



**ICATIBANTO PARA O TRATAMENTO DE CRISES AGUDAS
DE PACIENTES ADULTOS DIAGNOSTICADOS COM
ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO COM DEFICIÊNCIA DE
INIBIDOR DE C1 ESTERASE (TIPOS I E II)**

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Solicitação de incorporação de nova tecnologia em saúde ao Sistema
Único de Saúde

Novembro 2022

Solicitação: Icatibanto para o tratamento de crises agudas de pacientes adultos diagnosticados com angioedema hereditário com deficiência de C1 esterase.

Suporte técnico: IQVIA

Elaboração: TAKEDA

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	3
LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	9
RESUMO EXECUTIVO	11
1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Características clínicas	15
1.2. Sinais e sintomas	16
1.2.1. Sinais e sintomas na população brasileira	19
1.3. Mortalidade	20
1.4. Diagnóstico	21
1.5. Epidemiologia	24
1.6. Tratamento	27
1.6.1. Diretrizes clínicas – tratamento de crises agudas de AEH	27
1.6.1.1. Diretriz de tratamento da Organização Mundial de Alergia (do inglês, World Allergy Organization - WAO), 2022	28
1.6.1.2. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board (US HAEA MAB), 2020 ...	28
1.6.1.3. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline, 2019.....	29
1.6.1.4. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy - ASCIA, 2022	29
1.6.1.5. Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH), 2022	30
1.6.1.6. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH) do Ministério da Saúde, Brasil, 2016.....	31
1.6.2. Uso do plasma fresco congelado	32
1.7. Ônus da doença e necessidades médicas não atendidas	33
2. INFORMAÇÕES SOBRE A TECNOLOGIA - FIRAZYR® (ACETATO DE ICATIBANTO)	39
2.1. Indicação e contraindicações.....	39
2.2. Indicação proposta para incorporação.....	39
2.3. Mecanismo de ação, farmacocinética e interações medicamentosas	39
2.4. Comparadores.....	40
3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	42
3.1. Métodos	43
3.1.1. Critérios de elegibilidade	44

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

3.1.2.	Pesquisa nas bases de dados e triagem das publicações	44
3.1.3.	Seleção dos estudos	46
3.1.4.	Certeza da evidência	46
3.1.5.	Qualidade metodológica	46
3.1.6.	Síntese dos resultados	47
3.2.	Resultados	47
3.2.1.	Descrição dos estudos selecionados	59
3.2.1.1.	Ensaio Clínico Randomizado	59
3.2.1.2.1.	FAST-1	59
3.2.1.2.2.	FAST-2	63
3.2.1.2.3.	FAST-3	66
3.2.1.1.	Estudos Observacionais	71
3.2.1.2.1.	Icatibant Outcome Survey (NCT01034969)	71
3.2.1.2.1.1.	Maurer et al. (2013)	71
3.2.1.2.1.2.	Maurer et al. (2014)	72
3.2.1.2.1.3.	Longhurst et al. (2015)	73
3.2.1.2.1.4.	Longhurst et al. (2016)	74
3.2.1.2.1.5.	Rojas et al. (2015)	74
3.2.1.2.1.6.	Bygum et al. (2019)	76
3.2.1.2.1.7.	Maurer et al. (2019)	76
3.2.1.2.1.8.	Toubi et al. (2018)	77
3.2.1.2.1.9.	Longhurst et al. (2018)	78
3.2.1.2.1.10.	Caballero et al. (2017)	78
3.2.1.2.1.11.	Grumach et al. (2021)	79
3.2.1.2.1.12.	Zanichelli et al. (2017)	80
3.2.1.2.1.13.	Maurer et al. (2022)	81
3.2.1.2.2.	Campos et al. (2014)	83
3.2.1.2.3.	Federici et al. (2018)	84
3.2.1.2.4.	Zanichelli et al. (2015)	85
3.3.	Avaliação da qualidade metodológica e certeza da evidência	86
3.4.	Discussão das evidências científicas	93
4.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE	96
4.1.	Resumo das características da análise de custo-utilidade	96
4.2.	Objetivo	96
4.3.	População-alvo	96
4.4.	Perspectiva	97
4.5.	Intervenção e comparador	97
4.6.	Horizonte temporal	97
4.7.	Taxa de desconto	97
4.8.	Estrutura do modelo e pressupostos	97
4.9.	Parâmetros clínicos	100
4.9.1.	Distribuição das crises por localidade de gravidade	100
4.9.2.	Tempo para resolução da crise de angioedema hereditário (eficácia do tratamento)	102
4.9.3.	Necessidade de mais de uma dose de icatibanto	104
4.9.4.	Quantidade de crises de angioedema por ano	105
4.10.	Parâmetros de custos e uso de recursos	106
4.10.1.	Custo com icatibanto	106
4.10.2.	Custo e uso de recursos dos melhores cuidados hospitalares	106
4.11.	Utilidade	109

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

4.12.	Resultados	111
4.12.1.	Caso base	111
4.12.2.	Análises de sensibilidade	112
4.13.	Discussão	114
5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO		117
5.1.	Resumo das características da análise de impacto orçamentário	117
5.2.	Objetivo	117
5.3.	População-alvo.....	117
5.4.	Perspectiva	117
5.5.	Intervenção e comparador.....	117
5.6.	Horizonte temporal	118
5.7.	Taxa de desconto	118
5.8.	Parâmetros epidemiológicos e demanda aferida.....	118
5.9.	Quantidade de crises de AEH tratadas por ano.....	120
5.10.	Parâmetros de custo.....	121
5.11.	Taxas de difusão.....	121
5.12.	Parâmetros da análise de sensibilidade	122
5.13.	Resultados	122
5.13.1.	Análise de sensibilidade determinística	123
5.14.	Discussão	123
6. AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS INTERNACIONAIS		125
6.1.	National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra e País de Gales)	125
6.2.	The Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS (Austrália)	125
6.3.	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH (Canadá) (123)	125
6.4.	Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia) (124)	125
6.5.	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) (125).....	125
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....		127
8. REFERÊNCIAS.....		130
APÊNDICE		135
Apêndice I – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra		135

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sintomas das crises de AEH.....	17
Figura 2. Face durante uma crise de AEH.....	18
Figura 3. Crise laríngea vista através de laringoscopia	19
Figura 4. Algoritmo do diagnóstico do angioedema hereditário.	23
Figura 5. Registro de portadores de angioedema hereditário por estado (atualizado em dezembro de 2021)	26
Figura 6. Fluxograma Prisma de seleção dos estudos na revisão sistemática	48
Figura 7. Resultados do <i>Icatibant Outcome Survey</i> (julho de 2009 a março de 2019) do tratamento com icatibanto	81
Figura 8. <i>Icatibant Outcome Survey</i> : Tipo de administração de icatibanto para pacientes com AEH tipo 1 ou 2 por ano (julho de 2009 a março de 2019)	83
Figura 9. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos controlados pelo RoB2.0.....	87
Figura 10. Algoritmo de tratamento recomendado pelas Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022.....	98
Figura 11. Árvore de decisão da análise de custo-utilidade de icatibanto vs. melhores cuidados hospitalares.....	99
Figura 12. Plano da razão de custo-efetividade incremental de icatibanto	114
Figura 13. Gráfico de tornado da ASD da análise de impacto orçamentário da incorporação de icatibanto ao SUS	123

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios para diagnóstico de angioedema hereditário.....	23
Tabela 2. Farmacocinética e interações medicamentosas do icatibanto	40
Tabela 3. Busca da literatura por ensaios clínicos randomizados de plasma fresco	42
Tabela 4. Pergunta de pesquisa no formato do acrônimo PICO-S.....	43
Tabela 5. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados.	44
Tabela 6. Desfechos avaliados na revisão sistemática.....	47
Tabela 7. Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura	49
Tabela 8. Resumo dos resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática	54
Tabela 9. Eventos adversos na população de segurança na fase controlada do estudo FAST-1	60
Tabela 10. Eventos adversos na população de segurança na fase de extensão aberta do estudo FAST-1.....	62
Tabela 11. Eventos adversos na população de segurança na fase controlada do estudo FAST-2	64
Tabela 12. Eventos adversos na população de segurança na fase de extensão aberta do estudo FAST-2.....	65
Tabela 13. Eventos adversos na população de segurança na fase controlada do estudo FAST-3	69
Tabela 14. Eventos adversos na população de segurança na fase de extensão aberta do estudo FAST-3.....	71
Tabela 15. Distribuição das crises conforme localidade	101
Tabela 16. Distribuição das crises conforme gravidade.....	102
Tabela 17. Tempo para resolução das crises	103
Tabela 18. Necessidade de duas doses de icatibanto, necessidade de hospitalização e proporção de resolução das crises no ambiente hospitalar adotados no modelo.....	105
Tabela 19. Preço máximo de venda ao governo (ICMS 18%), preço médio ponderado da base SIASG e preço proposto para incorporação ao SUS de icatibanto.....	106
Tabela 20. Procedimentos e valores que compuseram o custo da bolsa de plasma fresco.....	107
Tabela 21. Custeio do tratamento hospitalar de crises de AEH.....	108
Tabela 22. Utilidades das crises de angioedema hereditário e entre crises utilizadas no estudo de custo-utilidade	110
Tabela 23. Resultado da razão de custo-efetividade incremental de icatibanto por crise de AEH tratada.....	112
Tabela 24. Resultado da razão de custo-efetividade incremental de icatibanto em um horizonte temporal de um ano.....	112
Tabela 25. Parâmetros com maior diferença entre o RCEI com o valor inferior e valor superior, ordenados pela maior para a maior diferença – análise de sensibilidade determinística	113
Tabela 26. Parâmetros epidemiológicos para estimativa da população elegível a icatibanto .	118

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 27. Número de indivíduos únicos em uso de danazol para profilaxia de longo prazo de crises de AEH segundo Sistema de Informação Ambulatorial	119
Tabela 28. Parâmetros para estimativa da população elegível a icatibanto segundo demanda aferida	119
Tabela 29. Número de indivíduos em uso de icatibanto para tratamento de crises de AEH segundo abordagem epidemiológica e segundo a abordagem de demanda aferida, 2023 a 2027	120
Tabela 30. Número de crises de AEH a serem tratadas segundo abordagem epidemiológica, 2023 a 2027	121
Tabela 31. Taxas de difusão utilizadas na análise de impacto orçamentário da incorporação de icatibanto ao SUS	121
Tabela 32. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de icatibanto considerando o caso base de taxa de difusão	122
Tabela 33. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de icatibanto para o cenário de difusão lenta	122
Tabela 34. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de icatibanto para o cenário de difusão rápida	123

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla	Descrição
AAS	<i>Angioedema Activity Score</i>
AAS28	<i>Angioedema Activity Score em ciclos de 28 dias</i>
Abranghe	Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário
AEH	Angioedema Hereditário
AE-QoL	<i>Angioedema Quality of Life Questionnaire</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASBAI	Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
C1-INH	Inibidor de C1 esterase
C1qrs	Complexo Dos Componentes C1q, C1r e C1s do sistema complemento
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
cHMWK	Cininogênio de alto peso molecular clivado
CHO	<i>Chinese Hamster Ovary</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL 5-dimensional</i>
FXI	Fator XI Da Coagulação
FXIa	Fator XI Ativado
FXIIa	Fator XII Da Coagulação Ativado
GEBRAEH	Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAE-QoL	<i>Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults</i>
Help OLE	<i>HELP open-label extension</i>
HMWK	Cininogênio De Alto Peso Molecular
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo De Confiança
KK	Caliceína Plasmática
LILACS	<i>Latin American and Caribbean Health Science Literature</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBS	<i>The Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PK	Pré-Caliceína Plasmática
PTC	Pareceres técnicos-científicos
QV	Qualidade de vida

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RN	Resolução Normativa
RoB 2.0	<i>Risk of Bias versão 2.0</i>
RS	Revisão Sistemática
SF-36	<i>Short-Form Health Survey</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
t_PA	Ativador De Plasminogênio Tecidual
TC	Taxa de crises
TCA	Teste de controle do angioedema
TPC	Tempo até a primeira crise
TPC0	Tempo até a primeira crise após o dia 0
TPC70	Tempo até a primeira crise após o dia 70
u-PA	Ativador De Plasminogênio Tipo Uroquinase
US HAEA MAB	US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
WAO	Organização Mundial de Alergia (<i>World Allergy Organization</i>)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Firazy® (acetato de icatibanto)

Indicação: Tratamento de crises agudas de pacientes adultos diagnosticados com angioedema hereditário (AEH) com deficiência de inibidor de C1 esterase (C1-INH) (tipos I e II).

Introdução e necessidades não atendidas: O AEH é uma doença autossômica, dominante e ultrarrara, e se manifesta clinicamente por edema subcutâneo ou submucoso localizado e recorrente, principalmente na pele, nas vias respiratórias aéreas superiores e no trato gastrointestinal. A terapia medicamentosa do AEH é dividida em profilaxia (em curto e longo prazo) e em tratamento das crises. Segundo a diretriz brasileira de 2022 as opções de primeira linha de tratamento de crises de AEH por deficiência do C1-INH são o concentrado do C1-INH derivado de plasma e icatibanto e, caso estejam indisponíveis, pode-se usar o plasma fresco congelado. Entretanto, existem limitações no uso de plasma fresco congelado, como a ausência de evidências robustas que comprovem sua eficácia (ex.: ensaios clínicos randomizados), e risco potencial de transmissão de patógenos e de reações transfusionais. Atualmente, o PCDT de AEH indica que o tratamento das crises é realizado em ambiente hospitalar e que o plasma fresco congelado pode ser utilizado no caso de risco de asfixia.

Comparador: O comparador adotado foram os melhores cuidados hospitalares (MCH), que pode incluir a utilização de plasma fresco, apesar das ressalvas levantadas pela Diretriz brasileira de 2022, e tendo em consideração que por ser um produto de hemocentros é um recurso disponível apenas em grandes centros. Por isso, não foram impostas restrições à seleção de evidências devido ao comparador na Revisão Sistemática da Literatura.-Na Avaliação Econômica em Saúde (AES, Seção 4) e na Análise de Impacto Orçamentário (AIO, Seção 5), considerou-se que os MCH como comparador.

Revisão sistemática: Com o objetivo de realizar uma comparação indireta entre plasma fresco e icatibanto, foi realizada uma busca preliminar por ensaios clínicos que avaliassem a eficácia do plasma fresco no tratamento de crises de AEH. Não foi encontrado estudo, o que impossibilitou a realização da comparação indireta. Por isso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura a fim de responder a seguinte pergunta de pesquisa: “Qual a eficácia, efetividade e segurança do icatibanto no tratamento de crises em pacientes adultos com diagnóstico de angioedema hereditário (AEH) com deficiência de C1-INH?”

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Evidências científicas: A revisão sistemática que avaliou o uso de acetato de icatibanto para o tratamento de crises agudas de AEH incluiu 22 publicações, seis artigos referentes aos estudos clínicos randomizados FAST-1, FAST-2 e FAST-3, 13 referentes ao registro observacional *Icatibant Outcome Survey* e outros 3 observacionais. Os estudos randomizados mostraram que o icatibanto proporcionou menor tempo (mediano) para o alívio do sintoma primário (FAST-1: 2,5 horas icatibanto vs 4,6 horas placebo; $p = 0,14$ e FAST-2: 2,0 horas icatibanto vs 12,0 horas com ácido tranexâmico; $p < 0,001$) assim como para redução de 50% na gravidade dos sintomas (FAST-3: 2,0 horas icatibanto vs 19,8 horas com placebo, $p < 0,001$). Resultados corroborados pelo registro *Icatibant Outcome Survey - IOS* de pacientes tratados com icatibanto, cujos resultados de 10 anos mostraram tempo mediano para resolução da crise de AEH tipo I e II de 6h (IQR: 2 - 22) e de duração da crise de 9 h (IQR: 4 - 23,5). Os resultados do registro mostraram também que tratamento precoce ($< 1h$) com icatibanto pode reduzir significativamente a duração e o tempo para resolução da crise em relação ao tratamento após 1 hora (mediana: 2,0 h vs 14,0 h [$p < 0,001$] e 1,7 h vs 6,0 h [$p = 0,033$]; respectivamente). Com relação à incidência de eventos adversos relacionados ao medicamento, os estudos apontaram: 15% vs. 3% (FAST-1) e 10,9% vs. 6,5% (FAST-3) em relação ao placebo e 14% vs. 11% para a comparação com o ácido tranexâmico. Nas fases de extensão aberta, a eficácia e a segurança do icatibanto foram mantidas seja no tratamento de crises cutâneas, abdominais ou laringeas. Ademais, os resultados do IOS mostraram que o perfil de segurança é semelhante entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e mais jovens (< 65 anos) e que a maioria das crises agudas de AEH são tratadas de forma eficaz com uma única injeção de icatibanto. Também foi demonstrado que a duração da crise é tão menor o quanto mais rapidamente é administrado o icatibanto, o que é favorecido pelo uso doméstico do produto (autoadministração ou administração por um cuidador).

Avaliação econômica: Seguindo as recomendações do Ministério da Saúde, foi desenvolvida uma árvore de decisão segundo localidade da crise de AEH para comparar icatibanto aos MCH. Considerou-se que os pacientes teriam consigo duas seringas do medicamento para uso doméstico. No braço icatibanto, foram consideradas as proporções de crises que utilizam uma ou duas doses do medicamento, bem como a proporção de pacientes que necessitaria de atendimento hospitalar após duas doses. No braço de MCH considerou-se que as crises são tratadas em ambiente hospitalar. Em ambos os braços, a gravidade das crises foi considerada para o cálculo das utilidades. Em um horizonte temporal de uma crise (72h) o uso do icatibanto está relacionado a um incremento de 0,222 horas de vida ajustadas por qualidade e um custo incremental de R\$ 4.457,04, resultando em uma razão de

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

custo-efetividade incremental de R\$ 19.998,32/hora de vida ajustada por qualidade. Em um horizonte temporal de um ano, no qual se considerou que ocorrem, em média 4,9 crises, a razão de custo efetividade incremental foi de R\$ 2.433.129,23/ano de vida ajustado por qualidade. Entende-se que a avaliação por crise seja a maneira mais adequada de avaliar o icatibanto, um medicamento utilizado para o tratamento das crises, que não tem efeito sobre a história natural da doença nem é utilizado como tratamento profilático. De qualquer maneira, sendo o AEH uma doença ultrarrara, a avaliação da razão de custo-efetividade incremental por ano de vida ajustado por qualidade não deve ser balizada por um limiar, como recomendado recentemente pela Conitec em seu documento sobre o uso de limiares de custo-efetividade nas avaliações de tecnologias em saúde. Além disso, outros benefícios não contabilizados no modelo devem ser considerados, como a otimização de recursos hospitalares, já que a grande maioria dos pacientes tratados com icatibanto não vão precisar de atendimento médico para controle das crises; o impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes pelo fato de terem consigo um tratamento eficaz para as crises; e o impacto na mortalidade por crises que afetam vias aéreas (o atraso no atendimento não foi considerado no modelo, o qual está relacionado a piores desfechos de crises de AEH).

Análise de impacto orçamentário: A população utilizada para a análise de impacto orçamentário foi estimada segundo a abordagem epidemiológica, uma vez que o tamanho da população estimada com esse método é intermediário, e, portanto, mais conservador, entre a população estimada utilizando-se dados de registro da Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (números maiores) e a população estimada utilizando-se o número de pacientes em uso de danazol pelo DataSUS. O custo do tratamento das crises com icatibanto e MCH foi derivado do modelo de custo-efetividade. O impacto orçamentário da incorporação de icatibanto ao SUS acumulado em cinco anos considerando a taxa de difusão na qual no primeiro ano 60% das crises são tratadas com icatibanto, com incrementos de 10% ao ano até o terceiro ano, e depois com incrementos de 5%, chegando a 90% no quinto ano foi de R\$ 61.600.716. Esse valor não destoia de impactos orçamentários incrementais para doenças ultrarraras aceitos pela Conitec anteriormente.

Considerações finais: Uma característica importante das crises de AEH é a imprevisibilidade e a aleatoriedade da gravidade e da localização em que ocorrem. As crises podem ser leves, com pouca implicação nas atividades diárias; incapacitantes, por exemplo quando afetam o trato gastrointestinal e provocam dor excruciante; e até potencialmente fatais, quando ocorrem na laringe, por exemplo. Sabe-se que o atraso no tratamento das crises está relacionado a piores desfechos, especialmente

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

para as crises que afetam vias aéreas. Icatibanto é um antagonista competitivo do receptor de bradicinina BR2, bloqueando a ligação da bradicinina ao seu receptor, diminuindo o edema. Ele é indicado para o tratamento das crises agudas de AEH. Como demonstrado pelos ensaios clínicos e estudos observacionais incluídos na RSL, o uso do icatibanto, inclusive por autoadministração, é seguro e eficaz na diminuição da duração das crises de angioedema. A análise de custo-efetividade demonstrou benefício importante de icatibanto (incremento de 0,222 horas de vida ajustadas pela qualidade, no horizonte de uma crise – 72h) a um custo incremental baixo, de apenas R\$ 4.457,04. O impacto orçamentário incremental em cinco anos está em linha com outros para doenças ultrarraras aceitos pela Conitec previamente. Pelos resultados apresentados, entende-se que icatibanto oferece aos indivíduos com AEH não só um tratamento altamente eficaz e seguro para as crises, mas também pode oferecer a otimização dos recursos hospitalares aos gestores, potencial para diminuição da mortalidade relacionada às crises que afetam vias aéreas, e impacto positivo na qualidade de vidas das pessoas afetadas, diminuindo o medo constante que têm sobre não conseguirem atendimento hospitalar a tempo e morrerem asfixiadas

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Características clínicas

PONTOS-CHAVE

- Angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética ultrarrara de herança autossômica dominante (1).
- A principal causa do AEH é a deficiência ou função inadequada do inibidor de C1 esterase (C1-INH), que leva ao aumento da produção de bradicinina (1).
- A principal manifestação da doença é a ocorrência de crises de edema, com duração de aproximadamente cinco dias (2).
- As crises podem ser desencadeadas por inúmeros estímulos, como traumas, estresse, mudança de temperatura, procedimentos cirúrgicos e alterações hormonais (2).
- As crises que intercorrem com edema podem afetar qualquer parte do corpo, incluindo extremidades, face, tronco, trato gastrointestinal, regiões geniturinárias e/ou vias aéreas superiores. Em geral, as manifestações são dolorosas e debilitantes (3,4).
- A doença pode levar à morte por asfixia, caso se manifeste nas vias aéreas superiores e não seja tratada (3,4).

Fonte : Giavina-Bianchi et al. (2017) (1), Bernstein et al (2018) (2); Bowen et al. (2008) (3); Agostoni et al. (1992) (5)(4);

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética ultrarrara, que tem como principal causa a deficiência ou função inadequada do inibidor de C1 esterase, uma glicoproteína que age em processos inflamatórios (1,3,6). Essa alteração do C1-INH leva ao aumento da produção de bradicinina que, por sua vez, causa vasodilatação, aumento da permeabilidade dos vasos e extravasamento de plasma. Esse extravasamento caracteriza-se pelo edema, principal manifestação do AEH, que pode ocorrer na pele e no tecido submucoso de vários órgãos internos (1).

As crises de edema têm duração de aproximadamente cinco dias, podendo ser causadas por inúmeros estímulos, como traumas, estresse, mudança de temperatura, tratamento dentário, cirurgias, endoscopia, exercício físico, e menstruação ou gestação no caso de indivíduos do sexo feminino (2,4). Entretanto, em muitos casos não é possível identificar um fator desencadeador das crises (7).

O edema no AEH não se manifesta em forma de pápula, não é pruriginoso e geralmente não é aliviado por anti-histamínicos, sugerindo que a histamina não está envolvida em sua indução (4). Os inchaços podem afetar qualquer parte do corpo, incluindo extremidades, face, tronco, trato gastrointestinal, regiões geniturinárias e/ou vias aéreas superiores. Os sintomas abdominais podem

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

mimetizar cólica infantil, apendicite aguda ou outras formas de dor abdominal aguda e incluem náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia pós crise. Em geral, as manifestações são muito dolorosas e debilitantes, e a doença pode levar à morte por asfixia, caso se manifeste nas vias aéreas superiores (3,4).

É essencial que se faça a distinção etiológica entre o angioedema de origem alérgica (histaminérgica) e o angioedema não-alérgico, mais raro, associado à deficiência de C1-INH (não-alérgico). Quando o angioedema alérgico é descartado, o angioedema não-alérgico deve ser identificado como hereditário ou adquirido. O AEH é usualmente caracterizado de acordo com a deficiência ou mal funcionamento do C1-INH (2,4), sendo comumente dividido em tipo I e tipo II. O tipo I é caracterizado por uma diminuição quantitativa do C1-INH, que resulta em diminuição da atividade funcional (AEH C1-INH tipo I); o tipo II é caracterizado por AEH com disfunção de C1-INH, com níveis normais ou elevados de C1-INH. O tipo I é a forma mais prevalente de todos os casos de AEH, representando de 80% a 85% dos casos associados à deficiência de C1-INH (1), sendo que o início dos primeiros sinais, normalmente, ocorre durante a infância e 75% dos pacientes apresentam histórico familiar da doença. No AEH tipo II, o início é tardio, sendo mais acometido durante o período da adolescência e idade adulta, com maior número de casos do sexo feminino (8,9).

O AEH associado a níveis normais de C1-INH (AEH-nC1-INH) é mais raro e alguns documentos usam a denominação “AEH tipo III”, esse subtipo foi identificado mais recentemente como AEH com C1-INH normal, caracterizado por uma mutação (AEH-FXII) de origem desconhecida. Sabe-se que ocorre principalmente em mulheres, sendo observado uma forte associação com esse tipo de AEH e situações de elevação dos níveis de estrogênio como em caso de uso de contraceptivos orais e gravidez (10–12).

1.2. Sinais e sintomas

PONTOS-CHAVE

- Padrão clínico completo do AEH presente em cerca de 50% dos pacientes adultos inclui a recorrência de angioedema cutâneo, dor abdominal e asfixia causada por edema de laringe (que pode levar à morte) (5,13).
- Os sintomas cutâneos geralmente se disseminam e desfiguram o local afetado, privando-o temporariamente de sua função (5,14).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- Os sintomas abdominais, como dor abdominal recorrente, são consequência do edema da parede gastrointestinal. A manifestação pode variar de leve desconforto à dor intensa, acompanhada de vômito e/ou diarreia (5).

Fonte: Agostoni et al. (1992) (5); Bork (2001) (13); Winnewisser et al (1997) (14);

As crises de AEH geralmente aparecem em um único local, mas não é incomum que alguns pacientes tenham acometimento cutâneo e abdominal simultaneamente. Alguns pacientes relatam reconhecer, com poucas horas de antecedência, a chegada de uma crise. Nesse processo, podem ter alterações súbitas de humor, ansiedade ou exaustão completa, e os clássicos sintomas das crises de AEH em face, vias respiratórias, intestinos, genitais e extremidades (Figura 1) (5).

Figura 1. Sintomas das crises de AEH



Elaboração própria segundo informações de ¹Bork et al. (2006) (15); ²Zuraw et al. (2008) (16); ³Engel-Yeger et al. (2017) (17)

Os sintomas cutâneos geralmente se distribuem e desfiguram o local afetado, privando-o temporariamente da sua função. Na maioria das vezes, um único local é afetado por um edema prolongado, que aumenta de tamanho e regride em até 5 dias. Alternativamente, o edema pode persistir, embora reduzido em tamanho, e migrar para diferentes locais cutâneos, particularmente o edema associado ao AEH não se manifesta na região perioral, comum em edemas de outras etiologias (5,14) (Figura 2).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Os sintomas abdominais, como dor abdominal recorrente, são consequência do edema da parede gastrointestinal (5). Essa é uma característica distintiva da deficiência de C1-INH, porque o envolvimento abdominal é raramente observado no angioedema de outras etiologias. Os sintomas abdominais podem variar de um leve desconforto à dor intensa, acompanhada de vômito e/ou diarreia. Nesse cenário, a hipovolemia pode resultar de uma combinação de perda de líquido, extravasamento de plasma e vasodilatação, e pode evoluir para choque hipovolêmico. Ascite resultante de extravasamento para a cavidade peritoneal, edema da parede do intestino e alterações no calibre do eixo esplenoportal têm sido descritos durante crises abdominais, detectados por ultrassonografia ou tomografia computadorizada (14,18,19). Dada a semelhança dos sintomas abdominais com outras patologias, existe o risco de diagnóstico equivocado de abdome agudo, que pode resultar em cirurgias desnecessárias (20).

Figura 2. Face durante uma crise de AEH



Fonte: Arruda, L. K., & Leme Ferriani, M. P. (2021) (21)

Sintomas laríngeos são os mais dramáticos para os pacientes com AEH (

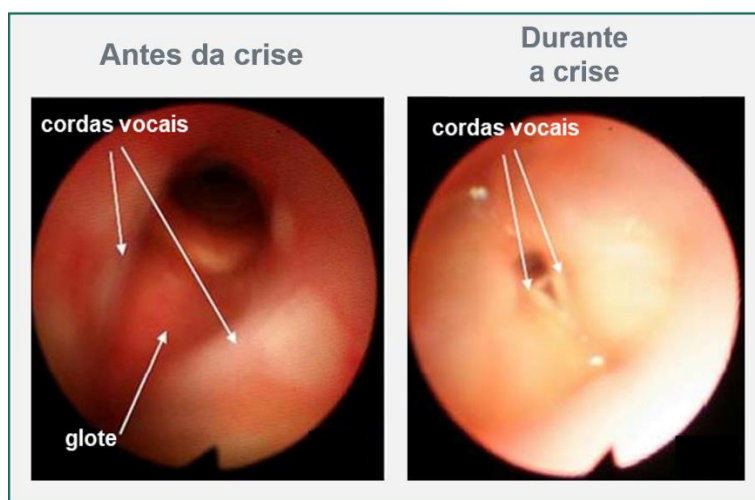
Figura 3). Metade deles tem pelo menos uma vez na vida (5,10), embora os episódios recorrentes de sufocamento causados por edema laríngeo não sejam incomuns, esse evento pode resultar em morte em alguns casos (5,13). No passado, 25% a 40% dos pacientes com AEH foram a

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

óbito devido ao edema laríngeo (5,13). Ademais, o retardo no diagnóstico pode contribuir para aumentar a mortalidade por asfixia devido ao edema de laringe (22,23).

Figura 3. Crise laríngea vista através de laringoscopia



Adaptado de: Greve et al. (2015) (24).

1.2.1. Sinais e sintomas na população brasileira

Um estudo com 210 pacientes do registro brasileiro de AEH, incluídos de janeiro de 2006 a dezembro de 2010, revelou que os episódios de edema foram frequentemente desencadeados por trauma (41,9%). A maioria dos pacientes (80,9%) apresentou edema subcutâneo, 54,3% apresentaram sintomas gastrointestinais e 35,7% apresentaram sintomas respiratórios, sendo 21,4% edemas laríngeos. Os episódios foram relatados com duração de 3 a 5 dias em 59,8% dos pacientes, com intensidade moderada em 56% e ocorrendo pelo menos 4 vezes por ano em 42,4%. Vinte e nove (13,8%) pacientes eram assintomáticos e foram identificados pela história familiar (25).

Outro estudo com 107 pacientes com 12 anos de idade ou mais, acompanhados entre 1989 e 2016 no Ambulatório de Imunologia do Hospital Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, revelou que o edema cutâneo (95,8%), principalmente das extremidades, a dor abdominal (88,5%) e o edema laríngeo (65,6%) foram os sintomas mais frequentes. Os pacientes apresentaram crises graves (55,1%) ou moderadas (24,3%) majoritariamente. Onze (10,3%) pacientes

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

foram assintomáticos. Os episódios de angioedema foram mais graves no sexo feminino do que no masculino ($p=0,021$) (22).

Um estudo brasileiro publicado em 2021, analisou prontuários médicos de 18 centros de referências para tratamento de AEH de crianças e adolescente com diagnóstico confirmado para a doença. Ao final, 95 pacientes foram incluídos no estudo, observou-se que grande parte dos pacientes apresentavam angioedema nas extremidades (mãos, pés, braços e pernas) e 10% deles experienciaram ao menos um episódio de inchaço nas vias áreas superiores. Além disso, 66,3% apresentaram dores abdominais, 57,5% distensão abdominal, vômito (35%) e diarreia em 18,7% dos casos (26).

A natureza errática das crises com variação do quadro clínico e gravidade dos sintomas entre diferentes pacientes, e no mesmo paciente ao longo da vida, se constitui em desafio no cuidado dos doentes que têm angioedema hereditário (23).

1.3. Mortalidade

O caráter imprevisível e potencialmente fatal do AEH impacta negativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados e de seus familiares (22,23,27). As crises que envolvem as vias aéreas superiores colocam os pacientes em risco de asfixia. O AEH por C1-INH é considerado ameaçador à vida em caso de crises laríngeas, tendo sido considerado a primeira causa de morte em pacientes com AEH C1-INH (28). Um levantamento de pacientes italianos diagnosticados com AEH C1-INH entre 1973 e 2013 em 17 centros italianos mostrou que os pacientes listados no banco de dados têm uma expectativa de vida menor do que a população geral, em que 63 (6%) pacientes com AEH C1-INH morreram (29). Uma coorte brasileira com 433 pacientes atendidos num centro de referência avaliou a mortalidade por AEH, a evolução da asfixia (quando presente) e os fatores relacionados ao desfecho fatal. Dos 433 pacientes avaliados, 254 não receberam o diagnóstico de AEH. Um total de 75 eventos fatais foram avaliados, dos quais 10 receberam o diagnóstico de AEH antes da morte. A causa do óbito após a investigação foi asfixia por edema de laringe em 39 de 75 (52%) e óbitos por outras causas em 36 de 75 (48%). Dessas, 10 mortes ocorreram na última década. Três pacientes receberam plasma fresco congelado e nenhum recebeu medicamentos específicos para crises de AEH. Dor ou desconforto na garganta foi o sintoma mais comum, experimentado por 71,8% dos pacientes. O tempo de vida dos pacientes que morreram de edema de laringe foi reduzido em 20 anos em comparação com aqueles que morreram de outras causas (30).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Uma pesquisa alemã aponta que diagnóstico correto reduz drasticamente a incapacidade do edema laríngeo, no entanto, mesmo em pacientes diagnosticados, a asfixia continuou sendo uma causa comum de morte (31). Assim, ainda que a mortalidade relacionada ao AEH por C1-INH dependa da presença de diagnóstico correto, a disponibilidade de tratamento sob demanda também é crucial. O estudo do Registro Global de AEH mostra que a asfixia deixou de ser a principal causa de morte em pacientes com AEH C1-INH quando o tratamento sob demanda passou a ser disponibilizado com uso apropriado (28). Essa pesquisa comparou a expectativa de vida e as causas de morte de uma coorte de pacientes com AEH C1-INH acompanhados pela rede italiana para o Registro Global de AEH. O edema de laringe foi a causa de morte de 5 pacientes, menos comum do que em outros relatos, quando foi considerada a primeira causa de morte em pacientes com AEH C1-INH (28).

1.4. Diagnóstico

O AEH é uma doença de herança autossômica dominante, há uma probabilidade de 50% do filho nascer com a doença, se a mãe ou o pai tiver a condição (4,32). Além disso, muitas vezes os pacientes sofrem diagnósticos equivocados, como abdômen agudo, resultando em intervenções e cirurgias desnecessárias. O longo período transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico faz com que aumente a morbidade relacionada à doença, afetando a qualidade de vida dos pacientes. Ademais, pacientes que não são diagnosticados adequadamente apresentam mortalidade estimada entre 25% a 40% devido às crises laríngeas, que podem resultar em asfixia (1).

O AEH ainda é subdiagnosticado por muitos profissionais de saúde, estudos mostram que os pacientes com AEH consultaram em média 4,4 médicos antes de serem diagnosticados corretamente (33). Um estudo brasileiro com 14 pacientes demonstrou que o tempo mediano entre os primeiros sintomas até a confirmação do diagnóstico foi de 2 anos (34). As manifestações sintomáticas do AEH geralmente começam durante a infância ou no início da fase adulta. Outro estudo brasileiro com 95 pacientes (crianças e adolescente) constatou que a manifestação dos primeiros sintomas ocorreu entre 1 e 5 anos de idade em 66% dos pacientes, com uma média de idade de 3,3 anos no momento da primeira manifestação. Ademais, grande parte dos pacientes foram diagnosticados antes dos 11 anos de idade, em média aos 7,2 anos idade (26), portanto se trata de uma doença de início da infância.

O diagnóstico precoce e o tratamento oportuno do AEH têm potencial de evitar crises, e consequentemente, reduzir a carga da doença, com menores morbidade, mortalidade e melhoria da

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

qualidade de vida. É vital que os médicos reconheçam a doença e ofereçam tratamento rápido e eficaz para as crises de AEH, especialmente nos casos de edema laríngeo, quando há risco à vida (35).

A suspeita do quadro clínico de AEH tipo I e II deve ser investigada quando o paciente reportar algum dos seguintes quadros (36):

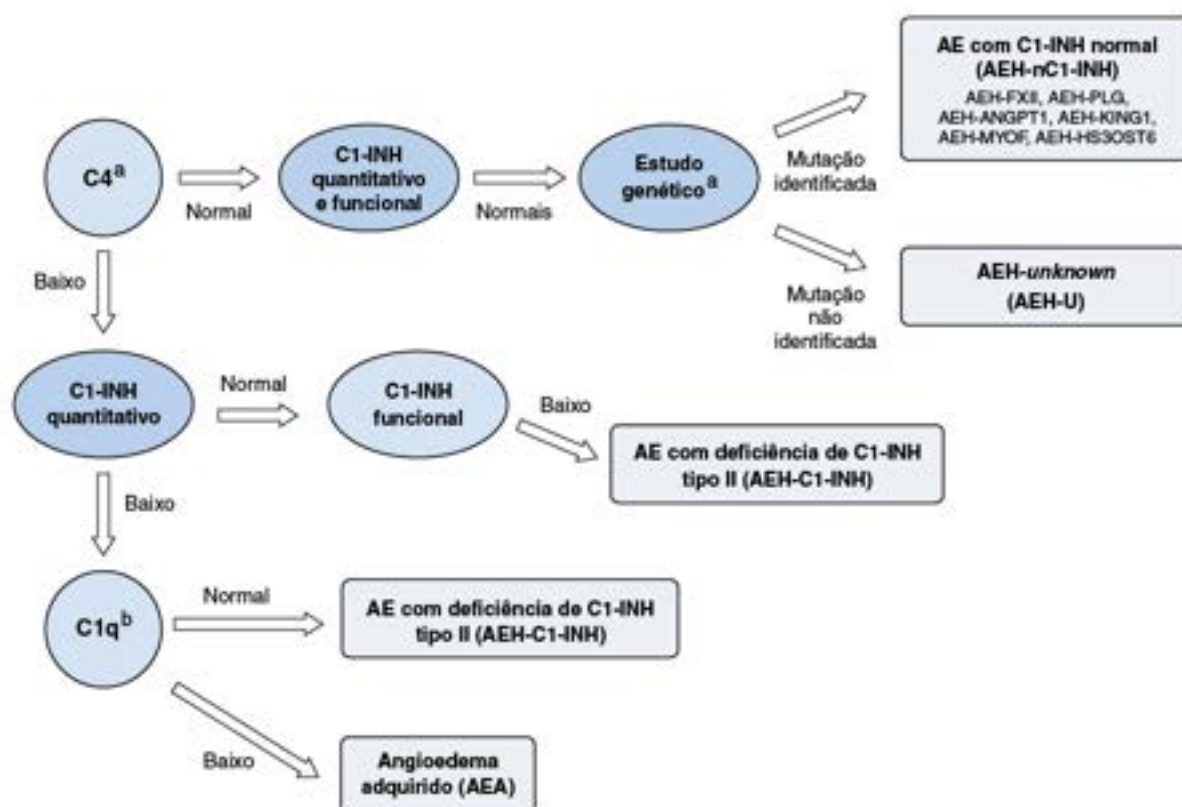
- histórico familiar da doença (apesar de não estar presente em 25% dos pacientes);
- início dos sintomas na infância ou adolescência;
- sintomas de dor abdominal intensa e recorrente;
- ocorrência de edema nas vias áreas superiores;
- falha na resposta a administração de anti-histamínicos, glicocorticoides, omalizumabe ou epinefrina;
- presença de sinais ou sintomas prodrômicos antes do inchaço e;
- ausência de pápulas.

De acordo com as “Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022”, todo indivíduo com suspeita clínica de AEH ou com histórico familiar de sintomas semelhantes deve realizar os exames laboratoriais para confirmação de AEH-C1-INH (23). Além disso, pode-se utilizar a dosagem do nível sérico de C4 como método de triagem para AEH (Figura 4) (23). Na maioria dos pacientes com AEH-C1-INH tipo I e II, o C4 está continuamente reduzido no plasma, porém há a possibilidade de níveis normais de C4 (37). Nessas situações é recomendado a dosagem de C4 no período de crise (36,38). A avaliação do C1-INH quantitativa (por imunodifusão radial ou turbidimetria/nefelometria) e funcional (por ensaio cromogênico) são recomendados para o diagnóstico definitivo (37).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 4. Algoritmo do diagnóstico do angioedema hereditário.



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

b. Solicitar na dependência da história clínica.

AE = angioedema, AEH = angioedema hereditário, AEA = angioedema adquirido, AEH-U = angioedema hereditário de causa desconhecida, AEH-FXII = angioedema hereditário por mutação no gene do Fator XII, AEH-PLG = angioedema hereditário por mutação no gene do plasminogênio, AEH-ANGPT1 = angioedema hereditário por mutação no gene da angiopoietina 1, AEH-KNG1 = angioedema hereditário por mutação no gene do cininogênio 1, AEH-MYOF = angioedema hereditário por mutação no gene da mioferlina, AEH-HS3OST6 = angioedema hereditário por mutação no gene do 23eparina sulfato 3OST6.

Fonte: Campos et al. (2022) (23)

Os critérios recomendados pela diretriz para diagnóstico do AEH são classificados como requerido, ao passo que outros se constituem como forte indício, mas não são necessários sendo, portanto, critérios de suporte. Esses critérios não são absolutos e a história clínica é preponderante, especialmente em localidades onde os exames laboratoriais não estão disponíveis (Tabela 1) (23).

Tabela 1. Critérios para diagnóstico de angioedema hereditário

Critério	
AEH-C1-INH	
Requerido	História de angioedema recorrente na ausência de urticas, sem uso de medicamentos que possam desencadear angioedema
Requerido	C1-INH antigênico ou funcional reduzidos (<50% do normal)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Critério	
Requerido	Níveis de C4 reduzidos (valores basais ou dosados na crise)
Suporte	Detecção de uma variante patogênica no gene <i>SERPING1</i> (não é necessário para o diagnóstico) História familiar de angioedema recorrente Idade de aparecimento < 40 anos
AEH-nC1-INH	
Requerido	História de angioedema recorrente, na ausência de urticas, sem uso de medicamentos que possam desencadear angioedema
Requerido	Níveis de C4, C1-INH antigênico e funcional sem alterações ou próximos dos valores normais
Requerido (um dos dois)	1) Demonstração de uma mutação associada com a doença OU 2) História familiar de angioedema recorrente e ausência de eficácia a terapia com altas doses de anti-histamínicos de segunda geração durante um mês no mínimo ou um intervalo esperado de três ou mais crises de angioedema, o que for mais longo
Suporte	2) História de resposta rápida e duradoura a um medicamento que inibe bradicinina E 2) Angioedema visível documentado; ou em pacientes com sintomas abdominais, evidência de edema da parede intestinal documentado por TC ou RM

AEH-C1-INH = angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 esterase, AEH-nC1-INH = angioedema hereditário com inibidor de C1 esterase normal, RM = ressonância magnética, TC = tomografia computadorizada.

Adaptado de: Busse PJ et al (2021) (39); Campos et al. (2022) (23).

De acordo com o PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) do Angioedema associado à deficiência do C1-INH (tipos I e II) (40) publicado em 12 de julho de 2016 pelo Ministério da Saúde, o diagnóstico da doença é feito por meio de:

1. Anamnese, exame físico e quadro clínico compatível com AEH;
2. Evidência bioquímica: constatação laboratorial de ausência ou redução (<50%) ou de defeito funcional do C1-INH (com função <50%); de redução do complemento hemolítico total (CH50); e de diminuição da fração C4 do complemento;
3. Ou por meio de uma evidência genética da doença, como a presença de mutação patogênica no gene *SERPING1*.

1.5. Epidemiologia

PONTOS-CHAVE

- A prevalência estimada de AEH no mundo é de aproximadamente 1:67.000 (1,5:100.000) (23).
- Estudo italiano sugere que a expectativa de vida é menor comparada a população geral (29).
- A média de idade de 210 pacientes incluídos no registro brasileiro de AEH (2006 a 2010) era de 30 ± 17 anos; 63% do sexo feminino (25).
- 81% pacientes com AEH apresentam deficiência do C1-INH, sendo que a maioria destes apresenta o tipo I da doença (96,2% vs 3,8% com tipo II) (41,42).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- Há uma grande diferença entre a idade mediana de aparecimento dos sintomas (6,5 anos) e a idade mediana no diagnóstico (21 anos), revelando grande atraso para o diagnóstico da doença no país (25).
- Pacientes com e sem profilaxia de longo prazo apresentam em média 4,3 e 6,4 crises de AEH anualmente. Apesar de a maioria dos pacientes apresentar menos de 5 crises ao ano, de 12% a 25% podem apresentar uma frequência anual de crises acima de 10 (43).

Fonte: Campos et al. (2022) (23); Grumach et al. (2013) (25); Zanichelli et al. (2015) (29); Abranghe (41,42); Maurer et al. (2022) (43).

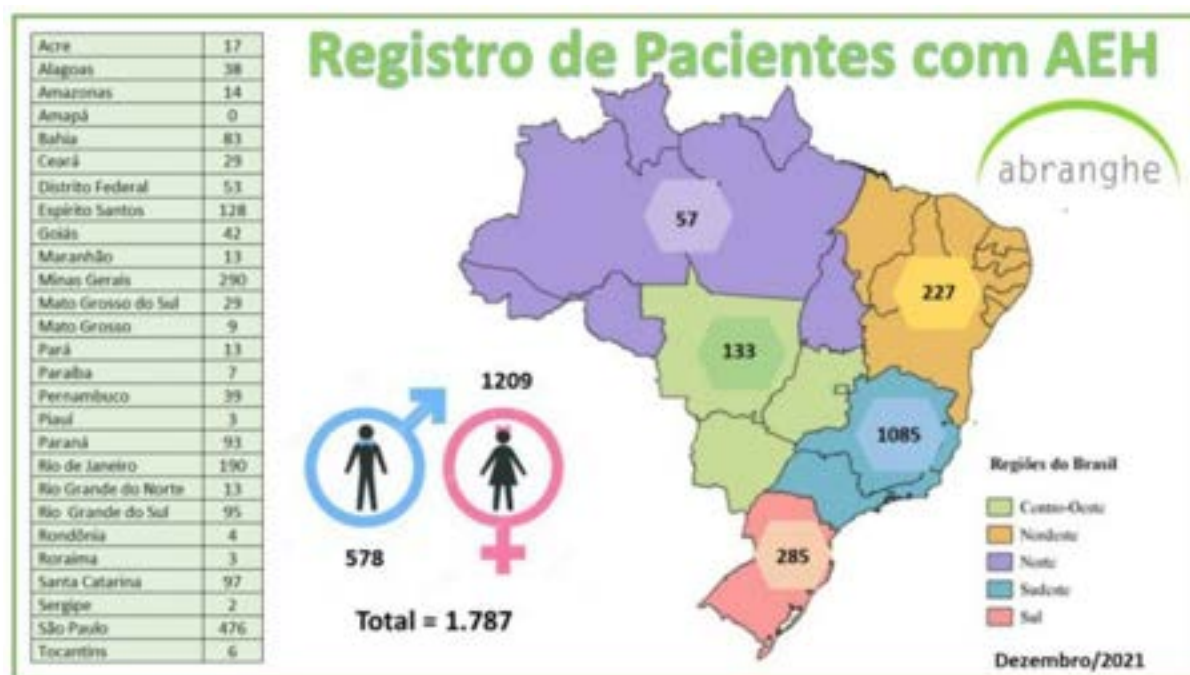
Em 2020, a prevalência mundial de AEH foi estimada em 116.100 pacientes (44). A Diretriz Brasileira para o Diagnóstico e Tratamento do Angioedema Hereditário publicada em 2022 e desenvolvida em conjunto pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e pelo Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH), cita a prevalência de 1:67.000 (1,5 por 100.000), com base nas estimativas mundiais (23). Um estudo populacional italiano demonstrou uma prevalência de 1:64.935 pacientes e sugeriu que os pacientes com AEH tiveram uma expectativa de vida mais curta que a população geral (29). Considerando a população brasileira de 214 milhões de habitantes e a taxa de prevalência de 1:67.000 (1), estima-se que haja 3.222 pacientes vivendo com AEH no Brasil em 2022. Isso caracteriza o AEH como uma doença ultrarrara de acordo com recomendações da Conitec (6)

A média de idade dos 210 pacientes incluídos no registro brasileiro de AEH entre janeiro de 2006 e dezembro de 2010, foi de 30 ± 17 anos (mediana 31,3; variação de 1 a 89 anos) e 63% eram do sexo feminino. O histórico familiar de AEH estava presente em 78,1% dos casos, e 37 famílias diferentes foram identificadas em 110 pacientes. Apenas 33 dos cem demais pacientes não tinham histórico familiar (25). Dados de dezembro de 2021, 1.787 pacientes registrados pela Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (Abranghe) revelam que maioria reside no Sudeste do país (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) e é do sexo feminino (67,6%) em 2021 (42). Dados de 2020 da associação indicaram que 81% dos pacientes com AEH apresentam deficiência de C1-INH, sendo que a maioria destes tem o tipo I da doença (96,2%) (42).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 5. Registro de portadores de angioedema hereditário por estado (atualizado em dezembro de 2021)



Fonte: Abranghe (41).

Pacientes com AEH podem apresentar sintomas de cólica ou inchaço com menos de um ano de idade. As crises laríngeas são incomuns antes dos 3 anos de idade e tendem a ocorrer mais tarde do que outros sintomas. As crises frequentemente pioram durante a puberdade, bem como com o uso de estrogênios e pílulas anticoncepcionais ou terapia de reposição hormonal (4,13,19). No estudo do registro brasileiro de AEH citado anteriormente, a idade mediana de início dos sintomas foi de 6,5 anos (variação de 1 mês a 64 anos) e a idade mediana no diagnóstico foi de 21 anos (variação de 6 meses a 70 anos), revelando grande atraso para o diagnóstico da doença no país (25).

Com base nos dados publicados pela *Icatibant Outcomes Survey*, um registro prospectivo de AEH 1/2 com pacientes de 12 países, inclusive o Brasil, no primeiro ano de acompanhamento, os pacientes que não fazem profilaxia de longo prazo tiveram em média 6,4 crises (desvio padrão [DP] $\pm$ 9,2), enquanto os pacientes com profilaxia de longo prazo apresentaram média de 4,3 (DP $\pm$ 6,2) no mesmo período (43).

Em relação à frequência de crises, estimou-se que, em pacientes sem profilaxia, 57-62% apresentam menos de 5 crises por ano, 17-22% têm de cinco a dez crises por ano e 18-25% tem pelo

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

menos 10 crises por ano. Nos pacientes em profilaxia de longo prazo, estas estimativas são de 67-73%, 11-18% e 12-21%, respectivamente (43).

1.6. Tratamento

Atualmente não há cura para o AEH, mas há tratamento para as crises agudas e tratamento profilático a curto e longo prazo. Ao contrário do angioedema alérgico, as crises de AEH não respondem ao tratamento com medicamentos anti-histamínicos, corticosteroides ou epinefrina. De qualquer maneira, as opções atuais de tratamento para AEH visam propiciar rápido alívio durante as crises e prevenir sintomas em pacientes que têm alta frequência de crises, ou que serão submetidos a procedimentos odontológicos ou cirúrgicos, que podem desencadear uma crise (45). O tratamento do AEH é dividido em: tratamento agudo das crises, profilaxia de curto prazo e profilaxia de longo prazo. O tratamento das crises não muda o curso natural da doença nem a frequência das crises, seu objetivo é diminuir a intensidade e duração dos sintomas, o que é muito relevante no contexto de crises incapacitantes e/ou que colocam a vida do indivíduo em risco, como as que afetam vias aéreas.

1.6.1. Diretrizes clínicas – tratamento de crises agudas de AEH

PONTOS-CHAVE

- As diretrizes mais recentes indicam que o tratamento para AEH deve ser dividido entre tratamento de crises, profilaxia de curto e longo prazo.
- O GEBRAEH, a Organização Mundial de Alergia, o US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board e o International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline recomendam o uso de icatibanto, ecalantida (sem registro no Brasil) ou C1-INH (não incorporado ao SUS) para o tratamento de crises de AEH (27,40,41).
- As diretrizes internacionais e brasileira indicam que o uso de plasma fresco congelado deve ser considerado apenas na ausência dos demais medicamentos, com precauções quanto ao monitoramento das vias aéreas e ao risco de infecções (27,40,41).
- A diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento de AEH, publicada em 2022, recomenda a autoadministração de icatibanto como um dos tratamentos de primeira escolha para crises de AEH (46).
- O PDCT, atualizado em 2016, divergente às demais diretrizes, recomenda que o tratamento deve ser realizado em ambiente hospitalar, com indicação pelo uso de plasma fresco congelado para crises com risco de asfixia (40).

Fontes: Maurer (2022) (36), Busse (2021) (39), Betschel (2019) (47), Campos et al. (2022) (46); PCDT (2016) (40).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

1.6.1.1. Diretriz de tratamento da Organização Mundial de Alergia (do inglês, World Allergy Organization - WAO), 2022

A Organização Mundial de Alergia (WAO) é uma associação que promove, dentre outras atividades, ações de orientação para o gerenciamento de doenças da área, incluindo o AEH, a última diretriz, publicada em 2022, fornece orientações sobre o tratamento da doença (36).

O consenso estabeleceu que todas as crises devem ser avaliadas quanto à necessidade de tratamento sob demanda e que qualquer crise que diretamente ou potencialmente afete as vias aéreas deve ser obrigatoriamente tratada. Além disso, a WAO também estabeleceu que o tratamento deve ocorrer o mais breve possível, dado que o tratamento imediato é associado a uma menor duração da crise e mais rápida resolução dos sintomas, independente da gravidade da crise. Por este motivo, deve-se considerar o tratamento autoadministrado e domiciliar (36).

Para AEH dos tipos 1 ou 2, são recomendados icatibanto, ecalantida (sem registro aprovado no Brasil) e C1-INH intravenoso (não incorporado ao SUS) são os tratamentos de escolha. Na ausência deles, pode ser considerado o uso de plasma tratado ou plasma fresco congelado, se disponíveis. A diretriz não recomenda o uso de agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, e andrógenos, como o danazol, para o tratamento sob demanda (36).

Para o tratamento com icatibanto, recomenda-se a autoadministração pelos pacientes e a Organização afirma que a maior parte das crises será resolvida com apenas uma dose, com boa segurança e tolerabilidade (36).

1.6.1.2 US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board (US HAEA MAB), 2020

A *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board* é uma associação sem fins lucrativos composta por especialistas reconhecidos que atendem pessoas que vivem com a AEH. Em 2021, foi publicada a mais recente a diretriz que aborda as recomendações sobre o tratamento de pacientes com AEH (39).

A Associação indica que o tratamento de crises agudas sob demanda deve ser realizado com o objetivo de minimizar a morbidade e prevenir a mortalidade. É reforçado que o tratamento deve ser iniciado imediatamente para que seja mais efetivo e que a autoadministração pode ser realizada pelos pacientes assim que o início de uma crise for identificado (39).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Os quatro medicamentos recomendados pelo US HAEA MAB são icatibanto, ecalantida (sem registro aprovado no Brasil) e os C1-INH derivados de plasma e recombinante (não incorporados ao SUS). Conforme aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), a diretriz indica que todos os pacientes com diagnóstico confirmado de AEH devem ter acesso a duas doses padrão de um destes medicamentos (39).

O uso de plasma fresco congelado é indicado apenas caso nenhum destes medicamentos esteja disponível; entretanto, a diretriz reforça que sua eficácia não foi amplamente avaliada em ensaios clínicos e devem ser tomadas precauções no seu uso, como o monitoramento das vias aéreas e o risco de infecções. O uso de ácido tranexâmico e danazol para o tratamento sob demanda não é recomendado (39).

1.6.1.3. *The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline, 2019*

The International/Canadian Hereditary Angioedema é uma colaboração de especialistas canadenses e de outros países em AEH, além de grupo de pacientes liderados pela *Canadian Hereditary Angioedema Network*. Em 2019, foi publicada a mais recente diretriz para diagnóstico e tratamento de AEH (47).

Esta diretriz estabelece que o tratamento de crises agudas tem como objetivo reduzir a duração e gravidade do episódio, minimizar o impacto nas habilidades funcionais dos pacientes e reduzir morbidade e mortalidade. O icatibanto é recomendado com alto nível de evidência e alta força de recomendação como um tratamento sob demanda efetivo. Além dele, a ecalantida (sem registro no Brasil) e o C1-INH recombinante (não incorporado ao SUS) também são recomendados. O uso de plasma fresco congelado é indicado em caso de ausência de um destes medicamentos; entretanto, com baixo nível de evidência. Em consonância com as demais diretrizes, ácido tranexâmico e danazol são contraindicados para o tratamento sob demanda (47).

1.6.1.4. *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy - ASCIA, 2022*

A ASCIA é o principal órgão profissional quanto à imunologia clínica e alergia na Austrália e na Nova Zelândia. A sociedade produziu um documento de posicionamento compilado com algoritmos de tratamento para os ambientes australiano e neozelandês, mas que não foi formulado como uma diretriz formal. Trata-se de uma versão atualizada do documento ASCIA HAE original, desenvolvido em 2010 e revisto posteriormente (48).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Segundo o documento, existem três aspectos a serem considerados na abordagem terapêutica de pacientes com AEH: i) manejo de crises agudas; ii) administração de concentrado de C1-INH para profilaxia de procedimentos cirúrgicos e dentários; e iii) profilaxia de longo prazo para pacientes cuja QV é significativamente prejudicada pela frequência e gravidade das crises ou por outros fatores relacionados à carga de doença. O documento recomenda o tratamento precoce das crises agudas com icatibanto ou concentrado purificado de C1-INH, ambos seguros, bem tolerados e eficazes e disponíveis tanto na Austrália quanto na Nova Zelândia. A escolha do produto a ser utilizado não é determinada pela localização, gravidade ou duração do angioedema. Em regra, devido à pronta disponibilidade e relativa facilidade de uso, o icatibanto (administrado por via subcutânea seja domiciliar ou hospitalar) é geralmente preferido como primeira linha de tratamento. O concentrado de C1-INH, por sua vez, é administrado por injeção IV, limitado, portanto, ao ambiente hospitalar. Para profilaxia, o documento cita uso de concentrado purificado de C1-INH, danazol, ácido tranexâmico e lanadelumabe (48).

1.6.1.5. Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH), 2022

A Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e o Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH) desenvolveram uma diretriz de diagnóstico e tratamento de AEH, publicada em 2022. A GEBRAEH é uma entidade sem fins lucrativos, constituído por especialistas em Alergia e Imunologia Clínica, com a finalidade de promover uma plataforma de estudo e pesquisa em AEH, e a ASBAI também é uma organização dedicada a promoção de educação médica continuada e difusão na área de Alergia e Imunologia. Essa diretriz divide o tratamento em três esferas: profilaxia de longo prazo, profilaxia de curto prazo e tratamento das crises (46).

A ASBAI e o GEBRAEH estabelecem que o tratamento precoce das crises é fundamental e que, para isto, os pacientes e/ou cuidadores devem ser orientados a fazer a autoadministração dos medicamentos, uma vez que o deslocamento até um serviço médico pode resultar em atraso no início da terapia e resultar em desfechos desfavoráveis (46).

Para crises em extremidades, orienta-se o aguardo da resolução espontânea em casos leves e o tratamento em casos em angioedema incapacitante. Para angioedema de face e/ou pescoço e crise abdominal, indica-se sempre o tratamento, com consideração da necessidade de intubação ou traqueostomia. Para angioedema da laringe, indica-se sempre o tratamento. Os medicamentos

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

recomendados pela ASBAI e GEBRAEH são o icatibanto e o C1-INH concentrado (não disponível no SUS). No caso de ausência destes, indica-se o uso de plasma fresco congelado (46).

A ASBAI e o GEBRAEH reforçam que as crises de AEH tratadas com icatibanto são resolvidas mais rapidamente com o uso precoce, quando comparada ao uso tardio e, por isso, recomenda que o tratamento seja iniciado nas primeiras seis horas após o início dos sintomas. Além disso, reforça que o medicamento tem registro para auto administração domiciliar e que seu uso é seguro (46).

1.6.1.6. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH) do Ministério da Saúde, Brasil, 2016

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) é o documento oficial do Ministério da Saúde sobre o tratamento do angioedema relacionado a deficiência de C1-INH no Brasil. O documento, atualizado pela última vez em 2016, recomenda as terapias que devem ser utilizadas no manejo da doença no Sistema Único de Saúde (SUS). Os tratamentos são divididos entre terapia de profilaxia de crises e no manejo da crise aguda (40).

Divergente às demais diretrizes de AEH, o PCDT estabelece que o tratamento de crises é basicamente realizado em ambiente hospitalar, com recomendação do uso de plasma fresco congelado para casos em que há risco de asfixia. No PCDT, são mencionadas limitações das evidências científicas de icatibanto, motivo pelo qual o medicamento teve recomendação de não incorporação pela Conitec em 2015 (40).

Entretanto, é importante ressaltar que, desde a publicação dos ensaios clínicos FAST-1, FAST-2 e FAST-3, o icatibanto foi incorporado a diversos sistemas de saúde ao redor do mundo e hoje está contemplado como um dos medicamentos de primeira escolha para o tratamento de crises agudas em todas as diretrizes e consensos médicos de AEH nacionais e internacionais. A partir do início de sua utilização, uma série de estudos de mundo real reportaram sua efetividade e segurança e compõem um robusto corpo de evidências que comprovam sua real importância clínica para o tratamento de crises agudas de AEH (ver seção 3).

Ademais, evidências atuais elencam o uso do plasma fresco congelado como última opção terapêutica no tratamento das crises de AEH.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

1.6.2. Uso do plasma fresco congelado

O consenso internacional de angioedema hereditário e adquirido (2012), a diretriz canadense de AEH, a diretriz da Organização Mundial de Alergia (*World Allergy Organization* – WAO) (2016) e da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* - EAACI) em colaboração com a WAO (versões 2017 e 2021) trazem que o plasma fresco congelado somente deve ser usado para tratar crises de AEH quando nenhuma outra opção comprovadamente eficaz estiver disponível, elegidas como primeira linha terapêutica (36,47,49,50). E o uso do plasma fresco congelado como segunda linha terapêutica deve ser restrito a locais onde haja fornecimento seguro, segundo a diretriz da WAO (51–53). As evidências que subsidiam tal recomendação são frágeis metodologicamente. Trata-se de um relato de caso de angioedema hereditário com manifestação laríngea, em que um paciente do Paquistão foi tratado com plasma fresco congelado devido à ausência de outra opção terapêutica (52) e de um registro retrospectivo de pacientes atendidos na emergência de centros de tratamento na África do Sul e no Irã por episódios de edemas agudos de AEH (51).

No primeiro, a condição clínica do paciente, que teve asfixia, parada cardíaca e foi entubado, melhorou gradualmente após três dias de tratamento (52). O segundo estudo avaliou a eficácia e segurança do tratamento com plasma sob demanda de AEH agudo. Foram coletados dados sobre o local do angioedema, o tempo até a administração, a quantidade de plasma fresco congelado administrado, o tempo até a resolução, tempo de internação e eventos adversos. Quarenta e três pacientes com AEH apresentaram 176 episódios de edema agudo, dos quais 98 foram tratados com plasma fresco congelado. A face, vias aéreas superiores e abdome foram acometidos em 15,3% (15/98), 53,1% (52/98) e 29,6% (29/98) dos episódios tratados com plasma, respectivamente. Em todos os episódios, exceto dois, houve êxito com o tratamento. O tempo mediano de resolução foi de 4 (intervalo interquartil [IQR] 2-12) horas, mas quase o dobro do relatado para as outras terapias – incluindo inibidor de C1 recombinante e icatibanto. O tempo mediano de permanência hospitalar foi de 12 (IQR 5–36) horas nos pacientes tratados com plasma fresco. Houve relato de eventos adversos emergentes ao tratamento, dos quais 3 foram classificados como grau 2, 1 grau 3 e outro grau 4. A taxa global de reações transfusionais foi de 5%. Os dados apontaram que o tempo de resolução é mais lento que o observado com outras terapias para AEH. Ademais, o custo total empregado com o plasma se aproxima do custo incorrido com as terapias direcionadas quando a hospitalização é prolongada (51).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

A literatura aponta risco de transmissão viral e possibilidade de piora súbita dos sintomas (efeito rebote) (54). Destaca-se o risco de transmissão de infecções (1:63.000), em especial hepatite B e sensibilização ABO (1:100) e HLA (1:10) (55). Ademais, a possível presença do substrato da enzima C1-INH, responsável pelo angioedema, e o risco de lesão pulmonar aguda devida à transfusão (*Transfusion Related Acute Lung Injury - TRALI*) fazem com que o seu uso seja colocado em segundo plano (56–59). Dados internacionais apontam que a incidência de TRALI fique entre 1 em 57.180 e 1 em 1.120 unidades transfundidas, havendo relato de frequências ainda maiores (60). A morbidade é alta nos pacientes que necessitam de suporte ventilatório e a TRALI está associada a uma taxa de mortalidade alta, de 5 a 10% (60).

Um inquérito realizado nos EUA com 177 médicos, com o objetivo de avaliar a abordagem terapêutica atual do AEH e o impacto que as novas opções farmacológicas tiveram nos padrões de prática clínica ao longo do tempo apontou declínio do uso de plasma fresco congelado entre 2013 e 2019 (61). Em 2019, o icatibanto foi o agente mais prescrito para crises agudas (71,7%), seguido por C1-INH derivado do plasma (52,9%) e C1-INH recombinante (31,9%). O uso de plasma fresco congelado, analgésicos e hidratação para tratar os sintomas agudos de AEH foi baixo, com declínio constante desde 2010 (61); refletindo as recomendações das diretrizes de prática clínica citadas.

1.7. Ônus da doença e necessidades médicas não atendidas

PONTOS-CHAVE

- Diversos estudos demonstraram que o AEH afeta de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes (62–64).
- Atraso no diagnóstico, a falta de acesso a opções terapêuticas eficazes para o tratamento da doença, e o medo constante da morte por asfixia como consequência de edema laríngeo têm impacto na QV (36).
- Sintomas de depressão e ansiedade são frequentes nos pacientes com AEH (27).
- As diretrizes brasileiras e internacionais de AEH indicam que o tratamento das crises agudas seja iniciado imediatamente, para reduzir a duração dos sintomas, morbidade e o risco de morte; o PCDT de AEH afirma que o tratamento das crises agudas é hospitalar, e indica o uso do plasma fresco no caso de risco de asfixia (36,39,46).
- O uso de plasma fresco congelado é indicado pelas diretrizes médicas apenas na indisponibilidade de medicamentos, como o icatibanto, dado que sua eficácia ainda é pouco elucidada e que há riscos de infecção e reações à transfusão associados ao seu uso (36,39,46);
- Além disso, é um recurso que restringe o tratamento da crise apenas para ambientes hospitalares de centros urbanos que são atendidos por hemocentros, o que é um ponto

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

de iniquidade importante com relação ao tratamento das crises, haja vista a extensão geográfica do país e os vazios assistenciais existentes.

- O icatibanto é um tratamento específico para o tratamento de crises de AEH que pode ser utilizado em ambiente doméstico, com potencial de melhora da qualidade de vida dos pacientes, especialmente relacionada ou medo, uma vez que traz a segurança de ter um tratamento eficaz consigo.
- O uso doméstico de icatibanto (autoadministração ou administração por um cuidador) facilita o tratamento precoce das crises, e sabe-se que quão mais cedo a crise é tratada, mais rápida é a resolução (65), e mais rápido o retorno do paciente às suas atividades diárias.
- O uso doméstico de icatibanto também tem o potencial de otimização de recursos médico-hospitalares, uma vez que a maioria das crises será tratada sem necessidade de utilização de leitos hospitalares e demais recursos (66).

Fontes: Gomide et al. (2013) (62); Nordenfelt et al. (2017) (63); Sanchez et al. (2015) (64); Maurer et al. (2022) (36); Caballero et al. (2017) (27); Busse et al. (2021) (39); Campos et al. (2022) (46); Maurer et al. (2013) (65); Aygören-Pürsün et al. (2014) (66)

Devido às crises recorrentes de edema, o AEH gera ônus substancial para os pacientes e seus familiares e/ou cuidadores, com morbidade, mortalidade e redução da QV. Além disso, o atraso no diagnóstico, a falta de acesso a opções terapêuticas eficazes para o tratamento da doença, e o medo constante da morte por asfixia como consequência de edema laríngeo também têm impacto na QV. Adicionalmente, a frequência e imprevisibilidade das crises comprometem as incapacidade atividades diárias dos pacientes e de seus cuidadores, inclusive com comprometimento financeiro pelos custos dos tratamentos e pelo impacto negativo da doença na progressão nos estudos e carreira (44).

Um estudo com um total de 51 pacientes com AEH, acompanhados no ambulatório especializado da Faculdade de Medicina do ABC entre dezembro de 2009 e novembro de 2017, revelou que durante a investigação diagnóstica, 10 (21,7%) pacientes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos desnecessários: apendicectomia (n = 6); laparotomia exploradora (n = 2); colecistectomia (n = 1) e histerectomia (n = 1) (67). A frequência inicial de crises sintomáticas de uma ou mais por mês foi reportada em 28/41 (68,3%), uma a cada 2-3 meses em 4/41 (9,8%), uma a cada 4-6 meses em 8/41 (19,5%) e menos de uma crise por ano em 1/41 (2,4%). Um total de 30/46 (65,2%) dos pacientes necessitaram hospitalização durante as crises, dos quais 4/30 (13,3%) foram transferidos para a unidade de terapia intensiva pelo menos uma vez (67).

Outro estudo com 107 pacientes com 12 anos de idade ou mais, acompanhados entre 1989 e 2016 no Ambulatório de Imunologia do Hospital Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, revelou que cinco pacientes (5,2%) foram submetidos à laparotomia desnecessária e

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

que outros quatro (4,2%) apresentaram síncope associada à dor abdominal intensa. Vinte e três pacientes (24%) precisaram ser internados em uma unidade de terapia intensiva. Oito (8,3%) necessitaram intubação ou traqueostomia (22).

Uma coorte com 433 pacientes de 46 famílias brasileiras acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais demonstrando o cenário do atendimento médico para a AEH publicado em 2022. Somente 179 (41,3%) dos 433 que apresentavam sintomas sugestivos de AEH tiveram diagnóstico confirmado para a doença. Ao final, foram analisadas mortes de 75 indivíduos, com idade média de 49,11 no momento da morte. A causa principal das mortes foi de asfixia em 39 dos 75 (52%) pacientes. Além disso, foi avaliado o tempo do aparecimento dos sintomas e a hospitalização e morte. O tempo mediano desde o início dos sintomas até a busca por atendimento médico foi de 4 horas e em relação a morte, a mediana de tempo foi de 8 horas entre aparecimento dos sintomas e o óbito (30).

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é a percepção individual sobre o impacto de uma doença, incapacidade ou sintoma físico, psicológico, social e somático de funcionamento e bem-estar. Os pacientes com AEH devem ser avaliados quanto à atividade da doença, frequência e gravidade das crises, impacto da doença em suas atividades diárias e também QV (32). Para avaliação da QVRS, instrumentos específicos estão disponíveis, como o *Angioedema quality of life questionnaire* (AE-QoL) e o *Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults* (HAE-QoL), e instrumentos genéricos, como *Short-Form Health Survey* (SF-36) (32).

Segundo a literatura, a QVRS está prejudicada em pacientes com AEH. Um estudo com 133 pacientes entre 18 e 91 anos com AEH na Suécia de 2017 utilizou os instrumentos genérico e específico de QV. Os achados a partir da combinação dos diferentes instrumentos mostram que a dor, ansiedade, depressão, fadiga e alterações no humor são aspectos importantes do AEH. Além disso, o aumento da atividade da doença foi associado à QV prejudicada (63). Um estudo brasileiro publicado em 2013, avaliou 35 pacientes com AEH e média de idade de 40,7 anos ($\pm 16,6$ anos) acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e revelou que 90,4% deles apresentaram pontuação abaixo de 70 no SF-36, indicando baixa QV; e 9,6% tiveram pontuação igual ou superior a 70, os domínios mais afetados foram aqueles relacionados à vitalidade e características sociais (62).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Outro estudo, realizado na Colômbia no ano de 2015, teve o objetivo analisar as características clínicas e determinar o impacto da doença na QV dos pacientes com AEH, 26 membros de uma família, e estes foram avaliados com os instrumentos SF-36 e KIDSCREEN-27 para a QV em adultos e crianças/adolescentes, respectivamente. Os resultados mostram que a QV em termos de bem-estar psicológico e desempenho emocional dos pacientes de diferentes faixas etárias foi consideravelmente afetada devido aos sintomas do AEH (64). Níveis mais elevados de depressão e ansiedade foram observados em pacientes com angioedema e AEH com deficiência de C1-INH, em comparação com a população em geral. Um impacto social e econômico negativo importante foi verificado em estudos sobre a carga do AEH com deficiência de C1-INH, a doença afetou aos pacientes e cuidadores nos período das crises e também nos períodos livres da manifestação (27).

Estas evidências mostram que o AEH tem um grande impacto na QV dos pacientes, afetando de maneira relevante o aspecto psicológico. Corroborando essas evidências, um estudo estadunidense de 2014 demonstrou que o AEH está associado ao aumento da prevalência de depressão e ansiedade. Os sintomas de depressão e ansiedade foram avaliados em uma amostra de 26 participantes com diagnóstico de AEH tipo 1 ou 2, de uma coorte de 60 pacientes adultos. Os resultados sustentam que a depressão e os sintomas de ansiedade são comuns em pacientes com AEH e podem ser secundários à carga de doenças crônicas, às características fisiopatológicas associadas ou a ambos, sendo o tratamento incluindo a saúde psicossocial e mental essencial para o cuidado dos pacientes com AEH (68).

Além disso, pacientes que não são tratados adequadamente têm uma mortalidade estimada de 25% a 40% devido ao angioedema da laringe, que pode resultar em asfixia. Nos Estados Unidos, o AEH é responsável por 15.000 a 30.000 consultas em setores de emergência por ano, que muitas vezes levam à hospitalização e internação em unidades de saúde (12). No Brasil, em 2013 foi publicado um estudo de 210 pacientes do registro brasileiro de AEH, 44 (21,0%) foram hospitalizados alguma vez devido a doença, dos quais 27% estiveram em unidade de terapia intensiva. Treze pacientes (6,2%) foram submetidos à laparotomia devido à doença (25). Uma coorte brasileira com 433 pacientes atendidos num centro de referência avaliou a mortalidade por AEH revelou que o tempo de vida dos pacientes que morreram de edema de laringe foi reduzido em 20 anos em comparação com aqueles que morreram de outras causas (30).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Segundo o PCDT de 2016 (40), o tratamento das crises agudas de AEH com deficiência de C1-INH é realizado em ambiente hospitalar, com uso de plasma fresco congelado, caso exista o risco de asfixia para o paciente. Entretanto, a diretriz da ASBAI e do GEBRAEH discute que, até o momento em que foi publicada, não existiam estudos com metodologia robusta (i.e., ensaios clínicos randomizados) que demonstrassem a eficácia do plasma fresco congelado no controle de crises de AEH. Apesar da aparente eficácia, sabe-se que existe a possibilidade de piora de alguns quadros uma vez que o plasma também fornece elementos que podem aumentar os níveis de bradicinina (e.g., cininogênio e pré-caliceína de alto peso molecular). Ainda, existem os riscos de transmissão de patógenos e de reações transfusionais. Desta forma, a diretriz recomenda que o plasma fresco seja utilizado apenas em casos em que as estratégias de primeira linha estejam indisponíveis, dentre elas, o icatibanto (46).

Além disso, o plasma fresco deve ser armazenado em temperaturas entre -25°C e -18°C e é de uso exclusivo em unidades hospitalares (46), demandando que o paciente se desloque, o que pode ser um desafio em um país de dimensões continentais e vazios sanitários. Além disso, por ser um produto de hemocentros, esse recurso está disponível apenas em grandes centros, indicando uma inequidade na assistência às pessoas com AEH. Em contrapartida, o icatibanto traz maior comodidade e resolução mais rápida das crises pela administração domiciliar, além de ser mais seguro por reduzir o risco de infecções por transfusão (69). O icatibanto é um potente, específico e seletivo antagonista competitivo do receptor de bradicinina BR2 (70), aprovado pela ANVISA para o tratamento de crises agudas de AEH em pacientes adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade (69).

A possibilidade de fazer uso domiciliar deste medicamento para o tratamento das crises de AEH, além aumentar a qualidade de vida dos pacientes, possibilita o tratamento rápido das crises e por consequência a resolução mais rápida das crises (46). Estudo de mundo real de icatibanto demonstrou que crises nas quais o icatibanto foi administrado precocemente foram resolvidas mais rápido. Nesse estudo, a duração da crise foi significativamente menor em pacientes tratados <1 hora do início da crise em comparação com aqueles tratados ≥ 1 hora (6,1 horas versus 16,8 horas [$p<0,001$]). Efeitos significativos semelhantes foram observados para <2 horas versus ≥ 2 horas (7,2 horas versus 20,2 horas [$p<0,001$]) e <5 horas versus ≥ 5 horas (8,0 horas versus 23,5 horas [$p<0,001$]). O tratamento dentro de 1 hora após o início do ataque também reduziu significativamente o tempo de resolução da crise (5,8 horas versus 8,8 horas [$p<0,05$]). Os pacientes que utilizavam icatibanto em casa foram mais propensos a tratar precocemente e experimentar crises mais curtas do que aqueles tratados por um profissional de saúde (65).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Ademais, também representa uma potencial redução no uso de recursos de saúde (69). Um estudo europeu reportou que 91% dos pacientes incluídos possuíam medicação para o tratamento de crises agudas no âmbito domiciliar. A disponibilidade do medicamento para os pacientes com diferentes perfis da doença, em termos de frequência de crises, resultou em uma economia de recursos, pois apenas 23% dos pacientes do estudo procuraram serviço médico, tendo a maioria seguido para o atendimento de emergência (54%) e apenas 14% necessitado internação por mais de uma noite (66). No Brasil, esse potencial é bastante relevante em um contexto de serviços hospitalares sobrecarregados, enfatizando que o tratamento domiciliar das crises de angioedema tem potencial de otimizar os recursos de saúde, por exemplo os leitos de UTI.

O uso de icatibanto representa um grande ganho para os pacientes e é reforçado por todas as diretrizes nacionais e internacionais no tratamento dos pacientes com AEH tipos 1 e 2 (1,47,49). Neste cenário, esse dossiê reúne evidências para propor a incorporação de icatibanto para o tratamento da população de interesse no SUS.

Propõe-se a incorporação de acetato de icatibanto no tratamento de crises agudas de pacientes adultos diagnosticados com AEH com deficiência de C1-INH (tipos I e II).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

2. INFORMAÇÕES SOBRE A TECNOLOGIA - FIRAZYR® (acetato de icatibanto)

2.1. Indicação e contraindicações

O Firazyr® (acetato de icatibanto) é indicado para o tratamento sintomático de crises agudas de AEH em adultos, adolescentes e crianças acima de 2 anos de idade, com deficiência do C1-INH. A dose recomendada para adultos é uma injeção subcutânea de 30 mg e, em caso de alívio insuficiente ou recorrência dos sintomas, uma segunda injeção pode ser administrada após 6 horas (máximo de 3 injeções no período de 24 horas). Firazyr® (acetato de icatibanto) pode ser autoadministrado (em pacientes adultos) ou administrado por um cuidador (em pacientes adultos e pediátricos) apenas após treinamento em técnicas de injeção subcutânea por um profissional da saúde (69).

Firazyr® (acetato de icatibanto) é contraindicado para indivíduos com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes; e para crianças menores de 2 anos de idade (69).

2.2. Indicação proposta para incorporação

Propõe-se a incorporação de acetato de icatibanto para o tratamento de crises agudas de pacientes adultos diagnosticados com AEH com deficiência de C1-INH (tipos I e II).

2.3. Mecanismo de ação, farmacocinética e interações medicamentosas

A bradicinina, liberada pela ativação do sistema de contato, liga-se aos receptores B2 da bradicinina na superfície da célula endotelial para aumentar a permeabilidade vascular, causando o angioedema (70). Firazyr® (acetato de icatibanto) atua como antagonista competitivo do receptor de bradicinina BR2, que bloqueia a ligação da bradicinina liberada ao seu receptor (70). Este medicamento foi aprovado em 2011 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento de crises de AEH agudas em pacientes adultos (71); em 2008 pelo *European Medicines Agency* (EMA) para pacientes adultos e em 2016 para crianças e adolescentes a partir de 2 anos de idade (72).

As informações farmacocinéticas e de interações medicamentosas de icatibanto estão descritas na

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 2.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 2. Farmacocinética e interações medicamentosas do icatibanto

Parâmetro	Descrição
Absorção	- Biodisponibilidade absoluta de 97% após injeção subcutânea; - Tempo até a concentração máxima de cerca 30 minutos.
Distribuição	-Volume de distribuição de cerca de 20-25 L. - Ligação às proteínas plasmáticas de 44%.
Eliminação	- Eliminado principalmente pelo metabolismo; <10% da dose é eliminada na urina como droga inalterada. - <i>Clearance</i> de cerca de 15-20 L/h, independente da dose. - Meia-vida plasmática terminal de cerca de 1-2 horas.
Metabolismo	-Metabolizado pelas enzimas proteolíticas para metabólitos inativos que são, principalmente, excretados na urina.
Interação medicamentosa	-Não são esperadas interações medicamentosas farmacocinéticas envolvendo o sistema CYP450

Adaptado da Bula da ANVISA (69).

2.4. Comparadores

Segundo o PCDT, o tratamento das crises é realizado em ambiente hospitalar e, no caso de risco de asfixia, indica pela utilização do plasma fresco (40). Sabe-se que o tratamento hospitalar no SUS é realizado conforme diretrizes das próprias instituições, de forma que, quando o PCDT trata de tratamento hospitalar, ele tem caráter informativo e não de protocolo de tratamento, assim como as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas na oncologia (73). Ainda é relevante mencionar que o plasma fresco, assim como outros produtos de hemocentros, não está amplamente disponível aos pacientes quando necessário.

A diretriz do GEBRAEH considera que todas as crises de AEH devem ser tratadas, com exceção da crise de extremidade leve, quando se pode adotar uma postura expectante. A diretriz recomenda a utilização de icatibanto ou inibidor de C1-esterase e, no caso de indisponibilidade desses medicamentos, seja utilizado o plasma fresco. Segundo os autores, não há ensaio clínico que tenha avaliado essa opção terapêutica. Além disso, o uso do plasma pode estar associado a infecções, reações transfusionais, sobrecarga de volume, ou mesmo a piora do quadro, uma vez que além do inibidor de C1-esterase, o plasma contém os substratos nos quais o inibidor atua (46).

Dessa forma, o “melhor cuidado hospitalar” (MCH) foi considerado como o comparador adequado para icatibanto. na revisão sistemática da literatura (Seção 3) não foram impostas restrições à seleção de evidências devido ao comparador. Na Avaliação Econômica em Saúde (AES, Seção 4) e na Análise de Impacto Orçamentário (AIO, Seção 5), considerou-se a utilização do plasma fresco no braço MCH.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Não existe estudo na literatura científica que compare o icatibanto à opção atualmente mencionada pelo PCDT de AEH como possibilidade de tratamento de crises com risco de asfixia, o plasma fresco. Com o objetivo de desenvolver uma comparação indireta entre icatibanto e o plasma fresco foi realizada uma busca preliminar da literatura por ensaios clínicos randomizados que avaliassem essa modalidade de tratamento na Pubmed. É relevante ressaltar que a indicação pelo uso de plasma fresco no PCDT de AEH não é acompanhada de referências que pudessem orientar a realização da comparação indireta (40). A busca foi conduzida em 18 de agosto de 2019 e, após aplicação do filtro para ensaios clínicos, foram recuperados 60 artigos, os quais foram avaliados pelo título e resumo.

Tabela 3. Busca da literatura por ensaios clínicos randomizados de plasma fresco

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados em 18.08.2022
MedLine via PubMed	#1: ("angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR "Hereditary Angioedema"[All Fields] OR "angioedema hereditary"[All Fields] OR "C1 Inhibitor Deficiency"[All Fields] OR "Hereditary Angioedemas"[All Fields] OR ("angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR ("angioedemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields]) OR "Hereditary Angioedemas"[All Fields] OR ("angioneurotic"[All Fields] AND "edema"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields])) OR ("angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR ("angioedemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields]) OR "Hereditary Angioedemas"[All Fields] OR ("angioneurotic"[All Fields] AND "edemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields])) OR "edema hereditary angioneurotic"[All Fields] OR ("angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR ("angioedemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields]) OR "Hereditary Angioedemas"[All Fields] OR ("edemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields] AND "angioneurotic"[All Fields])) OR ("angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR ("angioedemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields]) OR "Hereditary Angioedemas"[All Fields] OR ("hereditary"[All Fields] AND "angioneurotic"[All Fields] AND "edemas"[All Fields])) OR "C1 Esterase Inhibitor Deficiency"[All Fields] OR "Hereditary Angioneurotic Edema"[All Fields]) #2: fresh frozen plasma) OR (fresh plasma)) OR (frozen plasma)) OR (plasma) #3 (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) #4: #1 AND #2 AND#3	60

Não foi identificado nenhum ensaio clínico randomizado que avaliou o uso do plasma fresco no tratamento de crises de AEH, o que é corroborado pela Diretriz da ASBAI e do GEBRAEH, de 2022

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

(46). Devido a isso, não foi possível desenvolver uma comparação indireta entre icatibanto e o plasma fresco. As seções a seguir apresentam os métodos e resultados da revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade e segurança do icatibanto no tratamento de crises de AEH com deficiência de C1-esterase.

3.1. Métodos

Para a realização da revisão sistemática, as "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde" (74) e as recomendações do *"Handbook for systematic reviews of Cochrane interventions"* (75) foram seguidas.

A elaboração da estratégia de busca e a execução da revisão foram realizadas a partir do estabelecimento da questão de pesquisa (Tabela 4).

Tabela 4. Pergunta de pesquisa no formato do acrônimo PICO-S.

Acrônimo		Definição
P	População	Pacientes adultos com crises agudas de AEH com deficiência de C1-INH
I	Intervenção	Acetato de icatibanto
C	Comparador	Qualquer tratamento ativo ou placebo
O	Desfechos	Eficácia: Desfechos críticos: • Morte; • Diminuição da evolução para crise laríngea; • Dor; • Tempo médio de início do alívio dos sintomas da crise laríngea; • Qualidade de vida. Desfechos importantes: • Tempo para alívio de sintomas (<i>Time to onset of symptom relief</i> [TOSR]); • Tempo para resolução completa dos sintomas da crise. Outros desfechos: • <i>Time to onset of primary symptom relief</i> (TOSR-P); • <i>Time to almost complete symptom relief</i> (TACSR); • <i>Time to initial symptom improvement</i> (TISI). Segurança: • Ocorrência os eventos adversos; • Eventos adversos clinicamente relevantes (grau ≥ 3).
S	Estudos	Ensaio clínico randomizado ou não randomizado, estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos (incluindo àqueles com dados de mundo real).

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

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

3.1.1. Critérios de elegibilidade

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

Estudos *in vitro* ou em modelo animal, opiniões de especialistas, relatos e séries de casos, resumos de congresso e revisões narrativas foram excluídos. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais, porém, na análise dos resultados, foram incluídos apenas estudos reportados em inglês ou português.

3.1.2. Pesquisa nas bases de dados e triagem das publicações

As buscas eletrônicas foram realizadas até 19 de agosto de 2022 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed, EMBASE, *The Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Na construção das estratégias de busca, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH ou Emtree específicos para cada base de dados relacionados a doença “Angioedema Hereditário” (MESH: *Angioedemas, Hereditary*; Emtree: '*angioneurotic edema*') e ao tratamento com icatibanto (MESH: "icatibant" [Supplementary Concept]; Emtree: '*icatibant*') (Tabela 5).

Tabela 5. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados em 19.08.2022
MedLine via PubMed	#1: ("angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR "Hereditary Angioedema"[All Fields] OR "angioedema hereditary"[All Fields] OR "C1 Inhibitor Deficiency"[All Fields] OR "Hereditary Angioedemas"[All Fields] OR ("angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR ("angioedemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields]) OR "Hereditary Angioedemas"[All Fields] OR ("angioneurotic"[All Fields] AND "edema"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields])) OR ("angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR ("angioedemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields]) OR "Hereditary Angioedemas"[All Fields] OR ("angioneurotic"[All Fields] AND "edemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields])) OR "edema hereditary angioneurotic"[All Fields] OR ("angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR ("angioedemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields]) OR "Hereditary	190

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados em 19.08.2022
	Angioedemas"[All Fields] OR ("edemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields] AND "angioneurotic"[All Fields])) OR ("angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR ("angioedemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields]) OR "Hereditary Angioedemas"[All Fields] OR ("hereditary"[All Fields] AND "angioneurotic"[All Fields] AND "edemas"[All Fields])) OR "C1 Esterase Inhibitor Deficiency"[All Fields] OR "Hereditary Angioneurotic Edema"[All Fields]) #2: "icatibant"[Supplementary Concept] OR (("d arg"[All Fields] AND (((("hyp"[All Fields] AND 3[UID]) AND "thi"[All Fields]) AND 5[UID]) AND "d tic"[All Fields]) AND 7[UID]) AND "oic"[All Fields]) AND 8[UID])) AND "bk"[All Fields]) OR "icatibant acetate"[All Fields] OR "hoe 140"[All Fields] OR "HOE140"[All Fields] OR "Firazyr"[All Fields] OR "hoechst 140"[All Fields] OR "hoe 140"[All Fields] OR "hoechst 140"[All Fields] OR "je 049"[All Fields] OR "je 049"[All Fields] OR "win 65365"[All Fields] OR ("d arg"[All Fields] AND (((("hyp"[All Fields] AND 3[UID]) AND "thi"[All Fields]) AND 5[UID]) AND "l tic"[All Fields]) AND 7[UID]) AND "oic"[All Fields]) AND 8[UID])) AND "bk"[All Fields]) OR "win 65365"[All Fields] #3: #1 AND #2	
Embase	#1: 'angioneurotic edema'/exp OR 'angioneurotic edema'/exp/mj OR 'acute circumscribed edema' OR 'acute circumscribed oedema' OR 'acute essential edema' OR 'acute essential oedema' OR 'angio oedema' OR 'angio-oedema' OR 'angioedema' OR 'angioedema, hereditary' OR 'angioedemas, hereditary' OR 'angioedematous urticaria' OR 'angioneurotic oedema' OR 'angioneurotic swelling' OR 'angioneurotic syndrome' OR 'angioneurotic urticaria' OR 'angiooedema' OR 'angiooedema, hereditary' OR 'angiooedemas, hereditary' OR 'edema, angioneurotic' OR 'edema, quincke' OR 'giant hives' OR 'giant urtica' OR 'giant urticaria' OR 'hereditary angioedema' OR 'hereditary angioedema type iii' OR 'hereditary angioedema types i and ii' OR 'hereditary angioedemas' OR 'hereditary angioneurotic edema' OR 'hereditary angioneurotic oedema' OR 'hereditary angiooedema' OR 'hereditary angiooedema type iii' OR 'hereditary angiooedema types i and ii' OR 'hereditary angiooedemas' OR 'milton urticaria' OR 'neurogenic edema' OR 'neurogenic oedema' OR 'oedema, angioneurotic' OR 'oedema, quincke' OR 'quincke edema' OR 'quincke oedema' OR 'urtica gigantea' OR 'urticaria edematosa' OR 'urticaria gigantea' OR 'urticaria oedematosa' OR 'wandering edema' OR 'wandering oedema' #2: 'icatibant'/exp/mj OR 'icatibant'/exp OR 'dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglucyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1, 2, 3, 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine' OR 'firazyr' OR 'hoe 140' OR 'hoe140' OR 'icatibant acetate' OR 'je 049' OR 'je049' OR 'shp 667' OR 'shp667' OR 'tak 667' OR 'tak667' #3: #1 AND #2 AND [embase]/lim	1236
The Cochrane Library	#1: MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees #2: 'Angioneurotic Edema, Hereditary' OR 'C1 Inhibitor Deficiency' OR 'Hereditary Angioedemas' OR 'Angioedema, Hereditary' OR 'Angioneurotic Edemas, Hereditary' OR 'C1 Esterase Inhibitor Deficiency' OR 'Hereditary	62

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados em 19.08.2022
	Angioneurotic Edemas' OR 'Edema, Hereditary Angioneurotic' OR 'Edemas, Hereditary Angioneurotic' OR 'Hereditary Angioneurotic Edema' OR 'Hereditary Angioedema' (Word variations have been searched) #3: ("hereditary angioedema"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4: #1 OR #2 OR #3 (Word variations have been searched) #5: icatibant OR firazyr OR 'icatibant acetate' OR 'HOE 140' OR 'JE 049' (Word variations have been searched) #6: ("icatibant"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #7: (firazyr):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8: (icatibant acetate):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9: (HOE 140):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10: (JE 049):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #11: #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 (Word variations have been searched) #12: #5 OR #11 (Word variations have been searched) #13: #4 AND #12 (Word variations have been searched)	
Lilacs	("icatibant" OR "icatibant acetate" OR "firazyr")	12

3.1.3. Seleção dos estudos

Os estudos recuperados das bases de dados foram agrupados no software EndNote® para eliminar as duplicatas. Em seguida, as referências foram adicionadas ao Rayyan® (76) para a seleção dos estudos elegíveis para avaliação de título e resumo. Em seguida, os estudos foram analisados de acordo com os textos completos. Ambas as etapas foram revisadas por dois revisores independentes e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor.

3.1.4. Certeza da evidência A avaliação da certeza do conjunto das evidências para os desfechos primários e secundários pré-estabelecidos foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (77).

3.1.5. Qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada segundo as diretrizes do Ministério da Saúde (74). Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados utilizando a ferramenta *Risk of Bias* versão 2.0 (RoB 2.0) (78) e os estudos observacionais pela ferramenta *Risk Of Bias In Non-*

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) (79), que tem sido recomendada pelos técnicos da Conitec e que é mais rigorosa que a ferramenta New-Castle-Otawa, recomendada pelas Diretrizes de Parecer Técnicos-Científico do Ministério da Saúde para estudos observacionais (74).

3.1.6. Síntese dos resultados

A avaliação dos desfechos foi realizada de acordo com a classificação sugerida pela iniciativa GRADE para desfechos Críticos e Importantes (Tabela 6). Os resultados foram sintetizados de acordo com o desenho do estudo e agrupados conforme os desfechos apresentados.

Tabela 6. Desfechos avaliados na revisão sistemática.

Desfechos	Eficácia/ Efetividade	Segurança
Primários (Críticos)	• Morte; • Diminuição da evolução para crise laríngea; • Dor; • Tempo médio de início do alívio dos sintomas da crise laríngea; • Qualidade de vida.	• Ocorrência os eventos adversos; • Eventos adversos clinicamente relevantes (grau ≥ 3)
Secundários (Importantes)	• Tempo para alívio de sintomas (<i>Time to onset of symptom relief</i> [TOSR]); • Tempo para resolução completa dos sintomas da crise. Outros desfechos: • <i>Time to onset of primary symptom relief (TOSR-P)</i>; • <i>Time to almost complete symptom relief (TACSR)</i>; • <i>Time to initial symptom improvement (TISI)</i>.	

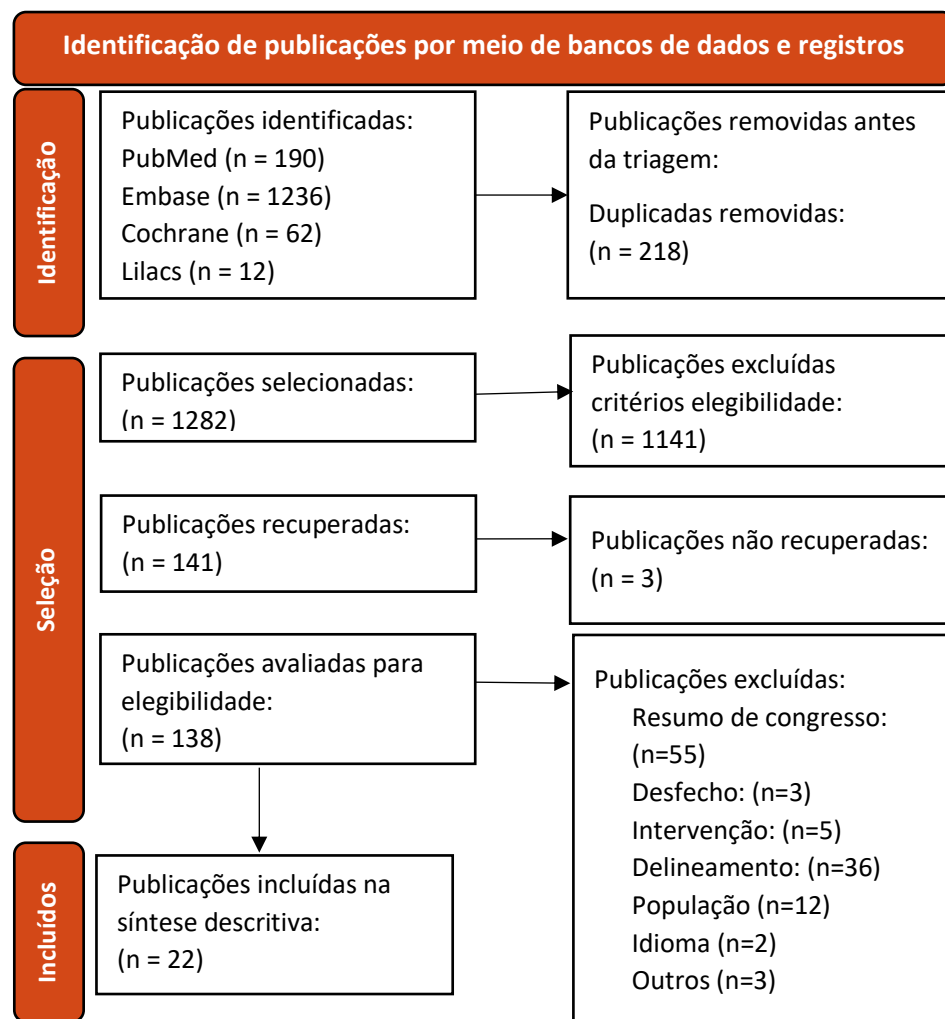
3.2. Resultados

Por meio de buscas em bases de dados eletrônicas foram encontradas 1500 publicações, das quais 218 eram duplicatas. Em seguida, 1282 referências foram triadas por títulos e resumos, de acordo com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Destas, 138 foram para a fase de leitura completa, das quais 22 publicações foram incluídas (Figura 6). A lista dos estudos excluídos e o motivo de exclusão se encontra no material suplementar. Os resumos dos estudos bem como dos resultados se encontram nas Tabela 7 e Tabela 8, respectivamente.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 6. Fluxograma Prisma de seleção dos estudos na revisão sistemática



CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 7. Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura

Autor, ano	Título	Tipo de estudo	População	Intervenção (n)	Comparadores (n)	Tempo de seguimento
Cicardi et al., 2010 (80)	"Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema"	Ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, de fase 3 FAST-1 e FAST-2	Pacientes ≥ 18 anos com diagnóstico de AEH tipo I e II FAST-1: N=56 FAST-2: N=74	Icatibanto 30mg subcutâneo FAST-1 (n = 27) FAST-2 (n=36)	FAST-1: Placebo (n = 29) FAST-2: ácido tranexâmico (n = 38)	5d (fase controlada) 24 semanas (extensão)
Lumry et al., 2011 (81)	"Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B ₂ receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial"	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, placebo controlado, fase 3 (FAST-3)	Pacientes ≥ 18 anos com diagnóstico de AEH tipo I e II N=98	Icatibanto 30mg subcutâneo crises não laringeas (n = 43) crises laringeas leves a moderada (n = 3) crises laringeas graves (n=5)	Placebo crises não laringeas (n = 41) crises laringeas leve a moderadas (n = 2)	14d (fase controlada) 24 semanas (extensão) Julho/2009 - outubro/2010
Bas Murat, 2012 (82)	"Icatibant in the treatment of acute HAE during the FAST-3 trial"					
Baş et al., 2013 (83)	"Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study"	Relato dos dados da fase de extensão aberta (OLE) do FAST-2	Pacientes ≥ 18 anos com diagnóstico de AEH tipo I e II N= 54	Icatibanto 30mg subcutâneo	Sem braço comparador	24 semanas
Malbrán et al., 2014 (84)	"Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial"	Relato dos dados da fase de extensão aberta (OLE) do FAST-1	Pacientes ≥ 18 anos com diagnóstico de AEH tipo I e II N=72	Icatibanto 30mg subcutâneo	Sem braço comparador	24 semanas
Lumry et al., 2015 (85)	"Icatibant for Multiple Hereditary Angioedema Attacks across the	Análise exploratória do ensaio clínico randomizado FAST-3 (dados das fases controlada e aberta)	Pacientes ≥ 18 anos com	Icatibanto 30 mg subcutâneo Fase controlada (n = 51)	Placebo (n=47)	3 anos Julho/2009 - julho/2012

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

Autor, ano	Título	Tipo de estudo	População	Intervenção (n)	Comparadores (n)	Tempo de seguimento
	Controlled and Open-Label Extension Phases of FAST-3"		diagnóstico de AEH tipo I e II Fase controlada (n = 98) Fase aberta (n=82)	Fase aberta (n=82)		
Longhurst et al., 2018 (86)	"Real-world outcomes in hereditary angioedema: first experience from the Icatibant Outcome Survey in the United Kingdom"	análise retrospectiva de dados do Icatibant Outcome Survey (IOS) , um estudo observacional internacional prospectivo que monitora a segurança e a eficácia do icatibanto	Pacientes com AEH tipo I e II do IOS N= 652	Icatibanto subcutâneo Comparou dados de 3 centros especializados do Reino Unido com dados agrupados do IOS de 10 países (48 centros) Reino Unido (n = 73) Demais localidades (n = 579)	Sem outro tratamento como comparador	6 anos (Março/2010 – Julho/2016)
Longhurst et al., 2016 (87)	"The Icatibant Outcome Survey: treatment of laryngeal angioedema attacks"	Análise retrospectiva de dados do Icatibant Outcome Survey (IOS)	Pacientes com AEH tipo I/II do IOS com crises laríngeas N=42	Icatibanto Subcutâneo Comparou dados do icatibanto administrado por profissional vs. autoadministrado Autoadministração (62,3%) Administração por profissional de saúde (37,7%)	Sem outro tratamento como comparador	5,5 anos (Setembro/2008 - maio/2013)
Longhurst et al., 2015 (88)	"Analysis of characteristics associated with reinjection of icatibant: Results from the icatibant outcome survey"	Análise <i>post hoc</i> da reinjeção de icatibanto em um cenário do mundo real usando dados do Icatibant Outcome Survey (IOS) Análise retrospectiva descritiva	Pacientes com crises de AEH tipo I e II N=170	Icatibanto Subcutâneo Uma injeção (81,0%) Duas injeções (10,3%) Três injeções (0,6%)	Sem outro tratamento como comparador	4,8 anos (Fevereiro/2008 - dezembro/2012)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Autor, ano	Título	Tipo de estudo	População	Intervenção (n)	Comparadores (n)	Tempo de seguimento
Maurer et al., 2019 (89)	“Management of patients with hereditary angioedema in Germany: comparison with other countries in the Icatibant Outcome Survey”	Análise descritiva, retrospectiva e comparativa de dados do Icatibant Outcome Survey (IOS)	Pacientes com HAE-C1-INH do IOS (n=685)	Icatibanto Subcutâneo Comparou dados da Alemanha aos de outros 11 países Alemanha (n = 93) Demais países (n = 592)	Sem outro tratamento como comparador	7,5 anos (Julho/2009 - janeiro/2017)
Maurer et al., 2014 (90)	“Treatment of hereditary angioedema with icatibant: efficacy in clinical trials versus effectiveness in the real-world setting”	Análise <i>post hoc</i> entre o tratamento de crises de AEH tipo I ou II em pacientes que receberam icatibant no mundo real (IOS) versus no ambiente controlado (FAST-3)	Pacientes com AEH tipo I e II N = 145	Icatibanto Subcutâneo IOS: n=102 FAST-3: n=43	Sem outro tratamento como comparador	IOS: 3,5 anos (Julho/2009 - Março/2013) FAST-3: 14d (fase controlada)
Maurer et al., 2013 (65)	“Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment”	Análise descritiva, retrospectiva e comparativa de dados do Icatibant Outcome Survey (IOS)	Pacientes com AEH tipo I e II N=136	Icatibanto Subcutâneo Dados sobre tempos e resultados do tratamento com icatibanto foram analisados	Sem outro tratamento como comparador	2,5 anos (Julho/2009 - fevereiro/2012)
Bygum et al., 2019 (91)	“Elderly versus younger patients with hereditary angioedema type I/II: patient characteristics and safety analysis from the Icatibant Outcome Survey”	Análise descritiva de dados do Icatibant Outcome Survey (IOS)	Pacientes com AEH C1-INH tipo I/II N=872	Icatibanto Subcutâneo Comparou pacientes mais jovens (idade < 65 anos) versus idosos (idade ≥ 65 anos) ≥ 65 anos (n= 100) < 65 anos (n = 772)	Sem outro tratamento como comparador	8,8 anos (Julho/2009 - Fevereiro/2018)
Toubi et al., 2018 (92)	“Icatibant Outcome Survey in Patients with Hereditary Angioedema: Experience in Israel Compared with Other Countries”	Análise retrospectiva de dados do Icatibant Outcome Survey (IOS)	Pacientes com C1-INH-HAE N = 652	Icatibanto Subcutâneo Comparou dados demográficos e padrões de tratamento com	Sem outro tratamento como comparador	7 anos (Julho/2009 - Julho/2016)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Autor, ano	Título	Tipo de estudo	População	Intervenção (n)	Comparadores (n)	Tempo de seguimento
				icatibanto em Israel vs. outros países Israel: n=58 Outros países: n=594		
Caballero et al., 2017 (93)	"The Icatibant Outcome Survey: experience of hereditary angioedema management from six European countries."	Análise retrospectiva de dados do Icatibant Outcome Survey (IOS)	Pacientes com C1-INH-HAE n=481	Icatibanto Subcutâneo Comparou dados de seis países europeus: Alemanha, Áustria (Austria-Alemanha n=95), Espanha (n=81), França (n=194), Itália (n=60) e Reino Unido (n=51)	Sem outro tratamento como comparador	5 anos (julho/2009 a abril/2015)
Rojas et al., 2015 (94)	"Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. Vol. 167, International archives of allergy and immunology"	Análise retrospectiva de dados do Icatibant Outcome Survey (IOS)	Pacientes com AEH tipo I/II N=170	Icatibanto Subcutâneo comparou a eficácia e a segurança do icatibanto administrado no serviço vs. auto-administrado usando dados do mundo real coletados do IOS Auto-administração (68,5%) Administração no serviço (31,5%)	Sem outro tratamento como comparador	4 anos (Fevereiro/2008 - Dezembro/2012)
Grumach et al, 2021 (95)	"Icatibant use in Brazilian patients with hereditary angioedema (HAE) type 1 or 2 and HAE with normal C1-INH levels: findings from the Icatibant Outcome Survey Registry Study"	Análise retrospectiva de dados do Icatibant Outcome Survey (IOS)	Pacientes brasileiros com AEH-1/2 e AEH nC1-INH participantes no IOS N = 42	Icatibanto Subcutâneo AEH-1/2 (n = 26) AEH nC1-INH (n = 16)	Sem tratamento comparador	4,5 anos

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Autor, ano	Título	Tipo de estudo	População	Intervenção (n)	Comparadores (n)	Tempo de seguimento
Zanichelli et al, 2017 (96)	"Long-term safety of icatibant treatment of patients with angioedema in real-world clinical practice"	Análise retrospectiva de dados do Icatibant Outcome Survey (IOS)	Pacientes que estavam recebendo ou eram candidatos ao uso de icatibant N= 557	Icatibanto subcutâneo	Sem tratamento comparador	4,8 anos (Julho/2009 - fevereiro/2015)
Maurer et al, 2022 (97)	"The Icatibant Outcome Survey: 10 years of experience with icatibant for patients with hereditary angioedema"	Análise retrospectiva de dados do Icatibant Outcome Survey (IOS)	Pacientes com AEH-1/2 participantes no IOS N= 549	Icatibanto subcutâneo	Sem tratamento comparador	10 anos (Julho/2009–Março/2019)
Zanichelli et al., 2015 (98)	"Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency"	Estudo observacional prospectivo unicêntrico (Milão)	Pacientes com diagnóstico de C1-INH-HAE N=227	Icatibanto subcutâneo	pdC1-INH, ácido tranexâmico e não tratar	4,5 anos (janeiro/2009 - agosto/2014)
Federici et al., 2018 (99)	"Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients"	Coorte prospectiva de pacientes italianos com angioedema hereditário devido a deficiência de inibidor de C1 complementar (C1-INH-HAE)	Pacientes com diagnóstico comprovado de C1-INH-HAE N=167	Icatibanto subcutâneo	C1-INH derivado de plasma (pdC1-INH) ou cuidados de suporte	1 ano
Campos et al., 2014 (100)	"Icatibant, an inhibitor of bradykinin receptor 2, for hereditary angioedema attacks: prospective experimental single-cohort study."	Estudo prospectivo experimental de coorte única sobre a eficácia e segurança do icatibanto para pacientes com AEH	Pacientes com diagnóstico confirmado de AEH N=20	Icatibanto subcutâneo	Sem grupos controle	7 meses (Agosto/2011 - Fevereiro/2012)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 8. Resumo dos resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática

ESTUDOS	CRÍTICOS		DESFECHOS					
	Ocorrência de EA	Tempo médio de início do alívio dos sintomas da crise laríngea	Tempo para alívio de sintomas (<i>Time to onset of symptom relief</i> [TOSR])	Tempo para resolução completa dos sintomas da crise	<i>Time to onset of primary symptom relief</i> (TOSR-P)	<i>Time to almost complete symptom relief</i> (TACSR)	<i>Time to initial symptom improvement</i> (TISI)	Outros
Cicardi et al., 2010 (80) ECR fase III FAST-1 e FAST-2	FAST-1: 44% icatibanto vs. 66% placebo EA grave: 0 icatibanto vs. 0 placebo FAST-2: 53% icatibanto vs. 42% ácido tranexâmico EA grave: 11% icatibanto vs. 3% ácido tranexâmico	-	FAST-1: 2.5h icatibanto vs 4.6h placebo; p=0.14 FAST-2: 2.0h icatibanto vs 12.0h ácido tranexâmico; p<0.001	FAST-1: 8,5h icatibanto vs 19,4h placebo; p=0,08	FAST-1: 0,8 icatibanto vs. 16,9 placebo; p<0,001	FAST-2: 10,0h icatibanto vs. 51,0h ácido tranexâmico; p<0,001	FAST-2: 0,8 icatibanto vs. 7,9h ácido tranexâmico; p<0,001	-
Lumry et al., 2011 (81) ECR fase III FAST-3	41% icatibanto vs 52% placebo EA grave: 0% icatibanto vs. 6,5% placebo	2,5h icatibanto (fase controlada) e 2,3h (fase aberta)	2,0h icatibanto vs 8,0h placebo; P<0,001	-	1,5h icatibanto vs 18,5h placebo; P<0,001	8,0h icatibanto vs 36,0h placebo; P=0,012	0,8h icatibanto vs 3,5h placebo; P<0,001	≥50% redução gravidade dos sintomas: 2,0h icatibanto vs 19,8h placebo; p<0,001
Bas, Murat, 2012 (82) ECR fase III FAST-3	58.7% icatibanto vs. 47.8% placebo; p=0.403	2.5h icatibanto vs. 3.2h placebo				6.0h icatibanto vs. 4.0h placebo	1.0h icatibanto vs. 2.1h placebo	Início do alívio para um único sintoma primário: 2.5h

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

ESTUDOS	CRÍTICOS				DESFECHOS			
	Ocorrência de EA	Tempo médio de início do alívio dos sintomas da crise laríngea	Tempo para alívio de sintomas (<i>Time to onset of symptom relief</i> [TOSR])	Tempo para resolução completa dos sintomas da crise	<i>Time to onset of primary symptom relief</i> (TOSR-P)	<i>Time to almost complete symptom relief</i> (TACSR)	<i>Time to initial symptom improvement</i> (TISI)	Outros
	EA grave: 0 icatibanto vs. 6.5% placebo; p=0.242							icatibanto vs. 2.7h placebo
Baş et al., 2013 (83) Extensão aberta FAST-2	66,7% EA graves: 18,5%	-	Crises cutânea: 2.0h Crise laríngea: 2.5 h	-	Crises cutâneas: 2,5 – 2,9h Crises abdominais: 1,0 – 2,7h	Crises cutâneas: 1,5 – 2,4h Crises abdominais: 0,5 – 1,1h	-	-
Malbrán et al., 2014 (84) Extensão aberta FAST-1	81,9% EA graves: 4,2%	0,3–1,2 h	Crises cutâneas ou abdominais: 1,0– 2,0h	-	Crises cutâneas ou abdominais: 2h (IC95%: 1,5h – 2,7h)	Crises cutâneas ou abdominais: 4,7h – 55,0h	Crise laríngea: 0,1h – 5,3h	Redução gravidade dos sintomas de cutâneas ou abdominais: 0,4h - 0,8h
Lumry et al., 2015 (85) Análise exploratória FAST-3	39,8% EA grave: 0%	1.0h–2.0h	Geral: 1.9–2.1 1 a 5 crises: 0,5- 0,8h		1 a 5 crises: 1.5h– 2.0h	1 a 5 crises: 3.5– 19.7 h		
Longhurst et al., 2018 (86) Observacional Análise retrospectiva do IOS	-	-	-	Reino Unido: 6,0h (IIQ: 1,3 – 14,0) Demais países: 5,8h (IIQ: 2,0 – 14,1); p=0,2774	-	-	-	-
Longhurst et al., 2016 (87) Observacional Análise retrospectiva do IOS	-	-	-	6,0h (IIQ: 2,0 – 21,0)	-	-	-	-

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

ESTUDOS	DESFECHOS							
	CRÍTICOS	IMPORTANTES						
	Ocorrência de EA	Tempo médio de início do alívio dos sintomas da crise laríngea	Tempo para alívio de sintomas (<i>Time to onset of symptom relief</i> [TOSR])	Tempo para resolução completa dos sintomas da crise	<i>Time to onset of primary symptom relief</i> (TOSR-P)	<i>Time to almost complete symptom relief</i> (TACSR)	<i>Time to initial symptom improvement</i> (TISI)	Outros
Longhurst et al., 2015 (88) Observacional Análise retrospectiva do IOS	14 EA grave: 1	-	-	1 injeção: 2,5h (IIQ: 1,0 – 7,3) 2 injeções: 10,6h (IIQ: 7,3 a 17,5); p<0,001	-	-	-	-
Maurer et al., 2019 (89) Observacional Análise retrospectiva do IOS	-	-	-	Alemanha: 3h (IIQ: 1,0-8,5) Demais países: 7,0 (IIQ: 2,5-20,5); p<0,001	-	-	-	-
Maurer et al., 2014 (90) Observacional Análise <i>post hoc</i> entre IOS e FAST-3	-	-	-	3,5h vs. 8,0h, p<0,001	-	-	-	-
Maurer et al., 2013 (65) Observacional Análise retrospectiva do IOS	-	-	-	1,7h (crise tratada em 1h) vs 6h (crises tratadas após 1h), p=0.033	-	-	-	-
Bygum et al., 2019 (91) Observacional	Idosos 2,0% vs 2,7% jovens EA grave: 0 idosos vs. 3 jovens	-	-	-	-	-	-	-

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

ESTUDOS	DESFECHOS							
	CRÍTICOS	IMPORTANTES						
	Ocorrência de EA	Tempo médio de início do alívio dos sintomas da crise laríngea	Tempo para alívio de sintomas (<i>Time to onset of symptom relief</i> [TOSR])	Tempo para resolução completa dos sintomas da crise	<i>Time to onset of primary symptom relief</i> (TOSR-P)	<i>Time to almost complete symptom relief</i> (TACSR)	<i>Time to initial symptom improvement</i> (TISI)	Outros
Análise retrospectiva do IOS								
Toubi et al., 2018 (92) Observacional Análise retrospectiva do IOS	-	-	-	5,0 vs 9,0; p=0,006	-	-	-	-
Caballero et al., 2017 (93) Observacional Análise retrospectiva do IOS		-	-	6,5h (IIQ: 3 – 12); p<0,001	-	-	-	-
Rojas et al., 2015 (94) Observacional Análise retrospectiva do IOS	38 EA grave: 13	-	-	Auto-administração: 3,4h (IIQ: 1,0-9,5) Profissional de saúde: 3,5h (IIQ: 1,0-9,0)	-	-	-	-
Grumach et al., 2021 (95) Observacional Análise retrospectiva do IOS	83 leve (66,3%) moderado (13,3%) não grave (75,9%)	-	HAE nC1-INH (n=52): 1,0h [0-88,0] vs. HAE-1/2 (n=142): 5,5h [0-96,0]	HAE nC1-INH: 9,8h [18,7] vs. HAE-1/2: 19,6h [24,0]; p = 0,0174	-	-	-	-
Zanichelli et al., 2017 (96)	341 (21,4%) EA grave: 143	-	-	-	-	-	-	-

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

ESTUDOS	DESFECHOS							
	CRÍTICOS	IMPORTANTES						
	Ocorrência de EA	Tempo médio de início do alívio dos sintomas da crise laríngea	Tempo para alívio de sintomas (<i>Time to onset of symptom relief</i> [TOSR])	Tempo para resolução completa dos sintomas da crise	<i>Time to onset of primary symptom relief</i> (TOSR-P)	<i>Time to almost complete symptom relief</i> (TACSR)	<i>Time to initial symptom improvement</i> (TISI)	Outros
Observacional Análise retrospectiva do IOS	(10,6%)							
Maurer et al., 2022 (97) Observacional Análise retrospectiva do IOS	75 (3,9%) EA grave: 2 (0,3%)	-	Mediana: 6h	-	-	-	-	Tempo para tratamento: <1 h; n = 109; 640 crises ≥1 h; n = 160; 1053 crises
Zanichelli et al., 2015 (98) Observacional prospectivo unicêntrico	-	-	-	5,5h icatibanto vs. 8h pdC1-INH, p<0,001	-	-	-	Duração das crises: 5h (tratadas em 2h) vs. 11h (tratadas após 4h)
Federici et al., 2018 (99) Coorte prospectiva	-	-	-	4h (3,5-5,0) icatibanto vs. 7,5h (7,0-8,5) pdC1-INH	-	-	-	-
Campos et al., 2014 (100) Coorte prospectiva sem braço comparador	-	-	20-30min: 33,4% 5-10min: 20,8% 10-20min: 20,8% 30-60min: 20,8% 2h: 4,3%	-	-	-	-	-

IC: intervalo de Confiança; DP: desvio-padrão;

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

3.2.1. Descrição dos estudos selecionados

3.2.1.1. Ensaio Clínicos Randomizados

Os estudos FAST-1, FAST-2 e FAST-3 foram desenvolvidos para avaliar a eficácia e segurança de acetato de icatibanto vs placebo (FAST-1 e FAST-3) e ácido tranexâmico (FAST-2) no tratamento de crises agudas (cutâneas ou abdominais) de AEH com deficiência do inibidor de C1 esterase em pacientes adultos. Os três estudos estabeleceram os mesmos critérios de elegibilidade: idade ≥ 18 anos e diagnóstico de AEH tipo I (deficiência quantitativa do inibidor de C1 esterase) ou tipo II (deficiência funcional do inibidor de C1 esterase).

Todos eram ensaios clínicos randomizados de fase III, duplo-cegos, controlados, prospectivos e multicêntricos. Além disso, os três estudos foram compostos por uma fase controlada e uma fase de extensão aberta. Nesta, todas as crises graves o suficiente para receber tratamento foram tratadas inicialmente com uma injeção subcutânea de icatibanto (30 mg) nos três estudos. O limite de 3 injeções adicionais (com no mínimo 6h de intervalo) foi permitido nos casos de piora (ou ausência de melhora na extensão do FAST-3) dos sintomas em até 48 horas. O uso de medicamentos de resgate, aqueles considerados pelo investigador como necessários para aliviar imediatamente os sintomas da crise de AEH atual, foi permitido.

A seguir serão descritos mais detalhes de cada um dos estudos.

3.2.1.2.1. FAST-1

Fase controlada

Neste estudo, na fase controlada, os pacientes com crises cutâneas ou abdominais de AEH foram randomizados (1:1) para receber 30 mg de acetato de icatibanto subcutâneo (n=27) ou placebo (n=29). O desfecho primário avaliado foi o tempo mediano para alívio clinicamente significativo do sintoma índice, que poderia ser inchaço cutâneo, dor cutânea ou dor abdominal. Para cada paciente, um desses foi definido como o sintoma índice. A diminuição da gravidade necessária para atingir o desfecho primário foi estabelecida 30% e deveria ser mantida em pelo menos 3 avaliações consecutivas. Os sintomas foram avaliados por meio de uma escala visual-analógica (VAS) pelos próprios pacientes de forma seriada nas primeiras horas após a infusão, nos 5 dias posteriores ou até que os sintomas diminuíssem (80).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Os desfechos secundários incluíram: i) os tempos medianos para a melhora do primeiro sintoma, de acordo com o paciente e com o investigador; ii) o tempo mediano para o alívio quase completo dos sintomas, definido como o tempo em que o escore VAS ia de 0 a 10 mm por pelo menos três medições consecutivas para todos os sintomas; e iii) a proporção de pacientes que alcançaram o tempo mediano para o alívio clinicamente significativo do sintoma índice em até 4 horas após o início tratamento (80).

O perfil de segurança foi avaliado pela notificação de eventos adversos, com documentação de tolerabilidade local (como: reações no local da injeção).

O tempo mediano para alívio clinicamente significativo do sintoma índice foi menor com icatibanto comparado com placebo (2,5 horas vs. 4,6 horas, respectivamente; $p = 0,14$). Já o tempo mediano para alívio quase completo dos sintomas foi de 8,5 horas com icatibanto vs. 19,4 horas com placebo, apesar do resultado não ter alcançado significância estatística ($P = 0,08$). A porcentagem de pacientes que apresentou alívio clinicamente significativo do sintoma índice em até 4 horas após o início do tratamento foi de 67% no grupo icatibanto, comparado com 46% no grupo placebo ($p = 0,18$). O tempo mediano para melhora inicial do primeiro sintoma foi significativamente menor com icatibanto comparado com placebo, tanto quando avaliado pelo paciente (0,8 vs. 16,9 horas, $p < 0,001$) quanto quando avaliado pelo investigador (1,0 vs. 5,7 horas, $p < 0,001$). Dentre os pacientes com sintomas laríngeos, o tempo mediano para melhora inicial, de 0,6 horas com icatibanto (80).

Conforme relatado pelo investigador, entre os pacientes com sintomas laríngeos que receberam icatibanto, 7 dos 8 não apresentaram sintomas 4 horas após a administração de icatibanto; o paciente apresentou sintomas leves em 4 horas (80).

Os eventos adversos (EAs) mais comuns foram angioedemas recorrentes ou piora do angioedema. As reações no local da injeção foram relatadas pela maioria dos pacientes, e nos dois grupos. Nenhum evento adverso grave foi relatado. A Tabela 9 resume o perfil de segurança da fase controlada(80).

Tabela 9. Eventos adversos na população de segurança na fase controlada do estudo FAST-1

EAs – n (%)	FAST-1	
	Icatibanto (n=27)	Placebo (n=29)
Qualquer EA	12 (44)	19 (66)
EA relacionado ao medicamento*	4 (15)	1 (3)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

EAs sério	0	0
Reação no local da injeção	26 (96)	8 (28)

*Os eventos adversos (EAs) relacionados ao medicamento nos grupos de icatibanto foram os seguintes: dor no local da injeção em um paciente, resultados anormais em um teste de função hepática em um paciente, tontura em um paciente e congestão nasal em um paciente.

Fase de extensão aberta

Após o tratamento da crise elegível (cutânea ou abdominal), qualquer paciente que apresentasse uma nova crise, de gravidade suficiente para justificar tratamento, foi incluído em uma fase de extensão aberta (OLE) para receber acetato de icatibanto (30 mg), inclusive em casos de crises laringeas potencialmente fatais. Esta fase teve por objetivo avaliar a eficácia e a segurança da exposição repetida ao icatibanto em adultos com múltiplas crises de AEH (84).

Setenta e dois pacientes receberam icatibanto para tratar 340 crises, sendo 52 pacientes da fase controlada e 20 pacientes que entraram diretamente na fase aberta. Dos 72 pacientes, 42 foram tratados para 118 edemas cutâneos, 46 pacientes receberam tratamento para 184 crises abdominais, 19 foram tratados para 37 crises laringeas e 1 teve uma crise sem classificação. Trinta e cinco pacientes descontinuaram o estudo durante a fase OLE. Análises *post-hoc* incluíram 26 pacientes com pelo menos cinco crises tratadas com icatibanto, sendo 12 com pelo menos 10 crises tratadas e 5 com pelo menos 15 crises tratadas(84).

O desfecho primário avaliado foi o tempo até o início do alívio dos sintomas, conforme avaliado pela escala visual analógica (VAS) com base em um único sintoma. Outras medidas de eficácia foram: tempo para alívio quase completo dos sintomas, avaliação global dos investigadores e tempo relatado pelo paciente para a melhora inicial dos sintomas. Para os sintomas laringeos, foram considerados: o tempo avaliado pelo paciente para melhora inicial dos sintomas, mudança no escore de gravidade dos sintomas avaliado pelo investigador e avaliação da gravidade global da crise pelo investigador. Como desfechos de segurança, foram mensurados EA e reações no local da aplicação (84).

O tempo mediano para início do alívio do sintoma índice em crises cutâneas e/ou abdominais variou entre 1,0 e 2,0 horas e o tempo mediano para alívio quase completo dos sintomas variou entre 4,7 e 55,0 h. Entre os pacientes com pelo menos 5 crises tratadas entre a fase controlada e a de extensão aberta, o tempo mediano para início do alívio do sintoma índice foi de 2,0 horas [intervalo de confiança [IC95%]: 1,5 a 2,7]) (84).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

A avaliação global dos investigadores demonstrou melhora na gravidade dos sintomas para crises cutâneas e abdominais em até 4 horas, independentemente da gravidade da crise no pré-tratamento. Por sua vez, os pacientes relataram rápida redução na gravidade dos sintomas para a maioria das crises após uso de icatibanto, com tempo mediano para a melhora inicial do sintoma de 0,4 a 0,8 horas (84).

Com relação às crises laringeas, 19 pacientes trataram 37 crises laringeas com icatibanto sem a necessidade de intubação, sendo que o tempo avaliado pelo paciente para melhora inicial do sintoma variou de 0,1 a 5,3 horas. A avaliação global do investigador mostrou rápida melhora na gravidade dos sintomas dentro de 4 horas após a dose e 24 horas após o tratamento todos os sintomas laringeos foram relatados como leves ou ausentes (84).

Cinquenta e nove dos 72 pacientes (81,9%) relataram 236 EAs, sendo a maioria de gravidade leve a moderada. Crises de AEH (piora da crise atual ou uma nova crise) foram os EAs mais comumente relatados (23 pacientes, 31,9%), dos quais 49% foram abdominais, 37% cutâneos e 14% laringeos. Quatro EAs graves foram relacionados ao medicamento [dor de cabeça (n = 3) em um paciente e crise de AEH (n = 1) em outro paciente]. No geral, 31 EAs relacionados ao medicamento foram observados em 16 pacientes (22,2%), sendo os mais frequentes dor no local da injeção e dor de cabeça [cinco pacientes (6,9%) cada]. EAs graves não relacionados ao medicamento também foram relatados em 4,2% pacientes: dois episódios de pancreatite em um paciente, uma crise de AEH grave (13 h após a injeção de icatibanto) em um paciente e dor torácica intensa em um paciente (84).

Reações no local da aplicação foram relatadas em 70 (97,2%) pacientes, todos experimentaram eritema e a maioria inchaço [66 pacientes (91,7%)]. Estas foram de gravidade leve a moderada e resolveram-se espontaneamente. Detalhes encontram-se na Tabela 10

Tabela 10. Eventos adversos na população de segurança na fase de extensão aberta do estudo FAST-1

FAST-1	
EAs – n (%)	Acetato de icatibanto (n=72)
Qualquer EA	59 (81,9)
EA relacionado ao medicamento	16 (22,2)
EAs sérios	4 (4,2)
Reações no local da injeção	70 (97,2)

Nota: EAs: eventos adversos; NR: não reportado.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

3.2.1.2.2. FAST-2

Fase controlada

Neste estudo, os pacientes foram randomizados (1:1) para receber 30 mg de acetato de icatibanto subcutâneo ou 3g/dia de ácido tranexâmico oral por 2 dias. O estudo foi *double-dummy* e os pacientes receberam doses do tratamento oral (ácido tranexâmico ou placebo) nos dias 1 e 2. O desfecho primário avaliado também foi o tempo mediano para alívio clinicamente significativo dos sintomas, os quais foram avaliados pelos pacientes por meio da escala visual-analógica (VAS). O alívio clinicamente significativo dos sintomas foi definido como uma diminuição mínima na pontuação na VAS de 20 a 30 mm, dependendo da gravidade inicial. Essa redução mínima precisava ser mantida em três avaliações consecutivas(80).

Os desfechos secundários incluíram: i) o tempo medianos para a melhora do primeiro sintoma, de acordo com o paciente e com o investigador; ii) o tempo mediano para o alívio quase completo dos sintomas, definido como o tempo em que o escore VAS ia de 0 a 10 mm por pelo menos três medições consecutivas para todos os sintomas; e iii) a proporção de pacientes que alcançaram o tempo mediano para o alívio clinicamente significativo do sintoma índice em até 4 horas após o início tratamento (80).

O perfil de segurança foi avaliado pela notificação de eventos adversos, com documentação de tolerabilidade local (como: reações no local da injeção).

O tempo mediano para o alívio clinicamente significativo do sintoma índice foi significativamente menor com icatibanto (2,0 horas versus 12,0 horas com ácido tranexâmico; $p < 0,001$). De igual forma, ocorreu com o tempo mediano para alívio quase completo dos sintomas, significativamente menor com icatibanto (10,0 horas com icatibanto versus 51,0 horas com ácido tranexâmico ($P < 0,001$). Uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo icatibanto alcançou alívio clinicamente significativo do sintoma índice em até 4 horas após o início do tratamento (80% vs 31% com ácido tranexâmico; $p < 0,001$). O tempo mediano para melhora inicial do sintoma foi significativamente menor com icatibanto no FAST-2, comparado com o ácido tranexâmico (avaliado pelo paciente: 0,8 vs. 7,9 horas, $p < 0,001$; avaliado pelo investigador: 1,5 vs. 6,9 horas, $p < 0,001$). Os pacientes com sintomas laríngeos reportaram o tempo mediano para melhora inicial, de 1,0 hora com icatibanto (80).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Conforme relatado pelo investigador, entre os pacientes com sintomas laríngeos que receberam icatibanto, 2 dos 3 não apresentaram sintomas 4 horas após a administração de icatibanto; o paciente apresentou sintomas leves em 4 horas(80).

Os eventos adversos (EAs) mais comuns foram angioedemas recorrentes ou piora do angioedema. Cinco pacientes (14%) que receberam icatibanto e 4 pacientes (11%) receberam ácido tranexâmico apresentaram nove e seis eventos adversos relacionados ao medicamento, respectivamente. Para os 5 pacientes do grupo icatibant, os eventos foram dor abdominal, náusea e piora do quadro agudo de angioedema em 1 paciente; astenia em 1 paciente; reações no local da injeção em 2 pacientes; e dois episódios de exantema em 1 paciente. Cinco pacientes (7%) tiveram um total de 8 eventos adversos graves, contudo nenhum relacionado ao medicamento do estudo(80). A Tabela 11 resume o perfil de segurança.

Tabela 11. Eventos adversos na população de segurança na fase controlada do estudo FAST-2

EAs – n (%)	FAST-2	
	Icatibanto (n=36)	Ácido Tranexâmico (n=38)
Qualquer EA	19 (53)	16 (42)
EA relacionado ao medicamento*	5 (14)	4 (11)
EAs sério**	4 (11)	1 (3)
Reação no local da injeção	35 (97)	10 (26)

*Os eventos adversos (EAs) relacionados ao medicamento nos grupos de icatibanto foram os seguintes: dor abdominal, náusea e piora do angioedema hereditário em um paciente; astenia em um paciente; piora de uma crise aguda de angioedema em um paciente; reação no local da injeção e dois episódios de erupção cutânea em um paciente; e reação no local da injeção em um paciente.

**Os eventos adversos sérios no grupo de icatibanto foram os seguintes: gastroenterite e crise hipertensiva em um paciente, crise laríngea de angioedema em um paciente, crise abdominal de angioedema em um paciente, coledoclitase em um paciente e crise laríngea de angioedema exigindo intubação em um paciente. Nenhum foi considerado relacionado ao icatibanto.

Fase de extensão aberta

Igualmente no estudo FAST-1, após o tratamento da crise elegível (cutânea ou abdominal), qualquer paciente que apresentasse uma nova crise, de gravidade suficiente para justificar tratamento foi incluído em uma fase de extensão aberta (OLE) para receber acetato de icatibanto, inclusive em casos de crises laríngeas potencialmente fatais. O fase aberta teve por objetivo avaliar a eficácia e a segurança do tratamento repetido com icatibanto em adultos que sofreram crises de AEH (83).

Cinquenta e quatro pacientes receberam icatibanto para tratar 374 crises (44 pacientes da fase controlada e 10 pacientes que entraram diretamente na fase OLE). Um total de 24 pacientes trataram uma única crise e 30 pacientes trataram múltiplas crises. A maioria (83,8%) dos pacientes teve menos de cinco crises tratadas com icatibanto. Dos 54 pacientes, 40 tiveram

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

176 edemas cutâneos, 25 tiveram 168 crises abdominais e 10 tiveram 30 crises laríngeas. Foram realizadas análises *post-hoc* dos pacientes que tiveram no mínimo 5 crises tratadas com icatibanto (83).

O tempo mediano para o início do alívio do sintoma índice variou de 2,5 a 2,9 horas em crises cutâneas e de 1,0 a 2,7 horas em crises abdominais. Os tempos medianos avaliados pelo paciente até a regressão dos sintomas variou entre 1,5 e 2,4 h para crises cutâneas e de 0,5 a 1,1 h para crises abdominais (83).

Em pacientes com pelo menos cinco crises tratadas com icatibanto entre a fase controlada e a de extensão do FAST-2, o tempo mediano para o início do alívio do sintoma índice foi consistente, sem notáveis variações conforme o aumento do número de crises; e, de maneira geral, variou de 1,3 a 3,9 horas. Já os tempos medianos para o alívio quase completo dos sintomas variaram entre 6,5 e 33,1 h nos primeiros cinco crises tratados com icatibanto (83).

Para crises laríngeas (N = 30), os tempos medianos avaliados pelo paciente para a regressão dos sintomas variaram entre 0,3 e 4,0 h para todas as crises. Após 4h de tratamento, os sintomas laríngeos estavam ausentes em dois pacientes e leves em um paciente(83).

A maioria dos participantes (66,7%) relataram EAs (n=172), sendo que a piora da crise atual de AEH ou a ocorrência de uma nova foram os mais comuns (n=12; 22,2% dos pacientes). Foram relatados 17 EAs relacionados ao medicamento de gravidade leve (88,2%) ou moderada (11,8%) em 8 pacientes. Cerca de 18,5% dos participantes relataram 20 EAs sérios, nenhum relacionado ao medicamento. Todos os 54 pacientes relataram reação no local da aplicação. As análises post hoc não demonstraram tendência para um número crescente de EAs no período de observação ou EAs relacionados ao medicamento com aumento do número de crises (83). A Tabela 12 sumariza o perfil de segurança da fase de extensão.

Tabela 12. Eventos adversos na população de segurança na fase de extensão aberta do estudo FAST-2

FAST-2	
EAs – n (%)	Acetato de icatibanto (n=54)
Qualquer EA	36 (66,7)
EA relacionado ao medicamento	8 (14,8)
EAs sérios	10 (18,5)
Reações no local da injeção	54 (100%)

Nota: EAs: eventos adversos; NR: não reportado

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

3.2.1.2.3. FAST-3

Fase controlada

Na fase controlada deste estudo, os pacientes com crises de AEH cutânea moderada a grave, abdominal ou laríngea de leve a moderada foram randomizados (1:1) para receber 30 mg de acetato de icatibanto subcutâneo ou placebo. As crises laríngeas graves foram tratadas e avaliadas numa fase aberta. Três sintomas foram avaliados para crises cutâneas e/ou abdominais (edema cutâneo, dor cutânea e dor abdominal) e cinco sintomas foram avaliados para crises laríngeas (edema cutâneo, dor cutânea, dor abdominal, dificuldade para engolir e alteração na voz) (81).

O desfecho primário para crises cutâneas e/ou abdominais foi o tempo avaliado pelo participante para redução de 50% na gravidade dos sintomas (média das pontuações entre inchaço da pele, dor na pele e dor abdominal: VAS-3). Para as crises laríngeas leves a moderadas, o desfecho primário de eficácia foi o tempo mediano avaliado pelo participante para uma redução de 50% na composição do escore VAS pré-tratamento (média dos escores dos 5 sintomas - inchaço da pele, dor na pele, dor abdominal, dificuldade de deglutição e alteração da voz) (81).

Como desfechos secundários, para as crises cutâneas e/ou abdominais foram avaliados: (i) tempo mediano para início do alívio do sintoma índice; (ii) tempo mediano para alívio quase completo dos sintomas (período de tempo: até 5 dias após -tratamento); (iii) tempo mediano para melhora do sintoma inicial avaliada pelo sujeito e investigador; (iv) tempo mediano para o início do alívio dos sintomas (redução de 50% nas composições dos escores avaliados pelo participante ou investigador); (v) tempo mediano para o início do alívio dos sintomas individuais usando o escore VAS; (vi) avaliação global pelo investigador (avaliada por escala analógica visual - VAS de 100 mm); e (vii) avaliação da melhora clínica global avaliada pelo participante e pelo investigador (prazo: 4 e 8 h pós-tratamento)(81). Foram avaliados ainda alterações nos escores VAS dos pacientes desde o pré-tratamento (período de tempo: 2 e 8 horas pós-tratamento), avaliação do resultado global do tratamento usando o escore de gravidade dos sintomas (por paciente e investigador; período de tempo: até 5 -h pós-tratamento) e tempo para redução na gravidade dos sintomas de crises laríngeas (período de tempo: até o dia 5 pós-tratamento). O escore de gravidade dos sintomas avaliado pelo paciente e pelo investigador (individual e

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

composto), melhoria clínica global e avaliação global pelo investigador também foram realizados. (82)

A segurança foi avaliada por notificação de eventos adversos (EA), a tolerância no local da injeção também foi documentada (período de tempo: até 14 dias pós-tratamento) (81).

Um total de 93 pacientes foram randomizados (88 com primeiras crises não laríngeas que receberam icatibanto [n = 43] ou placebo [n = 45]; 5 com crises laríngeas leves a moderadas que receberam icatibanto [n = 3] ou placebo [n = 2]). E 5 indivíduos com crise laríngea grave receberam icatibanto aberto na fase controlada(81). Considerada população por ITT(82).

O tempo mediano para redução de 50% na gravidade dos sintomas (alívio dos sintomas com base na EVA composta) na população por intenção de tratar (ITT) com crises não laríngeas foi significativamente menor com icatibanto (2,0 horas) comparado com placebo (19,8 horas, $p < 0,001$). A redução na média do escore VAS-3 foi significativamente maior com icatibanto ($p = 0,003$), sendo mantida por 8 horas. Considerando a população com crises laríngeas da análise *post hoc*, o tempo mediano para redução de 50% na gravidade dos sintomas foi de 2,0 horas(81).

Na população com crises não laríngeas, o tempo mediano para o início do alívio dos sintomas, avaliado pelo escore composto, foi significativamente menor para icatibanto comparado com placebo, tanto na avaliação do participante (2,0 horas vs 8,0 horas para placebo, $p < 0,001$) quanto na avaliação do investigador (1,6 horas para acetato de icatibanto, $p < 0,001$). Nesta mesma população, o tempo mediano para o início do alívio do sintoma índice foi significativamente menor com icatibanto, comparado com placebo (1,5 horas vs 18,5 horas, $p < 0,001$). Adicionalmente, o tempo mediano para melhora inicial dos sintomas foi significativamente menor para icatibanto comparado com placebo, tanto quando avaliado pelo participante (0,8 vs 3,5 horas com placebo, $p < 0,001$), quanto quando avaliado pelo investigador (0,8 vs 3,4 horas com placebo; $p < 0,001$) (81).

Já na população ITT com crises laríngeas, o tempo mediano para o início do alívio dos sintomas foi de 2,5 horas em indivíduos que receberam tratamento duplo-cego com icatibanto e de 2,3 horas naqueles que receberam acetato de icatibanto aberto (81).

Na população com crises laríngeas da análise *post hoc*, o tempo mediano para o início do alívio do sintoma índice (média do escore VAS-5 para os sintomas de edema cutâneo, dor

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

cutânea, dor abdominal, dificuldade para engolir e mudança de voz) foi de 1,8 horas; enquanto o tempo mediano para início do alívio dos sintomas com base no Índice de Sintomas composto para laringe foi de 2,3 horas (avaliado pelo participante) e de 2,0 horas (avaliado pelo investigador). Ainda, o tempo mediano para melhora inicial dos sintomas nesta população foi de 0,7 horas (avaliado pelo participante) e de 0,8 horas (avaliado pelo investigador) (81).

Foi observada uma diferença estatisticamente significativa na distribuição dos escores da Avaliação Global 2 horas após o tratamento para sintomas cutâneos ($p = 0,005$) ou abdominais ($p = 0,028$). Neste momento, 68% dos indivíduos que receberam icatibanto apresentaram sintomas cutâneos leves ou ausentes vs 46% com placebo ($p = 0,005$). Menos pacientes tratados com icatibanto ainda apresentavam sintomas moderados a muito graves em 2 h em comparação com placebo (54 vs 32%)(82). Ainda, 88% dos indivíduos que receberam icatibanto apresentaram sintomas abdominais leves ou ausentes vs 57% com placebo. Vale ressaltar que uma maior proporção de indivíduos que receberam placebo (51% vs 32%) ainda apresentavam sintomas moderados a graves duas horas após o tratamento (81).

Houve uma diferença estatisticamente significativa entre as distribuições dos escores de impressão clínica global avaliados pelo participante para sintomas cutâneos ou abdominais 4 horas após o tratamento (cada $p < 0,001$). Uma maior proporção de pacientes que recebeu icatibanto relatou melhora grande ou muito grande comparado com placebo (74% vs 24%, respectivamente), enquanto nenhum participante que recebeu icatibanto relatou piora dos sintomas, comparado com 33% tratados com placebo. Tendências semelhantes foram observadas nas avaliações feitas pelo investigador (81).

Para população laríngea, o desfecho primário do tempo médio para início do alívio dos sintomas (com base em VAS) foi de 2,5 h para icatibanto versus 3,2 h para placebo no grupo cego e 2,3 h para icatibant no grupo de rótulo aberto. O tempo médio para o início do alívio dos sintomas para os escores de sintomas compostos avaliados pelo paciente e pelo investigador foi de 2,5 (icatibanto) vs. 3,7 h (placebo) e 2,5 (icatibanto) versus 3,2 h (placebo), respectivamente. Já o tempo para qualquer redução no sintoma laríngeo avaliado pelo paciente foi de 2,5 h para icatibanto e 3,7 h para placebo; pontuações avaliadas pelo investigador foram de 2,5 h para icatibanto e 3,2 h para placebo(82).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Na população de segurança, 43 de 98 indivíduos (43,9%) experimentaram pelo menos 1 EA durante o estudo, sendo 41,3% (19/46) sujeitos que receberam icatibanto e 52,2% (24/46) sujeitos que receberam placebo. Oito pacientes (icatibanto: n=5; placebo: n=3) tiveram um EA relacionado ao medicamento - incluindo diarreia, náusea, dispepsia, cefaleia, alanina aminotransferase elevada e eritema no local da injeção no grupo icatibanto, e cefaleia e prurido no local da injeção no grupo placebo. Nenhum EA grave relacionado ao medicamento foi relatado em indivíduos tratados com icatibanto. As reações no local da injeção ocorreram em todos os pacientes tratados com icatibanto, mais comumente eritema e/ou edema, e em 41% dos indivíduos randomizados para placebo. A maioria foi de intensidade leve a moderada, transitória e de resolução espontânea em até 4 horas (81). A Tabela 13 **Erro! Fonte de referência não encontrada.** resume o perfil de segurança da fase controlada do estudo.

Tabela 13. Eventos adversos na população de segurança na fase controlada do estudo FAST-3

FAST-3			
EAs – n (%)	Icatibanto (n=46)	Placebo (n=46)	Icatibanto aberto (n=6)
Qualquer EA	19 (41,3)	24 (52,2)	0
EA relacionado ao medicamento	5 (10,9)	3 (6,5)	0
EAs sério	0	3 (6,5)	0
Reação no local da injeção*	100 (46)	41 (NR)	100 (6)

*as reações no local da injeção eram leves a moderadas e não levaram à descontinuação

Fase de extensão:

No estudo FAST-3, após o tratamento da primeira crise (cutânea de moderada a grave, abdominal ou laríngea de leve a moderada), todos os pacientes se tornaram elegíveis a seguir para a fase de extensão, na qual acetato de icatibanto seria administrado para tratar qualquer crise grave o suficiente que demandasse tratamento. Pacientes cuja primeira crise envolvesse sintomas laríngeos graves não foram randomizados e puderam seguir diretamente para a fase de extensão, fazendo uso de icatibanto. Na fase de extensão aberta do FAST-3, 82 pacientes receberam icatibanto. Uma análise *post-hoc* foi feita para pacientes com múltiplas crises laríngeas, na qual 27 pacientes apresentaram um total de 51 crises laríngeas tratadas com icatibanto. A maioria (96,1%) dessas crises foi tratada com uma única dose de icatibanto(85).

Os grupos de pacientes com 1 a 5 crises tratadas com icatibanto apresentaram variação no tempo mediano para melhora inicial dos sintomas de 0,5 a 0,8 horas (avaliado pelo paciente) e de 0,6 a 0,9 horas (avaliado pelo investigador). Entre a população com múltiplas crises laríngeas tratadas com icatibanto da análise *post hoc*, o tempo mediano para melhora inicial dos

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

sintomas foi consistentemente menor do que 1 hora, tanto quando avaliado pelo paciente quanto quando avaliado pelo investigador (85).

O tempo mediano para alívio quase completo dos sintomas também foi menor com acetato de icatibanto do que com placebo de maneira significativa (8,0 vs 36,0 horas, respectivamente, $p=0,012$) (81). O tempo mediano para alívio quase completo dos sintomas foi de 3,5 a 19,7 horas entre os grupos de pacientes com 1 a 5 crises de AEH tratadas com icatibanto. Na população com múltiplas crises laríngeas tratadas com icatibanto, o tempo mediano para alívio quase completo dos sintomas variou de 1,5 a 8,1 horas (85).

O tempo mediano para o início do alívio dos sintomas foi de 1,9 a 2,1 horas entre os grupos de pacientes com 1 a 5 crises de AEH tratadas com icatibanto(85). E o tempo mediano para o início do alívio do sintoma índice foi de 1,5 a 2,0 horas entre os grupos de pacientes com 1 a 5 crises de AEH tratadas com icatibanto. Considerando a população com múltiplas crises laríngeas tratadas, o tempo mediano para o início do alívio dos sintomas e o tempo mediano para o alívio do sintoma índice foi de 1,0 a 2,0 horas(85).

Na fase OLE do FAST-3, 39,8% dos pacientes que tiveram pelo menos 1 crise tratada com icatibanto apresentaram pelo menos um EA, sendo que o mais comum foi a piora na recorrência de crises de AEH em pacientes na primeira (8,0% [7/88]), segunda (4,3% [3/70]), terceira (12,7% [7/55]), quarta (2,7% [1/37]) ou quinta (0%) crise tratada com icatibanto. Seis EAs graves foram relacionados ao icatibanto pelo investigador (cefaleia, $n=3$; dispepsia, dor torácica não cardíaca e dor, $n=1$ cada), assim como dois EAs sérios (arritmia e dor torácica não cardíaca, $n=1$ cada). Um deles (arritmia) levou à descontinuação do paciente no estudo. Houve também uma morte na população de tratamento repetido: 1 paciente que recebeu icatibanto por seis crises prévias morreu devido a uma crise laríngea que ocorreu 139 dias após a dose mais recente dose de icatibanto.

Reações no local da injeção foram relatados em 94,6-98,2% dos pacientes no primeiro, segundo, terceiro, quarto ou quinto tratamento com icatibanto. As reações mais frequentemente relatadas no local da aplicação foram eritema (incidência geral, 89,2–98,2%; grave, 5,4-19,4%) e inchaço (incidência geral, 75,7–86,4%; grave, 1,4-8,1%).

A Tabela 14 sumariza os resultados dessa fase.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 14. Eventos adversos na população de segurança na fase de extensão aberta do estudo FAST-3

FAST-3	
EAs – n (%)	Acetato de icatibanto (n=88)
Qualquer EA	35 (39,8)
EA relacionado ao medicamento	2 (NR)
EAs sérios	0
Reações no local da injeção	94,6-98,2

Nota: EAs: eventos adversos; NR: não reportado.

3.2.1.1. Estudos Observacionais

3.2.1.2.1. Icatibant Outcome Survey (NCT01034969)

Icatibant Outcome Survey (IOS) é um estudo internacional, multicêntrico, prospectivo e observacional em andamento, atualmente sendo conduzido em 74 centros em 14 países (Austrália, Áustria, Brasil, República Tcheca, Dinamarca, França, Alemanha, Grécia, Irlanda, Israel, Itália, Espanha, Suécia e Reino Unido). O banco de dados do IOS documenta os desfechos clínicos e de segurança de rotina de pacientes com AEH tratados com icatibanto. IOS foi iniciado em julho de 2019, os pacientes eram elegíveis se tivessem recebido icatibanto e tivessem apresentado diagnóstico de AEH tipo I ou II clinicamente confirmado por testes laboratoriais (concentração e função de C1-INH). Os pacientes compareciam a consultas de acompanhamento regulares, recomendadas a cada 6 meses, de acordo com a prática clínica de rotina. A coleta de dados foi realizada por meio de formulários eletrônicos preenchidos por médicos, entregues em um servidor seguro. Os estudos descritos a seguir utilizaram dados desses pacientes para conduzir suas análises.

3.2.1.2.1.1. Maurer et al. (2013)

Maurer et al. (2013) (65) conduziram um estudo para avaliar as diferenças nos resultados do tratamento precoce vs tardio das crises de AEH com icatibanto. Um total de 426 crises de 136 pacientes foram incluídas, das quais 233 crises foram tratadas pela autoadministração de icatibanto, enquanto 174 crises foram tratadas por um profissional de saúde (dados de administração estavam ausentes para 19 crises). Esta análise foi baseada em dados coletados entre julho de 2009 e fevereiro de 2012.

No estudo, foram considerados o tempo entre o início da crise até a primeira injeção, o tempo para resolução completa dos sintomas e a duração da crise (65). Na análise, a duração da crise foi significativamente menor nas tratadas <1 hora do início (mediana de 2,0 horas)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

comparada com as tratadas ≥ 1 hora (mediana de 14,0 horas; $p < 0,001$). As crises também apresentaram menor duração quando tratadas < 2 horas do início (mediana de 2,5 horas) em comparação com ≥ 2 horas após o início (mediana de 16,0 horas; $p < 0,001$), assim como as tratadas < 5 horas do início (mediana de 3,5 horas) vs ≥ 5 horas (mediana de 17,8 horas; $p < 0,001$). O tratamento precoce resultou em reduções significativas na duração da crise, independentemente da gravidade. Observou-se, ainda, que as crises tratadas com autoadministração de icatibanto apresentaram menor duração comparado às crises tratadas por profissional de saúde ($p < 0,05$) (65).

As crises tratadas dentro de 1 hora do início foram resolvidas significativamente mais rápido do que as tratadas após 1 hora (mediana de 1,7 horas versus mediana de 6,0 horas; $p = 0,033$). As crises tratadas após a primeira hora de início, em média, levaram 3 horas a mais para serem resolvidas comparado às crises tratadas durante a primeira hora, indicando um aumento de mais de 50%. O tratamento dentro de 2 ou 5 horas do início da crise também resultou em resolução mais rápida, embora não estatisticamente significativa, em comparação com o tratamento após 2 ou 5 horas (65).

3.2.1.2.1.2. Maurer et al. (2014)

Maurer et al. (2014) (90) avaliaram se o uso de icatibanto em cenário de mundo real (IOS; NCT01034969) oferece eficácia semelhante a um ambiente de ensaio controlado (FAST-3; NCT00912093), em pacientes com crises não laríngeas de AEH tipo I ou II. Para ser consistente com a fase controlada do FAST-3, as crises no IOS foram excluídas caso não fossem tratadas dentro de 12 horas do início ou se afetassem a região laríngea. Os dados do IOS foram coletados entre julho de 2009 e março de 2013.

A análise incluiu 102 pacientes (376 crises; tratadas por autoadministração ou profissional de saúde [49 pacientes; 73 crises]) do IOS e 43 pacientes (43 crises; tratadas por profissional de saúde) da fase controlada de FAST-3. O tempo mediano para o tratamento a partir do início da crise, tempo para a resolução dos sintomas e a duração da crise não laríngeas foram comparados em uma análise *post hoc* dos dados de administração por profissionais de saúde de IOS versus FAST-3. Cabe ressaltar que o tempo para a resolução dos sintomas e a duração da crise foram definidos de maneiras ligeiramente diferentes nos dois estudos. No FAST-3, o tempo para resolução quase completa dos sintomas foi definido como o tempo entre o tratamento e a primeira de três medições consecutivas com escore VAS <10 mm (0 mm= sem

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

sintomas; 100 mm = o pior sintoma possível); e a duração da crise foi definida como o tempo desde o início da crise até a resolução quase completa dos sintomas (90).

Na análise post-hoc vs dados do FAST-3, considerando os pacientes que receberam icatibanto pelo profissional de saúde, a duração da crise foi menor para pacientes do IOS, de maneira significativa (7,3 horas vs 16,9 horas no FAST-3; $p < 0,0001$). No grupo combinado de autoadministração e por profissional de saúde, o tempo mediano foi de 7,8 horas (90). Na análise post-hoc vs dados do FAST-3 (90), o tempo mediano para o tratamento após o início da crise foi de 2,0 horas para pacientes do IOS (administração por profissional de saúde), comparado com 6,5 horas para pacientes na fase controlada do FAST-3 (administração por profissional de saúde) ($p < 0,001$). Considerando o grupo combinado de autoadministração e por profissional de saúde, o tempo mediano foi de 1,6 horas no IOS. Dentre os que receberam icatibanto pelo profissional de saúde, o tempo para a resolução dos sintomas foi menor para pacientes do IOS, de maneira significativa (3,5 horas vs 8,0 horas no FAST-3; $p < 0,0001$). No grupo combinado, o tempo mediano foi de 4,4 horas (90).

3.2.1.2.1.3. Longhurst et al. (2015)

Longhurst et al. (2015) (88) conduziram uma análise *post hoc* para avaliar o tratamento com novas injeções de icatibanto para crises recorrentes de AEH tipo I e II, em cenário de mundo real, usando dados de julho de 2009 a dezembro de 2012, além de dados de 1 ano antes do ingresso no IOS (desde fevereiro de 2008). Novas crises foram definidas como o início de novos sintomas após a resolução da crise anterior. Dados de 652 crises (170 pacientes) foram utilizados, das quais 10,3% (67/652) foram tratadas com duas injeções de icatibanto e 0,6% (4/652) foram tratadas com três injeções de icatibanto.

O tempo entre o início da crise até a primeira injeção, o tempo para resolução completa dos sintomas e a duração da crise foram os desfechos analisados (88).

O tempo mediano para a primeira injeção foi maior para pacientes que usaram uma única injeção (2,0 horas [intervalo interquartil IIQ, 0,5–6,5 horas]) comparado aos que usaram mais de uma injeção (1,0 hora [IIQ, 0,5–2,3 horas]; $p = 0,0337$). O tempo mediano entre a primeira e a segunda injeção foi de 11,0 horas (IIQ, 6,5–13,0 horas), sendo que 90,4% das segundas injeções foram administradas 6 horas após a primeira (88).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

A duração mediana da crise foi significativamente maior para os que receberam duas ou três injeções comparados aos que receberam apenas uma: 7,0 horas (IIQ: 2,5 – 17,0) para os que receberam uma injeção de icatibanto vs. de 12,0 horas (IIQ: 8,6 a 19,0) para os que receberam duas injeções ($p=0,039$); e vs. 46,5 horas (IIQ: 26,0-67,0) para os que receberam três injeções do fármaco ($p=0,039$) (88).

Já o tempo mediano para resolução completa dos sintomas foi significativamente maior para os que receberam duas ou três injeções comparados com os que receberam apenas uma: 2,5 horas (IIQ: 1,0 – 7,3) para os que receberam uma injeção de icatibanto vs de 10,6 horas (IIQ: 7,3 a 17,5) para os que receberam duas injeções ($p<0,0001$); e vs 26,0 horas (IIQ: 24,0-28,0) para os que receberam três injeções de icatibanto ($p<0,0001$) (88).

Quatorze EAs relatados em quatro pacientes foram possivelmente relacionados ao icatibanto (eritema no local da injeção, desconforto no peito, ineficácia do medicamento, sensação de calor, gastrite, diminuição da pressão arterial, cefaleia e depressão). Houve um EA sério relacionado ao tratamento (gastrite). Nenhuma morte foi relatada (88).

3.2.1.2.1.4. Longhurst et al. (2016)

Longhurst et al. (2016) (87) conduziram um estudo para caracterizar o manejo e os desfechos de crises laríngeas de AEH com risco de vida, tratadas com icatibanto no registro IOS. As análises foram baseadas em dados de 42 pacientes (67 crises laríngeas), provenientes de 20 centros de 7 países, e coletados entre setembro de 2008 e maio de 2013.

Neste estudo, também foram mensurados o tempo entre o início da crise até a primeira injeção, o tempo para resolução completa dos sintomas e a duração da crise. Considerando apenas o tratamento de crises laríngeas (87), o tempo mediano até a primeira injeção de icatibanto foi de 2,0 horas (IIQ: 1,0-8,0), a duração mediana da crise foi de 8,5 horas (IIQ: 4,5-19,8) e o tempo mediano até a resolução completa dos sintomas foi de 6,0 horas (IIQ: 2,0-21,0) (87).

3.2.1.2.1.5. Rojas et al. (2015)

Rojas et al. (2015) (94) realizaram uma análise para comparar os desfechos de crises agudas de AEH tratadas com icatibanto autoadministrado e administrado com profissionais de saúde, no registro IOS. Dados de 652 crises (170 pacientes) foram utilizados, das quais 198

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

(31,5%) foram tratadas por profissional de saúde e 431 (68,5%) foram tratadas por autoadministração de icatibanto (dados de administração não disponíveis para 23 crises). Os dados foram coletados entre fevereiro de 2008 a dezembro de 2012.

Igualmente, os desfechos avaliados: tempo até a primeira injeção, tempo para resolução completa dos sintomas e a duração da crise (94).

A análise mostrou que o tempo mediano até a primeira administração de icatibanto foi quase 1 hora menor para os pacientes que realizaram a autoadministração (1,5 h; IIQ 0,5–5,0) comparado com a administração por profissional de saúde (2,4 h; IIQ 1,0–8,2; $p = 0,016$). Da mesma forma, uma maior proporção significativa de crises foi tratada em 1 hora por autoadministração (37,8 vs. 20,2% por profissional de saúde; $p = 0,002$). Tendências semelhantes foram observadas em favor da autoadministração para comparações do tempo até a primeira injeção em 2 horas e 5 horas ($p \leq 0,07$) (94).

A duração mediana da crise foi semelhante entre as tratadas com icatibanto autoadministrado e por profissional de saúde (7,4 horas [IIQ 2,8–16,0] vs. 8,5 horas [IIQ 3,5–23,0], respectivamente; $p = 0,147$). Vale ressaltar que o tratamento precoce foi associado a uma duração significativamente menor da crise (3,0 horas para crises tratadas <2 horas vs. 14 horas para crises tratadas ≥ 2 h após o início; $p < 0,0001$). Resultados semelhantes foram observados para as crises tratadas <1 hora versus ≥ 1 hora após o início e <5 horas versus ≥ 5 horas após o início ($p < 0,0001$ para ambos) (94).

Não houve diferença significativa no tempo mediano para a resolução completa dos sintomas entre as crises de AEH tratadas por autoadministração de icatibanto e por profissional de saúde (3,4 horas [IIQ 1,0–9,5] vs. 3,5 horas [IIQ 1,0–9,0], respectivamente). O tratamento precoce foi associado a menor tempo para resolução dos sintomas ($p < 0,05$), independentemente do método de administração (94).

Os autores descreveram que 21 pacientes relataram 38 EAs, dos quais 14 EAs em quatro pacientes foram possivelmente relacionados ao icatibanto (6 eventos de eritema no local da injeção em um único paciente e eventos únicos de desconforto no peito, ineficácia do medicamento, sensação de calor, gastrite, diminuição da pressão arterial, cefaleia e depressão; 1 evento não foi classificado). Treze pacientes experimentaram um EA sério, sendo que 1 foi

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

considerado potencialmente relacionado ao tratamento (gastrite resultando em internação hospitalar). Nenhum EA cardiovascular ou cerebrovascular foi registrado (94).

3.2.1.2.1.6. Bygum et al. (2019)

Bygum et al. (2019) (91) conduziram análises descritivas em pacientes mais jovens (idade <65 anos) versus idosos (idade ≥ 65 anos) do registro IOS e compararam os achados de segurança dessas populações. Os dados foram coletados entre julho de 2009 e fevereiro de 2018, provenientes de 59 locais em 13 países. Um total de 574 pacientes (6.798 crises) foram tratados com icatibanto neste período, com 715 crises sendo reportadas por 63 pacientes idosos.

Os EAs foram avaliados pela frequência de ocorrência, relação com icatibanto (possivelmente / provavelmente / não relacionado) e gravidade (leve / moderada / grave). Os EAs classificados como “possivelmente relacionados ao tratamento” foram aqueles que ocorreram dentro de um tempo razoável após a administração de icatibanto e são biologicamente plausíveis. Os classificados como “provavelmente relacionados ao tratamento” além de atenderem aos dois critérios anteriores também têm pouca probabilidade de ocorrer como resultado de doença concomitante ou outros medicamentos / produtos químicos (91).

Os resultados de segurança comparando a população de idosos vs mais jovens do registro IOS mostraram que uma porcentagem semelhante de ambas as populações apresentou pelo menos um EA possível ou provavelmente relacionado ao icatibanto (2,0% vs 2,7%). Nenhum EA sério em pacientes idosos foi considerado possivelmente relacionado ao icatibanto, enquanto dois pacientes mais jovens relataram três EAs sérios possivelmente relacionados; um paciente relatou gastrite (n = 1) e esofagite de refluxo (n = 1), o outro paciente relatou crise de angioedema (n = 1). A ocorrência de EAs leves e moderados foi semelhante entre pacientes idosos e mais jovens (p = 0,2170 e p = 0,26666, respectivamente). Não houve mortes relacionadas ao tratamento com icatibanto (91).

3.2.1.2.1.7. Maurer et al. (2019)

Maurer et al. (2019) (89) conduziram uma análise para comparar os desfechos do tratamento com icatibanto em pacientes com AEH e deficiência de inibidor de C1 provenientes de sete centros na Alemanha (n=42 pacientes com 160 crises) vs pacientes de 11 outros países do registro IOS (Áustria, Brasil, República Tcheca, Dinamarca, França, Grécia, Israel, Itália,

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Espanha, Suécia e Reino Unido; n=251 pacientes com 1.442 crises). Os dados foram coletados entre julho de 2009 e janeiro de 2017.

Tempo até a primeira injeção, tempo para resolução completa dos sintomas e a duração da crise foram os desfechos avaliados(89).

Considerando as publicações que compararam os dados de eficácia do tratamento com icatibanto entre diferentes países, observou-se que o tempo mediano até o tratamento da crise foi significativamente menor na Alemanha (0 horas [IIQ: 0,0-0,5] vs 1,5 [0,5-5,0] nos demais 11 países, incluindo o Brasil; $p<0,0001$), assim como o tempo mediano para a resolução completa da crise (3,0 horas [IIQ: 1,0-8,5] vs 7,0 [2,5-20,5] nos demais 11 países, incluindo o Brasil; $p<0,0001$) (89). Igualmente ocorreu com a duração mediana da crise, que foi menor na Alemanha (4,3 horas [IIQ: 1,0-10,0] vs 10,5 [5,0-25,5] nos demais 11 países, incluindo o Brasil; $p<0,0001$) (89).

3.2.1.2.1.8. Toubi et al. (2018)

Por sua vez, Toubi et al. (2018) (92) conduziram uma análise para comparar os desfechos de tratamento com icatibanto em pacientes com AEH e deficiência de inibidor de C1 provenientes de quatro centros em Israel (n=58 pacientes com 75 crises) vs pacientes de outros países do registro IOS, incluindo Áustria, Brasil, Dinamarca, França, Grécia, Alemanha, Itália, Espanha, Suécia e Reino Unido; n=594 pacientes com 1.267 crises). Os dados foram coletados entre julho de 2009 e julho de 2016. Este estudo também avaliou: tempo até a primeira injeção, tempo para resolução completa dos sintomas e a duração da crise.

Considerando as publicações que compararam os dados de eficácia do tratamento com icatibanto entre diferentes países, observou-se uma tendência de menor tempo mediano para o tratamento de crises nos pacientes israelenses, comparado aos demais países do IOS (0,5 vs. 1,3 horas, respectivamente, $p = 0,076$) (92). Entretanto, uma proporção maior de crises foi tratada precocemente em Israel ($p = 0,006$), com 72,0% das crises em pacientes israelenses sendo tratadas dentro de 1 hora do início, comparado com 49,3% das crises nos demais países (92).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

De maneira similar, a duração das crises tratadas em pacientes israelenses foi significativamente menor do que nos demais países, tanto para valores medianos (5,0 vs. 9,0 horas, respectivamente, $p = 0,026$) quanto para intervalos de tempo individuais ($p = 0,028$) (92).

3.2.1.2.1.9. Longhurst et al. (2018)

Longhurst et al. (2018) (86) realizaram análises retrospectivas de dados de desfechos clínicos de pacientes com AEH tipo I e II provenientes de três centros no Reino Unido ($n=58$ pacientes e 286 crises), e os compararam com dados IOS agrupados de 10 países (Áustria, Brasil, Dinamarca, França, Grécia, Alemanha, Itália, Espanha, Suécia e Israel; 48 centros; 436 pacientes e 2.553 crises). Os dados foram coletados de fevereiro de 2008 até julho de 2016.

Tempo até a primeira injeção de icatibanto, tempo para resolução completa dos sintomas e a duração da crise foram os desfechos mensurados(86).

Na comparação entre pacientes do Reino Unido vs os demais países, não houve diferença significativa no tempo mediano para início do tratamento com icatibanto (0,8 horas [IIQ: 0,4-3,0] no Reino Unido vs 1,3 horas [IIQ: 0,5-4,0] nos demais países; $p=0,0632$), na duração mediana da crise (9,0 horas [IIQ: 2,5-18,5] no Reino Unido vs 8,6 horas [IIQ: 4,0-20,0] nos demais países; $p=0,1022$) significativa no tempo mediano para resolução completa dos sintomas (6,0 horas [IIQ 1,3-14,0] no Reino Unido vs 5,8 horas [IIQ: 2,0-14,1] nos demais países; $p=0,2774$) (86).

Em outro estudo, porém, houve uma tendência de menor tempo mediano para resolução das crises em participantes israelenses, comparado com outros países do registro IOS (4,0 vs. 6,0 horas, respectivamente, $p = 0,070$); entretanto, as diferenças para intervalos de tempo individuais não foram significativas ($p = 0,103$) (86).

3.2.1.2.1.10. Caballero et al. (2017)

Caballero et al. (2017) (93) conduziram uma análise para comparar os desfechos de tratamento com icatibanto em pacientes com AEH e deficiência de inibidor de C1 entre seis países europeus (Áustria, França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido). Os dados de 325 pacientes (1.893 crises) foram coletados entre julho de 2009 e abril de 2015. O estudo avaliou tempo até a primeira injeção (definido como o tempo entre o início da crise e o tempo da injeção de icatibanto), tempo para resolução (definido como o tempo entre a primeira injeção de

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

icatibanto e tempo para a resolução completa dos sintomas) e a duração da crise (definida como o tempo entre o início da crise e o tempo para a resolução completa dos sintomas).

Na comparação entre países europeus, diferenças significativas ($p < 0,001$) foram encontradas no tempo até o tratamento [mediana de 1,8 horas; intervalo mediano: 0,0 (Alemanha – Áustria) a 4,4 (França) horas]], na duração da crise [mediana 10,5 horas; intervalo mediano: 3,1 (Alemanha – Áustria) a 18,5 (França) horas] e no tempo de resolução completa dos sintomas [mediana 6,5 horas; intervalo mediano: 3 (Alemanha – Áustria) a 12 (França) horas](93).

3.2.1.2.1.11. Grumach et al. (2021)

Grumach et al (2021) conduziram uma análise sobre o uso do icatibanto em pacientes brasileiros com HAE-1/2 e HAE nC1-INH participantes do IOS. Trata-se de um estudo observacional sem tratamento comparador e que se baseou na recordação do paciente. Ao todo, 42 indivíduos foram avaliados (HAE-1/2 $n = 26$; HAE nC1-INH $n = 16$) (95).

A idade mediana no início dos sintomas foi significativamente menor com HAE-1/2 vs. HAE nC1-INH (10,0 vs. 16,5 anos, respectivamente; $p = 0,0105$), já a idade mediana ao diagnóstico (31,1 vs. 40,9 anos; $p = 0,1276$) e o tempo mediano entre o início dos sintomas e o diagnóstico (15,0 vs. 23,8 anos; $p = 0,6680$) não diferiram (95).

Um total de 165 crises tratadas com icatibanto foram relatadas em 18 pacientes com HAE-1/2, e 63 crises tratadas com icatibanto foram relatados em 10 pacientes com HAE nC1-INH. Uma administração do fármaco foi usada para a maioria das crises (95,7% em pacientes com HAE-1/2; 96,7% naqueles com HAE nC1-INH) (95).

Os dados dos resultados do tratamento estavam disponíveis para até 142 crises em 17 pacientes com HAE-1/2 e para até 52 crises em oito pacientes com HAE nC1-INH. Todos os resultados de tempo (medianos) até o evento foram mais curtos para pacientes com HAE nC1-INH vs. HAE-1/2, incluindo o tempo do início da crise até a primeira administração (0,5 [0-96,0] vs. 1,0 [0-94,0]h, respectivamente), tempo até a resolução completa dos sintomas (1,0 [0-88,0] vs. 5,5 [0-96,0]h, respectivamente) e duração total da crise (7,0 [0,3-99,0] vs. 18,5 [0,1-100,0]h, respectivamente). É importante notar que o tempo médio (DP) desde o início da crise que até a

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

resolução foi significativamente menor para pacientes com AEH nC1-INH vs. AEH-1/2 (9,8 [18,7] vs 19,6 [24,0] h; $p = 0,0174$) (95).

Foram relatados 83 eventos adversos (EAs) em 42 pacientes; a maioria foi leve (66,3%) ou moderada (13,3%) e não grave (75,9%). Nenhum dos eventos foram fatais. Um total de 44 EAs em 16 pacientes foram relatados como possivelmente (quatro eventos) ou provavelmente (40 eventos) relacionados ao uso de icatibanto. O EA mais comum relacionado ao icatibanto foi o eritema no local da injeção (HAE-1/2, 34,6%; HAE nC1-INH, 18,8%) (95).

3.2.1.2.1.12. Zanichelli et al. (2017)

Zanichelli et al. (2017) analisaram os dados de segurança (coletados entre julho de 2009 e fevereiro de 2015 em 47 centros de 11 países) de 3.025 crises tratados com icatibanto em 557 pacientes do IOS, os quais estavam recebendo o fármaco ou eram candidatos ao seu uso (96).

A média de idade (DP) da população foi de 41,6 (15,2) anos, com uma distribuição de gênero feminino/masculino de 63,6/36,4%. Desde a entrada no IOS, os pacientes foram seguidos por uma média (DP) de 2,97 (1,42) anos (<1 ano, 10,2%; 1–2 anos, 19,4%; 2–3 anos, 17,2%; 3–4 anos, 24,1%; 4–5 anos, 26% e ≥ 5 anos, 3,1%). No total, os pacientes foram acompanhados por 1.655,2 pacientes-ano tratados com icatibanto (96).

A maioria dos pacientes tratados com icatibanto ($n = 438$, 78,6%) não relatou EA; os 119 restantes (21,4%) relataram 341 EAs, principalmente distúrbios gastrointestinais (19,6%). Destes, 43 EAs em 17 pacientes (3,1%) estavam relacionados ao icatibanto. EAs graves ocorreram com pouca frequência. Um total de 143 EAs graves ocorreu em 59 (10,6%) pacientes; apenas três eventos (ineficácia medicamentosa, gastrite e esofagite de refluxo) em dois pacientes foram considerados relacionados ao icatibanto (96).

Doença cardiovascular (DCV) foi relatada em 95 pacientes tratados com icatibanto. Um total de 22 (23,2%) pacientes com DCV relataram 49 EAs. Dos EAs que ocorrem em pacientes com DCV, 13 eventos em três pacientes foram considerados possivelmente ou provavelmente relacionados ao icatibanto, a maioria (61,5%) relacionados ao local de administração. Dezesesseis pacientes relataram 24 EAs, nenhum foi considerado relacionado ao icatibanto (96).

No registro IOS, de 10 pacientes que receberam ≥ 9 injeções de icatibanto ao mês (frequência acima da estudada), a ineficácia do medicamento foi relatada em dois pacientes.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Nenhum EA foi relatado pelos pacientes (n=13) cujos intervalos entre as doses foram <6h (frequência acima da recomendada) tampouco pelos pacientes (n= 4) que receberam icatibanto por mais de 3x/dia (frequência acima da recomendada) (96).

3.2.1.2.1.13. Maurer et al. (2022)

Maurer et al. (2022) conduziram uma análise de dados de 10 anos (de julho de 2009 a março de 2019) de 13 países (incluindo Austrália, Áustria, Brasil, República Tcheca, Dinamarca, França, Alemanha, Grécia, Israel, Itália, Espanha, Suécia e Reino Unido) com centros participantes do IOS (97).

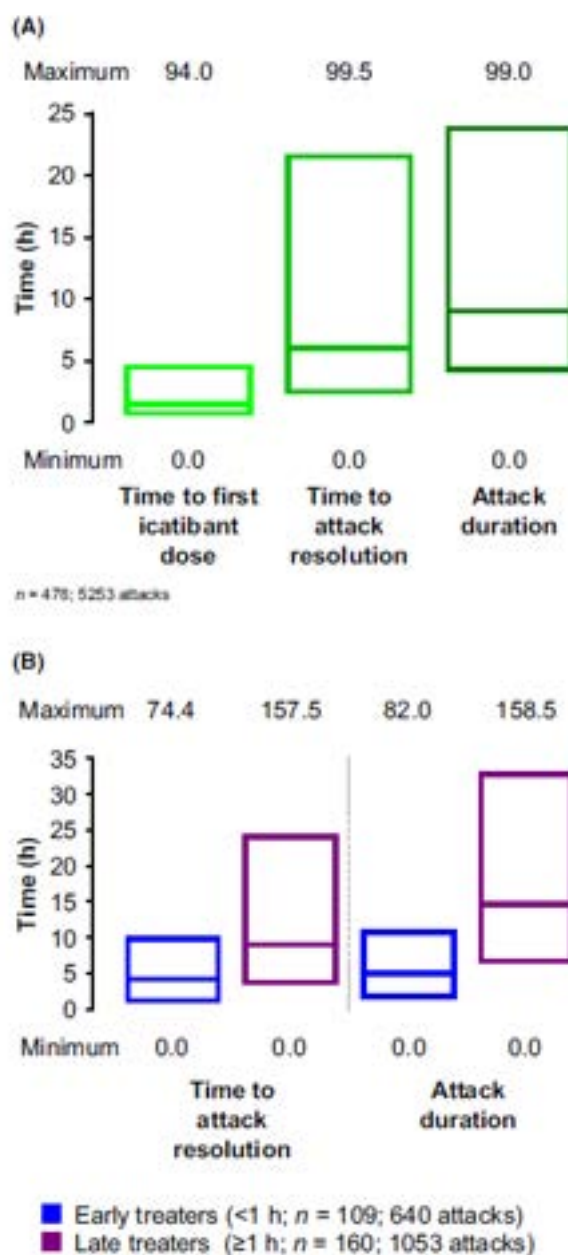
Em março de 2019, 549 pacientes com AEH tipo 1 ou 2 haviam sido tratados de um total de 5.995 crises (média de 11,5 crises por paciente). 50,2% tinham localização abdominal, 31,3% cutânea e 3,7% laríngeos. A maioria das crises foram classificadas com moderados (43,6%) ou graves (45,2%) (97).

Os desfechos relacionados ao tratamento com icatibanto avaliados foram: tempo até a primeira administração de icatibanto, tempo para resolução da crise, duração total da crise e número de doses administradas por crise. **A Erro! Fonte de referência não encontrada.** sumariza esses dados. O perfil de segurança foi avaliada por meio da notificação de EAs e EA graves considerados relacionados ao icatibanto pelos investigadores (97).

Figura 7. Resultados do *Icatibant Outcome Survey* (julho de 2009 a março de 2019) do tratamento com icatibanto

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.



(A) em todos os pacientes com angioedema hereditário tipo 1 ou 2 inscritos no IOS com pelo menos uma crise tratada com icatibanto (julho de 2009 a março de 2019)

(B) estratificado por tempo até o tratamento (<1 vs. ≥1 h; julho de 2009 a outubro de 2017).

Os valores medianos são indicados pela linha central. As linhas inferior e superior da caixa representam os percentis 25 e 75. Os resultados refletem crises para os quais os dados para todos os três resultados estavam disponíveis.

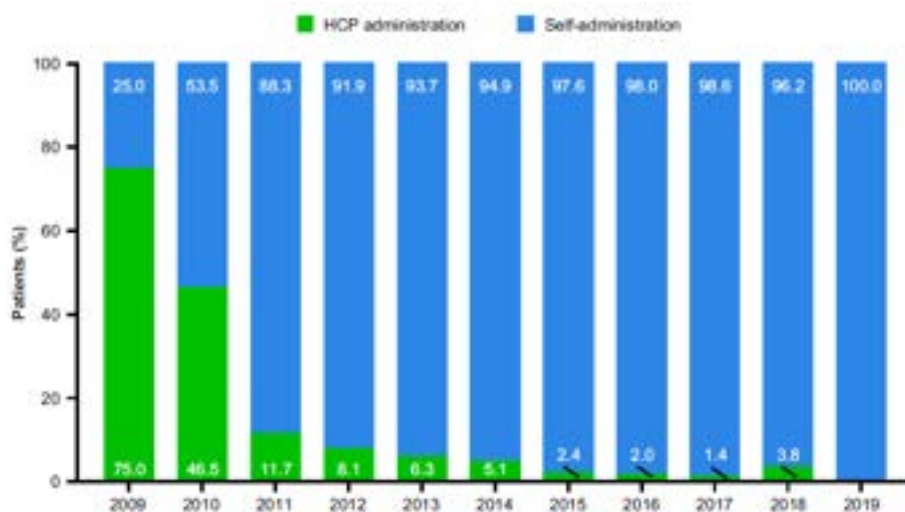
Extraído de Maurer et al, 2022 (97)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

O tempo mediano para resolução da crise e duração das crises tratados com icatibanto foram de 6 h e 9 h, respectivamente. Quando estratificado por tempo até o tratamento (mediana, <1 vs. ≥1 h), os tratados primeiro tiveram um tempo mediano menor para resolução e duração da crise em relação aos tratados posteriormente. Uma única injeção de icatibanto tratou 92.9% das crises (97). A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** traz dados sobre a administração do fármaco, se autoadministrado ou por um profissional de saúde.

Figura 8. Icatibant Outcome Survey: Tipo de administração de icatibanto para pacientes com AEH tipo 1 ou 2 por ano (julho de 2009 a março de 2019)



Nota: para o ano de 2019, os dados apresentados são até 31 de março. Foram excluídas as crises para os quais o método de administração de icatibanto não foi relatado. HCP, profissional de saúde
Extraído de Maurer et al, 2022 (97)

Vinte e quatro pacientes (3,9%) relataram 75 EAs considerados pelos investigadores como possivelmente ou provavelmente relacionados ao icatibanto. Dos 75 EAs relacionados, os mais frequentes foram eritema no local da injeção, astenia e hipersensibilidade local (descritos como prurido, ardor e eritema no abdome após a administração, n=6). Eventos graves considerados pelos investigadores como possivelmente relacionados ao icatibanto foram relatados em dois pacientes (0,3%), sendo um evento de gastrite e outro de angioedema. Nenhuma morte foi relatada por EAs que foram considerados relacionados ao icatibanto (97).

3.2.1.2.2. Campos et al. (2014)

Campos et al. (2014) (100) desenvolveram uma coorte prospectiva para avaliar a eficácia e segurança do icatibanto em 20 pacientes (mediana de 29 anos de idade) que apresentaram 24

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

crises de AEH no Brasil. Os pacientes adultos precisavam ter diagnóstico de AEH (incluindo nível de C4 baixo, nível de C1q normal e deficiência no inibidor de C1) e um histórico bem documentado em clínicas ambulatoriais. Icatibanto (30mg) subcutâneo foi administrado durante uma crise de intensidade moderada ou grave, envolvendo abdômen, face ou genitália externa, com sintomas de obstrução das vias aéreas superiores. O estudo foi conduzido entre agosto de 2011 e fevereiro de 2012 e não houve braço comparador.

O desfechos avaliados foram descrição dos sintomas em cada local pelos médicos e pacientes, gravidade da crise, alívio e resolução completa dos sintomas, e segurança (EAs, alterações nos achados físicos e sinais vitais) (100).

Os resultados mostraram que os seguintes sintomas foram observados durante as crises: edema subcutâneo (22/24); dor gastrointestinal (16/24), obstrução das vias aéreas superiores, relatada como alteração do tom de voz e dificuldade de deglutição (12/24), edema laríngeo (2/24) e edema facial (16/24). As crises foram consideradas graves em 18 pacientes e moderadas em 6 pacientes (100).

O tempo estimado para o início do alívio dos sintomas foi, em sua maioria, de 20-30 minutos (8/24; 33,4%) após o uso de icatibanto (5-10 minutos [5/24]; 20,8%); 10-20 [5/24]; 20,8%); 30-60 ([5/24]; 20,8%); e duas horas [1/24]; 4,3%). Já o tempo para resolução completa dos sintomas foi variável no estudo, de 4,3 a 33,4 horas. Nenhum dos pacientes precisou de mais de uma injeção para o mesmo episódio; no entanto, dois pacientes apresentaram recorrência em 24 horas, que regrediram espontaneamente sem intervenção médica (100).

3.2.1.2.3. Federici et al. (2018)

Federici et al. (2018) (99) conduziram um estudo observacional prospectivo de análise de custo e de sobrevida, com o objetivo de comparar os efeitos e custos do tratamento de crises de AEH entre os tratamentos sob demanda disponíveis na prática clínica italiana. O estudo foi conduzido em um centro de angioedema em Milão, entre janeiro e dezembro de 2014. Um total de 167 pacientes com diagnóstico de AEH e deficiência de inibidor de C1 foram incluídos, dos quais 133 (79,6%) relataram 1.508 crises (11 crises por paciente-ano).

Tempo de início dos sintomas (momento em que o paciente reconhece a presença de um angioedema); tempo de resolução completa (tempo em que os pacientes reconhecem que

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

o angioedema não está mais presente); local (periférico, abdominal, facial, laríngeo) e gravidade da crise (comprometimento nas atividades diárias: leve para nenhum comprometimento, moderado para comprometimento parcial e grave para comprometimento completo); medicamento e dose utilizada, tempo de administração; e necessidade de exames diagnósticos, outra assistência médica, ou visitas ao pronto-socorro foram mensurados (99).

Os resultados mostraram que os participantes do centro de Milão apresentaram principalmente crises periféricas (47,6%), seguidas por crises abdominais (39,4%), faciais (6,2%) e laríngeas (4,8%). Do total, 1.190 de crises (78,9%) foram tratadas sob demanda, sendo 704 com pdC1-INH (59,2% das crises tratadas) e 486 com icatibanto (99). Comparado a não tratar, o icatibanto e o pdC1-INH reduziram significativamente os tempos até a resolução completa dos sintomas (χ^2 164, $p < 0,001$). No entanto, o icatibanto apresentou tempos de resolução mais rápidos em comparação a pdC1-INH (χ^2 10,6, $p = 0,001$). O tempo mediano para resolução completa das crises desde a administração do tratamento foi de 4 horas (3,5-5) com icatibanto e de 7,5 horas (7-8,5) com pdC1-INH. Ademais, observou-se que as taxas de remissão com icatibanto foram 31% mais rápidas em comparação com pdC1-INH (*hazard ratio* [HR] 1,31; IC 95%: 1,14 a 1,51) (99).

3.2.1.2.4. Zanichelli et al. (2015)

Zanichelli et al. (2015) (98) realizaram um estudo observacional prospectivo para avaliar a eficácia do tratamento sob demanda (icatibanto, pdC1-INH, ácido tranexâmico e não tratar) do AEH em 227 pacientes com deficiência de inibidor de C1. Os dados foram coletados entre janeiro de 2009 e agosto de 2014 em um centro de angioedema em Milão.

Assim como no estudo anterior, tempo de início dos sintomas; tempo até resolução completa do angioedema; local e gravidade da crise; medicamento e dose usada para tratá-la, tempo de administração; necessidade de outra assistência médica, exames diagnósticos ou visitas ao pronto-socorro foram mensurados (98).

Os resultados mostraram que as crises também foram mais frequentemente periféricas (46%), seguidos por abdominais (34%); ainda 3% corresponderam a crises laríngeas com risco de vida. Um total de 2.135 crises (50%) receberam tratamento sob demanda. A frequência de demanda diferiu de acordo com a localização e variou de 89% nas crises laríngeas a 37% nas

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

periféricas. A taxa de autoadministração sob demanda foi de 93% para icatibanto e 59% para pdC1-INH (98).

Por sua vez, as crises tratadas com icatibanto e pdC1-INH foram significativamente mais curtas (tempo mediano de 8 e 11,5 horas, respectivamente) em comparação com as crises tratadas com ácido tranexâmico (500 mg ou 1 g a cada 5-6 horas p.o.) (38 horas) e as crises não tratadas (45 horas). As crises tratadas com icatibanto apresentaram resolução mais rápida em comparação com as crises tratadas com pdC1-INH quando o tempo desde a administração do medicamento é considerado (5,5 h vs. 8 h, $p < 0,0001$). O tempo desde o início da crise até a administração do tratamento afetou significativamente a duração total da crise com ambos os medicamentos. Crises tratadas dentro de 2 horas foram significativamente mais curtas vs. as tratadas após 4 horas: pdC1-INH (6 vs. 13 h, $p < 0,0001$) e icatibanto (5 vs 11 h, $p < 0,0001$) (98).

3.3. Avaliação da qualidade metodológica e certeza da evidência

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foram realizados utilizando a ferramenta *Risk of Bias 2.0* (78). Os estudos FAST-1, FAST-2 e FAST-3, apresentaram baixo risco de viés na maioria dos domínios - desvios das intenções pretendidas, dados faltantes do desfecho, mensuração do desfecho. Os estudos tiveram risco de viés incerto no domínio relacionado à seleção do resultado por apresentarem análises post-hoc para alguns desfechos (como o primário e crises laringeas). No estudo FAST-1, o domínio referente aos parâmetros de processo de randomização foi incerto devido as proporções de sexo diferirem entre os grupos (Figura 9).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 9. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos controlados pelo RoB2.0

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	FAST 1	-	+	+	+	-	-
	FAST 2	+	+	+	+	-	-
	FAST 3	+	+	+	+	-	-

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

Judgement
- Some concerns
+ Low

Considerando as coortes observacionais, o registro IOS apresentou robustez metodológica satisfatória em termos de seleção da coorte exposta e avaliação dos desfechos de interesse, entretanto não apresentou coorte não exposta ao icatibanto. Os demais estudos observacionais apresentaram limitações nos desfechos de seleção (em especial pela representatividade baixa de suas populações) e pela ausência de detalhamento de como os desfechos foram registrados e avaliados pelos investigadores (Quadro 1).

Quadro 1. Avaliação da qualidade metodológica de estudos não-randomizados (ROBINS-I)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Campos, 2014	?	?	+	?	?	?	?	?
	Zanichelli, 2015	?	?	×	?	?	-	?	×
	Federici, 2018	-	×	?	?	?	?	?	×
	IOS	-	+	+	?	+	?	×	×

Domains:

D1: Bias due to confounding.

D2: Bias due to selection of participants.

D3: Bias in classification of interventions.

D4: Bias due to deviations from intended interventions.

D5: Bias due to missing data.

D6: Bias in measurement of outcomes.

D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement

× Serious

- Moderate

+ Low

? No information

A avaliação da certeza da evidência pelo GRADE (77) revelou que os desfechos de segurança dos estudos FAST demonstraram alta certeza do conjunto das evidências. Por sua vez, a certeza no conjunto das evidências para os desfechos de eficácia variou de alta a baixa. Os motivos para rebaixamento residiram em inconsistência e risco incerto de viés metodológico dos estudos segundo a ferramenta RoB 2.0 da Cochrane. Os estudos observacionais tiveram baixa certeza para todos os desfechos avaliados. Poucos estudos na revisão sistemática avaliaram os desfechos críticos de eficácia. Os desfechos voltados ao tempo para alívio de sintomas de crises agudas de AEH e de segurança foram sumarizados e as avaliações estão nos Quadro 2, Quadro 3, Quadro 4 e Quadro 5.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Quadro 2. Classificação da certeza da evidência pelo GRADE para os desfechos CRÍTICOS - comparação icatibanto vs. placebo

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Ocorrência de EA									
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	FAST-1: 44% icatibanto vs. 66% placebo FAST-3: 58.7% icatibanto vs. 47.8% placebo; p=0.403	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
EA graves (grau ≥3)									
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	FAST-1: 0 icatibanto vs. 0 placebo FAST-3: 0 icatibanto vs. 6.5% placebo; p=0.242	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Tempo médio de início do alívio dos sintomas da crise laríngea									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	FAST-3: 2.5h icatibanto vs. 3.2h placebo Fase aberta: 2,3h icatibanto	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

Explicações

a. O estudo tem risco de viés incerto (ROB 2) para o desfecho e as limitações potenciais podem diminuir a confiança na estimativa do efeito

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Quadro 3. Classificação da certeza da evidência pelo GRADE para os desfechos IMPORTANTES - comparação icatibanto vs. placebo

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Tempo para alívio de sintomas									
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	FAST-1: 2.5h icatibanto vs 4.6h placebo; p=0.14 FAST-3: 2,0h icatibanto vs 8,0h placebo; P<0,001	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Time to onset of primary symptom relief (TOSR-P)									
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	FAST-1: 0,8 icatibanto vs. 16,9 placebo; p<0,001 FAST-3: 1,5h icatibanto vs 18,5h placebo; P<0,001	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Time to almost complete symptom relief (TACSR)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	FAST-3: 8,0h icatibanto vs 36,0h placebo; P=0,012 FAST-1: 8,5h icatibanto vs 19,4h placebo; p=0,08	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Time to initial symptom improvement (TISI)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	FAST-3: avaliado pelo sujeito: 0,8h icatibanto vs 3,5h placebo; P<0,001 avaliado pelo investigador: 0.8h icatibanto vs. 3.4h placebo; P<0,001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Explicações

- Os estudos têm risco de viés incerto (ROB 2) para o desfecho e as limitações potenciais podem diminuir a confiança na estimativa do efeito
- Estimativas de efeito inconsistentes entre os estudos

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Quadro 4. Classificação da certeza da evidência pelo GRADE - comparação icatibanto vs. tratamento ativo - ECR

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Ocorrência de EA									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	FAST-2: 53% icatibanto vs. 42% ácido tranexâmico	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
EA graves (grau ≥3)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	FAST-2: 11% icatibanto vs. 3% ácido tranexamico	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Tempo para alívio dos sintomas.									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	FAST-2: 2.0 h icatibanto vs 12.0 h ácido tranexâmico (P<0.001)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Time to onset of primary symptom relief (TOSR-P).									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	FAST-2: Avaliação do paciente: (0.8 vs. 7.9 hours, P<0.001) Avaliação do Investigador: (1.5 vs. 6.9 hours, P<0.001)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Time to almost complete symptom relief (TACSR).									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	FAST-2: 10.0 h icatibanto vs 51.0h ácido tranexâmico (P<0.001)	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
Tempo para resolução completa dos sintomas da crise									
2	observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Federici (2018): 4h (3,5-5,0) icatibanto vs. 7,5h (7,0-8,5) pdC1-INH Zanichelli (2015): 5,5h icatibanto vs. 8h pdC1-INH, p<0,001	⊕⊕○○ BAIXO	IMPORTANTE

Explicações

- a. Os estudos têm risco de viés incerto (ROB 2) para o desfecho e as limitações potenciais podem diminuir a confiança na estimativa do efeito

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Quadro 5. Classificação da certeza da evidência pelo GRADE - Observacionais

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações			
EA									
1	observacional	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	IOS 10 anos: 24 pacientes (3,9%) relataram 75 EAs provavelmente relacionados ao icatibanto	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
EA graves									
1	observacional	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	IOS 10 anos: 2 EA graves (0,3%) possivelmente relacionados ao icatibanto, sendo um evento de gastrite e outro de angioedema. Nenhuma morte foi relatada por EAs relacionados ao icatibanto.	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
tempo para resolução da crise									
1	observacional	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	IOS 10 anos: tempo médio para resolução da crise: 6h (IIQ: 2 - 22)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
duração total da crise									
1	observacional	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	IOS 10 anos: tempo médio de duração da crise: 9 h (IIQ: 4 - 23,5)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
tempo até a primeira administração do tratamento									
1	observacional	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	mediana de tempo até a primeira administração de icatibanto: 1h (<1h vs. ≥1 h)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

Explicações

a. O estudo com risco de viés no domínio de seleção dos resultados reportados (avaliados pela ROBINS-I), o que pode diminuir a confiança na estimativa do efeito

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

3.4. Discussão das evidências científicas

O angioedema hereditário (AEH) é doença genética ultrarrara de herança autossômica dominante, potencialmente fatal, caracterizada por crises dolorosas, desfigurantes e debilitantes que podem acometer a derme, tecido subcutâneo e órgãos internos (1,3,6). O objetivo da revisão sistemática foi avaliar a eficácia, efetividade e segurança do uso de icatibanto no tratamento de crises em indivíduos adultos com AEH.

Para o desfecho tempo mediano para o alívio clinicamente significativo do sintoma primário, os estudos FAST-1 e FAST-2 mostraram redução com o tratamento com icatibanto (FAST-1: 2,5 horas icatibanto vs 4,6 horas placebo; $p = 0,14$ e FAST-2: 2,0 horas icatibanto versus 12,0 horas com ácido tranexâmico; $p < 0,001$) (80).

Com relação ao tempo para redução de 50% na gravidade dos sintomas, o estudo FAST-3 mostrou redução com icatibanto em população ITT com crises não laríngeas (2,0 horas icatibanto vs 19,8 horas com placebo, $p < 0,001$) (81).

Já com relação à segurança, o conjunto dos estudos FAST mostrou menos eventos adversos em relação ao placebo (FAST-1: 44% icatibanto vs. 66% placebo; FAST-3: 41,3% icatibanto vs. 52,2% placebo); quando comparado ao ácido tranexâmico, o percentual foi maior (FAST-2: 53% icatibanto vs. 42% ácido tranexâmico). Não houve relato de eventos adversos graves quando comparados ao placebo (FAST-1: 0% em ambos os grupos; FAST-3: 0% icatibanto vs. 6,5% placebo) e uma pequena diferença quando comparado ao ácido tranexâmico (FAST-2: 11% icatibanto vs. 3% ácido tranexâmico). A ocorrência de eventos relacionados ao medicamento foi de: 15% vs. 3% e 10,9% vs. 6,5% para icatibanto vs. placebo nos estudos FAST-1 e FAST-3, respectivamente; e de 14% vs. 11% para icatibanto vs. ácido tranexâmico (80,81).

A certeza das evidências de segurança obtidas nos estudos randomizados foi considerada alta pelo GRADE (77). Já a certeza no conjunto das evidências para os desfechos de eficácia provindos de ECR variou de alta a baixa devido a algumas preocupações no risco de viés segundo a ferramenta da Cochrane (RoB 2.0). O conjunto dos estudos observacionais teve moderada certeza para todos os desfechos avaliados.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Cabe ressaltar que os resultados da fase OLE do FAST-1 demonstraram que o acetato de icatibanto manteve uma eficácia consistente no tratamento de crises cutâneas, abdominais e laríngeas de AEH, em uma série de parâmetros clínicos importantes, incluindo início do alívio dos sintomas e alívio quase completo dos sintomas. E os resultados das fases OLE dos FAST-2 e FAST-3 apoiaram a evidência existente de que os perfis de eficácia e segurança do icatibanto são mantidos quando usado para tratar várias crises cutâneas, abdominais ou laríngeas de AEH tipo I ou II (83).

Ademais, o registro IOS é um estudo internacional, multicêntrico, prospectivo e observacional em andamento, que documenta os desfechos clínicos e de segurança de rotina de pacientes com AEH tratados com icatibanto. Uma das publicações deste registro demonstrou que o tratamento precoce de crises de AEH tipo I e II com icatibanto pode reduzir significativamente a duração e o tempo para resolução das crises de AEH (<1h: 2,0 h vs. ≥1h: 14,0 h [$p < 0,001$] e <1h: 1,7 h vs. ≥1h: 6,0 h [$p = 0,033$]; respectivamente) (65). Outra análise mostrou que a maioria das crises agudas de AEH são tratadas de forma eficaz com uma única injeção de icatibanto, sem a necessidade de injeções adicionais e uso mínimo de outros medicamentos para atingir o alívio completo dos sintomas (88). Considerando uma análise específica para crises laríngeas, os resultados foram consistentes com a eficácia e o perfil de segurança do icatibanto em estudos de fase III (87). Outra análise demonstrou taxas semelhantes de EAs (geral e possivelmente/provavelmente relacionados ao icatibanto) em pacientes idosos (≥65 anos) versus pacientes mais jovens (<65 anos), apesar dos pacientes idosos apresentarem mais comorbidades e receberem um número maior de medicamentos concomitantes (91).

Assim, os dados publicados pelo IOS ao longo do tempo mostraram que a efetividade do icatibanto em um cenário do mundo real é comparável à eficácia dos ensaios clínicos (90), que uma dose é eficaz para a maioria das crises; que o tratamento precoce (facilitado pela auto-administração) leva a uma resolução mais rápida e duração de crise mais curta (65). Logo, quanto antes ocorrer o tratamento, melhor é. Pelo fato de ser uma doença de potencial fatal, tais resultados são de fundamental importância, pois o quanto antes as crises forem resolvidas, maior a taxa de sucesso terapêutico. Ademais, a eficácia/segurança do icatibanto foi demonstrada em subgrupos de pacientes, como pacientes com AEH com níveis normais de inibidor de C1 (97).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Cabe destacar ainda que as evidências de mundo real trazem dados de efetividade do medicamento, as quais mostram que eficácia observada nos ensaios clínicos é mantida no contexto de vida real de uso do medicamento. Agregando, portanto, à avaliação de tecnologias em saúde, pois denota que os resultados são observados também no cenário de prática clínica. Conferindo maior confiança nos dados sobre o medicamento e auxiliando à tomada de decisão.

Firazyr® (icatibanto) no tratamento da crise de AEH mostrou bom perfil de segurança e maior eficácia comparado ao placebo e ácido tranexâmico, com redução importante dos tempos para resolução completa dos sintomas da crise, alívio dos sintomas e melhora do sintoma índice, desfechos de importância para o paciente, além disso, esses dados foram consistentes a longo prazo e nos estudos com dados de mundo real.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

4.1. Resumo das características da análise de custo-utilidade

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	Custo-utilidade
Tipo de modelo de decisão analítica	Árvore de decisão
Intervenção	Icatibanto e Melhores cuidados hospitalares
Comparador	Melhores cuidados hospitalares
População-alvo	Indivíduos adultos (≥ 18 anos) diagnosticados com angioedema hereditário com deficiência do inibidor da C1-esterase em crise aguda da doença
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade (QALY, <i>quality adjusted life-years</i>) Horas de vida ajustadas por qualidade (QALH, <i>quality adjusted life-hours</i>)
Horizonte temporal	Um ano
Taxas de desconto	Não aplicadas
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos (medicamentos; diárias hospitalares; consultas; processamento e infusão de plasma)
Tipo de análise de sensibilidade	Determinística e probabilística

4.2. Objetivo

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

Como demonstrado na Seção 3, o uso de icatibanto diminui a duração das crises de angioedema hereditário em comparação ao placebo. Por isso, entende-se que a ACU é o tipo de análise econômica mais adequado para avaliar o uso do medicamento pelas pessoas com AEH no SUS.

4.3. População-alvo

Pessoas com 18 anos de idade ou mais diagnosticadas com AEH com deficiência do inibidor da C1-esterase em crise aguda da doença.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

4.4. Perspectiva

Esse estudo foi desenvolvido sob a perspectiva do SUS. Assim, foram adotados parâmetros clínicos e de custos a partir de fontes nacionais de maneira a melhor refletir a perspectiva do sistema público de saúde do país.

4.5. Intervenção e comparador

A intervenção avaliada nesta ACU é icatibanto, com indicação aprovada de tratamento de crises agudas de AEH a partir de 2 anos de idade, que inclui a população-alvo da presente proposta de incorporação. Mais informações sobre a tecnologia estão descritas na Seção 2.

Segundo o PCDT de AEH do Ministério da Saúde, as crises de angioedema hereditário são tratadas em ambiente hospitalar. No caso de risco de asfixia, o PCDT indica pelo uso de infusão de plasma fresco. Portanto, os melhores cuidados hospitalares (MCH), que podem incluir o uso de plasma fresco, foram considerados como o comparador de icatibanto nesta ACU. A discussão sobre o comparador está descrita na Seção 2.4.

4.6. Horizonte temporal

Segundo as recomendações do Ministério da Saúde (101), e considerando que as crises de angioedema hereditário são eventos agudos, adotou-se um horizonte temporal de uma crise (72 horas), quando avaliou-se o ganho em horas de vida ajustadas por qualidade (QALH), e de um ano, quando avaliou-se anos de vida ajustados por qualidade (QALY).

4.7. Taxa de desconto

Devido ao horizonte temporal de até um ano, não foi adotada taxa de desconto para a presente ACU, em linha com as recomendações do Ministério da Saúde (101).

4.8. Estrutura do modelo e pressupostos

A construção da árvore de decisão da presente ACU levou em consideração as recomendações das Diretrizes da ASBAI e GEBRAEH de 2022, que recomendam icatibanto para o tratamento de crises de AEH. As Diretrizes recomendam o uso precoce do medicamento, o que é factível com o uso domiciliar do medicamento, o qual é fornecido como seringa preenchida. Segundo as Diretrizes, tratar a crise apenas em ambiente hospitalar exige deslocamento e consequentemente em atraso no início da terapia, o que pode levar a

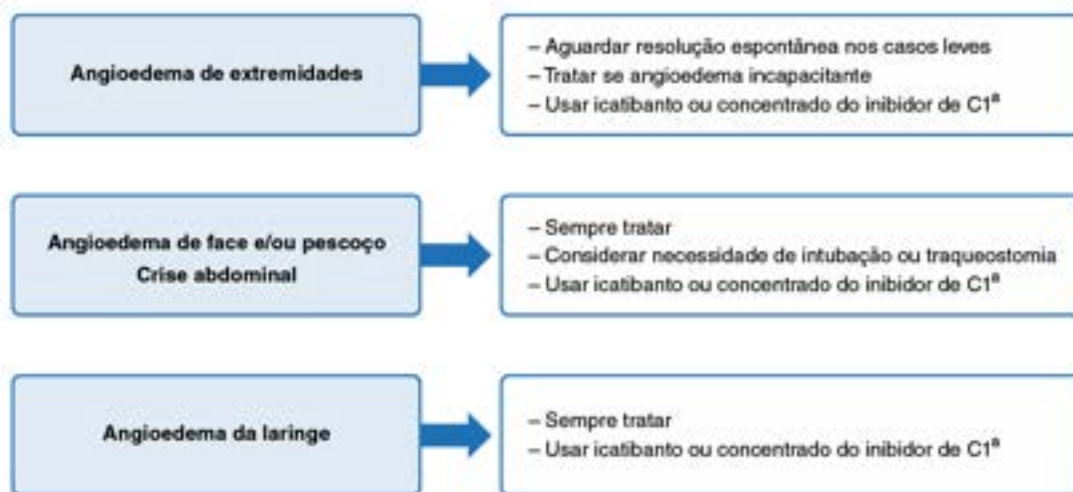
CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

abordagens inadequadas e desfechos desfavoráveis. No caso de crises laríngeas, o atraso no início do tratamento pode ser fatal (46). Essas recomendações ecoam as das diretrizes apresentadas na Seção 1.6.1.

De acordo com as Diretrizes da ASBAI e GEBRAEH, a conduta de tratamento é orientada segundo a localidade da crise (Figura 10). Todas as crises devem ser tratadas, à exceção das crises de extremidade leves, quando pode-se esperar pela resolução espontânea. O tratamento recomendado consiste em icatibanto ou concentrado de inibidor de C1 (não disponível no SUS). O plasma fresco deve ser utilizado apenas na indisponibilidade de algum desses, pois carece de evidências científicas robustas que embasem seu uso, e porque no plasma fresco, além do inibidor de C1, há substratos nos quais o inibidor atua, o que pode agravar o quadro da crise (46).

Figura 10. Algoritmo de tratamento recomendado pelas Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022



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

Fonte: Extraído de “Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 – Parte 2: terapêutica” (46)

Dessa forma, a árvore de decisão desenvolvida para esta ACU considera a localidade da crise, mas diferentemente das Diretrizes da ASBAI e GEBRAEH de 2022, as crises de face e/ou pescoço, pelo risco de obstrução das vias aéreas apontado no algoritmo de tratamento (Figura 10) (46), foram consideradas em conjunto com as crises laríngeas.

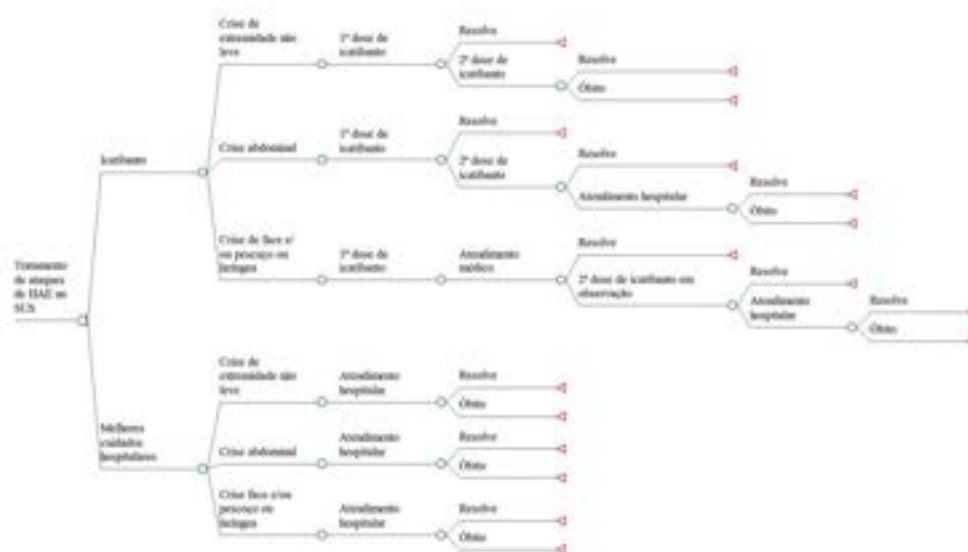
No braço icatibanto, considera-se a utilização do medicamento fora do ambiente hospitalar para as primeiras e segundas administrações, com exceção das crises laríngeas ou de

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

face e/ou pescoço, para as quais considera-se que, pelo risco de asfixia, a pessoa administra a primeira injeção e já busca atendimento hospitalar. Lá o paciente é monitorado e caso haja necessidade, a segunda dose de icatibanto é administrada. Quando duas doses de icatibanto não resolvem, o paciente é hospitalizado com uso de plasma. Para o braço comparador, o tratamento é sempre hospitalar com possibilidade de uso de plasma fresco.

Figura 11. Árvore de decisão da análise de custo-utilidade de icatibanto vs. melhores cuidados hospitalares



Fonte: Elaboração própria

Para este estudo adotaram-se os seguintes pressupostos:

- Os pacientes já têm diagnóstico de angioedema hereditário.
- Crises de angioedema podem afetar mais de um local, no modelo os pacientes são tratados conforme a localidade mais afetada pela crise.
- O plasma fresco está prontamente disponível para utilização, tanto no braço de melhores cuidados hospitalares, quanto para os casos nos quais a crise não é controlada com duas doses de icatibanto.
- Os pacientes têm à disposição duas seringas de icatibanto para autoadministração ou administração por cuidador, conforme recomendado pelas diretrizes da Sociedade Australiana de Imunologia Clínica e Alergia. Nesse país, de grande dimensão territorial e áreas de baixa densidade demográfica, como o Brasil, o “icatibanto está disponível no Esquema de Benefícios Farmacêuticos (PBS,

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Pharmaceutical Benefits Scheme) [...] para tratamento de emergência de angioedema agudo em pacientes com idade igual ou superior a dois anos diagnosticados com HAE tipos 1 e 2. Icatibanto é fornecido em seringas de 30 mg/3 mL para injeção SC e a maioria dos pacientes requer apenas uma dose por crise, embora cerca de 10% necessitem de uma segunda dose. É fornecido em uma seringa preenchida com autorização de dispensação de duas seringas (mais cinco repetições). O fornecimento deve ser acompanhado de educação e treinamento para autoadministração, reduzindo assim as visitas ao pronto-socorro, garantindo o tratamento imediato de um ataque e, portanto, resolução mais rápida da crise” (48) (tradução livre).

- A administração de icatibanto fora do ambiente hospitalar é realizada pelo paciente ou cuidador, e por isso, não incorre em custo de administração pelo SUS.
- Os efeitos do atraso ou indisponibilidade do atendimento hospitalar não foram contabilizados de forma que se considerou que todas as crises se resolvem no ambiente hospitalar (probabilidade de óbito nula). Conforme explicitado nas Diretrizes da ASBAI e GEBRAEH de 2022, o atraso no início do tratamento pode levar a desfechos negativos, especialmente no caso das crises laríngeas (46).

4.9. Parâmetros clínicos

4.9.1. Distribuição das crises por localidade de gravidade

A distribuição das crises por localidade foi extraída do estudo de mundo-real IOS com dados da população brasileira. No estudo a localização da crise para a população com AEH tipos 1/2 foi dividida em “pele”, “abdome”, “laringe”, “pele e abdome” e “pele e laringe” e a soma das proporções não dá 100%. A quantidade restante para alcançar 100% foi igualmente dividida entre esses grupos. Para o presente estudo econômico, a proporção de crises em pele foi considerada como crise de extremidade; a proporção de crises abdominais considerou a soma das proporções de “abdome” e “abdome e pele”; e a proporção de crises laríngeas aéreas foi considerada como a soma das proporções de “laringe” e “laringe e pele” (95).

As crises de face e/ou pescoço são crises de pele. Assim, retirou-se da proporção de crises de pele (consideradas neste estudo como crises de extremidades), a proporção de crises de face e pescoço e somou-se à proporção de crises laríngeas. Para isso, utilizou-se a proporção

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

de crises de face ou pescoço reportadas por Bork et al. (2006), que descreveram 131.110 crises de angioedema ocorridas em 221 pacientes acompanhados no Departamento de Dermatologia da Universidade de Mainz, Alemanha (15). Na figura 2B do artigo há a distribuição das crises de pele, mostrando que 1,6% ocorreram na face e 0,9% afetaram o tronco ou pescoço (considerado para este estudo, 0,45% de ocorrência em pescoço). Para considerar essas proporções frente ao total de crises de pele (tornando a soma dos valores da figura 2B em 100%), os valores de 1,6% e 0,45% foram multiplicados por 2 e somados: 4,1%. Essa multiplicação por 2 é embasada na proporção de crises de pele frente ao total (50%) (figura 3B do artigo). Assim, o valor referente a 4,1% das crises de pele do estudo do IOS brasileiro (95) foi retirado e somado ao valor de crises de vias aéreas (Tabela 15). Os valores apresentados foram variados pelo erro padrão de 20% na análise de sensibilidade.

Tabela 15. Distribuição das crises conforme localidade

Localidade da crise	Valor	Referência
Proporção de crise extremidade	22,8%	Grumach et al., 2022 (95)
Proporção de crise abdominal	63,3%	Grumach et al., 2022 (95)
Proporção de crises que podem afetar vias aéreas	13,9%	Calculado
Proporção de crises de face e/ou pescoço	1,1%	Grumach et al., 2022 (95) e Bork et al (2006) (15)
Proporção de crises laríngeas	12,8%	Grumach et al., 2022 (95)

A distribuição da gravidade das crises, a qual foi utilizada para o cálculo de utilidade, é dado no estudo IOS como “leve”, “moderada”, “grave” e “muito grave”. Como os valores de utilidade, discutidos adiante, são para crises “leves”, “moderadas” e “graves”, a proporção de crises graves e muito graves no estudo IOS foi somada. No IOS, a gravidade das crises foi classificada com base nas seguintes descrições: leve: interferência leve nas atividades diárias; moderada: interferência moderada nas atividades diárias sem necessidade de contramedidas; grave: interferência grave nas atividades diárias e com ou sem outras contramedidas; muito grave: interferência muito grave nas atividades diárias com necessidade de contramedidas (95).

A distribuição das crises de extremidade conforme gravidade foi retirada do estudo IOS com dados da população brasileira (95). Esse estudo não dá a distribuição da gravidade específica para cada localização de crise, entretanto, considerou-se a distribuição global aplicável às crises de extremidade. Para as crises que podem afetar vias aéreas, utilizou-se a distribuição da gravidade de um relato do IOS que focou especificamente em crises laríngeas (87). Para o presente estudo considerou-se essa distribuição aplicável às crises de face e/ou

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

pescoço (Tabela 16). Os valores foram variados pelo erro padrão de 20% na análise de sensibilidade.

Para a distribuição das crises abdominais segundo gravidade foi utilizado um estudo de Bork et al. (2006) que descreveu os sintomas, o curso e as complicações de 33.671 crises abdominais de 153 pacientes com AEH com deficiência de C1-esterase. No estudo a gravidade das crises foi avaliada segundo a dor, sendo crises com pontuação da escala de dor de 1 (dor muito leve) a 4 consideradas crises leves; de 5 a 7 como crises moderadas; e de 8 a 10 (dor excruciante e insuportável), como crises graves (102) (Tabela 16). Essa classificação também foi utilizada pelo grupo avaliador do pedido de incorporação de icatibanto em 2015 (103). Os valores foram variados pelo erro padrão de 20% na análise de sensibilidade.

Tabela 16. Distribuição das crises conforme gravidade

Gravidade da crise	Proporção	Referência
Crise de extremidade		
Proporção de crises leves	8,5%	Grumach et al., 2022 (95)
Proporção de crises moderadas	42,7%	Grumach et al., 2022 (95)
Proporção de crises graves ou muito graves	48,8%	Grumach et al., 2022 (95)
Crise que pode afetar via aérea		
Proporção de crises leves	14,2%	Longhurst et al., 2016 (87)
Proporção de crises moderadas	14,2%	Longhurst et al., 2016 (87)
Proporção de crises graves ou muito graves	71,7%	Longhurst et al., 2016 (87)
Crises abdominais		
Proporção de crises leves	12,4%	Bork et al., 2006 (102)
Proporção de crises moderadas	17,8%	Bork et al., 2006 (102)
Proporção de crises graves ou muito graves	69,8%	Bork et al., 2006 (102)

4.9.2. Tempo para resolução da crise de angioedema hereditário (eficácia do tratamento)

O tempo até a resolução das crises de AEH foi o desfecho utilizado para o cálculo da utilidade no modelo. Longhurst et al. (2015) avaliaram dados do IOS de fevereiro de 2008 a dezembro de 2012 referentes a 652 crises em 170 pacientes com AEH. O objetivo da análise foi avaliar as reinjeções de icatibanto. O tempo mediano para a resolução da crise que resolveram com uma dose de icatibanto foi de 2,5 horas. Para a segunda dose, o tempo mediano para resolução da crise foi de 10,6 horas (88). Esses resultados foram utilizados para as crises de extremidade, abdominais e de face e/ou pescoço. Na análise de sensibilidade os valores inferiores e superiores considerados foram referentes ao primeiro e terceiro percentis,

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

respectivamente (Tabela 17). É importante ressaltar que o tempo mediano de resolução das crises em geral, reportado na análise de 10 anos do estudo IOS, de 6h, está contido no intervalo interquartil utilizado nas análises de sensibilidade (97).

Para as crises laríngeas foi utilizado o tempo mediano para resolução da crise reportado em uma análise específica do IOS por Longhust et al. (2016). Essa análise considerou dados coletados de setembro de 2008 a maio de 2013 relativos a 67 crises laríngeas tratadas com icatibanto em 42 pacientes. O tempo mediano para resolução da crise foi de 6 horas – esse foi o valor considerado para a primeira dose de icatibanto. Dados referentes a duas crises que necessitaram de dose adicional de icatibanto estavam disponíveis. O tempo adicional para resolução foi de 2 h e 4 h (87). Dessa forma, para a resolução de crises laríngeas com duas doses de icatibanto considerou-se a soma de 6 h mais o valor intermediário entre esses valores, resultando em 9 h. Na análise de sensibilidade os valores inferiores e superiores considerados para a primeira dose foram referentes ao primeiro e terceiro percentis, respectivamente. Para a segunda dose considerou-se como valor inferior o erro padrão de 20% do caso base, e como o valor superior o terceiro percentil do tempo mediano para resolução de todas as crises (Tabela 17).

Para o grupo de MCH adotou-se o tempo mediano para resolução quase completa dos sintomas do grupo placebo do estudo FAST-3 (81). Já foi demonstrado que os resultados em ambiente controlado de icatibanto se mantêm no mundo real (IOS) (90), de forma que adotar o resultado do grupo placebo como resultado dos MCH foi considerado justo. No estudo FAST-3 os pacientes eram acompanhados em hospital e poderiam receber medicamentos auxiliares, como antieméticos e medicamentos para dor (81). Além disso, muitos estudos fornecem a duração das crises, entretanto esse não é o desfecho utilizado no modelo. O tempo para resolução das crises está contido na duração da crise e passa contar a partir da intervenção (por exemplo, uso do icatibanto, administração de placebo, internação), e não do começo da crise.

O mesmo tempo para a resolução das crises (36 h) foi adotado tanto para todas as localidades de crise, pois o dado de crises laríngeas de FAST-3 provém de muito poucas crises (81). Na análise de sensibilidade foram adotados os limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%, fornecido pelo estudo (81) (Tabela 17).

Tabela 17. Tempo para resolução das crises

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

	Tempo (h)	Referência	Valor inferior (h)	Referência	Valor superior (h)	Referência
Icatibanto: Crises de extremidade, abdominais e face e/ou pescoço						
1ª dose	2,50	Longhurst et al. (2015) (88)	1,00	Longhurst et al. (2015) (88)	7,30	Longhurst et al. (2015) (88)
2ª dose	10,60	Longhurst et al. (2015) (88)	7,30	Longhurst et al. (2015) (88)	17,50	Longhurst et al. (2015) (88)
Icatibanto: Crises laríngeas						
1ª dose	6,00	Longhurst et al. (2016) (87)	2,00	Longhurst et al. (2016) (87)	21,00	Longhurst et al. (2016) (87)
2ª dose	9,00	Longhurst et al. (2016) (87)	5,99	- erro padrão 20%	21,00	Longhurst et al. (2016) (87)
MCH: Todas as crises						
	36,0	Lumry et al. (2011) (81)	29,00	Lumry et al. (2011) (81)	50,90	Lumry et al. (2011) (81)

4.9.3. Necessidade de mais de uma dose de icatibanto

Na análise de 10 anos do IOS, Maurer et al. (2022) relataram que 92,9% das crises foram tratadas com uma dose de icatibanto, e que a maioria das crises que requereu mais de uma dose foram crises abdominais (97). Dessa forma, considerou-se que 7,1% das crises de extremidade precisam duas doses de icatibanto, e que depois da segunda dose, todas as crises são resolvidas (Tabela 18).

Para crises abdominais, foi considerado de 7,1% das crises precisam de duas doses de icatibanto (97). Dessas, 4,5% não resolvem e vão ser tratadas em hospital. Esse valor foi reportado por Longhurst et al. (2015) que avaliou as reinjeções de icatibanto no IOS (88). Nessa análise, 317 crises foram tratadas com uma dose de icatibanto, 42 crises foram tratadas com duas doses, e 2 com três doses. Dessa forma, 2/44 crises (4,5%) precisaram de uma terceira dose (0,5% do total de crises), o que na árvore de decisão do presente estudo representa a proporção de crises abdominais que vai necessitar tratamento hospitalar (terceira dose de icatibanto não prevista) (Tabela 18).

Para as crises laríngeas e de face e/ou pescoço, a necessidade da segunda dose de icatibanto foi extraída da análise específica de crises laríngeas do IOS por Longhurst et al. (2016), na qual 12,1% das crises foram tratadas com duas doses de icatibanto (87). O estudo não reportou a utilização de três doses do medicamento, entretanto, de forma conservadora, assumiu-se que 4,5% das crises que precisaram de duas doses não resolveram e o paciente

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

necessitou de internação hospitalar. Esse valor foi considerado para as crises abdominais. Para as crises laríngeas ou de face e/ou pescoço, utilizou-se a proporcionalidade da necessidade de duas administrações de icatibanto para crises abdominais e crises de vias aéreas para calcular a necessidade de hospitalização em 7,7% (“regra de três”) (Tabela 18).

Para as crises tratadas no braço de MCH e todas as crises de icatibanto que necessitaram de hospitalização considerou-se 100% de resolução, ou seja, não ocorre óbito pela doença (Tabela 18). Nas análises de sensibilidade os valores variaram pelo erro padrão de 20%.

Tabela 18. Necessidade de duas doses de icatibanto, necessidade de hospitalização e proporção de resolução das crises no ambiente hospitalar adotados no modelo

	Necessidade de 2ª de icatibanto	Referência	Necessidade de hospitalização	Referência	Resolução da crise no ambiente hospitalar	Referência
Icatibanto						
Crise de extremidade	7,1%	Maurer et al. (2022) (97)	0%	Premissa	100%	Premissa
Crise abdominal	7,1%	Maurer et al. (2022) (97)	4,5%	Longhust et al. (2015) (88)	100%	Premissa
Crise laríngea ou de face e/ou pescoço	12,1%	Longhust et al. (2016) (87)	7,7%	Calculado	100%	Premissa
MCH	-	-	-	-	100%	Premissa

4.9.4. Quantidade de crises de angioedema por ano

A quantidade média de crises de AEH por ano é utilizada para o cálculo de QALY. A análise de Maurer et al. (2021) avaliou dados de julho de 2009 a julho de 2019 do IOS. Essa análise dá a média de crises por ano para pacientes em uso de profilaxia de longo prazo e que não estavam em uso de profilaxia de longo prazo (Figura 2 do material suplementar do artigo). Para o presente estudo, utilizaram-se os valores do total de crises no primeiro ano do IOS, de 6,4 crises por ano em pacientes que não estavam em profilaxia de longo prazo e de 6.2 crises por ano em pacientes em profilaxia de longo prazo. Foi escolhido o primeiro ano para refletir melhor o cenário de incorporação de icatibanto, de qualquer maneira os autores da análise de IOS reportam que não houve diferença no número médio de crises ao ano nos sete anos avaliados (43). A média desses valores foi ponderada pela proporção de pacientes em profilaxia de longo prazo relatada por Grumach et al. (2012) que avaliaram 210 pacientes brasileiros de 2006 a 2010. Os autores relatam que 71,9% dos pacientes estavam em profilaxia de longo prazo (figura 4 do artigo) (25). Dessa forma, considerou-se que ocorrem 4,9 crises de AEH por ano.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

4.10. Parâmetros de custos e uso de recursos

Os custos incluídos nesta ACU foram:

- Custo com icatibanto;
- Custo com atendimento hospitalar.

4.10.1. Custo com icatibanto

Cada seringa preenchida de icatibanto tem o Preço Máximo de Venda ao Governo de R\$ 6.517,36 (ICMS de 18%). No Banco de Preços em Saúde (base SIASG, de compras federais) o custo mediano de icatibanto foi de R\$ 5.855,70, um desconto de 10,1% sobre o PMVG 18%. O preço proposto para incorporação é de R\$ R\$ 5.148,71, um desconto de 21% sobre o PMVG 18% (Tabela 19).

Adicionalmente, considerando-se a hipótese de incorporação do icatibanto através da negociação de venda direta para o Ministério da Saúde, como já acontece com outros produtos do portfólio Takeda (idursulfase e vedolizumabe, por exemplo), destaca-se o preço do frasco sem impostos: R\$ 4.108,75 (Tabela 19).

Tabela 19. Preço máximo de venda ao governo (ICMS 18%), preço médio ponderado da base SIASG e preço proposto para incorporação ao SUS de icatibanto

PMVG 18%	Preço SIASG	Preço proposto para incorporação	Preço sem impostos
R\$ 6.517,36	R\$ 5.855,70	R\$ 5.148,71	R\$ 4.180,75

Nota: PMVG (104) e Banco de Preços em Saúde (105)

4.10.2. Custo e uso de recursos dos melhores cuidados hospitalares

Como partiu-se do pressuposto de que todos os pacientes já possuem o diagnóstico da doença, não foram contabilizados exames e procedimentos (p.ex., laparotomia abdominal, exames de sangue) comumente utilizados até o diagnóstico. Os custos do atendimento hospitalar consideraram o custo de consulta (visita a emergência); o custo de transfusão e o custo da bolsa de plasma fresco; o custo com medicamentos (morfina e ondansetrone); e as diárias de internação. Todos os valores foram retirados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, Sigtap (106), com exceção dos custos de morfina e ondansetrone, extraídos do Bando de Preços em Saúde, mantido pelo Ministério da Saúde (105). A posologia desses medicamentos foi extraída das bulas (107,108).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

O custeio de uma bolsa de plasma fresco é apresentado na Tabela 20. As Diretrizes da ASBAI e GEBRAEH recomendam o uso de duas a quatro unidades (bolsas) de plasma fresco (46). Para o modelo padronizou-se o valor mediano de três bolsas por crise.

Tabela 20. Procedimentos e valores que compuseram o custo da bolsa de plasma fresco

Procedimento	Valor
03.06.02.006-8 - TRANSFUSAO DE CONCENTRADO DE HEMACIAS	R\$ 8,09
02.12.02.001-3 - DELEUCOCITACAO DE CONCENTRADO DE HEMACIAS	R\$ 45,00
02.02.12.002-3 - DETERMINACAO DIRETA E REVERSA DE GRUPO ABO	R\$ 1,37
02.02.03.067-9 - PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA O VIRUS DA HEPATITE C (ANTI-HCV)	R\$ 18,55
02.02.03.030-0 - PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI-HIV-1 + HIV-2 (ELISA)	R\$ 10,00
02.02.03.102-0 - PESQUISA DE HIV-1 POR IMUNOFLOURESCENCIA	R\$ 10,00
02.02.12.004-0 - IDENTIFICACAO DE ANTICORPOS SERICOS IRREGULARES C/ PAINEL DE HEMACIAS	R\$ 10,65
02.02.02.047-9 - PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)	R\$ -
02.02.03.031-8 - PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI-HTLV-1 + HTLV-2	R\$ 18,55
02.13.01.007-0 - EXAME PARASITOLOGICO DIRETO P/ LEISHMANIA CHAGASI (LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA)	R\$ -
02.02.03.078-4 - PESQUISA DE ANTICORPOS IGG E IGM CONTRA ANTIGENO CENTRAL DO VIRUS DA HEPATITE B (ANTI-HBC-TOTAL)	R\$ 18,55
02.02.03.111-0 - TESTE NÃO TREPONEMICO P/ DETECÇÃO DE SIFILIS	R\$ 2,83
02.02.03.097-0 - PESQUISA DE ANTIGENO DE SUPERFICIE DO VIRUS DA HEPATITE B (HBSAG)	R\$ 18,55
02.02.03.005-9 - DETECÇÃO DE RNA DO VÍRUS DA HEPATITE C (QUALITATIVO)	R\$ 96,00
02.13.01.020-8 - IDENTIFICACAO DO VIRUS DA HEPATITE B POR PCR (QUANTITATIVO)	R\$ -
02.02.03.107-1 - QUANTIFICAÇÃO DE RNA DO HIV-1	R\$ 18,00
02.02.02.005-3 - DETERMINACAO DE ENZIMAS ERITROCITARIAS (CADA)	R\$ 2,73
02.02.02.035-5 - ELETROFORESE DE HEMOGLOBINA	R\$ 5,41
02.02.12.003-1 - FENOTIPAGEM DE SISTEMA RH - HR	R\$ 10,65
03.06.01.003-8 - TRIAGEM CLINICA DE DOADOR(A) DE SANGUE	R\$ 10,00
03.06.01.001-1 - COLETA DE SANGUE P/ TRANSFUSAO	R\$ 22,00
02.12.01.001-8 - EXAMES IMUNOHEMATOLOGICOS EM DOADOR DE SANGUE	R\$ 15,00
37.041.01-0 - PROCESSAMENTO DO SANGUE	R\$ 2,38
37.051.01-6 - PRE-TRANSFUSIONAL I	R\$ 11,54
37.051.02-4 - PRE-TRANSFUSIONAL II	R\$ 7,87
94.006.01-6 - CONCENTRADO DE HEMACIAS	R\$ 17,04
Total	R\$ 380,76

Fonte: Sigtap (106)

Para as crises de extremidade e as crises abdominais leves do grupo MCH, considerou-se que é utilizada uma consulta médica, totalizando em R\$ 12,47 por crise. Para as crises abdominais leves que necessitam de atendimento hospitalar do braço icatibanto, considerou-se que é utilizada uma consulta médica, três bolsas de plasma, analgésico e antiemético, totalizando R\$ 1.122,94 por crise. Preconizou-se que esse o paciente é tratado sem a necessidade de internação. Para as crises abdominais moderadas a graves/muito graves para ambos os grupos, icatibanto e MCH, considerou-se que são necessárias uma consulta médica,

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

três bolsas de plasma, analgésico e antiemético, e diárias de internação, totalizando R\$ 1.404,88 por crise (Tabela 21).

Para as crises laríngeas ou de face e/ou pescoço do braço de icatibanto, preconizou-se que, pelo risco de asfixia, o paciente utiliza a primeira dose do medicamento e logo busca atendimento médico, o que incorre em R\$ 12,47 por crise. No caso de crise leve ou moderada, que não resolveu com até duas doses de icatibanto, o paciente necessita de consulta médica, três bolsas de plasma, laringoscopia e diárias de internação, totalizando em R\$ 2.367,78 por crise. Considerou-se que todos os pacientes passam por laringoscopia seguindo as recomendações das Diretrizes da ASBAI e GEBRAEH, as quais indicam pela inspeção das vias aéreas e intubação precoce (46). Para as crises graves/muito graves, além desses procedimentos, considerou-se que 30% dos pacientes precisariam de traqueostomia, o que totaliza em R\$ 2.734,20 por crise (Tabela 21).

Para os cálculos dos custos com morfina e ondansetrona foi considerado o tempo de duração da crise de 36 horas, que é o tempo de duração da crise no grupo placebo do estudo FAST-3 (81). Esse valor foi arredondado para 48h, dois dias, para fins de cálculo de diárias de internação. Todos os custos foram variados segundo erro padrão de 20% na análise de sensibilidade.

Tabela 21. Custeio do tratamento hospitalar de crises de AEH

Localidade e gravidade da crise	Valor	Referência
Crise de extremidades não leve e crise abdominal leve sem icatibanto		
Emergência (visita)	R\$ 12,47	SIGTAP - 03.01.06.002-9
Total	R\$ 12,47	Calculado
Crise abdominal leve com atendimento hospitalar com icatibanto		
Duração da crise (dias)	1	Premissa (paciente não é internado)
Emergência (visita)	12,47	SIGTAP - 03.01.06.002-9
Custo de transfusão + plasma fresco (bolsa)	R\$ 1.108,17	Calculado (Tabela 20) e Diretrizes das ASBAI e GEBRAEH (46)
Sulfato de morfina pentaidratado	R\$ 0,42	Calculado considerando o tempo no hospital, o peso médio da população brasileira (109), a razão entre homens em mulheres no IOS Brasil (95) e a posologia do medicamento (107)
Cloridrato de ondansetrona	R\$ 1,88	Calculado considerando o tempo no hospital, o peso médio da população brasileira (109), a razão entre homens em mulheres no IOS Brasil (95) e a posologia do medicamento (108)
Total	R\$ 1.122,94	Calculado
Crise abdominal moderada a grave/muito grave com e sem icatibanto		
Duração da crise (dias)	1,5	Lumry et al. 2011 (81)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Localidade e gravidade da crise	Valor	Referência
Emergência (visita)	R\$ 12,47	SIGTAP - 03.01.06.002-9
Custo de transfusão + plasma fresco (bolsa)	R\$ 1.108,17	Calculado (Tabela 20) e Diretrizes das ASBAI e GEBRAEH (46)
Sulfato de morfina pentaidratado	R\$ 3,42	Calculado considerando o tempo no hospital, o peso médio da população brasileira (109), a razão entre homens em mulheres no IOS Brasil (95) e a posologia do medicamento (107)
Cloridrato de ondansetrona	R\$ 2,81	Calculado considerando o tempo no hospital, o peso médio da população brasileira (109), a razão entre homens em mulheres no IOS Brasil (95) e a posologia do medicamento (108)
Diárias	R\$ 278,00	SIGTAP - 08.02.01.010-5 - UTI I
Total	R\$ 1.404,88	Calculado
Crises laríngeas ou de face e/ou pescoço com icatibanto (atendimento médico)		
Emergência (visita)	R\$ 12,47	SIGTAP - 03.01.06.002-9
Total	R\$ 12,47	Calculado
Crise de face e/ou pescoço ou laríngea leve ou moderada com e sem icatibanto		
Duração da crise (dias)	1,5	Lumry et al. 2011 (81)
Emergência (visita)	R\$ 12,47	SIGTAP - 03.01.06.002-9
Custo de transfusão + plasma fresco (bolsa)	R\$ 1.108,17	Calculado (Tabela 20) e Diretrizes das ASBAI e GEBRAEH (46)
Laringoscopia	R\$ 47,14	SIGTAP - 02.09.04.002-05
Diárias	R\$ 1.200,00	SIGTAP - 08.02.01.008-3 - UTI II
Total	R\$ 2.367,78	Calculado
Crise de Face e/ou Pescoço ou Laríngea grave/muito grave com e sem icatibanto		
Duração da crise (dias)	1,5	Lumry et al. 2011 (81)
Emergência (visita)	R\$ 12,47	SIGTAP - 03.01.06.002-9
Custo de transfusão + plasma fresco (bolsa)	R\$ 1.108,17	Calculado (Tabela 20) e Diretrizes das ASBAI e GEBRAEH (46)
Laringoscopia	R\$ 47,14	SIGTAP - 02.09.04.002-05
Traqueostomia	R\$ 166,42	SIGTAP - 04.04.01.037-7 (considerado que 30% dos pacientes precisam do procedimento)
Diárias	R\$ 1.400,00	SIGTAP - 08.02.01.009-1 - UTI III
Total	R\$ 2.734,20	Calculado

4.11. Utilidade

Na ausência de valores de utilidade para pacientes brasileiros, os valores de utilidade para as crises de angioedema hereditário e para os momentos fora da crise foram extraídos de um estudo de inquérito realizado na Espanha, Alemanha e Dinamarca realizado para avaliar a experiência dos pacientes com a doença no mundo real (Tabela 22). Como a dor é um dos principais aspectos das crises de angioedema, esse foi o parâmetro utilizado para a classificação das crises (110). Para a análise de sensibilidade, os valores variaram segundo o desvio-padrão fornecido pelos autores.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 22. Utilidades das crises de angioedema hereditário e entre crises utilizadas no estudo de custo-utilidade

Gravidade da crise	Utilidade (caso base)	Valor inferior	Valor superior	Referência
Entre crises	0,722	0,492	0,952	Aygören-Pürsün et al. (2016) (110)
Leve	0,613	0,353	0,873	Aygören-Pürsün et al. (2016) (110)
Moderada	0,476	0,197	0,737	Aygören-Pürsün et al. (2016) (110)
Grave	0,080	0,000	0,160	Aygören-Pürsün et al. (2016) (110)

O cálculo de horas de vida ajustadas pela qualidade baseou-se no método adotado por Bernstein et al. (2020) que avaliaram a custo-efetividade de medicamentos para o tratamento de crises de angioedema hereditário na perspectiva do pagador comercial dos EUA (111). Esses autores preconizaram um período de tempo de 72h referente ao período de ocorrência de uma crise e de possíveis complicações associadas a ela. Dentro desse período o paciente experimenta a crise, e a utilidade associada a ela, bem como um período fora da crise, e também a utilidade associada a ele. Um exemplo de cálculo de utilidade é apresentado no Quadro 6.

Quadro 6. Exemplo de cálculo de horas de vida ajustadas pela qualidade adotado na presente análise de custo-utilidade

1) Cálculo da utilidade em crise leve
Tempo em crise leve: 8 horas
Utilidade da crise leve: 0,61
Tempo em crise leve (8h) x Utilidade da crise leve (0,61) = 4,88
2) Cálculo da utilidade entre crises leves
Tempo fora da crise em 72h: $72 - 8 = 64$
Utilidade entre crises: 0,72
Tempo fora da crise (64h) x Utilidade entre crises (0,72) = 46,08
3) Cálculo de horas de vida ajustadas por qualidade
(Utilidade da crise leve segundo duração (4,88) + Utilidade entre crises segundo duração (46,08)) / 72h = 0,708

O cálculo de ano de vida ajustado por qualidade seguiu o mesmo racional do cálculo de horas de vida ajustadas pela qualidade, tendo em conta a ocorrência média de 4,9 crises por

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

ano e a duração em horas de um ano ($24 \text{ h} \times 365 = 8.760 \text{ h}$). Um exemplo de cálculo de utilidade é apresentado no Quadro 7.

Entende-se que o uso das horas de vida ajustadas pela qualidade para avaliação do icatibanto seja a abordagem mais adequada em comparação com a avaliação pelos anos de vida ajustados pela qualidade, porque o medicamento se destina ao tratamento de crises e não para a profilaxia das crises; e porque as crises de AEH têm duração de tempo limitada e pequena frequência anual (4,9 crises por ano). No cálculo do QALY, o tempo sem crise representa a maioria do tempo em um ano tanto para icatibanto quanto para MCH, de forma que o há uma distorção no benefício de icatibanto quanto a resolução das crises em si.

Quadro 7. Exemplo de cálculo de horas de ano de vida ajustado pela qualidade adotado na presente análise de custo-utilidade

1) Cálculo da utilidade em crise leve
Tempo em crise leve (8 h) x Quantidade de crises por ano (3,9) = 31,2 h
Utilidade da crise leve: 0,61
Tempo em crise leve (31,2 h) x Utilidade da crise leve (0,61) = 19,0
2) Cálculo da utilidade entre crises leves
Tempo fora da crise em 8.760 h: $8.760 - 31,2 = 8.728,8$
Utilidade entre crises: 0,72
Tempo fora da crise (8.728,8 h) x Utilidade entre crises (0,72) = 6.284,7
3) Cálculo de ano de vida ajustado por qualidade
$(\text{Utilidade da crise leve segundo duração (19,0)} + \text{Utilidade entre crises segundo duração (6.284,7)}) / 8.760 \text{ h} = 0,720$

4.12. Resultados

4.12.1. Caso base

Os resultados do caso base são apresentados na Tabela 230 uso de icatibando no tratamento das crises de AEH está associado a um incremento de 0,223 horas ajustadas por

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

qualidade e um custo incremental de R\$ 4.457,04 por crise. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 19.998,32/QALH.

Tabela 23. Resultado da razão de custo-efetividade incremental de icatibanto por crise de AEH tratada

Intervenção	Custos	QALH	Custo incremental	QALH incrementais	RCEI
MCH	R\$ 1.102,52	0,475			
Icatibanto	R\$ 5.559,56	0,698	R\$ 4.457,04	0,223	R\$ 19.998,32

Notas: MCH, melhores cuidados hospitalares; QALH, horas de vida ajustadas por qualidade (do inglês, *quality adjusted life hours*); RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Os resultados do caso base considerando o horizonte temporal de um ano são apresentados na Tabela 24. Como em ambos os grupos, MCH e icatibanto, os pacientes passam muito mais tempo de um ano fora da crise do que em crise, o uso de icatibanto no tratamento das crises de AEH está associado a um incremento de 0,007 ano de vida ajustado por qualidade e um custo incremental de apenas R\$ 21.839,50 por ano. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 2.433.129,23/QALY. É importante ressaltar que o pequeno benefício observado com icatibanto refere-se à “diluição” do efeito do medicamento dentro do horizonte temporal de um ano, no qual ocorrem em média apenas 4,9 crises de AEH. Como icatibanto está indicado para o tratamento de crises de AEH e não para a profilaxia, é importante que seu benefício seja considerado no contexto das crises (horas de vida ajustadas pela qualidade).

Tabela 24. Resultado da razão de custo-efetividade incremental de icatibanto em um horizonte temporal de um ano

Intervenção	Custos	QALY	Custos Incr	QALY Incr	RCEI
MCH	R\$ 5.402,35	0,714			
Icatibanto	R\$ 27.241,86	0,721	R\$ 21.839,50	0,007	R\$2.433.129,23

Notas: MCH, melhores cuidados hospitalares; QALY, horas de vida ajustadas por qualidade (do inglês, *quality adjusted life years*); RCEI: razão de custo-efetividade incremental

4.12.2. Análises de sensibilidade

Para avaliar a incerteza dos valores de eficácia, custos e utilidade utilizados no cálculo da Razão de Custo-efetividade Incremental, foram desenvolvidas análises de sensibilidades determinística (ASD) e probabilística (ASP) considerando a avaliação do tratamento de uma crise (QALH). Na ASD os valores variam para segundo um valor pontual fixo acima ou abaixo do valor adotado no caso base. Na ASP os valores variam aleatoriamente dentro do intervalo entre os valores fixos inferior e superior ao valor adotado no caso base.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Na ASD, os 20 parâmetros cujas diferenças entre o RCEI utilizando o valor mínimo e o RCEI utilizando o valor máximo do parâmetro são mostrados na Tabela 25. Os parâmetros com maior amplitude de RCEI foram (i) a proporção de resolução com uma dose nas crises abdominais, (ii) a utilidade entre as crises, e (iii) a proporção de resolução com uma dose das crises de extremidade. O custo de aquisição de icatibanto figurou na 6ª posição.

A proporção de resolução das crises com uma dose de icatibanto é alta e afeta todo caminho do paciente na árvore de decisão, influenciando na utilização de nova dose de icatibanto. Por mais que esses tenham sido fatores de maior incerteza, é importante ressaltar que a alta proporção de crises resolvidas com uma dose, de até 10%, é algo pavimentado tanto na literatura de icatibanto (Seção 3), quanto em diretrizes, por exemplo pelas diretrizes da Sociedade Australiana de Imunologia Clínica e Alergia (48).

Tabela 25. Parâmetros com maior diferença entre o RCEI com o valor inferior e valor superior, ordenados pela maior para a maior diferença – análise de sensibilidade determinística

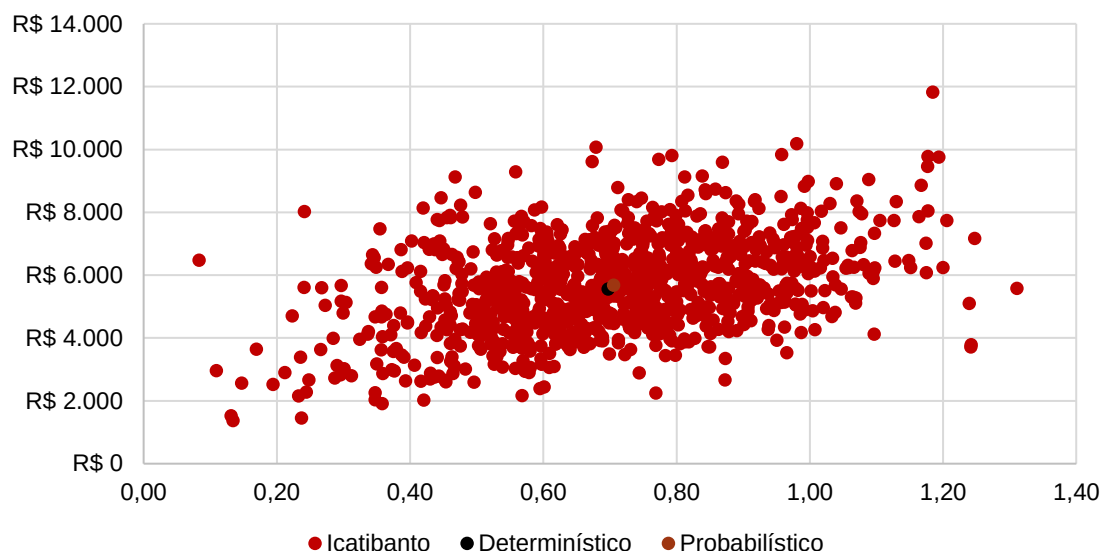
Nome do parâmetro	Limite inferior	Limite superior	Diferença
Transições - Icatibanto abdominal - Resolução com uma dose	-R\$ 25.839,84	R\$ 18.419,27	R\$ 44.259,11
Utilidade - Entre crises	R\$ 37.361,46	R\$ 13.653,21	R\$ 23.708,25
Transições - Icatibanto extremidade - Resolução com uma dose	R\$ 32.655,39	R\$ 19.378,40	R\$ 13.276,99
Proporção de crises graves ou muito graves	R\$ 28.352,83	R\$ 16.054,89	R\$ 12.297,94
Duração da crise - Melhores cuidados hospitalares - não laríngeo	R\$ 25.494,74	R\$ 13.435,78	R\$ 12.058,96
Uso de recursos - custo de aquisição - Icatibanto	R\$ 15.016,32	R\$ 24.980,32	R\$ 9.964,00
Proporção de crises laríngeas	R\$ 27.559,89	R\$ 19.354,52	R\$ 8.205,37
Utilidade - Moderada	R\$ 17.613,30	R\$ 22.899,04	R\$ 5.285,74
Utilidade - Grave	R\$ 18.064,41	R\$ 22.395,96	R\$ 4.331,55
Transições - Icatibanto via aérea - Resolução com uma dose	R\$ 23.516,95	R\$ 19.390,69	R\$ 4.126,26
Transições - MCH abdominal - Resolução	R\$ 16.340,54	R\$ 19.998,32	R\$ 3.657,78
Duração da crise - Primeira dose	R\$ 19.279,04	R\$ 22.709,60	R\$ 3.430,56
Proporção de crises graves ou muito graves	R\$ 21.663,58	R\$ 18.914,84	R\$ 2.748,75
Proporção de crises graves ou muito graves	R\$ 21.318,44	R\$ 18.821,67	R\$ 2.496,77
Utilidade - Leve	R\$ 19.023,76	R\$ 21.078,12	R\$ 2.054,36
Transições - MCH extremidade - Resolução	R\$ 18.166,91	R\$ 19.998,32	R\$ 1.831,42
Proporção de crises moderadas	R\$ 20.676,80	R\$ 19.241,55	R\$ 1.435,24
Duração da crise - Primeira dose -laríngea	R\$ 19.715,97	R\$ 21.133,26	R\$ 1.417,29
Uso de recursos - crise abdominal moderada a grave/muito grave - Custo de transfusão + plasma fresco (bolsa)	R\$ 20.548,25	R\$ 19.448,39	R\$ 1.099,86
Proporção de crise extremidade não leve	R\$ 19.466,09	R\$ 20.515,93	R\$ 1.049,84

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Na ASP, o plano de RCEI de icatibanto com 1000 simulações mostra todos os pontos no segundo quadrante, ou seja, com maior benefício e maior custo em relação aos MCH (Figura 12).

Figura 12. Plano da razão de custo-efetividade incremental de icatibanto



4.13. Discussão

Nessa ACU, utilizou-se um modelo de árvore de decisão baseado nas recomendações das Diretrizes da ASBAI e GEBRAEH, e tendo em conta a indicação, no PCDT de AEH, de que o tratamento das crises de AEH atualmente é realizado em ambiente hospitalar com possibilidade do uso de plasma fresco congelado. Como relatado pelas diretrizes de tratamento (seção 1.6.1) e pelos resultados do IOS (seção 3.2.1.2.1), o uso doméstico de icatibanto é seguro e tem potencial para início de tratamento precoce, o que, por sua vez, está relacionado à menor duração das crises em comparação a crises tratadas mais tardiamente (97). Por isso, considerou-se que duas seringas de icatibanto estejam de posse dos pacientes para autoadministração ou administração por um cuidador.

Foram apresentados dois resultados de razão de custo-efetividade incremental, um considerando uma crise e um considerando o horizonte temporal de um ano. Quando o foco é o tratamento de uma crise, tem-se uma diferença de 0,222 horas ajustadas por qualidade entre o braço icatibanto e o braço MCH, com um custo incremental de R\$ 4.457,04, resultando em um RCEI de R\$ 19.998,32/QALH. O conceito de horas de vida ajustadas por qualidade aplica-se bem ao tratamento de eventos agudos, como de crises de AEH, no qual a diferença entre os

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

tratamentos comparados se dá pela diferença em horas no alívio de sintomas ou resolução do evento. O QALH foi considerado, por exemplo, na avaliação do CADTH do spray de azelastina e fluticasona no tratamento sintomático de rinite alérgica (112).

No horizonte temporal de um ano, a diferença entre os grupos icatibanto e MCH é de apenas 0,007 QALY incremental, o que, mesmo com um custo incremental pequeno, de apenas R\$ 21.839,50, acarreta uma RCEI muito acima de 3 vezes o PIB per capita. É muito importante ressaltar que, no modelo, estimou-se que ocorram em média apenas 4,9 crises de AEH em um ano, e que icatibanto é utilizado apenas para a resolução dessas crises, as quais tem uma duração de tempo curta, de forma que o benefício observado “dentro” das crises com o medicamento, é diluído em períodos muito longos “fora” das crises. Dessa forma, acredita-se que o QALH seja uma medida mais justa para a avaliação da incorporação do medicamento ao SUS.

De qualquer maneira, conforme indicado pelas Recomendações da Conitec sobre o uso de limiares de custo-efetividade nas decisões de saúde, não há limiar proposto para doenças ultrarraras, como AEH (6). Isso se reflete em RCEIs bem acima de 3 vezes o PIB per capita aceitos pela Comissão na avaliação de outras tecnologias para doenças ultrarraras, por exemplo, ivacaftor para o tratamento de fibrose cística (R\$1.985.335,29/QALY) (113), alfacerliponase para o tratamento de lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (R\$ 5.171.467/QALY) (114), e risdiplam para atrofia muscular espinhal tipo 1 (R\$5.094.220,37/QALY) (115).

Além disso, a diferença de custos e benefícios entre os grupos, seja na análise por crise, seja na análise no horizonte temporal de um ano, não consegue refletir ganhos importantes da utilização de icatibanto para o tratamento da crise de AEH, por exemplo:

- Otimização dos recursos hospitalares. A grande maioria das crises tratadas com icatibanto não necessita de atendimento hospitalar, de forma que esses recursos podem ser utilizados por outras pessoas;
- Impacto positivo na qualidade de vida relacionada à saúde das pessoas com AEH. Como reportado na seção 1 desse documento, as crises de AEH são imprevisíveis e a localidade onde ocorrem, aleatórias, de forma que as pessoas com a doença vivem com medo de apresentarem uma crise laríngea e não conseguem atendimento médico a tempo (22,23,27). O sentimento de

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

segurança que a posse de seringas de icatibanto dá às pessoas afetadas, não pôde ser medido, mas é importante. Além disso, como mencionado anteriormente, a maioria dos pacientes não precisará se deslocar para buscar atendimento médico, e poderá voltar à sua rotina rapidamente;

- Impacto na mortalidade por crises que afetam as vias aéreas. No modelo o atraso no tratamento devido ao deslocamento ou à filas de atendimento no braço de MCH não foi contabilizado. Além disso, considerou-se que o plasma fresco está prontamente disponível em hospitais ou unidades de pronto-atendimento próximas aos locais onde a pessoa com crise está. Sabe-se que essa não é a realidade, por isso, as crises que afetam vias aéreas tem potencial de diminuir em 20 anos a vida de pessoas diagnosticadas com AEH (30). A posse de icatibanto dá a pessoa com AEH a possibilidade de tratamento rápido e eficaz das crises e, caso ainda necessite de mais cuidados, tempo para se deslocar até um estabelecimento hospitalar com capacidade de atendê-la.

Uma das limitações da ACU apresentada é a utilização de dados não específicos da população brasileira, por exemplo, dados de utilidade. Entretanto, acredita-se que a análise tenha refletido, de forma objetiva, tanto o cuidado atual oferecido aos pacientes, quando os benefícios tangíveis de icatibanto, um medicamento eficaz e seguro para o tratamento de crises de AEH.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

5.1. Resumo das características da análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	Análise de impacto orçamentário
Tipo de modelo de decisão analítica	Árvore de decisão
Intervenção	Icatibanto e Melhores cuidados hospitalares
Comparador	Melhores cuidados hospitalares
População-alvo	Indivíduos adultos (≥ 18 anos) diagnosticados com angioedema hereditário com deficiência do inibidor da C1-esterase em crise aguda da doença
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Horizonte temporal	Cinco anos
Taxas de desconto	Não aplicadas
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos (medicamentos; diárias hospitalares; consultas; produção e infusão de plasma)
Tipo de análise de sensibilidade	Determinística

5.2. Objetivo

O objetivo desta análise do impacto orçamentário (AIO) foi estimar os impactos financeiros da incorporação de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário com deficiência de C1-esterase em adultos.

5.3. População-alvo

Pessoas com 18 anos de idade ou mais diagnosticadas com angioedema hereditário com deficiência do inibidor da C1-esterase em crise aguda da doença.

5.4. Perspectiva

Esse estudo foi desenvolvido sob a perspectiva do SUS. Assim, foram adotados parâmetros clínicos e de custos a partir de fontes nacionais de maneira a melhor refletir a perspectiva do sistema público de saúde do país.

5.5. Intervenção e comparador

A intervenção avaliada nesta AIO foi o icatibanto. Mais informações sobre a tecnologia estão descritas na Seção 2. Segundo o PCDT de angioedema hereditário, as crises de angioedema

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

hereditário são tratadas em ambiente hospitalar com a possibilidade do uso do plasma fresco (40), por isso MCH foi o comparador eleito para essa análise. A discussão sobre o comparador está descrita na Seção 2.

5.6. Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal de cinco anos, conforme recomendação da Diretriz para Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (116).

5.7. Taxa de desconto

Com base nas recomendações do Ministério da Saúde, não foi adotada taxa de desconto para custos (116).

5.8. Parâmetros epidemiológicos e demanda aferida

Os métodos epidemiológicos e de demanda aferida foram utilizados para o cálculo da população elegível ao tratamento de crise de angioedema hereditário com icatibanto. Na abordagem epidemiológica a população estimada do país em 2023 foi retirada do IBGE, bem como a proporção da população adulta (117). A prevalência de angioedema hereditário adotada nesta AIO, e aplicada sobre a população brasileira foi de 0,0015% (118). A esse total foi aplicada uma taxa de diagnóstico de 30%, a qual também foi adotada pelo grupo avaliador do pedido de incorporação de icatibanto anterior (103).

Essa taxa de diagnóstico de 30% parece adequada, se não superestimada, quando se verificou a taxa de diagnóstico de 41,3% um estudo de um grande centro de referência brasileiro, no qual dos 433 indivíduos de 46 famílias com pessoas diagnosticadas com angioedema hereditário avaliados no estudo, apenas 179 já havia recebido o diagnóstico da doença (30). Ou seja, uma em uma amostra de familiares, pouco mais de 40% haviam recebido o diagnóstico de uma doença hereditária.

A taxa de crescimento da população de 0,6180% foi aplicada ao total estimado para 2023 para estimar o número de pessoas com angioedema hereditário nos anos seguintes (2024 a 2027) (Tabela 26).

Tabela 26. Parâmetros epidemiológicos para estimativa da população elegível a icatibanto

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Parâmetro	Valor	Referências
População brasileira	214.828.540	IBGE, Projeção da População, 2023 (117)
Proporção com 18 anos de idade ou mais	76,2%	IBGE, Projeção da população, 2023 (117) (população com 18 anos de idade ou mais) ponderada pela proporção de homens e mulheres em Grumach et al. (2022). (95)
Prevalência de AEH	0,0015%	Campos et al. (2022) (118)
Taxa de crescimento	0,6180%	IBGE, Projeção da População, 2018 (média 2023-2027)
Taxa de diagnóstico	30,0%	Conitec. Relatório de Recomendação nº 163 - Julho/2015 (taxa de diagnóstico considerada no estudo de custo-utilidade) (103)

Na abordagem de demanda aferida, a população foi estimada pelo número de indivíduos únicos com 18 anos de idade ou mais em uso de danazol (06.04.14.002-9 - DANAZOL 100 MG (POR CAPSULA) ou 06.04.14.003-7 - DANAZOL 200 MG (POR CAPSULA)) e CID-10 de angioedema hereditário (D841 - Defeitos no sistema complemento) registrados no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do DataSUS no ano de 2016. O número de indivíduos únicos em uso de danazol de 2015 a 2021 sofre grande variação, seja por desabastecimento de danazol (informação coletada pela Takeda), seja pelo efeito da pandemia de COVID-19 (Tabela 27). Por isso, escolheu-se para a estimativa da população elegível, o ano com maior número de indivíduos únicos, 2016.

Tabela 27. Número de indivíduos únicos em uso de danazol para profilaxia de longo prazo de crises de AEH segundo Sistema de Informação Ambulatorial

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Nº de indivíduos únicos com 18 anos de idade ou mais	49	263	177	250	243	150	199

O número de indivíduos únicos em uso de danazol em 2016 foi considerado como 49% da população com AEH. Esse valor refere-se a porcentagem de pacientes em uso de danazol ou terapia combinada como profilaxia de longo prazo reportada na análise de Grumach et al. (2012) de 210 pacientes brasileiros (25). A taxa de crescimento de 0,6180% foi aplicada para definir a população dos próximos anos (Tabela 28).

Tabela 28. Parâmetros para estimativa da população elegível a icatibanto segundo demanda aferida

Parâmetro	Valor	Referência
Pacientes únicos em uso de Danazol em 2016	263	SIA/DataSUS
Taxa de crescimento	0,6180%	IBGE, Projeção da População, 2018 (média 2023-2027)
Pacientes em profilaxia com Danazol	49,0%%	Grumach et al. (2012) (25)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

A população estimada para os anos 2023 a 2027 segundo estimativa epidemiológica e segundo demanda aferida são apresentadas na Tabela 29. A estimativa pela demanda aferida corresponde a aproximadamente 76% da estimativa pela abordagem epidemiológica.

Tabela 29. Número de indivíduos em uso de icatibanto para tratamento de crises de AEH segundo abordagem epidemiológica e segundo a abordagem de demanda aferida, 2023 a 2027

	2023	2024	2025	2026	2027
Pacientes prevalentes - epidemiológica	737	742	746	751	755
Pacientes prevalentes - demanda aferida	560	564	567	571	574

A Abranghe, associação de pacientes com AEH, mantém um registro de pacientes no qual os próprios indivíduos se cadastram e não é exigido nenhum exame comprobatório para inclusão. Segundo a Associação, em 2021 havia 1.787 pacientes. Retirando a proporção de pessoas com menos de 18 anos segundo o IBGE em 2021 (25%), tem-se uma população de 1.340 adultos com AEH em 2021. Aplicando-se a taxa de crescimento do IBGE tem-se 1.357 pacientes em 2023. Essa população é 184% maior que a estimativa pela abordagem epidemiológica e 242% maior que a população estimada pela abordagem de demanda aferida. É importante ressaltar que no registro podem existir pessoas cadastradas com AEH com níveis normais de C1-esterase, entretanto esse tipo de AEH é o mais raro, com estimativa de prevalência de 1:400.000 (119,120).

A Diretriz para Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (116) preconiza pela utilização da demanda aferida, sempre que possível. Entretanto, para o presente estudo de impacto orçamentário, optou-se pela abordagem epidemiológica, a qual apresenta número estimado de pacientes intermediário entre a população estimada segundo registro de pacientes da Abranghe e a população estimada pela demanda aferida. Entende-se que essa é a opção mais conservadora para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de icatibanto ao SUS.

5.9. Quantidade de crises de AEH tratadas por ano

A quantidade de crises por ano foi extraída do IOS com dados de julho de 2009 a julho de 2019. O número de crises por ano é apresentado por uso ou não de profilaxia de longo prazo na Tabela 2 do material suplementar do artigo. Para essa AIO, adotaram-se os números médios de crises do primeiro ano do IOS, de 6,4 crises por ano para indivíduos não em uso de profilaxia de longo prazo, e 4,3 crises por ano para indivíduos em uso de profilaxia de longo prazo (43). O estudo de Grumach et al. (2012) reporta de 71,9% dos pacientes avaliados estavam em uso de

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

profilaxia de longo prazo (25). Dessa forma, o número de crises a serem tratadas de 2023 a 2027 é apresentado na Tabela 30.

Tabela 30. Número de crises de AEH a serem tratadas segundo abordagem epidemiológica, 2023 a 2027

	2023	2024	2025	2026	2027
N de crises - epidemiológica	3.604	3.627	3.649	3.672	3.694

5.10. Parâmetros de custo

Os resultados de custo por crise da ACU foram os inputs de custo da AIO. A estrutura do modelo é descrita na Seção 4. Em resumo, seguiram-se as Diretrizes da ASBAI e GEBRAEH (46) e o PCDT de AEH (40) para construir uma árvore de decisão na qual todas as crises de angioedema hereditário são tratadas, à exceção das crises de extremidade leves. No braço de icatibanto, os indivíduos utilizam até duas doses do medicamento fora do ambiente hospitalar, exceto para as crises laríngeas, quando o paciente busca atendimento hospitalar para monitoramento e administração da segunda dose de icatibanto, se necessário. No braço de MCH, todas as crises são tratadas em ambiente hospitalar com possibilidade de uso de plasma fresco.

O custo de tratamento de uma crise de AEH com icatibanto foi estimado em R\$ 5.559,56, e o custo do tratamento de uma crise de AEH com MCH foi estimado em R\$ 1.102,52.

5.11. Taxas de difusão

Foram considerados três cenários de difusão do icatibanto. Um cenário base em que a participação de mercado do icatibanto no primeiro ano é de 60%, com incrementos anuais de 10% até o terceiro ano, e daí incrementos de 5% até chegar em 90% no quinto ano. Um cenário de difusão rápida em que no primeiro ano 70% das crises seriam tratadas com icatibanto, com incrementos anuais de 5%, e ao final dos cinco anos, 90% das crises seriam tratadas com o medicamento; e um cenário de difusão lenta, em que no primeiro ano 50% das crises seriam tratadas com icatibanto e, ao final dos cinco anos, 90% das crises seriam tratadas com o medicamento (Tabela 31).

Tabela 31. Taxas de difusão utilizadas na análise de impacto orçamentário da incorporação de icatibanto ao SUS

Ano	2023	2024	2025	2026	2027
Caso base					
Icatibanto	60%	70%	80%	85%	90%

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Melhores cuidados hospitalares	40%	30%	20%	15%	10%
Difusão rápida					
Icatibanto	70%	75%	80%	85%	90%
Melhores cuidados hospitalares	30%	25%	20%	15%	10%
Difusão lenta					
Icatibanto	50%	60%	70%	80%	90%
Melhores cuidados hospitalares	50%	40%	30%	20%	10%

5.12. Parâmetros da análise de sensibilidade

Para esta AIO, foi desenvolvida uma ASD para avaliar o efeito da incerteza dos parâmetros adotados. Na ASD, os parâmetros variam em valores fixos acima e abaixo do valor do caso base; cada parâmetro é variado por vez. Os parâmetros foram variados de acordo com as fontes dos próprios dados e/ou premissas dentro dos seguintes intervalos pré-estabelecidos:

- Parâmetros da abordagem de demanda aferida: variação de $\pm 20\%$ do valor base;
- Número de crises por ano: desvio-padrão;
- Custo por crise: variação de $\pm 20\%$ do valor base.

5.13. Resultados

Na Tabela 32 estão dispostos os custos anuais totais e incremental para taxa de difusão caso base com a incorporação de icatibanto ao SUS.

Tabela 32. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de icatibanto considerando o caso base de taxa de difusão

Impacto orçamentário	2023	2024	2025	2026	2027
Cenário sem icatibanto	R\$ 3.973.781	R\$ 3.998.339	R\$ 4.023.049	R\$ 4.047.911	R\$ 4.072.927
Cenário com icatibanto	R\$ 13.612.402	R\$ 5.218.839	R\$ 16.825.275	R\$ 17.628.494	R\$ 18.431.712
Incremental	R\$ 9.638.621	R\$ 11.220.500	R\$ 12.802.227	R\$ 3.580.583	R\$ 14.358.785
Incremental acumulado	R\$ 9.638.621	R\$ 20.859.121	R\$ 33.661.348	R\$ 47.241.931	R\$ 61.600.716

Na Tabela 33 estão dispostos os custos anuais totais e incremental para o cenário difusão lenta para os pacientes com e sem uso de icatibanto.

Tabela 33. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de icatibanto para o cenário de difusão lenta

Impacto orçamentário	2023	2024	2025	2026	2027
Cenário sem icatibanto	R\$ 3.973.781	R\$ 3.998.339	R\$ 4.023.049	R\$ 4.047.911	R\$ 4.072.927
Cenário com icatibanto	R\$ 12.005.965	R\$ 13.612.402	R\$ 15.218.839	R\$ 16.825.275	R\$ 18.431.712
Incremental	R\$ 8.032.184	R\$ 9.614.063	R\$ 11.195.790	R\$ 12.777.364	R\$ 14.358.785

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Incremental acumulado	R\$ 8.032.184	R\$ 17.646.247	R\$ 28.842.037	R\$ 41.619.402	R\$ 55.978.187
------------------------------	---------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Na Tabela 34 estão dispostos os custos anuais totais e incremental para o cenário difusão rápida para os pacientes com e sem uso de icatibanto.

Tabela 34. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de icatibanto para o cenário de difusão rápida

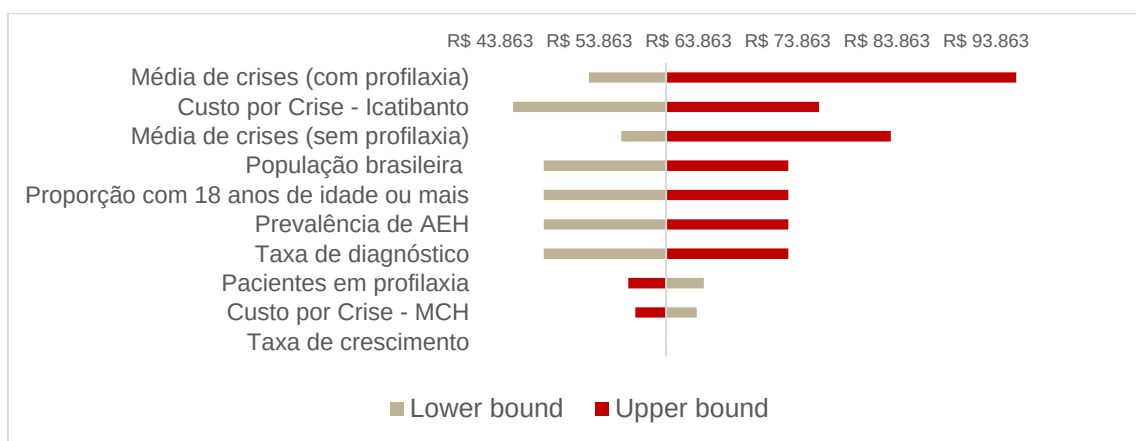
Impacto orçamentário	2023	2024	2025	2026	2027
Cenário sem icatibanto	R\$ 3.973.781	R\$ 3.998.339	R\$ 4.023.049	R\$ 4.047.911	R\$ 4.072.927
Cenário com icatibanto	R\$ 15.218.839	R\$ 16.022.057	R\$ 16.825.275	R\$ 17.628.494	R\$ 18.431.712
Incremental	R\$ 11.245.058	R\$ 12.023.718	R\$ 12.802.227	R\$ 13.580.583	R\$ 14.358.785
Incremental acumulado	R\$ 11.245.058	R\$ 23.268.776	R\$ 36.071.003	R\$ 49.651.586	R\$ 64.010.371

5.13.1. Análise de sensibilidade determinística

Como resultado da ASD, considerando os resultados do caso base de difusão da incorporação de icatibanto, observa-se que o parâmetro de maior impacto é a média de crises com profilaxia (Essa incerteza incorpora o número de 11 crises por ano (limite superior) utilizada pelo grupo avaliador da solicitação de incorporação anterior de icatibanto (103))

Figura 13). Essa incerteza incorpora o número de 11 crises por ano (limite superior) utilizada pelo grupo avaliador da solicitação de incorporação anterior de icatibanto (103)

Figura 13. Gráfico de tornado da ASD da análise de impacto orçamentário da incorporação de icatibanto ao SUS



5.14. Discussão

Essa AIO utilizou as Diretrizes do MS para demonstrar o impacto orçamentário da incorporação de icatibanto ao SUS para o tratamento de crises de AEH (116). Foi demonstrado que a abordagem epidemiológica apresenta estimativa de número de pacientes intermediária

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

entre a população estimada com dados do registro de pacientes da Abranghe e a população estimada segundo demanda aferida. Por representar estimativa intermediária entre as duas abordagens, entende-se que seja a estimativa populacional mais conservadora. Além disso, o número de pacientes estimados pela abordagem epidemiológica concorda com as estimativas apresentadas por médicos especialistas entrevistados em pesquisa de mercado realizada para a Takeda (dados internos). Outro ponto positivo do presente estudo é que, o custo de tratamento derivou da ACU, de forma que a diversidade de localizações e gravidade das crises de AEH foi considerada também na AIO.

O impacto orçamentário da incorporação de icatibanto ao SUS acumulado em cinco anos considerando a taxa de difusão caso base, na qual no primeiro ano 60% das crises são tratadas com icatibanto, com incrementos de 10% ao ano até o terceiro ano, e depois com incrementos de 5%, chegando a 90% no quinto ano foi de R\$ 61.600.716. Esse valor é compatível com o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de outros medicamentos incorporados pela CONITEC para doenças raras, como AEH, por exemplo: ivacaftor para fibrose cística (R\$280, 4 milhões) (113), selexipague para hipertensão pulmonar (R\$ 67,9 milhões) (121) e alfa-galsidase para o tratamento da doença de Pompe (R\$ 78,9 milhões) (122).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

6. AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS INTERNACIONAIS

6.1. *National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra e País de Gales)*

Não foram encontradas avaliações para icatibanto no NICE.

6.2. *The Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS (Austrália)*

Também não foram encontradas avaliações para icatibanto no PBAC.

6.3. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH (Canadá) (123)*

Em novembro de 2014, o CADTH recomendou a incorporação de icatibanto para o tratamento de crises de AEH com deficiência de C1-INH não-laríngeas moderadas ou graves ou laríngeas independente da gravidade. O uso de icatibanto foi limitado a uma dose autoadministrada pelos pacientes. Os motivos para a recomendação foram a superioridade superior ao placebo demonstrada no estudo FAST-3 para os desfechos de tempo até o alívio de sintomas, tempo até o alívio de sintomas primários e tempo até o alívio quase completo de sintomas. Em relação às crises laríngeas, a agência reconheceu que existia uma necessidade não atendida no tratamento destes eventos graves e com risco de morte.

6.4. *Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia) (124)*

O SMC recomendou o icatibanto para uso no NHS Escócia para o tratamento de crises agudas de AEH com deficiência de C1-INH em fevereiro de 2012. Esta recomendação foi baseada na eficácia de icatibanto no alívio de sintomas abdominais, cutâneos e/ou laríngeos, conforme demonstrado nos estudos FAST-1, FAST-2 e FAST-3.

6.5. *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) (125)*

O icatibanto é recomendado como uma opção para uso no NHS Wales para o tratamento sintomático de crises agudas de angioedema hereditário em adultos, adolescentes e crianças acima de 2 anos com deficiência de inibidor de C1 esterase. A recomendação aplica-se apenas em circunstâncias em que é utilizado o esquema de acesso do paciente aprovado do País de Gales – isto é, aplica-se apenas em circunstâncias em que é utilizado o *Wales Patient Access*

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Scheme (WPAS) aprovado ou quando o preço de lista/contrato é equivalente ou inferior ao preço WPAS.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O AEH é uma doença ultrarrara na qual a pessoa afetada incorre em crises de edema subcutâneo ou submucoso que podem afetar diferentes partes do corpo, como pele, trato gastrointestinal e vias aéreas superiores. As pessoas geralmente demoram anos para serem diagnosticadas e são expostas a procedimentos invasivos (e às suas possíveis complicações) até a confirmação diagnóstica. Uma característica importante das crises de AEH é a imprevisibilidade e a aleatoriedade da gravidade e da localização em que ocorrem. As crises podem ser leves, com pouca implicação nas atividades diárias; incapacitantes, por exemplo quando afetam o trato gastrointestinal e provocam dor excruciante; e até potencialmente fatais, quando ocorrem na laringe, por exemplo (3,13).

Diversas diretrizes dividem o tratamento de AEH em profilaxia de longo prazo, no qual são utilizados medicamentos de forma crônica para diminuir a frequência de crises, como o lanadelumabe; a profilaxia de curto prazo, quando medicamentos são utilizados antes de um evento potencialmente desencadeador de crise, como procedimentos dentários; e o tratamento das crises. Nesse último caso, o icatibanto é recomendado como tratamento padrão e utilizado em diversos países (39,46,93).

Icatibanto é um antagonista competitivo do receptor de bradicinina BR2, bloqueando a ligação da bradicinina ao seu receptor, diminuindo o edema. O medicamento foi aprovado para uso na Europa em 2008 e nos EUA em 2011, e possui um grande volume de evidências científicas que comprovam sua importância no tratamento das crises de AEH (Seção 2). Como demonstrado pelos ensaios clínicos e estudos observacionais incluídos na RSL, o uso do icatibanto, inclusive por autoadministração, é seguro e eficaz na diminuição da duração das crises de angioedema (Seção 3). O *Icatibant Outcome Survey*, estudo de registro multinacional ainda em andamento, revelou que os resultados de icatibanto em contexto controlado se mantêm em condições de mundo real (90). Além disso, foi demonstrado que quanto mais rápido o medicamento é utilizado, mais rápida é a resolução da crise (97).

Uma das críticas da CONITEC na primeira avaliação de icatibanto diz respeito à relevância do desfecho de diminuição da duração da crise, especialmente tendo em conta que na primeira avaliação considerou-se que o icatibanto era utilizado em contexto hospitalar. Nesse sentido, foi considerado que “não há modificação do quadro do paciente, não se dispensa a

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

necessidade de internação, apenas houve a redução do tempo de duração da dor.” (103) No presente pedido de incorporação, considerou-se que o icatibanto seria disponibilizado para uso doméstico (autoadministração ou administração por cuidador). Utilizando dados da IOS, foi demonstrado que menos de 1% das crises tratadas com icatibanto precisaria de uma terceira dose do medicamento (88) (o que foi utilizado como proxy para necessidade de atendimento hospitalar no modelo econômico, no qual considerou-se a disponibilização de duas seringas de icatibanto aos pacientes). O uso domiciliar de icatibanto também favorece o tratamento precoce das crises, o qual está relacionado a menor duração do evento (90).

Além disso, a CONITEC concluiu que “não é possível assegurar que o uso do icatibanto evite as crises laríngeas e, por conseguinte, a necessidade de traqueostomia ou que reduza os óbitos pela doença, isto porque não existem estudos que comprovem esses desfechos” (103). Apesar de os ataques laríngeos terem sido considerados a primeira causa de morte em pacientes com AEH C1-INH, o estudo do Registro Global de AEH mostra que a asfixia deixou de ser a principal causa de morte em pacientes com AEH quando o tratamento sob demanda, como icatibanto, passou a ser disponibilizado com uso apropriado (28).

A CONITEC também pontuou que o benefício do uso do medicamento é pequeno e que, por isso, na análise econômica, ele está relacionado a uma RCEI elevada (103). Esse raciocínio pode se repetir, em menor escala, tendo em vista o resultado por QALY apresentado no presente pedido de incorporação. Entretanto, a avaliação por QALY de eventos agudos que ocorrem em poucos dias e em pouca quantidade dentro de um horizonte temporal de um ano desconsidera algo muito importante da fisiopatologia da doença: a AEH é uma doença crônica, mas suas manifestações devem ser enxergadas como ocorrências agudas. Por isso, quando o horizonte temporal é aquele de uma crise (QALH), o benefício do uso do icatibanto fica muito mais evidente. Ademais, é importante ressaltar o enorme impacto na qualidade de vida durante as crises, por exemplo, nas crises a dor pode ser insuportável e incapacitante gerando utilidade próxima a 0,000 (estado de morte), de 0,080 (110). Outro ponto relevante é que AEH é uma doença ultrarrara, de forma que seu tratamentos devem ser avaliados sem o balizamento de um limiar de custo-efetividade (6)

Além disso, foram adotados alguns pressupostos importantes que, de certa forma, diminuem o valor da disponibilidade de icatibanto para uso doméstico. Por exemplo, considerou-se que o plasma fresco está prontamente disponível para uso de todos os pacientes

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

e não foi considerado o atraso para o tratamento hospitalar das crises. É importante ressaltar que o Brasil é um país de dimensões continentais, com vazios assistenciais importantes, e que o atraso no tratamento das crises laríngeas é potencialmente fatal. Além disso, o plasma fresco é um produto de hemocentros, não estando prontamente disponível para todos os pacientes em qualquer lugar.

Nesse contexto, entende-se que icatibanto oferece aos indivíduos com AEH não só um tratamento altamente eficaz e seguro para as crises, mas também pode oferecer a otimização dos recursos hospitalares aos gestores, potencial para diminuição da mortalidade relacionada às crises que afetam vias aéreas, e impacto positivo na qualidade de vidas das pessoas afetadas, diminuindo o medo constante que têm sobre não conseguirem atendimento hospitalar a tempo e morrerem asfixiadas.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

8. REFERÊNCIAS

1. Giavina-Bianchi P, Arruda L, Aun M, Campos R, Chong-Neto H, Constantino-Silva R. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. *Braz J Allergy Immunol*. 2017;1.
2. Bernstein JA. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *Am J Manag Care*. 2018 Aug;24(14 Suppl):S292–8.
3. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Jan;100(1 Suppl 2):S30–40.
4. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114(3 Suppl):S51–131.
5. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992 Jul;71(4):206–15.
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Uso de limiares de custo-efetividade nas decisões de saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
7. Beard N, Frese M, Mere P, Katelaris C, Mills K. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(8).
8. Serpa FS, Mansour E, Aun M V, Giavina-Bianchi P, Chong-Neto HJ, Valle SOR. Angioedema hereditário: como abordar na emergência? *Einstein (São Paulo)*. 2021;19:1–10.
9. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA, et al. A Consensus Parameter for the Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department. Goldstein JN, editor. *Acad Emerg Med*. 2014 Apr;21(4):469–84.
10. Bork K, Barnstedt S-E, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000 Jul;356(9225):213–7.
11. Serrano C, Guilarte M, Tella R, Dalmau G, Bartra J, Gaig P, et al. Oestrogen-dependent hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor: description of six new cases and review of pathogenic mechanisms and treatment. *Allergy*. 2008 Jun;63(6):735–41.
12. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010 Jul;6(1):15.
13. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med*. 2001 Mar;161(5):714–8.
14. Winnewisser J, Rossi M, Spath P, Burgi H. Type I hereditary angio-oedema. Variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med*. 1997 Jan;241(1):39–46.
15. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary Angioedema: New Findings Concerning Symptoms, Affected Organs, and Course. *Am J Med*. 2006 Mar;119(3):267–74.
16. Zuraw BL. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2008 Sep;359(10):1027–36.
17. Engel-Yeger B, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Kóhalmi KV, Kessel A. Health-related quality of life among children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Jun;28(4):370–6.
18. Wuthrich B, Devay J, Spath P. [Hereditary or acquired angioedema caused by functional deficiency of C1 inhibitor--a still unfamiliar disease picture]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999 Feb;129(7):285–91.
19. Patel N, Suarez LD, Kapur S, Bielory L. Hereditary Angioedema and Gastrointestinal Complications: An Extensive Review of the Literature. *Case reports Immunol*. 2015;2015:925861.
20. Rubinstein E, Stolz LE, Sheffer AL, Stevens C, Bousvaros A. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *BMC Gastroenterol*. 2014 Dec;14(1):71.
21. Arruda LK, Ferriani MPL. Treatment of hereditary angioedema: When the goal is having a normal life. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jul;148(1):80–2.
22. Alonso MLO, Valle SOR, Tórtora RP, Grumach AS, França AT, Ribeiro MG. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol [Internet]*. 2020 Mar 1 [cited 2020 Jul 24];59(3):341–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631315/>
23. Campos RA, Serpa FS, Mansur E, Alonso MLO, Valle SOR. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 – Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. *Arq asma, alergia e Imunol*. 2022;
24. Greve J, Bas M, Hoffmann TK, Schuler PJ, Weller P, Kojda G, et al. Effect of C1-Esterase-inhibitor in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope*. 2015;125(6):E198–202.
25. Grumach AS, Valle SOR, Toledo E, de Moraes Vasconcelos D, Villela MMS, Mansour E, et al. Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. *J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]*. 2013 Mar 1 [cited 2020 Jul 22];27(3):e338–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2012.04670.x>
26. Araújo-Simões J, Boanova AGP, Constantino-Silva RN, Fragnan NTML, Pinto JA, Minafra FG, et al. The Challenges in the Follow-Up and Treatment of Brazilian Children with Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(7):585–91.
27. Caballero T, Prior N. Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Aug;37(3):597–616.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

28. Perego F, Gidaro A, Zanichelli A, Cancian M, Arcoleo F, Senter R, et al. Life expectancy in Italian patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 May;8(5):1772–4.
29. Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Feb;10:11.
30. Minafra FG, Cunha LAO, Mariano RG de S, Goebel GA, de Lima LS, Pinto JA. Investigation of Mortality of Hereditary Angioedema in a Reference Center in Brazil. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2022 Jul 1;10(7):1805–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.04.030>
31. Bork K, Hardt J WGF. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:692–7.
32. Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Front Med*. 2017;4:212.
33. Ghazi A, Grant JA. Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. *Biol Targets Ther*. 2013 May;103.
34. Valle SOR, Alonso MLO, Dortas Junior SD, Goudouris ES, de Carvalho ALRB, Capelo AV, et al. Acquired Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency: A Challenging Condition. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(5):572–7.
35. Moldovan D, Bara N, Nadasan V, Gabos G, Mihaly E. Consequences of Misdiagnosed and Mismatched Hereditary Angioedema Laryngeal Attacks: An Overview of Cases from the Romanian Registry. *Case Rep Emerg Med*. 2018;2018:6363787.
36. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2022;(December 2021):1–30.
37. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2020 Mar;382(12):1136–48.
38. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 2007 Jul;149(3):513–6.
39. 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):132–150.e3.
40. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH). 2016;
41. Associação Brasileira dos Portadores de Angioedema Hereditário (Abranghe). Registro de pacientes com AEH - dezembro 2021. 2022.
42. Associação Brasileira dos Portadores de Angioedema Hereditário. Mapas Informativos - Abranghe [Internet]. [cited 2020 Sep 4]. Available from: https://www.abranghe.org.br/mapas_informativos/
43. Maurer M, Caballero T, Aberer W, Zanichelli A, Bouillet L, Bygum A, et al. Variability of disease activity in patients with hereditary angioedema type 1/2: longitudinal data from the Icatibant Outcome Survey. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2021 Dec;35(12):2421–30.
44. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc*. 2020 Nov;41(6):S8–13.
45. Pathria M, Krishnaswamy G, Guarderas JC. Hereditary Angioedema: Implications of Management. *South Med J*. 2017 Feb;110(2):101–6.
46. Campos R, Serpa F, Mansour E, Alonso M, Arruda L, Aun M, et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 – Parte 2: terapêutica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2).
47. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2019 Dec;15(1):72.
48. ASCIA AS of CI and A-. ASCIA Hereditary Angioedema (HAE) Position Paper and Management Plan. 2022.
49. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema -- the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):5.
50. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 2012 Dec;109(6):395–402.
51. Wentzel N, Panieri A, Ayazi M, Ntshalintshali SD, Pourpak Z, Hawarden D, et al. Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *World Allergy Organ J*. 2019 Sep;12(9):100049.
52. Sabeen Ahmed A, Fayyaz S. Novel Use of Fresh Frozen Plasma in Treating Hereditary Angioedema: A Success Story From Pakistan. Vol. 12, *Cureus*. 2020. p. e9669.
53. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J*. 2012 Dec;5(12):182–99.
54. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR CT. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:383e388.
55. Hendrickson JE HC. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg*. 2009;108(3):759–69.
56. Giavina-Bianchi P, França AT, Grumach AS, Motta AA E al. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. *Rev bras alerg imunopatol*. 2010;33(6):241–52.
57. BL. Z. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:239–45.
58. Chagas KN, Arruk VG, Andrade MEB et al. Angioedema hereditário: Considerações sobre terapia. *Rev Ass Med Bras*. 2004;50(3):314–9.
59. BL. Z. Clinical Practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359:1027–36.
60. SAÚDE. M DA. Aspectos Hemoterápicos Relacionados à TRALI (Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão) -

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- medidas para redução de risco. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados.
61. Riedl MA, Banerji A, Gower R. Current medical management of hereditary angioedema: Follow-up survey of US physicians. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 2021 Mar;126(3):264–72.
 62. Gomide MACS, Toledo E, Valle SOR, Campos RA, França AT, Gomez NP, et al. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. *Clinics [Internet]*. 2013 [cited 2020 Jul 21];68(1):81–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm>.
 63. Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren C-F, Bjorkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy asthma Proc*. 2017 Nov;38(6):447–55.
 64. Sanchez MD, Cuervo J, Rave D, Clemen G, Yepes-Nunez JJ, Ortiz-Reyes B, et al. [Hereditary angioedema in Medellin (Colombia): Clinical evaluation and quality of life appraisal]. *Biomedica*. 2015;35(3):419–28.
 65. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One*. 2013;8(2):e53773.
 66. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):99.
 67. Fragnan NTML, Tolentino ALN, Borba GB, Oliveira AC, Simões JA, Palma SMU, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor (C1-INH) deficit: The strength of recognition (51 cases). *Brazilian J Med Biol Res [Internet]*. 2018 [cited 2020 Jul 22];51(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20187813>
 68. Fouche AS, Saunders EFH, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Apr;112(4):371–5.
 69. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula de FIRAZYR. 2021.
 70. Farkas H. Icatibant as acute treatment for hereditary angioedema in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Jun;9(6):779–88.
 71. Food and Drug Administration. FIRAZYR (icatibant) Injection, for subcutaneous use. 2011.
 72. European Medicines Agency. Firazyr - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
 73. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>
 74. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 4ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
 75. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3. Cochrane. 2022.
 76. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
 77. Ministério da Saúde. Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. 2014. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/sistema-grade.pdf
 78. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Blencowe NS, Boutron I. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;
 79. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;355:i4919.
 80. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-541.
 81. Lumry W, Li H, Levy R, Potter P, Farkas H, Moldovan D et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B₂ receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol United States*. 2011;107:529–37.
 82. Baş M. Clinical efficacy of icatibant in the treatment of acute hereditary angioedema during the FAST-3 trial. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012 Nov;8(8):707–17.
 83. Baş M, Greve J, TK H, Reshef A, Aberer W, Maurer M et al. Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. *Allergy*. 2013;68(11):1452–9.
 84. Malbrán A, Riedl M, Ritchie B, WB S, Yang W, Banerji A et al. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial. *Clin Exp Immunol*. 2014;177:544–53.
 85. Lumry W, Farkas H, Moldovan D, Toubi E, Baptista J, Craig T et al. Icatibant for Multiple Hereditary Angioedema Attacks across the Controlled and Open-Label Extension Phases of FAST-3. *Int Arch allergy Immunol Switz*. 2015;168:44–55.
 86. Longhurst H, Dempster J, Lorenzo L, Buckland M, Grigoriadou S, Symons C et al. Real-world outcomes in hereditary angioedema: first experience from the Icatibant Outcome Survey in the United Kingdom. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14.:28.
 87. Longhurst H, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Maurer M, Fabien V et al. The Icatibant Outcome Survey: treatment of laryngeal angioedema attacks. *Eur J Emerg Med*. 2016;23(3):224–7.
 88. Longhurst H, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Zanichelli A et al. Analysis of characteristics associated with reinjection of icatibant: Results from the icatibant outcome survey. *Allergy and asthma proceedings United States*. 2015;36:399–406.
 89. Maurer M, Bork K, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Botha J, Andresen I et al. Management of patients with hereditary angioedema in Germany: comparison with other countries in the Icatibant Outcome Survey. *J Eur Acad Dermatology Venereol JEADV*. 2019;33:163–9.
 90. Maurer M, HJ L, Fabien V, HH L WL. Treatment of hereditary angioedema with icatibant: efficacy in clinical trials versus

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- effectiveness in the real-world setting. *Allergy asthma Proc.* 2014;35(5):377–81.
91. Bygum A, Caballero T, AS G, HJ L, Bouillet L, Aberer W et al. Elderly versus younger patients with hereditary angioedema type I/II: patient characteristics and safety analysis from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:37.
 92. Toubi E, Kivity S, Graif Y, Reshef A, Botha J Al. Icatibant Outcome Survey in Patients with Hereditary Angioedema: Experience in Israel Compared with Other Countries. *Isr Med Assoc J.* 2018;20(4):227–32.
 93. Caballero T, Aberer W, HJ L, Maurer M, Zanichelli A, Perrin A et al. The Icatibant Outcome Survey: experience of hereditary angioedema management from six European countries. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2017;31(7):1214–22.
 94. Rojas D, Ibañez E, Longhurst H, Maurer M, Fabien V, Aberer W et al. Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. *Int Arch allergy Immunol Switzerland;* 2015;167:21–8.
 95. Grumach AS, Henriques MT, Bardou MLD, Pontarolli DA, Botha J, Correa M. Icatibant use in Brazilian patients with hereditary angioedema (HAE) type 1 or 2 and HAE with normal C1-INH levels: findings from the Icatibant Outcome Survey Registry Study. *An Bras Dermatol.* 2022;97(4):448–57.
 96. Zanichelli A, Maurer M, Aberer W, Caballero T, Longhurst HJ, Bouillet L, et al. Long-term safety of icatibant treatment of patients with angioedema in real-world clinical practice. *Allergy.* 2017 Jun;72(6):994–8.
 97. Maurer M, Aberer W, Caballero T, Bouillet L, Grumach AS, Botha J, et al. The Icatibant Outcome Survey: 10 years of experience with icatibant for patients with hereditary angioedema. *Clin Exp allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2022 Sep;52(9):1048–58.
 98. Zanichelli A, Mansi M, GM A, MA W, Periti G, Casazza G et al. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2015;70(12):1553–8.
 99. Federici C, Perego F, Borsoi L, Crosta V, Zanichelli A, Gidaro A et al. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients. *BMJ Open.* 2018;8(7):e022291.
 100. Campos R, Valle S, França A, Cordeiro E, Serpa F, Mello Y et al. Icatibant, an inhibitor of bradykinin receptor 2, for hereditary angioedema attacks: prospective experimental single-cohort study. *Brazil; 2014. p. 261–5. Sao Paulo Med J = Rev Paul Med Brazil.* 2014;132:261–5.
 101. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília - DF; 2014.
 102. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):619–27.
 103. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Relatório de Recomendação nº 163: Icatibant para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do Angioedema Hereditário [Internet]. 2015. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/icatibant_angioedema_final.pdf
 104. CMED. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de preços de medicamentos. 2022.
 105. Ministério da Saúde (Brasil). Banco de Preços em Saúde. p. <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.
 106. SIGTAP/DATASUS. Tabela Unificada.
 107. Hipolabor. Sulfato de Morfina. Bula do Medicamento [Internet]. 2022. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SULFATO DE MORFINA>
 108. União Química. Cloridrato de Ondansetrona. Bula do Medicamento. [Internet]. 2022. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CLORIDRATO DE ONDANSETRONA>
 109. IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares. 2008.
 110. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, et al. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1699–707.
 111. Bernstein JA, Tyson C, Relan A, Adams P, Magar R. Modeling Cost-Effectiveness of On-Demand Treatment for Hereditary Angioedema Attacks. *J Manag care Spec Pharm.* 2020 Feb;26(2):203–10.
 112. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review - Pharmacoeconomic Review Report: azelastine hydrochloride and fluticasone propionate nasal spray (AZE/FP) [Internet]. 2016. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0408_Dymista_PE_Report.pdf
 113. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 581. Ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R [Internet]. 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231_Relatorio_581_Ivacaftor_Fibrose-Cistica.pdf
 114. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Relatório de Recomendação nº 706: Alfacerliponase para tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2) [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220425_relatorio_706_alfacerliponase_cln2_pos_audiencia.pdf
 115. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Relatório de Recomendação nº 709: Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_709_risdiplam_ametipoi.pdf
 116. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014.
 117. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População Brasileira por Idade e Sexo: 2010-2060.
 118. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzl A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 May;13(1):73.
 119. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy.* 2015 Aug;70(8):1004–12.
 120. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, Maia LSM, Ferriani MPL, Castro FFM, et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018 Jul 1;6(4):1209-1216.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.09.025>

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

121. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Relatório de Recomendação nº642: Selexipague para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprostá [Internet]. 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210809_relatorio_642_selexipague_p53.pdf
122. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação nº 481: Alfa- α -glucosidase como terapia de reposição enzimática na doença de Pompe [Internet]. 2019. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_AlfaAlglucosidase_Pompe.pdf
123. CADTH. Icatibant CDEC Final Recommendation. Common Drug Rev. 2014;
124. SMC. Icatibant acetate, 30mg, solution for injection in pre-filled syringe (Firazyr®) SMC No. (476/08). 2012;
125. (AWMSG). AWMSG. Icatibant (Firazyr®) Penarth. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 0512. 2012.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

APÊNDICE

Apêndice I – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Título	Ano	Journal	Autores	Webpage	Motivo da exclusão
Management of hereditary angioedema in Japan: Focus on icatibant for the treatment of acute attacks	2021	Allergol Int	Hide M, Horiuchi T, Ohsawa I, Andresen I, Fukunaga A.	https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.07.008	Revisão narrativa
Review of icatibant use in the Winnipeg Regional Health Authority	2020	Allergy Asthma Clin Immunol	Cai G, Barber C, Kalicinsky C.	https://doi.org/10.1186/s13223-020-00493-3	Delineamento
Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years.	2018	Expert Rev Clin Immunol	Farkas H, Kóhalmi KV.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L622312644&from=export U2 - L622312644	Revisão narrativa
Effectiveness of icatibant for treatment of hereditary angioedema attacks is not affected by body weight: findings from the Icatibant Outcome Survey, a cohort observational study	2018	Clin Transl Allergy.	Caballero T, Zanichelli A, Aberer W, Maurer M, HJ L, Bouillet L, et al.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L621356580&from=export http://dx.doi.org/10.1186/s13601-018-0195-x	Desfecho fora da PICO
Efficacy of C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: Analysis in a French cohort.	2018	Ann Allergy Asthma Immunol.	Belbézier A, Boccon-Gibod I, AD T, Fain O, Bouillet L.	https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.06.023	Intervenção fora da PICO
Acute Management of Hereditary Angioedema Attacks.	2017	Immunol Allergy Clin North Am.	Katellaris C.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616378805&from=export U2 - L616378805	Revisão narrativa
Icatibant as acute treatment for hereditary angioedema in adults.	2016	Expert Rev Clin Pharmacol.	Farkas H.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L610372232&from=export U2 - L610372232	Revisão narrativa

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

A multicenter, open-label, nonrandomized study to assess the tolerability, safety, and efficacy of a single subcutaneous administration of icatibant in children and adolescents with hereditary angioedema.	2016	Allergy Eur J allergy Clin Immunol.	Farkas H, Reshef A, McCarthy L, Hao J, Nothaft W, Aggarwal V, et al.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612158880&from=export U2 - L612158880	Abstract – resultados já publicados na íntegra População fora da PICO
The safety of treatments for angioedema with hereditary C1 inhibitor deficiency.	2015	Expert Opin Drug Saf.	Zanichelli A, MA W, Andreoli A, Mansi M, Cicardi M	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L606525883&from=export U2 - L606525883	Revisão narrativa
Icatibant for the treatment of hereditary angioedema.	2013	The Annals of pharmacother apy.	Cole S, Lundquist L.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L368202767&from=export U2 - L368202767	Revisão narrativa
Update on treatment of hereditary angioedema.	2013	Clin Exp Allergy.	Xu Y, Buyantseva L, Agarwal N, Olivieri K, Zhi Y, Craig T.	https://doi.org/10.1111/cea.12080	Revisão narrativa
Successful treatment of acute hereditary angioedema attacks with self-administered icatibant in patients with venous access problems.	2013	BMJ case reports.	Wiednig M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L369028955&from=export U2 - L369028955	Revisão narrativa Relatos de casos
Safety and convenience of self-administered icatibant for the treatment of acute hereditary angioedema attacks.	2013	Clin Exp Immunol.	Aberer W, Bygum A, Nair N, Kivity S.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70984179&from=export U2 - L70984179	Abstract – resultados já publicados na íntegra
Treatment of hereditary angioedema type I or II attacks: use of icatibant in a phase III controlled setting compared with real-world outcomes.	2013	Allergy Eur J allergy Clin Immunol.	Maurer M, Longhurst H, Li HH, Fabien V, Lumry W.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71369142&from=export http://dx.doi.org/10.1111/all.12251	Abstract – resultados já publicados na íntegra
Icatibant for the treatment of repeated hereditary angioedema attacks: evaluation of the randomized controlled and open-label phases of the fast-3 study.	2013	Ann allergy, asthma Immunol.	Lumry W, Li HH, Baptista J, Riedl M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71368686&from=export U2 - L71368686	Abstract – resultados já publicados na íntegra

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Icatibant for the treatment of non-laryngeal hereditary angioedema attacks: comparison of outcomes from a controlled phase iii trial and a real-world setting.	2013	Ann allergy, asthma Immunol.	Riedl M, Longhurst H, Fabien V, Lumry WR, Maurer M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71306961&from=export U2 - L71306961	Abstract – resultados já publicados na íntegra
Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema.	2012	Clin Exp Immunol.	Boccon-Gibod I, Bouillet L.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L364663049&from=export U2 - L364663049	Série de casos
Efficacy of icatibant is consistent by attack frequency and baseline severity in the treatment of type I and II hereditary angioedema (HAE) attacks.	2012	J Allergy Clin Immunol.	Reshef A, Levy R, Craig T.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70669674&from=export http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.100	Mídia não recomendada
Icatibant effectively alleviates non-laryngeal attacks of hereditary angioedema type I and II irrespective of attack severity or historical attack frequency.	2012	Allergy Eur J allergy Clin Immunol.	Maurer M, Reshef A, Craig T, Cicardi M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71110266&from=export http://dx.doi.org/10.1111/all.12035	Mídia não recomendada
Integrated results from three phase III trials to explore the efficacy of icatibant in non-laryngeal attacks of type I and II hereditary angioedema.	2012	Allergy Eur J allergy Clin Immunol.	Farkas H, Katelaris C, Riedl M, Kivity S.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71110253&from=export http://dx.doi.org/10.1111/all.12035	Mídia não recomendada
Efficacy of icatibant in non-laryngeal attacks of type I and II hereditary angioedema: integrated results from three phase III trials.	2012	J Allergy Clin Immunol.	Farkas H, Riedl M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70669672&from=export U2 - L70669672	Mídia não recomendada
New treatment options for acute edema attacks caused by hereditary angioedema.	2011	Am J Health Syst Pharm.	Thomas M, Shah S.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L362923906&from=export U2 - L362923906	Revisão narrativa
Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary.	2011	Emerg Med J.	Drake D.	http://dx.doi.org/10.1136/emermed-2011-200396-4	Relatos de casos Revisão narrativa

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Management of adult patients with icatibant in hereditary angioedema.					
Results from fast-3: a Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous icatibant in patients with acute hereditary angioedema (HAE) attacks.	2011	J Allergy Clin Immunol.	Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Reshef A, et al.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70359782&from=export U2 - L70359782	Abstract – resultados já publicados na íntegra
Efficacy of icatibant persists over 8 h in patients with hereditary angioedema: results from a phase III study.	2011	Ann allergy, asthma Immunol.	Li HH, Craig T.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70579838&from=export http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2011.09.019	Abstract – resultados já publicados na íntegra
Management of acute attacks of hereditary angioedema: potential role of icatibant.	2010	Vasc Health Risk Manag.	Longhurst H.	https://doi.org/10.2147/VHRM.S4332	Revisão narrativa
Icatibant a selective Bradykinin B2 receptor antagonist proves effective and safe in treating the symptoms of hereditary angioedema (HAE) attacks.	2008	J Allergy Clin Immunol.	Riedl M.	https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00679704/full	Abstract – resultados já publicados na íntegra
Analysis of icatibant for the treatment of laryngeal hereditary angioedema attacks in the FAST-3 study	2014	Allergy Asthma Clin. Immunol.	Yang W, Hébert J, Ritchie B, Baptista J, Riedl M, Lumry WR.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L609242598&from=export U2 - L609242598	Abstract
Quality of life evaluation in Hereditary Angioedema patients on home plasma derived C1 inhibitor infusion	2019	Journal of Allergy and Clinical Immunology	Wadiwalla SH, Kanani AS.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001510530&from=export http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.350	Abstract
One year experience of icatibant in an emergency department	2011	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Viegas L, Costa A, Ferreira M, Santos A, Barbosa M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70641484&from=export U2 - L70641484	Abstract

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Patients' opinions of self-administered icatibant for the treatment of acute hereditary angioedema attacks	2011	Ann. Allergy Asthma Immunol.	Toubi, E.; Aberer, W.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70579837&from=export U2 - L70579837	Abstract
Quality of life among HAE patients in South West England (Devon and Cornwall) using HAE-QoL questionnaire designed by Foundation for Biomedical Research of la Paz University Hospital Madrid (FIBHULP)	2019	Allergy, Asthma and Clinical Immunology	Symons CC, Bethune CA, Whyte AF, Leeman L, Caballero T.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629323177&from=export http://dx.doi.org/10.1186/s13223-019-0355-0	Abstract
Safety evaluation of icatibant, a selective bradykinin B2 receptor antagonist used in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency	2009	Journal of Allergy and Clinical Immunology	Staubach P, Bork K.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70105498&from=export	Abstract
Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study evaluating the safety and efficacy of icatibant for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in adults	2016	Acad. Emerg. Med.	Sinert R, Levy P, Bernstein JA, Body R, Sivilotti MLA, Moellman J, Schranz J, Baptista J, Kimura A, Nothaft W.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72280704&from=export U2 - L72280704	Abstract
Clinical outcomes with icatibant in the open-label treatment of 45 laryngeal attacks of hereditary angioedema	2010	Ann. Allergy Asthma Immunol.	Riedl M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70452724&from=export U2 - L70452724	Abstract
Clinical efficacy and safety of icatibant: Results from the controlled and open-label extension phases of the fast-1 trial	2010	Annals of Allergy, Asthma and Immunology	Riedl M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70453087&from=export	Abstract
Efficacy of on demand treatments in reducing duration of symptoms in patients with angioedema due to hereditary C1 inhibitor deficiency: A prospective observational study	2013	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Periti G, Zanichelli A, Casazza G, Vacchini R, Coerezza A, Cicardi M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71368348&from=export U2 - L71368348	Abstract
Patients' preference for self-administered icatibant treatment of acute hereditary angioedema attacks	2011	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Maurer M, Malbrán A, Aberer W, Wiednig M, Reshef A, Nair N, Lachmann A, Hoch B, Bloom B, Longhurst H, Kivity S.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70641479&from=export U2 - L70641479	Abstract

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Treatment of hereditary angioedema attacks with icatibant: A comparison of observational data with clinical trial data	2013	Journal of Allergy and Clinical Immunology	Maurer M, Longhurst H, Li HH, Fabien V, Lumry WR.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70984178&from=export http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.796	Abstract
The icatibant outcome survey: More than 2200 icatibant-treated attacks in patients with type I or II hereditary angioedema	2015	Internal Medicine Journal	Maurer M, Caballero T, Aberer W, Zanichelli A, Bouillet L, Fabien V, Naser N, Longhurst H.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614879196&from=export http://dx.doi.org/10.1111/imj.12869	Abstract
Longitudinal natural history of patients with type I/II hereditary angioedema: Icatibant outcome survey data	2017	Annals of Allergy, Asthma and Immunology	Maurer M, Caballero T, Aberer W, Zanichelli A, Bouillet L, Bygum A, Grumach A, Pommie C, Andresen I, Longhurst H.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L619349381&from=export	Abstract
Patient satisfaction with icatibant during open-label treatment of hereditary angioedema attacks in the for angioedema subcutaneous treatment phase III trials	2011	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Malbrán A, Aberer W, Lumry W, Reshef A, Riedl M, Cicardi M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70641478&from=export U2 - L70641478	Abstract
Icatibant for the treatment of repeated attacks of hereditary angioedema: FAST-3 trial open-label extension study phase	2013	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Lumry W, Levy R, Li H, Farkas H.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71368686&from=export U2 - L71368686	Abstract
Long-term outcomes of icatibant in the real-world setting: Results from the Icatibant outcome survey	2015	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Longhurst H, Caballero T, Aberer W, Zanichelli A, Bouillet L, Maurer M, Fabien V, Andresen I.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72028727&from=export U2 - L72028727	Abstract
The Icatibant Outcome Survey: Treatment of laryngeal hereditary angioedema attacks	2014	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Longhurst H, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Maurer M, Fabien V, Zanichelli A.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71612453&from=export U2 - L71612453	Abstract
Evaluation of angioedema due to acquired C1 esterase inhibitor deficiency; observational data from the icatibant outcome survey	2015	Clin. Exp. Allergy	Laffan J, Longhurst H, Zanichelli A, Caballero T, Bouillet L, Aberer W, Fabien V, Maurer M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620354404&from=export U2 - L620354404	Abstract

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Prescription patterns for patients with hereditary angioedema in the United States	2022	J. Manag. Care Spec. Pharm.	Hatchell N, Juethner S, Mellor J, Rowaichi L, Earl L, McBayne T, Hashemi L	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L638170477&from=export U2 - L638170477	Abstract
Hereditary Angioedema: The Clinical Syndrome and its Management in the United States	2006	Immunol. Allergy Clin. North Am.	Frank MM.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L44666309&from=export U2 - L44666309	Abstract
Icatibant: Only in the treatment of hereditary angioedema attacks?	2017	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Fernandes M, Lourenço T, Spínola Santos A, Lopes A, Cosme J, Marcelino J, Ferreira R, Aguiar R, Pestana L, Almeida P, Caiado J, Duarte F, Neto M, Costa AC, Alonso E, Branco Ferreira M, Pedro E, Barbosa M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618248974&from=export U2 - L618248974	Abstract
Analysis of icatibant reinjection rates for the treatment of laryngeal hereditary angioedema attacks in the FAST-3 open-label extension study	2014	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology	Farkas H, Bernstein JA, Lumry WR, Baptista J, Riedl M, Moldovan D.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71612452&from=export http://dx.doi.org/10.1111/all.12491	Abstract
Comparison of different hereditary angioedema treatments for laryngeal attacks of hereditary angioedema	2012	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Craig T, Bork K, Moldovan D, Machnig T.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71110255&from=export U2 - L71110255	Abstract
The treatment options for acute attack of Hereditary Angioedema (HAE): a systematic literature review and network meta-analysis	2018	Value Health	Cho J, Jang S, An D, Lee E, Kim H.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001403177&from=export U2 - L2001403177	Abstract
The effect of body mass index on icatibant treatment outcomes in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: Findings from the Icatibant outcome survey	2015	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Caballero T, Zanichelli A, Aberer W, Maurer M, Longhurst H, Bouillet L, Fabien V, Andresen I.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72029194&from=export U2 - L72029194	Abstract

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: Early vs delayed treatment with icatibant	2012	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Bork K, Hardt J.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71110099&from=export U2 - L71110099	Abstract
Early vs delayed treatment with icatibant in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency	2013	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Bork K, Hardt J.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71368346&from=export U2 - L71368346	Abstract
Early versus delayed treatment of swelling attacks with icatibant, a bradykinin 2 receptor antagonist in patients with hereditary angioedema due to C1-INH deficiency	2012	World Allergy Organ. J.	Bork K, Hardt J.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70835095&from=export U2 - L70835095	Abstract
Icatibant is effective in the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: Updates on the open-label extension arm of a phase III clinical trial	2009	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Bork K.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70020648&from=export U2 - L70020648	Abstract
The efficacy of Icatibant for angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema in adults: Primary and secondary endpoint outcomes of a phase 3 randomized controlled trial	2016	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology	Bernstein J A, Sinert R, Levy P, Body R, Sivilotti MLA, Moellman J, Schranz J, Baptista J, Kimura A, Nothaft W.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612158912&from=export http://dx.doi.org/10.1111/all.12969	Abstract
Hereditary angioedema: A current state-of-the-art review, II: Historical perspective of non-histamine-induced angioedema	2008	Ann. Allergy Asthma Immunol.	Bernstein IL.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L351063657&from=export U2 - L351063657	Abstract
HAE with normal C1-INH: Treatment and attack frequency based on data from the Canadian 2020 national survey	2022	J. Allergy Clin. Immunol.	Badiou J, Cooper M, Dumbrille D, Bick R, Dao M, Kelly S, Keith P, Lacuesta G, Kanani A, Kalicinsky C, Yang W.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2016657307&from=export U2 - L2016657307	Abstract
A pooled analysis of three phase III trials to explore the efficacy of icatibant in the treatment of laryngeal attacks of type I and II hereditary angioedema	2012	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Bas M, Ritchie B, Lumry W, Aberer W.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71110260&from=export U2 - L71110260	Abstract

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da Takeda.

Icatibant is effective in treating acute HAE attacks located in the upper aerodigestive tract	2009	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Bas M, Greve J, Bier H, Kojda G, Hoffmann T.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70020649&from=export U2 - L70020649	Abstract
Treatment of laryngeal hereditary angioedema attacks with icatibant in the FAST-1 and FAST-2 phase III clinical trials	2010	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Bas M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70177379&from=export U2 - L70177379	Abstract
Retrospective analysis of patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency (C1-INH-HAE) followed-up in the real-world setting in guipúzcoa, spain	2021	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Aranzabal MA, Joral A, Lasá EM, Echenagusia MÁ.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636590205&from=export U2 - L636590205	Abstract
Characterizing the minority of hereditary angioedema attacks that require more than a single injection of icatibant	2019	Allergy Asthma Clin. Immunol.	Andresen I, Maurer M, Longhurst HJ, Bouillet L, Caballero T, Zanichelli A, Grumach AS, Botha J, Aberer W	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629324142&from=export U2 - L629324142	Abstract
Reinjection of icatibant for the treatment of hereditary angioedema attacks: Results from an analysis of more than 2000 attacks	2015	Ann. Allergy Asthma Immunol.	Andresen I, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Zanichelli A, Maurer M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72087413&from=export U2 - L72087413	Abstract
Early versus late administration of icatibant in patients with hereditary angioedema	2017	Allergy Asthma Clin. Immunol.	Andresen I, Aberer W, Caballero T, Bouillet L, Longhurst HJ, Zanichelli A, Bygum A, Grumach AS, Pommie C, Maurer M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L619607802&from=export U2 - L619607802	Abstract
The treatment of angioedema attacks by bradykinin B2-receptor antagonist icatibant in hereditary angioedema - A real-life study	2019	Allergy Asthma Clin. Immunol.	Andrási N, Veszeli N, Kohalmi KV, Temesszentandrás G, Varga L, Farkas H.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629324058&from=export U2 - L629324058	Abstract
Succesful treatment with icatibant for hereditary angioedema	2010	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Almero R, Campos A, Monte E, Diaz M, Calaforra S, Hernandez D.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70178942&from=export U2 - L70178942	Abstract

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da Takeda.

A study of the safety, tolerability and efficacy of self-administration of icatibant for acute attacks of hereditary angioedema	2011	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology	Aberer W, Wiednig M, Reshef A, Nair N, Lachmann A, Hoch B, Bloom B, Longhurst H, Maurer M, Kivity S, Malbrán A.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70640555&from=export http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02604.x	Abstract
Safety, tolerability and efficacy of self-administered icatibant for acute attacks of hereditary angioedema	2011	Ann. Allergy Asthma Immunol.	Aberer W, Toubi E.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70579836&from=export U2 - L70579836	Abstract
The icatibant outcome survey: Characterizing breakthrough hereditary angioedema attacks in patients receiving long-term prophylaxis	2014	Journal of Allergy and Clinical Immunology	Aberer W, Maurer M, Bouillet L, Perrin A, Zanichelli A, Caballero T, Longhurst H	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71350864&from=export http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.149	Abstract
Icatibant for laryngeal hereditary angioedema (HAE) attacks: Patient/attack characteristics, reinjection rates and symptom outcomes across three open-label extension studies	2014	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology	Aberer W, Lumry W, Baş M, Bouillet L, Baptista J, Riedl M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71613631&from=export http://dx.doi.org/10.1111/all.12478	Abstract
Icatibant for the treatment of laryngeal attacks in hereditary angioedema: An update of the FAST-3 study and its openlabel extension	2013	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology	Moldovan D, Toubi E, Li H, Reidl M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71368345&from=export http://dx.doi.org/10.1111/all.12249	Abstract
On demand therapy in hereditary angioedema with c1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE): Prospective observational study of 4244 attacks	2015	Journal of Allergy and Clinical Immunology	Mansi M, Zanichelli A, Periti G, Azin GM, Casazza G, Vacchini R, Coerezza A, Suffritti C, Cicardi M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71789894&from=export	Desfecho fora da PICO

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da Takeda.

Variability of disease activity in patients with hereditary angioedema type 1/2: longitudinal data from the Icatibant Outcome Survey	2021	J Eur Acad Dermatol Venereol	Maurer M, Caballero T, Aberer W, Zanichelli A, Bouillet L, Bygum A, Grumach AS, Botha J, Andresen I, Longhurst HJ.	https://doi.org/10.1111/jdv.17654	Desfecho fora da PICO
Reduction of attack severity with fixed-dose subcutaneous (SC) C1 inhibitor liquid in hereditary angioedema patients: Results from the phase 3 SAHARA study	2018	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology	Farkas H, Martinez-Saguer I, Yang WH, Johnston D, Tang T, Vardi M, Lumry W.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L623867534&from=export http://dx.doi.org/10.1111/all.13539	Intervenção fora da PICO
Evaluation of the efficacy and safety of home treatment with the recombinant human C1-inhibitor in hereditary angioedema resulting from C1-inhibitor deficiency	2020	Int. Immunopharmacol.	Andrási N, Veszeli N, Holdonner Á, Temesszentandrási G, Kóhalmi KV, Varga L, Farkas H.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004698668&from=export U2 - L2004698668	Intervenção fora da PICO
Patterns of on-demand medication use among patients with hereditary angioedema treated long-term with prophylactic subcutaneous c1-inhibitor	2019	J. Manag. Care Spec. Pharm.	Levy D, Chiao J, Dang J, Hood C, Feuersenger H.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629428686&from=export U2 - L629428686	Intervenção fora da PICO
Real-life experience with long-term prophylactic C1 inhibitor concentrate treatment of patients with hereditary angioedema: Effectiveness and cost	2016	Ann. Allergy Asthma Immunol.	Rasmussen ER, Aagaard L, Bygum A.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L610459961&from=export U2 - L610459961	Intervenção fora da PICO
Prophylaxe beim hereditären Angioödem (HAE) mit C1-Inhibitormangel	2016	JDDG J. German Soc. Dermatol.	Greve J, Strassen U, Gorczyza M, Dominas N, Frahm UM, Mühlberg H, Wiednig M, Zampeli V, Magerl M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611568614&from=export U2 - L611568614	Idioma
Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014)	2015	La Presse Médicale	Bouillet, L.; Lehmann, A.; Gompel, A.; Boccon-Gibod, I.; Launay, D.; Fain, O.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L604182772&from=export U2 - L604182772	Idioma
Angioedema associated with dipeptidyl peptidase-IV inhibitors	2021	Clin. Mol. Allergy	Cassano N, Nettis E, Di Leo E, Ambrogio F, Vena GA, Foti C.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=	População fora da PICO

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

				L2014388829&from=export U2 - L2014388829	
Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema	2017	J. Allergy Clin. Immunol.	Straka BT, Ramirez CE, Byrd JB, Stone E, Woodard-Grice A, Nian H, Yu C, Banerji A, Brown, NJ.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614092960&from=export U2 - L614092960	População fora da PICO
Hereditary Angioedema in Pregnancy	2021	Obstet. Gynecol. Surv.	Chair II, Binkley KE, Betschel SD.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014920579&from=export U2 - L2014920579	População fora da PICO
Icatibant treatment for acute attacks of acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency	2014	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol	Bork K.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71613639&from=export U2 - L71613639	População fora da PICO
Icatibant treatment for non-histaminergic angioedema acute attacks in two emergency hospital departments	2015	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Martinez Virto AM, Jacob J, Rivera Nuñez A, Carrizosa M, Torres Santos-Olmo R, Quintana Diaz M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72030093&from=export U2 - L72030093	População fora da PICO
Pharmacotherapy for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema: A Systematic Review	2018	Otolaryngol Head Neck Surg	Lawlor CM, Ananth A, Barton BM, Flowers TC, McCoul ED.	https://doi.org/10.1177/0194599817737974	População fora da PICO
Randomized Trial of Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor–Induced Upper Airway Angioedema	2017	J. Allergy Clin. Immunol. Pract.	Sinert R, Levy P, Bernstein JA, Body R, Sivilotti MLA, Moellman J, Schranz J, Baptista J, Kimura A, Nothaft W.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616442350&from=export U2 - L616442350	População fora da PICO
Rapid and sustainable effect of icatibant across recurrent hereditary angioedema attacks in adolescent patients	2019	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Kessel A, Farkas H, Reshef A, Caballero T, Ortega-López MC, Vardi M, Hao J, Aberer W.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629483724&from=export U2 - L629483724	População fora da PICO
Real-world off-label use of icatibant for acute management of non-hereditary angioedema	2021	Intern. Med. J.	Le TT, Smith W, Hissaria P.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2010830957&from=export U2 - L2010830957	População fora da PICO

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

The acquired angioedema - a bi-center retrospective study on diagnosis, course and therapy	2022	Laryngo-Rhino- Otol.	Susanne T, Robin L, Jens G, Thomas KH, Felix J, Benedikt H, Barbara W, Janina H.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L638571393&from=export U2 - L638571393	População fora da PICO
Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician	2016	Indian J. Anaesth.	Misra L, Khurmi N, Trentman TL.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611617450&from=export U2 - L611617450	Delineamento
Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: Survey data from 94 physicians in Japan	2015	Ann. Allergy Asthma Immunol.	Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, Hisada A, Shimamoto M, Inoshita H, Mano S, Tomino Y.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L603671871&from=export U2 - L603671871	Delineamento
Clinical Pattern and Acute and Long-term Management of Hereditary Angioedema Due to C1-Esterase Inhibitor Deficiency	2015	J Investig Allergol Clin Immunol	Gómez-Traseira C, Pérez-Fernández E, López-Serrano M C, García-Ara MC, Pedrosa M, López-Trascasa M, Caballero T.	http://www.jiaci.org/issues/vol25issue5/vol25issue05-6.htm	Delineamento
Current state of hereditary angioedema management: a patient survey	2015	Allergy Asthma Proc	Banerji A, Busse P, Christiansen SC, Li H, Lumry W, Davis-Lorton M, Bernstein JA, Frank M, Castaldo A, Long JF, Zuraw BL, Riedl M.	https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3824	Delineamento
Development and content validity testing of a patient-reported outcomes questionnaire for the assessment of hereditary angioedema in observational studies	2015	Health Qual Life Outcomes	Bonner N, Abetz-Webb L, Renault L, Caballero T, Longhurst H, Maurer M, Christiansen S, Zuraw B.	https://doi.org/10.1186/s12955-015-0292-7	Delineamento
Efficacy, safety and pharmacokinetics of icatibant for acute attacks in Japanese adults with type I or type II hereditary angioedema: Results of a phase 3, open-label study	2017	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Hide M, Fukunaga A, Maehara J, Yamamoto F, Hao J, Vardi M, Schranz J, Nomoto Y.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618250886&from=export U2 - L618250886	Delineamento
Efficacy assessments in randomized controlled studies of acute therapy for hereditary angioedema	2012	J. Clin. Immunol.	Caballero, T.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L52113719&from=export U2 - L52113719	Delineamento

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Hereditary angioedema with normal C1Inhibitor and factor XII mutation: A French cohort	2013	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Boccon-Gibod I, Bouillet L, Gompel A, Fain O, Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Ollivier Y, Gayet S, Pralong P, Djenouhat K, Kirk R.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71369140&from=export U2 - L71369140	Delineamento
Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and idiopathic nonhistaminergic angioedema: Clinical and genetic characteristics in an Andalusian (south of Spain) population	2013	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Piñero-Saavedra M, Gonzalez-Quevedo Tejerina T, Garcia-Lozano R, Saenz de San Pedro B.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71369740&from=export U2 - L71369740	Delineamento
High attack frequency in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency is a major determinant in switching to home therapy: a real-life observational study	2016	Orphanet J. Rare Dis.	Squeglia V, Barbarino A, Bova M, Gravante C, Petraroli A, Spadaro G, Triggiani M, Genovese A, Marone G.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612393984&from=export U2 - L612393984	Delineamento
Management of hereditary angioedema in Slovak Republic- National survey results	2017	Allergy Asthma Clin. Immunol.	Jesenak M, Hrubiskova K, Hrubisko M, Vavrova L, Banovcin P.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L619607902&from=export U2 - L619607902	Delineamento
Management of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency	2021	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Ocando HS, Bueso AE, Aseujo DL, Traseira CG, Anglés EP, Delgado MP, Molina TC.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636590331&from=export U2 - L636590331	Delineamento
Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting	2016	Ann Allergy Asthma Immunol	Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet L, Aberer W, Fabien V, Andresen I, Caballero T.	https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.08.014	Delineamento
Nanofiltrated C1-esterase-inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema	2013	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. -	Strassen U, Bas M, Hajdu Z, Buchberger M.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71368676&from=export U2 - L71368676	Delineamento
National audit of a hereditary and acquired angioedema cohort in New Zealand	2021	Intern. Med. J.	Lindsay K, Chua I, Jordan A, Stephens S.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2018292942&from=export U2 - L2018292942	Delineamento

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Real-world outcomes in C1 inhibitor hereditary angioedema: Experience from the icatibant outcome survey in Spain	2017	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.	Guilarte M, Sala-Cunill A, Baeza ML, Cabañas R, Hernandez MD, Ibañez E, Larramendi CH, Lleonart R, Lobera T, Marqués L, Saenz De San Pedro B, Pommie C, Andresen I, Caballero T.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618251383&from=export U2 - L618251383	Delineamento
The Romanian Hereditary Angioedema Center started the Global Hereditary Angioedema Registry activities	2019	Allergy Asthma Clin. Immunol.	Bara NA, Mihály E, Nădășan V, Borka-Balás A, Di Maulo R, Pizzolato A, Cicardi C, Cicardi M, Moldovan D.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629323284&from=export U2 - L629323284	Delineamento
Treatment of Hereditary Angioedema: Items that need to be addressed in practice parameter	2010	Allergy Asthma Clin. Immunol.	Dagen C, Craig TJ.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L363031221&from=export U2 - L363031221	Delineamento
Use of rescue medication in hereditary angioedema attacks and its relation to attack severity	2017	Ann. Allergy Asthma Immunol.	Anderson J, Krishnarajah G, Craig T, Lumry W, Supina D, Feuersenger H, Pragst I, Machnig T, Bernstein J.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L619349077&from=export U2 - L619349077	Delineamento
Variability of disease activity in patients with hereditary angioedema type 1/2: longitudinal data from the Icatibant Outcome Survey	2021	J Eur Acad Dermatol Venereol	Maurer M, Caballero T, Aberer W, Zanichelli A, Bouillet L, Bygum A, Grumach AS, Botha J, Andresen I, Longhurst HJ.	https://doi.org/10.1111/jdv.17654	Delineamento
Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema	2014	Allergy	Aberer W, Maurer M, Reshef A, Longhurst H, Kivity S, Bygum A, et al.	https://doi.org/10.1111/all.12303	Delineamento
Efficacy, pharmacokinetics, and safety of icatibant for the treatment of Japanese patients with an acute attack of hereditary angioedema: A phase 3 open-label study	2020	Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology	Hide M, Fukunaga A, Maehara J, Eto K, Hao J, Vardi M, et al.	https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.08.012	Delineamento

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Subcutaneous Icatibant for the Treatment of Hereditary Angioedema Attacks: Comparison of Home Self-Administration with Administration at a Medical Facility	2017	The journal of allergy and clinical immunology	Otani I, Lumry W, Hurwitz S, Li H, Craig T, Holtzman N, et al	https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.09.023	Delineamento
Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant).	2007	The Journal of allergy and clinical immunology.	Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W.	https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.02.012	Delineamento

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.