anos	22,2	444	1 FRASCO
7 anos	25,1	502	2 FRASCOS
8 anos	27,7	554	2 FRASCOS
9 anos	31,6	632	2 FRASCOS
10 anos	33,4	668	2 FRASCOS
11 anos	36,8	736	2 FRASCOS
12 anos	42	840	2 FRASCOS
13 anos	47,4	948	2 FRASCOS
14 anos	52,3	1046	3 FRASCOS
15 anos	57	1140	3 FRASCOS
16 anos	60,1	1202	3 FRASCOS
17 anos	63,1	1262	3 FRASCOS
18 anos	65,3	1306	3 FRASCOS
19 anos	65,9	1318	3 FRASCOS
20 a 24 anos	69,4	1388	3 FRASCOS
25 a 29 anos	72,7	1454	3 FRASCOS
30 a 34 anos	74,2	1484	3 FRASCOS
35 a 44 anos	74,6	1492	3 FRASCOS
45 a 54 anos	74,6	1492	3 FRASCOS
55 a 64 anos	73,1	1462	3 FRASCOS
65 a 74 anos	70,3	1406	3 FRASCOS
75 anos ou mais	66,8	1336	3 FRASCOS

\*Fonte: IBGE - Pesquisa de Orçamentos Familiares (Peso/idade em Kg)

Esta análise incluiu os custos com aquisição do medicamento e custos para tratamento das crises (Tabela 4). Não foi adotada taxa de desconto para custos, conforme orientam as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (37). Assumiu-se o pressuposto de que, se incorporada, a adesão à tecnologia seria lentamente incorporada à prática clínica, iniciando com 50% das crises elegíveis tratados com o medicamento em 2024, 60% em 2025, 70% em 2026, 80% em 2027 e 90% em 2028.

**Tabela 4.** Dados de custos aplicados ao modelo de impacto orçamentário.

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
<b>Cuidado padrão da crise laríngea</b>				
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

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

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Exames pré-transfusionais	R\$17,04	-	-	SIGTAP
Custo total de administração do PFC, por crise	R\$ 253,59	R\$ 155,51	R\$ 302,63	Calculado: 15 ml/Kg de PFC e volume médio de 200 ml/bolsa - mediana de peso é de 54,65 kg (5 bolsas), variando de 3 bolsas para menores de 19 anos (mediana de peso = 35,1kg) e de 6 frascos para o restante da população (mediana de peso = 72,9kg)
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
<b>Custo do cuidado padrão da crise laríngea</b>	<b>R\$ 2.099,34</b>	<b>R\$ 2.001,26</b>	<b>R\$ 2.148,38</b>	<b>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</b>
<b>Cuidado padrão da crise abdominal ou cutânea</b>				
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
<b>Custo do cuidado padrão da crise abdominal ou cutânea</b>	<b>R\$ 45,75</b>			<b>Calculado: média de atendimento de urgência em clínica médica e pediátrica</b>
<b>Cuidado da crise laríngea, abdominal ou cutânea com Inibidor de C1 esterase</b>				
Custo do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano - Berinert 500 UI PÓ	R\$ 1.908,67	-	-	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
LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS+ FA VD TRANS DIL X 10ML + DISP TRANSF C/ FILTRO + SER 10 ML + EQP + 2 COMPRESSAS + 1 CURATIVO				
Custo da dose recomendada do Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano, por crise	R\$ 5.726,01	R\$ 3.817,34	R\$ 7.634,68	Calculado: 20 UI/kg – mediana de peso é de 54,65 kg (3 frascos), variando de 2 frascos para menores de 19 anos e de 4 frascos para o restante da população
Custo da administração do inibidor C1 esterase	R\$ 5.771,76	R\$ 3.863,09	R\$ 7.680,43	Calculado: média de atendimento de urgência em clínica médica e pediátrica, custo da dose recomendada do Inibidor de C1 esterase

PFC: Plasma Fresco Congelado

Na Tabela 5 são apresentados os resultados dos custos anuais e incrementais dos cenários base e proposto. De acordo com os resultados, a incorporação do inibidor de C1-esterase resultaria, em um cenário de difusão lenta, num custo incremental de cerca de 35 milhões de reais no primeiro ano e em um acumulado maior que 253 milhões de reais em cinco anos.

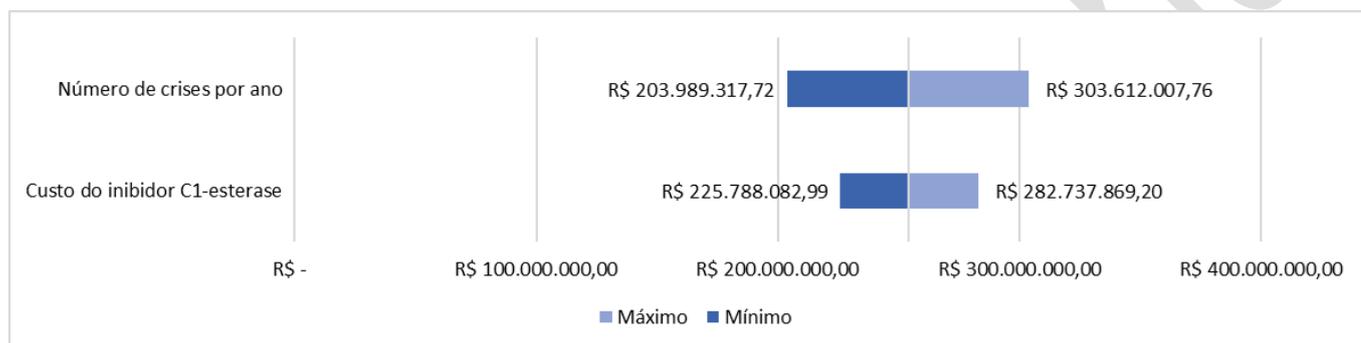
**Tabela 5.** Impacto orçamentário da incorporação do inibidor de C1-esterase (Berinert®) para o tratamento das crises laringeas, abdominais ou cutâneas no SUS.

Ano	Cenário base		Cenário proposto		Impacto orçamentário
	Cuidado Padrão	Inibidor C1-esterase	Cuidado Padrão	Inibidor C1-esterase	
2024	R\$ 2.138.778,42	R\$ -	R\$ 1.069.389,21	R\$ 36.196.629,82	R\$ 35.127.240,61
2025	R\$ 2.152.907,00	R\$ -	R\$ 861.162,80	R\$ 43.722.889,77	R\$ 42.861.726,97
2026	R\$ 2.166.469,98	R\$ -	R\$ 649.940,99	R\$ 51.331.393,40	R\$ 50.681.452,41
2027	R\$ 2.179.444,30	R\$ -	R\$ 435.888,86	R\$ 59.015.772,85	R\$ 58.579.883,99
2028	R\$ 2.191.813,20	R\$ -	R\$ 219.181,32	R\$ 66.769.540,08	R\$ 66.550.358,76

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

Ano	Cenário base		Cenário proposto		Impacto orçamentário
	Cuidado Padrão	Inibidor C1-esterase	Cuidado Padrão	Inibidor C1-esterase	
<b>Total - 5 anos</b>	R\$ 10.829.412,89	R\$ -	R\$ 3.235.563,18	R\$ 257.036.225,92	<b>R\$ 253.800.662,74</b>

A análise de sensibilidade demonstrou que o número de crises por ano tem um grande impacto no modelo (Figura 8). Já a quantidade de frascos do inibidor de C1-esterase também impactou o modelo, aumentando o custo incremental, com o aumento de peso dos pacientes tratados.



**Figura 8.** Gráfico de tornado com resultados da análise de sensibilidade

### 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.

#### 7.2.1 Considerações sobre a Demanda Externa

O demandante externo elaborou sua análise de impacto orçamentário somente para a população acima de seis anos de idade com angioedema hereditário. Algumas premissas adotadas pelo demandante foram diferenciadas em relação ao NATS que elaborou a demanda externa. O demandante externo considerou a eficácia do tratamento observada assumida para durar todo o horizonte de tempo analisado; a proporção de gravidade das crises foi assumida como sendo a mesma ao longo do horizonte temporal analisado; presumiu-se que não haveria mudança de tratamento durante o horizonte analisado. Além disso a proporção de crises anuais (26,9 anual) por paciente foi muito maior que a considerada pelo NATS elaborador da demanda interna. Os pacientes foram especificados por idade e peso e as crises foram divididas

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

em moderadas e graves e não por localização da crise. Da mesma forma que o NATS elaborador da demanda interna, o demandante externo optou pelo cenário epidemiológico. O custo do tratamento das crises com inibidor da C1 esterase e melhores cuidados foi derivado do modelo de custo-efetividade elaborado pela empresa proponente da demanda externa. O market-share adotado pela empresa foi considerado de 4% a cada ano. Esse valor é muito baixo considerando que a incorporação do medicamento proposto passaria a ser a única opção de tratamento para crises agudas de AEH com sua eficácia e segurança comprovada.

Na análise de impacto orçamentário, para a população total o impacto orçamentário incremental no primeiro ano de incorporação do medicamento seria cerca de R\$ 17,3 milhões a R\$ 89,9 milhões no quinto ano, com impacto incremental em 5 anos de R\$ 266.135.188. Para a população pediátrica e adolescente o impacto incremental em 5 anos foi de R\$ 27.074.468 e da população adulta: R\$ 239.060.721. Os detalhes da AIO está disponível no dossiê do demandante externo. As incertezas relacionadas ao número de pacientes elegíveis juntamente com a taxa de market-share proposta são as maiores fragilidades dessa análise.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>1</sup>, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>2</sup>, *Medical Services Advisory Committee (MSAC)*<sup>3</sup> e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*<sup>4</sup>.

A agência do Governo Australiano para avaliação de serviços médicos MSAC recomendou a inclusão do concentrado de inibidor de esterase C1 na Lista Nacional de Produtos e Serviços para o tratamento de ataques agudos de AEH tipo I ou II, mediante análise de eficácia, efetividade, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do inibidor em comparação ao medicamento icatibanto (38).

Nas demais agências pesquisadas não foram identificadas avaliações ou recomendações para o uso do medicamento Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano no tratamento de AEH.

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

<sup>3</sup> Disponível em <http://msac.gov.au/>

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

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

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™ (39,40), a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de episódios agudos de angioedema hereditário tipo I e II em pacientes acima de seis anos de idade. 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) (41), *European Medicines Agency* (EMA) (42) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (43). 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 angioedema hereditário tipo I e II em pessoas acima de 2 anos de idade (Quadro 8).

**Quadro 8.** Medicamentos potenciais para o tratamento de angioedema hereditário tipo I e II em pessoas maiores de dois anos de idade.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para AEH
Conestate alfa	Inibição da serina protease	Endovenosa	-	EMA: registrado (2020) (36) FDA: registrado (2014) <sup>d</sup> (37)
Sebetralstate	Inibição da calicreína plasmática	Oral (300 ou 600mg)	2,3 <sup>b</sup>	Anvisa (35), EMA (36) e FDA (37): Sem registro
Deucricitibanto	Antagoniza o receptor de bradicinina B2	Oral, gel em cápsulas	3 <sup>b</sup>	Anvisa (35), EMA (36) e FDA (37): Sem registro

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics (40); [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (39); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (42); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) (41) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (43). Atualizado em 29/05/2023.

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

<sup>a</sup> Completo

<sup>b</sup> Recrutando

<sup>c</sup> Ativo, ainda não recrutando

<sup>d</sup> Para adolescentes (maiores de 12 anos de idade)

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

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

(40). É de uso endovenoso, com dose peso dependente (42). O produto foi registrado na UE para a população pediátrica com idade igual ou superior a dois anos em 2020 (42), enquanto nos EUA a aprovação é para maiores de 12 anos de idade desde o ano de 2014.

Sebetralstate é um inibidor de caliceína plasmática proposto para uso oral, nas doses de 300 ou 600mg, que está sendo estudado em ensaios de fase 3 (NCT05505916, NCT05511922, NCT05259917) iniciados em 2022, que estão recrutando, e incluem, respectivamente, 150, 12 e 114 participantes 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 era para o ano de 2023. A tecnologia recebeu a designação de droga órfã pela FDA e EMA, nos anos de 2021 e 2022, respectivamente (43,42).

Deucrictibanto 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 o ano de 2024. A tecnologia recebeu a designação de droga órfã pela FDA em 2022 (43).

## 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 genitourinárias 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 Inibidor de C1-esterase derivado do plasma humano (pdC1-INH), em administração intravenosa (IV), 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. Seu efeito terapêutico é produzido pela reposição da atividade deficiente do C1-INH, e está aprovado para uso domiciliar em autoadministração ou administrado por um cuidador.

Em uma revisão sistemática abrangente sobre a eficácia e segurança de pdC1-INH via IV no tratamento de AEH tipo I e II em pacientes a partir de dois anos de idade, foram localizadas quatorze publicações, sendo quatro relatos de ensaios clínicos randomizados duplo-cego, quatro relatos de ensaios clínicos abertos de braço único, cinco estudos observacionais, sendo quatro referentes à terapia domiciliar e um *survey*, todos com risco de viés alto ou com algumas preocupações.

Apesar da heterogeneidade dos desenhos, medidas e tipos de controle, os estudos relatam menor tempo de resolução inicial e completa das crises, tanto em administração hospitalar quanto em terapia domiciliar. Foi observada

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

melhora da qualidade de vida dos pacientes, no entanto sem diferenças estatísticas significativas. A terapia domiciliar demonstrou ser uma alternativa para a redução da necessidade de comparecimento à emergência e de admissão hospitalar, quando comparada à administração convencional por um profissional de saúde em ambiente hospitalar. Para essa alternativa, os pacientes sempre foram treinados em relação à reconstituição e preparo do medicamento, auto punção e administração intravenosa. Tais aspectos são importantes de serem considerados na implementação da tecnologia. A respeito de eventos adversos, o C1-INH demonstrou segurança adequada independente do ambiente onde foi administrado. Para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada muito baixa.

Mesmo com limitações, a análise econômica demonstrou que, no horizonte temporal de 1 ano, o inibidor de C1 esterase apresenta uma Razão de custo-utilidade incremental de R\$ 9.625.501,47 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 cerca de 35 milhões de reais no primeiro ano e em um acumulado maior que 253 milhões de reais em cinco anos.

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 Inibidor de C1-esterase derivado do plasma humano (pdC1-INH) é uma opção segura com eficácia aceitável, podendo ser administrado em terapia domiciliar ou por um profissional de saúde em ambiente hospitalar. No entanto, não foi possível identificar se o efeito se sustentaria para os diferentes tipos de crises de modo a evitar a necessidade de atendimento hospitalar de emergência ou evitar a morte, já que esses desfechos não foram investigados pela evidência.

## 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 12 de 2023 foi aberta durante o período de 17 a 27 de abril do mesmo ano, com 224 pessoas inscritas. Os representantes titular e suplente foram definidos por sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real.

No relato da perspectiva do paciente, a representante titular informou que possui angioedema hereditário por herança paterna. As primeiras crises apareceram aos 18 anos, no final da década de 1990. Recebeu o diagnóstico em 2003, após o diagnóstico de uma tia. Desde então, passou a utilizar o ácido épsilon-aminocaproico para profilaxia. Posteriormente, após as crises se tornarem mais frequentes, utilizou o ácido tranexâmico para prevenção das crises a partir de 2005.

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

Em 2008, iniciou tratamento no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) do Rio de Janeiro, onde recebeu prescrição de uso do oxandrolona para prevenção. Com o medicamento, passou um tempo significativo sem apresentar episódios de crise. Anteriormente, em 2007, após o falecimento de uma tia por evolução de edema na glote, suas crises aconteciam semanal ou quinzenalmente. Mencionou que no HUCFF é atendida por uma especialista prescritora que entrega uma cartilha informando o passo a passo do que fazer durante as crises e ensina a usar o medicamento, contribuindo para melhora da qualidade de vida e segurança dos pacientes.

Para o controle das crises, a participante já utilizou o acetato de icatibanto, inibidor de C1 esterase e plasma fresco. Recorreu ao plasma fresco para controle de crises abdominais, mas avaliou que a tecnologia exige um longo período para aplicação e a resposta é lenta, demandando internação. Relatou um episódio de crise no braço, que estava engessado, em que passou mais de um dia esperando leito no hospital para receber o plasma. Assim, avaliou ser arriscado recorrer ao plasma em casos de crises agudas, como edema na glote. Todas as vezes em que acessou o plasma fresco foi pela rede privada de saúde.

O acesso ao acetato de icatibanto ocorreu após resposta de uma solicitação judicial. Recebeu nove doses, duas em 2013, uma em setembro de 2014, três em outubro do mesmo ano e três em 2015. A prescrição dos pedidos foi de três unidades, sendo uma para cada crise. No período da solicitação, as crises ocorriam duas vezes ao ano. Realizou as aplicações subcutâneas em ambiente domiciliar, sempre em contato com a médica responsável para informar os locais e evolução dos inchaços e receber a confirmação sobre a aplicação do medicamento. Consegue realizar a autoaplicação e considera o procedimento tranquilo, mas relatou sentir dor local.

Avaliou o medicamento excelente no controle das crises, uma vez que a evolução do edema é interrompida e alcança a regressão completa em poucas horas. Mencionou que se sente mais segura e confortável com disposição do medicamento em domicílio, mas considera que deve ser utilizado com parcimônia. Informou que os prescritores indicam o uso do medicamento em qualquer nível de crise para que ela não se expanda. Entretanto, por ser um medicamento de alto custo, o utiliza em último caso, apenas em situações de generalização. Antes de solicitar à justiça, buscou informações para utilizar o medicamento, participou de encontros com pacientes, recebeu orientações da indústria farmacêutica do icatibanto e conversou com a médica responsável por seu tratamento.

Em 2018, a participante teve uma gestação interrompida por aborto espontâneo. No momento, percebeu que não possuía um medicamento indicado para a gravidez. Embora desejasse engravidar, sentia medo ao ouvir relatos de outras pacientes, como uma que passou os nove meses da gestação internada e outra que teve a gestão interrompida em estado avançado. Assim, ao conversar com a médica responsável por seu tratamento, recebeu a prescrição do inibidor de C1 esterase para controle das crises, sem associação a nenhum outro medicamento para uso profilático.

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

Acessou o medicamento após solicitação judicial. A recomendação de uso foi de quatro ampolas por crise, considerando o seu peso corporal. Conseguiu 16 doses em 2022, o que equivale a quatro crises. Em relação ao uso, relatou ter dificuldades para realizar a aplicação intravenosa. Utiliza o medicamento em ambiente domiciliar, com aplicação realizada por seu esposo, que é profissional de saúde. Já recebeu aplicação em ambiente hospitalar, mas julgou como um processo complicado em decorrência do desconhecimento da doença e falta de manejo com o medicamento por parte dos profissionais de saúde.

Para a representante, o grande aspecto positivo e distintivo do inibidor de C1 esterase é o fato de ser indicado para crianças e gestantes. Além disso, o seu tempo de resposta é mais rápido comparado ao acetato de icatibanto, com conforto quase imediato em relação às crises abdominais. Por isso, considerou que consegue realizar as atividades diárias após o uso, melhorando significativamente a qualidade de vida, ao contrário do plasma fresco, que demanda internação. Atualmente as crises ocorrem entre a média de três meses ou dois meses e meio, com o uso do oxandrolona para prevenção.

## 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 inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano para tratamento de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH). Para essa recomendação, a Conitec considerou que a interpretação dos resultados da avaliação econômica poderia ser comprometida pelo uso do desfecho QALY, dado que o evento em questão é de natureza aguda e de curto prazo; que o custo de tratamento anual e impacto orçamentário incremental são elevados; e que, embora haja benefício de uso por gestantes (conforme orientação médica), outros aspectos de implementação e de âmbito da assistência farmacêutica deveriam ser profundamente discutidos antes de uma recomendação favorável à incorporação. O comitê solicitou a apresentação de informações adicionais no retorno da consulta pública: o uso do desfecho de "morte evitada" na avaliação econômica e o levantamento da experiência de outros serviços no tratamento de AEH.

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

### 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):170-196.
8. CSL Behring. [BULA PROFISSIONAL] BERINERT®. 2019. Disponível em: <https://labeling.cslbehring.com/pi/br/berinert/pt/berinert-bula-prof-saude.pdf>. Acesso em: 13 de outubro de 2022.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [BULA PROFISSIONAL] FIRAZYR®. 2021.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [BULA PROFISSIONAL] CINRYZE®. 2023.
11. CMED. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de preços de medicamentos. 2022.
12. Ministério da Saúde (Brasil). Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>. Acesso em: 13 de outubro de 2022.
13. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*. 2009 Out; 124(4):801-808.
14. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy, RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011 Set 2;66(12):1604-1611.
15. Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Schneider L, Packer F, Yang WH, Keinecke HO, Kiessling PC. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol*. 2010 Nov;30(6):823-9.

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

16. Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Hurewitz D, Craig TJ, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Prospective study of C1 esterase inhibitor in the treatment of successive acute abdominal and facial hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011 Jan;106(1):62-8.
17. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, Schwarz HP. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion.* 1998 Jun;38(6):540-9.
18. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996 Jun 20;334(25):1630-4.
19. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, Patel P, Bernstein JA, Friedman RA, Wilkinson R, Tanner D, Kohler G, Gunther G, Levy R, McClellan J, Redhead J, Guss D, Heyman E, Blumenstein BA, Kalfus I, Frank MM. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010 Aug 5;363(6):513-22.
20. Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R, Busse PJ, Fitts D, Kalfus I. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 Jan;108(1):49-53
21. Bewtra AK, Levy RJ, Jacobson KW, Wasserman RL, Machnig T, Craig TJ. C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema attacks: prospective patient assessments of health-related quality of life. *Allergy Asthma Proc.* 2012 Sep-Oct;33(5):427-31.
22. Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion.* 2012 Jan;52(1):100-7.
23. Petraroli A, Squeglia V, Di Paola N, Barbarino A, Bova M, Spanò R, Marone G, Triggiani M. Home Therapy with Plasma-Derived C1 Inhibitor: A Strategy to Improve Clinical Outcomes and Costs in Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(4):259-66.
24. Zanichelli A, Azin G M, Cristina F, Vacchini R, & Caballero T. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. *Orphanet journal of rare diseases.* 2018; 13(1), 1-8.
25. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med.* 2001 Mar 12;161(5):714-8.
26. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Apr;117(4):904-8.
27. 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.
28. U.S. Food and Drug Administration (FDA). CSL Behring. [BULA PROFISSIONAL] Package Insert - BERINERT®. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/77803/download>. Acesso em: 13 de outubro de 2022

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

29. 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
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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
35. 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>. Acesso em: 07 de julho 2023
36. Fundação ABRINQ. Proporção de crianças e adolescentes sobre a população total. Disponível em: <https://observatoriocrianca.org.br/cenario-infancia/temas/populacao/574-proporcao-de-criancas-e-adolescentes-sobre-a-populacao-total?filters=1,1893>. Acesso em: 08 de julho de 2023
37. 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.
38. Australian Government. Medical Services Advisory Committee. Public Summary Document. Application No. 1394 – C1 Esterase Inhibitor concentrate for hereditary angioedema. 2015. Disponível em: <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1394-public>
39. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

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

40. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
41. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
42. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
43. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

Versão preliminar

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

## ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

### Parecer Técnico-Científico

**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 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 inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano (pdC1-INH) via intravenosa (IV) no tratamento de crises de angioedema hereditário (AEH) em pacientes com dois anos ou mais de idade, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). 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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Para a realização desta análise, foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa:** o inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa é uma alternativa de tratamento das crises de angioedema hereditário em pacientes dois anos ou mais de idade quando comparado ao plasma fresco congelado na redução do comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, tempo de melhora clínica, melhora da qualidade de vida, necessidade de tratamento de resgate, mortalidade e eventos adversos?

**População-alvo:** Pacientes com dois anos ou mais de idade com diagnóstico e crises de angioedema hereditário, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase (C1-INH).

**Tecnologia:** Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (pdC1-INH) via IV.

**Comparador:** plasma fresco congelado (PFC).

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Foram encontradas 4117 referências nas plataformas MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, LILACS (via BVS), em uma busca realizada em 06 de agosto de 2022. A seleção e avaliação dos estudos foram realizadas em duas etapas (título/resumo e texto completo), por dois revisores treinados e de forma independente. Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos elegíveis. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos controlados, ensaios clínicos sem grupo comparador (braço único) ou comparados a placebo e estudos observacionais, incluindo os que avaliassem autoadministração em terapia domiciliar. Ao final, foram incluídas quatorze publicações, sendo quatro relatos de ensaios clínicos randomizados (ECR) e duplo-cego; quatro relatos de ensaios clínicos (EC) abertos de braço único; cinco estudos observacionais, sendo quatro referentes à terapia domiciliar; e um *survey*.

**Síntese das evidências:** Não foi possível a condução de uma metanálise ou qualquer outro tipo de análise estatística que sintetizasse as informações apresentadas nos estudos devido à sua heterogeneidade em relação aos desfechos e a forma de medi-los/relatá-los. 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 completa dos sintomas. A análise dos estudos sugere que o uso do C1-INH via IV em administração hospitalar ou autoadministrado (terapia domiciliar) contribua para a redução do tempo de resolução das crises, com certeza de evidência muito baixa. Somente dois estudos avaliaram melhora da qualidade de vida dos pacientes, um *survey* em administração hospitalar e outro estudo observacional em terapia domiciliar. Ambos referiram melhora na qualidade de vida, no entanto, sem diferenças estatísticas significativas ao final do tempo de análise e com certeza de evidência muito baixa. Apenas três estudos observacionais que analisaram a autoadministração IV do C1-INH relataram redução de comparecimento à emergência, por meio do número médio de dias de hospitalização no ano. Em um dos estudos não fica claro se a hospitalização ocorreu em terapia intensiva ou enfermaria, enquanto outro estudo agrupou visitas a emergência e admissão hospitalar. Ambos descreveram que a terapia domiciliar reduziu a frequência dessas hospitalizações quando comparado ao tratamento convencional, contudo a certeza da evidência encontrada foi muito baixa. Não foram encontradas evidências para os desfechos redução do tempo de internação em terapia intensiva e mortalidade. Quanto à segurança, três ECR e EC de braço único relataram eventos adversos como náusea, dor abdominal, disgeusia, dor de cabeça, sinusite e nasofaringite, com relação ao C1-INH em administração hospitalar. Apenas em um estudo observacional de autoadministração IV houve o relato de algum evento adverso, de todas as crises tratadas. Os únicos sinais ou sintomas considerados fortes estavam relacionados ao local da infusão, como inchaço e dor. Os ECR apresentaram risco de viés alto e com algumas preocupações, devido principalmente à ausência de relato do processo de ocultação da randomização e ausência de protocolo. Nos estudos não randomizados de administração hospitalar do C1-INH, em geral, todos os desfechos apresentaram risco de viés de grave a crítico, principalmente devido ao viés por confundimento e viés de mensuração do desfecho. Os estudos observacionais do tratamento domiciliar com C1-INH apresentaram um risco crítico de viés, devido principalmente ao viés de confusão, viés de seleção dos participantes e viés de mensuração dos desfechos. Para todos os desfechos a certeza da evidência foi considerada muito baixa.

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

**Qualidade da evidência (GRADE):**

Redução de comparecimento à emergência	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Redução do tempo de internação em terapia intensiva	Sem evidências disponíveis para o desfecho			
Melhora da qualidade de vida	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Tempo de melhora clínica	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Mortalidade	Sem evidências disponíveis para o desfecho			
Eventos adversos	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa

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 saúde. 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 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Angioedema associado à deficiência de C1 esterase do Ministério da Saúde [2], cuja última versão foi publicada em 2016 e não preconizou o pdC1-INH via IV nas recomendações de tratamento medicamentoso das crises.

Os especialistas presentes nas reuniões de pré-escopo e escopo para atualização do referido PCDT consideraram a avaliação do pdC1-INH via IV para o tratamento das crises do angioedema, pois a tecnologia é recomendada em diretrizes internacionais e nacionais publicadas recentemente que indicam seu uso para o tratamento das crises de AEH.

## 5. PERGUNTA DE PESQUISA

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

**Pergunta:** o inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa é uma alternativa de tratamento das crises de angioedema hereditário em pacientes com dois anos ou mais de idade quando comparado ao plasma fresco congelado na redução do comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, tempo

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

de melhora clínica, melhora da qualidade de vida, necessidade de tratamento de resgate, mortalidade e eventos adversos?

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

<b>População</b>	Pacientes com dois anos ou mais de idade com diagnóstico e crises de angioedema hereditário, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa
<b>Comparador</b>	Plasma fresco congelado
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Redução de comparecimento a emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, tempo de melhora clínica, melhora da qualidade de vida, necessidade de tratamento de resgate, 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 podem apresentar uma deficiência quantitativa (AEH tipo I), o que corresponde a 80-85% dos casos, ou qualitativo (AEH tipo II) 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, pele e 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 AEH do tipo I e II, caracterizado pela ausência ou deficiência de C1-INH.

## 5.2 Tecnologia

O inibidor de C1 esterase (C1-INH) é uma glicoproteína plasmática com peso molecular de 105 kD, sendo 40% correspondente às cadeias de carboidrato. É um componente normal do plasma humano, e pertence ao sistema inibidor de serino-proteases (serpinas), assim como as proteínas antitrombina III, alfa-2-antiplasmina, alfa-1-antitripsina dentre outras. A sua concentração no plasma humano varia em torno de 240 mg/L, podendo ser encontrada também na placenta, nas células do fígado, nos monócitos e nas plaquetas [7].

Em condições fisiológicas é capaz de bloquear a via clássica do sistema complemento inativando os componentes enzimáticos ativos C1s e C1r. A enzima ativa forma um complexo com o inibidor em uma estequiometria de 1:1. Sendo o

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

mais importante inibidor da ativação por contato da coagulação, inibindo o fator XIIa e seus fragmentos. Adicionalmente, o C1-INH funciona, além da alfa-2-macroglobulina, como o principal inibidor da calicreína plasmática [7].

O concentrado de inibidor de C1-esterase derivado do plasma (pdC1-INH) para uso IV é eficaz e seguro no tratamento de todas as formas de crises de AEH por deficiência do C1-INH em crianças acima de 2 anos de idade, adolescentes, adultos, e é a terapia de escolha na abordagem das crises durante a gestação, parto, pós-parto e amamentação [8]. Seu efeito terapêutico no AEH é produzido pela reposição da atividade deficiente do inibidor de C1 esterase [7].

Há dois pdC1-INH aprovados pela ANVISA para o tratamento de crises de AEH, porém apenas o Berinert® está aprovado para uso a partir de 2 anos de idade [7]. O Berinert® é um concentrado de inibidor de C1 esterase (C1-INH) preparado a partir de plasma humano, purificado, pasteurizado e liofilizado, indicado para o tratamento de episódios agudos de AEH tipo I e II. O produto deve ser administrado por via IV na dose de 20 UI/kg em pacientes acima de 2 anos de idade, independente da gravidade da crise, e fica imediatamente disponível no plasma com uma concentração plasmática correspondente à dose administrada [7].

Berinert® é comercializado em duas apresentações, ambas contendo 1 frasco-ampola com 500 UI de pdC1-INH em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 10 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtro. Uma das apresentações dispõe ainda de 1 kit de administração (1 seringa descartável de 10 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril). A solução reconstituída deve ser administrada imediatamente ou em até 8 horas de armazenamento em temperatura ambiente [7].

Berinert® é aprovado para uso domiciliar via IV em autoadministração ou administrado por um cuidador. Os riscos potenciais, associados com o tratamento domiciliar, estão relacionados à própria administração, bem como aos procedimentos para os casos de reações adversas a medicamentos, em particular de hipersensibilidade. A decisão sobre o uso de tratamento domiciliar por um paciente deve ser feita pelo médico que acompanha o caso, que deve assegurar que um treinamento apropriado seja fornecido ao paciente. Atualização periódica do treinamento para a aplicação IV deverá ser realizada para garantir o manuseio adequado contínuo [7].

Quanto à segurança, por ser um medicamento preparado a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos. As medidas padrão para prevenir infecções pela utilização desse tipo de medicamento são consideradas eficazes na inativação / remoção de vírus envelopados, como HIV, HBV, HCV e para os vírus não-envelopados, HAV e parvovírus B19. A vacinação adequada (hepatite A e B) geralmente deve ser considerada para os pacientes que recebem regularmente produtos contendo derivados do plasma humano. Uma das recomendações de extrema importância é que toda vez que Berinert® for administrado a um paciente, a data e horário da aplicação, o número do lote e o volume seja registrado [7].

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

### 5.3 Comparador

O comparador neste PTC é o plasma fresco congelado (PFC), tecnologia recomendada para o tratamento das crises agudas de AEH com risco de asfixia conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Angioedema hereditário associado a deficiência de C1 esterase (C1-INH) do Ministério da Saúde [2]. No entanto, devido à escassez de evidências, foram considerados elegíveis estudos sem grupo comparador ou comparados a 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 e estudos observacionais 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, foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Library; LILACS (via BVS). A busca foi realizada em 06 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 bases de dados consultadas.

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

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas										
MEDLINE	((((((((((((("Angioedemas, Hereditary"[Mesh]) OR (Angioedemas, Hereditary[Text Word])) OR (Hereditary Angioedema[Text Word])) OR (Angioedema, Hereditary[Text Word])) OR (Angioedema, Hereditary[Text Word])) OR (Angioedema, Hereditary[Text Word])) OR (Angioneurotic Edema, Hereditary[Text Word])) OR (Angioneurotic Edemas, Hereditary[Text Word])) OR (Angioneurotic Edemas, Hereditary[Text Word])) OR (Hereditary Angioneurotic Edemas[Text Word])) OR (Hereditary Angioneurotic Edemas[Text Word])) OR (Hereditary Angioneurotic Edema[Text Word])) OR (((((((((((("Hereditary Angioedema Types I and II"[Mesh]) OR (Hereditary Angioedema Types I[Text Word] AND II[Text Word])) OR (C1 Esterase Inhibitor, Deficiency Of[Text Word])) OR (Hereditary Angioedema Type 1[Text Word])) OR (Angioedema, Hereditary, Types I[Text Word] AND II[Text Word])) OR (Deficiency of C1 Esterase Inhibitor[Text Word])) OR (Hereditary Angioedema Type I[Text Word])) OR (Angioedema, Hereditary, Type I[Text Word])) OR (Hereditary Angioedema Type II[Text Word])) OR (Angioedema, Hereditary, Type II[Text Word])) OR (("Angioedema"[Mesh]) OR (angioedema[Text Word])) AND (((((((((((("Complement C1 Inhibitor Protein"[Mesh]) OR (Complement C1 Inhibitor Protein[Text Word])) OR (Serp Family G Member 1[Text Word])) OR (C1 Esterase Inhibitor[Text Word])) OR (Esterase Inhibitor, C1[Text Word])) OR (Serp G1[Text Word])) OR (C1-INH Protein[Text Word])) OR (C1 INH Protein[Text Word])) OR (Plasma Protease C1 Inhibitor[Text Word])) OR (Complement C1-Inhibitor Protein[Text Word])) OR (SERPING1[Text Word])) OR (C1-Inhibitor Protein[Text Word])) OR (C1 Inhibitor Protein[Text Word])) OR (Berinert[Text Word])) OR (Cinryze[Text Word]))	1565										
EMBASE	('angioneurotic edema'/exp OR 'quincke edema' OR 'quincke oedema' OR 'acute circumscribed edema' OR 'acute circumscribed oedema' OR 'acute essential edema' OR 'acute essential oedema' OR 'angio oedema' OR 'angio-oedema' OR 'angioedema' OR 'angioedema, hereditary' OR 'angioedemas, hereditary' OR 'angioedematous urticaria' OR 'angioneurotic edema' OR 'angioneurotic oedema' OR 'angioneurotic swelling' OR 'angioneurotic syndrome' OR 'angioneurotic urticaria' OR 'angiooedema' OR 'angiooedema, hereditary' OR 'angiooedemas, hereditary' OR 'edema, angioneurotic' OR 'edema, quincke' OR 'giant hives' OR 'giant urtica' OR 'giant urticaria' OR 'hereditary angioedema' OR 'hereditary angioedema type iii' OR 'hereditary angioedema types i and ii' OR 'hereditary angioedemas' OR 'hereditary angioneurotic edema' OR 'hereditary angioneurotic oedema' OR 'hereditary angiooedema' OR 'hereditary angiooedema type iii' OR 'hereditary angiooedema types i and ii' OR 'hereditary angiooedemas' OR 'milton urticaria' OR 'neurogenic edema' OR 'neurogenic oedema' OR 'oedema, angioneurotic' OR 'oedema, quincke' OR 'urtica gigantea' OR 'urticaria edematosa' OR 'urticaria gigantea' OR 'urticaria oedematosa' OR 'wandering edema' OR 'wandering oedema') AND ('complement component c1s inhibitor'/exp OR 'c1 esterase inhibitor' OR 'c1 inhibitor' OR 'alpha 1 neuraminoglycoprotein' OR 'berinert' OR 'c 1 esterase inhibitor' OR 'c 1 inactivator' OR 'c 1 inhibitor' OR 'c1 inactivator' OR 'c1s inhibitor' OR 'cinryze' OR 'complement 1 inactivators' OR 'complement 1 inhibitor' OR 'complement c1 inactivator protein' OR 'complement c1 inactivator proteins' OR 'complement c1 inhibitor protein' OR 'complement c1 esterase inhibitor' OR 'complement component 1 inhibitor' OR 'complement component c1 esterase inhibitor' OR 'complement component c1s inhibitor' OR 'complement component c1 inactivator' OR 'complement component c1 inhibitor' OR 'complement component inactivator' OR 'complement inactivating factor' OR 'complement subcomponent c1s inhibitor' OR 'conestat alfa' OR 'conestat alpha' OR 'esterase c 1 inhibitor' OR 'esterase c1 inhibition' OR 'recombinant human c1 inhibitor' OR 'rhucin' OR 'ruconest' OR cinryze) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	2343										
Cochrane Library	<table border="0"> <tr> <td>ID</td> <td>Search Hits</td> </tr> <tr> <td>#1</td> <td>MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>Angioneurotic Edema, Hereditary</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>C1 Inhibitor Deficiency</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>Hereditary Angioedemas</td> </tr> </table>	ID	Search Hits	#1	MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees	#2	Angioneurotic Edema, Hereditary	#3	C1 Inhibitor Deficiency	#4	Hereditary Angioedemas	164
ID	Search Hits											
#1	MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees											
#2	Angioneurotic Edema, Hereditary											
#3	C1 Inhibitor Deficiency											
#4	Hereditary Angioedemas											

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

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
	<p>#5 Angioedema, Hereditary  #6 C1 Esterase Inhibitor Deficiency  #7 Edema, Hereditary Angioneurotic  #8 {OR #1-#7}  #9 MeSH descriptor: [undefined] explode all trees  #10 C1 Esterase Inhibitor, Deficiency Of  #11 Deficiency of C1 Esterase Inhibitor  #12 Hereditary Angioedema Type 1  #13 Angioedema, Hereditary, Types I and II  #14 Angioedema, Hereditary, Type II  #15 Hereditary Angioedema Type II  #16 Hereditary Angioedema Type I  #17 Angioedema, Hereditary, Type I  #18 {OR #9-#17}  #19 #8 OR #18  #20 MeSH descriptor: [Complement C1 Inhibitor Protein] explode all trees  #21 C1 Inhibitor Protein  #22 Plasma Protease C1 Inhibitor  #23 Serpin G1  #24 Esterase Inhibitor, C1  #25 SERPING1  #26 C1 Esterase Inhibitor  #27 C1 INH Protein  #28 Berinert  #29 Cinryze  #30 {OR #20-#29}  #31 #19 AND #30</p>	
LILACS	<p>((((mh:(angioedemas hereditários)) OR (angioedema hereditário) OR (mh:(angioedemas, hereditary)) OR (angioedema, hereditary) OR (angioneurotic edema, hereditary) OR (angioneurotic edemas, hereditary) OR (c1 esterase inhibitor deficiency) OR (c1 inhibitor deficiency) OR (edema, hereditary angioneurotic) OR (edemas, hereditary angioneurotic) OR (hereditary angioedema) OR (hereditary angioedemas) OR (hereditary angioneurotic edema) OR (hereditary angioneurotic edemas) OR (mh:(angioedemas hereditarios)) OR (angioedema hereditario) OR (ex*c14.907.079.500) OR (ex*c14.907.079.500) OR (ex*c14.907.079.500) OR (ex*c14.907.079.500) OR (ex*c20.673.795.500.500)) OR ((mh:(angioedema hereditário tipos i e ii)) OR (mh:(hereditary angioedema types i AND ii)) OR (angioedema, hereditary, type i) OR (angioedema, hereditary, type ii) OR (angioedema, hereditary, types i AND ii) OR (c1 esterase inhibitor, deficiency of) OR (deficiency of c1 esterase inhibitor) OR (hereditary angioedema type 1) OR (hereditary angioedema type i) OR (hereditary angioedema type ii) OR (mh:(angioedema hereditario tipos i y ii)) OR (ex*c14.907.079.500.750) OR (ex*c17.800.862.945.066.500.750) OR (ex*c20.543.480.904.066.500.750))) AND ((mh:(complement c1 inhibitor protein)) OR (c1 esterase inhibitor) OR (c1 inh protein) OR (c1 inhibitor protein) OR (c1-inh protein) OR (c1-inhibitor protein) OR (complement c1-inhibitor protein) OR (esterase inhibitor, c1) OR (g1, serpin) OR (plasma protease c1 inhibitor) OR (serping1) OR (serpin family g member 1) OR (serpin g1) OR (mh:(proteína inibidora del complemento c1)) OR (miembro 1 de la familia g de serpinas) OR (serping1) OR (mh:(proteína inibidora do complemento c1)) OR (membro 1 da família g de serpinas) OR (ex*d12.644.861.140.500) OR (ex*d12.776.124.486.274.920.250.500) OR (ex*d12.776.395.320) OR (ex*d12.776.872.140.500)) AND ( db:("LILACS"))</p>	45

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

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
Total		4117

## 6.2 Seleção de estudos

### Elegibilidade

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes, utilizando a plataforma Rayyan®. A primeira etapa consistiu na identificação e exclusão de duplicatas, seguida de triagem dos estudos por avaliação do título e resumo. Na segunda etapa, foi realizada a leitura do 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 estudos clínicos controlados que avaliassem o uso de Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa no tratamento de crises em pacientes com dois anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário do tipo I ou II, desde que o tamanho amostral por grupo fosse maior ou igual a 10. Devido à escassez de evidências, também foram considerados elegíveis: (a) ensaios clínicos sem grupo comparador (braço único) ou comparados a placebo; (b) estudos observacionais, inclusive os que avaliaram autoadministração intravenosa em terapia domiciliar.

### 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.

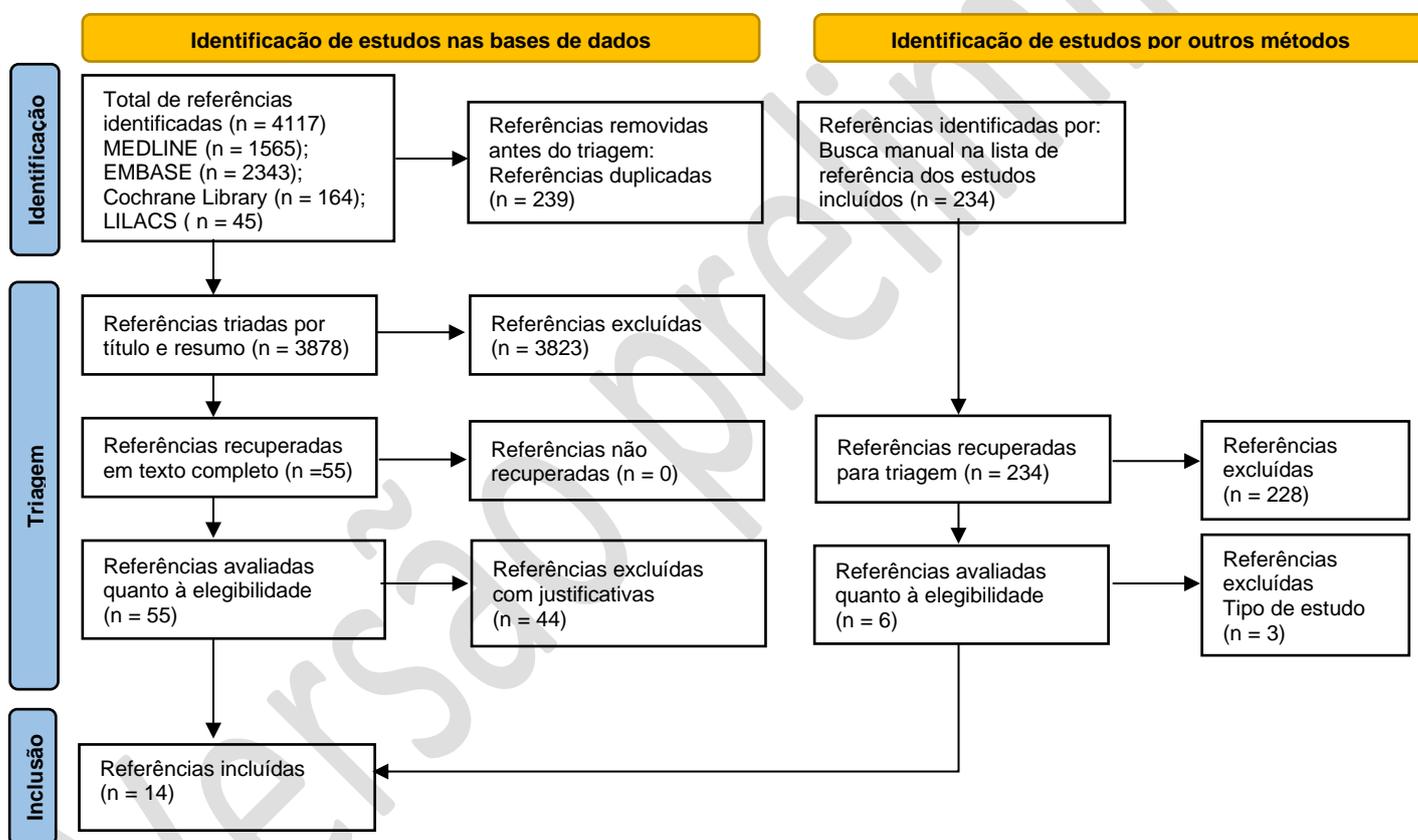
### Seleção dos estudos

Foram identificadas 4117 referências por meio das estratégias de busca descritas neste documento. Após a exclusão das duplicatas, e pelos critérios de elegibilidade aplicados ao título e resumo, restaram 55 publicações para a

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

avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de triagem, aplicando-se os critérios de elegibilidade ao texto completo, 11 estudos foram selecionados. Buscas manuais nas listas de referências desses estudos foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados, resultando na seleção adicional de três estudos. Um total de 14 publicações foram incluídas neste parecer técnico-científico, sendo quatro relatos de ensaios clínicos randomizados e duplo-cego; quatro relatos de ensaios clínicos abertos e de braço único; cinco estudos observacionais, dos quais quatro são referentes à terapia domiciliar; e um *survey*.

A Figura 1 resume o processo de seleção dos estudos.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas.

Fonte: adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

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

**Quadro 3.** Estudos completos excluídos com justificativas.

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

Autor /ano	Título	Motivo de exclusão
Baker et al., 2013	Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for hereditary angioedema attacks in pregnant women	Análise retrospectiva de dados de estudos já incluídos no PTC
Bernstein et al., 2014	The effect of weight on the efficacy and safety of C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of acute hereditary angioedema.	Não responde a PICO. Análise da influência do IMC nos desfechos de segurança e eficácia.
Bernstein et al., 2011	Hereditary angioedema: Validation of the end point time to onset of relief by correlation with symptom intensity.	Análise retrospectiva de dados de estudo já incluído no PTC
Bork et al., 2005	Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema.	Delineamento de estudo não atende aos critérios de inclusão (Estudo retrospectivo)
Bork et al., 2008	Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema.	Delineamento de estudo não atende aos critérios de inclusão (Estudo retrospectivo)
Bork et al., 2015	Efficacy of C1 esterase inhibitor concentrate in treatment of cutaneous attacks of hereditary angioedema.	Análise post hoc de estudo já incluídos no PTC
Busse et al., 2017	Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients.	Delineamento de estudo atende aos critérios de exclusão (Carta ao editor)
Busse et al., 2015	Safety of C1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: findings from the ongoing international Berinert patient registry.	Delineamento de estudo não atende aos critérios de inclusão (Estudo retrospectivo)
Bygum et al., 2009	Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits.	Não atende aos critérios de inclusão
Bygum et al., 2016	Use of a C1 Inhibitor Concentrate in Adults ≥65 Years of Age with Hereditary Angioedema: Findings from the International Berinert® (C1-INH) Registry.	Delineamento de estudo não atende aos critérios de inclusão
Cicardi et al., 1982	Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases.	Delineamento de estudo atende aos critérios de exclusão
Craig et al., 2012	Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks.	Análise retrospectiva de dados de estudo já incluído no PTC
EUCTR2004-001186-17-BG, 2007	Human pasteurized C1 esterase inhibitor concentrate (CE1145) in subjects with congenital C1-INH deficiency and acute abdominal or facial HAE attacks - C1-INH HAE study.	Protocolo de ensaio clínico
EUCTR2010-019670-32-IT, 2012	Pharmacokinetics and Safety of Human Pasteurised C1-Inhibitor Concentrate (Berinert/CE1145) in Subjects with Congenital C1-INH Deficiency	Protocolo de ensaio clínico
Fabiani et al., 2000	Hereditary angioedema. Long-term follow-up of 88 patients. Experience of the Argentine Allergy and Immunology Institute.	Delineamento de estudo não atende aos critérios de inclusão
Farkas et al., 2007	Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy.	Não atende aos critérios de inclusão
Farkas et al., 2012	Human Plasma-Derived, Nanofiltered, C1-Inhibitor Concentrate (Cinryze®), a Novel Therapeutic Alternative for the Management of Hereditary Angioedema Resulting from C1-Inhibitor Deficiency.	Delineamento de estudo não atende aos critérios de inclusão (Revisão narrativa)
Farkas et al., 2013	Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric	Atende aos critérios de exclusão

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

Autor /ano	Título	Motivo de exclusão
	hereditary angioedema patients.	(carta ao editor)
Farkas et al., 2016	Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-inhibitor.	Delineamento de estudo não atende aos critérios de inclusão (Estudo retrospectivo)
Farkas et al., 2020	Clinical Characteristics and Safety of Plasma-Derived C1-Inhibitor Therapy in Children and Adolescents with Hereditary Angioedema-A Long-Term Survey.	Delineamento de estudo não atende aos critérios de inclusão
Fox et al., 2017	Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema.	Não atende aos critérios de inclusão
Fukunaga et al., 2020	[Efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of intravenous C1 inhibitor for long-term prophylaxis and treatment of breakthrough attacks in japanese subjects with hereditary angioedema: a phase 3 open-label study].	Atende aos critérios de exclusão (estudo publicado em caracteres não-romanos)
Gadek et al., 1980	Replacement therapy in hereditary angioedema: successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor.	Não atende aos critérios de inclusão
Gandhi et al., 2012	Thrombotic events associated with C1 esterase inhibitor products in patients with hereditary angioedema: investigation from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system database.	Não atende aos critérios de inclusão
Hofstra et al., 2012	Treatment of hereditary angioedema with nanofiltered C1-esterase inhibitor concentrate (Cetor®): multi-center phase II and III studies to assess pharmacokinetics, clinical efficacy and safety.	Não atende aos critérios de inclusão
Levy et al., 2014	Effects of a plasma-derived C1 esterase inhibitor on hemostatic activation, clot formation, and thrombin generation.	Não atende aos critérios de inclusão
Longhurst et al., 2010	HAE international home therapy consensus document.	Não atende aos critérios de inclusão
Lumry et al., 2013	Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children.	Análise retrospectiva de dados de estudos já incluídos no PTC
Lumry et al., 2015	Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema.	Não responde a PICO. Avalia o efeito de doses diferentes em grupos com pesos diferentes
Lunn et al., 2010	Cinryze as the first approved C1 inhibitor in the USA for the treatment of hereditary angioedema: approval, efficacy and safety.	Atende aos critérios de exclusão (Revisão narrativa)
Martinez-Saguer et al., 2010	Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate.	Não atende aos critérios de inclusão
Montoro, 1991	The hereditary angioedema (HAE) treatment with C1 esterase inhibitor (C1).	Não atende aos critérios de inclusão
NCT00168103, 2005	Human C1 Esterase Inhibitor (C1-INH) in Subjects With Acute Abdominal or Facial Hereditary Angioedema (HAE) Attacks	Protocolo de ensaio clínico
NCT00289211, 2006	C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Treatment of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks	Protocolo de ensaio clínico
NCT00438815, 2007	Open-Label C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Treatment of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks	Protocolo de ensaio clínico
NCT01151735, 2010	C1-INH Compared to Placebo at the Time of Prodromal Symptoms for Hereditary Angioedema (HAE) Exacerbation	Protocolo de ensaio clínico

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

Autor /ano	Título	Motivo de exclusão
NCT01760343, 2012	A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Two Formulations of C1-esterase Inhibitor	Protocolo de ensaio clínico
Ngadiron et al., 2016	Novel usage of fresh frozen plasma in hereditary angioedema	Atende aos critérios de exclusão (Relato de casos)
Obtułowicz et al., 2008	The course of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in women during pregnancy and delivery	Não atende aos critérios de inclusão
Pastó Cardona et al., 2003	[Prophylaxis and treatment of hereditary and acquired angioedema at HUB; use of the C1-esterase inhibitor].	Não atende aos critérios de inclusão
Riedl et al., 2013	Nanofiltered C1 esterase inhibitor for treatment of laryngeal attacks in patients with hereditary angioedema.	Análise post hoc de estudo já incluído no PTC
Riedl et al., 2016	Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data.	Não atende aos critérios de inclusão
Schneider et al., 2013	C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies.	Análise post hoc de estudos já incluídos no PTC
Visentin et al., 1998	C1-esterase inhibitor transfusions in patients with hereditary angioedema.	Delineamento de estudo não atende aos critérios de inclusão (Estudo retrospectivo)
Wentzel et al., 2019	Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran.	Não atende aos critérios de inclusão
Autor não citado, 2001	C1 esterase inhibitor: new preparation. A major advance in emergency treatment of hereditary angioneurotic oedema.	Não atende aos critérios de inclusão
Zanichelli et al., 2011	Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients.	Não atende aos critérios de inclusão

### 6.3 Caracterização dos estudos incluídos

A população elegível nos estudos variou de pacientes pediátricos a adultos (Quadro 4). Sete estudos avaliaram especificamente o medicamento Berinert® e nenhum dos ECR controlados utilizou PFC como comparador [9,13,15]. O esquema posológico do C1-INH variou entre os estudos, alguns utilizaram a dose por quilograma de peso corporal, enquanto outros padronizaram em 500U ou 1000U. A maioria dos estudos avaliou o efeito do C1-INH em crises de AEH de intensidade moderada a grave. Os locais anatômicos das crises tratadas envolveram face e orofacial, abdômen, laringe, periférico ou extremidades, trato gastrointestinal, genitália externa ou trato geniturinário.

Ademais, quatro estudos observacionais avaliaram o efeito do tratamento com C1-INH via IV de forma autoadministrada em terapia domiciliar [18-20,22]. Tais estudos observacionais consideraram como comparador o controle histórico da população incluída, ou seja, dados da administração convencional do C1-INH por profissional de saúde, em clínica ou hospital. Destaca-se ainda que, em todos esses estudos, os pacientes foram submetidos a

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

treinamento por profissionais de saúde quanto aos aspectos gerais da terapia, armazenamento e reconstituição do medicamento, auto punção venosa e administração IV.

**Quadro 4.** Caracterização dos estudos incluídos.

Estudo (Autor, data)	Desenho de estudo	População	Tamanho amostral	Tipos de crises quanto ao local anatômico (gravidade)	Nome comercial	Dose e/ou esquema posológico
IMPACT 1 Craig et al., 2009 [9]	ECR duplo-cego	Indivíduos com pelo menos 6 anos de idade	39 <sub>C1-INH 10 U/kg</sub> X 42 <sub>placebo</sub>	Abdômen e face (moderado a grave)	Berinert®	10 U/kg peso corporal
			43 <sub>C1-INH 20 U/kg</sub> X 42 <sub>placebo</sub>			20 U/kg peso corporal
IMPACT 2 Craig et al., 2011 [10]; Craig et al., 2010 [11]; Wasserman et al., 2011 [12]	EC aberto, braço único	Indivíduos que participaram do IMPACT 1 e elegíveis para o IMPACT 2 com crise laríngea	57 <sub>C1-INH 20 U/kg</sub>	Periférico, laringe, abdômen ou face (leve a grave)	Berinert®	20 U/kg peso corporal
Kunschak et al., 1998 [13] Waytes et al., 1996 [14]	ECR duplo-cego	Indivíduos acima de 2 anos sem uso de terapia androgênica	18 <sub>C1-INH 25 U/kg</sub> X 18 <sub>placebo</sub>	Qualquer parte do corpo	-	25 U/kg peso corporal
Zuraw et al., 2010 [15]	ECR duplo-cego	Indivíduos com pelo menos 6 anos de idade	35 <sub>C1-INH 1.000 U</sub> X 33 <sub>placebo</sub>	Abdômen, face, genitália externa (moderado a grave)	Cinryze®	1000 U
Riedl et al., 2012 [16]	EC aberto, prospectivo, braço único. Extensão do	Indivíduos pediátricos e adultos	101 <sub>C1-INH 1000 U</sub>	Laringe, trato gastrointestinal, face, trato geniturinário e	Cinryze®	1000 U

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

Estudo (Autor, data)	Desenho de estudo	População	Tamanho amostral	Tipos de crises quanto ao local anatômico (gravidade)	Nome comercial	Dose e/ou esquema posológico
	estudo de Zuraw et al., 2010			extremidades (moderado a grave)		
Bewtra et al., 2012 [17]	Survey	Extensão IMPACT 2	18 <sub>C1-INH</sub> 20 U/kg	Periférico, laringe, abdômen ou face	Berinert®	20 U/kg peso corporal
Kreuz et al., 2012 [18]	Observacional retrospectivo (antes e depois)	Crianças e adolescentes que iniciaram terapia domiciliar	20 <i>terapia domiciliar x controle histórico</i>	Qualquer parte do corpo incluindo laringe	Berinert®	500 U ou 1000U
Petraroli et al., 2015 [19]	Observacional (antes e depois)	Indivíduos com mais de 11 anos de idade que iniciaram a terapia domiciliar	17 <i>terapia domiciliar x convencional</i>	Qualquer parte do corpo excluindo laringe	Berinert®	-
Zanichelli et al., 2018 [20]	Observacional prospectivo	Indivíduos ≥ 18 anos de idade que iniciaram a terapia domiciliar	15 <i>terapia domiciliar</i>	Periférico, abdômen, orofacial, geniturinário e laringe (leve a grave)	Berinert®	-
Bork et al., 2001 [21]	Observacional	Indivíduos ≥ 20 anos de idade	18 <sub>C1-INH</sub> 500 U ou 1000U x 24 não tratados	Laringe	Berinert®	500 U ou 1000 U
Levi et al., 2006 [22]	Observacional (antes e depois)	Indivíduos que iniciaram a terapia domiciliar	28 <i>terapia domiciliar x controle histórico</i>	Laringe, abdominal, orofacial, trato geniturinário e extremidades (leve a grave)	Cetor®	1000 U

## 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 2) e *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) para estudos não randomizados (Quadro 5).

Os ECR apresentaram risco de viés alto e com algumas preocupações, devido principalmente à ausência de relato do processo de ocultação da randomização e ausência de protocolo. No estudo de Kunschak et al. [13] suspeita-se de que a mensuração do desfecho possa ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção.

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

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral		
Craig et al., 2009 [10]	BERINERT	Placebo	Tempo de melhora clínica	!	+	+	+	+	!	+	Baixo risco
Craig et al., 2009 [10]	BERINERT	Placebo	Eventos adversos	!	+	+	+	!	!	!	Algumas preocupações
Craig et al., 2009 [10]	BERINERT	Placebo	Terapia de resgate	!	+	+	+	+	!	-	Alto risco
Kunschak et al., 1998 [20]	-	Placebo	Tempo de melhora clínica	+	+	+	-	!	-		
Kunschak et al., 1998 [20]	-	Placebo	Eventos adversos	+	+	+	+	!	!	D1	Processo de randomização
Kunschak et al., 1998 [20]	-	Placebo	Terapia de resgate	+	+	+	-	!	-	D2	Desvios da intervenção pretendida
Zuraw et al., 2010 [22]	CINRYZE	Placebo	Tempo de melhora clínica	!	+	+	+	+	!	D3	Dados de resultado ausentes
Zuraw et al., 2010 [22]	CINRYZE	Placebo	Eventos adversos	!	+	+	+	+	!	D4	Mensuração do desfecho
Zuraw et al., 2010 [22]	CINRYZE	Placebo	Terapia de resgate	!	+	+	+	+	!	D5	Seleção de resultado reportado

**Figura 2.** Avaliação da qualidade metodológica dos estudos controlados randomizados, por desfecho, segundo a ferramenta RoB 2.

Nos estudos não randomizados que avaliaram a administração hospitalar do C1-INH, em geral, todos os desfechos apresentaram risco de viés de grave a crítico, principalmente devido ao viés por confundimento (os estudos não possuem comparadores correspondentes e a maioria não utilizou métodos de análises apropriados para controlar confundidores na linha de base e acompanhamento) e viés de mensuração do desfecho (os desfechos foram avaliados pelos próprios participantes do estudo por meio de autorrelato, com ausência de mascaramento para a intervenção). Na avaliação dos estudos observacionais do tratamento domiciliar com C1-INH também se encontrou um risco crítico de viés, devido principalmente ao viés de confusão (ausência de grupo controle), viés de seleção dos participantes (inclusão no estudo apenas após o início da intervenção), e viés de mensuração dos desfechos (realizada por auto relato e não mascarada).

**Quadro 5.** Avaliação da qualidade metodológica dos estudos não randomizados e estudos observacionais, considerando os desfechos de interesse, segundo a ferramenta ROBINS-I.

Estudo	Desfecho	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção dos participantes	Domínio 3 Classificação da intervenção	Domínio 4 Desvio de intervenção planejada	Domínio 5 Dados faltantes	Domínio 6 Mensuração do desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
<b>Administração hospitalar</b>									
IMPACT 2 [10]	Tempo de melhora clínica	Grave	Baixo	Baixo	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Grave
	Eventos adversos	Crítico	Baixo	Baixo	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico

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

Estudo	Desfecho	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção dos participantes	Domínio 3 Classificação da intervenção	Domínio 4 Desvio de intervenção planejada	Domínio 5 Dados faltantes	Domínio 6 Mensuração do desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
Riedl et al., 2012 [16]	Tempo de melhora clínica	Crítico	Baixo	Baixo	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico
	Eventos adversos	Crítico	Baixo	Baixo	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico
Bewtra et al., 2012 [17]	Qualidade de vida	Crítico	Baixo	Baixo	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico
<b>Terapia domiciliar</b>									
Kreuz et al., 2012 [18]	Tempo de melhora clínica	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico
Kreuz et al., 2012 [18]	Redução de comparecimento à emergência	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Kreuz et al., 2012 [18]	Eventos adversos	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Nenhuma informação	Grave	Baixo	Crítico
Petraroli et al., 2015 [19]	Tempo de melhora clínica	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico
Petraroli et al., 2015 [19]	Redução de comparecimento à emergência	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Petraroli et al., 2015 [19]	Eventos adversos	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Nenhuma informação	Grave	Baixo	Crítico
Levi et al., 2006 [22]	Tempo de melhora clínica	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico
Zanichelli et al., 2018 [20]	Tempo de melhora clínica	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Moderado	Grave	Baixo	Crítico
Zanichelli et al., 2018 [20]	Redução de comparecimento à emergência	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Moderado	Moderado	Baixo	Crítico
Zanichelli et al., 2018 [20]	Eventos adversos	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico
Zanichelli et al., 2018 [20]	Qualidade de vida	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Bork et al., 2001 [21]	Tempo de melhora clínica	Crítico	Crítico	Moderado	Nenhuma informação	Baixo	Grave	Baixo	Crítico

## 8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

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

Os dados para todos os desfechos de interesse foram extraídos das publicações originais e apresentados de forma descritiva, sem restrição de tempo de acompanhamento. Não foi possível a condução de uma metanálise ou qualquer outro tipo de análise estatística que sintetizasse as informações apresentadas nos estudos devido à sua heterogeneidade em relação aos desfechos e a forma de medi-los/relatá-los.

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. 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.

Não foram encontradas evidências para o desfecho mortalidade e redução do tempo de internação em terapia intensiva.

### **Tempo de melhora clínica**

A melhora clínica foi reportada pelo tempo até o início do alívio dos sintomas e tempo para a melhora completa dos sintomas após a administração da terapia (intervenção e/ou controle) em episódios de crises agudas de angioedema, a partir do autorrelato dos participantes. Em alguns estudos, dados foram imputados na análise por intenção de tratar quando os resultados estavam ausentes ou se o paciente recebeu terapia de resgate antes do início do alívio dos sintomas [9,10,13]

Nos estudos IMPACT 1 e IMPACT 2 o tempo até o início do alívio dos sintomas foi medido pela resposta do paciente a uma pergunta padronizada, feita no período de 24h após o tratamento [9,10]. Nesses estudos, não foi estabelecido uma periodicidade padrão para realização das perguntas. Nos estudos conduzidos por Bork et al., 2001 [21], Riedl et al., 2012 [16] e Zuraw et al., 2010 [15], o tempo até o início do alívio dos sintomas foi medido de 10 a 15 minutos após a administração do medicamento por até 4 horas, de forma autorrelatada. No estudo de Kunschak et al., 1998 [13] o investigador e o paciente receberam formulários de relato de caso para registrar a progressão de cada crise. O estudo não descreve claramente como o desfecho foi medido.

Importante ressaltar que nos estudos de Craig et al., 2009 [9], Craig et al., 2011 [10], Zuraw et al., 2010 [15], Riedl et al., 2012 [16], Levi et al., 2006 [22], Zanichelli et al., 2018 [20], Kreuz et al., 2012 [18] e Petraroli et al., 2015 [19] não foram excluídos pacientes em terapia profilática de angioedema (androgênica ou antifibrinolítica). Apenas no estudo de Kunschak et al., 1998 [13] os pacientes não estavam recebendo terapia profilática antifibrinolítica ou androgênica.

Em geral, todos os estudos controlados encontraram tempo de início do alívio dos sintomas menor no tratamento com C1-INH quando comparados ao placebo [9,13,15] (Quadro 6). Resultado igual foi descrito no estudo observacional

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

na comparação com indivíduos não tratados [21]. Nos estudos de braço único, o tempo de início do alívio dos sintomas variou de 0,46 (0,17-497) a 0,75 (0,50-1,00) horas por paciente [10,16]. O tempo máximo de 497 horas foi um valor imputado para um paciente atípico que teve um único ataque durante o estudo e que não teve o tempo para o início do alívio dos sintomas aferido [10].

Em todos os ECR, os pacientes tratados com C1-INH alcançaram melhora completa dos sintomas em tempo inferior aos pacientes tratados com placebo [9,13,15]. No estudo de Craig et al., 2011 [10], o tempo até a melhora completa dos sintomas foi de 15,48 (0,64-497,0) horas por paciente. O tempo máximo para resolução completa de 497 h ocorreu em um paciente, tratado para um único evento, cujo teste genético retrospectivo não confirmou o diagnóstico de AEH. Este valor também foi usado para imputações conservadoras de alguns valores ausentes.

Nos estudos observacionais que avaliaram a terapia domiciliar, os pacientes foram solicitados a registrar o tempo desde o início de um ataque até o momento da injeção IV de C1-INH. Além disso, também foram orientados a registrar o tempo para início da melhora dos sintomas, o tempo para a resolução completa dos sintomas e o número de administrações. Foram relatados valores inferiores de tempo de alívio dos sintomas e de melhora completa dos sintomas em comparação com o controle histórico [18,19,22] (Quadro 6). O estudo Zanichelli et al., 2018 [20] obteve uma mediana de tempo até melhora completa dos sintomas de 6 (4–11) horas em pacientes em terapia domiciliar.

### **Tratamento de resgate**

Alguns estudos relataram a frequência de participantes que receberam terapia de resgate após a não obtenção de melhora dos sintomas em determinado período estabelecido, devido ao risco de agravamento do quadro. Analgésicos, antieméticos, C1-INH (sem mascaramento) ou plasma fresco foram considerados como terapia de resgate.

No IMPACT 1, 18,6% dos pacientes tratados com dose terapêutica do C1-INH receberam terapia de resgate [9]. No IMPACT 2, 6 pacientes com crises abdominais (10,53%) receberam doses adicionais do C1-INH por relatarem piora dos sintomas após melhora sintomática inicial (considerado evento adverso) ou por sentirem que a crise não foi resolvida com rapidez suficiente [10].

No estudo de Zuraw et al., 2010 [15], 65,7% dos participantes do grupo intervenção e 84,8% do grupo controle não relataram melhora e receberam uma segunda dose do mesmo medicamento do grupo correspondente (C1-INH ou placebo) após 60 minutos da administração da primeira dose. Já no estudo conduzido por Riedl et al., 2012 [16], 30,9%

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

das crises foram tratadas com uma segunda dose do C1-INH após 60 minutos da primeira infusão, por não ter sido relatado alívio dos sintomas pelos participantes.

No estudo de Kunschak et al., 1998 [13], nenhum paciente inicialmente tratado com C1-INH de forma mascarada necessitou de terapia de resgate, enquanto no grupo placebo 85,96% das crises necessitaram de tratamento adicional com C1-INH.

### Qualidade de vida

No estudo de Bewtra et al., 2012 [17] foi relatado o possível efeito do tratamento com C1-INH na qualidade de vida relacionada à saúde (do inglês, *health-related quality of life* – HRQoL) de pacientes com crises agudas incluídos no estudo IMPACT 2. Em cada trimestre de participação no estudo, os participantes responderam ao formulário curto SF-12 – uma medida genérica multidimensional da HRQoL, em relação à sua qualidade de vida nas últimas 4 semanas. As pontuações da pesquisa SF-12 podem variar de 0 a 100, sendo que pontuações mais altas indicam uma melhor qualidade de vida percebida e pontuações maiores que 50 representam um estado de saúde acima da média [17].

Dezoito participantes responderam a 60 questionários SF-12 trimestrais, sendo que treze (46,4%) realizaram avaliações por um trimestre. Os escores médios variaram de 44,8 a 93,2 da amostra total e de 70,6 a 82,7 entre os quatro participantes com maior número de crises tratadas. A média por domínio considerando mais de dez trimestres foram: 51,1 (45,4-53,6) em capacidade funcional; 47,1 (41,4-52,6) em aspectos físicos; 45,5 (39,6-50,2) em dor; 52,8 (47,4-59,8) em estado geral de saúde; 51,2 (46,1-54,5) em vitalidade; 45,5 (39,3-53,2) em aspectos sociais; 49,8 (44,9-52,9) em aspectos emocionais; 50,2 (43,6-56,7) em saúde mental [17].

Já o estudo Zanichelli et al., 2018 [20], a qualidade de vida dos pacientes em uso domiciliar do pdC1-INH (autoadministração IV) foi avaliado através do questionário *Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults* (HAE-QoL) na linha de base, após 6 e 12 meses do início do estudo. O questionário HAE-QoL avalia o funcionamento físico e saúde (4 itens, pontuação variando de 4 a 23), estigma relacionado à doença (3 itens, pontuação variando de 3 a 15), papel emocional e funcionamento social (4 itens, pontuação variando de 4 a 20), preocupação com a prole (2 itens, pontuação variando de 2 a 10), controle percebido sobre a doença (4 itens, pontuação variando de 4 a 20), saúde mental (4 itens, pontuação variando de 4 a 24) e dificuldades de tratamento (4 itens, pontuação variando de 4 a 23). A média da pontuação do HAE-QoL foi de 88,6 (24,4) na linha de base, de 95,1 (24) após 6 meses e de 94 (27,6) após 12 meses. Apesar do aumento nas pontuações com a terapia domiciliar, a diferença não foi estatisticamente significativa [20].

### Redução de comparecimento à emergência

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

Somente dois estudos observacionais relataram a redução da hospitalização com o uso domiciliar do C1-INH (autoadministração IV) [18,19]. Não fica claro se a hospitalização ocorreu em terapia intensiva ou enfermaria. De acordo com Kreuz et al., 2012 [18], o número médio de dias de hospitalização no ano, durante a terapia domiciliar foi significativamente menor quando comparado à terapia convencional ( $0,11 \pm 0,46$  vs  $3,8 \pm 12,15$ ;  $p = 0,008$ ). Já o estudo de Petraroli et al., 2015 [19] agrupou visitas a emergência e admissão hospitalar, também identificando redução na frequência dessas hospitalizações com o uso da terapia domiciliar ( $2,1 \pm 3,9$  vs  $16,8 \pm 19,2$ ;  $p=0,003$ ).

No estudo de Zanichelli et al., 2018 [20] foi reportado que em 8% (15/187) das crises tratadas com C1-INH em terapia domiciliar houve procura por atendimento de emergência ou por um profissional de saúde.

### Eventos adversos

No estudo IMPACT 1, 19,6% dos participantes do grupo tratado com a dose terapêutica do C1-INH e 43,9% do grupo controle experimentaram evento adverso em 4 horas após o início do tratamento. Eventos adversos possivelmente relacionados ao tratamento também foram menos frequentes no grupo intervenção (10,9%) comparado ao placebo (19,5%). Os eventos adversos mais comuns no grupo tratado com a dose terapêutica foram náusea, dor abdominal e disgeusia [9].

No ECR de Zuraw et al., 2010 [15], 17% dos pacientes em uso do C1-INH e 20% dos que utilizaram placebo apresentaram eventos adversos, sendo três relatados como possivelmente relacionados ao tratamento (dois no grupo placebo e um no grupo tratamento).

No estudo de Kunschak et al., 1998 [13], quatro pacientes relataram evento adverso após a infusão do C1-INH: calafrios antes e após a infusão, sabor residual, náusea, falta de ar, tontura e dor de cabeça pós-infusão, correspondendo a 22,22% da população randomizada para receber a intervenção. No grupo controle, apenas um paciente apresentou tontura após a infusão do placebo, correspondendo a 5,55% da população desse grupo.

No estudo IMPACT 2, 43,9% dos participantes experimentaram eventos adversos e 14% foram considerados possivelmente relacionados ao tratamento, sendo os mais comuns, dor de cabeça e nasofaringite [10]. No estudo de Riedl et al., 2012 [16], 41% dos participantes experimentaram eventos adversos e 5% eventos adversos graves. Os eventos adversos mais comuns foram sinusite e nasofaringite. Já os eventos graves observados foram exacerbação de sintomas abdominais tratados com concentrado de C1-INH e infecção estafilocócica, não relacionados à medicação do estudo.

Na maioria dos estudos observacionais com C1-INH em terapia domiciliar nenhum evento adverso foi relatado [18-20,22]. No estudo de Zanichelli et al., 2018 [20], em 22% das crises tratadas por autoadministração IV houve relato de algum evento adverso, sendo que os sinais ou sintomas considerados fortes relacionados ao local da infusão foram inchaço e dor.

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

**Quadro 6.** Resumo dos resultados dos estudos selecionados para os desfechos de tempo até início do alívio dos sintomas, tempo até a melhora completa dos sintomas e eventos adversos.

Estudo	Desenho de estudo	População	Tempo até o início do alívio dos sintomas (em horas)	Tempo até a melhora completa dos sintomas (em horas)	Eventos adversos
IMPACT 1 Craig et al., 2009 [9]	ECR duplo-cego	39 <sub>C1-INH Berinert® 10 U/kg</sub> X 42 <sub>placebo</sub> (abdominal ou facial)	1,17 (0,17-24,00) x 1,5 (0,20-24,00) por paciente - mediana (intervalo)	20 (0,47-1486,17) x 7,79 (0,33-1486,17) por paciente - mediana (intervalo)	25,6% x 43,9% dos pacientes
		43 <sub>C1-INH Berinert® 20 U/kg</sub> X 42 <sub>placebo</sub> (abdominal ou facial)	0,5 (0,17-24,00) x 1,5 (0,20-24,00) por paciente - mediana (intervalo) <sup>§</sup>	4,92 (0,47-1486,17) x 7,79 (0,33-1486,17) por paciente - mediana (intervalo) <sup>§</sup>	19,6% x 43,9%
IMPACT 2 Craig et al., 2011 [10]; Craig et al., 2010 [11]; Wasserman et al., 2011 [12]	EC aberto, braço único	57 <sub>C1-INH Berinert® 20 U/kg</sub> (Periférico, laríngeo, abdominal ou facial)	0,46 (0,17-497,0) por paciente - mediana (intervalo)	15,48 (0,64-497,0) por paciente - mediana (intervalo)	43,9% dos pacientes
Kunschak et al., 1998 [13]; Waytes et al., 1996 [14]	ECR duplo-cego	18 <sub>C1-INH 25 U/kg</sub> X 18 <sub>placebo</sub> *	7,62 (7,08) x 15,35 (8,31) por paciente - média (desvio padrão) ou 6,17 (0,33-15,35) x 15,35 ( 14,00-22.83) por paciente - mediana (intervalo interquartil)	23,98 (14,81) x 34,58 (13,56) por paciente - média (desvio padrão)	22,22% x 5,55% dos pacientes
Zuraw et al., 2010 [15]	ECR duplo-cego	35 <sub>C1-INH Cinryze® 1.000 U</sub> X 33 <sub>placebo</sub>	2,00 x 4,00 po paciente - mediana <sup>§</sup>	12,30 x 25,00** por paciente - mediana <sup>§</sup>	17% x 20% dos pacientes
Riedl et al., 2012 [16]	EC aberto, braço único	101 <sub>C1-INH Cinryze® 1000 U</sub>	0,75 (0,50-1,00) por paciente - mediana (IC 95%)	NR	41% dos pacientes
Kreuz et al., 2012 [18]	Observacional retrospectivo (antes e depois)	20 <sub>C1-INH Berinert® 500 U</sub> ou 1.000 U <i>terapia domiciliar</i> X <i>controle histórico</i> (Qualquer parte do corpo incluindo laringe)	40 min x 60 min por paciente	NR	0
Petraroli et al., 2015 [19]	Observacional retrospectivo (antes e depois)	17 <sub>C1-INH Berinert®</sub> <i>terapia domiciliar</i> X <i>controle histórico</i> (Qualquer parte do corpo excluindo laringe)	54 (0,5) min x 84 (1,1) min por paciente	10,8 (12,9) x 12,8 (12,9) por paciente	0
Zanichelli et al., 2018 [20]	Observacional prospectivo	15 <sub>C1-INH Berinert®</sub> <i>terapia domiciliar</i> (Periférico, abdômen, orofacial, geniturinário e laringe)	NR	6 (4-11) por paciente	22% total de crises

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

Estudo	Desenho de estudo	População	Tempo até o início do alívio dos sintomas (em horas)	Tempo até a melhora completa dos sintomas (em horas)	Eventos adversos
Bork et al., 2001 [21]	Observacional	18 C1-INH Berinert® 500 U ou 1000U X 24 não tratados	0,7 (0,3) por paciente no grupo tratado - média (desvio padrão)	15,3 (9,3) x 100,8 (26,2) por crise desde início dos sintomas - média (desvio padrão) <sup>§</sup>	0
Levi et al., 2006 [22]	Observacional	28 C1-INH Cetor® 1000U terapia domiciliar X controle histórico (Laringe, abdominal, orofacial, trato geniturinário e extremidades)	NR	5,9 (±2,2) X 13,8 (±2,9) por paciente	NR***

\*Número de pacientes randomizados. No entanto, no grupo intervenção sete pacientes não compareceram para tratamento. No grupo controle, um paciente recebeu C1-INH (aberto), mas depois se retirou, e seis não compareceram para tratamento. Os resultados apresentados foram obtidos a partir da análise por intenção de tratar.

\*\* Todos os indivíduos que não tiveram melhora substancial em até 4 horas receberam C1-INH de maneira aberta.

\*\*\* Não reportado por paciente no grupo de tratamento sob demanda

<sup>§</sup>p < 0,05

NR: não reportado.

## 9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A confiança no conjunto de evidências foi avaliada empregando-se a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Foram incluídos nesta análise os desfechos identificados nos estudos que abordaram a administração hospitalar e a terapia domiciliar IV, para qualquer tempo de seguimento. Para todos os desfechos a certeza da evidência foi considerada muito baixa. Uma análise completa está disponível no Quadro 7.

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

**Quadro 7. Avaliação da confiança na evidência – GRADE.**

Avaliação da certeza das evidências							Impacto	Certeza geral de evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
<b>Tempo até o início do alívio dos sintomas (avaliado para: administração hospitalar)</b>									
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	Os ERC encontraram menor tempo até o início do alívio dos sintomas no tratamento com inibidor C1-esterase quando comparado ao placebo: <b>Craig et al., 2009</b> [9]: 0,5 h <i>versus</i> 1,50 h. <b>Kunschak et al., 1998</b> [13]: 7,62 h <i>versus</i> placebo de 15,35 h. <b>Zuraw et al., 2010</b> [15]: 2 h <i>versus</i> 4 h (p=0,02)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
<b>Terapia de resgate (avaliado para: administração hospitalar)</b>									
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	muito grave <sup>d</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	<b>Craig et al., 2009</b> [9]: 18,6% dos pacientes tratados receberam terapia de resgate. <b>Kunschak et al., 1998</b> [13]: nenhum paciente inicialmente tratado com o inibidor de C1-esterase de forma mascarada necessitou de terapia de resgate, enquanto no grupo controle, em 49 de 57 crises (85,96%) necessitaram de tratamento adicional com o inibidor de C1-esterase. <b>Zuraw et al., 2010</b> [15]: 65,7% dos participantes do grupo intervenção e 84,8% do grupo controle receberam terapia de resgate.	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
<b>Eventos Adversos (avaliado para: administração hospitalar)</b>									
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	<b>Craig et al., 2009</b> [9]: 19,6% dos participantes do grupo tratado com a dose terapêutica do inibidor de C1-esterase e 43,9% do grupo controle experimentaram evento adverso em 4 horas após o início do tratamento. <b>Zuraw et al., 2010</b> [15]: 17% dos pacientes em uso de inibidor de C1-esterase e 20% dos que utilizaram placebo apresentaram eventos adversos. <b>Kunschak et al., 1998</b> [13]: 22,22% dos pacientes relataram evento adverso após a infusão com inibidor de C1-esterase e 5,55% do grupo placebo.	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
<b>Qualidade de vida (avaliado para: administração hospitalar)</b>									
1	estudo observacional	muito grave <sup>f</sup>	não grave	grave <sup>f</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	<b>Bewtra et al., 2012</b> [17]: os escores médios variaram de 44,8 a 93,2 da amostra total e de 70,6 a 82,7 entre os quatro participantes com maior número de crises tratadas. A média por domínio considerando mais de dez trimestres foram: 51,1 (45,4-53,6) em capacidade funcional; 47,1 (41,4-52,6) em aspectos físicos; 45,5 (39,6-50,2) em dor; 52,8 (47,4-59,8) em estado geral de saúde; 51,2 (46,1-54,5) em vitalidade; 45,5 (39,3-53,2) em aspectos sociais; 49,8 (44,9-52,9) em aspectos emocionais; 50,2 (43,6-56,7) em saúde mental.	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

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

Avaliação da certeza das evidências							Impacto	Certeza geral de evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

**Tempo até o início do alívio dos sintomas (avaliado para: terapia domiciliar)**

2	estudo observacional	muito grave <sup>g</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	Os estudos observacionais encontraram menor tempo até o início do alívio dos sintomas no tratamento com inibidor C1-esterase por autoadministração intravenosa quando comparado ao controle histórico (administração hospitalar): <b>Kreuz et al., 2012</b> [18]: 40 minutos <i>versus</i> 60 minutos. <b>Petraroli et al., 2015</b> [19]: 54 (0,5) minutos <i>versus</i> 84 (1,1) minutos.	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---	---------------------	---------

**Redução de comparecimento à emergência (avaliado para: terapia domiciliar)**

3	estudo observacional	grave <sup>g</sup>	não grave	grave <sup>b,h</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	Os estudos observacionais encontraram menor comparecimento à emergência ou admissão hospitalar no tratamento com inibidor C1-esterase por autoadministração intravenosa quando comparado ao controle histórico (administração hospitalar): <b>Kreuz et al., 2012</b> [18]: 0,11±0,46 <i>versus</i> 3,8±12,15 (p = 0,008) dias de hospitalização no ano. <b>Petraroli et al., 2015</b> [19]: 2,1±3,9 vs 16,8±19,2 (p=0,003) hospitalizações no ano. <b>Zanichelli et al., 2018</b> [20]: 8% (15/187) das crises tratadas procuraram atendimento de emergência ou um profissional de saúde em um ano, comparado à 100% dos tratamentos no controle histórico.	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	-----------	----------------------	--------------------	--------	---	---------------------	------------

**Evento adverso (avaliado para: terapia domiciliar)**

3	estudo observacional	grave <sup>g</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	Somente no estudo de <b>Zanichelli et al., 2018</b> [20] foi encontrado 22% de eventos adversos relacionados ao total das crises de angioedema hereditário. Demais estudos não relataram eventos adversos na autoadministração intravenosa [18,19]	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	--	---------------------	------------

**Qualidade de vida (avaliado para: terapia domiciliar)**

1	estudo observacional	grave <sup>g</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	A pontuação no <i>Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults</i> (HAE-QoL) foi de 88,6 (24,4) na linha de base, de 95,1 (24) após 6 meses e de 94 (27,6) após 12 meses. Apesar do aumento nas pontuações com a terapia domiciliar, a diferença não foi estatisticamente significativa [20]	⊕○○○ Muito baixa	
---	----------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	--	---------------------	--

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

a. Incerteza referente ao processo de randomização, o qual não está descrito nos estudos. No estudo de Kunschak et al., 1998 [13] suspeitou-se que a mensuração do desfecho pudesse ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção. b. Nenhum dos estudos utilizou como comparador o plasma fresco congelado. c. Tamanho amostral pequeno e incerteza do tamanho do efeito devido a necessidade de nova dose ou de terapia de resgate em alguns estudos, o que ampliou o intervalo de confiança. d. A mensuração do desfecho variou de forma importante entre os estudos. e. Tamanho amostral pequeno. f. Ausência de comparador. g. Ausência de comparador, avaliação retrospectiva apenas com os pacientes já treinados para o uso da intervenção e avaliação subjetiva e não mascarada do desfecho. h. Os estudos de Kreuz et al., 2012 [18] e Petraroli et al., 2015 [19] avaliaram hospitalização, sem distinguir as visitas à emergência.

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

## 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. O Inibidor de C1-esterase derivado do plasma humano (pdC1-INH) via intravenosa (IV), tecnologia avaliada neste PTC, 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. Seu efeito terapêutico é produzido pela reposição da atividade deficiente do C1-INH, e está aprovado para uso domiciliar em autoadministração ou administrado por um cuidador.

Em uma revisão sistemática abrangente sobre a eficácia e segurança do pdC1-INH via IV no tratamento de AEH em pacientes a partir de dois anos de idade, foram identificadas quatorze publicações, sendo quatro relatos de ensaios clínicos randomizados duplo-cego, quatro relatos de ensaios clínicos abertos de braço único, cinco estudos observacionais, sendo quatro referentes à terapia domiciliar, e um *survey*, todos com risco de viés alto ou com algumas preocupações.

Apesar da heterogeneidade dos desenhos, medidas e tipos de controle, os estudos relatam menor tempo de resolução inicial e completa das crises, tanto em administração hospitalar quanto em terapia domiciliar. Foi observada melhora da qualidade de vida dos pacientes, no entanto sem diferenças estatísticas significativas. A terapia domiciliar demonstrou ser uma alternativa para a redução da necessidade de comparecimento à emergência e de admissão hospitalar, quando comparada à administração convencional por um profissional de saúde em ambiente hospitalar. Para essa alternativa, os pacientes sempre foram treinados em relação à reconstituição e preparo do medicamento, auto punção e administração intravenosa. Tais aspectos são importantes de serem considerados na implementação da tecnologia. A respeito de eventos adversos, o pdC1-INH demonstrou segurança adequada independente do ambiente onde foi administrado. Para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada muito baixa. Não foram encontradas evidências disponíveis na literatura para responder aos desfechos priorizados de mortalidade e redução do tempo de internação em terapia intensiva.

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. Apesar das limitações, as evidências disponíveis sugerem que o Inibidor de C1-esterase derivado do plasma humano é uma opção segura com eficácia aceitável, podendo ser administrado em terapia domiciliar ou por um profissional de saúde em ambiente hospitalar.

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

## 11. 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. 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).
3. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. Longo DL, editor. N Engl J Med [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2021 Mar 13];382(12):1136–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1808012>
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 [Internet]. Vol. 24, The American journal of managed care. 2018 [cited 2021 Feb 27]. p. S292–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132643/>
6. Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:541-6.
7. CSL Behring. [BULA PROFISSIONAL] BERINERT®. 2019. Disponível em: <https://labeling.cslobehring.com/pi/br/berinert/pt/berinert-bula-prof-saude.pdf>. Acesso em: 13 de outubro de 2022.
8. 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 Immunol. 2022;6(2).
9. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. Journal Of Allergy And Clinical Immunology. 2009 Out; 124(4):801-808.
10. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy, RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. Allergy. 2011 Set 2;66(12):1604-1611.
11. Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Schneider L, Packer F, Yang WH, Keinecke HO, Kiessling PC. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. J Clin Immunol. 2010 Nov;30(6):823-9.
12. Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Hurewitz D, Craig TJ, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Prospective study of C1 esterase inhibitor in the treatment of successive acute abdominal and facial hereditary angioedema attacks. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 Jan;106(1):62-8.
13. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, Schwarz HP. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. Transfusion. 1998 Jun;38(6):540-9.

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

14. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996 Jun 20;334(25):1630-4.
15. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, Patel P, Bernstein JA, Friedman RA, Wilkinson R, Tanner D, Kohler G, Gunther G, Levy R, McClellan J, Redhead J, Guss D, Heyman E, Blumenstein BA, Kalfus I, Frank MM. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010 Aug 5;363(6):513-22.
16. Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R, Busse PJ, Fitts D, Kalfus I. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 Jan;108(1):49-53
17. Bewtra AK, Levy RJ, Jacobson KW, Wasserman RL, Machnig T, Craig TJ. C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema attacks: prospective patient assessments of health-related quality of life. *Allergy Asthma Proc.* 2012 Sep-Oct;33(5):427-31.
18. Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion.* 2012 Jan;52(1):100-7.
19. Petraroli A, Squeglia V, Di Paola N, Barbarino A, Bova M, Spanò R, Marone G, Triggiani M. Home Therapy with Plasma-Derived C1 Inhibitor: A Strategy to Improve Clinical Outcomes and Costs in Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(4):259-66.
20. Zanichelli A, Azin G M, Cristina F, Vacchini R, & Caballero T. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. *Orphanet journal of rare diseases.* 2018; 13(1), 1-8.
21. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med.* 2001 Mar 12;161(5):714-8.
22. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Apr;117(4):904-8.

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

## ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### Avaliação Econômica

**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 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 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, 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 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, propôs-se uma análise de custo-efetividade, construída com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde [1]. As características do modelo construído são mencionadas no Quadro 1.

**Quadro 1.** Características do modelo de análise de custo-utilidade do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa 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	Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa
Comparador	Cuidado padrão, que corresponde ao uso de PFC nas crises laringeas, 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, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$).
Método de modelagem	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e probabilística

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

## 4. METODOLOGIA

### População alvo

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 para Elaboração de Análise Econômica do Ministério da Saúde [1].

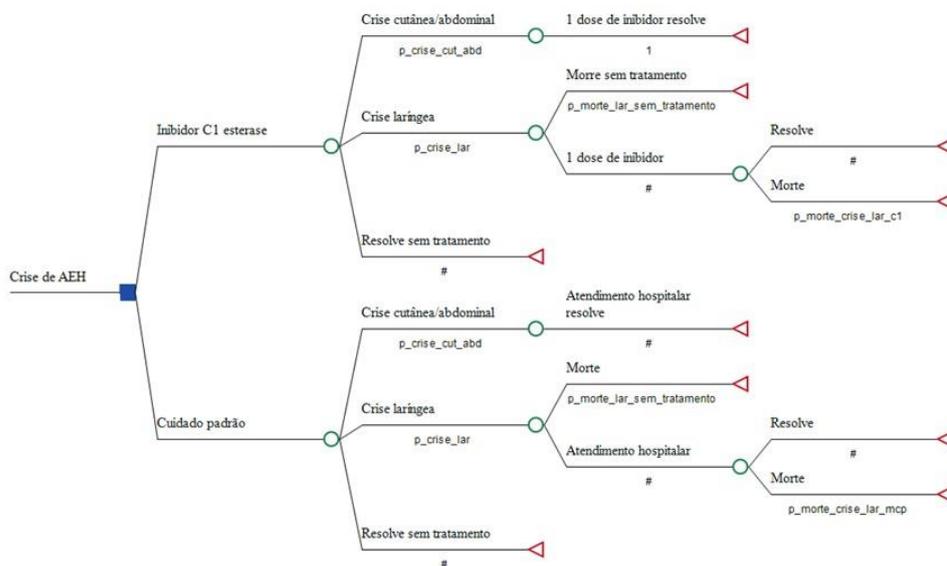
### Desfechos de interesse propostos

Ano 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 inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa 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.

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Probabilidade de crises de resolução espontânea (sem tratamento)	0,21 (21%)	0,19*	0,23*	[2]
Probabilidade de o paciente desenvolver crise laríngea	0,048 (4,8%)	0,043 *	0,053*	[2]
Probabilidade de o pacientes desenvolver crise cutânea/abdominal	0,742 (74,2%)	0,668*	0,816*	Calculado, [2]
Probabilidade de o paciente morrer por crise laríngea, após tratado com Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano	0,0	0,0	0,0	Pressuposto, [3]
Probabilidade de morrer sem tratamento em crise laríngea	0,09	0,08*	0,1*	Pressuposto, [4]

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

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Probabilidade de o paciente morrer por crise laríngea, após tratado com melhor cuidado padrão	0,02	0,018*	0,022*	Pressuposto, [5]
Utilidade durante a crise de angioedema	0,444	0,144	0,744	[6]
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	[6]
Utilidade diária fora da crise de angioedema	0,00198	0,00135	0,00261	Calculado - utilidade fora da crise de angioedema / 365
Número de crises por ano	5,35	4,3**	6,4**	[7]
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 [2]
Numero 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 [2]
Número de dias no ano com recuperação espontânea	1,12	1*	1,23*	Calculado, a partir da probabilidade de 21% das crises resolverem sem tratamento [2]
Número de dias no ano com crise abdominal em uso do inibidor	2,11	1,90*	2,32*	Calculado [8] - (12,75h x número de crises abdominais/cutâneas no ano)/24
Número de dias no ano com crise laríngea em uso do inibidor	0,24	0,21*	0,26*	Calculado [8] - (5,79h 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

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

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
				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
Número de dias no ano com crise laríngea sem tratamento resultando em morte	1	0,9*	1,1*	Pressuposto
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 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 frasco de 500UI do inibidor de C1-esterase é de R\$ 1.908,67, conforme proposta da empresa fabricante da tecnologia. Conforme a bula do medicamento, a dose recomendada é de 20 UI/kg, e o produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente, não podendo ser reaproveitado em outras aplicações. Para estimar a dose no cenário-base, e o número de frascos necessários, foi calculada a mediana de peso da população brasileira acima de 2 anos (54,65 kg) (Tabela 1) (9).

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

**Tabela 1.** Peso e quantidade de frascos do inibidor de C1-esterase estimados para população brasileira acima de dois anos

Idade	Peso*	Unidade internacional	Número de frasco
2 anos	13,9	278	1 FRASCO
3 anos	16	320	1 FRASCO
4 anos	18	360	1 FRASCO
5 anos	19,9	398	1 FRASCO
6 anos	22,2	444	1 FRASCO
7 anos	25,1	502	2 FRASCOS
8 anos	27,7	554	2 FRASCOS
9 anos	31,6	632	2 FRASCOS
10 anos	33,4	668	2 FRASCOS
11 anos	36,8	736	2 FRASCOS
12 anos	42	840	2 FRASCOS
13 anos	47,4	948	2 FRASCOS
14 anos	52,3	1046	3 FRASCOS
15 anos	57	1140	3 FRASCOS
16 anos	60,1	1202	3 FRASCOS
17 anos	63,1	1262	3 FRASCOS
18 anos	65,3	1306	3 FRASCOS
19 anos	65,9	1318	3 FRASCOS
20 a 24 anos	69,4	1388	3 FRASCOS
25 a 29 anos	72,7	1454	3 FRASCOS
30 a 34 anos	74,2	1484	3 FRASCOS
35 a 44 anos	74,6	1492	3 FRASCOS
45 a 54 anos	74,6	1492	3 FRASCOS
55 a 64 anos	73,1	1462	3 FRASCOS
65 a 74 anos	70,3	1406	3 FRASCOS
75 anos ou mais	66,8	1336	3 FRASCOS

\*Fonte: IBGE - Pesquisa de Orçamentos Familiares (Peso/idade em Kg)

Os custos diretos considerados no modelo incluem os custos com aquisição do inibidor de C1-esterase e com o tratamento hospitalar das crises (Tabela 2). Para o custo do tratamento com 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.

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

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 [10].

**Tabela 2.** Dados de custos aplicados à análise de custo efetividade.

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
<b>Cuidado padrão da crise laríngea</b>				
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
Custo total de administração do PFC, por crise	R\$ 253,59	R\$ 155,51	R\$ 302,63	Calculado: 15 ml/Kg de PFC e volume médio de 200 ml/bolsa - mediana de peso é de 54,65 kg (5 bolsas), variando de 3 bolsas para menores de 19 anos (mediana de peso = 35,1kg) e de 6 bolsas para o restante da população (mediana de peso = 72,9kg)
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
<b>Custo do cuidado padrão da crise laríngea</b>	<b>R\$ 2.099,34</b>	<b>R\$ 2.001,26</b>	<b>R\$ 2.148,38</b>	<b>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</b>

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

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
<b>Cuidado padrão da crise abdominal ou cutânea</b>				
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
<b>Custo do cuidado padrão da crise abdominal ou cutânea</b>	<b>R\$ 45,75</b>	<b>41,18</b>	<b>50,33</b>	<b>Calculado: média de atendimento de urgência em clínica médica e pediátrica</b>
<b>Cuidado da crise laríngea, abdominal ou cutânea com Inibidor de C1 esterase</b>				
Custo do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano - Berinert 500 UI PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS+ FA VD TRANS DIL X 10ML + DISP TRANSF C/ FILTRO + SER 10 ML + EQP + 2 COMPRESSAS + 1 CURATIVO	R\$ 1.908,67	-	-	Proposta da empresa fabricante
Custo da dose recomendada do Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano, por crise	R\$ 5.726,01	R\$ 3.817,34	R\$ 7.634,68	Calculado: 20 UI/kg – mediana de peso é de 54,65 kg (3 frascos), variando de 2 frascos para menores de 19 anos e de 4 frascos para o restante da população
<b>Custo da administração do inibidor C1 esterase</b>	<b>R\$ 5.771,76</b>	<b>R\$ 3.863,09</b>	<b>R\$ 7.680,43</b>	<b>Calculado: média de atendimento de urgência em clínica médica e pediátrica, custo da dose recomendada do Inibidor de C1 esterase</b>

PFC: Plasma Fresco Congelado

### Pressupostos do Modelo

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. 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.

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

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, de acordo com a indicação de uso aprovada pelo FDA para o medicamento Berinert® [11]. As crises ocorridas nas demais localidades do corpo foram consideradas crises leves, de recuperação espontânea sem tratamento com medicamentos específicos para AEH.

O uso de uma dose do inibidor foi considerado no tratamento de todos os tipos de crises do modelo, uma vez que na bula do Berinert® não consta informações sobre o uso de doses adicionais do medicamento para uma mesma crise.

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Angioedema Hereditário, apenas crises laríngeas com risco de asfixia estão indicadas ao tratamento com PFC [12]. 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 Inibidor de C1 esterase foi considerada igual a zero, a partir do relato de que nenhum ataque laríngeo necessitou de intubação após ser tratado com o referido medicamento [12]. Corroborando esse dado, a avaliação exclusiva das crises laríngeas conduzida no estudo IMPACT 2 demonstrou melhora de todas as crises tratadas com uma dose de C1-INH[13].
- 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].
- 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 [7]. 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 as 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 inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano, o

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

número de dias no ano com crise abdominal e laríngea foi calculado empregando o tempo médio descrito no estudo IMPACT 2 para resolução completa de uma crise abdominal e laríngea, de 12,75h e 5,79h respectivamente [8], multiplicados pelos números calculados de crises anual de cada tipo [2] 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 [2].

- 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.
- Considerando que Berinert® é aprovado para uso domiciliar via IV em autoadministração ou administrado por um cuidador, o uso domiciliar no caso de pacientes gestantes pode ser considerado, em virtude da ausência de tratamento profilático disponível no SUS e da gravidade das crises nesse grupo de pacientes. Assume-se, nesse caso, que todos os pacientes ou cuidadores seriam orientados em como realizar a autoadministração/ administração domiciliar, não havendo, portanto, custos relacionados à administração da tecnologia que impactariam no modelo proposto.

#### 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 nos Quadros 2 e Tabela 2. 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 3, evidenciaram que o inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa, quando comparado ao cuidado padrão, apresentou maior custo e efetividade igual no horizonte de um ano da árvore de decisão proposta. A Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) é de R\$ 9.625.501,47 para 1 ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). Cabe ressaltar que essa RCUI considera 1 ano de tratamento de crises de AEH, a uma média de 5,35 crises/ano/paciente.

**Tabela 3.** Resultado da análise de custo-utilidade do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa comparado ao cuidado padrão, no horizonte temporal de 1 ano.

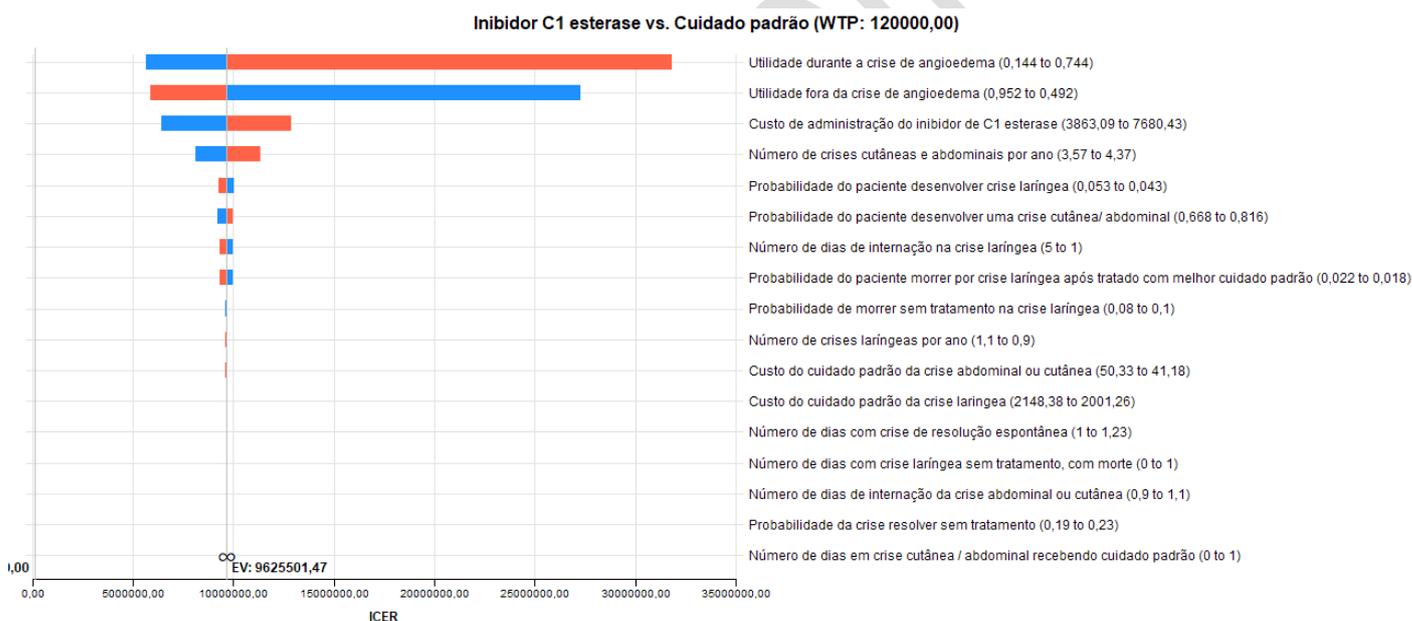
Estratégia	Custo do tratamento (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Utilidade	Utilidade incremental	RCUI (R\$/AVAQ)
Cuidado padrão	226,47		0,72		

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

Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa	17.254,21	17.027,75	0,72	0,00	9.625.501,47
---	-----------	-----------	------	------	--------------

Na análise conduzida, não foi observada utilidade incremental (AVAQ) com o uso do inibidor de C1 esterase 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) (6), 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.

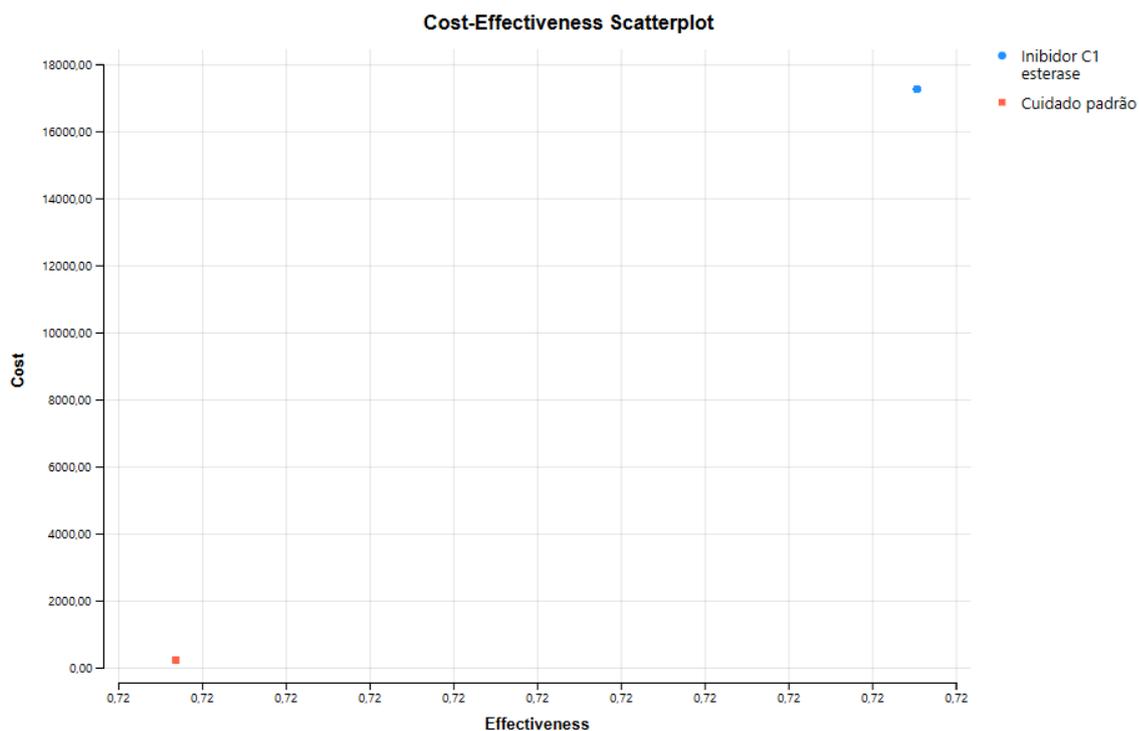
A análise de sensibilidade determinística é ilustrada na Figura 2. Observa-se que o principal parâmetro capaz de influenciar o resultado do caso base está relacionado à utilidade durante a crise de angioedema, cujo aumento impacta diretamente a RCUI. Em seguida, a utilidade fora da crise de angioedema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



**Figura 2.** Gráfico de Tornado da RCUI comparando inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa com cuidado padrão.

Na análise de sensibilidade probabilística, em 100% das simulações o inibidor de C1 esterase foi mais caro e igualmente efetivo em relação ao cuidado padrão (Figura 3).

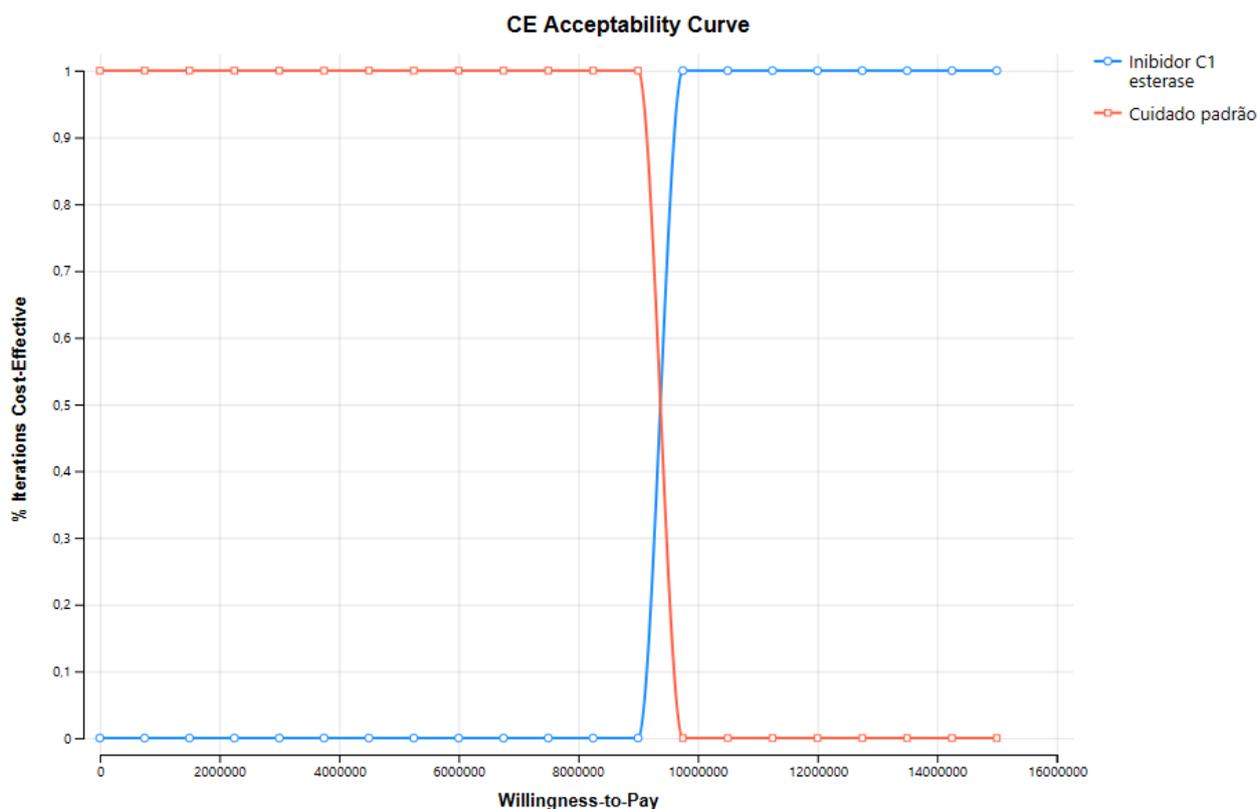
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**Figura 3.** Representação gráfica da análise de sensibilidade probabilística do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa versus cuidado padrão.

A curva de aceitabilidade (Figura 4) mostra que há a maior probabilidade do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa ser custo-efetivo, superando o cuidado padrão, quando o limiar de disposição a pagar é próximo a 10 milhões de reais. Até o limiar de cerca de 9 milhões de reais, o cuidado padrão tem maior 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.

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



**Figura 4.** Curva de aceitabilidade de inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa comparado a cuidado padrão.

## 6. 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.

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

## 7. 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. 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.
3. Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R, Busse PJ, Fitts D, Kalfus I. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. *Annals Of Allergy, Asthma & Immunology*. 2012 Jan; 108 (1):49-53.
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. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Siscic 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.
7. 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.
8. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy, RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011 Set 2;66(12);1604-1611
9. 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
10. 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
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). CSL Behring. [BULA PROFISSIONAL] Package Insert - BERINERT®. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/77803/download>. Acesso em: 13 de outubro de 2022.
12. 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).

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

13. Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Schneider L, Packer F, Yang WH, Keinecke HO, Kiessling PC. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. J Clin Immunol. 2010 Nov;30(6):823-9

Versão preliminar

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

## ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### Impacto Orçamentário

**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 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 análise de impacto orçamentário do 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, 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 inibidor de C1-esterase 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 elegível

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 inibidor de C1-esterase 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 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

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

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 laríngeas, pressupondo-se que 74,2% são cutâneas ou abdominais [3].

A projeção da população para cinco anos foi extraída do IBGE [4], tendo sido selecionado o intervalo da população de 2 anos ou mais, conforme indicação de uso do inibidor de C1-esterase. 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]
<b>Número de crises laríngeas por ano (4,8%)</b>	762,087	767,121	771,954	776,577	780,984	Calculado, [3]
<b>Número de crises abdominais ou cutâneas (74,2%)</b>	11.780,590	11.858,412	11.933,118	12.004,582	12.072,711	Calculado, [3]

### 3.4 Intervenção

O inibidor de C1-esterase 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, foi considerado o cuidado padrão, que pode envolver atendimento de urgência, para o tratamento de crises dos tipos cutânea ou abdominal.

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

### 3.6 Preço da tecnologia

O custo do frasco de 500UI do inibidor de C1-esterase é de R\$ 1.908,67, conforme proposta da empresa fabricante da tecnologia. Conforme a bula do medicamento, a dose recomendada é de 20 UI/kg, sendo o produto reconstituído utilizado imediatamente. Para estimar a dose no cenário-base, foi calculada a mediana de peso da população brasileira acima de 2 anos (54,65 kg) (Tabela 2) [7].

**Tabela 2.** Peso e quantidade de frascos do inibidor de C1-esterase estimados para população brasileira acima de dois anos

Idade	Peso*	Unidade internacional	Número de frasco
2 anos	13,9	278	1 FRASCO
3 anos	16	320	1 FRASCO
4 anos	18	360	1 FRASCO
5 anos	19,9	398	1 FRASCO
6 anos	22,2	444	1 FRASCO
7 anos	25,1	502	2 FRASCOS
8 anos	27,7	554	2 FRASCOS
9 anos	31,6	632	2 FRASCOS
10 anos	33,4	668	2 FRASCOS
11 anos	36,8	736	2 FRASCOS
12 anos	42	840	2 FRASCOS
13 anos	47,4	948	2 FRASCOS
14 anos	52,3	1046	3 FRASCOS
15 anos	57	1140	3 FRASCOS
16 anos	60,1	1202	3 FRASCOS
17 anos	63,1	1262	3 FRASCOS
18 anos	65,3	1306	3 FRASCOS
19 anos	65,9	1318	3 FRASCOS
20 a 24 anos	69,4	1388	3 FRASCOS
25 a 29 anos	72,7	1454	3 FRASCOS
30 a 34 anos	74,2	1484	3 FRASCOS
35 a 44 anos	74,6	1492	3 FRASCOS
45 a 54 anos	74,6	1492	3 FRASCOS
55 a 64 anos	73,1	1462	3 FRASCOS
65 a 74 anos	70,3	1406	3 FRASCOS
75 anos ou mais	66,8	1336	3 FRASCOS

\*Fonte: IBGE - Pesquisa de Orçamentos Familiares (Peso/idade em Kg)

### 3.7 Custos de tratamento

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

Esta análise incluiu os custos com aquisição do medicamento e custos para tratamento das crises (Tabela 3). Para o custo do tratamento com 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.

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

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
<b>Cuidado padrão da crise laríngea</b>				
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
Custo total de administração do PFC, por crise	R\$ 253,59	R\$ 155,51	R\$ 302,63	Calculado: 15 ml/Kg de PFC e volume médio de 200 ml/bolsa - mediana de peso é de 54,65 kg (5 bolsas), variando de 3 bolsas para menores de 19 anos (mediana de peso = 35,1kg) e de 6 bolsas para o restante da população (mediana de peso = 72,9kg)
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
<b>Custo do cuidado padrão da crise laríngea</b>	<b>R\$ 2.099,34</b>	<b>R\$ 2.001,26</b>	<b>R\$ 2.148,38</b>	<b>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</b>
<b>Cuidado padrão da crise abdominal ou cutânea</b>				

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
<b>Custo do cuidado padrão da crise abdominal ou cutânea</b>	<b>R\$ 45,75</b>			<b>Calculado: média de atendimento de urgência em clínica médica e pediátrica</b>

#### Cuidado da crise laríngea, abdominal ou cutânea com Inibidor de C1 esterase

Custo do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano - Berinert 500 UI PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS+ FA VD TRANS DIL X 10ML + DISP TRANSF C/ FILTRO + SER 10 ML + EQP + 2 COMPRESSAS + 1 CURATIVO	R\$ 1.908,67	-	-	Proposta da empresa fabricante
Custo da dose recomendada do Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano, por crise	R\$ 5.726,01	R\$ 3.817,34	R\$ 7.634,68	Calculado: 20 UI/kg – mediana de peso é de 54,65 kg (3 frascos), variando de 2 frascos para menores de 19 anos e de 4 frascos para o restante da população
<b>Custo da administração do inibidor C1 esterase</b>	<b>R\$ 5.771,76</b>	<b>R\$ 3.863,09</b>	<b>R\$ 7.680,43</b>	<b>Calculado: média de atendimento de urgência em clínica médica e pediátrica, custo da dose recomendada do Inibidor de C1 esterase</b>

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, se incorporada, a adesão à tecnologia seria lentamente incorporada à prática clínica, em um cenário de difusão lenta, iniciando com 50% das crises elegíveis tratados com o medicamento em 2024, 60% em 2025, 70% em 2026, 80% em 2027 e 90% em 2028.

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

### 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. Em um cenário mais conservador, considerou-se que 33% da população está abaixo de 19 anos [8] e utilizaria apenas 2 frascos, enquanto em um pior cenário, 33% da população utilizaria apenas 2 frascos e o restante utilizaria 4 frascos, considerando indivíduos que possam estar com excesso de peso (Tabela 3). Também 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].

## 4. RESULTADOS

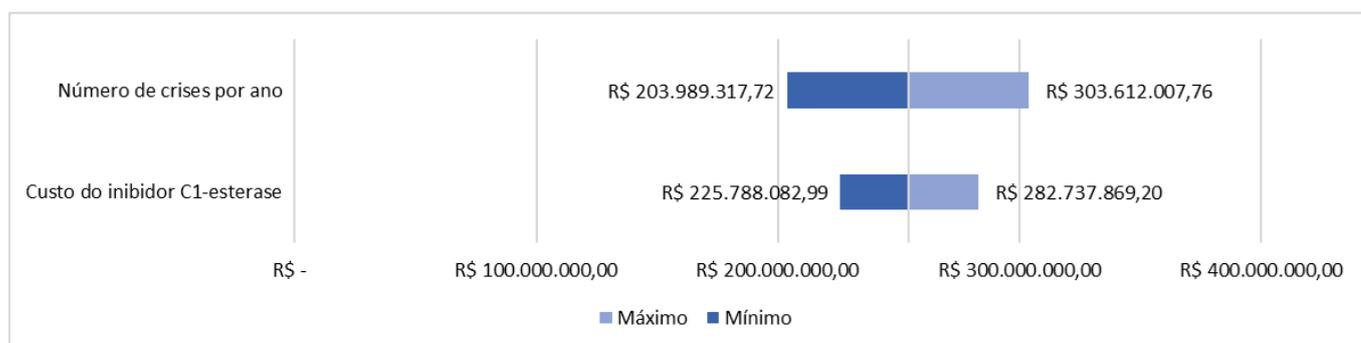
Estima-se que 2.968 pessoas com angioedema hereditário sejam tratados no SUS e 12.543 crises de angioedema sejam passíveis de serem tratadas no SUS em 2024. Neste contexto, a incorporação do inibidor de C1-esterase resultaria, em um cenário de difusão lenta, num custo incremental de cerca de 35 milhões de reais no primeiro ano e em um acumulado maior que 253 milhões de reais em cinco anos (Tabela 4).

**Tabela 4.** Impacto orçamentário da incorporação do inibidor de C1-esterase (Berinert®) para o tratamento de crises laríngeas, abdominais ou cutâneas no SUS.

Ano	Cenário base		Cenário proposto		Impacto orçamentário
	Cuidado Padrão	Inibidor C1-esterase	Cuidado Padrão	Inibidor C1-esterase	
2024	R\$ 2.138.778,42	R\$ -	R\$ 1.069.389,21	R\$ 36.196.629,82	R\$ 35.127.240,61
2025	R\$ 2.152.907,00	R\$ -	R\$ 861.162,80	R\$ 43.722.889,77	R\$ 42.861.726,97
2026	R\$ 2.166.469,98	R\$ -	R\$ 649.940,99	R\$ 51.331.393,40	R\$ 50.681.452,41
2027	R\$ 2.179.444,30	R\$ -	R\$ 435.888,86	R\$ 59.015.772,85	R\$ 58.579.883,99
2028	R\$ 2.191.813,20	R\$ -	R\$ 219.181,32	R\$ 66.769.540,08	R\$ 66.550.358,76
<b>Total - 5 anos</b>	<b>R\$ 10.829.412,89</b>	<b>R\$ -</b>	<b>R\$ 3.235.563,18</b>	<b>R\$ 257.036.225,92</b>	<b>R\$ 253.800.662,74</b>

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

A análise de sensibilidade demonstrou que o número de crises por ano tem um grande impacto no modelo (Figura 1). Já a quantidade de frascos do inibidor de C1-esterase também impactou o modelo, aumentando o custo incremental, com o aumento de peso dos pacientes tratados.



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

## 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.

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
8. Fundação ABRINQ. Proporção de crianças e adolescentes sobre a população total. Disponível em: <https://observatoriocrianca.org.br/cenario-infancia/temas/populacao/574-proporcao-de-criancas-e-adolescentes-sobre-a-populacao-total?filters=1,1893>. Acesso em: 08 de julho de 2023.

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



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**