



Brasília, DF | Novembro de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

n° 862

**Inibidor da C1 esterase derivado de plasma via
subcutânea para profilaxia de crises de angioedema
hereditário**

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

Elaboração do Relatório

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)

Bárbara Corrêa Krug

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Marina Aziz

Paula Stoll

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramís Tupina Alcantara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Patente

Thaís Conceição Borges – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Revisão

Bruna Bento dos Santos – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Stéfani Sousa Borges – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS



Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

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.

SUMÁRIO

Marco Legal.....	4
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	4
1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO	11
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	11
4.2 Tratamento recomendado	11
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	12
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	13
6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia.....	15
6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	17
6.3 Risco de viés dos estudos incluídos.....	18
6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)	20
6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	22
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	22
7.1 Avaliação econômica	23
7.2 Impacto orçamentário.....	26
8. ACEITABILIDADE.....	28
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	28
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	29
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	31
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	33
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	34
15. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA.....	34
15.1 Contribuições técnico-científicas	35
15.2 Experiência ou opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC	37
16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	38
17. DECISÃO	38
18. REFERÊNCIAS	40
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	42
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	74
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	88

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (pdC1-INH) de uso subcutâneo (SC) para a profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II no SUS, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). 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, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do pdC1-INH (SC), para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (uso subcutâneo).

Indicação: Profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipos I e II (AEH).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: O angioedema hereditário (AEH) 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. 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). 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. Embora AEH não tenha cura, há tratamento para a profilaxia e controle das crises. Atualmente, para o tratamento de profilaxia, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do angioedema associado a deficiência de C1 esterase (C1-INH) do Ministério da Saúde, recomenda o uso de andrógenos atenuados, sendo o mais utilizado o danazol, e plasma fresco congelado para o tratamento de crises.

Pergunta 1: O inibidor de C1 esterase via subcutânea é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com contraindicação ao danazol, gestantes, lactantes, para redução do número de crises, qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos?

Pergunta 2: O inibidor de C1 esterase via subcutânea é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol para redução do número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos?

Evidências clínicas: Foram identificados dois ensaios clínicos randomizados (estudos COMPACT e SAHARA) de comparação do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano (pdC1-INH) de uso subcutâneo (SC) com placebo em pacientes com idade ≥ 12 anos, que evidenciam redução significativa do número normalizado de crises (NNA) por mês no grupo intervenção (risco relativo [RR] 0,33; IC95% 0,12 a 0,92), sem aumento das taxas de eventos adversos. A frequência de crises mensais no estudo que avaliou a dose de 60 UI/kg, duas vezes por semana, foi de 0,52 (IC95% 0,00 a 1,04) em comparação a 4,03 (IC95% 3,51 a 4,55) no grupo placebo, com diferença de -3,51 (IC95% -4,21 a -2,81) ($P < 0,001$). O estudo de extensão de avaliação de eficácia e segurança em longo prazo, sem grupo controle de interesse, evidenciou NNA de 0,09 / mês no grupo 60 UI/kg, e não foram registrados eventos adversos graves relacionados ao tratamento. A avaliação da qualidade de vida nos ECR evidencia melhora significativa do escore na escala análoga visual (VAS) em comparação ao placebo, e um benefício não significativo no valor de estado da saúde (HSV). A avaliação no estudo de extensão demonstrou melhora significativa na VAS no grupo 60 UI/kg em comparação ao baseline, sem diferença significativa no HSV, em ambas as doses (40 UI e 60 UI/kg). Análises exploratórias do estudo de extensão descrevem dados dos subgrupos de interesse: 100% das gestantes e 100% dos pacientes com idade ≤ 17 anos apresentaram menos de 1 crise por mês a partir da intervenção; e em idosos, subgrupo que comumente apresenta contraindicação a uso do danazol, houve redução do NNA mensal de 2,71 no período pré-estudo para 0,86 após a intervenção. Eventos adversos graves foram descritos somente em idosos, e não levaram à descontinuação da profilaxia. Relatos de casos em crianças, adolescentes, gestantes e lactantes evidenciam desfechos favoráveis após a intervenção, com redução significativa ou completa das crises, sem impacto na segurança. Não foram registrados óbitos durante os estudos.

Avaliação econômica: A análise econômica foi realizada através de um modelo de estados transicionais de Markov, com objetivo de comparar a eficácia (crises evitadas), QALY e custos do pdC1-INH de uso subcutâneo para profilaxia de crises em pacientes com AEH tipos I e II em comparação ao cuidado padrão (observação). Os custos foram estimados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Foram considerados os custos dos medicamentos (para profilaxia e tratamento da crise), consulta médica especializada e internação hospitalar em enfermaria ou em unidade de terapia intensiva (UTI). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da profilaxia com pdC1-INH (SC), aplicando-se a taxa de desconto, foi de R\$ 38.675.187,90/QALY e de R\$ 423.937,99 por crise evitada. Na análise de sensibilidade univariada determinística, a variável com maior impacto no RCEI foi o número de frascos de pdC1-INH (SC), que variam de acordo com o peso corporal. Na análise de sensibilidade probabilística, a maioria das interações encontra-se no quadrante

superior direito, o que indica que a profilaxia com pdC1-INH (SC) demonstra-se mais efetiva, porém demanda um custo incremental comparado ao tratamento convencional (observação).

Análise de impacto orçamentário: Para o tratamento da população elegível no período de 5 anos, teríamos um custo adicional de R\$ 3.587.037.869,36 se usássemos o pdC1-INH (SC), ao invés do cuidado padrão (observação) na profilaxia de crises de AEH. O gasto total estimado em cinco anos para o uso do pdC1-INH (SC) foi de aproximadamente 3,6 bilhões de reais, comparado a 20 milhões de reais do cuidado padrão.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas 7 tecnologias para a profilaxia de crises de angioedema hereditários neste relatório. Uma tecnologia atendeu integralmente às populações e suas condições clínicas: o garadacimabe (anticorpo anti-FXIIa). Outras seis tecnologias atendem parcialmente: quatro inibidores de pré-caliceína (berotrastalte, donidalorsen, lanadelumabe e STAR-0215) e duas terapias gênicas (NLA-2002 e BMN-331). Duas tecnologias já registradas atendem integral ou parcialmente ao critério de idade, mas apresentam restrição à gestação e lactação: cloridrato de berotrastalte (FDA e EMA) e lanadelumabe (Anvisa, EMA e FDA).

Recomendações internacionais: Foram encontradas recomendações do CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - Canadá) e de diretrizes americana e europeia de uso de pdC1-INH (SC) para profilaxia em longo prazo em pacientes com AEH. Ainda assim, não foi identificada recomendação de uso da tecnologia pelas agências *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (Estados Unidos da América), *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) (Reino Unido), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (Escócia), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (Austrália), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU) (Suécia), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) (Alemanha).

Considerações finais: Os ensaios clínicos demonstram benefício significativo da profilaxia com pdC1-INH (SC) em comparação ao placebo na redução do número de crises em pacientes com AEH tipos I e II, sem implicações relevantes de segurança. Os eventos adversos foram em maioria leves, e o mais comum foi reação no local da aplicação. A qualidade geral de evidências foi classificada como moderada para a comparação com placebo em todos os desfechos, já que os resultados dos desfechos são da população total do estudo e não somente para a população de interesse da pergunta PICO. Pacientes que receberam a intervenção apresentaram melhores índices de avaliação da qualidade de vida, sem diferença significativa em valores de estado de saúde. O estudo de extensão sem grupo controle evidencia que os benefícios em relação à eficácia e qualidade de vida são mantidos em longo prazo, sem incremento de risco. Análises exploratórias dos ensaios clínicos e relatos de casos demonstram que o impacto na redução de crises também é observado em pacientes pediátricos, gestantes, lactantes e em idosos, e que o uso da profilaxia nesses subgrupos é seguro. Os estudos incluíram pacientes com falha aos andrógenos, mas não são descritos separadamente os dados dessa população, e, portanto, não é possível afirmar que o benefício é de magnitude semelhante aos da população global dos estudos. Apesar das limitações de dados em relação à eficácia e segurança nos subgrupos de interesse em comparação ao placebo, as evidências disponíveis a partir do estudo de extensão sugerem que o medicamento é eficaz e seguro em longo prazo em pacientes pediátricos, gestantes, lactantes e idosos. A profilaxia com pdC1-INH (SC), no entanto, fica acima dos limiares de custo-efetividade definidos pela Conitec, em todos os cenários: R\$ 38.675.187,90/QALY e R\$ 423.937,99 por crise evitada.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública nº 25 de 2023 no período de 13 a 23 de junho do mesmo ano e 140 pessoas se inscreveram. A definição dos representantes titular e suplente foi realizada por sorteio em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos. A representante titular mencionou ter crises de angioedema hereditário dolorosas, debilitantes e frequentes especialmente de edemas nas regiões do abdômen e da laringe. Ao utilizar o medicamento avaliado consegue reduzir o tempo de internação hospitalar após a realização de procedimentos, como colonoscopia e endoscopia, bem como interromper a evolução das crises. Relatou já ter recorrido ao danazol e ao ácido épsilon-aminocaproico, mas avaliou que os medicamentos não surtiram efeito. Atualmente utiliza o inibidor de C1 esterase para profilaxia de crise de angioedema hereditário e o ácido tranexâmico para o tratamento da doença.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 15ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 19 de setembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para profilaxia de crises de angioedema hereditário, considerando o alto custo incremental da tecnologia em comparação ao cuidado padrão.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 45/2023 foi realizada entre os dias 10/10/2023 e 30/10/2023. Foram recebidas 130 contribuições, sendo 46 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 84 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Dentre estas, 100% das contribuições sobre experiência ou opinião e 98% das contribuições técnico-científicas expressaram discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec. Os participantes relataram necessidade dessa alternativa terapêutica na prevenção de crises e melhora na qualidade de vida dos pacientes, considerando que o medicamento disponível atualmente no SUS, o danazol, não controla as crises adequadamente. Ainda, citam a existência de estudos científicos que comprovam a eficácia e segurança do medicamento. A empresa fabricante enviou contribuição com crítica ao modelo de custo efetividade utilizado e com nova proposta de impacto orçamentário em dois cenários: pacientes crianças e adolescentes com idade ≥ 8 anos (até 17 anos), pacientes gestantes e lactantes durante 15 meses de tratamento, e sugerem a exclusão da população de pacientes intolerantes/não responsivos ao danazol. Ainda, informa ajuste de preço do medicamento de R\$ 9.310,61 para R\$ 9.832,01 PMVG 18% CMED, concluindo em uma proposta final de impacto orçamentário incremental em 5 anos de R\$ 1.224 Milhões.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 124ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de novembro de 2023, deliberaram por unanimidade, recomendar a não incorporação no SUS do inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para profilaxia de crises de angioedema hereditário. Apesar das propostas de alteração da população alvo para viabilizar o impacto orçamentário, a tecnologia permaneceu com alto custo incremental em comparação ao cuidado padrão. A opção sugerida pelo fabricante de excluir os pacientes intolerantes/não responsivos ao danazol diverge da população definida no escopo deste documento. Além disso, na consulta pública houve informação de aumento de preço da tecnologia pela empresa fabricante. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 859/2023.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para profilaxia de crises de angioedema hereditário, publicada no Diário Oficial da União, nº 243, seção 1, página 181, em 22 de dezembro de 2023.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	R\$ 9.832,01 (PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação	R\$ 9.832,01 (PMVG 18%)
Desconto sobre preço CMED	<i>Não se aplica</i>
Custo de tratamento por paciente ^a	R\$ 148.969,76/mês (4.000 UI/aplicação em paciente com 60 kg)
RCEI final ^a	R\$ 38.675.187,90/QALY R\$ 423.937,99 por crise evitada
População estimada	421 no 1º ano e 397 no 5º ano
Impacto Orçamentário ^a	R\$ 742,5 milhões no 1º ano e R\$3,6 bilhões em 5 anos

^aO custo de aquisição da tecnologia em avaliação utilizado nos estudos econômicos do presente parecer é referente ao PMVG 18%, antes da última atualização: R\$ 9.310,61.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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 clínica¹⁻³.

O angioedema hereditário (AEH) 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 ultrarrara com herança autossômica dominante, heterogeneidade de locus e expressividade variável. A classificação mais atualizada do AEH agrupa os pacientes naqueles com deficiência do inibidor da C1- esterase (C1-INH), codificado pelo gene *SERPING1* e naqueles 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 proteína serase 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 associadas¹⁻³.

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, forma classificada como AEH de causa desconhecida. A etiopatogenia deste AEH também resulta no acúmulo de bradicinina ou desregulação da permeabilidade endotelial¹⁻³.

O diagnóstico de AEH 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 confirmação¹⁻³.

4.2 Tratamento recomendado

O AEH não tem cura, contudo há tratamento para a profilaxia e controle das crises. A profilaxia pode ser realizada com dois objetivos, a de curto prazo quando se 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 profilaxia de crises relacionadas à doença¹⁻³.

Atualmente, para o tratamento de profilaxia, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do angioedema associado a deficiência de C1 esterase (C1-INH) do Ministério da Saúde, recomenda o uso de andrógenos atenuados, sendo o danazol a alternativa disponibilizada no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, e plasma fresco congelado para o tratamento das crises¹. Apesar de contemplado no PCDT, o danazol não possui registro na Anvisa para uso em AEH, e, portanto, seu uso para a indicação é considerado *off-label*.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo
Nome comercial	Beriner [®] SC
Apresentação	Embalagem com 1 frasco-ampola com 2.000 UI em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 4 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 agulha hipodérmica, 1 dispositivo de infusão subcutânea, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril)
Detentor do registro	CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda
Fabricante	CSL Behring GmbH
Indicação aprovada na Anvisa	Profilaxia rotineira para prevenir crises de Angioedema Hereditário tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos
Indicação proposta	Profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II em pacientes com 8 anos ou mais, com contraindicação ao danazol, gestantes, lactantes; e/ou em pacientes com 8 anos ou mais, com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol
Posologia e Forma de Administração	60 UI por quilograma de peso corporal duas vezes por semana, uso subcutâneo
Patente	A patente BR112017017685 foi depositada no ano de 2016 e se encontra arquivada definitivamente, desde 09/02/2021. Portanto, não há patente de produto vigente para o inibidor de C1 esterase.

Fonte: Bula, Anvisa

De acordo com as propriedades farmacocinéticas da tecnologia de uso SC, que tem absorção lenta, com um tempo mediano (IC 95%) para o pico (tm_{ax}) de aproximadamente 59 horas (23, 134 horas) e meia-vida plasmática aparente mediana (IC 95%) de 69 horas (24, 250 horas), não há indicação de seu uso para tratamento de crises de AEH. Para tratamento de crises, há indicação de uso do pdC1-INH intravenoso (Bula, Anvisa).

Contraindicações:

Indivíduos que apresentaram reações de hipersensibilidade potencialmente fatais, incluindo anafilaxia, a preparações de inibidor de C1 esterase ou a qualquer um dos excipientes da composição.

Cuidados e Precauções:

GRAVIDEZ: Há uma quantidade limitada de dados que indicam que não há risco aumentado no uso de produtos inibidores de C1 em geral em mulheres grávidas, porém o medicamento está classificado na Categoria C - não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

LACTAÇÃO: Não há informações a respeito da excreção do medicamento no leite humano, efeito no bebê lactente ou efeitos na produção de leite.

SEGURANÇA VIRAL: Apesar das medidas padrão para prevenir infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída.

Eventos adversos:

Muito comum ($\geq 1/10$) - Reações no local de injeção, nasofaringite

Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) - Hipersensibilidade, prurido, erupção cutânea, urticária, tontura

5.1 Preço proposto para a tecnologia

O Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% está apresentado no Quadro 2. Não foram identificados registros de preços praticados para a compra do medicamento no banco de preços em saúde (BPS).

Quadro 2. Apresentações de preços disponíveis para a tecnologia

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ¹
1 frasco-ampola com 2000 UI de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 4 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração.	R\$ 9.310,61

¹ Lista de preços de medicamentos – Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), consulta em 05/09/2022.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança do inibidor da C1 esterase derivado de plasma humano (pdC1-INH) de uso subcutâneo (SC) na profilaxia de crises de angioedema hereditário (AEH) foi realizada através de duas perguntas de pesquisa, de acordo com os acrônimos PICO a seguir:

Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com 8 anos ou mais, com contraindicação ao danazol; gestantes; lactantes
Intervenção (tecnologia)	Inibidor da C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo
Comparador	Placebo
Desfechos (Outcomes)	Número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática, Ensaio Clínico Randomizado, Estudos Observacionais, Relatos de Caso

Questão 1: O inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com contraindicação ao danazol, gestantes, lactantes, para redução do número de crises, qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos?

Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com 8 anos ou mais, com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol
Intervenção (tecnologia)	Inibidor da C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo
Comparador	Placebo
Desfechos (Outcomes)	Número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática, Ensaio Clínico Randomizado, Estudos Observacionais, Relatos de Caso

Questão 2: O inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol para redução do número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos?

Com base nas perguntas PICO estruturadas acima, foi realizada uma busca em 05 de agosto de 2022. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (acessada via PubMed), EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials. Após realização das buscas, foram incluídas 3 publicações de dois ECRs, 5 publicações de ECR sem grupo controle de interesse e 7 relatos de caso do uso da pdC1-INH (SC) na população de interesse, independentemente do número de pacientes, para avaliação e descrição dos dados.

Todos os desfechos avaliados a seguir podem ser considerados clinicamente relevantes para o paciente, por se tratar de desfechos finais.

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução do número de crises

No **estudo COMPACT**⁴, pacientes em uso de pdC1-INH apresentaram menos crises por mês, independente da dose utilizada (40 UI/kg ou 60 UI/kg). Nos pacientes submetidos à sequência de tratamento na dose de 40 UI/kg, o número normalizado de crises por tempo (*number of time-normalized attacks - NNA*) por mês foi de 1,19 (IC95% 0,54 a 1,85) no período de tratamento ativo e de 3,61 (IC95% 2,96 a 4,26) no período de placebo, com diferença de -2,42 (IC95% -3,38 a -1,46) ($P < 0,001$), significando uma redução mediana de 89% nas crises em comparação ao placebo (média 55%). No grupo de pacientes que receberam a sequência com dose de 60 UI/kg, o NNA mensal foi de 0,52 (IC95% 0,00 a 1,04) no período de tratamento ativo e de 4,03 (IC95% 3,51 a 4,55) no período de placebo, com diferença de -3,51 (IC95% -4,21 a -2,81) ($P < 0,001$), significando uma redução mediana de 95% nos ataques em comparação ao placebo (média 84%). Não houve diferença significativa entre as sequências de tratamento com 40 UI/kg e 60 UI/kg ($P = 0,11$). No **estudo SAHARA**⁵, o NNA incluiu os dados das semanas 1 a 14, iniciando no dia 1. O NNA mensal reduziu de 3,9 com placebo para 1,6 com pdC1-INH a partir do dia 1 ($P < 0,0001$) e 3,8 com placebo para 1,5 com pdC1-INH a partir do dia 15, significando uma redução mediana de 79,5% *versus* placebo a partir do dia 1 (média 59,52%; DP 69,06) e de 84,6% *versus* placebo a partir do dia 15 (média 63,48%; DP 58,45). Visando avaliar o impacto da intervenção em comparação ao placebo no desfecho NNA, os dados dos ECR foram avaliados em meta-análise, e observa-se redução significativa no risco de crises por mês (RR 0,33 IC 95% 0,12 a 0,92). Os dados dos ECR não refletem, no entanto, a eficácia nos subgrupos de interesse para esse parecer.

No estudo de extensão aberto, sem grupo controle (**COMPACT - OLE**)⁶, o NNA mensal foi de 0,09 e 0,11, correspondendo a um NNA anual de 1,0 e 1,3 em pacientes dos grupos 60 UI/kg e 40 UI/kg, respectivamente. No grupo 60 UI/kg, 49,2% dos pacientes apresentaram frequência inferior a uma crise por ano, em comparação a 43,5% no grupo 40 UI/kg. A taxa de respondedores, ou seja, que apresentaram redução de pelo menos 50% das crises em relação ao período pré-estudo nos grupos 60 UI/kg e 40 UI/kg foi de 92% (82% - 96%) e 94% (85% - 98%), respectivamente.

Dados de eficácia em subgrupos de interesse como crianças, gestantes, lactantes e idosos (que comumente apresentam contraindicação ao danazol) são descritos em análises exploratórias do estudo de extensão sem grupo controle (COMPACT-OLE)⁶ e em relatos de casos, e evidenciam redução das crises em todos os subgrupos.

Todas as crianças incluídas no estudo de extensão (COMPACT-OLE)⁶ apresentaram uma taxa inferior a uma (1) crise/mês e foram consideradas respondedoras (redução $\geq 50\%$ na taxa de crises em comparação ao período pré-estudo),

sendo que a redução média foi de 93%. O NNA por mês foi de 0,11, representando uma redução de 97%. Foram registradas 38 crises de angioedema na população pediátrica em todo o estudo, sendo 25 casos leves; 9 moderados e 4 graves. Os relatos de caso demonstram redução da frequência e gravidade das crises a partir do uso da profilaxia subcutânea, reduzindo a necessidade de uso de medicamentos de resgate e de comparecimento à emergência, e possibilitando à retomada das atividades diárias^{10, 12, 16}.

Dados de gestantes e lactantes incluídas no estudo de extensão (COMPACT-OLE)⁶ evidenciam que 100% apresentaram taxa inferior a uma (1) crise/mês, e uma paciente (25%) não apresentou crise durante o estudo. Todas as pacientes foram consideradas respondedoras (redução \geq 50% na taxa de crises em comparação ao período pré-estudo). Relatos de casos de gestantes em uso da profilaxia^{13-15, 18}, sendo que a maioria (83%) não apresentou crises durante a gestação, e uma apresentou redução da gravidade e do número de crises a partir da profilaxia subcutânea¹⁷. Duas mulheres mantiveram o uso durante a amamentação, e o tratamento foi considerado eficaz no controle das crises^{15, 17}.

Idosos incluídos no estudo de extensão (COMPACT-OLE)^{9, 11}, em maioria (60%) apresentaram uma taxa inferior a uma (1) crise/mês, e três pacientes (30%) não apresentaram crise durante o estudo. O NNA / mês reduziu de 2,71 no período pré-estudo para 0,86 com o uso de pdC1-INH (SC). Para fins de comparação dos dados, a redução registrada no NNA/mês na população com idade inferior a 65 anos foi de 4,4 para 0,42.

Qualidade de vida

Estudo publicado por Lumry e cols (2018)⁷ efetuou análise exploratória dos dados do estudo COMPACT⁴, com objetivo de avaliar desfechos reportados pelo paciente relacionados à ansiedade, depressão, prejuízo na produtividade laboral, satisfação com tratamento e qualidade de vida em pacientes em uso profilático de pdC1-INH em comparação ao placebo. A avaliação foi efetuada no baseline e na 14ª semana de tratamento de cada fase do *crossover*. Na semana 14, observou-se diferença entre os escores da escala análoga visual de avaliação de qualidade de vida em pacientes que receberam pdC1-INH (SC) e pacientes que receberam placebo, com diferença média de 8,53 (IC95% 4,10 a 12,97) pontos entre os grupos. No entanto, o valor médio do estado de saúde não foi diferente entre os grupos, com diferença de 0,04 (IC95% -0,01 e 0,08). Em relação às escalas simplificadas de avaliação subjetiva de avaliação de resposta ao tratamento, a proporção de pacientes avaliados pelo investigador como resposta “boa” ou “excelente” na última visita foi de 80,0% para pdC1-INH e 12,2% para placebo. A proporção de pacientes que avaliaram sua resposta como “boa” ou “excelente” foi de 75,6% para pdC1-INH e de 23,3% para placebo ao final do tratamento.

A análise exploratória dos desfechos de qualidade de vida da fase de extensão do estudo COMPACT (COMPACT-OLE)⁸, evidenciou que pacientes que utilizaram pdC1-INH (SC) na dose 60 UI/kg demonstraram melhores resultados comparado ao início do estudo nas escalas: EQ-5D domínio valor do estado de saúde (mudança média: 0,07 [IC95% 0,01-0,12]); EQ-5D escala análoga visual (7,45 [IC95% 3,29- 11,62]); escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (*Hospital*

Anxiety and Depression Scale - HADS) - escore médio de depressão (-0,95; IC95% -1,57 a -0,34), HADS escore de ansiedade (-1,23 [IC 95% -2,08 a -0,38]), Questionário de Produtividade no trabalho e Prejuízo de atividade (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* -WPAI) sobre perda de produtividade no trabalho (-26,68% [-39,92, a -13,44]) e comprometimento em atividades (-16,14% [-26,36 a -5,91]). Com a dose de 40 UI/kg, os benefícios não foram evidenciados em todos os desfechos. Em relação aos questionários específicos de qualidade de vida no Angioedema - AE-QoL e HAE-QoL, dados agrupados dos pacientes que receberam 60 UI /kg e 40 UI/kg indicam bons e estáveis estados de saúde durante as avaliações realizadas durante o estudo (AE-QoL entre 13,39 e 17,89 [escala 0-100; menor escore, menor prejuízo] e HAE-QoL em cada visita entre 115,7 e 122,3 [melhor escore possível é de 135]).

As publicações não relatam o desfecho qualidade de vida nos subgrupos de interesse como crianças, gestantes, lactantes ou idosos.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos (EA)

Os ECR de comparação de pdC1-INH (SC) com placebo evidenciaram taxas semelhantes de eventos adversos entre os grupos. No estudo COMPACT⁴, as taxas de EA foram de 67% no grupo 40 UI/kg, 70% no grupo 60 UI/kg e 66% no grupo placebo, e foram em maioria leves (95%, 76% e 83% nos grupos 40 UI/kg, 60 UI/kg, e placebo, respectivamente), a maioria relacionada ao local da aplicação. Foram registrados quatro EA graves (urosepsse em paciente do grupo 40 UI/kg; e embolia pulmonar, crise de angioedema e síncope em dois pacientes do grupo placebo). Dois pacientes do grupo intervenção (2%) e um paciente do grupo placebo (1%) apresentaram EA que levaram à descontinuação do tratamento. Não foram registrados óbitos durante o estudo.

No estudo SAHARA⁵, os EA também foram similares entre os grupos (51,8% para pdC1-INH *versus* 56,1% para placebo). Nos grupos que receberam a intervenção, os principais sintomas relatados incluíram infecção viral do trato respiratório superior (12,5%), infecção do trato respiratório (12,5%) e cefaleia (10,7%). A maior proporção de reações no local da injeção ocorreu em pacientes utilizando o pdC1-INH que nos que receberam placebo (58,9% e 26,3%, respectivamente). Todas as reações foram leves e não houve descontinuação do tratamento por conta delas.

Dados de segurança a longo prazo (COMPACT-OLE)⁶, evidenciaram perfil de EA semelhantes entre os grupos de tratamento, e a taxa de eventos por paciente/ano foi de 8,5 e 11,3 EA nos grupos 60 UI/kg e 40 UI/kg, respectivamente. A taxa global de EA foi de 83% no grupo 60 UI/kg (73% leves) e de 89% no grupo 40 UI/kg (78% leves). A taxa de descontinuação do tratamento foi de 4% no grupo 60 UI/kg e de 2% no grupo 40 UI/kg (2%). O EA mais comum foi reação no local da aplicação (46% em 60 UI/kg e 56% em 40 UI/kg), a maioria leves. Doze EA graves foram apresentados em nove

(7,1%) pacientes, e um deles levou à descontinuação do tratamento (infarto agudo do miocárdio não relacionado ao tratamento). Todos os EA graves foram resolvidos, e nenhum foi relacionado ao tratamento.

Dados de segurança em subgrupos de interesse como crianças, gestantes e idosos são descritos em análises exploratórias do estudo de extensão sem grupo controle (COMPACT-OLE)⁹⁻¹¹ e em relatos de caso¹²⁻¹⁸, e não diferem dos achados da amostra global dos ensaios clínicos.

Estudos em crianças evidenciam que as reações no local da aplicação são os EA mais frequentes (30%), e não houve registro de EA grave ou descontinuação do tratamento em decorrência de EA^{10, 11}.

Em quatro mulheres que engravidaram durante o estudo de extensão⁶, foram registrados dois EA graves não relacionados ao tratamento (desidratação, hipocalcemia e pneumonia), sendo que todos foram resolvidos e não levaram à descontinuação do tratamento. As gestantes apresentaram desfechos normais na gestação e deram à luz a bebês saudáveis¹¹. Relatos de casos de cinco pacientes gestantes/lactantes^{13, 15, 17, 18} mostraram que o uso de pdC1-INH como profilaxia foi seguro para as gestantes e bebês, que nasceram saudáveis e sem anormalidades. Não houve relatos de eventos adversos ou complicações relacionadas ao tratamento.

Dados do subgrupo de idosos do estudo de extensão (COMPACT-OLE)⁶ evidenciam que não houve necessidade de descontinuação do tratamento por EA. O medicamento foi bem tolerado, sendo que o EA mais comum foi reação no local da aplicação. Os eventos descritos em 20% da amostra foram hematomas e dor no local da aplicação, e EA não relacionados ao tratamento como infecção no trato urinário (20%) e diarreia (20%). Dois EA graves foram registrados: desidratação e hipocalcemia em paciente de 67 anos; e pneumonia e crise de angioedema que levou à hospitalização em paciente de 68 anos. Os eventos foram resolvidos e não levaram à descontinuação do tratamento⁹.

Mortalidade

Não foram registradas mortes nos estudos incluídos.

6.3 Risco de viés dos estudos incluídos

Os ECRs de comparação com grupo placebo foram avaliados quanto ao risco de viés, por desfechos, considerando os itens da ferramenta *Risk of Bias* (RoB) 2.0 para estudos com delineamento *crossover*.

Em relação ao desfecho primário de eficácia, o estudo COMPACT⁴ apresentou baixo risco de viés em todos os domínios. Já o estudo SAHARA⁵ apresentou preocupações no domínio que avalia os efeitos de transição. O risco não foi

considerado grave, já que o efeito foi contabilizado em análises de sensibilidade que apresentou resultados consistentes. Em relação ao desfecho segurança, ambos os estudos apresentaram preocupações no domínio que avalia os efeitos de transição. A avaliação da qualidade de vida, efetuada a partir da análise exploratória do estudo COMPACT⁷, apresentou baixo risco de viés (Figura 1).

Estudo e Desfecho	D1	D5	D2	D3	D4	D5	Overall
COMPACT - Número de crises por mês	+	+	+	+	+	+	+
COMPACT - Segurança	+	!	+	+	+	+	!
SAHARA - Número de crises por mês	+	!	+	+	+	+	!
SAHARA - Segurança	+	!	+	+	+	+	!
COMPACT - Qualidade de vida	+	+	+	+	+	+	+

+ Low risk

! Some concerns

- High risk

D1 Randomisation process

D5 Bias arising from period and carryover effects

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

Figura 1. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados com delineamento *crossover* (RoB 2.0).

O ECR de avaliação de diferentes doses de pdC1-INH (SC), COMPACT⁶ (COMPACT-OLE), foi avaliado quanto ao risco de viés, por desfechos, considerando os itens da ferramenta *Risk of Bias* (RoB) 2.0 para estudos com delineamento em paralelo. Foi considerado com preocupações em relação ao cegamento durante o estudo e ao cegamento na mensuração dos desfechos. No entanto, considerando que ambos os grupos utilizaram a intervenção pdC1-INH, potenciais diferenças mensuradas entre os grupos não impactam na avaliação da eficácia e segurança do produto (Figura 2).

Estudo e desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
COMPACT-OLE - número de crises de angioedema	!	+	+	!	+	!
COMPACT-OLE - segurança	!	+	+	!	+	!
COMPACT-OLE - qualidade de vida	!	+	+	!	+	!

+ Low risk

! Some concerns

- High risk

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

Figura 2. Avaliação do risco de viés de ensaio clínico randomizado com delineamento paralelo (RoB 2.0).

6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A confiança na evidência analisada foi considerada moderada para os desfechos número de crises, qualidade de vida e eventos adversos, de acordo com a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Quadro 5). A qualidade de evidência foi reduzida em um nível pois o fator “Evidência Indireta” foi classificado como grave, já que os resultados dos desfechos são da população total do estudo e não somente para a população de interesse da pergunta PICO. Os estudos incluíram pacientes pediátricos/adolescentes e que falharam ao danazol, por exemplo, mas não são descritos separadamente os dados dessa população, e, portanto, não é possível afirmar que o benefício é de magnitude semelhante aos da população global dos estudos. Ainda, os dados sobre gestantes, lactantes e idosos somente foram obtidos através de análises exploratórias e estudos observacionais.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Redução do número de crises (number of time-normalized attacks)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	1.2/197 (0.6%)	3.8/198 (1.9%)	RR 0.33 (0.12 para 0.92)	13 menos por 1.000 (de 17 menos para 2 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	----------------	----------------	------------------------------------	---	------------------	--

Qualidade de vida - EQ-5D health state value (HSV)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	COMPACT - Na semana 14, observou-se diferença entre os escores de avaliação de qualidade de vida em pacientes que receberam pdC1-INH (0,92) e pacientes que receberam placebo (0,87), considerando o baseline de 0,89 e saúde plena = 1.			⊕⊕⊕○ Moderada	
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	--	--	------------------	--

Eventos adversos

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	COMPACT - os eventos adversos foram reportados em proporções semelhantes entre os grupos de tratamento: 67% no grupo 40 UI/kg, 70% no grupo 60 UI/kg e 66% no grupo placebo SAHARA - eventos adversos também foram similares entre os grupos - 51,8% para pdC1-INH versus 56,1% para placebo			⊕⊕⊕○ Moderada	
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	---	--	--	------------------	--

IC: Intervalo de confiança; **EA:** evento adverso; **ECR:** ensaio clínico randomizado; **RR:** Risco Relativo.

a. A população da pergunta PICO possui características mais específicas que a população geral do estudo, o que pode alterar os resultados.

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os dois ECRs de comparação de pdC1-INH (SC) com placebo^{4,5} foram bem delineados, e evidenciaram o benefício da intervenção na redução do número de crises de AEH, sem incremento nas taxas de eventos adversos. Apesar do delineamento *crossover*, medidas de controle e análises de sensibilidade demonstraram que os resultados são consistentes. Dados de segurança e eficácia do estudo de extensão⁶, apesar de não serem comparados com placebo, mostram que o benefício e segurança são mantidos em longo prazo. Pacientes que receberam a intervenção apresentaram melhores índices em escalas de avaliação da qualidade de vida, sem diferença significativa em valores de estado de saúde⁷. A melhora nos índices de qualidade de vida em comparação ao *baseline* também foi evidenciada no estudo em longo prazo, especialmente na dose de 60 UI/kg⁸. Análises exploratórias dos ensaios clínicos⁹⁻¹¹ e relatos de casos¹²⁻¹⁸ evidenciam que os benefícios na redução de crises também são observados em pacientes pediátricos, gestantes, lactantes e idosos, e que o uso da profilaxia por esses subgrupos é seguro. Os estudos clínicos^{4,5} incluíram pacientes com falha aos andrógenos, mas não foram apresentados separadamente os dados dessa população, e, portanto, não é possível afirmar que o benefício é de magnitude semelhante aos da população global dos estudos. Os eventos adversos descritos nos estudos foram em sua maioria leves, e o mais frequente foi reação no local da aplicação. Não foram registrados óbitos.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade e custo-utilidade incremental do uso de pdC1-INH (SC) em comparação ao cuidado padrão (observação) para a profilaxia de crises de AEH tipos I e II. A população alvo foi pacientes com AEH tipos I ou II, com idade ≥ 8 anos e que não possuem indicação, não respondem ou não toleram o danazol.

A análise foi realizada através de um modelo de estados transicionais de Markov (Figura 3), realizado no Microsoft Excel® com objetivo de comparar a eficácia (crises evitadas), QALY e custos do pdC1-INH (SC) para profilaxia de crises em pacientes com AEH tipos I e II ao cuidado padrão (observação). O modelo foi construído de acordo com a probabilidade de crises de diferentes gravidades: leve, moderada, grave, ou sem informação da gravidade, conforme dados do estudo COMPACT⁴, que utilizou o pdC1-INH (SC) na dose de 60 UI/kg de peso corporal, via SC, duas vezes por semana (conforme recomendado em bula), em comparação ao placebo (água estéril para injeção, via SC, duas vezes por semana). Foram considerados ciclos de um mês, e horizonte temporal o tempo de vida (censura aos 85 anos).

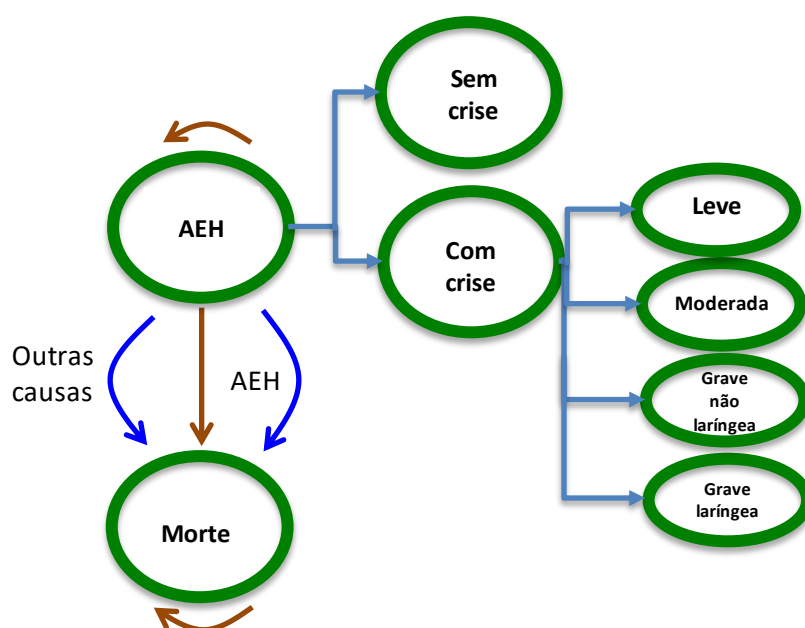


Figura 3. Estrutura dos modelos de custo-efetividade e custo-utilidade

Para mortalidade, foram considerados dois componentes: mortalidade geral, de acordo com a mortalidade esperada na população brasileira (IBGE) por idade, e mortalidade específica por crise grave laríngea. Os parâmetros probabilidade de crises de diferentes gravidades, bem como parâmetros de utilidade utilizados no modelo basearam-se nas publicações de dados do estudo COMPACT. Os custos foram estimados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde

(SUS). Foram considerados os custos dos medicamentos (para profilaxia e tratamento da crise), consulta médica especializada e internação hospitalar em enfermaria ou em unidade de terapia intensiva (UTI).

A partir desses parâmetros, a RCEI da profilaxia com pdC1-INH (SC) em comparação ao cuidado padrão (observação), aplicando-se a taxa de desconto, foi de R\$ R\$ 38.675.187,90/QALY (Tabela 1) e de R\$ R\$ 423.937,99 por crise evitada (Tabela 2).

Tabela 1. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)

Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Cuidado padrão	R\$162.760,12	14,44	-	-	
pdC1-INH	R\$32.284.840,27	15,27	R\$32.122.080,15	0,83	R\$ 38.675.187,90/ QALY

Tabela 2. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)

Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade (taxa de crise)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Cuidado padrão	R\$162.760,12	207,84	-	-	
pdC1-INH	R\$32.284.840,27	132,07	R\$32.122.080,15	75,77	R\$ 423.937,99/ crise evitada

As incertezas do modelo foram analisadas através de análise de sensibilidade univariada/determinística e probabilística.

A análise de sensibilidade univariada determinística considerou a probabilidade de crises mensais, utilidade e a variação do custo da profilaxia e do tratamento de resgate em função de variação do peso médio corporal. A variável com maior impacto no RCEI foi o número de frascos de pdC1-INH, que variam de acordo com o peso corporal. O uso de 2 frascos de 2.000 UI por aplicação (pacientes com até 33 kg) reduz o RCEI para R\$ 19.263.778,26, e o uso de 3 frascos de 2.000 UI por aplicação (pacientes até 100 kg) aumenta o RCEI para R\$ 58.059.489,85 / QALY (Figura 4).

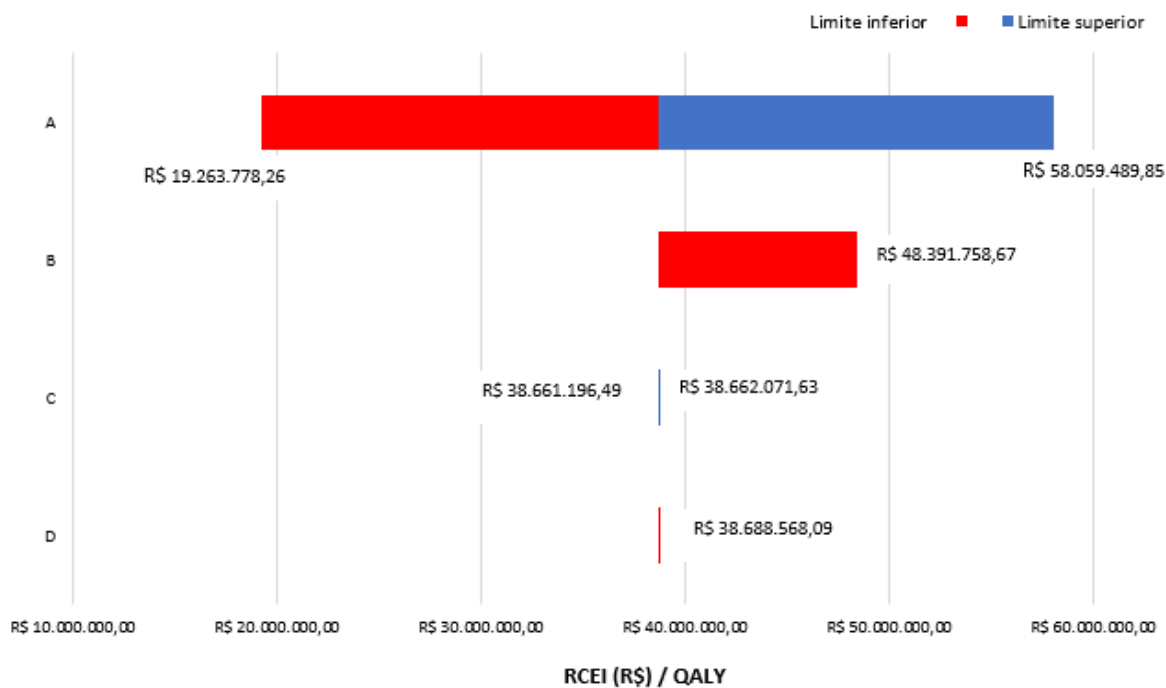


Figura 4. Análise de sensibilidade univariada determinística. A=Frascos de pdC1-INH/aplicação conforme peso corporal (2.000 UI-6000 UI); B= Utilidade (limite inferior); C= Volume PFC/ crise conforme peso corporal (400 mL - 1600 mL); D= Número de crises/mês (limite inferior).

A análise de sensibilidade probabilística com simulação de Monte Carlo foi executada com 1.000 interações do custo incremental *versus* ganho em QALY da profilaxia com pdC1-INH de uso subcutâneo comparado ao tratamento padrão em pacientes com AEH tipo I e II. Foi atribuída a distribuição Gamma a partir da média e do desvio padrão dos parâmetros de custo e QALY, e o resultado é apresentado na Figura 5. Conforme apresentado no gráfico, a maioria das interações encontra-se no quadrante superior direito, o que indica que a profilaxia com pdC1-INH de uso subcutâneo demonstra-se mais eficaz, porém demanda um custo incremental comparado ao tratamento convencional. A linha de tendência evidencia que o custo se mantém estável com o aumento do ganho em QALY.

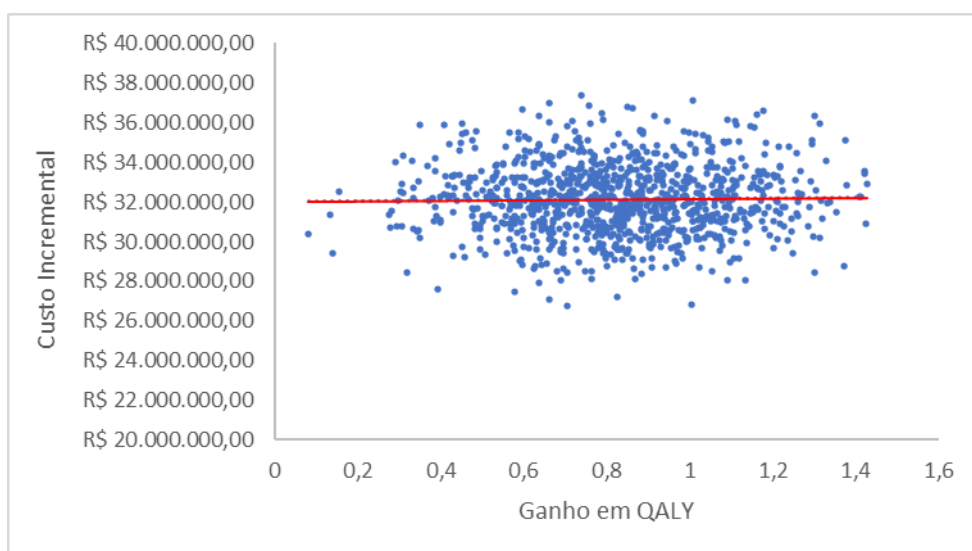


Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística.

7.2 Impacto orçamentário

O objetivo foi avaliar o impacto financeiro da incorporação no SUS do pdC1-INH (SC) na profilaxia de crises em pacientes com AEH tipo I e II, com 8 anos ou mais, que interromperam o tratamento do danazol devido à resposta inadequada (inefetividade ou eventos adversos), ou pacientes que não possuem indicação de uso de danazol, como crianças e adolescentes (idade entre 8 e 18 anos), gestantes, lactantes. Para estimar a população elegível ao uso de pdC1-INH (SC) foi utilizada a abordagem de demanda aferida, complementada com dados da literatura.

Como não há alternativa terapêutica no SUS para esta população, é esperado que esta tecnologia seja rapidamente incorporada na prática clínica. Considerando que o SUS não atinge 100% da população brasileira (70%) e que alguns pacientes não procuram tratamento por diversos motivos (20%)²², estas taxas de descontos foram aplicadas para cálculo ajustado da população de interesse.

A fim de projetar o número de novos pacientes a cada ano, de 2023 a 2027, foi utilizada a taxa de crescimento da população com diagnóstico de AEH tipo I e II de 12% ao ano¹⁹. Ao mesmo tempo, foi considerada uma taxa de descontinuação de 12% após 1 ano de tratamento de profilaxia de longo prazo, conforme dados do estudo de extensão COMPACT OLE⁶ - apesar de não estar expresso em bula a duração do tratamento, a profilaxia de longo prazo não implica necessariamente em uso ininterrupto permanente, pois ajustes de dose e frequência de uso devem ser individualizados, guiados pela evolução clínica do paciente. A estimativa de pacientes elegíveis foi de 421 pacientes no primeiro ano (2023) e 397 pacientes no quinto ano (2027).

O horizonte temporal estabelecido foi de cinco (5) anos, e não foi aplicada a taxa de desconto de 5%, seguindo a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde.

A análise incluiu os custos diretos do medicamento para profilaxia e custos para tratamento das crises, de acordo com a gravidade: custo da aquisição e aplicação de plasma fresco congelado (PFC), consultas especializadas e diárias de internação hospitalar. O custo da profilaxia com o pdC1-INH (SC) foi calculado conforme a posologia de 60 UI/kg de peso corporal, por via SC, duas vezes por semana (a cada 3-4 dias). Para fins de cálculo da necessidade de frascos, foi considerado peso médio 60 kg por indivíduo, totalizando 4.000 UI por aplicação, sendo necessário o fornecimento de 2 frascos de 2.000 UI por aplicação 8 vezes ao mês, totalizando R\$ 148.969,76 por paciente/mês e R\$1.787.637,12 por paciente ao ano.

Para o tratamento da população elegível no período de 5 anos, teríamos um custo adicional de R\$ 3.587.037.869,3 se usássemos o pdC1-INH (SC), ao invés do cuidado padrão (observação) na profilaxia de crises de AEH. O gasto total estimado em cinco anos para o uso do pdC1-INH (SC) foi de aproximadamente 3,6 bilhões de reais, comparado a 20 milhões de reais do cuidado padrão (Tabela 3).

Tabela 3. Impacto orçamentário em 5 anos (cenário principal)

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	Acumulado 5 anos
Cuidado padrão	R\$ 4.078.347,52	R\$ 4.020.223,80	R\$ 3.962.100,09	R\$ 3.903.976,37	R\$ 3.845.852,65	R\$ 19.810.500,43
pdC1-INH	R\$ 742.534.554,37	R\$ 731.952.114,16	R\$ 721.369.673,96	R\$ 710.787.233,75	R\$ 700.204.793,55	R\$ 3.606.848.369,79
Impacto incremental	R\$ 738.456.206,84	R\$ 727.931.890,36	R\$ 717.407.573,87	R\$ 706.883.257,38	R\$ 696.358.940,90	R\$ 3.587.037.869,36

Tabela 4. Impacto orçamentário em 5 anos - média ponderada do custo da tecnologia considerando 13,9% da população utilizando 1 ampola (2.000UI) por aplicação, 22% utilizando 3 ampolas (6.000UI) por aplicação e 64,1% utilizando 2 ampolas (4.000UI) por aplicação

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	Acumulado 5 anos
Cuidado padrão	R\$ 4.078.347,52	R\$ 4.020.223,80	R\$ 3.962.100,09	R\$ 3.903.976,37	R\$ 3.845.852,65	R\$ 19.810.500,43
pdC1-INH	R\$ 772.514.987,20	R\$ 761.505.272,42	R\$ 750.495.557,64	R\$ 739.485.842,85	R\$ 728.476.128,07	R\$ 3.752.477.788,18
Impacto incremental	R\$ 768.436.639,68	R\$ 757.485.048,61	R\$ 746.533.457,55	R\$ 735.581.866,49	R\$ 724.630.275,42	R\$ 3.732.667.287,75

Tabela 5. Impacto orçamentário em 5 anos - taxa de difusão da tecnologia inicial de 50%

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	Acumulado 5 anos
Difusão	50%	60%	70%	80%	90%	
Cuidado padrão	R\$ 2.039.173,76	R\$ 1.608.089,52	R\$ 1.188.630,03	R\$ 780.795,27	R\$ 384.585,27	R\$ 6.001.273,85
pdC1-INH	R\$ 371.267.277,18	R\$ 439.171.268,50	R\$ 504.958.771,77	R\$ 568.629.787,00	R\$ 630.184.314,19	R\$ 2.514.211.418,64
Impacto incremental	R\$ 373.306.450,94	R\$ 440.779.358,02	R\$ 506.147.401,80	R\$ 569.410.582,28	R\$ 630.568.899,46	R\$ 2.520.212.692,50

Para a análise de sensibilidade por cenários foram alteradas as variáveis peso corporal, para no mínimo de 25 kg (peso médio [percentil 50] de crianças com 8 anos de idade) para 13,9% da população e no máximo de 100 kg (IMC de obesidade grau I [34/kg²] em indivíduos com 1,70 m de altura) para 22% da população²³. Neste caso, para o tratamento da população elegível no período de 5 anos, teríamos um custo adicional de R\$ 3.732.667.287,75 se usássemos o pdC1-INH, ao invés do cuidado padrão na profilaxia de crises de AEH (Tabela 4).

Também, foi considerado uma taxa de difusão inicial da tecnologia de 50% com incrementos de 10% ao ano, totalizando 90% ao final de 5 anos. Neste cenário, para o tratamento da população elegível no período de 5 anos, teríamos um custo adicional de R\$ R\$ 2.520.212.692,50 se usássemos o pdC1-INH, ao invés do cuidado padrão na profilaxia de crises de AEH (Tabela 5).

8. ACEITABILIDADE

Os estudos deste parecer evidenciam que a taxa de descontinuação do tratamento por eventos adversos foi baixa, inclusive no estudo de extensão que avaliou a profilaxia em longo prazo. Um dos estudos avaliou a satisfação em relação ao tratamento reportada pelos pacientes, e a média das estimativas dos domínios efetividade e satisfação geral mostraram-se superiores após 14 semanas em comparação ao *baseline* no grupo de tratamento com pdC1-INH (SC), enquanto no grupo placebo, mostraram-se inferiores⁷. O mesmo estudo aplicou escalas subjetivas de avaliação de resposta ao tratamento, e a proporção de pacientes que avaliaram sua resposta como “boa ou excelente” foi de 75,6% para pdC1-INH (SC) e de 23,3% para placebo ao final do tratamento⁷. Os dados mostram que o medicamento é eficaz, bem tolerado e aceito pelos pacientes.

Em relação às tecnologias disponíveis no SUS, a única alternativa para profilaxia de crises de AEH é o danazol, que apresenta maior comodidade posológica por ser de uso oral, mas que tem indicação de uso somente da população adulta e é contraindicado durante a gestação e amamentação. Existe ainda, uma parcela da população que não responde ou tolera a profilaxia com danazol. O pdC1-INH de uso subcutâneo representaria uma alternativa eficaz, segura e de boa aceitabilidade para tratamento desses subgrupos.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Até o momento, a única alternativa no SUS para profilaxia de crises de AEH é o danazol, previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH) publicado pelo Ministério da Saúde¹, e contemplado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. O medicamento pdC1-INH, por ser de uso subcutâneo e potencialmente autoadministrado, apresenta características semelhantes de uso

ambulatorial, o que não será um fator limitante de implementação. Para sua indicação, não há necessidade de exames diagnósticos adicionais.

Quanto à viabilidade, apesar do benefício inequívoco na redução de crises, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam incremento relativamente significativo de recursos necessários para a incorporação da nova tecnologia no SUS. No entanto, a incorporação restrita a pacientes pediátricos, gestantes/lactantes ou que não respondem ou toleram o danazol, contemplaria uma população atualmente desassistida no âmbito do SUS.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para a profilaxia de crises de AEH em pessoas com 8 anos ou mais de idade: com contraindicação ao danazol e gestantes, lactantes; com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol para redução do número de crises. A busca foi realizada no dia 29 de maio de 2023 e atualizada em 18 de julho 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), European Medicines Agency (Ema) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA)²⁴⁻²⁸. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, uma das tecnologias identificadas atendeu a todas as condições requeridas para a população estudada, enquanto outras 6 apresentaram alguma restrição para compor o esquema profilático de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais com: contraindicação ao danazol e gestantes, lactantes; com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol para redução do número de crises (Quadro 6).

Quadro 6. Medicamentos potenciais para a profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais: com contraindicação ao danazol e gestantes, lactantes; com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol para redução do número de crises.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para AEH
Garadacimabe (CSL-312)	Bloqueio do Fator XIIa, redução de extravasamento e edema	SC	3 ^a	FDA, Ema e Anvisa: sem registro FDA: droga órfã (2020) Ema: droga órfã (2021)
Lanadelumabe	Inibição da calicreína	SC	4	FDA: registro em 2023 Ema: registro em 2018 ^d Anvisa: registro em 2020 ^d
Berotrastalte	Inibição da calicreína plasmática	Oral	3	FDA e Ema: registro em 2020 ^d
STAR-0215	Inibição da calicreína plasmática de ação prolongada	SC	2 ^b	FDA, Ema e Anvisa: sem registro
Donidalorsen	Inibição da pré-calicreína	SC	3 ^b	FDA, Ema e Anvisa: sem registro
NTLA-2002	Terapia gênica anti-calicreína B1	EV	2 ^b	FDA, Ema e Anvisa: sem registro
BMN-331	Terapia gênica anti-calicreína B1	EV	2 ^b	FDA, Ema e Anvisa: sem registro FDA: droga órfã (2021)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 29/05/2023.

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

SC: subcutâneo

EV: endovenoso

^a Completo

^b Recrutando

^c Ativo, ainda não recrutando

^d Maiores de 12 anos de idade

Garadacimabe (CSL-312) é um anticorpo monoclonal anti-FXIIa em fase 3 de desenvolvimento, proposto para a profilaxia do AEH por meio de administrações subcutâneas, quinzenais ou mensais, de 200 ou 400mg do medicamento. Espera-se que o Fator XII ativado seja bloqueado e haja diminuição da produção de outras substâncias que causam o extravasamento e o edema²⁶. O FDA concedeu a designação de droga órfã à tecnologia no ano de 2020; assim como a Ema em 2021^{25,26}. O estudo de fase 3 NCT04656418 que avaliou a eficácia e segurança do garadacimabe durante 6 meses foi concluído em junho de 2023. Contudo, até a última atualização desta seção, não havia sido registrado pelas agências pesquisadas.

O lanadelumabe é um anticorpo específico e inibidor a atividade da calicreína plasmática, que reduz a formação de bradicinina e ativação de FXII³¹. Está disponível em seringa preenchida ou frasco/ampola, nas doses de 150 ou 300mg, a cada duas ou quatro semanas. Estudos de fase 3 estão em andamento, mas excluem gestantes e lactantes. A

recomendação é de se evitar o uso do lanadelumabe nestas populações^{25,30}. Em fevereiro de 2023, o FDA aprovou ampliação de uso dessa tecnologia e incluiu crianças com idade maior ou igual a dois anos. Na Europa, o registro de uso é para maiores de 12 anos de idade, mas há um plano de investigação pediátrica em andamento para ampliação do uso para maiores de 2 anos de idade²⁶. No Brasil, o registro data de 2020, também para pessoas com 12 anos de idade.

O cloridrato de berotralte é um inibidor de caliceína plasmática de segunda geração registrado pela FDA e EMA para AEH, para uso oral, na dose de 150mg/dia, para maiores de 12 anos de idade, com 40 kg ou mais, não gestantes e não lactantes. Estudos de fase 3 incluem indivíduos entre 2 e 12 anos de idade, maiores de 12 kg, mas excluem gestantes e lactantes.

O STAR-0215 é um anticorpo monoclonal humanizado anti caliceína plasmática de ação prolongada, de uso subcutâneo em adultos (>18 anos), com posologia em dose única ou dupla, com aplicação mensal ou bimestral. Está sendo avaliado em estudo de fase 2 (NCT05695248), com previsão de conclusão em 2024. Até a última atualização desta seção, não havia registro dessa tecnologia nas agências pesquisadas.

O donidalorsen é um oligonucleotídeo *antisense* em desenvolvimento, que inibe a produção de pré-caliceína (PKK), para uso subcutâneo, a cada 4 ou 8 semanas, em pacientes com idade maior que 12 anos. Os estudos de fase 3 têm previsão de conclusão a partir de 2024. Até a última atualização desta seção, não havia registro dessa tecnologia nas agências pesquisadas.

A terapia gênica NTLA-2002 que tem como alvo o gene da caliceína B1, está em fase 2 de pesquisa (NCT05120830 – ensaio com previsão de fim no ano de 2025) para o potencial para tratamento do AEH em maiores de 18 anos, através de administrações endovenosas de doses de 25, 50 e 75 mg^{27,28}. Essa tecnologia foi designada droga órfã pela FDA²⁵ em 2022.

O BMN-331 consiste em terapia gênica composta por um vetor de adenovírus associado (AAV-5) proposto para transduzir hepatócitos para que expressem o inibidor de C1 esterase (C1-INH), para restaurar os níveis circulantes e assim tratar o HAE em pacientes adultos (> 18 anos)²⁷. O NCT05121376 de fase 2 para avaliar a eficácia e segurança da terapia tem previsão de conclusão em 2028. Em dezembro de 2021, o FDA concedeu a designação de droga órfã para a tecnologia²⁵.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O uso de pdC1-INH (SC) na profilaxia de longo prazo em pacientes com AEH é recomendado pela Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*) e pela Organização Mundial de Alergia (*World Allergy Organization - WAO*), em diretriz elaborada pela Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology - EAACI*). A diretriz foi revisada e atualizada em 2021, e recomenda o uso de inibidores de C1 esterase derivado de plasma humano como

primeira linha para profilaxia em longo prazo (nível de evidência A, 87% de concordância), e referem que a via subcutânea pode proporcionar uma administração mais conveniente, bem como manter as concentrações plasmáticas de C1-INH em melhor estado de equilíbrio em comparação ao uso da apresentação intravenosa, permitindo um melhor controle dos sintomas³. Diretriz americana da associação de angioedema hereditário (*United States Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board*), revisada em 2020, recomenda o uso de pdC1-IHC (SC) como uma alternativa para profilaxia de longo prazo em pacientes com AEH (força de recomendação forte, alta qualidade da evidência)².

Apesar das recomendações das diretrizes europeia e americana, não foi identificada recomendação de uso de pdC1-INH (SC) como agente profilático em pacientes com AEH pelas agências *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (Estados Unidos da América), *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) (Reino Unido), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (Escócia), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (Austrália), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU) (Suécia) e *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) (Alemanha).

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os ECRs que avaliaram a eficácia e segurança da profilaxia com pdC1-INH (SC) em comparação ao placebo demonstraram benefício significativo da intervenção na redução do número de crises, sem implicações relevantes de segurança em pacientes com idade ≥ 8 anos e AEH tipos I e II. Os eventos adversos na maioria dos casos, foram de gravidade leve, e o mais comum foi reação no local da aplicação. A qualidade geral de evidências foi classificada como moderada para a comparação com placebo em todos os desfechos, já que os resultados dos desfechos são da população total do estudo e não somente para a população de interesse da pergunta PICO. Estudo de extensão efetuou a avaliação da intervenção em diferentes doses, sem outro grupo controle, e evidenciou que o benefício e segurança são mantidos em longo prazo. Pacientes que receberam a intervenção apresentaram melhores índices em escalas de avaliação da qualidade de vida, sem diferença significativa em valores de estado de saúde. A melhora nos índices de qualidade de vida em comparação ao *baseline* também foi evidenciada no estudo em longo prazo, especialmente na dose de 60 UI/kg. Análises exploratórias dos ensaios clínicos e relatos de casos evidenciam que os benefícios na redução de crises também são observados em pacientes pediátricos, gestantes/ lactantes e em idosos, e que o uso da profilaxia nesses subgrupos é seguro. Os estudos clínicos incluíram pacientes com falha aos andrógenos, mas não foram apresentados separadamente os dados dessa população, e, portanto, não é possível afirmar que o benefício é de magnitude semelhante aos da população global dos estudos. Apesar das limitações de dados em relação à eficácia e segurança nos subgrupos de interesse em comparação ao placebo, as evidências disponíveis a partir do estudo de extensão sugerem que o medicamento é eficaz e seguro em longo prazo em pacientes pediátricos, gestantes/ lactantes e idosos. A

profilaxia com pdC1-INH (SC), no entanto, fica acima dos limiares de custo-efetividade definidos pela Conitec, em todos os cenários: R\$ 38.675.187,90/QALY e R\$ 423.937,99 por crise evitada.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 25 de 2023 no período de 13 a 23 de junho do mesmo ano e 140 pessoas se inscreveram. A definição dos representantes titular e suplente foi realizada por sorteio em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos.

A representante titular relatou enfrentar muitas limitações e dificuldades em decorrência da doença, com crises dolorosas, debilitantes e frequentes. As crises ocorrem especialmente com edemas nas regiões da laringe e do abdômen, mas também ocorrem na face, nas mãos e nos pés. Mencionou que sofreu 34 crises em apenas um ano, dentre elas 18 foram de edema de glote.

Uma das dificuldades relatadas é o fato de os profissionais de saúde desconhecerem a doença. Informou que é comum ir ao hospital em episódios de crise e prescreverem corticoides e anti-histamínicos. Mencionou uma situação em que um profissional se recusou a realizar a transfusão do plasma fresco porque, aparentemente, a face da paciente não apresentava edemas, sendo que, no momento, estava com edema de laringe e de alças intestinais. Outro exemplo mencionado ocorreu em 2012, quando apresentou uma crise de edema de alças intestinais e extraíram o ovário e as trompas adjacentes desnecessariamente.

Após apresentar crises abdominais intensas, iniciou acompanhamento com exames periódicos de colonoscopia e endoscopia. Entretanto, a cada procedimento passava entre dois e quatro dias na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Como medida profilática, recebeu prescrição de três ampolas de inibidor de C1 esterase uma hora antes de cada procedimento. Assim, diminuiu o tempo de internação para apenas um dia em observação na UTI. Ademais, com o uso do medicamento, consegue interromper a evolução dos edemas. Já recorreu ao danazol e ao ácido épsilon-aminocaproico, mas avaliou que os medicamentos não surtiram efeito. Além do inibidor de C1 esterase para profilaxia de crises de angioedema hereditário, utiliza o ácido tranexâmico para o tratamento.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Durante a 15ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 19 de setembro de 2023, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para profilaxia de crises de angioedema hereditário, considerando o alto custo incremental da tecnologia em comparação ao cuidado padrão. Foi solicitado pelo comitê de medicamentos da Conitec a reavaliação da população elegível para cálculo do impacto orçamentário. Tal alteração será apresentada juntamente com as contribuições de consulta pública em reunião da Conitec, para apreciação final do tema.

15. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 45/2023 foi realizada entre os dias 10/10/2023 e 30/10/2023. Foram recebidas 130 contribuições, sendo 46 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 84 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec.

15.1 Contribuições técnico-científicas

Das 46 contribuições recebidas via formulário técnico-científico, 98% dos participantes discordaram da recomendação preliminar de não incorporação do medicamento no SUS. A maioria eram profissionais da saúde (23) e 60% das contribuições foi da Região Sul, seguida da Norte, Nordeste e Sudeste.

Foram recebidos 11 anexos, sendo eles: 5 “cartas” de Serviços/Centros de Referência Estaduais em alergia e imunologia contrários à decisão da Conitec; 1 Diretriz Brasileira de Angioedema Hereditário, 2022 (parte 2- tratamento de crises), já incorporada no relatório; 1 contribuição da empresa fabricante da tecnologia em avaliação; 1 contribuição de outra indústria (fabricante da tecnologia lanadelumabe) recentemente avaliada pela Conitec (2021) e não incorporada; 1 carta de uma CFT favorável à recomendação da Conitec; 1 foto de paciente com angioedema; 1 contribuição de doença diversa, que foi desconsiderada.

Os principais aspectos apontados pelos participantes versaram sobre a eficácia, qualidade de vida dos pacientes, e necessidade de uma alternativa terapêutica ao danazol no SUS. Não houve nenhum acréscimo de dados de evidência clínica – seguem algumas citações:

“Não teremos dados de desfecho “morte evitada”, devido a raridade da doença, a ausência de óbitos nos ensaios clínicos realizados que comprovaram a eficácia do C1-In-SC na profilaxia a longo prazo do AEH, e por ser antiético o uso de placebo em futuros ensaios clínicos, em virtude da existência de tratamentos eficazes. A eficiência do C1-In-SC foi comprovada em estudos de longo prazo e de vida real em diversas partes do Mundo...”

“...A eficácia do C1-INH-SC foi comprovada em estudos de longo prazo e de vida real em diversas partes do mundo, o que levou a ANVISA a registrar o medicamento para profilaxia das crises de AEH no Brasil. Destaco ainda a comodidade da administração por via subcutânea da medicação.”

A empresa fabricante da tecnologia em avaliação enviou contribuição em relação à avaliação econômica: “o modelo desenvolvido não contabiliza, de maneira satisfatória, o número de crises que os pacientes com AEH irão ter ao longo do horizonte de tempo estudado, subestima o incremento de QALY e, conseqüentemente, superestima os valores da RCEI e RCUI obtidas”. Porém, as variáveis utilizadas no modelo adotado são as probabilidades de crises de diferentes gravidades obtidas a partir do estudo COMPACT, estudo pivotal de comparação da tecnologia com placebo, com ciclos mensais e horizonte temporal *lifetime*; o dado agrega informações relativas à redução de crises moderadas e graves, potencialmente fatais e onerosas para o sistema de saúde; os dados de utilidade também foram obtidos a partir do estudo COMPACT.

A empresa fabricante também comenta que “O relatório não traz informações relacionadas a duração das crises, dessa forma, entende-se que esse dado não foi utilizado pelos pareceristas. O tempo de duração da crise é um dado muito importante, uma vez que, para correta contabilização das QALYs, seria necessário avaliar o tempo que o paciente permanece em crise”. Em resposta, a variável utilizada no modelo adotado - utilidade para cálculo do QALY, foi obtida a

partir do estudo pivotal COMPACT, que contempla o tempo em que paciente permanece em crise. Os custos da internação hospitalar, de acordo com gravidade da crise, está conforme parametrização de Procedimento da Tabela SUS, que prevê tempo médio de permanência no SUS.

A empresa fabricante também enviou contribuição com nova proposta de impacto orçamentário em dois cenários: pacientes crianças e adolescentes com idade ≥ 8 anos (até 17 anos) e pacientes gestantes e lactantes durante 15 meses de tratamento. Também, sugerem a exclusão da população de pacientes intolerantes/não responsivos ao danazol - “Para a população intolerante ao danazol não existem estudos comparativos diretos que confirmem a segurança e eficácia e neste caso a empresa Fabricante entende que seu uso tenha que ser aprovado pela CONITEC como OFF-LABEL para a inclusão na AIO”. Ainda, informa ajuste de preço do medicamento de R\$ 9.310,61 para R\$ 9.832,01 PMVG 18% CMED, concluindo em uma proposta final de impacto orçamentário incremental em 5 anos de R\$ 1.224 Milhões (Crianças/adolescentes: R\$ 1.090 Milhões; Grávidas/Amamentação: R\$ 134 Milhões).

A solicitação de reavaliação da AIO de pacientes crianças e adolescentes com idade ≥ 8 anos (até 17 anos) foi realizada pelos pareceristas. Foi considerada a utilização de 1 frasco em pacientes até 10 anos (peso provável de até 33kg) e de 2 frascos em pacientes maiores de 10 anos. Da população total elegível foi descontado em percentual de 30% de paciente que não utilizam o SUS e 20% que não utilizam o tratamento por motivos variados. Neste novo cenário, o AIO resultou em R\$262.682.113,01 no primeiro ano e em R\$1.276.125.127,87 em 5 anos.

Ano	Total	Até 10 anos (peso < 33 kg; 1 FR pdC1-INH)	Maior de 10 anos (peso > 33 kg; 2 FR pdC1-INH)	Impacto orçamentário		
				Cuidado padrão	Profilaxia	Incremental
1	174	52	122	R\$ 1.684.224,67	R\$260.997.888,34	R\$ 262.682.113,01
2	171	51	120	R\$ 1.659.971,84	R\$257.239.518,75	R\$ 258.899.490,58
3	169	51	118	R\$ 1.636.068,24	R\$253.535.269,68	R\$ 255.171.337,92
4	167	50	117	R\$ 1.612.508,86	R\$249.884.361,79	R\$ 251.496.870,65
5	164	49	115	R\$ 1.589.288,73	R\$246.286.026,98	R\$ 247.875.315,71
TOTAL						R\$ 1.276.125.127,87

A inclusão de pacientes gestantes no modelo por somente 15 meses (9 meses de gestação mais 6 meses de amamentação), diverge da recomendação da OMS de 24 meses de amamentação, portanto não foi aceita. Além disso, a entrada de pacientes no modelo sugerido pelo fabricante não considerou a taxa anual de gestantes, não contemplando toda a população potencialmente elegível. A AIO calculada pelos pareceristas na população de gestantes/lactantes resultou em R\$37.241.973,73 no primeiro ano e em R\$180.923.694,96 em 5 anos.

Ano	Gestantes	Total custo cuidado padrão	Total custo pdC1-INH/mês	Impacto incremental
1	21,0	R\$ 203.433,01	R\$ 37.038.540,72	R\$ 37.241.973,73
2	20,7	R\$ 200.503,58	R\$ 36.505.185,73	R\$ 36.705.689,31
3	20,4	R\$ 197.616,32	R\$ 35.979.511,06	R\$ 36.177.127,38
4	20,1	R\$ 194.770,65	R\$ 35.461.406,10	R\$ 35.656.176,75
5	19,8	R\$ 191.965,95	R\$ 34.950.761,85	R\$ 35.142.727,80
TOTAL				R\$ 180.923.694,96

A exclusão de pacientes que não toleram ou respondem ao danazol (tecnologia indicada no SUS conforme o PCDT, apesar de off label), desassistiu o subgrupo de pacientes que não possui alternativas terapêuticas no SUS, portanto não foi aceita. Os estudos avaliados contemplaram pacientes que falharam ou não toleraram o danazol, e o placebo é o grupo controle adequado para comparação com pdC1-INH (SC) nesse cenário. A AIO calculada pelos pareceristas nesse subgrupo de pacientes resultou em R\$396.415.921,01 no primeiro ano e em R\$1.925.811.819,09 em 5 anos.

Ano	Não respondedores ou intolerantes ao danazol	Total custo cuidado padrão	Total custo pdC1-INH/mês	Impacto incremental
1	226,0	R\$ 2.189.326,70	R\$ 398.605.247,71	R\$ 396.415.921,01
2	222,7	R\$ 2.157.800,39	R\$ 392.865.332,15	R\$ 390.707.531,75
3	219,5	R\$ 2.126.728,07	R\$ 387.208.071,36	R\$ 385.081.343,29
4	216,4	R\$ 2.096.103,18	R\$ 381.632.275,13	R\$ 379.536.171,95
5	213,3	R\$ 2.065.919,30	R\$ 376.136.770,37	R\$ 374.070.851,07
TOTAL				R\$ 1.925.811.819,09

Em relação ao número de pacientes elegíveis à AIO, a empresa fabricante cita que “até 10/05/2023 o total de pacientes registrados na ABRANGHE era de 1.869 e não 2.241 relatados no relatório CONITEC”. Em resposta, informa-se que, para o cálculo da população elegível foram utilizados dados do site oficial da ABRANGHE somados ao crescimento populacional estimado no período, totalizando uma estimativa da população no ano atual.

15.2 Experiência ou opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC

Das 84 contribuições recebidas via formulário técnico-científico, 100% participantes discordaram da recomendação preliminar de não incorporação do medicamento no SUS. A maioria eram pacientes (41) e 60% das contribuições foi da Região Sudeste seguida da Nordeste, Sul, Norte e Centro-Oeste.

Foram recebidos 15 anexos, sendo eles: 10 “cartas” de Serviços/Centros de Referência Estaduais/médicos especialistas em alergia e imunologia contrários à decisão da Conitec; 2 anexos contendo artigos já citados no texto (Li et al, 2019 e Craig T, 2019); 1 diretriz Brasileira de AH, 2022 (parte 2- tratamento de crises), já incorporada no relatório; 1 revisão da Cochrane, publicada posterior à busca do relatório; 1 foto de paciente com angioedema.

Os principais aspectos apontados pelos participantes foram a segurança e alívio que a incorporação desta alternativa terapêutica no SUS poderia trazer. Não houve nenhum acréscimo de dados de evidência clínica – seguem algumas citações:

“Eu acho que deve ser incorporado no SUS, Sou portador de angioedema Hereditário e necessito muito desta incorporação e principalmente do medicamento para o combate de crises, já tive crise de edema de glote devido a doença, há sim o risco de morte a crise de edema de glote.” (paciente)

“...o processo para se ter o Inibidor de C1 esterase através dos meios judiciais é longo e essa ansiedade de não ter o medicamento em mãos e não saber quando o mesmo virá é um forte desencadeador para ter a crise que muitas das vezes leva o paciente a óbito...” (familiar, amigo ou cuidados de paciente)

“...A doença gera uma carga substancial para os pacientes e custos financeiros para o sistema de saúde. A profilaxia de longo prazo pode reduzir a carga da doença, prevenindo crises, indicada de acordo com a atividade, frequência das crises, da qualidade de vida e da falta de controle com terapia de demanda.” (profissional de saúde)

“No país, o único medicamento disponível no SUS para a profilaxia do angioedema hereditário é o hormônio atenuado, o danazol. O danazol apresenta menor eficácia na profilaxia das crises de AEH e sua segurança não foi comprovada. Pelo menos um terço dos pacientes não tem suas crises de AEH controladas com o uso do danazol e um quarto suspendem o tratamento devido a efeitos adversos. É difícil imaginar o sofrimento vivenciado pelos pacientes, que além de conviverem com o risco de a qualquer momento apresentarem edema de laringe com risco de morte, também não terem acesso a medicamentos eficazes e seguros para o tratamento da profilaxia das crises de sua doença. Há evidências científicas robustas mostrando a eficácia e segurança do Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano por via subcutânea na profilaxia das crises de AEH...” (serviços/centro de referência)

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 124ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de novembro de 2023, deliberaram por unanimidade, recomendar a não incorporação no SUS do inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para profilaxia de crises de angioedema hereditário. Apesar das propostas de alteração da população alvo para viabilizar o impacto orçamentário, a tecnologia permaneceu com alto custo incremental em comparação ao cuidado padrão. A opção sugerida pela fabricante de excluir os pacientes intolerantes/não responsivos ao danazol diverge da população definida no escopo deste documento. Além disso, na consulta pública houve um aumento de preço da tecnologia informado pela empresa fabricante. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 859/2023.

17. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 70, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2023

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para profilaxia de crises de angioedema hereditário.

Ref.: 25000.108127/2023-00

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do

Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para profilaxia de crises de angioedema hereditário.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

18. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Angioedema Hereditário associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH) 2016 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_angioedema-deficincia-c1esterase_2016.pdf].
2. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):132-50.e3.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961-90.
4. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. 2017;376(12):1131-40.
5. WR L, I M-S, WH Y, JA B, J J, D M, et al. Fixed-Dose Subcutaneous C1-Inhibitor Liquid for Prophylactic Treatment of C1-INH-HAE: SAHARA Randomized Study. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2019;7(5):1610-8.e4.
6. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. 2019;7(6):1793-802.e2.
7. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li H, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. 2018;6(5):1733-41.e3.
8. Lumry WR, Zuraw B, Cicardi M, Craig T, Anderson J, Banerji A, Bernstein JA, Caballero T, Farkas H, Gower RG, Keith PK, Levy DS, Li HH, Magerl M, Manning M, Riedl MA, Lawo JP, Prusty S, Machnig T, Longhurst H; on behalf of the COMPACT Investigators. Long-term health-related quality of life in patients treated with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for the prevention of hereditary angioedema attacks: findings from the COMPACT open-label extension study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2021;16(1):86.
9. Bernstein J, Schwartz L, Yang W, Baker J, Anderson J, Farkas H, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous C1-inhibitor in older patients with hereditary angioedema. 2020;125(3):334-40.e1.
10. Levy D, Caballero T, Hussain I, Reshef A, Anderson J, Baker J, et al. Long-Term Efficacy of Subcutaneous C1 Inhibitor in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. 2020;33(3):136-41.
11. Levy DS, Craig T, Longhurst H, Cicardi M, Chiao J, Feuersenger H, et al. Effects of long-term prophylaxis with subcutaneous C1 inhibitor in special patient populations: Findings from the COMPACT openlabel extension trial. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74:10.
12. Blair C, Li HH. Clinical experience with subcutaneous C1-esterase inhibitor prophylactic therapy in pediatric patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(5):358-9.
13. Mumneh N, Li HH, Dang J, Chiao J. Clinical experience with subcutaneous C1-esterase inhibitor prophylactic therapy in pregnant patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(5):358.
14. Li H, Mumneh N, Chiao J. SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION FACILITATES INITIATION OF C1-INHIBITOR PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA AND FREQUENT ATTACKS. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(5):S95-S6.
15. Andarawewa S, Aygören-Pürsün E. Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate for prophylaxis during pregnancy and lactation in a patient with C1-INH-HAE. *Clin Case Rep*. 2021;9(3):1273-5.
16. Mumneh N, Chapovsky F. SUBCUTANEOUS C1-INHIBITOR FACILITATES CONTINUITY OF HEREDITARY ANGIOEDEMA MANAGEMENT FROM CHILDHOOD TO ADOLESCENCE. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(5):S95.
17. Staubach-Renz P. Subcutaneous C1-esterase inhibitor therapy throughout pregnancy and breastfeeding in a patient with hereditary angioedema: A case report. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76:421.
18. Paige D, Anderson J. SUBCUTANEOUS C1-INHIBITOR PROPHYLAXIS FACILITATES CONTINUITY OF CARE IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(5):S72-S3.
19. Associação Brasileira dos portadores de Angioedema Hereditário - ABRANGHE. Mapas Informativos - Registro de pacientes com AEH (dezembro 2021); 2021 [Available from: https://www.abranghe.org.br/mapas_informativos/].
20. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Brasil e Rio Grande do Sul - Pirâmide etária 2010-2060 (ano referência 2022); 2022 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>].

21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC. DATASUS- Nascidos vivos 2020 [Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>].
22. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Relatório de Recomendação nº 633 - Lanadelumabe para profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário; 2021 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210712_relatorio_633_lanadelumabe_angioedema_hereditario_final.pdf].
23. Brasil. Ministério da Saúde. Plataforma Integrada de Vigilância em Saúde. Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico - Vigitel. Percentual de adultos (≥ 18 anos) com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²); 2021 [Available from: <http://plataforma.saude.gov.br/vigitel/>].
24. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
25. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: www.fda.gov.
26. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
27. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 12 de junho de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
28. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 29 de maio de 2023. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do Angioedema Hereditário. [Internet]. Brasília, DF: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; 2015. [acesso em 29/05/2023]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_IcatibantoAngioedema_CP.pdf
30. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Lanadelumabe para profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário. [Internet]. Brasília, DF: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; 2015. [acesso em 29/05/2023]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210510_relatorio_lanadelumabe_angioedema_hereditario_cp33.pdf
31. 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

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo para a profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II

2023

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (pdC1-INH) de uso subcutâneo (SC) para a profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do inibidor de C1 esterase pdC1-INH (SC) para a profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

A Secretaria Executiva da Conitec julgou não haver nenhum potencial conflito de interesse na declaração dos envolvidos na elaboração do presente Parecer Técnico Científico.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Questão 1 - O inibidor de C1 esterase de uso subcutâneo é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com contraindicação ao danazol, gestantes, lactantes, para redução do número de crises, qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos? Questão 2 - O inibidor de C1 esterase de uso subcutâneo é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano mesmo com uso do danazol, para redução do número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos?

População-alvo: pacientes com 8 anos ou mais, com contraindicação ao danazol, gestantes, lactantes; pacientes com 8 anos ou mais, com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol.

Tecnologia: inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (pdC1-INH) de uso subcutâneo (SC)

Comparador: placebo.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Realizou-se buscas amplas nas bases de dados MEDLINE (acessada via PubMed), Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials, em 05 de agosto de 2022, a qual resultou em 1.081 referências após a exclusão de duplicatas. A triagem dos estudos foi realizada por meio do *software* Rayyan por dois investigadores de forma independente. Desses, foram incluídas 3 publicações de dois ECRs, 5 publicações de ECR sem grupo controle de interesse e 7 relatos de caso.

Síntese das evidências: Foram identificados dois ensaios clínicos randomizados^{1,2} de comparação do pdC1-INH (SC) com placebo em pacientes com idade ≥ 12 anos. Os estudos evidenciam redução significativa do número normalizado de crises (NNA) por mês no grupo intervenção (risco relativo [RR] 0,33; IC95% 0,12 a 0,92), sem aumento das taxas de eventos adversos (EA). A frequência de crises mensais no estudo¹ que avaliou a dose de 60 UI/kg, duas vezes por semana, foi de 0,52 (IC95% 0,00 a 1,04) em comparação a 4,03 (IC95% 3,51 a 4,55) no grupo placebo, com diferença de -3,51 (IC95% -4,21 a -2,81) ($P < 0,001$). Estudo de extensão³ de avaliação de eficácia e segurança em longo prazo, sem grupo controle de interesse, evidenciou taxas de 0,09 crises/ mês no grupo 60 UI/kg, e não foram registrados EA graves relacionados ao tratamento. A avaliação da qualidade de vida nos ECR⁴ evidencia melhora significativa do escore na escala análoga visual (VAS) em comparação ao placebo, e um benefício não significativo no valor de estado da saúde (HSV). A avaliação no estudo de extensão⁵ demonstrou melhora significativa na VAS no grupo 60 UI/kg em comparação ao *baseline*, sem diferença significativa no HSV, em ambas as doses (40 e 60 UI/kg). Análises exploratórias do estudo de extensão descrevem dados dos subgrupos de interesse: 100% das gestantes⁶ e 100% dos pacientes com idade ≤ 17 anos⁷ apresentaram menos de 1 crise por mês a partir da intervenção; e em idosos⁸, houve redução de 2,71 crises/ mês no período pré-estudo para 0,86 crises/mês com a intervenção. Eventos adversos graves foram descritos somente em idosos, e não levaram à descontinuação da profilaxia⁸. Relatos de casos em crianças^{9,10}, adolescentes¹¹, gestantes^{10,12-15} e lactantes^{12,14} evidenciam desfechos favoráveis após a intervenção, com redução significativa ou completa das crises, sem impacto na segurança. Não foram registrados óbitos durante os estudos.

Qualidade da evidência (GRADE):

Redução do número de crises	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Qualidade de vida	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo, para a profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança do inibidor da C1 esterase derivado de plasma humano (pdC1-INH) de uso subcutâneo (SC) na profilaxia de crises de angioedema hereditário (AEH) foi realizada através de duas perguntas de pesquisa, de acordo com os acrônimos PICO a seguir:

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com 8 anos ou mais, com contraindicação ao danazol, gestantes, lactantes
Intervenção (tecnologia)	Inibidor da C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo
Comparador	Placebo
Desfechos (Outcomes)	Número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática, Ensaio Clínico Randomizado, Estudos Observacionais, Relatos de Caso

Questão 1: O inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com contraindicação ao danazol, gestantes, lactantes, para redução do número de crises, qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos?

Tabela 2 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com 8 anos ou mais, com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol
Intervenção (tecnologia)	Inibidor da C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo
Comparador	Placebo
Desfechos (Outcomes)	Número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática, Ensaio Clínico Randomizado, Estudos Observacionais, Relatos de Caso

Questão 2: O inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol para redução do número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos?

5.1 População

Pacientes com AEH tipo I ou II e idade maior ou igual a 8 anos, com contraindicação ao uso de danazol, assim como gestantes e lactantes. Foram incluídos, também, pacientes com eventos adversos ao danazol ou com > 4 crises por ano mesmo com uso do danazol.

5.2 Intervenção

Inibidor da C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo para profilaxia de crises de AEH.

5.3 Comparador

Placebo

5.4 Desfechos

Número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos

5.5 Tipos de estudo

Revisão sistemática, Ensaio Clínico Randomizado, Estudos Observacionais, Relatos de Caso

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base nas perguntas PICO estruturadas acima, foi realizada uma busca em 05 de agosto de 2022. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (acessada via PubMed), EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials. O Quadro 1 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	("Hereditary Angioedema") OR ("Angioedema, Hereditary") OR ("C1 Inhibitor Deficiency") OR ("Hereditary Angioedemas") OR ("Edema, Hereditary Angioneurotic") OR ("C1 Esterase Inhibitor Deficiency") OR ("Hereditary Angioneurotic Edema") OR ("Hereditary Angioedema Type 1") OR ("Deficiency of C1 Esterase Inhibitor") OR ("Hereditary Angioedema Type I") OR ("Hereditary Angioedema Type II") AND ("Complement C1 Inhibitor Protein") OR ("Serpin Family G Member 1") OR ("C1 Esterase Inhibitor") OR ("Esterase Inhibitor, C1") OR ("Serpin G1") OR ("C1-INH Protein") OR ("C1 INH Protein") OR ("Plasma Protease C1 Inhibitor") OR ("Complement C1-Inhibitor Protein") OR ("SERPING1") OR ("C1-Inhibitor Protein") OR ("C1 Inhibitor Protein") OR ("plasma derived human C1 esterase inhibitor") OR ("Berinert") AND ("prophylaxis") OR ("prophylaxis") OR ("preventive therapy") OR ("prevention and control") OR ("preventive measures") OR ("prevention") OR ("control") OR ("Infusion, Subcutaneous") OR ("Subcutaneous Infusion") OR ("Subcutaneous Infusions")	418
EMBASE	'angioneurotic edema'/exp OR 'angioneurotic edema' OR 'c1 inhibitor deficiency'/exp OR 'c1 inhibitor deficiency' AND 'complement component c1s inhibitor'/exp OR 'complement component c1s inhibitor' AND 'subcutaneous drug administration'/exp OR 'prophylaxis'/exp	727

Cochrane Central Register of Controlled Trials	<p>MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hereditary Angioedema Types I and II] Explode all trees OR MeSH descriptor: [Hereditary Angioedema Type III] explode all trees OR Angioedemas, Hereditary OR Hereditary Angioedema Types I and II OR Hereditary Angioedema Type III OR Hereditary Angioneurotic Edema OR Hereditary Angioedema OR Hereditary Angioedemas OR Edema, Hereditary Angioneurotic OR Angioedema, Hereditary OR Angioneurotic Edemas, Hereditary OR C1 Esterase Inhibitor Deficiency OR C1 Inhibitor Deficiency OR Edemas, Hereditary Angioneurotic OR Angioneurotic Edema, Hereditary OR Hereditary Angioneurotic Edemas</p> <p>AND</p> <p>MeSH descriptor: Complement C1 Inhibitor Protein Explode all trees OR <u>Complement C1 Inhibitor Protein</u> OR C1 Inhibitor Protein OR Plasma Protease C1 Inhibitor OR Serpin G1 OR Esterase Inhibitor, C1 OR Complement C1-Inhibitor Protein OR Serpin Family G Member 1 OR C1-Inhibitor Protein; SERPING1 OR C1 Esterase Inhibitor OR C1 INH Protein OR C1-INH Protein</p>	141 (139 trials)
Total		1.284

Após realização das buscas, procederam-se a exclusão de duplicatas (n = 203) e a primeira fase de seleção dos estudos através de leitura de títulos e resumos. A triagem dos 1.081 estudos foi realizada por meio do *software* Rayyan por dois investigadores de forma independente.

6.2 Seleção de estudos

Critérios de inclusão: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) e ECR de avaliação de pdC1-INH (SC) como agente profilático na prevenção de crises de AEH tipos I/II em pacientes com idade maior ou igual a 8 anos em comparação ao placebo. Na ausência de estudos com grupo controle nos subgrupos de interesse, incluídos ensaios clínicos sem grupo controle de interesse, estudos observacionais e relatos de caso de avaliação da intervenção.

Critérios de exclusão: estudos de avaliação da intervenção de uso intravenoso como profilaxia de crises; ou de avaliação de pdC1-INH (SC) no tratamento de crises de AEH.

A figura 1 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.

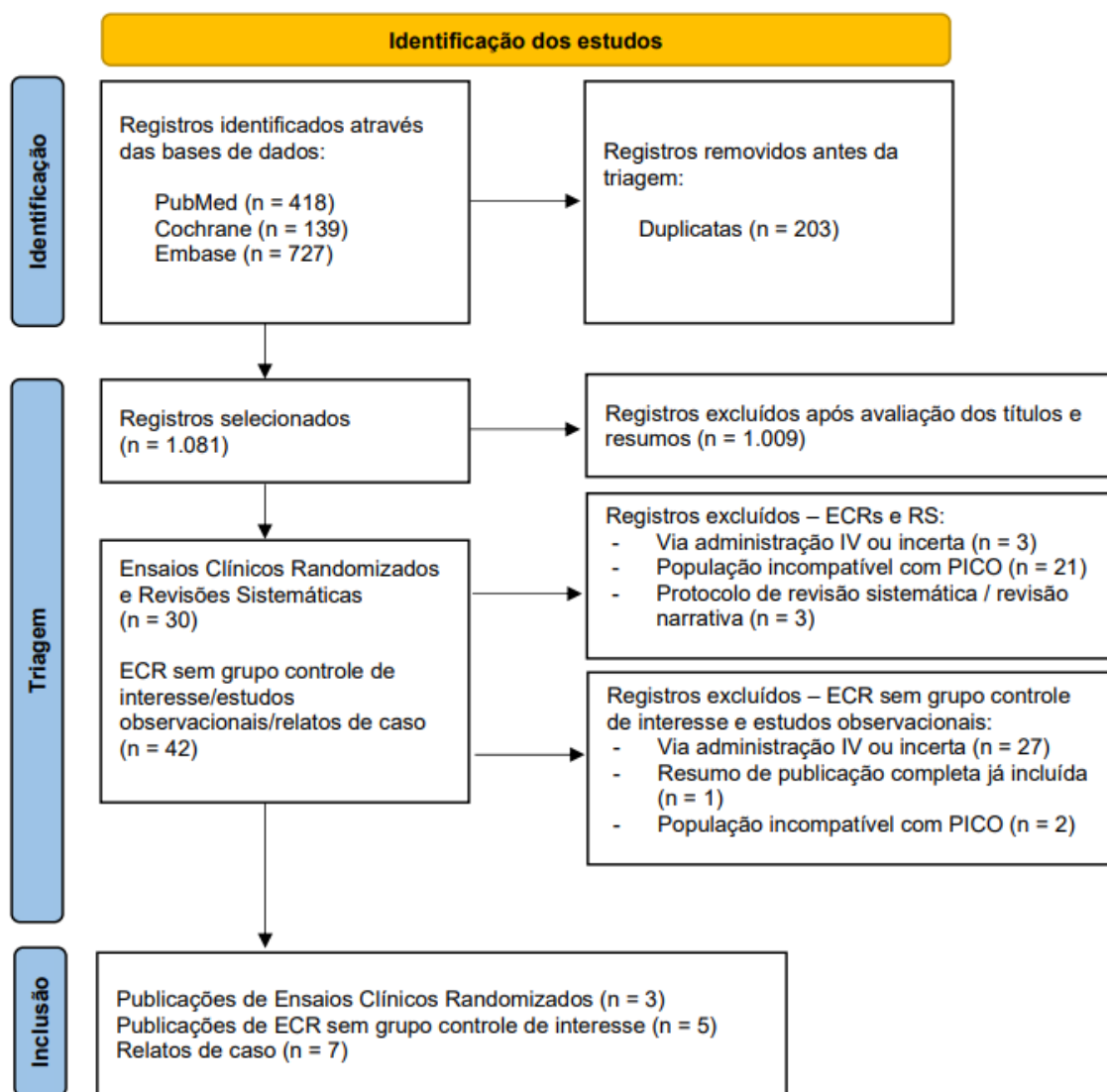


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Foram identificados dois ECRs, descritos em 3 publicações^{1, 2, 4}, que avaliaram o pdC1-INH via subcutânea na profilaxia de crises do AEH.

Um dos estudos é denominado COMPACT - *Clinical Studies for Optimal Management of Preventing Angioedema with Low-Volume Subcutaneous C1 INHibitor Replacement Therapy*, sendo que seus primeiros resultados foram publicados em 2017^{1, 4}. O estudo de fase 3, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou a eficácia e segurança da autoadministração subcutânea do pdC1-INH em pacientes com idade maior ou igual a 12 anos e diagnóstico clínico e laboratorial de AEH tipos I ou II, que apresentaram quatro (4) ou mais ataques em dois (2) meses consecutivos em um período de até três (3) meses antes da triagem para o estudo. Os pacientes foram randomizados para receber uma de quatro (4) sequências de tratamento em delineamento *crossover* 1:1:1:1, que envolviam dois

períodos de tratamento de 16 semanas cada: 40 UI ou 60 UI de pdC1-INH por kg de peso corporal, administrado duas vezes por semana, seguido de placebo; ou vice e versa (placebo seguido de 40 UI ou 60 UI/ kg). Não foram incluídas gestantes, lactantes ou mulheres com intenção de gestar. Os desfechos de eficácia foram mensurados a partir da semana três (3) de cada etapa do tratamento, com o objetivo de contabilizar um período de *washout* ou *run-in*. Foram incluídos 90 pacientes, com idade média de $39,6 \pm 14,9$ anos (12-72 anos). Quase metade da amostra (N=38; 42%) utilizava profilaxia para crises de AEH antes da triagem, sendo que 16 (18%) usavam profilaxia oral com danazol. Ainda assim, o número de crises no período de três (3) meses que antecederam a triagem do estudo era de $9,8 \pm 6,6$ para toda a amostra. O estudo não apresenta separadamente dados de população pediátrica, idosa, ou que falhou ou não tolerou danazol.

O segundo ECR é o SAHARA - *Subcutaneous prophylactic C1-INH for hereditary Angioedema*, cujos resultados foram publicados em 2019². O estudo duplo-cego avaliou a eficácia e segurança da utilização de uma dose fixa (2.000 UI duas vezes por semana) de pdC1-INH via subcutânea na prevenção de crises do AEH, comparado ao placebo. O modelo *crossover* 2:2:1 randomizou 75 pacientes em 14 semanas de tratamento ativo + 14 semanas placebo, ou vice-versa, sendo que o terceiro grupo (15 indivíduos) realizou tratamento ativo por 28 semanas seguidas (para avaliação da segurança). Não foi realizado *washout* entre os períodos de tratamento. Os pacientes tinham idade ≥ 12 anos, diagnóstico de AEH tipo I ou II, níveis funcionais do C1-INH $< 50\%$ e haviam tido ≥ 2 crises mensais anteriores à triagem do estudo ou durante três (3) meses anteriores à utilização de profilaxia de longo prazo. Um total de 58 pacientes finalizou o estudo (77%). A idade média dos participantes foi de 41 anos, sendo que 69,3% eram mulheres e 88% tinham AEH tipo I. Em relação à população relacionada à pergunta de pesquisa, 50,7% dos pacientes já haviam realizado tratamento profilático de crises com C1-INH ou andrógenos em algum momento antes da triagem e 28% haviam utilizado até a randomização. Desses últimos, oito (10,7%) haviam realizado tratamento profilático com andrógenos. Apesar disso, uma média de 11,9 crises haviam ocorrido nos três (3) meses antes da triagem para toda a amostra. O estudo não apresenta dados separados por subgrupos de interesse (crianças, gestantes, lactantes, idosos, ou que falharam ou não toleraram danazol).

Devido à escassez de dados relacionados à população de interesse nos ECRs acima citados, foram descritos os resultados do estudo de extensão do ECR COMPACT - *open-label extension* (OLE)³, que não apresenta comparador compatível com a pergunta PICO, porém traz avaliações sobre a população de interesse deste estudo⁵⁻⁸. O estudo aberto, teve como objetivo avaliar os desfechos em longo prazo do uso subcutâneo de pdC1-INH. Ao término da intervenção inicialmente proposta no estudo COMPACT, os pacientes foram novamente randomizados para receber pdC1-INH (SC), nas doses de 40 UI/ kg ou 60 UI/ kg, duas vezes por semana, por pelo menos mais 52 semanas. Adicionalmente, na etapa de extensão, foi possibilitada a inclusão de novos pacientes com idade ≥ 6 anos e diagnóstico laboratorial confirmado de AEH tipos I ou II, virgens de tratamento com medicamento em estudo e que apresentavam ≥ 4 crises em um intervalo de dois (2) meses. Pacientes em uso de esquema de profilaxia oral, mantiveram o tratamento durante o estudo.

O estudo foi composto por duas (2) fases de tratamento para todos os pacientes. No período 1, pacientes utilizaram doses fixas de 40 UI/kg ou 60 UI/kg durante 24 semanas, e em caso de 12 ou mais crises em um período de quatro (4) semanas, poderiam ter incrementos de dose de 20 UI/kg, até máximo de 80 UI/kg, a critério do investigador. No período 2, que teve duração de 28 semanas, houve possibilidade de ajuste de dose para pacientes que apresentavam pelo menos três (3) crises em um período de oito (8) semanas, com objetivo de otimizar o tratamento. Foram randomizados 126 pacientes, com idade média de $40,5 \pm 15,6$ anos (8 - 72 anos), sendo 10 pacientes com idade < 17 anos (7,9%) e três pacientes com idade < 12 anos (2,4%). Quatro pacientes utilizavam profilaxia oral com danazol três (3) meses antes da triagem. Quinze (15) pacientes de ambos os grupos descontinuaram o tratamento, sendo nove (9) na primeira e seis (6), na segunda fase do estudo.

Visando ainda complementar dados da intervenção nos subgrupos de interesse, foram descritos os relatos de casos em pacientes pediátricos^{9,10}, adolescentes¹¹, gestantes^{10,12-15} e lactantes^{12,14}.

Abaixo são caracterizados e descritos os principais resultados dos estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório (Quadro 2).

Quadro 2. Caracterização e principais resultados dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/ Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Análise de subgrupo da população PICO	Principais resultados
<p>Longhurst e col, 2017¹</p> <p>COMPACT</p> <p>ECR duplo-cego, delineamento <i>crossover</i>.</p> <p>Multicêntrico (Austrália, Canadá, República Tcheca, Hungria, Israel, Itália, Romênia, Espanha, Reino Unido, EUA)</p>	<p>Indivíduos ≥ 12 anos e AEH tipos I/II, ≥ 4 crises em 2 meses consecutivos em um período de até 3 meses.</p> <p>Não incluídas gestantes, lactantes ou mulheres com intenção de gestar.</p> <p>No período de 3 meses antes da triagem, 36% e 49% dos pacientes dos grupos 40 UI e 60 UI/kg, respectivamente, estava em profilaxia oral para prevenção de crises de angioedema.</p> <p>Acompanhamento de 32 semanas.</p>	<p>pdC1-INH (40 UI/kg ou 60 UI/kg, 2x/semana, via SC) vs. placebo.</p> <p>N=90</p> <p>Randomização (1:1:1:1) para dois períodos de tratamento em <i>crossover</i> de 16 semanas cada: pdC1-INH 40 UI/kg ou 60 UI/kg seguido placebo; ou vice e versa</p>	<p>Eficácia na redução do número de crises por tempo (NNA), redução de crises ≥ 50%, ≥ 70% e ≥ 90% em comparação ao placebo.</p> <p>Taxa de eventos adversos (EA), descontinuação por EA.</p>	<p>Não</p>	<p>Número crises normalizadas por tempo (NNA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 40 UI/kg: 1,19 (IC95% 0,54 a 1,85) crises/mês no período de tratamento ativo vs. 3,61 (IC95% 2,96 a 4,26) no período de placebo; diferença de -2,42 (IC95% -3,38 a -1,46) (P<0,001); - Grupo 60 UI/kg: 0,52 (IC95% 0,00 a 1,04) crises/ mês no período de tratamento ativo vs. 4,03 (IC95% 3,51 a 4,55) no período de placebo; diferença de -3,51 (IC95% -4,21 a -2,81) (P<0,001). - Grupo 40 UI/kg vs. 60 UI/kg (P=0,11). <p>Redução de crises ≥ 50%, ≥ 70% e ≥ 90% em comparação ao placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 40 UI/kg: percentual da amostra com redução ≥ 50%, ≥ 70% e ≥ 90%: 76% (IC95% 62-87), 67% (52-79) e 43% (29-58), respectivamente. - Grupo 60 UI/kg: percentual da amostra com redução ≥ 50%, ≥ 70% e ≥ 90%: 90% (IC95% 77-96), 83% (68-91) e 58% (42-72), respectivamente. <p>Gravidade das crises</p> <ul style="list-style-type: none"> - pdC1-INH (grupos combinados): 14% grave; 28% moderada; 14% leve; 4% gravidade não informada; 39% sem crises. - Placebo (grupos combinados): 71% grave; 18% moderada; 2% leve; 4% gravidade não informada; 4% sem crises. <p>Eventos Adversos (EA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 40 UI/kg: 67% - Grupo 60 UI/kg: 70% - Placebo: 66% <p>Descontinuação por EA</p> <ul style="list-style-type: none"> - pdC1-INH: 2%

Estudo/ Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Análise de subgrupo da população PICO	Principais resultados
					- Placebo: 1% Não foram registrados óbitos.
Lumry e col, 2018 ⁴ COMPACT Análise exploratória de ECR			Qualidade de vida (N=80).	Não	Qualidade de vida <i>Escala análoga visual (VAS; escore 0 a 100)</i> - diferença média entre pdC1-INH e placebo na semana 14: + 8,53 (IC95% 4,10 -12,97) pontos <i>Valor do estado de saúde (HSV, escore 0 a 1)</i> HSV baseline: 0,89 HSV na semana 14, grupo pdC1-INH: 0,92 (DP 0,145) HSV na semana 14, grupo placebo: 0,87 (DP 0,153) - diferença média entre pdC1-INH e placebo na semana 14: + 0,04 (IC95% - 0,01 a 0,08)
Lumry e col, 2019 ² SAHARA ECR duplo-cego, delineamento <i>crossover</i> . Multicêntrico (33 centros da América do Norte e Europa)	Indivíduos ≥ 12 anos, diagnóstico de AEH tipos I/II, níveis funcionais do C1-INH < 50% e ≥ 2 crises mensais anteriores à triagem do estudo ou durante 3 meses anteriores à profilaxia de longo prazo. Metade da amostra havia realizado profilaxia pdC1- INH ou andrógenos antes da triagem, e 28% haviam utilizado até a randomização Acompanhamento de 28 semanas.	pdC1-INH (2.000 UI 2x/ semana, via SC) vs. placebo N=75 Randomização (2:2:1) para dois períodos de tratamento em <i>crossover</i> de 14 semanas cada: pdC1-INH seguido placebo; ou vice e versa; o terceiro grupo	Eficácia na redução do número de crises por tempo (NNA), redução de crises ≥ 50%, ≥ 70%, ≥ 90% e 100% em comparação ao placebo, eventos adversos.	Não	Número crises normalizadas por tempo (NNA) <i>A partir da dia 1:</i> durante o tratamento, redução de 3,93 com placebo para 1,61 com pdC1-INH; diferença média de -2,32 (IC95% -2.895 a -1.744) (P <0,0001) <i>A partir do dia 15:</i> durante o tratamento, redução de 3,85 com placebo para 1,52 com pdC1-INH; diferença média de -2,32 (IC95% -2,969 a -1,677); (P<0,0001) Redução de crises em comparação a placebo a partir dos dias 1 e 15, respectivamente ≥ 50% : 77,6% e 76,6% (P<0,0001 para ambas as comparações) ≥ 70% : 63,3% e 63,8% (P<0,0001 para ambas as comparações) ≥ 90% : 42,9% (P = 0,0005) e 44,7% (P = 0,0002) 100% : 34,7% (P =0,0233) e 38,3% (P=0,0058) Eventos adversos (EA): pdC1-INH vs. placebo: 51,8% vs. 56,1% EA mais comuns (pdC1-INH vs placebo): - infecção viral do trato respiratório superior: 12,5% vs. 5,3%

Estudo/ Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Análise de subgrupo da população PICO	Principais resultados
		(N=15) utilizou pdC1-INH por 28 semanas seguidas (avaliação da segurança).			- infecção do trato respiratório superior: 12,5% vs. 7,0% - cefaleia: 10,7% vs. 10,5% - reações no local da aplicação: 58,9% vs. 26,3% Não foram registrados óbitos.
Craig e col, 2019 ³ COMPACT OLE (Open Label Extension) ECR aberto sem comparador de interesse (fase de extensão do estudo COMPACT) Multicêntrico (11 países)	Extensão do COMPACT: Indivíduos ≥ 12 anos e AEH I/II, ≥ 4 crises em 2 meses consecutivos em um período de até 3 meses. * possibilitada a inclusão de indivíduos ≥ 6 anos. Acompanhamento de 52 semanas	pdC1-INH (40 UI/kg ou 60 UI/kg, 2x/semana, via SC), por 52 semanas, após término estudo COMPACT. N=126 Randomização (1:1) para um dos grupos (40 UI/kg ou 60 UI/kg) por 52 semanas.	Eficácia na redução do número de crises por tempo (NNA), eventos adversos (EA) a longo prazo, descontinuação por EA.	Não	Número crises normalizadas por tempo (NNA) - Grupo 40 UI/kg: 0,11 crises/ mês (1,3 crises/ ano) - Grupo 60 UI/kg: 0,09 crises/ mês (1,0 crises/ ano) Redução de crises ≥ 50% em comparação ao período pré-estudo: - Grupo 40 UI/kg: 94% (85-98%) - Grupo 60 UI/kg: 92% (82-96%) Eventos adversos (EA) - taxa global de EA; taxa EA/ano - Grupo 40 UI/kg: 89%; 11,3 EA/ano - Grupo 60 UI/kg: 83%; 8,5 EA/ano EA mais comum (40 UI/kg vs. 60 UI/kg): - reações no local da aplicação: 56% vs. 46% Descontinuação por EA - Grupo 40 UI/kg: 1 caso (2%) - Grupo 60 UI/kg: 3 casos (4%) * EA não graves (cefaleia, mialgia e artralgia) e um EA grave (infarto agudo do miocárdio), não relacionado ao tratamento Não foram registrados óbitos.

Estudo/ Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Análise de subgrupo da população PICO	Principais resultados
Bernstein e col, 2020 ⁸ COMPACT-OLE Análise de subgrupo				Sim Idosos ≥ 65 anos N=10	Número crises normalizadas por tempo (NNA) - redução de 2,71 crises/ mês no período pré-estudo para 0,86 crises/mês com a intervenção Redução do NNA ≥ 50% em comparação ao período pré-estudo: - 6/9 pacientes (66,7%) Eventos adversos (EA) descritos em mais de um paciente: hematomas (n=2) e dor no local da aplicação (n=2), infecção no trato urinário não relacionado ao tratamento (n=2), diarreia não relacionada ao tratamento (n=2). EA graves: 2 pacientes (desidratação e hipocalemia; e pneumonia e crise de angioedema); ambos os casos resolvidos e não levaram à descontinuação. Descontinuação por EA: nenhum paciente
Levy e col, 2020 ⁷ COMPACT-OLE Análise de subgrupo				Sim Pacientes ≤ 17 anos N=10	Número crises normalizadas por tempo (NNA) - taxa inferior a uma (1) crise/ mês: 100% - taxa inferior a uma (1) crise/ ano: 40% - número mediano de crises/ mês: 0,11 Redução do NNA ≥ 50% em comparação ao período pré-estudo: 100% Redução média do NNA em comparação ao período pré-estudo: 93% Evento adverso (EA) mais comum: reações no local da aplicação (N=3; 30%) EA graves: não registrados Descontinuação por EA: não registrada

Estudo/ Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Análise de subgrupo da população PICO	Principais resultados
Levy e col, 2019 ⁶ COMPACT-OLE Análise de subgrupo				Sim Gestantes (N=4) Idosos (N=10) Pacientes ≤ 17 anos (N=10)	Gestantes Número crises normalizadas por tempo (NNA) - taxa inferior a uma (1) crise/ mês: 100% Redução do NNA ≥ 50% em comparação ao período pré-estudo: 100% Idosos e ≤ 17 anos: dados já descritos por Bernstein (2020) e Levy (2020)
Lumry e col, 2021 ⁵ COMPACT-OLE Análise exploratória de ECR			Qualidade de vida	Não	<i>Escala análoga visual (VAS; escore 0 a 100)</i> - diferença média em comparação ao <i>baseline</i> : - 60 UI/kg : + 7,45 (IC95% 3,29 -11,62) - 40 UI/ kg: +4,33 (IC95% -0,13 a 8,80) <i>Valor do estado de saúde (HSV, escore 0 a 1)</i> - diferença média em comparação ao <i>baseline</i> : - 60 UI/kg: + 0,07 (IC95% - 0,01 a 0,12) - 40 UI/ kg: + 0,03 (IC95% 0 a 0,06) <i>Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)</i> durante o estudo, dados agrupados (40 UI e 60 UI /kg): escores entre 13,39 e 17,89 [escala 0-100; menor escore, menor prejuízo] <i>Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire (HAE-QoL)</i> durante o estudo, dados agrupados (40 UI e 60 UI /kg): escores entre 115,7 e 122,3 [melhor escore possível é de 135].
Blair e col, 2019 ⁹ Relato de caso	Crianças com AEH Paciente 10 anos: 2-3 crises / mês e idas à emergência para uso C1- INH (IV); obeso com dificuldade de acesso intravenoso para profilaxia com C1-INH Paciente com 7 anos: história de 7-8 crises	pdC1-INH (SC)	Eficácia	sim Crianças (N=2)	Paciente com 10 anos: a partir da intervenção, o paciente passou a apresentar crises leves a cada 2 meses, sem a necessidade de comparecimento à emergência. Paciente com 7 anos: a partir da intervenção, não apresentou mais crises. Após início da profilaxia, ambos os pacientes retomaram suas atividades diárias, mantendo a frequência escolar.

Estudo/ Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Análise de subgrupo da população PICO	Principais resultados
	subsequentes e idas à emergência.				
Mumneh e col, 2019 ¹¹ Relato de caso	Adolescente com AEH Paciente 17 anos: diagnóstico aos 9 anos, com 2 crises/mês a partir de 12 anos. Profilaxia com C1-INH (IV) não considerada confortável para a paciente.	pdC1-INH subcutâneo 60 UI/ kg, duas vezes por semana; início aos 15 anos	Eficácia	sim Adolescente (N=1)	A partir da intervenção, paciente não apresentou mais crises, e não houve necessidade de uso de medicamentos por demanda.
Li e col, 2019 ¹⁰ Relato de caso	Criança e gestante com AEH. Paciente 10 anos obeso e gestante, ambos com 2-3 crises/ mês, e baixa adesão à profilaxia com C1-INH (IV).	pdC1-INH subcutâneo	Eficácia	Sim Criança (N=1) Gestante (N=1)	Após o início da profilaxia com pdC1-INH (SC), a frequência e a gravidade dos ataques diminuiram significativamente. Paciente 10 anos: média 0,5 crises/mês. Gestante: não apresentou crises até o dia do parto.
Andarawewa e col, 2020 ¹² Relato de caso	Gestante com AEH tipo I 2-3 crises por mês nos primeiros meses de gravidez apesar do uso de C1-INH (IV)	pdC1-INH subcutâneo, duas vezes por semana, a partir do segundo trimestre de gravidez até 7 semanas após o parto vaginal	Eficácia Segurança	Sim Gestante/ Lactante (N=1)	A partir da intervenção, a paciente não apresentou crises. Bebê nasceu saudável e não apresentou anormalidades, sem intercorrências durante a lactação.

Estudo/ Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Análise de subgrupo da população PICO	Principais resultados
Mumneh e col, 2019 ¹³ Relato de casos	Gestantes com AEH em uso de profilaxia com C1- INH (IV)	pdC1-INH subcutâneo	Eficácia Segurança	Sim Gestantes (N=2)	A partir da intervenção, as pacientes não apresentaram crises. Sem relatos de eventos adversos ou complicações. Os bebês nasceram saudáveis e sem anormalidades congênitas.
Staubach-Renz e col, 2021 ¹⁴ Relato de caso	Gestante com AEH, com dificuldade de manutenção da profilaxia com C1-INH (IV) e apresentando mais de 1 crise/ mês	pdC1-INH subcutâneo	Eficácia Segurança	Sim Gestante/ Lactante (N=1)	A partir da intervenção, houve diminuição do número e gravidade das crises. No dia anterior à cesariana, recebeu uma dose de pdC1-INH (SC), e não houve necessidade de aplicação no dia da cirurgia. A intervenção foi mantida durante a amamentação, e considerada segura para a mãe e para o bebê, além de efetiva no controle de crises.
Paige e col, 2020 ¹⁵ Relato de caso	Paciente com AEH e complicações relacionadas ao cateter permanente para uso C1-INH (IV); substituiu para pdC1-INH (SC) e teve 2 gestações.	pdC1-INH subcutâneo	Eficácia	Sim Gestante (N=1)	A partir da intervenção, a paciente teve duas gestações e deu à luz a crianças saudáveis, sem ocorrência de crises. O tratamento ocorreu sem interrupções.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

7.1 Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Os ECRs de comparação com grupo placebo foram avaliados quanto ao risco de viés, por desfechos, considerando os itens da ferramenta *Risk of Bias (RoB) 2.0* para estudos com delineamento *crossover*.

Em relação ao desfecho primário de eficácia, o estudo COMPACT¹ apresentou baixo risco de viés em todos os domínios. O estudo foi bem delineado e mensurou os desfechos de eficácia a partir de um determinado período de cada intervenção, visando considerar os períodos de *washout* ou *run in* de cada período. Já o estudo SAHARA² apresentou preocupações no domínio que avalia os efeitos de transição. Neste estudo, não foi realizado *washout* entre os períodos de tratamento, levando a um efeito potencial de transferência (*carryover effect*). O risco não foi considerado grave, já que o efeito foi contabilizado em análises de sensibilidade que apresentou resultados consistentes.

Em relação aos desfechos de segurança, ambos os estudos apresentaram preocupações no domínio que avalia os efeitos de transição. Os riscos não foram considerados graves, já que nos dois estudos, ambas as intervenções (pdC1-INH e placebo) foram aplicadas no período 2 de tratamento, potencialmente afetado pelo efeito do período 1. Assim, o efeito *carryover* pode ter ocorrido em ambos os grupos de tratamento. No estudo SAHARA², adicionalmente foi realizada análise de sensibilidade para considerar o efeito da transição.

A avaliação do desfecho qualidade de vida, efetuada a partir de análise exploratória do estudo COMPACT, apresentou baixo risco de viés em todos domínios⁴. Foram mensuradas as diferenças intra-sujeitos em diferentes momentos do estudo, bem como uma medida entre grupos ao final de cada período de intervenção, visando considerar os períodos de *washout* ou *run in* de cada período.

O risco de viés detalhado pode ser visto na **Figura 2** a seguir.

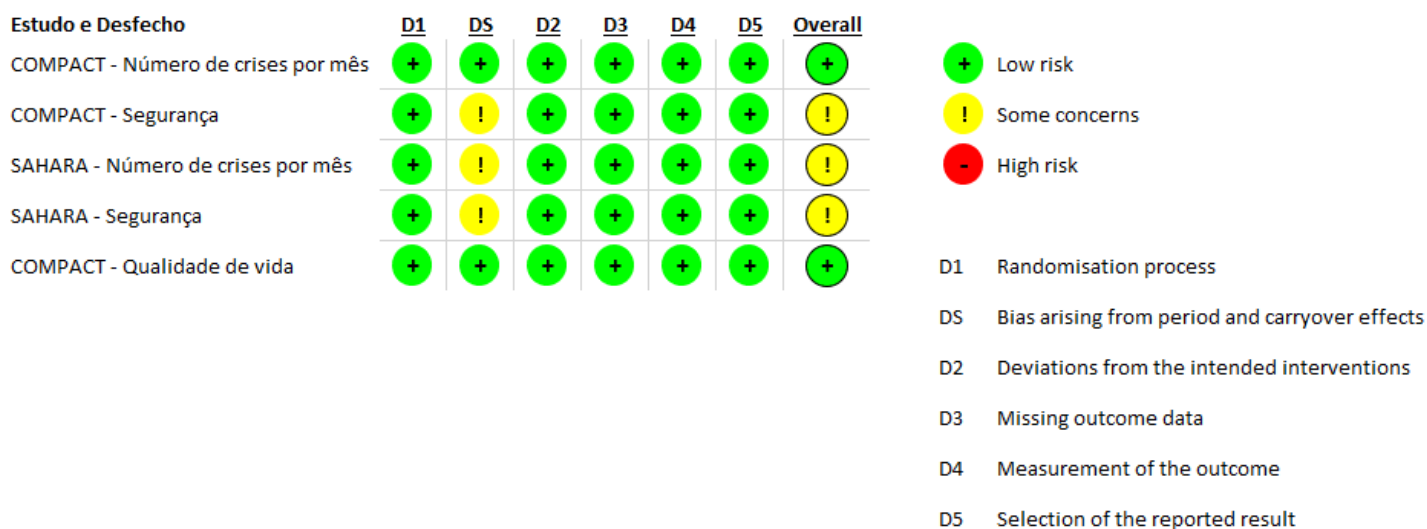


Figura 2. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados com delineamento *crossover* (RoB 2.0).

O ECR de avaliação de diferentes doses de pdC1-INH (SC)³ foi avaliado quanto ao risco de viés, por desfechos, considerando os itens da ferramenta *Risk of Bias* (RoB) 2.0 para estudos com delineamento em paralelo.

O estudo da fase de extensão do estudo COMPACT³ (COMPACT-OLE) foi considerado com preocupações em relação ao cegamento durante o estudo e ao cegamento na mensuração dos desfechos. No entanto, considerando que ambos os grupos utilizaram a intervenção pdC1-INH, potenciais diferenças mensuradas entre os grupos não impactam na avaliação da eficácia e segurança do produto.

O risco de viés detalhado pode ser visto na **Figura 3** a seguir.

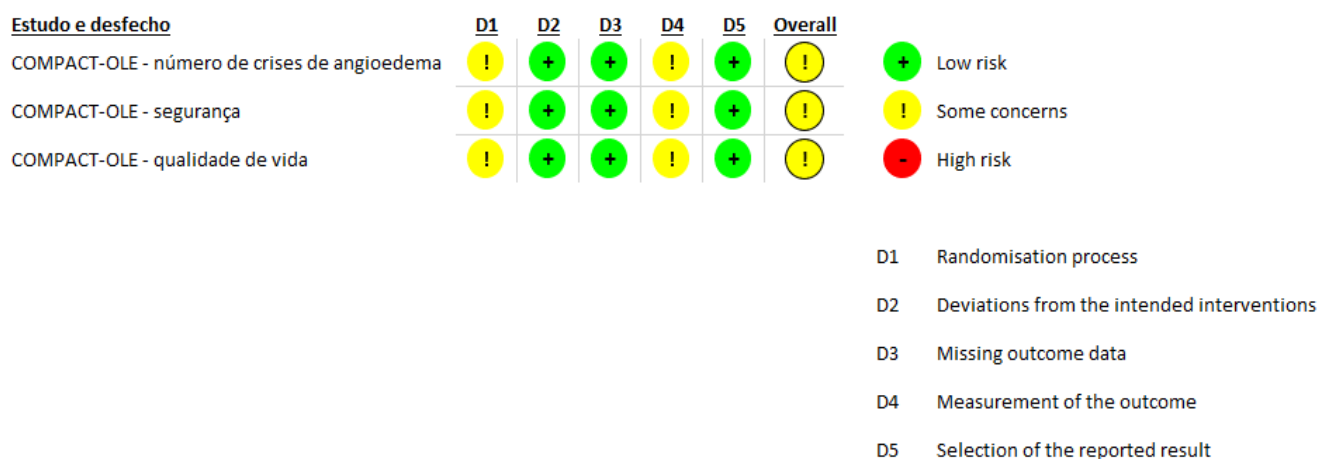


Figura 3. Avaliação do risco de viés de ensaio clínico randomizado com delineamento paralelo (RoB 2.0).

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

8.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução do número de crises

Os dois ECR avaliaram como desfecho primário de eficácia o número de crises de angioedema por mês, expresso de acordo com o número normalizado de crises por tempo (*number of time-normalized attacks - NNA*).

No **estudo COMPACT**¹, pacientes em uso de pdC1-INH (SC) apresentaram menos crises por mês, independente da dose utilizada. Nos pacientes submetidos à sequência de tratamento na dose de 40 UI/kg, o número de crises mensais foi de 1,19 (IC95% 0,54 a 1,85) no período de tratamento ativo e de 3,61 (IC95% 2,96 a 4,26) no período de placebo, com diferença de -2,42 (IC95% -3,38 a -1,46) ($P < 0,001$), significando uma redução mediana de 89% nos ataques em comparação ao placebo (média 55%). No grupo de pacientes que receberam a sequência com dose de 60 UI/kg, o número de crises foi de 0,52 (IC95% 0,00 a 1,04) no período de tratamento ativo e de 4,03 (IC95% 3,51 a 4,55) no período de placebo, com diferença de -3,51 (IC95% -4,21 a -2,81) ($P < 0,001$), significando uma redução mediana de 95% nos ataques em comparação ao placebo (média 84%). Não houve diferença significativa entre as sequências de tratamento com 40 UI/kg e 60 UI/kg ($P = 0,11$).

A taxa de pacientes com **redução de crises $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ e $\geq 90\%$ em comparação ao placebo** foi um dos desfechos secundários do estudo. No grupo 40 UI/kg, o percentual da amostra que apresentou redução de crises $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ e $\geq 90\%$ em comparação ao placebo foi 76% (IC95% 62 a 87), 67% (IC95% 52 a 79) e 43% (IC95% 29 a 58), respectivamente. No grupo 60 UI/kg, o percentual com redução de crises $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ e $\geq 90\%$ em comparação ao placebo foi de 90% (IC95% 77 a 96), 83% (68 a 91) e 58% (IC95% 42 a 72), respectivamente.

No **estudo SAHARA**², o NNA incluiu os dados das semanas 1 a 14, iniciando no dia 1. O NNA reduziu de 3,9 com placebo para 1,6 com pdC1-INH a partir do dia 1 ($P < 0,0001$) e de 3,8 com placebo para 1,5 com pdC1-INH a partir do dia 15, significando uma redução mediana de 79,5% *versus* placebo a partir do dia 1 (média 59,52%; DP 69,06) e de 84,6% *versus* placebo a partir do dia 15 (média 63,48%; DP 58,45) (Figura 4).

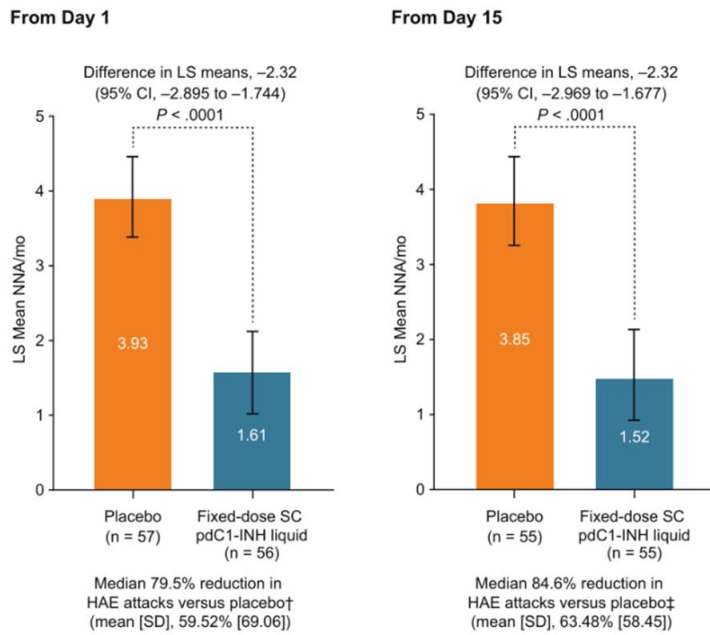


Figura 4: Número Normalizado de Crises (NNA - *normalized number of attacks*) durante período de tratamento (estudo SAHARA)

Legenda: CI = Intervalo de Confiança; HAE = Angioedema Hereditário; LS=mínimos quadrados; NNA= Número Normalizado de Crises; pdC1-INH=C1 esterase derivado de plasma humano; SD=desvio padrão. †Reflete o período de estudo completo. †† Reflete o segundo período de estudo.

Comparado ao placebo, a proporção de pacientes que receberam pdC1-INH (SC) com resposta clínica atingindo 50% de redução do NNA foi de 77,6% e 76,6% a partir do dia 1 e dia 15, respectivamente ($P < 0,0001$) (Figura 5). Em relação a proporção de pacientes atingindo 50% de redução do NNA comparado ao pré-tratamento, 77,4% dos pacientes que utilizaram pdC1-INH tiveram resposta clínica comparado aos 23,6% que utilizaram placebo ($P < 0,0001$).

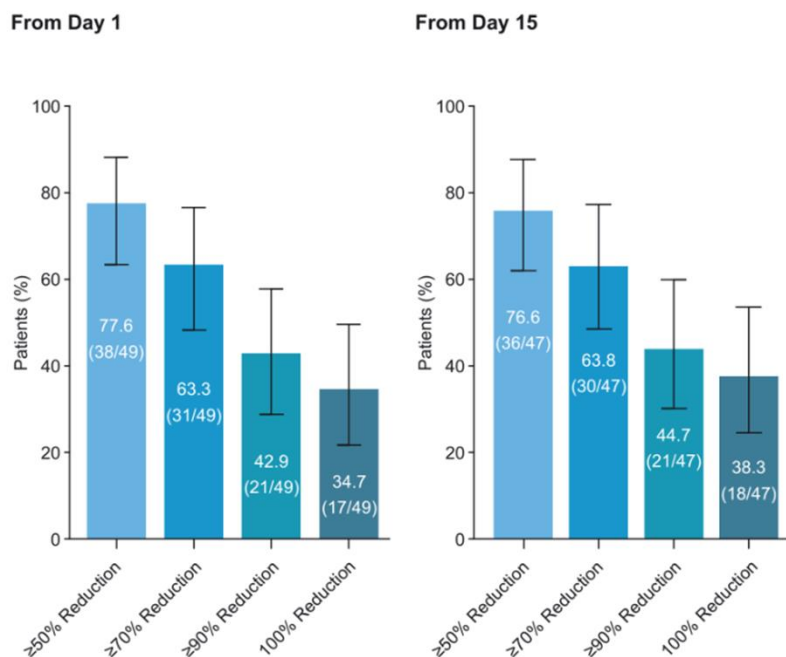


Figura 5: Proporção de pacientes que receberam pdC1-INH com resposta clínica de redução do NNA comparado ao placebo (estudo SAHARA)

No estudo de extensão aberto, sem grupo controle (**COMPACT - OLE**)³, o número mediano de crises por mês foi de 0,09 e 0,11, correspondendo a 1,0 e 1,3 crises por ano, em pacientes dos grupos 60 UI/kg e 40 UI/kg, respectivamente. No grupo 60 UI/kg, 49,2% dos pacientes apresentaram frequência inferior a uma crise por ano, em comparação a 43,5% no grupo 40 UI/kg. A maioria (57,1%) dos pacientes no grupo 60 UI/kg e 49,2% no grupo 40 UI/kg apresentaram nenhuma crise ou crises leves. A taxa de respondedores, ou seja, que apresentaram redução de pelo menos 50% das crises em relação ao período pré-estudo nos grupos 60 UI/kg e 40 UI/kg foi de 92% (82% - 96%) e 94% (85% - 98%), respectivamente.

Visando avaliar o impacto da intervenção em comparação ao placebo no desfecho NNA, os dados dos ECR foram avaliados em meta-análise realizada pelos elaboradores do parecer, utilizando o software “R”, utilizando efeito aleatório (Figura 6). Observa-se que o risco de crises é menor no grupo da intervenção (RR 0,33 IC 95% 0,12 a 0,92), e que o tratamento com pdC1-INH (SC) reduz em 77% a ocorrência mensal de crises de AEH comparado ao placebo. Os dados dos ECR não refletem, no entanto, a eficácia nos subgrupos de interesse para esse parecer.

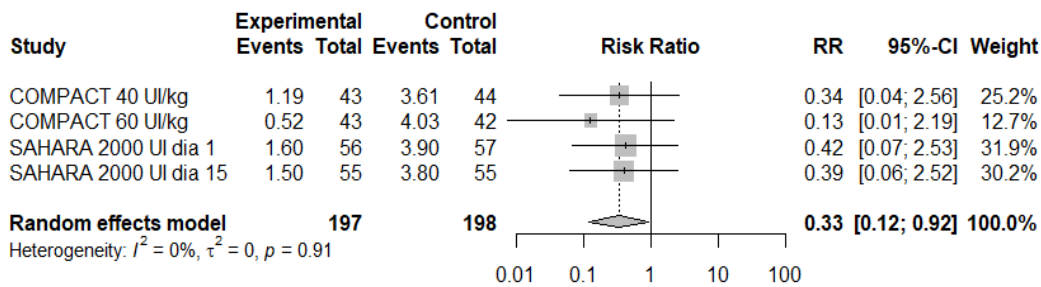


Figura 6: Gráfico de meta-análise do desfecho primário Número Normalizado de Crises (NNA) dos estudos COMPACT e SAHARA (autoria própria)

Dados de eficácia em subgrupos de interesse como crianças, gestantes/lactantes e idosos são descritos em análises exploratórias do estudo de extensão sem grupo controle (COMPACT-OLE)⁵⁻⁸ e em relatos de casos⁹⁻¹⁵.

Crianças

Análises exploratórias do estudo COMPACT-OLE^{6, 7} descrevem o uso de pdC1-INH em 10 pacientes com idade \leq 17 anos (idade média 13,3 [8-16] anos), sendo três deles com idade $<$ 12 anos). O tempo médio de exposição ao pdC1-INH (SC) foi de 89 (51–133) semanas. Todas (100%) apresentaram uma taxa inferior a 1 crise/mês, quatro apresentaram menos de 1 crise/ ano; e um paciente não apresentou crise durante o estudo. Todos os pacientes foram considerados respondedores (redução \geq 50% na taxa de crises em comparação ao período pré-estudo), sendo que a redução média de crises foi de 93%. O número mediano de crises/mês foi de 0,11, o que representa uma redução mediana de 97%. Foram registradas 38 crises de angioedema na população pediátrica em todo o estudo, sendo 25 casos leves, 9 moderados e 4 graves.

Três publicações relatam o uso de pdC1-INH em quatro pacientes pediátricas⁹⁻¹¹. Os relatos são em pacientes com idade entre 7 e 17 anos, e que apresentaram redução da frequência e gravidade das crises a partir do uso da profilaxia subcutânea, reduzindo a necessidade de uso de medicamentos de resgate e de comparecimento à emergência, e possibilitando à retomada das atividades diárias.

Gestantes / Lactantes

Análise exploratória do estudo COMPACT-OLE⁶ descreve o uso de pdC1-INH em quatro pacientes que engravidaram durante o estudo. Todas (100%) apresentaram uma taxa inferior a 1 crise/ mês, e uma paciente não

apresentou crise durante o estudo. Todas as pacientes foram consideradas respondedoras (redução $\geq 50\%$ na taxa de crises em comparação ao período pré-estudo).

Cinco publicações relatam a experiência de seis mulheres (N=6) que utilizaram a profilaxia com pdC1-INH subcutâneo durante a gestação^{10, 12-15}. Cinco mulheres não apresentaram crises durante a gestação^{10,12,13,15}, e uma apresentou redução da gravidade e do número de crises a partir da profilaxia subcutânea¹⁴. Duas mulheres mantiveram o uso durante a amamentação, e o tratamento foi considerado eficaz no controle das crises^{12, 14}.

Idosos

Análises exploratórias do estudo COMPACT-OLE^{6, 8} descrevem o uso de pdC1-INH em 10 pacientes com idade ≥ 65 anos (idade média 68 [65-72] anos). Todos apresentavam pelo menos uma, e 80% apresentavam múltiplas comorbidades. Seis (60%) idosos apresentaram uma taxa inferior a 1 crise/ mês, e três pacientes não apresentaram crise durante o estudo. Seis pacientes (6/9) idosos foram considerados respondedores (redução $\geq 50\%$ na taxa de crises em comparação ao período pré-estudo). Todos os não respondedores apresentavam múltiplas comorbidades e utilizavam múltiplos medicamentos concomitantemente. O número médio de crises/mês reduziu de 2,71 no período pré-estudo para 0,86 com o uso de pdC1-INH. Para fins de comparação dos dados, a redução registrada na população com idade inferior a 65 anos foi de 4,4 para 0,42 crises/mês.

Qualidade de vida

Dados de qualidade de vida foram avaliados em duas publicações relativas ao estudo COMPACT⁴ e a sua fase de extensão (COMPACT-OLE)⁵.

Estudo publicado por Lumry e cols (2018)⁴ efetuou análise exploratória dos dados do estudo COMPACT, com objetivo de avaliar desfechos reportados pelo paciente relacionados à ansiedade, depressão, prejuízo na produtividade laboral, satisfação com tratamento e qualidade de vida em pacientes em uso profilático de pdC1-INH em comparação ao placebo. A avaliação foi efetuada no *baseline* e na 14ª semana de tratamento de cada fase do *crossover*. Foram aplicadas escalas de avaliação de qualidade de vida - escala análoga visual e valor do estado de saúde (Questionário Europeu de Qualidade de Vida - 5 dimensões - *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire* - EQ-5D-3L), o Questionário de satisfação do tratamento para medicamento (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* - TSQM), além de duas escalas simplificadas de avaliação subjetiva de avaliação global de resposta ao tratamento pelo investigador e pelo paciente (*The Investigator and Subject Global Assessments of Response to Therapy* - IGART e SGART).

Na semana 14, observou-se diferença entre os escores da escala análoga visual de avaliação de qualidade de vida em pacientes que receberam pdC1-INH e pacientes que receberam placebo, com diferença média de 8,53 (IC95% 4,10 a 12,97) pontos entre os grupos. No entanto, o valor médio do estado de saúde não foi diferente entre os grupos, com

diferença de 0,04 (IC95% -0,01 e 0,08). O escore TSQM - domínios de efetividade e satisfação geral mostraram piora desde o *baseline* até a última visita no grupo placebo; enquanto no grupo pdC1-INH, observou-se melhora na média das estimativas (dados não apresentados na publicação). Em relação às escalas simplificadas de avaliação subjetiva de avaliação de resposta ao tratamento (IGART ou START), a proporção de pacientes avaliados pelo investigador como resposta “boa” ou “excelente” na última visita foi de 80,0% para pdC1-INH e 12,2% para placebo. A proporção de pacientes que avaliaram sua resposta como “boa” ou “excelente” foi de 75,6% para pdC1-INH e de 23,3% para placebo ao final do tratamento.

Estudo publicado por Lumry e cols (2021)⁵ efetuou análise exploratória dos desfechos de qualidade de vida da fase de extensão do estudo COMPACT (COMPACT-OLE). Foram utilizadas as escalas EQ-5D-3L, a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (*Hospital Anxiety and Depression Scale* - HADS), o Questionário de Produtividade no trabalho e Prejuízo de atividade (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* -WPAI) e o TSQM, todos auto aplicados no início e em vários períodos do estudo, utilizando um diário eletrônico. Os questionários específicos de qualidade de vida no Angioedema (*Angioedema Quality of Life Questionnaire* - AE-QoL e o *Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire* - HAE-QoL) foram aplicados em parte dos pacientes, após 88 semanas de estudo, somente em pacientes residentes nos Estados Unidos.

Pacientes que utilizaram pdC1-INH (SC) na dose 60 UI/kg demonstraram melhores resultados comparado ao início do estudo nas escalas: EQ-5D domínio valor do estado de saúde (mudança média: 0,07 [IC95% 0,01-0,12]); EQ-5D escala análoga visual (7,45 [IC95% 3,29- 11,62]); escala HADS - escore médio de depressão (-0,95; IC95% -1,57 a -0,34), HADS escore de ansiedade (-1,23 [IC95% -2,08, -0,38]), WPAI sobre perda de produtividade no trabalho (-26,68% [-39,92 a -13,4]) e comprometimento em atividades (-16,14% [-26,36 a -5,91]).

Com a dose de 40 UI/kg, os benefícios não foram evidenciados em todos os desfechos. Observou-se uma tendência sem significância estatística na melhora do EQ-5D em comparação ao *baseline*: EQ-5D domínio valor do estado de saúde (+0,03 [IC95% 0 a -0,03]); EQ-5D escala análoga visual (4,33 [IC95% -0,13 a 8,80]) e HADS de depressão (-0,67 [IC95% -1,57 a 0,24]). Houve melhora significativa na escala HADS de ansiedade (-1,23 [IC95% -2,21 a -0,25]). Em relação à escala WPAI, houve melhora significativa somente no comprometimento com as atividades, sem impacto nos demais domínios.

Em relação aos questionários específicos de qualidade de vida no Angioedema - AE-QoL e HAE-QoL, dados agrupados dos pacientes que receberam 60 UI /kg e 40 UI/kg indicam bons e estáveis estados de saúde durante as avaliações realizadas durante o estudo (AE-QoL entre 13,39 e 17,89 [escala 0-100; menor escore, menor prejuízo] e HAE-QoL em cada visita entre 115,7 e 122,3 [melhor escore possível é de 135]).

Considerando que 63% dos pacientes do estudo aberto estavam em tratamento profilático anterior, os avanços significativos em relação à linha de base em quase todos os resultados de qualidade de vida medidos (especialmente com

o uso de 60 UI/kg duas vezes por semana) evidenciam os benefícios da profilaxia com pdC1-INH(SC) na redução do número e gravidade das crises.

As publicações não relatam o desfecho qualidade de vida nos subgrupos de interesse como crianças, gestantes e idosos.

8.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Os dois ECR avaliaram a segurança do uso profilático de pdC1-INH (SC)^{1,2}, e o estudo COMPACT em sua fase de extensão (COMPACT-OLE) avaliou a segurança a longo prazo³.

No estudo **COMPACT**¹, os eventos adversos (EA) foram reportados em proporções semelhantes entre os grupos de tratamento: 67% no grupo 40 UI/kg, 70% no grupo 60 UI/kg e 66% no grupo placebo. A maioria dos EA foi de grau leve: 95%, 76% e 83% nos grupos 40 UI/kg, 60 UI/kg, e placebo, respectivamente; sendo a maioria relacionada ao local da aplicação. Foram registrados quatro EA graves em três pacientes: urosepse (paciente do grupo 40 UI/kg), embolia pulmonar, crise de angioedema e síncope (pacientes do grupo placebo). Dois pacientes do grupo intervenção (2%) e um paciente do grupo placebo (1%) apresentaram EA que levaram à descontinuação do tratamento. Não foram registrados óbitos durante o estudo.

No estudo **SAHARA**², os EA também foram similares entre os grupos (51,8% para pdC1-INH *versus* 56,1% para placebo). Nos grupos que receberam a intervenção, os principais sintomas relatados foram infecção viral do trato respiratório superior (12,5%), infecção do trato respiratório (12,5%) e cefaleia (10,7%). A maior proporção de reações no local da injeção ocorreu em pacientes utilizando o pdC1-INH que nos que receberam placebo (58,9% e 26,3%, respectivamente). Todas as reações foram leves e não houve descontinuação do tratamento por conta delas.

Dados de segurança a longo prazo foram avaliados na fase de extensão do estudo COMPACT (**COMPACT-OLE**)³, e os desfechos utilizados foram: incidência de EA graves, EA que levaram à descontinuação do tratamento, EA de especial interesse (eventos tromboembólicos e anafilaxia), crises de AEH que levaram à hospitalização, EA graves no local da aplicação, e desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-C1-INH. O perfil de EA nos grupos de tratamento foi semelhante, e a taxa de eventos por paciente/ano foi de 8,5 e 11,3 EA nos grupos 60 UI/kg e 40 UI/kg, respectivamente. A taxa global de EA foi de 83% no grupo 60 UI/kg (sendo 73% leves) e de 89% no grupo 40 UI/kg (sendo 78% leves). Em três eventos do grupo 60 UI/kg (4%) e em um evento do grupo 40 UI/kg (2%) houve descontinuação do tratamento (todos eventos não graves: cefaleia, mialgia e artralgia). O EA mais comum foi reação no local da aplicação (46% em 60 UI/kg e 56% em 40 UI/kg), a maioria leves, e que resolveram em 24 horas. Doze EA graves foram apresentados em nove (7,1%)

pacientes, e um deles levou à descontinuação do tratamento (infarto agudo do miocárdio não relacionado ao tratamento). Todos os EA graves foram resolvidos, e nenhum foi relacionado ao tratamento.

Dados de segurança em subgrupos de interesse como crianças, gestantes e idosos são descritos em análises exploratórias do estudo de extensão sem grupo controle (COMPACT-OLE) e em relatos de caso.

Crianças/ Adolescentes

Análises exploratórias do estudo COMPACT-OLE^{6, 7} descrevem o uso de pdC1-INH em 10 pacientes com idade ≤ 17 anos (idade média 13,3 [8-16] anos), sendo três deles com idade < 12 anos). O perfil de EA no subgrupo pediátrico não diferiu da amostra global, sendo que as reações no local da aplicação foram os EA mais frequentes (N=3). Não foram registrados EA graves na população pediátrica e nenhum paciente descontinuou o tratamento em decorrência de EA.

Gestantes/ Lactantes

Análise exploratória do estudo COMPACT-OLE⁶ descreve o uso de pdC1-INH (SC) em quatro pacientes que engravidaram durante o estudo. Duas gestantes apresentaram EA graves não relacionados ao tratamento (desidratação, hipocalemia e pneumonia), sendo que todos foram resolvidos e não levaram à descontinuação do tratamento. As gestantes apresentaram desfechos normais na gestação e deram à luz a bebês saudáveis.

Quatro publicações descrevem dados de segurança da profilaxia com pdC1-INH (SC) durante a gestação e/ou lactação em cinco pacientes¹²⁻¹⁵. O uso entre o segundo trimestre da gestação até 7 semanas após o parto vaginal mostrou-se seguro para gestante e bebê, que nasceu saudável e não apresentou anormalidades¹². Relatos de quatro pacientes que substituíram a profilaxia com pdC1-INH via intravenosa pela via subcutânea durante a gestação, descreve nascimento de bebês saudáveis e sem anormalidades congênitas, bem como ausência de eventos adversos ou complicações relacionadas ao tratamento¹³⁻¹⁵. Uma das pacientes manteve o tratamento ininterruptamente durante duas gestações, que ocorreram sem complicações¹⁵. Em um dos casos, o tratamento foi mantido durante a amamentação e foi considerado seguro para a mãe e o bebê¹⁴.

Idosos

Análise exploratória do estudo COMPACT-OLE⁸ descreve a segurança a longo prazo do uso de pdC1-INH (SC) em 10 pacientes com idade ≥ 65 anos (idade média 68 [65-72] anos). Todos apresentavam pelo menos uma, e 80% apresentavam múltiplas comorbidades. Nenhum paciente interrompeu o estudo por EA; e três descontinuaram o tratamento por outros motivos. O medicamento foi bem tolerado, sendo que o EA mais comum foi reação no local da aplicação. Os eventos descritos em mais de um paciente foram hematomas (n=2) e dor (n=2) no local da aplicação, e EA não relacionados ao tratamento como infecção no trato urinário (n=2) e diarreia (n=2). Na população global do estudo (n=126), 12 EA graves foram registrados em nove pacientes; dois que pertenciam ao subgrupo com idade ≥ 65 anos. Os

eventos foram desidratação e hipocalcemia em paciente de 67 anos; e pneumonia e crise de angioedema que levou à hospitalização em paciente de 68 anos. Os eventos foram resolvidos e não levaram à descontinuação do tratamento

Mortalidade

Não foram registradas mortes nos estudos incluídos.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada a partir dos estudos com grupo controle, foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A qualidade de evidência foi reduzida em um nível pois o fator “Evidência Indireta” foi classificado como grave, já que os resultados dos desfechos são da população total do estudo e não somente para a população de interesse da pergunta PICO. Os estudos incluíram pacientes pediátricos/adolescentes e que falharam ao danazol, por exemplo, mas não são descritos separadamente os dados dessa população, e, portanto, não é possível afirmar que o benefício é de magnitude semelhante aos da população global dos estudos. Ainda, os dados sobre gestantes, lactantes e idosos somente foram obtidos através de análises exploratórias e estudos observacionais.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
№ dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Redução do número de crises (number of time-normalized attacks)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	1.2/197 (0.6%)	3.8/198 (1.9%)	RR 0.33 (0.12 para 0.92)	13 menos por 1.000 (de 17 menos para 2 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	----------------	----------------	------------------------------------	---	------------------	--

Qualidade de vida - EQ-5D health state value (HSV)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	COMPACT - Na semana 14, observou-se diferença entre os escores de avaliação de qualidade de vida em pacientes que receberam pdC1-INH (0,92) e pacientes que receberam placebo (0,87), considerando o baseline de 0,89 e saúde plena = 1.			⊕⊕⊕○ Moderada	
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	--	--	------------------	--

Eventos adversos

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	COMPACT - os eventos adversos foram reportados em proporções semelhantes entre os grupos de tratamento: 67% no grupo 40 UI/kg, 70% no grupo 60 UI/kg e 66% no grupo placebo SAHARA - eventos adversos também foram similares entre os grupos - 51,8% para pdC1-INH versus 56,1% para placebo			⊕⊕⊕○ Moderada	
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	---	--	--	------------------	--

IC: Intervalo de confiança; **EA:** evento adverso; **ECR:** ensaio clínico randomizado; **RR:** Risco Relativo.

a. A população da pergunta PICO possui características mais específicas que a população geral do estudo, o que pode alterar os resultados.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dois ECRs avaliaram a eficácia e segurança da profilaxia com pdC1-INH de uso subcutâneo em comparação ao placebo em pacientes com idade ≥ 12 anos e AEH tipos I/II, ambos estudos bem delineados. Os estudos demonstraram benefício significativo da intervenção na redução do número de crises, sem implicações relevantes de segurança. Os eventos adversos foram registrados em frequência semelhante ao grupo placebo, e foram em sua maioria, de gravidade leve. Apesar do delineamento *crossover*, medidas de controle e análises de sensibilidade demonstraram que os resultados são consistentes. A qualidade geral de evidências foi classificada como moderada para a comparação com placebo em todos os desfechos, já que os resultados dos desfechos são da população total do estudo e não somente para a população de interesse da pergunta PICO. Um estudo de extensão efetuou a avaliação da intervenção em diferentes doses, sem outro grupo controle, e evidenciou que o benefício e segurança são mantidos em longo prazo. Pacientes que receberam a intervenção apresentaram melhores índices em escalas de avaliação da qualidade de vida, sem diferença significativa em valores de estado de saúde. A melhora nos índices de qualidade de vida em comparação ao *baseline* também foi evidenciada no estudo de extensão, especialmente na dose de 60 UI/kg. Análises exploratórias dos ensaios clínicos e relatos de casos evidenciam que os benefícios na redução de crises também são observados em pacientes pediátricos, gestantes/ lactantes e em idosos, e que o uso da profilaxia por esses subgrupos é seguro.

Os estudos clínicos incluíram pacientes com falha aos andrógenos, mas não foram apresentados separadamente os dados dessa população, e, portanto, não é possível afirmar que o benefício é de magnitude semelhante aos da população global dos estudos. Apesar das limitações de dados em relação à eficácia e segurança nos subgrupos de interesse em comparação ao placebo, as evidências disponíveis a partir do estudo de extensão sugerem que o medicamento é eficaz e seguro em longo prazo em pacientes pediátricos, gestantes/ lactantes e idosos.

11. REFERÊNCIAS

1. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. 2017;376(12):1131-40.
2. WR L, I M-S, WH Y, JA B, J J, D M, et al. Fixed-Dose Subcutaneous C1-Inhibitor Liquid for Prophylactic Treatment of C1-INH-HAE: SAHARA Randomized Study. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2019;7(5):1610-8.e4.
3. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. 2019;7(6):1793-802.e2.
4. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li H, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. 2018;6(5):1733-41.e3.
5. Lumry WR, Zuraw B, Cicardi M, Craig T, Anderson J, Banerji A, Bernstein JA, Caballero T, Farkas H, Gower RG, Keith PK, Levy DS, Li HH, Magerl M, Manning M, Riedl MA, Lawo JP, Prusty S, Machnig T, Longhurst H; on behalf of the COMPACT Investigators. Long-term health-related quality of life in patients treated with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for the prevention of hereditary angioedema attacks: findings from the COMPACT open-label extension study. Orphanet journal of rare diseases. 2021;16(1):86.
6. Levy DS, Craig T, Longhurst H, Cicardi M, Chiao J, Feuersenger H, et al. Effects of long-term prophylaxis with subcutaneous C1 inhibitor in special patient populations: Findings from the COMPACT openlabel extension trial. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2019;74:10.
7. Levy D, Caballero T, Hussain I, Reshef A, Anderson J, Baker J, et al. Long-Term Efficacy of Subcutaneous C1 Inhibitor in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. 2020;33(3):136-41.
8. Bernstein J, Schwartz L, Yang W, Baker J, Anderson J, Farkas H, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous C1-inhibitor in older patients with hereditary angioedema. 2020;125(3):334-40.e1.
9. Blair C, Li HH. Clinical experience with subcutaneous C1-esterase inhibitor prophylactic therapy in pediatric patients with hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc. 2019;40(5):358-9.
10. Li H, Mumneh N, Chiao J. SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION FACILITATES INITIATION OF C1-INHIBITOR PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA AND FREQUENT ATTACKS. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;123(5):S95-S6.
11. Mumneh N, Chapovsky F. SUBCUTANEOUS C1-INHIBITOR FACILITATES CONTINUITY OF HEREDITARY ANGIOEDEMA MANAGEMENT FROM CHILDHOOD TO ADOLESCENCE. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;123(5):S95.
12. Andarawewa S, Aygören-Pürsün E. Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate for prophylaxis during pregnancy and lactation in a patient with C1-INH-HAE. Clin Case Rep. 2021;9(3):1273-5.
13. Mumneh N, Li HH, Dang J, Chiao J. Clinical experience with subcutaneous C1-esterase inhibitor prophylactic therapy in pregnant patients with hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc. 2019;40(5):358.
14. Staubach-Renz P. Subcutaneous C1-esterase inhibitor therapy throughout pregnancy and breastfeeding in a patient with hereditary angioedema: A case report. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2021;76:421.
15. Paige D, Anderson J. SUBCUTANEOUS C1-INHIBITOR PROPHYLAXIS FACILITATES CONTINUITY OF CARE IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125(5):S72-S3.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade e Custo-Utilidade

Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo para a profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II

2023

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (pdC1-INH) de uso subcutâneo (SC) para a profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). A presente análise econômica foi elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade e custo-utilidade do pdC1-INH (SC), para a profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade e custo-utilidade incremental do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (pdC1-INH) de uso subcutâneo (SC) comparado ao cuidado padrão (observação) para a profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde¹. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report (2)* (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade e custo-utilidade.

Antecedentes e objetivos	A análise econômica foi realizada através de um modelo de estados transicionais de Markov, realizado no Microsoft® Excel® com objetivo de comparar a eficácia (crises evitadas), QALY e custos do pdC1-INH de uso subcutâneo para profilaxia de crises em pacientes com AEH tipos I e II em comparação ao cuidado padrão (observação).
População-alvo	Angioedema hereditário tipo I ou II, ≥ 8 anos idade com contraindicação ao danazol (gestantes, lactantes, < 18 anos) ou que tenham interrompido o danazol por falta de efetividade ou intolerância.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Cuidado padrão nas crises (observação)
Horizonte temporal	Tempo de vida (censura aos 85 anos)
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Utilidade Crises
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: medicamentos, consultas especializadas e/ou internação hospitalar para tratamento de crises leves, moderadas e graves.
Moeda	Real (R\$) em 13/09/2022
Modelo escolhido	Modelos de Markov para análise de custo-efetividade e custo-utilidade
Análise de sensibilidade	Univariada determinística e probabilística

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

A população alvo foi pacientes com Angioedema hereditário tipo I ou II, com idade ≥ 8 anos e que não possuem indicação, não respondem ou não toleram o danazol.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Comparadores

O comparador é o cuidado padrão (observação).

4.4 Horizonte temporal

Foram considerados ciclos de um mês e horizonte temporal o tempo de vida (censura aos 85 anos).

4.5 Taxa de desconto

5% sobre custos e desfechos.

4.6 Desfechos de saúde

Custo por crise evitada (em Reais).

Custo por QALY ganho (em Reais).

4.7 Estimativa de recursos e custos

Custos médicos diretos, como medicamentos, consultas especializadas e/ou internação hospitalar para tratamento de crises leves, moderadas e graves.

4.8 Eficácia

Crises evitadas e Utilidade, medida pelo EQ-5D-5L e QALY

4.9 Pressupostos

Probabilidade de apresentar crise leve, moderada ou grave com pdC1-INH (SC).

Probabilidade de apresentar crise leve, moderada ou grave com cuidado padrão (observação).

4.10 Modelo econômico

Custo-utilidade.

Custo-efetividade.

4.11 Análise de sensibilidade

Univariada determinística e probabilística.

5. RESULTADOS

O modelo de Markov foi construído de acordo com a probabilidade de crises de diferentes gravidades: leve, moderada, grave, ou sem informação da gravidade, conforme dados do estudo COMPACT, que utilizou o pdC1-INH na dose de 60 UI/kg de peso corporal, via SC, duas vezes por semana (conforme recomendado em bula), em comparação ao placebo (água estéril para injeção, via SC, duas vezes por semana)².

O modelo de estados transicionais considerou os seguintes estados:

- Vivo, em profilaxia com pdC1-INH ou em observação:
 - Sem crise;
 - Crise leve;
 - Crise moderada;
 - Crise grave não-laríngea;
 - Crise grave laríngea.

- Morto

O modelo de custo-efetividade e de custo-utilidade são representados graficamente na Figura 1.

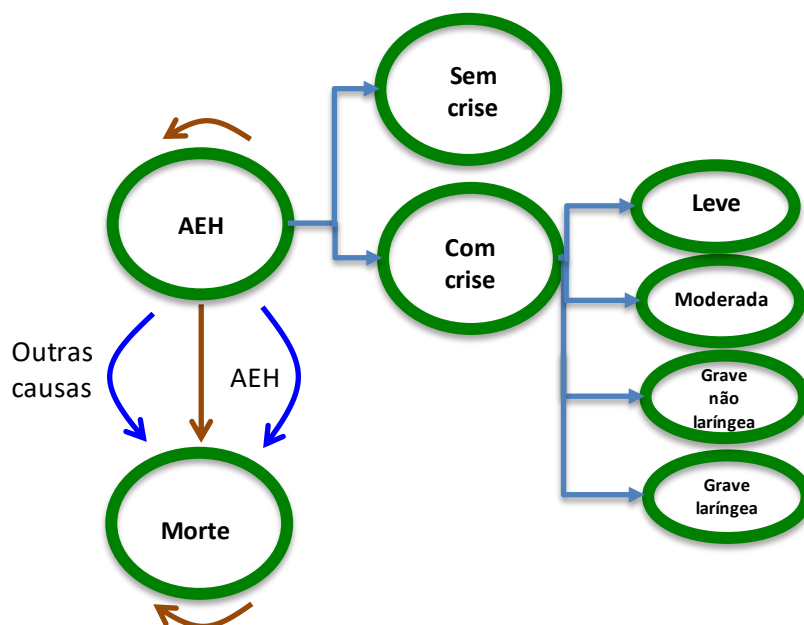


Figura 1. Estrutura dos modelos de estados transitórios

Os custos foram estimados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Foram considerados os custos dos medicamentos (para profilaxia e tratamento da crise), consulta médica especializada e internação hospitalar em enfermaria ou em unidade de terapia intensiva (UTI).

Custos fixos específicos, como procedimentos e serviços hospitalares e profissionais foram determinados a partir de valores tabelados retirados do Sigtap (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS).

Considerou-se que não há no SUS outros medicamentos disponíveis para profilaxia de crises de AEH no caso da população em questão - gestantes, lactantes, < 18 anos, não responsivos ou com eventos adversos graves com o tratamento com danazol. Assim, o cuidado padrão (observação) foi definido como uma estratégia sem custos diretos.

Para fins de cálculo da dose dos medicamentos, foi considerado o peso corporal médio de 60 kg, mínimo de 25 kg - conforme o peso médio de meninos(as) de 8 anos (percentil 50)³ e máximo de 100 kg para adultos, considerando IMC de 34 (Obesidade grau I)⁴ e altura média de 1,70 m.

Para mortalidade, foram considerados dois componentes: mortalidade geral, de acordo com a mortalidade esperada na população brasileira (IBGE) por idade, e mortalidade específica por crise grave laríngea. Os parâmetros probabilidade de crises de diferentes gravidades, bem como parâmetros de utilidade utilizados no modelo basearam-se nas publicações de dados do estudo COMPACT^{2,5}. Os parâmetros empregados no modelo proposto, bem como suas respectivas fontes, estão descritos na Tabela 1.

As incertezas do modelo foram analisadas através de análise de sensibilidade univariada/determinística e probabilística.

Tabela 1: Parâmetros e fontes de dados

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Probabilidade de crises por mês - pdC1-INH	0,61	0,488 ^a	0,732 ^a	COMPACT ²
Probabilidade de crises por mês - cuidado padrão	0,96	0,768 ^a	1,00 ^b	COMPACT ²
Probabilidade de a crise ser leve – pdC1-INH ^c	0,30	-	-	COMPACT ²
Probabilidade de a crise ser leve – cuidado padrão ^c	0,06	-	-	COMPACT ²
Probabilidade de a crise ser moderada – pdC1-INH	0,46	-	-	COMPACT ²
Probabilidade de a crise ser moderada – cuidado padrão	0,19	-	-	COMPACT ²
Probabilidade de a crise ser grave – pdC1-INH	0,23	-	-	COMPACT ²
Probabilidade de a crise ser grave laríngea – pdC1-INH	0,005	-	-	COMPACT ² ; literatura (relat ICER)
Probabilidade de a crise ser grave não-laríngea – pdC1-INH	0,225	-	-	COMPACT ² ; literatura (relat ICER)
Probabilidade de a crise ser grave – cuidado padrão	0,74	-	-	COMPACT ²
Probabilidade de a crise ser grave laríngea – cuidado padrão	0,0148	-	-	COMPACT ² ; https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_HAE_Final_Evidence_Report_111518-1.pdf
Probabilidade de a crise ser grave não-laríngea – cuidado padrão	0,7248	-	-	COMPACT ² ; https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_HAE_Final_Evidence_Report_111518-1.pdf

				020/10/ICER_HAE_Final_Evidence_Report_111518-1.pdf
Morte por crise laringea	0,022%	-	-	https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_HAE_Final_Evidence_Report_111518-1.pdf
Utilidade - pdC1-INH	0,92	0,736 ^a	1,00 ^b	Lumry, 2018 ⁵
Utilidade - cuidado padrão	0,87	0,696 ^a	1,00 ^b	Lumry, 2018 ⁵
Custo do frasco-ampola de pdC1-INH (2.000 UI)	R\$ 9.310,61	-	-	PMVG 18% CMED ^{d;9}
Custo mensal da profilaxia com pdC1-INH, 60 UI/ kg, aplicação duas vezes por semana	4.000 UI / aplicação (60 kg) = R\$ 148.969,76	1.500 UI/ aplicação ^e (25kg) = R\$ 74.484,88	6.000 UI/ aplicação (100kg) = R\$ 223.454,64	bula Berinert ^{®10}
Triagem clínica do doador de sangue	R\$ 10,00			SIGTAP ¹¹
Exames pré transfusionais	R\$ 17,04	-	-	SIGTAP ¹¹
Coleta de sangue para transfusão de plasma fresco congelado (PFC)	R\$ 22,00	-	-	SIGTAP ¹¹
Custo total de uma bolsa de PFC	R\$ 49,04			
Transfusão PFC	R\$ 8,39	-	-	SIGTAP ¹¹
Custo total do tratamento com PFC ^f	5 unidades 200 mL (60 kg) = R\$ 253,59	2 unidades 200 mL (25 kg) = R\$ 106,47	8 unidades 200 mL (100 kg) = R\$ 400,71	
Consulta médica de urgência em atenção especializada ^g	R\$ 11,00	-	-	SIGTAP ¹¹
Custo da internação por crise abdominal ^h	R\$ 347,15	-	-	SIGTAP ¹¹

Custo da internação por crise respiratória/ laríngea ⁱ	R\$ 480,87	-	-	SIGTAP ¹¹
Custo da diária de internação em UTI	R\$ 600,00	-	-	SIGTAP ¹¹
Duração média de internação em UTI	1	-	-	Pressuposto

Legenda: PMVG = Preço máximo de venda ao governo; CMED = Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - consulta em 05/09/2022 (Publicada em 05/08/2022, atualizada em 12/08/2022);

^a variação de 20%;

^b variação de 20% até limite superior de 1,00;

^c soma de probabilidade de crises leves ou sem informação de gravidade;

^d não consta o preço no Banco de Preços em Saúde, consulta em 05/09/2022;

^e considerado valor do frasco completo (2.000 UI) já que qualquer volume não administrado do medicamento deve ser descartado em 8 horas após a reconstituição (bula Berinert);

^f custo total de acordo com número de bolsas (considerada dose recomendada de PFC 15 mL/kg e o volume médio de uma bolsa de PFC de 200 ml) e valor da Transfusão PFC;

^g 03.01.06.006-1 - Atendimento de urgência em atenção especializada;

^h 03.03.07.010-2 - Tratamento de outras doenças do aparelho digestivo;

ⁱ 03.03.14.013-5 - Tratamento de outras doenças do aparelho respiratório.

O custo incremental foi calculado com base na diferença de custos para profilaxia, tratamento de crises leves, moderadas ou graves que necessitam de consulta especializada, medicamento de resgate e/ou internação hospitalar, por paciente/ano. Para as crises graves foi estimada a necessidade adicional de um (1) dia de internação na UTI.

O uso de terapia de resgate com plasma fresco congelado (PFC) foi considerado somente no tratamento de crises laríngeas, conforme recomendação do PCDT.

Para crises leves, foi considerada a necessidade de consulta médica em atenção especializada. Para crises moderadas, adicionalmente internação em enfermaria, e para crises graves, considerou-se ainda a necessidade de internação em UTI. As crises sem informação da gravidade foram consideradas como crises leves, para definição de custos de tratamento necessários (Tabela 2).

Tabela 2: Variáveis consideradas na definição de custos, de acordo com cenários.

Cenário	Intervenções
Sem crise	Nenhuma
Crise leve ou crise de gravidade não informada	Consulta médica especializada
Crise moderada	Consulta médica especializada Valor médio internação enfermaria aparelho digestivo/respiratório

Crise grave laríngea	Consulta médica especializada Valor médio internação enfermagem aparelho respiratório Diária de internação em UTI Medicamento de resgate (PFC)
Crise grave não-laríngea	Consulta médica especializada Valor médio internação enfermagem aparelho digestivo Diária de internação em UTI

A partir desses parâmetros, a RCEI da profilaxia com pdC1-INH (SC) em comparação ao cuidado padrão (observação), aplicando-se a taxa de desconto, foi de R\$ R\$ 38.675.187,90/QALY (Tabela 3) e de R\$ R\$ 423.937,99 por crise evitada (Tabela 4)

Tabela 3. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)

Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Cuidado padrão	R\$162.760,12	14,44	-	-	
pdC1-INH	R\$32.284.840,27	15,27	R\$32.122.080,15	0,83	R\$ 38.675.187,90/ QALY

Tabela 4: Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)

Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade (taxa de crise)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Cuidado padrão	R\$162.760,12	207,84	-	-	
pdC1-INH	R\$32.284.840,27	132,07	R\$32.122.080,15	75,77	R\$ 423.937,99/ crise evitada

Foi realizada análise de sensibilidade univariada determinística considerando os valores limite da probabilidade mensal de crises, utilidade e a variação do custo da profilaxia e do tratamento de resgate em função de variação do peso médio corporal. A variável com maior impacto no RCEI foi o número de frascos de pdC1-INH, que variam de acordo com o peso corporal. O uso de 2 frascos de 2.000 UI por aplicação (pacientes com até 33 kg) reduz o RCEI para R\$ 19.263.778,26/QALY, e o uso de 3 frascos de 2.000 UI por aplicação (pacientes até 100 kg) aumenta o RCEI para R\$ 58.059.489,85/QALY (Figura 2).

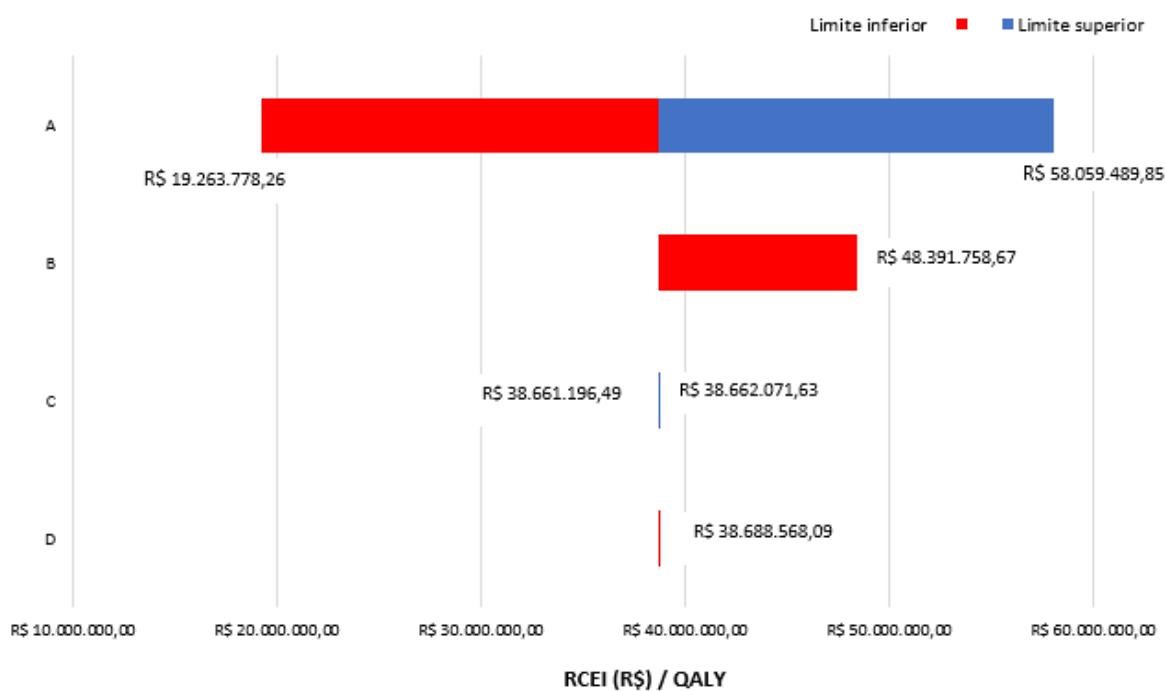


Figura 2. Análise de sensibilidade univariada determinística. A=Frascos de pdC1-INH/aplicação conforme peso corporal (2.000 UI-6000 UI); B= Utilidade (limite inferior); C= Volume PFC/ crise conforme peso corporal (400 mL - 1600 mL); D= Número de crises/mês (limite inferior).

A análise de sensibilidade probabilística com simulação de Monte Carlo foi executada com 1.000 interações do custo incremental *versus* ganho em QALY da profilaxia com pdC1-INH de uso subcutâneo comparado ao tratamento padrão em pacientes com AEH tipo I e II. Foi atribuída a distribuição Gamma a partir da média e do desvio padrão dos parâmetros de custo e QALY, e o resultado é apresentado na Figura 3. Conforme apresentado no gráfico, a maioria das interações encontra-se no quadrante superior direito, o que indica que a profilaxia com pdC1-INH de uso subcutâneo demonstra-se mais eficaz, porém demanda um custo incremental comparado ao tratamento convencional. A linha de tendência evidencia que o custo se mantém estável com o aumento do ganho em QALY.

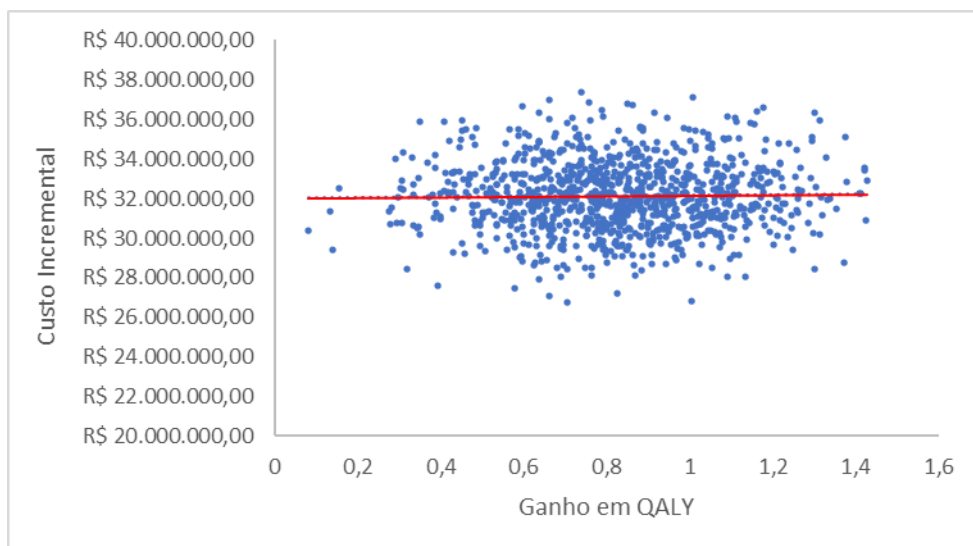


Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística.

Visando avaliar a razão de custo efetividade em diferentes subgrupos, como análise exploratória, o modelo de Markov foi aplicado separadamente considerando a população de pacientes gestantes e lactantes, bem como em crianças e adolescentes com idade até 18 anos.

Para gestantes e lactantes foi considerado horizonte temporal de dois (2) anos e nove (9) meses, contemplando o período de gestação e de amamentação recomendado pelo Ministério da Saúde. A idade média de entrada no modelo foi de 25 anos, considerando a média de idade das mães no parto de nascidos vivos em 2021 (IBGE, 2021)¹².

Para crianças e adolescentes foi considerado horizonte temporal de 10 anos, visando contemplar profilaxia a partir dos oito (8) anos e uso da tecnologia até idade de 18 anos, a partir de quando é possível utilizar danazol, tecnologia já disponibilizada no SUS para adultos. Para crianças até 10 anos de idade, foi considerada a utilização de até 1 frasco de 2.000 UI por aplicação, considerando peso médio para a faixa etária.¹³ Acima de 10 anos, quando peso corporal médio supera 33 kg, foram considerados 2 frascos de 2.000 UI por aplicação.

Em ambas as análises, os demais parâmetros do modelo foram mantidos, considerando a indisponibilidade de evidências de qualidade para os subgrupos.

As RCEI da profilaxia com pdC1-INH (SC) em comparação ao cuidado padrão (observação) na população de gestantes/lactantes e de crianças/adolescentes, aplicando-se a taxa de desconto, foram de R\$ 38.701.806,35 e R\$ 34.237.602,05, respectivamente (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em gestantes e lactantes.

Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Cuidado padrão	R\$ 22.030,29	1,96			
pdC1-INH	R\$ 4.372.289,45	2,07	R\$ 4.350.259,16	0,11	R\$ 38.701.806,35

Tabela 6. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em crianças e adolescentes a partir de 8 anos.

Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Cuidado padrão	R\$ 72.272,15	6,42			
pdC1-INH	R\$ 12.700.145,53	6,78	R\$ 12.627.873,38	0,37	R\$ 34.237.602,05

6. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde 2014 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf].
2. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. 2017;376(12):1131-40.
3. World Health Organization - WHO. Child Growth Standards [Available from: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>].
4. World Health Organization - WHO. Obesity and overweight [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
5. Lumry W, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li H, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. 2018;6(5):1733-41.e3.
6. Associação Brasileira dos portadores de Angioedema Hereditário - ABRANGHE. Mapas Informativos - Registro de pacientes com AEH (dezembro 2021) 2021 [Available from: https://www.abranghe.org.br/mapas_informativos/].
7. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Brasil e Rio Grande do Sul - Pirâmide etária 2010-2060 (ano referência 2022) 2022 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>].
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC. DATASUS- Nascidos vivos 2020 [Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>].
9. Brasil. Ministério da Saúde. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Listas de preços de medicamentos - PMVG Publicada em 05/08/2022, atualizada em 12/08/2022 [Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>].
10. CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. Berinert - Bula do medicamento [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=berinert>].
11. Brasil. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP. [Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/>].
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9110-estatisticas-do-registro-civil.html>, consulta em 08/07/2023.
13. World Health Organization - WHO. Growth reference data for 5-19 years. [Available from: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>].



Conitec

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise Impacto Orçamentário

Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo para a profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II

2023

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (pdC1-INH) de uso subcutâneo (SC) comparado ao cuidado padrão nas crises, para a profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário do pdC1-INH (SC), para a profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (pdC1-INH) de uso subcutâneo (SC) no SUS, comparado ao cuidado padrão, para a profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II.

4. MÉTODOS

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela Diretriz Metodológica de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde¹.

4.2 Horizonte temporal

Cinco (5) anos.

4.3 Preço proposto para incorporação

O custo do frasco-ampola de pdC1-INH (2.000 UI) é de R\$ 9.310,61, conforme PMVG 18% CMED² - consulta em 05/09/2022 (Publicada em 05/08/2022, atualizada em 12/08/2022).

4.4 Custos de tratamento

O custo da profilaxia com o pdC1-INH foi calculado conforme a posologia de 60 UI/kg de peso corporal, por via subcutânea, duas vezes por semana (a cada 3-4 dias). Para fins de cálculo da necessidade de frascos, foi considerado peso médio 60 kg por indivíduo, totalizando 4.000 UI por aplicação, sendo necessário o fornecimento de 2 frascos de 2.000 UI por aplicação 8 vezes ao mês, totalizando R\$ 148.969,76 por paciente/mês e R\$1.787.637,12 por paciente ao ano.

4.5 População

A população é de pacientes com diagnóstico de Angioedema Hereditário tipo I e II, com idade ≥ 8 anos e que não possuem indicação, não respondem ou não toleram o danazol.

5. RESULTADOS

O objetivo foi avaliar o impacto financeiro da incorporação no SUS do pdC1-INH (SC) na profilaxia de crises em pacientes com angioedema hereditário, tipo I e II, com 8 anos ou mais, que interromperam o tratamento do danazol devido à resposta inadequada (inefetividade ou eventos adversos), ou pacientes que não possuem indicação de uso de danazol, como gestantes, lactantes, crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Para estimar a população elegível ao uso de pdC1-INH (SC) foi utilizada a abordagem de demanda aferida, complementada com dados da literatura.

Tabela 1. Previsão do número de pacientes com AEH a serem tratados

Variável	Dado	Fonte
Prevalência estimada de AEH tipo I e II no Brasil - 2023	2.241	Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário - ABRANGHE (fevereiro/2019; junho/2020; dezembro/2021) ³
Prevalência de AEH tipo I e II no Brasil em gestantes e lactantes	67,65% Mulheres = 1.516 2,5% gestantes/lactantes = 38	Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário - ABRANGHE (fevereiro/2019; junho/2020; dezembro/2021) ³ ; DATASUS (nascidos vivos) ⁴
Prevalência de AEH tipo I e II no Brasil em crianças ≥ 8 anos e adolescentes com idade inferior a 18 anos	13,9% da população total = 311	IBGE (pirâmide etária) ⁵
Pacientes em que danazol foi inefetivo no controle de crises/eventos adversos	2.241 x 18% = 403	COMPACT ⁶
População total de pacientes de interesse	38 + 311 + 403 = 752	IBGE ⁵ DATASUS ⁴ COMPACT ⁶

Como não há alternativa terapêutica no SUS para esta população, é esperado que esta tecnologia seja rapidamente incorporada na prática clínica. Considerando que o SUS não atinge 100% da população brasileira (70%) e que alguns pacientes não procuram tratamento por diversos motivos (20%)⁷, estas taxas de descontos foram aplicadas para cálculo ajustado da população de interesse.

A fim de projetar o número de novos pacientes a cada ano, de 2023 a 2027, foi utilizada a taxa de crescimento da população com diagnóstico de AEH tipo I e II de 12% ao ano³. Ao mesmo tempo, foi considerada uma taxa de descontinuação de 12% após um (1) ano de tratamento de profilaxia de longo prazo, conforme dados do estudo de extensão COMPACT OLE⁸ - apesar de não estar expresso em bula a duração do tratamento, a profilaxia de longo prazo não implica necessariamente em uso ininterrupto permanente, pois ajustes de dose e frequência de uso devem ser individualizados, guiados pela evolução clínica do paciente. O horizonte temporal estabelecido foi de cinco (5) anos, de

acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde¹ e a estimativa de pacientes elegíveis em 5 anos é apresentada na tabela 2.

Tabela 2: Estimativa de pacientes elegíveis em 5 anos

Ano	Número estimado de pacientes
2023 (ano 1)	$(752 - 30\% = 526 - 20\%) = 421$
2024 (ano 2)	$(421 + 12\% = 472 - 12\%) = 415$
2025 (ano 3)	$(415 + 12\% = 465 - 12\%) = 409$
2026 (ano 4)	$(409 + 12\% = 458 - 12\%) = 403$
2027 (ano 5)	$(403 + 12\% = 451 - 12\%) = 397$

Considerando que a única alternativa terapêutica para profilaxia de crises disponíveis no SUS é o danazol, tecnologia que não foi efetiva, segura ou não indicada para a população em estudo, o cuidado padrão (observação) foi utilizado como comparador na AIO. A análise incluiu os custos diretos do medicamento para profilaxia e custos para tratamento das crises, de acordo com a gravidade: custo da aquisição e aplicação de PFC, consultas especializadas e diárias de internação hospitalar (Tabela 3). Foi aplicada a taxa de desconto de 5%, seguindo as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde¹.

A proporção de gravidade de crises baseou-se no dados do estudo COMPACT⁶ - para pdC1-INH: 61% de ocorrência total de crises, sendo essas 14% de crises graves, 28% de crises moderadas, 18% de crises leves/sem informação de gravidade; para placebo: 96% de ocorrência total de crises, sendo essas 71% de crises graves, 18% de crises moderadas; 6% de crises leves/sem informação de gravidade.

Para cálculo do custo foi considerado o produto das seguintes variáveis, combinados em planilha eletrônica Excel:

- custo em reais (R\$) da profilaxia com pdC1-INH (SC) em um paciente médio;
- Proporção da ocorrência de crises por mês em cada grupo de tratamento;
- população total de interesse;
- proporção de gravidades de crise em cada grupo de tratamento;
- custo em R\$ do tratamento de crises, conforme gravidade.

Tabela 3: Fontes de dados

Variável	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Probabilidade de crises por mês - pdC1-INH	0,61	0,488 ^a	0,732	COMPACT ⁶
Probabilidade de crises por mês - cuidado padrão	0,96	0,768 ^a	1,00	COMPACT ⁶
Custo do frasco-ampola de pdC1-INH (2.000 UI)	R\$ 9.310,61	-	-	PMVG 18% CMED* ²
Custo mensal da profilaxia com pdC1-INH, 60 UI/ kg, 2x/ semana	4.000 UI / aplicação (60 kg) = R\$ 148.969,76	1.500 UI/ aplicação** (25kg) = R\$ 74.484,88	6.000 UI/ aplicação (100kg) = R\$ 223.454,64	bula Berinert ⁹
Triagem clínica do doador de sangue	R\$ 10,00			SIGTAP ¹⁰
Exames pré transfusionais	R\$ 17,04	-	-	SIGTAP ¹⁰
Coleta de sangue para transfusão de PFC	R\$22,00	-	-	SIGTAP ¹⁰
Custo total de uma bolsa de PFC	R\$ 49,04	-	-	
Transfusão Plasma Fresco Congelado (PFC)	R\$ 8,39	-	-	SIGTAP ¹⁰
Custo do tratamento com PFC	5 unidades 200 mL (60 kg) = R\$ 253,59	2 unidades 200 mL (25 kg) = R\$ 106,47	8 unidades 200 mL (100 kg) = R\$ 400,71	
Consulta médica de urgência em atenção especializada****	R\$ 11,00	-	-	SIGTAP ¹⁰
Custo da internação por crise abdominal****	R\$ 347,15	-	-	SIGTAP ¹⁰
Custo da internação por crise	R\$ 480,87	-	-	SIGTAP ¹⁰

respiratória/ laríngea****				
Custo da diária de internação em UTI	R\$ 600,00	-	-	SIGTAP ¹⁰
Duração média de internação em UTI	1	-	-	Pressuposto

Legenda: PMVG = Preço máximo de venda ao governo; CMED = Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - consulta em 05/09/2022 (Publicada em 05/08/2022, atualizada em 12/08/2022); * Não consta o preço no Banco de Preços em Saúde, consulta em 05/09/2022; ** Considerado valor do frasco completo (2.000 UI) já que qualquer volume não administrado do medicamento deve ser descartado em 8 horas após a reconstituição (bula Berinert); ***Custo da coleta de sangue para transfusão, Exames pré transfusionais e Transfusão PFC (considerada dose recomendada de PFC 15 mL/kg e o volume médio de uma bolsa de PFC de 200 ml); **** 03.01.06.006-1 - Atendimento de urgência em atenção especializada; ***** 03.03.07.010-2 - Tratamento de outras doenças do aparelho digestivo e 03.03.14.013-5 - Tratamento de outras doenças do aparelho respiratório.

O custo da profilaxia com o pdC1-INH (SC) foi calculado conforme a posologia de 60 UI/kg de peso corporal, por via subcutânea, duas vezes por semana (a cada 3-4 dias). Para fins de cálculo da necessidade de frascos, foi considerado peso médio 60 kg por indivíduo, totalizando 4.000 UI por aplicação, sendo necessário o fornecimento de 2 frascos de 2.000 UI por aplicação 8 vezes ao mês, totalizando R\$ 148.969,76 por paciente/mês e R\$1.787.637,12 por paciente ao ano.

Para o tratamento da população elegível no período de 5 anos, teríamos um custo adicional de R\$ 3.587.037.869,36 se usássemos o pdC1-INH, ao invés do cuidado padrão na profilaxia de crises de AEH. O gasto total estimado em cinco anos para o uso do pdC1-INH foi de aproximadamente 3,6 bilhões de reais, comparado a 20 milhões de reais do cuidado padrão (Tabela 4).

Para a análise de sensibilidade por cenários foram alteradas as variáveis peso corporal, para no mínimo de 25 kg (peso médio [percentil 50] de crianças com 8 anos de idade) para 13,9% da população e no máximo de 100 kg (IMC de obesidade grau I [34/kg²] em indivíduos com 1,70 m de altura) para 22% da população¹¹. Neste caso, para o tratamento da população elegível no período de 5 anos, teríamos um custo adicional de R\$ 3.732.667.287,75 se usássemos o pdC1-INH (SC), ao invés do cuidado padrão na profilaxia de crises de AEH (Tabela 5).

Também, foi considerado uma taxa de difusão inicial da tecnologia de 50% com incrementos de 10% ao ano, totalizando 90% ao final de 5 anos. Neste cenário, para o tratamento da população elegível no período de 5 anos, teríamos um custo adicional de R\$ R\$ 2.520.212.692,50 se usássemos o pdC1-INH, ao invés do cuidado padrão na profilaxia de crises de AEH (Tabela 6).

Tabela 4. Impacto orçamentário em 5 anos (cenário principal)

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	Acumulado 5 anos
Cuidado padrão	R\$ 4.078.347,52	R\$ 4.020.223,80	R\$ 3.962.100,09	R\$ 3.903.976,37	R\$ 3.845.852,65	R\$ 19.810.500,43
pdC1-INH	R\$ 742.534.554,37	R\$ 731.952.114,16	R\$ 721.369.673,96	R\$ 710.787.233,75	R\$ 700.204.793,55	R\$ 3.606.848.369,79
Impacto incremental	R\$ 738.456.206,84	R\$ 727.931.890,36	R\$ 717.407.573,87	R\$ 706.883.257,38	R\$ 696.358.940,90	R\$ 3.587.037.869,36

Tabela 5. Impacto orçamentário em 5 anos - média ponderada do custo da tecnologia considerando 13,9% da população utilizando 1 ampola (2.000UI) por aplicação, 22% utilizando 3 ampolas (6.000UI) por aplicação e 64,1% utilizando 2 ampolas (4.000UI) por aplicação

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	Acumulado 5 anos
Cuidado padrão	R\$ 4.078.347,52	R\$ 4.020.223,80	R\$ 3.962.100,09	R\$ 3.903.976,37	R\$ 3.845.852,65	R\$ 19.810.500,43
pdC1-INH	R\$ 772.514.987,20	R\$ 761.505.272,42	R\$ 750.495.557,64	R\$ 739.485.842,85	R\$ 728.476.128,07	R\$ 3.752.477.788,18
Impacto incremental	R\$ 768.436.639,68	R\$ 757.485.048,61	R\$ 746.533.457,55	R\$ 735.581.866,49	R\$ 724.630.275,42	R\$ 3.732.667.287,75

Tabela 6. Impacto orçamentário em 5 anos - taxa de difusão da tecnologia inicial de 50%

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	Acumulado 5 anos
Difusão	50%	60%	70%	80%	90%	
Cuidado padrão	R\$ 2.039.173,76	R\$ 1.608.089,52	R\$ 1.188.630,03	R\$ 780.795,27	R\$ 384.585,27	R\$ 6.001.273,85
pdC1-INH	R\$ 371.267.277,18	R\$ 439.171.268,50	R\$ 504.958.771,77	R\$ 568.629.787,00	R\$ 630.184.314,19	R\$ 2.514.211.418,64
Impacto incremental	R\$ 373.306.450,94	R\$ 440.779.358,02	R\$ 506.147.401,80	R\$ 569.410.582,28	R\$ 630.568.899,46	R\$ 2.520.212.692,50

6. LIMITAÇÕES

Como limitações pode-se citar a dificuldade de estimar o período médio de tratamento de cada paciente, já que a bula não indica os critérios para descontinuação após remissão das crises. Da mesma forma, as gestantes (2,5% da população total estimada) foram consideradas no horizonte de 5 anos, mas provavelmente poderiam descontinuar o tratamento antes deste período. Ainda, foi utilizada a proporção de crises do único ensaio clínico randomizado controlado por placebo que avaliou a dose de pC1-INH recomendada em bula⁶. O estudo teve duração de 32 semanas, e a medida foi extrapolada para a avaliação econômica no período de 5 anos. Estudo com maior tempo de acompanhamento demonstra redução da proporção de crises com o uso da profilaxia a longo prazo⁸; no entanto, o estudo é aberto e sem grupo comparador de interesse. Apesar das fragilidades metodológicas do estudo a longo prazo, seus achados sugerem que a medida utilizada na presente avaliação de custo foi conservadora em relação ao benefício da tecnologia. Maior benefício a longo prazo reduziria o custo envolvido no tratamento dos pacientes em crise.

7. 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 2012 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf].
2. Brasil. Ministério da Saúde. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Listas de preços de medicamentos - PMVG Publicada em 05/08/2022, atualizada em 12/08/2022 [Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>].
3. Associação Brasileira dos portadores de Angioedema Hereditário - ABRANGHE. Mapas Informativos - Registro de pacientes com AEH (dezembro 2021) 2021 [Available from: https://www.abranghe.org.br/mapas_informativos/].
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC. DATASUS- Nascidos vivos 2020 [Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>].
5. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Brasil e Rio Grande do Sul - Pirâmide etária 2010-2060 (ano referência 2022) 2022 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>].
6. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. 2017;376(12):1131-40.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Relatório de Recomendação nº 633 - Lanadelumabe para profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário 2021 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210712_relatorio_633_lanadelumabe_angioedema_hereditario_final.pdf].
8. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. 2019;7(6):1793-802.e2.
9. CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. Berinert - Bula do medicamento [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=berinert>].
10. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP. [Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/>].
11. Brasil. Ministério da Saúde. Plataforma Integrada de Vigilância em Saúde. Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico - Vigitel. Percentual de adultos (≥ 18 anos) com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) 2021 [Available from: <http://plataforma.saude.gov.br/vigitel/>].



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136