



Dossiê Conitec

**BERINERT® PARA TRATAMENTO DE
EPISÓDIOS AGUDOS DE ANGIOEDEMA
HEREDITÁRIO TIPOS I E II EM PACIENTES
ACIMA DE 6 ANOS**

Projeto:

BERINERT® PARA TRATAMENTO DE EPISÓDIOS AGUDOS DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO TIPOS I E II EM PACIENTES ACIMA DE 6 ANOS

Preparado para:

CSL Behring

Preparado por:

Cerner Enviza an Oracle Company

Renato Picoli
HEOR Director
renato.picoli@cernerenviza.com

Joana Balardin
RWE Manager
joana.balardin@cernerenviza.com

Nayara Castelano Brito
Senior Analyst, HEOR
nayara.castelanobrito@cernerenviza.com

08 de fevereiro de 2023.

Preparado para: CSL Behring

Conteúdo

1. APRESENTAÇÃO	8
2. RESUMO EXECUTIVO	9
3. INTRODUÇÃO DO PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO	11
3.1 Aspectos clínicos	11
3.2 Etiologia.....	12
3.3 Diagnóstico.....	14
3.4 Aspectos epidemiológicos.....	16
3.5 Abordagem terapêutica	17
3.6 Carga da doença.....	19
3.7 Necessidade médica não atendida	20
3.8 Avaliação por outras agências internacionais.....	22
4. TECNOLOGIA AVALIADA	23
4.1 Preço da tecnologia.....	24
5. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	25
5.1. MÉTODOS.....	25
5.2. RESULTADOS	28
5.3. DISCUSSÃO	40
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	41
6.1. Objetivo do Modelo	41
6.2. Principais parâmetros do modelo.....	41
○ População.....	41
○ Intervenção	41
○ Comparadores.....	41
○ Desfechos	41
○ Perspectiva	41
○ Horizonte de tempo	41
○ Desconto	41

○ Estrutura do modelo	42
○ Eficácia	42
○ Utilidade	42
○ Custo	43
○ Análise de sensibilidade	44
6.3. Resultados.....	45
7. ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	50
7.1. Objetivo do modelo	50
7.2. Principais parâmetros do modelo.....	50
○ População.....	50
○ Intervenção	50
○ Comparadores.....	50
○ Perspectiva	50
○ Horizonte de tempo	50
○ Estrutura do modelo	51
○ População.....	51
○ Market share	54
7.3. Resultados.....	54
8. Considerações finais	56
9. REFERÊNCIAS	58
ANEXO 1.....	62

Figuras

Figura 1. Locais de ação do inibidor de C1 (C1-INH) nos sistemas de contato, calicreínas, complemento e via intrínseca da coagulação	13
Figura 2. Cascatas ativadas com níveis reduzidos de C1-INH.....	14
Figura 3. Algoritmo do diagnóstico do angioedema hereditário	15
Figura 4. Critérios para diagnóstico de AEH.	16
Figura 5. Fluxograma de seleção dos estudos.....	29
Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para o tempo até o início do alívio dos sintomas, conforme determinado pela avaliação do paciente (população com intenção de tratar)	32
Figura 7. Risco de viés por estudo e desfecho	38
Figura 8.. Modelo de árvore de decisão	42
Figura 9. Gráfico de Tornado – população total	46
Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística – população total.....	46
Figura 11. Gráfico de Tornado – população adulta	47
Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística – população adulta	48
Figura 13. Diagrama de Tornado – população pediátrica e adolescentes	48
Figura 14. Análise de sensibilidade probabilística – população pediátrica e adolescentes	49

Tabela 1. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, outcomes [desfecho] e study types [tipos de estudos]).	25
Tabela 2. Estratégias de busca	27
Tabela 3. Caracterização do ensaio clínico randomizado e estudo de extensão selecionados pela busca estruturada	30
Tabela 4. Características dos participantes incluídos nos estudos de publicação	31
Tabela 5. Resultados das análises de eficácia primária e secundária (população com intenção de tratar)	33
Tabela 6. Análise por paciente dos desfechos de eficácia - resultados do IMPACT2	35
Tabela 7. Resumo dos EAs na fase prospectiva. Reidl, 2016. (29)	37
Tabela 8. Análise da qualidade da evidência: INH 20 U/kg comparado a placebo para AEH tipo I e II	39
Tabela 9. Utilidade do paciente com AEH	42
Tabela 10. Custo do Berinert® por idade e peso	43
Tabela 11. Custo mensal do cuidado padrão	43
Tabela 12. Custo de uma crise moderada	44
Tabela 13. Custo de uma crise grave	44
Tabela 14. Variáveis do modelo	45
Tabela 15. Razão de custo-efetividade incremental para a população total	45
Tabela 16. Razão de custo-efetividade incremental para a população adulta	47
Tabela 17. Razão de custo-efetividade incremental para a população pediátrica e adolescentes	48
Tabela 18. Parâmetros do modelo econômico	51
Tabela 19. Número de pacientes por idade com AEH tipo I e II	52
Tabela 20. Número de crises moderadas pelo total de pacientes por idade com AEH tipo I e II	53
Tabela 21. Número de crises graves pelo total de pacientes por idade com AEH tipo I e II	53
Tabela 22. Impacto orçamentário incremental com a população total	54
Tabela 23. Impacto orçamentário incremental com a população pediátrica e adolescentes	54
Tabela 24. Impacto orçamentário incremental com a população adulta	54

Tabelas

Abreviaturas

AEH	Angioedema Hereditário tipo I e II
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
C1-INH	Inibidor de C1 esterase
MS	Ministério da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
pdC1-INH	Concentrados de C1-INH derivado do plasma
PFC	Plasma fresco congelado
SC	Sistema plasmático de contato
SCC	Sistema plasmático de calicreína-cinina
SUS	Sistema Único de Saúde

1. APRESENTAÇÃO

1. Descrição do Documento

Este documento refere-se à avaliação de eficácia, efetividade e segurança de Berinert® (inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano) para tratamento de pacientes com episódios agudos de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH), para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Demandada pela CSL Behring, a presente análise visa avaliar os dados econômicos e da literatura científica sobre Berinert®.

A revisão sistemática que compõe este relatório foi elaborada pela Cerner Enviza™.

2. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Para avaliar o uso do inibidor de C1 esterase derivado de plasma (Berinert®) em pacientes com AEH tipo I e II, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: Em pacientes com AEH tipo I e II, o Berinert® é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento padrão?

População-alvo: pacientes de 6 anos ou mais (crianças, adolescentes e adultos) com angioedema hereditário tipo I ou II.

Tecnologia: Berinert®

Comparador: tratamento padrão/placebo

Delineamento de estudos elegíveis: foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados ou não (ECRs) e revisões sistemáticas com meta-análise.

Processo de busca e análise de evidências científicas: com base na pergunta PICO, foi realizada uma busca em dezembro de 2022 nas seguintes plataformas: PubMed e Cochrane Library. Foram recuperadas 942 publicações nas bases de dados consultadas, restando 940 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 935 registros foram considerados irrelevantes. Após a leitura dos cinco estudos selecionados, dois preencheram os critérios de elegibilidade.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: I.M.P.A.C.T.1: comparou a eficácia do concentrado de inibidor de C1 esterase pasteurizado (Berinert, CSL Behring) com placebo no tratamento de ataques abdominais ou faciais agudos únicos em pacientes com angioedema hereditário. Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 125 pacientes. O desfecho primário foi o tempo desde o início do tratamento até o início do alívio dos sintomas. O tempo mediano até o início do alívio foi significativamente menor com concentrado de inibidor de C1 esterase do que com placebo (0,5 vs 1,5 horas; $P = 0,0025$). Em comparação com o placebo, a redução no tempo até o início do alívio foi maior para ataques graves (0,5 vs 13,5 horas). Os resultados secundários apoiaram consistentemente a eficácia da dose de 20 U/kg. O concentrado de inibidor de C1 esterase foi seguro e bem tolerado. Nenhuma soroconversão foi observada para HIV, vírus da hepatite ou vírus B19 humano. I.M.P.A.C.T.2: estudo de extensão aberto do IMPACT1 para avaliar a segurança e a eficácia do tratamento de longo prazo. Os resultados de eficácia incluíram o tempo relatado pelo paciente até o início do alívio dos sintomas (primário) e o tempo até a resolução completa de todos os sintomas (secundário). Durante o estudo com duração média de 24 meses, 1.085 crises foram tratadas em 57 pacientes. Na análise por paciente, o tempo médio para o início do alívio dos sintomas foi de 0,46 h e foi semelhante para todos os tipos de ataques (0,39–0,48 h); o tempo médio para a resolução completa dos sintomas foi de 15,5 h (menor para ataques

laríngeos: 5,8 h; 12,8–26,6 h para ataques abdominais, periféricos e faciais). Nenhum evento adverso importante foi relacionado ao tratamento. Nenhum anticorpo inibitório anti-C1-INH foi detectado em nenhum paciente.

Qualidade da evidência: para desfechos de eficácia, as avaliações resultaram em 'algumas preocupações' quanto ao risco de viés geral devido à: i) ausência de citação de um protocolo registrado a priori para avaliação de potencial medição de resultados. A avaliação da qualidade da evidência pelo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), para desfechos primários a qualidade foi 'moderada'. A qualidade da evidência para os desfechos reportados foi reduzida porque os intervalos da mediana do tempo para alívio dos sintomas foi muito amplo.

Análise de custo-efetividade: Considerando a mediana de peso da população total, o custo incremental com o uso do Berinert® foi de R\$ 3.440,02, com uma efetividade incremental de 0,13 QALY, obtendo uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 32.267,31. Para a população pediátrica/adolescentes e adultos o RCEI foi de R\$ 19.657,54 e R\$ 37.890,62, respectivamente

Impacto orçamentário: Para a população total o impacto orçamentário incremental no primeiro ano de incorporação do medicamento seria cerca de R\$ 17,3 milhões a R\$ 89,9 milhões no quinto ano, com um impacto incremental em 5 anos de R\$ 266.135.188. Para a população pediátrica e adolescente o impacto incremental em 5 anos foi de R\$ 27.074.468 e da população adulta: R\$ 239.060.721

Considerações finais: O concentrado de C1-INH derivado de plasma autoadministrado é o tratamento de escolha para pacientes com AEH na maioria dos países desenvolvidos. No entanto, esta tecnologia não está atualmente disponível no SUS. O plasma fresco congelado (PFC) é o tratamento de escolha para tratamento de crises agudas com risco de asfixia em pacientes com AEH no SUS. Os efeitos colaterais associados ao uso de plasma incluem reações à infusão e anafilaxia, risco de transmissão de infecções virais como hepatite B, hepatite C e HIV. No cenário agudo, a reposição intravenosa (IV) de C1-INH pode ser usada para tratar crises assim que os sintomas são reconhecidos. O C1-INH é geralmente seguro e bem tolerado e tem um excelente registro de segurança por mais de 25 anos de uso clínico.

3. INTRODUÇÃO DO PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

3.1 Aspectos clínicos

O AEH é uma doença autossômica dominante rara caracterizada por ataques recorrentes de angioedema que acometem o tecido subcutâneo e o submucoso, com envolvimento de diversos órgãos, devido à deficiência da enzima inibidora C1. Os principais locais afetados são face, membros superiores e inferiores, as alças intestinais e as vias respiratórias superiores. A experiência histórica em grandes centros de países desenvolvidos tem demonstrado que 25-40% dos pacientes podem desenvolver asfixia e morrer se não forem tratados adequadamente (1).

O caráter imprevisível e potencialmente fatal do AEH impacta negativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados e de seus familiares (2). Embora essa condição se caracterize pela presença de sintomas apenas nos períodos de crise de angioedema, outros aspectos influenciam a qualidade de vida que estão presentes nos períodos assintomáticos, enfatizando a necessidade de suporte contínuo aos indivíduos afetados (1).

Dois tipos de AEH foram relatados anteriormente. O AEH tipo 1 é mais comum que o tipo 2 sendo causado pela diminuição da produção do inibidor de C1 esterase (C1-INH), resultando em diminuição da atividade de C1-INH tanto no tecido quanto no sangue. No entanto, o AEH tipo 2 produz níveis normais ou supranormais de C1-INH, porém disfuncional. Todos os dois tipos são sintomaticamente indistinguíveis. Os dois principais tipos de AEH são causados por mutações no gene SERPING1, resultando em deficiências quantitativas ou funcionais no C1-INH. O principal papel biológico do C1-INH é regular a ativação do sistema complemento, do sistema de contato (fator de Hagemann e calicreína plasmática) e do sistema de coagulação intrínseca. Desta maneira, a diminuição dos níveis de C1-INH leva à ativação descontrolada dos sistemas complemento e de contato no AEH, resultando em diminuição dos níveis de complemento e aumento da liberação de bradicinina. Esta facilita o aumento da permeabilidade vascular que acarreta o extravasamento de plasma ao interstício, ocasionando o edema. O tratamento com C1-INH derivado de plasma substitui a proteína ausente/disfuncional em pacientes com AEH-1/2. A administração do C1-INH atua nos mesmos alvos que o C1-INH. A administração de C1-INH é uma forma racional de restaurar a concentração e a atividade funcional dessa proteína, regular a liberação de bradicinina e

atenuar ou prevenir o edema associado ao AEH. A administração intravenosa de C1-INH é eficaz para terapia sob demanda (1).

3.2 Etiologia

Angioedema hereditário tipo I (AEH com inibidor de C1 deficiente) é devido a uma deficiência no inibidor de C1 esterase. O C1-INH é um inibidor de serina protease de amplo espectro que é membro da superfamília serpina. Inibe várias proteases do complemento (C1r, C1s, MASP-1 e MASP-2) e proteases do sistema de contato (calicreína plasmática e fator de Hageman ativado [fatores de coagulação XIIa e XII_f], protease fibrinolítica plasmina e fator de protease de coagulação XIa). A deficiência do C1-INH é devida a mutações no SERPING1 gene. Mais de 150 mutações diferentes foram identificadas em pacientes com AEH. No AEH tipo I, as diferentes mutações SERPING1 identificadas foram missense, nonsense, frameshift, deleção e inserção. Isso resulta em proteínas truncadas que eventualmente não podem ser secretadas; portanto, uma deficiência nos níveis de C1-INH caracteriza o tipo 1. Enquanto no tipo 2 (AEH com inibidor de C1 disfuncional), as mutações SERPING1 associadas a ele incluem resíduos no local ativo ou próximo a ele no *loop* móvel reativo que resulta em uma proteína inibidora de C1 mutante secretada, mas disfuncional. Por esta razão, no AEH tipo II, o nível do antígeno C1 INH no plasma é normal ou mesmo elevado enquanto a função da proteína é diminuída (3) (4).

A deficiência do C1-INH desempenha papel chave na fisiopatologia do AEH, e, portanto, tratamentos que resultem em um aumento dos níveis plasmáticos de C1-INH são cruciais para o manejo da doença. A figura 1 mostra os locais de ação do C1-INH nos sistemas de contato, calicreína-cininas, complemento e via intrínseca da coagulação.

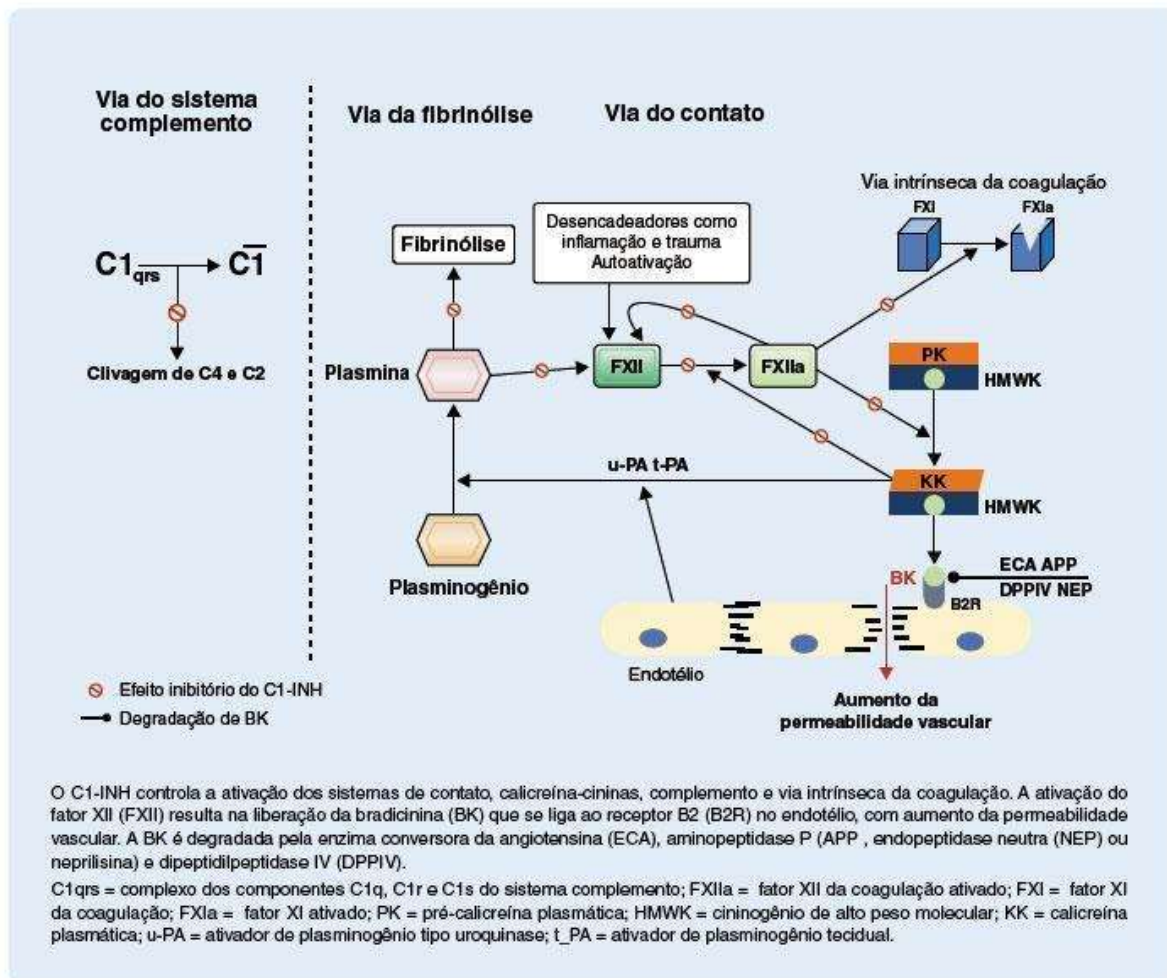


Figura 1. Locais de ação do inibidor de C1 (C1-INH) nos sistemas de contato, caliceína-cininas, complemento e via intrínseca da coagulação

Fonte: 2022 Diretriz Brasileira de Angioedema Hereditário - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico (5).

C1-INH é um membro da família serpina de inibidores de serina protease, um importante regulador de quatro diferentes cascatas de sinalização: a cascata do complemento, o sistema caliceína-cinina (contato), a cascata da coagulação e a cascata fibrinolítica. Seu mecanismo de ação é através da inibição de várias proteases do complemento, proteases de contato e fatores de coagulação (5).

Na AEH, níveis reduzidos de C1-INH resultam na ativação dessas quatro cascatas (Figura 2):

- A ativação do sistema clássico do complemento resulta na produção de proteínas que se inserem nas membranas das células-alvo e causam a lise celular;
- A ativação da cascata de coagulação resulta em Hemostasia;
- A ativação do sistema fibrinolítico diminui a adesão plaquetária, levando à quebra de coágulos sanguíneos;

- A ativação do sistema caliceína-cinina resulta em vasodilatação e permeabilidade vascular.



Figura 2. Cascatas ativadas com níveis reduzidos de C1-INH

3.3 Diagnóstico

O AEH deve ser diagnosticado com base em um histórico médico completo e sinais clínicos da doença. Pacientes adultos ou pediátricos que apresentem quadro recorrente de edema sem urticária concomitante, que não respondem ao tratamento padrão como anti-histamínico e corticoide, bem como pacientes com quadro de e/ou desconforto abdominal recorrentes sem causas conhecidas devem ter AEH investigado, especialmente se houver história familiar (7).

Ambos os tipos de AEH são caracterizados por baixos níveis séricos de C4 devido à ativação da cascata do complemento, para a qual o C1-INH é uma proteína reguladora chave. Os níveis séricos de C4, os níveis antigênicos de C1-INH (por imunodifusão radial ou turbidimetria/nefelometria) e o ensaio funcional para C1-INH por ensaio cromogênico) devem ser realizados em todos os pacientes com suspeita de AEH (6,7).

Se a suspeita clínica de AEH por deficiência de C1-INH permanecer na presença de níveis normais de C4, o teste deve ser repetido durante um episódio de angioedema sempre que possível, pois os níveis de C4 são ocasionalmente (2-5%) normais entre as crises. Se o resultado do teste for novamente normal e os níveis quantitativos e qualitativos de C1-INH forem normais, sugere-se o diagnóstico de AEH com C1-INH normal, condição em que todos esses parâmetros bioquímicos são normais (7,8).

A análise de SERPING1, o gene que codifica C1-INH, pode ser realizada em casos de diagnósticos indefinidos ou para fins de pesquisa. As mutações podem ser identificadas em um dos oito éxons ou éxons/introns de regiões adjacentes ao gene, que afetam a produção da proteína e/ou sua função (7).

O diagnóstico de AEH-C1-INH tipo II é caracterizado por C1-INH quantitativo normal ou elevado e atividade funcional de C1-INH reduzida, e correspondendo a aproximadamente 15% dos pacientes com AEH-C1-INH (7).

As Diretrizes Brasileiras de Angioedema Hereditário descreveram os exames diagnósticos e propuseram critérios com os quais o diagnóstico de AEH com deficiência de C1-INH pode ser padronizado. De acordo com esses critérios, o diagnóstico de AEH é confirmado quando os pacientes atendem a um critério clínico primário e um critério bioquímico da doença (Figuras 3) (7).

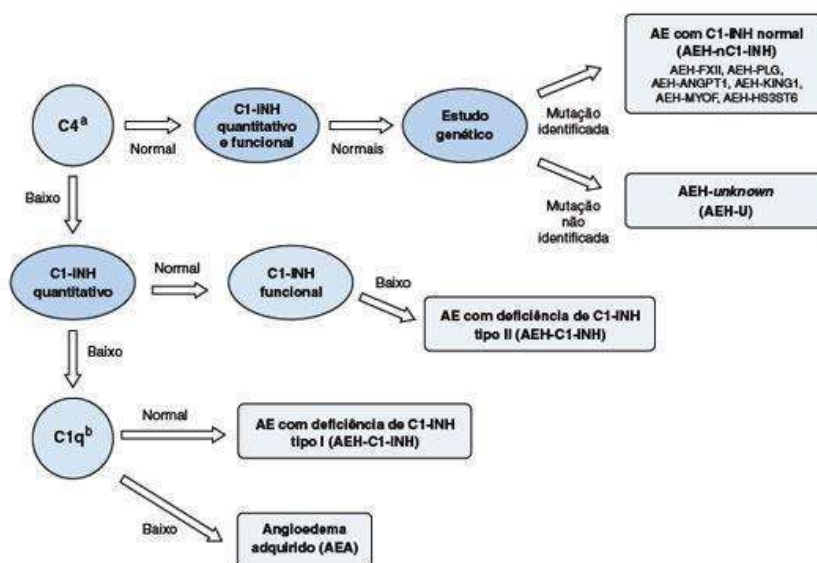


Figura 3. Algoritmo do diagnóstico do angioedema hereditário

^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, AEHHS3ST6 = angioedema hereditário por mutação no gene do heparan sulfato 3OST6.

Fonte: 2022 Diretriz Brasileira de Angioedema Hereditário - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico (4).

Alguns critérios para padronizar o diagnóstico de AEH têm sido propostos (Figura 4) (4).

Peso	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)
Requerido	Níveis de C4 reduzidos (valores basais ou dosados na crise)
Suporte	Deteção de uma variante patogênica no gene <i>SERPINC1</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 2)	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	1) 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.²

Fonte: 2022 Diretriz Brasileira de Angioedema Hereditário - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico (6).

Figura 4. Critérios para diagnóstico de AEH.

3.4 Aspectos epidemiológicos

A verdadeira prevalência de AEH é desconhecida. A prevalência estimada de AEH é de 1 em 50.000, com variações relatadas de 1:10.000 a 1:150.000. Uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos relatou que HAE tipos I e II foram diagnosticados em cerca de 1 em 67.000 indivíduos, com 90% dos casos atribuíveis ao tipo I. O AEH foi relatado em todas as raças e sexos. Estima-se que o tipo 1 ocorra em 80% a 85% dos pacientes com AEH e o tipo 2 nos 15% a 20% restantes (9,10).

O AEH é raro e ainda subdiagnosticado em alguns países. Um estudo descritivo, transversal, com coleta prospectiva de dados de 138 pacientes brasileiros com AEH foi realizado por Alonso e colaboradores. Cento e cinco pacientes tiveram AEH tipo I (76,1%) e dois AEH tipo II (1,4%). A maioria eram do sexo feminino (67,3%). A média de idade foi de $38,0 \pm 15,0$ anos (variação: 12–73 anos). Cerca de 86,9% tinham história familiar. Edema cutâneo (95,8%), dor abdominal (88,5%) e edema laríngeo (65,6%) foram os sintomas mais frequentes. As crises foram graves em 55,1% e moderadas em 24,3%. Onze (10,3%) eram assintomáticos (2).

Um Centro de referência em AEH avaliou uma coorte de 433 pacientes em um estudo prospectivo e retrospectivo. Um total de 197 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial foram acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Destes, 27 eram casos isolados (13,7%) e 170 tinham história familiar (86,3%). Os autores identificaram 433 pacientes com sintomas sugestivos de AEH após a construção do heredograma. Apenas 179 dos 433 (41,3%) tiveram diagnóstico confirmado. Os autores observaram uma

proporção de 1,42 pacientes sem diagnóstico para cada paciente com diagnóstico na casuística avaliada (11).

3.5 Abordagem terapêutica

O tratamento do AEH envolve múltiplos aspectos relacionados à educação em saúde, farmacoterapia, uso de ferramentas para avaliar o controle, atividade da doença e a qualidade de vida do paciente. Estratégias para o manejo das crises são essenciais para o manejo adequado do paciente, a fim de reduzir significativamente a morbimortalidade associada ao AEH. Nas últimas décadas, o entendimento sobre a fisiopatologia dessa doença melhorou e novos tratamentos foram desenvolvidos. No entanto, o acesso a esses tratamentos no Brasil ainda é limitado e os pacientes continuam utilizando tratamentos inadequados tanto nas crises quanto na profilaxia, com desfechos desfavoráveis (5).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Angioedema associado à deficiência de inibidor de C1 esterase de 2016 do Ministério da Saúde (MS), o tratamento do AEH com deficiência de C1-INH pode ser subdividido em: a) profilaxia de crises e b) tratamento das crises (12).

O PCDT apresenta que para a profilaxia das crises, entre os andrógenos atenuados, o mais utilizado é o danazol, dado o maior nível de evidência de benefício. Já o tratamento das crises é predominantemente hospitalar, e não inclui o uso de danazol. Caso haja risco de asfixia, pode-se utilizar PFC (12).

Atualmente existem 3 princípios diferentes no manejo do AEH: tratamento do ataque agudo (terapia sob demanda), prevenção de crises de longo prazo (profilaxia de longo prazo) e prevenção de crises quando são antecipados (profilaxia de curto prazo), especialmente no parto e procedimentos orofaciais. (5).

O objetivo da prevenção a longo prazo é reduzir a frequência e a gravidade das crises, com foco na melhoria da qualidade de vida do paciente e na redução da mortalidade. O tratamento deve ser sempre individualizado e as indicações devem ser baseadas na frequência e gravidade das crises. Não há limite para o número de crises que indicam a necessidade de medicação continuada. A profilaxia a longo prazo não implica necessariamente o uso permanente e ininterrupto. O ajuste da dose e a frequência da administração devem ser individualizados e baseados na evolução clínica do paciente (5).

As terapias profiláticas de longa duração atualmente disponíveis no Brasil são:

- Andrógenos atenuados, inibidores de plasmina (antifibrinolíticos), concentrado de inibidor de C1 esterase e inibidores de calicreína.

Estudos recentes de consenso internacional estabeleceram concentrados de C1-INH e inibidores de calicreína como agentes de primeira linha para o tratamento de longo prazo do AEH. No entanto, no Brasil, esses medicamentos ainda não estão disponíveis no SUS, que dá acesso apenas ao danazol (5). O

concentrado de C1-INH derivado do plasma autoadministrado é o medicamento de escolha para pacientes com AEH na maioria dos países desenvolvidos, principalmente porque a doença é caracterizada pela falta de C1-INH (8).

O tratamento de pacientes com AEH visando minimizar o risco subsequente de angioedema em situações de exposição de alto risco é chamado de profilaxia de curto prazo, às vezes também chamada de profilaxia situacional. Trauma cirúrgico, procedimentos odontológicos e outros procedimentos com impacto mecânico no trato alimentar traqueal superior (como intubação endotraqueal, broncoscopia ou esofagogastroduodenoscopia) podem causar angioedema próximo ao local da cirurgia. Após a extração dentária, na ausência de profilaxia pré-procedimento, mais de um terço dos pacientes pode desenvolver angioedema focal, com 50% do inchaço ocorrendo em 10 horas e 75% em 24 horas. A profilaxia pré-operatória reduz o risco de angioedema associado a esses procedimentos. Portanto, o tratamento profilático de curto prazo é recomendado antes de qualquer procedimento médico, cirúrgico ou odontológico e antes da exposição a outros eventos que causem um ataque de angioedema (13).

Embora os andrógenos atenuados (por exemplo, danazol) tenham sido tradicionalmente recomendados para profilaxia pré-operatória como uma alternativa aos concentrados de pdC1-INH intravenosos, os concentrados de C1-INH derivado do plasma (pdC1-INH) intravenosos são considerados a melhor profilaxia. O tratamento frequente de curto prazo com andrógenos atenuados pode causar efeitos colaterais com o uso prolongado. O ácido tranexâmico tem sido historicamente usado para profilaxia antes da cirurgia. No entanto, a maioria dos especialistas em diretrizes não recomendam (13).

As crises de AEH podem ser espontâneas ou desencadeadas por um estímulo externo e variam de leve a risco de vida. A decisão de tratar um ataque depende de muitas variáveis, e a gravidade de um nem sempre pode ser prevista a partir dos primeiros sintomas. O objetivo do tratamento é reduzir a duração e a gravidade, minimizar o impacto na capacidade funcional do paciente e reduzir a morbidade e a mortalidade potencial (6).

Crises de AEH das vias aéreas superiores podem resultar em asfixia. Já as abdominais são dolorosas e debilitantes. Crises periféricas, como as das mãos ou dos pés, resultam em função prejudicada. Todas essas consequências das crises podem ser minimizadas pelo tratamento sob demanda, e este tratamento deve, portanto, ser considerado para tratar as crises (13).

No departamento de emergência, o primeiro passo no manejo de pacientes com crises de AEH afetando a via aérea superior, língua e/ou úvula é manter a via aérea aberta. A intubação orotraqueal (IOT) não deve ser adiada em pacientes instáveis e com risco de sufocamento. Além de tratamentos específicos, o tratamento sintomático com fluidos, antieméticos e analgésicos é indicado para crises abdominais graves.

Antiespasmódicos e narcóticos podem ser necessários para tratar a dor intensa. As drogas utilizadas no tratamento da crise atuam bloqueando a ação da bradicinina nas células endoteliais ou aumentando os níveis de C1-INH, diminuindo assim os níveis de bradicinina (13). Existem quatro tipos de tratamento disponíveis para o gerenciamento de crises:

- inibidor de C1 derivados do plasma (pdC1-INH) ou recombinante humano (rhC1-INH), antagonista do receptor B2 da bradicinina (icatibanto) e inibidor da calicreína (ecalcantide). No Brasil, três produtos são aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para uso na crise do AEH: dois pdC1-INH (Berinert® e Cinryze®) e icatibanto (Firazyr®) (5,13).

C1-INH derivado de plasma é obtido isolando C1-INH de plasma humano crioprecipitado por adsorção viral e precipitação, purificação, pasteurização e filtração. A meia-vida plasmática média de pdC1-INH é superior a 30 horas. Todos os pdC1-INH disponíveis são seguros e bem tolerados, com poucos efeitos colaterais relatados. O risco de reações alérgicas é mínimo. O uso contemporâneo de pdC1-INH não foi associado à infecção por hepatite B, hepatite C ou vírus da imunodeficiência humana (HIV) (6).

3.6 Carga da doença

A carga do AEH foi bem documentada por períodos de tempo antes e depois da disponibilidade de tratamentos específicos para AEH. Seis pontos são desafios que esta doença apresenta: (1) atraso no diagnóstico; (2) interrupção na vida diária de pacientes, familiares e cuidadores; (3) incapacidade imposta por crises de inchaço frequentes e imprevisíveis; (4) frustração com o sistema de saúde que falha em fazer um diagnóstico correto ou fornecer tratamento eficaz, contribuindo para a depressão e ansiedade; (5) dívida como resultado de metas educacionais ou de carreira não alcançadas, faltas ao trabalho e custo de medicamentos e cuidados médicos; e (6) medo constante da morte por asfixia como resultado de um ataque das vias aéreas (10).

Pesquisa realizada nos Estados Unidos da América (EUA) teve como objetivo avaliar a carga de AEH na perspectiva dos 445 pacientes inscritos. A maioria dos pacientes (78,7%) relatou um ataque no último mês e 41,8% tiveram um ataque nos últimos 7 dias da pesquisa. A duração do ataque mais recente variou de 2 dias ou mais a uma duração de 6 horas, ou menos. Estas crises acometeram principalmente o abdômen (58,0%), seguido de tronco (17,6%), face (15,8%) e garganta e boca (8,0%). Os sintomas comumente relatados incluíram dor (73,9%), inchaço abdominal (57,0%), inchaço não abdominal (55,1%), cansaço (53,1%), náusea (38,9%) e diarreia (25,4%). A maioria dos pacientes (68,5%) recebeu ou está recebendo profilaxia de longo prazo. Consoante a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, 49,9% e 24,0% dos entrevistados apresentaram ansiedade e depressão, respectivamente. Os escores médios de qualidade de vida específicos de AEH foram geralmente mais baixos com maior frequência de ataque. A saúde geral foi “ruim” ou “razoável” para 24,8% dos pacientes (14).

A média (DP) dos escores por dimensão foi a seguinte: (1) dificuldades de tratamento, 17,8 (4,6); (2) função física e saúde, 16,1 (4,6); (3) estigma relacionado à doença, 10,7 (3,3); (4) papel emocional e funcionamento social, 14,3 (4,3); (5) preocupação com a prole, 6,6 (2,7); (6) controle percebido sobre a doença, 11,4 (4,5); e (7) saúde mental, 16,1 (5,5) (14).

Os prejuízos percentuais médios (DP) foram de 5,9% (14,1%) para absenteísmo, 23,0% (25,8%) para presenteísmo, 25,4% (28,1%) para perda de produtividade no trabalho e 31,8% (29,7%) para prejuízo de atividade (14).

Uma pesquisa não intervencional, transversal, de pacientes com diagnóstico autorrelatado de AEH tipo 1/2 na Austrália, Áustria, Canadá, França, Alemanha, Espanha, Suíça e Reino Unido foi realizada para obter uma avaliação abrangente compreensão do mundo real das características do AEH e sua carga do ponto de vista do paciente. Os instrumentos usados para medir os resultados relatados pelo paciente incluíram o questionário de qualidade de vida de angioedema (AE-QoL), questionário de saúde de formulário curto de 12 itens (SF-12v2), teste de controle de angioedema (AECT), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e Questionário de Produtividade e Incapacidade no Trabalho (WPAI) (15).

Um total de 242 pacientes com idade média de 43,8 anos completaram a pesquisa. Os pacientes relataram uma média de 25 crises de AEH nos últimos 12 meses e, em quase metade dos pacientes, o ataque mais recente ocorreu na última semana. A maioria dos sintomas de ataque foi moderado ou grave, e aproximadamente 42% duraram aproximadamente 2 dias ou mais, indicando que a atividade da doença permaneceu alta mesmo após diagnóstico adequado e início do tratamento. Hospitalizações e atendimentos de emergência/urgência foram maiores para pacientes com mais crises. No momento da pesquisa, 62,4% dos pacientes estavam em uso de profilaxia de longo prazo. Ansiedade e depressão moderadas a graves foram relatadas em 38,0% e 17,4% dos pacientes, respectivamente, conforme medido pelo HADS. A gravidade da ansiedade e da depressão foi associada a pior qualidade de vida e produtividade, medida usando o AECT (escore geral médio de 8,00 [controle moderado da doença percebida]), AE-QoL, WPAI e SF-12v2. Pontuações para AECT, AE-QoL e WPAI também foram piores com um maior número de crises. Juntos, esses dados sugeriram que, devido ao AEH, os pacientes sofriam de problemas de saúde mental, particularmente ansiedade e depressão, independentemente da gravidade de sua doença medida pelo número de crises. Mesmo a baixa atividade da doença representou um fardo, devido à percepção da ameaça constante de uma crise (15).

3.7 Necessidade médica não atendida

O concentrado de C1-INH derivado de plasma autoadministrado é o tratamento de escolha para pacientes com AEH na maioria dos países desenvolvidos (5,6,13). No entanto, esta tecnologia não está atualmente

disponível no SUS. O PFC contém 1 unidade de C1-INH por ml e é o tratamento de escolha para o tratamento de crises agudas com risco de asfixia em pacientes com AEH no SUS (15). PFC é administrado 10-20 ml/kg (ou 2 unidades em adultos). A maioria dos pacientes responde dentro de 1 a 12 horas após a administração. Os efeitos colaterais associados ao uso de plasma incluem reações à infusão e anafilaxia, risco de transmissão de infecções virais como hepatite B, hepatite C e HIV (8).

Conforme diretrizes da *United States Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board* o PFC pode ser usado para tratar crises de AEH quando nenhum medicamento paliativo aprovado estiver disponível. A eficácia do PFC não foi avaliada em ensaios randomizados. Há relatos de piora dos sintomas de AEH após a administração de PFC, presumivelmente porque o PFC contém fatores que podem levar à formação de mais bradicinina (HMWK, pré-caliceína plasmática e FXII) além de C1-INH. Se nenhum outro tratamento agudo estiver disponível, o PFC continua sendo uma opção (especialmente para edema orofaríngeo ou laríngeo), desde que sejam tomadas precauções para proteger as vias aéreas do paciente (16).

A disponibilidade de agentes novos e eficazes para tratar o AEH melhorou os resultados clínicos do AEH. No entanto, selecionar e administrar a terapia ideal para cada paciente individual continua sendo um desafio para os médicos. Para enfrentar esses desafios, foram publicadas várias recomendações de consenso e diretrizes para o manejo do HAE, incluindo diretrizes recentemente publicadas em conjunto pela Organização Mundial de Alergia (WAO) e pela Sociedade Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) (13).

O pdC1-INH é o tratamento de primeira linha indicado em diretrizes nacionais e internacionais, sendo o PFC utilizado apenas na ausência do pdC1-INH (6,13,16). Todos esses documentos de consenso compartilham os seguintes princípios: (1) a terapia de AEH precisa ser individualizada, (2) todos os pacientes devem ter acesso ao tratamento agudo (sob demanda) e (3) alguns pacientes requerem tratamento de longo e curto prazo profilaxia.

A primeira prioridade para o tratamento do AEH é estabelecer um plano para tratar os episódios de angioedema com uma medicação eficaz. O tratamento agudo ou “sob demanda” é fundamental para prevenir a mortalidade e minimizar a morbidade e a incapacidade relacionadas aos sintomas do angioedema (17).

As crises de angioedema em pacientes com C1-INH-HAE são devidos à deficiência quantitativa ou funcional de C1-INH endógeno, uma vez que a terapia repõe com C1-INH essa deficiência/disfunção subjacente substituindo a proteína e aumentando a atividade funcional de C1-INH (13,17).

A terapia de substituição com concentrados de C1-INH derivado do plasma, administrado por infusão intravenosa, tem sido o tratamento de primeira linha por várias décadas na Europa. Os concentrados de pdC1-INH, são usados há mais de 30 anos e, portanto, têm eficácia e perfil de segurança bem definidos (17).

3.8 Avaliação por outras agências internacionais

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), agência de avaliação de tecnologias do Canadá, não possui publicação de submissão de um C1-INH, no entanto, na avaliação do icatibanto para tratamento de crises agudas de AEH, o comparador padrão para a tecnologia foi o Berinert®, sendo considerado o tratamento padrão correto para a comparação¹. O *National Institute for Health and Care Excellence* avaliou apenas tecnologias para prevenção de crises.

¹ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0375_Firazyr_CL_Report.pdf

4. TECNOLOGIA AVALIADA

Tipo: medicamento.

Tecnologia: inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano.

Nome comercial: Berinert®

Apresentações:

- embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 10 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtro.
- embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 10 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 10 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

Detentor do registro: CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda (62.969.589/0001-98).

Indicações aprovadas na Anvisa: Tratamento de episódios agudos de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH).

Indicação proposta: Tratamento de episódios agudos de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH).

Posologia e modo de administração: Tratamento de adultos e população pediátrica de crises agudas de angioedema A dose utilizada é de 20 Unidades Internacionais por quilograma de peso corporal (20 UI/kg pc). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intravenosa lenta ou infusão (4 mL/minuto). Qualquer produto não utilizado ou os resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais. A solução reconstituída deve ser administrada por injeção lenta via intravenosa ou infusão (4 mL/minuto). A solução reconstituída deve ser administrada imediatamente ou em até 8 horas.

Contraindicações: Hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes do produto.

Precauções: Reações de hipersensibilidade graves podem ocorrer. Adrenalina deve estar imediatamente disponível para o tratamento de reações de hipersensibilidade agudas graves. Os pacientes com edema de laringe exigem um acompanhamento cuidadoso especial com pronto tratamento de emergência. O uso não aprovado ou o tratamento da síndrome do extravasamento capilar com Berinert® não é aconselhável. Eventos trombóticos têm sido relatados após o tratamento de AEH, para a dose recomendada de inibidor de C1 esterase humano, incluindo Berinert®. Eventos trombóticos têm sido também relatados em associação com Berinert® quando utilizado “off-label” e em doses maiores do que as indicadas. Há dados limitados sobre o uso domiciliar deste medicamento ou autoadministração. Os riscos potenciais,

associados com o tratamento domiciliar, estão relacionados à própria administração, bem como aos procedimentos para os casos de reações adversas a medicamentos, em particular de hipersensibilidade. A decisão sobre o uso de tratamento domiciliar para um paciente individual deve ser feita pelo médico que acompanha o caso, o qual deve assegurar que um treinamento apropriado seja fornecido e o uso revisado periodicamente. Há uma quantidade limitada de dados que indicam que não há risco aumentado no uso de Berinert® em mulheres grávidas.

Eventos adversos: A reação adversa mais comum relatada, superior a 4% dos indivíduos e superior ao placebo em indivíduos que receberam Berinert® no estudo clínico placebo-controlado foi disgeusia. As seguintes reações adversas, identificadas conforme sua classe, foram atribuídas ao Berinert® durante o uso pós-comercialização: - Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade / anafiláticas e choque. - Gerais: dor com a injeção, vermelhidão no local de injeção, tremores e febre.

Descrição da tecnologia avaliada: C1-INH é uma glicoproteína plasmática com peso molecular de 105 kD e uma parte de carboidrato correspondente à 40%. A sua concentração no plasma humano varia em torno de 240 mg/L. Além de sua ocorrência no plasma humano, a placenta, as células do fígado, os monócitos e as plaquetas também contêm inibidor de C1-esterase. O inibidor de C1 esterase pertence ao sistema inibidor de serino-proteases (serpinas) do plasma humano, assim também como outras proteínas como antitrombina III, alfa-2-antiplasmina, alfa- 1-antitripsina e outras. Em condições fisiológicas, o inibidor de C1 esterase bloqueia a via clássica do sistema complemento inativando os componentes enzimáticos ativos C1s e C1r. A enzima ativa forma um complexo com o inibidor em uma estequiometria de 1:1. Além disso, o inibidor de C1 esterase representa o mais importante inibidor da ativação por contato da coagulação, inibindo o fator XIIa e seus fragmentos. Adicionalmente, o inibidor de C1 esterase funciona, além da alfa-2-macroglobulina, como o principal inibidor da calicreína plasmática. O efeito terapêutico de Berinert® no angioedema hereditário é produzido pela reposição da atividade deficiente do inibidor de C1 esterase.

4.1 Preço da tecnologia

Apresentação	Preço proposto	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%
Berinert® frasco-ampola com 500 UI de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano em pó liofilizado para solução injetável	R\$ 1.908,67	R\$ 2.327,66

FONTE: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

5. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

5.1. MÉTODOS

5.1.1. Pergunta de pesquisa

Para avaliar o uso do inibidor de C1 esterase (Berinert®) em pacientes com AEH tipos I e II, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: Em pacientes com AEH I e II, o inibidor de C1 esterase (Berinert®) é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento padrão?

Para aumentar a transparência e consistência do Parecer Técnico Científico (PTC), apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Pacientes com episódios agudos de Angioedema Hereditário (AEH) tipo I e II
Intervenção (tecnologia)	Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (Berinert®)
Comparador	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
Desfechos	Eficácia clínica: - Desfechos primários: tempo para alívio dos sintomas. - Desfechos secundários: redução/gerenciamento de sintomas, Segurança (por exemplo, anafilaxia, dor de cabeça, sintomas gastrointestinais, eventos tromboembólicos, aumento da dor associada a crises de AEH)
Tipos de estudos	Revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados ou não

5.1.2. Critérios de elegibilidade

População

A população priorizada neste PTC é composta por pacientes de 6 anos ou mais com angioedema hereditário Tipo I e Tipo II.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o Inibidor de C1 esterase (Berinert®).

Comparadores

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de inibidor C1 esterase do Ministério da Saúde de 2016 descreve que o tratamento das crises é predominantemente hospitalar, e não inclui o uso de danazol. Caso haja risco de asfixia, pode-se utilizar PFC (12).

Entretanto, Diretrizes atuais recomendam os inibidores de C1 esterase como primeira linha de tratamento e o PFC pode ser utilizado em procedimentos com risco alto ou necessidade de intubação, quando não há disponibilidade do pdC1-INH (5,6,13). O uso do plasma fresco congelado deve ficar reservado para situações nas quais nenhuma outra droga para crises esteja disponível.

Consoante apresentado acima, os critérios para comparador do inibidor de C1 esterase utilizado neste PTC foi: Qualquer comparador disponível, visto que não há tratamento específico no SUS, pois o PFC é recomendado apenas em risco de asfixia.

Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão ensaios clínicos randomizados (ECR). Não foram feitas restrições para data de publicação, idioma, fase do ensaio clínico ou mínimo para número de participantes ou tempo de acompanhamento. Foram excluídos estudos reportados apenas no formato de resumo de congressos.

Desfechos

- Desfechos primários: tempo para alívio dos sintomas.
- Desfechos secundários: redução/gerenciamento de sintomas, Segurança (por exemplo, anafilaxia, dor de cabeça, sintomas gastrointestinais, eventos tromboembólicos, aumento da dor associada a crises de AEH).

Esse tipo de desfecho tem sido amplamente relatado na literatura científica para a avaliação de terapias de AEH. Os desfechos foram apresentados nos estudos de Waytes et al., 1986 (18), Kunschak, et al., 1998 (19) e outros estudos subsequentes resumidos por Frank et al., 2008 (20) e é aceito pelas agências reguladoras dos Estados Unidos e na Europa (21).

5.1.3 Fontes e estratégias de busca

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em dezembro de 2022 nas seguintes plataformas: PubMed e Cochrane Library (Tabela 2).

Tabela 2. Estratégias de busca

Base	PICO	Estratégia de busca	Achados
Pubmed	População	#1 (((("angioedemas, hereditary"[MeSH Terms]) OR ("hereditary angioedema"[Title/Abstract])) OR ("c1 inhibitor deficiency"[Title/Abstract])) OR ("c1 esterase inhibitor deficiency"[Title/Abstract])) OR ("hereditary angioedema"[Title/Abstract])	3.117
	Intervenção	#2 (((("c1 esterase inhibitors"[Title/Abstract]) OR ("Berinert"[Title/Abstract])) OR ("c1inh"[Title/Abstract])) OR ("c1inh"[Title/Abstract])) OR ("pdc1 inh"[Title/Abstract])	1.628
		#1 AND #2	941
Cochrane Library	População	#1 MeSH descriptor: [Angioedema's, Hereditary] explode all trees 136	
		#2 C1 Esterase Inhibitor Deficiency 42	
		#3 C1 Inhibitor Deficiency 110	
		#4 Hereditary Angioedema 426	
		#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 442	
	Intervenção	#7 C1 Esterase Inhibitor 170	
		#8 Berinert 34	
		#9 pdc1 inh 1	
		#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9 213	
		#11 #5 AND #10 136	
			1 Revisão Sistemática

5.1.4 Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Rayyan *web app* (22), onde duplicatas foram identificadas e removidas. Os registros foram selecionados por um único avaliador.

5.1.5 Extração dos dados

A extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do *software* Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

- Características dos estudos e intervenções: características gerais da população; alternativas comparadas quanto à dose, frequência e via de administração, tanto para braço tratamento como comparador, quando pertinente.
- Características dos participantes: para cada grupo de intervenção avaliado foram coletadas informações sobre o número de participantes, sexo, idade média, estado histológico da doença.
- Desfechos e resultados: definição e time-point de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos (i.e., sobrevida livre de progressão): média, desvio-padrão (DP), n e valor de p; e para desfechos dicotômicos (i.e., número de evento adverso, pacientes com evento adverso e pacientes com evento adverso grave): n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por

protocolo [PP], a depender do reportado), odds ratio (OR), hazard ratio (HR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) ou valor de p.

5.1.6 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group* (23), diretrizes metodológicas: sistema GRADE (24). Desfechos relevantes para paciente e/ou gestores foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação).

5.2. RESULTADOS

Foram recuperadas 942 publicações nas bases de dados consultadas, restando 940 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 935 registros foram considerados irrelevantes. Após a leitura dos cinco estudos selecionados, dois preencheram os critérios de elegibilidade (Figura 5). Os estudos excluídos estão apresentados no ANEXO 1.

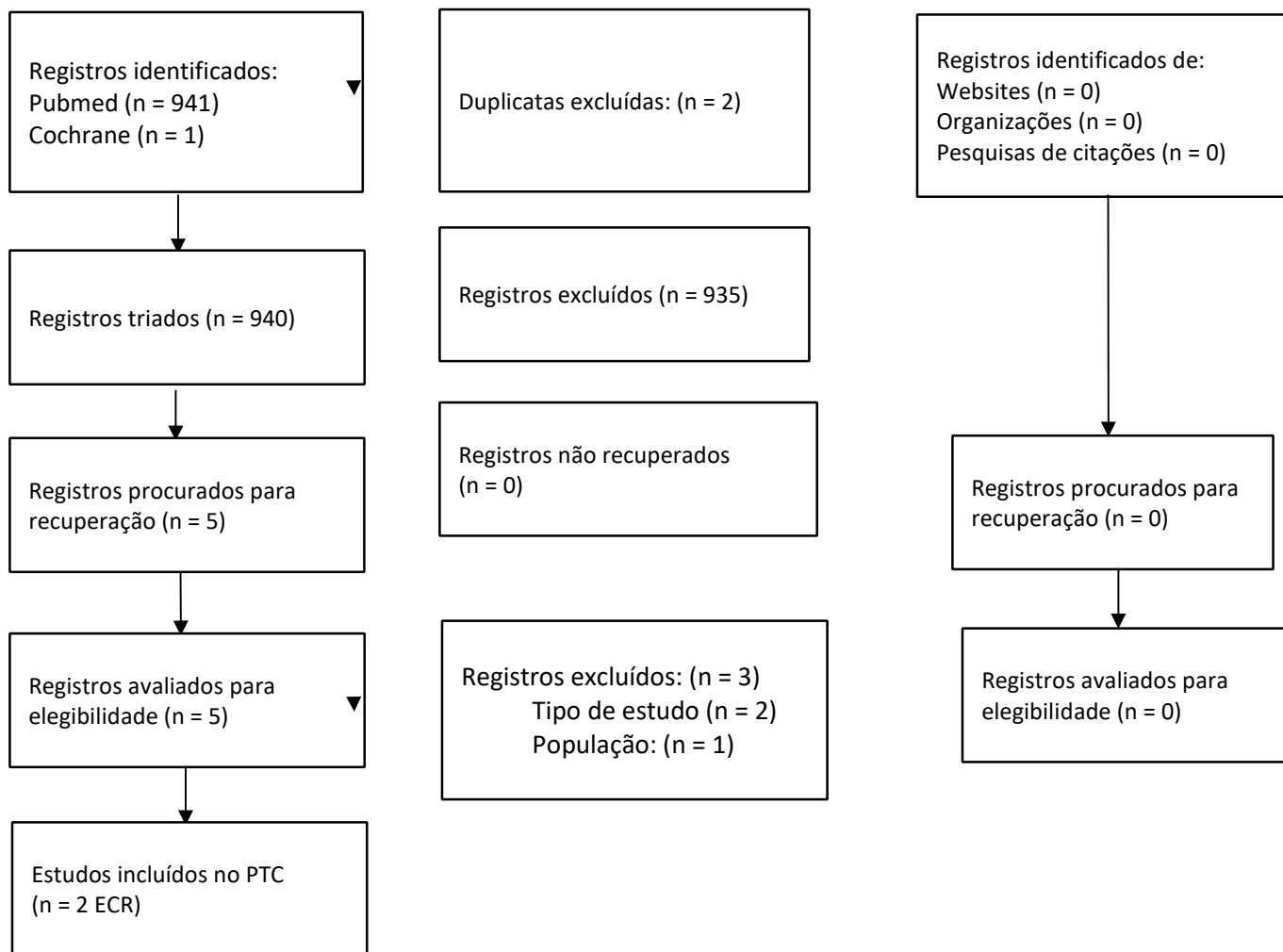


Figura 5. Fluxograma de seleção dos estudos

5.2.1 Caracterização dos estudos incluídos

Nas Tabela 3 e Tabela 4 estão apresentadas as características dos estudos:

Tabela 3. Caracterização do ensaio clínico randomizado e estudo de extensão selecionados pela busca estruturada

Estudo	Desenho do estudo	Características gerais da população	País ou N. de centros	Período do estudo	Tempo de acompanhamento	Alternativas comparadas
Craig 2009 - IMPACT 1 (29)	multinacional, de grupos paralelos, randomizado, controlado por placebo, de 3 braços, duplo-cego, fase II/III	Pacientes com pelo menos 6 anos de idade e deficiência de C1-INH confirmada (tipo I ou II) e fossem tratados na apresentação de ataque abdominal ou facial agudo moderado a grave dentro de 5 horas após o ataque com intensidade moderada	Multinacional 36 centros	2005-2007		C1-INH 20 U/kg C1-INH 10 U /kg Placebo
Craig 2011 – IMPACT 2 (30) (NCT00292981)	extensão prospectivo, aberto, não controlado e multicêntrico	Pacientes eram elegíveis se tivessem qualquer tipo de ataque e participado anteriormente do IMPACT1, ≥6 anos de com AEH tipo I ou II. O tratamento teve que ser > 24 h antes da inclusão no IMPACT2. Pacientes elegíveis para o IMPACT1 que tiveram um ataque laríngeo foram inscritos diretamente no IMPACT2.	15 centros na América do Norte	2005-2010	24 meses	Pacientes receberam uma única dose intravenosa de 20 U/kg de concentrado C1-INH para cada ataque avaliado no centro de estudo. Doses adicionais de concentrado de C1-INH foram dadas para algumas crises.

C1-INH, inibidor de C1 esterase; N, número de pacientes; AEH: angioedema hereditário; DP: desvio padrão

Tabela 4. Características dos participantes incluídos nos estudos de publicação

Estudo	N participantes	Idade média (range)	AEH tipo I (%)	AEH tipo II (%)	Ataque abdominal; Paciente (%)	Ataque periférico; Paciente (%)	Ataque facial; Paciente (%)	Ataque laríngeo; Paciente (%)
Craig 2009 - IMPACT 1 (29)	Placebo (N = 42); C1-INH 10 U/kg (N = 39); C1-INH 20 U/kg (N = 43); Geral (N = 124)	33,1 (13,76)	108 (87,1)	15 (12,1)	Placebo (N = 33); C1-INH 10 U/kg (N = 31); C1-INH 20 U/kg (N = 34)	-	Placebo (N = 8); C1-INH 10 U/kg (N = 8); C1-INH 20 U/kg (N = 9)	-
Craig 2011 - IMPACT 2 (30)	57	31,9 (11,98)	49 (86,0)	7 (12,3)	51 (89,5)	30 (52,6)	21 (36,8)	16 (28,1)

C1-INH, inibidor de C1 esterase; N, número de pacientes; AEH: angioedema hereditário; DP: desvio padrão

5.2.2 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

IMPACT 1

International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trial 1 (I.M.P.A.C.T.1) é um estudo multinacional, de grupos paralelos, randomizado, controlado por placebo, de 3 braços, duplo-cego, fase II/III, cujo objetivo foi avaliar a eficácia do C1 -INH na redução o tempo para o início do alívio dos sintomas em crises agudas de AEH em comparação com placebo (25).

Os pacientes eram elegíveis se tivessem pelo menos 6 anos de idade. Os pacientes receberam uma única infusão intravenosa de C1-INH (Berinert) na dose de 10 ou 20 U/kg, ou placebo. Após 4 horas, os pacientes que relataram alívio insuficiente ou nenhum sintoma poderiam receber uma segunda dose de tratamento duplo-cego (denominado “medicamento de estudo de resgate”) da seguinte forma: C1-INH 20 U/kg para pacientes em placebo, C1-INH 10 U /kg para pacientes em C1-INH 10 U/kg e placebo para pacientes em C1-INH 20 U/kg (25).

O desfecho primário foi o tempo desde o início do tratamento até o início do alívio dos sintomas, conforme determinado pelas respostas do paciente a uma pergunta padrão feita em intervalos de tempo apropriados por até 24 horas após o início do tratamento. Os desfechos secundários foram o tempo para a resolução completa de todos os sintomas de AEH, a proporção de pacientes com piora da intensidade dos sintomas de AEH entre 2 e 4 horas após o início do tratamento em comparação com a linha de base para pelo menos 1 sintoma de AEH presente na linha de base e o número de episódios de vômito dentro de 4 horas após o início do tratamento (25).

Foram randomizados 125 pacientes, dos quais 42 foram designados para receber placebo, 40 para receber C1-INH 10 U/kg e 43 para receber C1-INH 20 U/kg. A maioria dos pacientes (87,1%) eram portadores de AEH tipo 1 (25).

Resultados

O tempo até o início do alívio dos sintomas foi definido para 24 horas se o paciente recebeu medicação de resgate do estudo ou analgésicos, antieméticos, C1-INH ou plasma fresco congelado após 4 horas. Uma hora após o tratamento, mais de 75% dos pacientes tratados com C1-INH 20 U/kg relataram o início do alívio dos sintomas, em comparação com aproximadamente 40% dos pacientes tratados com placebo ($p=0,0025$) (Figura 6 e Tabela 5).

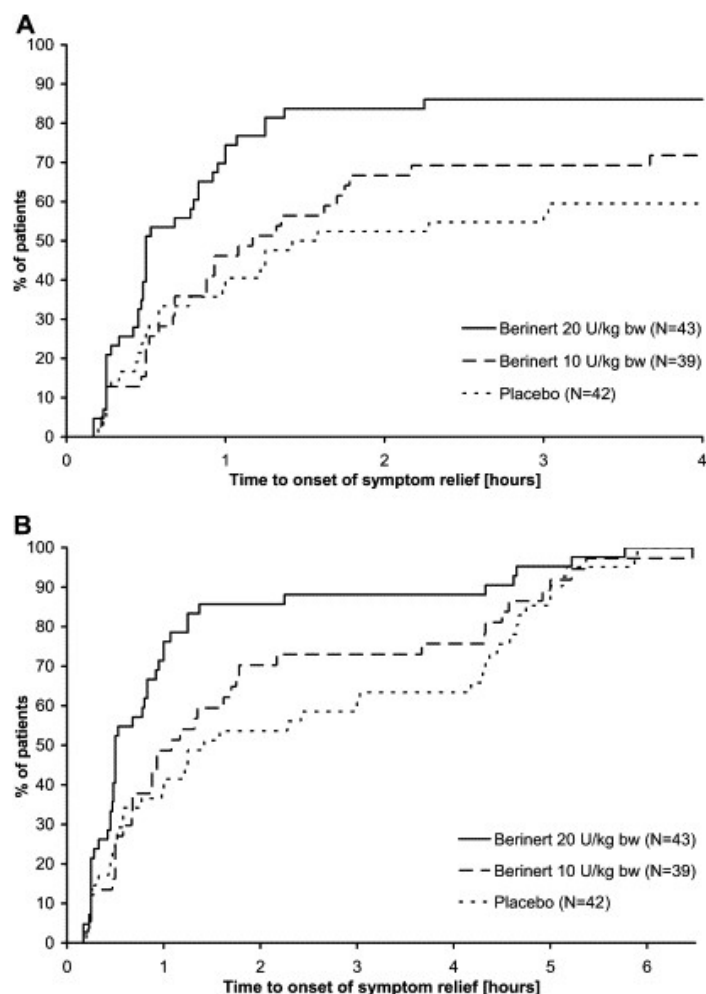


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para o tempo até o início do alívio dos sintomas, conforme determinado pela avaliação do paciente (população com intenção de tratar)

A: Valores definidos para 24 horas se a medicação de resgate foi administrada antes do início do alívio dos sintomas (análise primária). Apenas as curvas de até 4 horas após o tratamento são mostradas porque os valores não se alteraram a partir de 24 horas após o tratamento. B: Valores reais registrados (ou seja, valores não definidos para 24 horas se a medicação de resgate foi administrada antes do início do alívio dos sintomas).

O tempo médio para o início do alívio dos sintomas foi relativamente curto para crises abdominais (placebo, 1,3 horas; C1-INH 20 U/kg, 0,5 horas) em comparação com crises faciais (placebo, 24 horas; C1-INH 20

U/kg, 0,9 horas). No entanto, a análise estratificada não pôde confirmar qualquer diferença no efeito do tratamento entre crises faciais e abdominais (25).

Nas análises secundárias de eficácia, o tempo médio para a resolução completa dos sintomas de AEH foi significativamente menor com C1-INH 20 U/kg (4,9 horas) do que com placebo (7,8 horas; $P = 0,0237$). A proporção de pacientes com piora da intensidade dos sintomas entre 2 e 4 horas após o início do tratamento também foi significativamente menor com C1-INH 20 U/kg (4,7%) do que com placebo (31,0%; $P = 0,0014$). O número médio de episódios de vômito nas primeiras 4 horas após o tratamento também foi significativamente menor com C1-INH 20 U/kg (0,1) do que com placebo (0,8; $P = 0,0329$) (Tabela 5) (25).

Tabela 5. Resultados das análises de eficácia primária e secundária (população com intenção de tratar)

Estatística	Placebo (N = 42)	C1-INH 10 U/kg (N = 39)	C1-INH 20 U/kg (N = 43)	Valor P 20 U/kg - placebo
Tempo até o início do alívio dos sintomas (h), análise de eficácia primária				
Média (DP)	10,27 (11,481)	7,47 (10,513)	3,89 (8,202)	
Mediana (intervalo)	1,50 (0,20-24,00)	1,17 (0,17-24,00)	0,50 (0,17-24,00)	0,0025 (0,0078)
Tempo para resolução completa de todos os sintomas de AEH, incluindo dor (h)				
Média (DP)	125,08 (382,815)	216,06 (494,230)	81,84 (314,347)	
Mediana (intervalo)	7,79 (0,33-1486,17)	20,00 (0,47-1486,17)	4,92 (0,47-1486,17)	0,0237
Proporção de pacientes com piora da intensidade dos sintomas de AEH entre 2 e 4 horas após o início do tratamento				
N (%)	13 (31,0)	8 (20,5)	2 (4,7)	0,0014
Número de episódios de vômito dentro de 4 horas após o início do tratamento				
Média (DP)	0,8 (2,59)	0,2 (0,77)	0,1 (0,41)	
Mediana (intervalo)	0 (0-16)	0 (0-4)	0 (0-2)	0,0329

C1-INH, inibidor de C1 esterase; N, número de pacientes; AEH: angioedema hereditário; DP: desvio padrão

- Segurança e tolerabilidade (25)

A porcentagem de pacientes que apresentaram um evento adverso dentro de 4 horas após o início do tratamento foi consideravelmente menor com C1-INH 20 U/kg (19,6%) do que com placebo (43,9%).

A maioria dos pacientes relatou distúrbios gastrointestinais, distúrbios gerais e no local de administração e distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo, com porcentagens menores entre os pacientes tratados com C1-INH 20 U/kg do que com placebo para todas essas categorias.

Os eventos mais frequentes foram náusea, diarreia, dor abdominal e espasmos musculares, e as frequências de todos esses eventos foram menores com C1-INH 20 U/kg do que com placebo.

Nenhum evento adverso grave ou evento adverso que levou à descontinuação do tratamento ocorreu dentro de 4 horas após o tratamento do estudo.

IMPACT 2

O IMPACT2 foi um estudo de extensão aberto do IMPACT1. Este estudo (IMPACT 2) avaliou a eficácia e a segurança a longo prazo de 20 UI/kg de pdC1-INH no tratamento de crises sucessivas de AEH em qualquer local do corpo. O tempo relatado pelo paciente até o início do alívio dos sintomas (desfecho primário) e o tempo até a resolução completa de todos os sintomas (desfecho secundário) foram analisados por paciente e por crise. Durante um período de 24 meses, foram tratadas 1.085 crises em 57 pacientes (faixa etária de 10 a 53 anos) (26).

Os pacientes estiveram no estudo por uma duração média de 24 meses (intervalo: 0-51 meses), período durante o qual receberam concentrado de C1-INH para uma média de 7 crises (intervalo: 1-184 crises).

Tempo até o início do alívio dos sintomas (26):

A mediana do tempo até o início do alívio dos sintomas foi de 0,46 h. O tempo médio individual para o início do alívio dos sintomas foi <1 h em 89,5% dos pacientes. O tempo médio para o início do alívio na análise por paciente foi de 0,46 h e foi semelhante para as crises em todos os locais (0,39–0,48 h). O tempo médio para a resolução completa dos sintomas foi de 5,8 horas para crises laríngeas, 12,8 horas para crises abdominais, 22,7 horas para crises periféricas e 26,6 horas para crises faciais, apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Análise por paciente dos desfechos de eficácia - resultados do IMPACT2

Estatística	Resultados do IMPACT2					
	20 U/kg peso corporal C1-INH					Placebo (n = 0)
	as crises (n = 57)	Abdominal (n = 51)	Periférico (n = 30)	Facial (n = 21)	Laríngeo (n = 16)	
Tempo até o início do alívio dos sintomas (h)						
Mediana (intervalo)	0,46 (0,17–497,0)	0,39 (0,17–497,0)	0,43 (0,17–27,16)	0,48 (0,10–5,61)	0,44 (0,20–1,25)	n / D
Número (%) de pacientes com tempo médio individual até o início do alívio dos sintomas de:						
<1h	51 (89,5)	49 (96,1)	27 (90,0)	18 (85,7)	14 (87,5)	n / D
<4h	55 (96,5)	50 (98,0)	29 (96,7)	20 (95,2)	16 (100)	n / D
Tempo para completar a resolução dos sintomas de AEH (h)						
Mediana (intervalo)	15,48 (0,64–497,0)	12,75 (0,64–497,0)	22,73 (5,07–497,0)	26,63 (0,95–61,83)	5,79 (0,63–48,25)	n / D
Estatística	Resultados do IMPACT1					
	20 U/kg peso corporal C1-INH					Placebo (n = 42) §
	as crises (n = 43)	Abdominal (n = 34)	Periférico (n = 0)	Facial (n = 9)	Laríngeo (n = 0)	
Tempo até o início do alívio dos sintomas (h)						
Mediana (intervalo)	0,50 (0,17–5,77)	0,50 (0,17–5,22)	n / D	0,92 (0,25–5,77)	n / D	1,42 (0,20–5,90)
Número (%) de pacientes com tempo médio individual até o início do alívio dos sintomas de:						
<1h	30 (69,8)	25 (73,5)	n / D	5 (55,6)	n / D	16 (38,1)
<4h	37 (86,0)	30 (88,2)	n / D	7 (77,8)	n / D	26 (61,9)
Tempo para completar a resolução dos sintomas de AEH (h)						
Mediana (intervalo)	4,92 (0,47–1486)	3,56 (0,47–1486)	n / D	35,17 (7,93–81,53)	n / D	7,79 (0,33–1486)

C1-INH, inibidor de C1 esterase; N, número de pacientes; n/d, não aplicável.

*Do total de 1.085 crises, a dose de concentrado de C1-INH foi de 40 a 60 U/kg de peso corporal para 12 crises (em seis pacientes).

Análises de subgrupos

- Pacientes pediátricos

Análise *pos-hoc* de ambos os estudos IMPACT apresentou dados de pacientes entre 10 e 18 anos de idade com AEH tipo I ou II e história documentada de crises abdominais ou faciais. Sete pacientes no IMPACT 1 e nove pacientes no IMPACT 2 tratados com pdC1-INH 20 UI/kg tinham menos de 18 anos de idade. No IMPACT 1, o tempo médio para o início do alívio nos sete pacientes pediátricos tratados com pdC1-INH (0,42 h) foi semelhante ao observado em adultos (0,68 h). No IMPACT 2, os tempos médios para o início do alívio após a administração de pdC1-INH 20 UI/kg foram semelhantes para 115 crises tratadas em nove pacientes pediátricos (0,48 h) e 970 crises tratadas em pacientes adultos (0,35 h). Os tempos médios para a resolução completa dos sintomas também foram semelhantes entre pacientes pediátricos e adultos (14,1 h). Uma criança no IMPACT 1 necessitou de uma dose de resgate de pdC1-INH 4 h após a dosagem inicial de pdC1-INH (27).

- Crises Laríngeas Agudas

Crises laríngeas foram avaliadas no estudo de extensão prospectivo, aberto e não controlado (IMPACT2) em pacientes que participaram do estudo anterior IMPACT1 as 39 crises laríngeas em 16 pacientes foram tratadas. A mediana do tempo entre o início do tratamento e o início do alívio dos sintomas foi de 0,25 h para as 39 crises laríngeas analisadas. Dentro de 1 h do início do tratamento, o início do alívio foi relatado em pelo menos 95% de as crises, e o tempo para o início do alívio foi $\leq 0,75$ h em pelo menos 85% dos pacientes. O tempo médio para a resolução completa de todos os sintomas foi de 8,25 h. Nenhum evento adverso grave relacionado ao tratamento ocorreu e o tratamento foi bem tolerado (28).

- Crises sucessivas em locais abdominais e faciais.

Foram tratadas 663 crises abdominais em 50 pacientes e 43 crises faciais em 16 pacientes. O tempo médio para o início do alívio para as crises foi de 19,8 minutos, com um tempo médio para a resolução completa de 11,0 horas. O tempo médio para o início do alívio foi de 19,8 minutos para crises abdominais e 28,2 minutos para crises faciais, indicando eficácia para ambos os tipos de ataque. Nenhum evento adverso grave relacionado ao tratamento ocorreu e o concentrado de C1-INH foi bem tolerado (28).

Informações de segurança do inibidor de C1 esterase derivado do plasma – Berinert®.

O Berinert Data Registry foi um estudo observacional, multicêntrico, conduzido entre 2010 e 2014 em 30 centros nos Estados Unidos e sete centros europeus, com o objetivo de descrever a segurança de Berinert® (inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano). Foram coletados dados de forma retrospectiva e prospectiva. Dos 343 pacientes incluídos, 318 receberam pelo menos uma dose de Berinert® (inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano), sendo 11.848 infusões administradas como terapia sob demanda e 3.142 infusões como profilaxia. Na fase retrospectiva nenhum EA foi

reportado. Já na fase prospectiva, que incluiu 296 pacientes que receberam 9.148 infusões, foram reportados 252 EAs em 28,7% dos pacientes. Isso representou uma taxa de 0,03 eventos/infusão. Além disso, apenas nove EAs foram considerados relacionados a Berinert® (inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano). A descontinuação por EAs foi pouco frequente e a maioria dos EAs foi de intensidade leve (29), conforme apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Resumo dos EAs na fase prospectiva. Reidl, 2016. (29)

	Pacientes – n (%) ¹	Eventos	Razão/pacientes ²	Razão/infusão n=9.148 infusões ³
Qualquer EA	85 (28,7)	252	0,85	0,03
EAs relacionados	6 (2,0)	9	0,03	0,00
EAs graves ⁴	14 (4,7)	34	0,11	0,00
Descontinuação por EA secundário	1 (0,3)	1 ⁵	0,00	0,00
Intensidade do EA – n (%) ⁶				
Leve	62 (20,9)	129 (51,2)	0,44	0,01
Moderado	33 (11,1)	96 (38,1)	0,32	0,01
Grave	16 (5,4)	27 (10,7)	0,09	0,00

EA: evento adverso. ¹ 22 pacientes (6,95) apresentaram apenas dados retrospectivos e não foram incluídos. 5.852 infusões (39%) foram retrospectivamente coletadas e não foram incluídas. ² Taxa/pacientes calculada como número de eventos divididos pelo número de pacientes que contribuíram com dados prospectivos (n=296). ³ Taxa/ infusão calculada como número de eventos dividido pelo número de infusões prospectivas (n=9.148). ⁴ Quinze EAs graves foram eventos de angioedema hereditário que necessitaram de hospitalização. ⁵ Evento tromboembólico. ⁶ Se os pacientes apresentaram eventos da mesma intensidade, eles foram contabilizados uma única vez. Os pacientes poderiam ser contabilizados em mais de uma categoria.

5.2.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Ensaio clínico randomizado

Para desfechos de eficácia, as avaliações resultaram em ‘algumas preocupações’ quanto ao risco de viés geral devido à: i) ausência de citação de um protocolo registrado *a priori* para avaliação de potencial medição de resultados (Figura 7).

<u>Study ID</u>	<u>Experiment al</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>			<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Over all</u>				
IMPAC T 1	C1-INH 20 U/kg	Placebo	Tempo até o início do alívio dos sintomas (h), análise de eficácia primária										Baixo risco	D1	Processo de randomização
IMPAC T 1	C1-INH 20 U/kg	Placebo	Tempo para resolução completa de todos os sintomas de AEH, incluindo dor (h)										Alguma s preocupações	D2	Desvios das intervenções pretendidas
IMPAC T 1	C1-INH 20 U/kg	Placebo	Proporção de pacientes com piora da intensidade dos sintomas de AEH entre 2 e 4 horas após o início do tratamento										Alto risco	D3	Dados de resultado ausentes
IMPAC T 1	C1-INH 20 U/kg	Placebo	Número de episódios de vômito dentro de 4 horas após o início do tratamento											D4	Medição do resultado
														D5	Seleção do resultado relatado

D: domínios. C1-INH, inibidor de C1 esterase

Figura 7. Risco de viés por estudo e desfecho

5.2.4 Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência está disponível na Tabela 8. Em resumo, para desfechos primários a qualidade foi 'modera'. A qualidade da evidência para os desfechos reportados foi reduzida porque os intervalos da mediana do tempo para alívio dos sintomas foi muito amplo.

Tabela 8. Análise da qualidade da evidência: INH 20 U/kg comparado a placebo para AEH tipo I e II

avaliação de certeza	Sumário de Resultados						
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Impacto
Tempo até o início do alívio dos sintomas (h), análise de eficácia primária							
85 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	O tempo mediano até o início do alívio foi significativamente menor com concentrado de inibidor de C1 esterase em uma dose de 20 U/kg do que com placebo (0,5 vs 1,5 horas; $P = 0,0025$)
Tempo para resolução completa de todos os sintomas de AEH, incluindo dor (h)							
85 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	O tempo médio para a resolução completa dos sintomas de HAE foi significativamente menor com C1-INH 20 U/kg (4,9 horas) do que com placebo (7,8 horas; $P = 0,0237$).
Proporção de pacientes com piora da intensidade dos sintomas de AEH entre 2 e 4 horas após o início do tratamento							
85 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	A proporção de pacientes com piora da intensidade dos sintomas de AEH entre 2 e 4 horas após o início do tratamento para pelo menos 1 dos sintomas de AEH presentes no início do estudo também foi significativamente menor com C1-INH 20 U/kg (4,7%) do que com placebo (31,0%; $P = 0,0014$).
Número de episódios de vômito dentro de 4 horas após o início do tratamento							
85 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	O número médio de episódios de vômito nas primeiras 4 horas após o tratamento foi significativamente menor com C1-INH 20 U/kg (0,1) do que com placebo (0,8; $P = 0,0329$).

a. Intervalo de mediana amplo

5.3. DISCUSSÃO

A primeira prioridade para o tratamento do AEH é estabelecer um plano para tratar os episódios de angioedema com uma medicação eficaz. O tratamento agudo ou “sob demanda” é fundamental para prevenir a mortalidade e minimizar a morbidade e a incapacidade relacionadas aos sintomas do angioedema (17).

Na grande maioria dos pacientes com AEH, as crises são devidas à deficiência quantitativa ou funcional do inibidor da C1-esterase, que leva ao aumento da permeabilidade vascular e liberação desregulada de bradicinina. A administração exógena de C1-INH é uma forma de restaurar a concentração e a atividade funcional dessa proteína, regular a liberação de bradicinina e atenuar ou prevenir o edema. Diretrizes internacionais recentes para o manejo do AEH incluem o C1-INH como uma opção para o tratamento agudo do AEH (5,6,13,16).

No cenário agudo, a reposição intravenosa (IV) de C1-INH pode ser usada para tratar crises assim que os sintomas são reconhecidos. O primeiro concentrado de pdC1-INH para tratamento agudo aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA em 2009 - este produto (Berinert®) é indicado para o tratamento de crises agudas de AEH abdominal, laríngeo e facial em pacientes adultos e pediátricos e é aprovada para o tratamento de crises laríngeas (17)

O estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (*International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trial 1* [IMPACT 1]) com 125 pacientes adultos e pediátricos (faixa etária, 6-72 anos) com tipo I ou AEH tipo II com crises faciais ou abdominais foram randomizados para receber placebo ou pdC1-INH em 10 ou 20 UI/kg por infusão IV. Os resultados mostraram que o tempo médio para o início do alívio foi significativamente menor com pdC1-INH 20 UI/kg em comparação com placebo (0,5 vs. 1,5 h; $P = 0,0025$). A redução no tempo para o início do alívio foi maior para crises graves (0,5 vs. 13,5 h). O tempo médio para a resolução completa dos sintomas também foi significativamente menor com pdC1-INH 20 UI/kg vs. placebo (4,9 vs. 7,8 h; $P = 0,0237$). Os eventos adversos que ocorreram em mais de um paciente tratado com pdC1-INH 20 UI/kg foram náusea, dor abdominal e disgeusia; a maioria desses sintomas estava relacionada à doença subjacente (25).

C1-INH é geralmente seguro e bem tolerado e tem um excelente registro de segurança por mais de 25 anos de uso clínico (30).

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1. Objetivo do Modelo

Avaliar a relação custo-efetividade do inibidor de C1 esterase no tratamento de crise aguda em pacientes com angioedema hereditário tipo I e II.

6.2. Principais parâmetros do modelo

○ População

A população considerada nesta análise é de pacientes de 6 anos ou mais, diagnosticados com angioedema hereditário tipo I ou II com crise aguda.

○ Intervenção

A intervenção considerada na análise de custo-efetividade é o inibidor de C1 esterase 20 UI/ Kg, conforme orientações da bula do produto.

○ Comparadores

O comparador escolhido nesse modelo foi o cuidado padrão, que consiste no acompanhamento do paciente conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase. O plasma fresco congelado é recomendado apenas em pacientes com risco de asfixia.

○ Desfechos

O desfecho avaliado pelo modelo são os anos de vida ajustados por qualidade (QALY, do inglês "*quality-adjusted life years*").

○ Perspectiva

Esta análise econômica foi realizada da perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), avaliando os custos médicos diretos ligados ao tratamento dos pacientes, com medicamentos, consultas médicas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares e custo de tratamento de crises leves, moderadas e graves.

○ Horizonte de tempo

Por se tratar de crises agudas, a análise considerou um horizonte de tempo de duração e alívio total das crises.

○ Desconto

Conforme recomendado pelas Diretrizes de Avaliação Econômica do MS (31), para o horizonte temporal adotado, não se aplica taxa de desconto.

○ Estrutura do modelo

Para estimar a relação custo-efetividade do tratamento sob demanda para ataques AEH tipo I e II, um modelo de árvore de decisão da perspectiva do SUS foi desenvolvido usando a versão TreeAge Pro 2022 (TreeAge Software, Williamstown, MA; Figura 8).

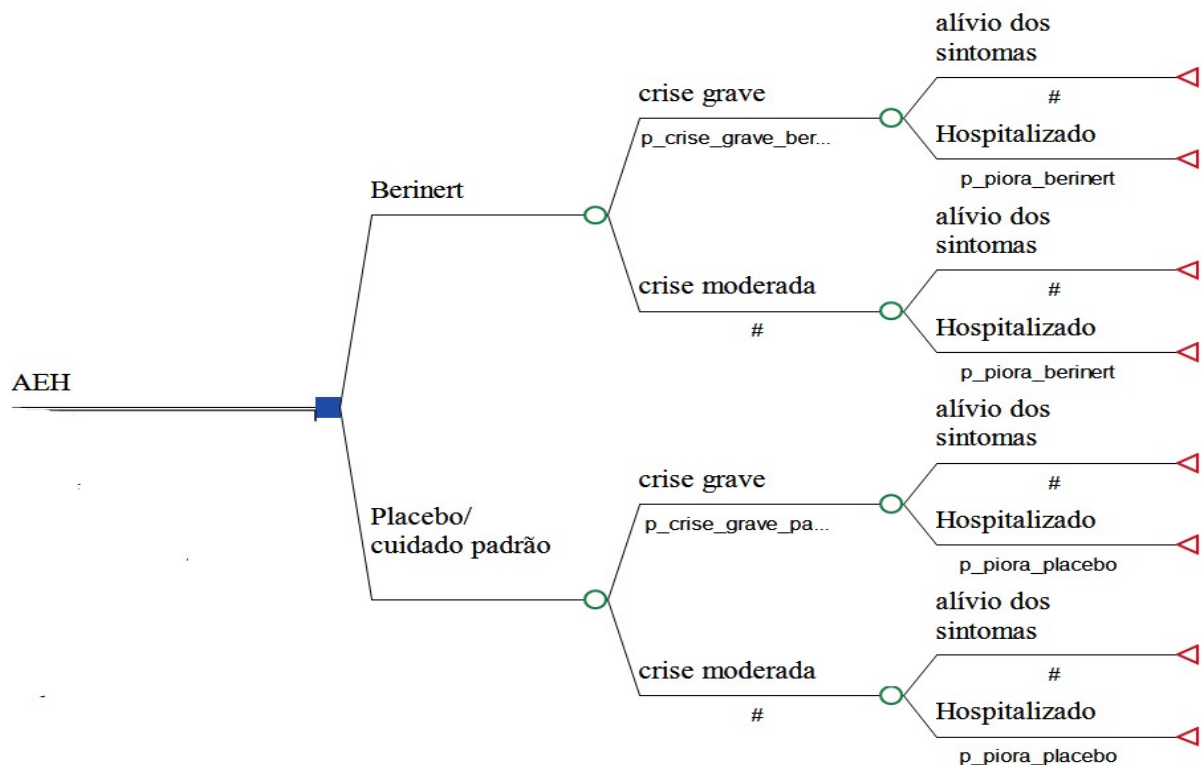


Figura 8.. Modelo de árvore de decisão

○ Eficácia

As probabilidades de transição foram retiradas do ensaio clínico I.M.P.A.C.T.1(25)

○ Utilidade

A Tabela 9 a seguir resume os dados de utilidade do paciente durante a crises moderadas e graves e sem crise, com base no estudo de Aygören-Pürsün. et al. (2016) e Bernstein, Jonathan A., et al (2020) (32,37).

Tabela 9. Utilidade do paciente com AEH

Qualidade de vida	Utilidade (caso base)	Referência
Utilidade no estado sem crise	0,83	Bernstein, Jonathan A., et al (2020)
Utilidade no estado com crise moderada	0,467	Aygören-Pürsün. et al. (2016)

Utilidade no estado com crise grave	0,08	Aygören-Pürsün. et al. (2016)
-------------------------------------	------	-------------------------------

○ Custo

O custo proposto para o Berinert® é de R\$ 1.908,67 por frasco de 500 UI. Nesta análise econômica, consideramos duas populações: pediátrica e adolescente e adultos. O custo considerado para o tratamento com o medicamento foi estimado pela mediana de peso de cada população. O peso por idade foi estimado de acordo com dados do IBGE (Tabela 10) (33).

Tabela 10. Custo do Berinert® por idade e peso.

Custo Berinert			
Idade	Peso	Unidade Internacional	Custo
6 anos	22,2	444	R\$ 1.694,90
7 anos	25,1	502	R\$ 1.916,30
8 anos	27,7	554	R\$ 2.114,81
9 anos	31,6	632	R\$ 2.412,56
10 anos	33,4	668	R\$ 2.549,98
11 anos	36,8	736	R\$ 2.809,56
12 anos	42,0	840	R\$ 3.206,57
13 anos	47,4	948	R\$ 3.618,84
14 anos	52,3	1046	R\$ 3.992,94
15 anos	57,0	1140	R\$ 4.351,77
16 anos	60,1	1202	R\$ 4.588,44
17 anos	63,1	1262	R\$ 4.817,48
18 anos	65,3	1306	R\$ 4.985,45
19 anos	65,9	1318	R\$ 5.031,25
20 a 24 anos	69,4	1388	R\$ 5.298,47
25 a 29 anos	72,7	1454	R\$ 5.550,41
30 a 34 anos	74,2	1484	R\$ 5.664,93
35 a 44 anos	74,6	1492	R\$ 5.695,47
45 a 54 anos	74,6	1492	R\$ 5.695,47
55 a 64 anos	73,1	1462	R\$ 5.580,95
65 a 74 anos	70,3	1406	R\$ 5.367,18
75 anos e mais	66,8	1336	R\$ 5.099,97

Em relação ao custo da melhor terapia de suporte, o custo por crise é composto por consultas e exames de monitoramento, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (Tabela 11). Considerou-se a frequência como indicado no PCDT e o valor dos procedimentos conforme a Tabela do SUS (12).

Tabela 11. Custo mensal do cuidado padrão

Parâmetro	Custo por procedimento	Frequência mensal	Número do procedimento	Referência
Consulta em atenção especializada	R\$ 10,00	1	03.01.01.007-2	SIGTAP
Hemograma completo	R\$ 4,11	1	02.02.02.038-0	SIGTAP

Dosagem de colesterol total	R\$ 1,85	1	02.02.01.029-5	SIGTAP
Dosagem de triglicerídeos	R\$ 3,51	1	02.02.01.067-8	SIGTAP
Exame de urina	R\$ 3,70	1	02.02.05.001-7	SIGTAP
Ultrassonografia abdominal	R\$ 37,95	1	02.05.02.004-6	SIGTAP
Custo mensal total	R\$ 61,12			

Dessa forma, o custo do cuidado padrão para crise aguda é de R\$ 61,12.

De acordo com PCDT de AEH, na crise moderada, por ter maior gravidade, é necessário tratamento com transfusão de plasma fresco congelado e que um medicamento seja utilizado em caso de dor enquanto a crise durar. Para manejo da dor, foi utilizada a morfina no cálculo da crise moderada e grave (Tabela 12). O custo do PFC foi baseado no estudo de Costa et al., 2018 com valores de IPCA - Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo ajustados para o ano de 2022 (34).

Tabela 12. Custo de uma crise moderada

Crise moderada	Custo	Referência
Plasma fresco congelado	R\$ 313,81	(34)
Custo de transfusão de plasma fresco	R\$ 8,09	SIGTAP- Procedimento: 03.06.02.010-6 - TRANSFUSAO DE PLASMA FRESCO
Sulfato de morfina pentaidratado (200 mg/dia por 2 dias)	R\$ 10,44	Banco de Preços em saúde
Custo total	R\$ 332,34	

Para as crises graves, também foi considerado que serão tratadas com transfusão de PFC, manejo da dor com morfina e traqueostomia, assumindo que o paciente teria uma internação na UTI por 3 dias (Tabela 13).

Tabela 13. Custo de uma crise grave

Crise grave	Custo	Referência
Plasma fresco congelado	R\$ 313,81	(34)
Custo de transfusão de plasma fresco	R\$ 8,09	SIGTAP- Procedimento: 03.06.02.010-6 - TRANSFUSAO DE PLASMA FRESCO
Sulfato de morfina pentaidratado (200 mg/dia por 3 dias)	15,66	Banco de Preços em saúde
Traqueostomia	R\$ 554,73	Procedimento: 04.04.01.037-7 - TRAQUEOSTOMIA
Diária UTI (3 dias)	R\$ 1.599,97	https://auditasus.com.br/
Custo total	R\$ 2.492,26	

○ Análise de sensibilidade

Para validar a robustez do modelo e examinar as suposições feitas, várias análises de sensibilidade foram

realizadas. Os intervalos para cada variável foram estabelecidos considerando a literatura disponível publicamente para valores máximos e mínimos razoáveis. Distribuições de probabilidade foram atribuídas às variáveis do modelo: para valores de probabilidade e utilidade, a distribuição beta foi implementada; distribuições gama foram usadas para variáveis de custos gerais de saúde. A Tabela 14 descreve as variáveis do utilizadas na análise de sensibilidade.

Tabela 14. Variáveis do modelo

Variável	Valores	Distribuição	Referência
c_berinert – população total	R\$ 4702,96	Gama	Fabricante
c_berinert – crianças e adolescentes	R\$ 3.008,06	Gama	Fabricante
c_berinert - população adulta	R\$ 5.458,80	Gama	Fabricante
c_crise_grave	R\$ 2.492,26	Gama	Tabela 13
c_crise_moderada	R\$ 332,34	Gama	Tabela 12
c_cuidado_padrao	R\$ 61,12	Gama	Tabela 11
p_crise_grave_berinert	0,372	beta	IMPACT 1(25)
p_crise_grave_padrao	0,381	beta	IMPACT 1(25)
p_crise_moderada_berinert	0,628	beta	IMPACT 1(25)
p_crise_moderada_padrao	0,619	beta	IMPACT 1(25)
p_piora_berinert	0,047	beta	IMPACT 1(25)
p_piora_placebo	0,310	beta	IMPACT 1(25)
u_crise_grave	0,080	beta	(32).
u_crise_moderada	0,467	beta	(32).
u_sem_crise	0,830	beta	(32).

6.3. Resultados

Considerando a mediana de peso da população total avaliada, o custo incremental com o uso do Berinert® foi de R\$ 4.337, com uma efetividade incremental de 0,13 QALY, obtendo uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 32.267,31 (Tabela 16).

Tabela 15. Razão de custo-efetividade incremental para a população total

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Placebo/cuidado padrão	R\$ 419,25		0,67		
Berinert®	R\$ 4.756	R\$ 4.377	0,81	0,13	R\$ 32.267,31

Na análise de sensibilidade, o Gráfico de Tornado mostrou que o parâmetro de maior impacto foi a utilidade para pacientes sem crises (Figura 9).

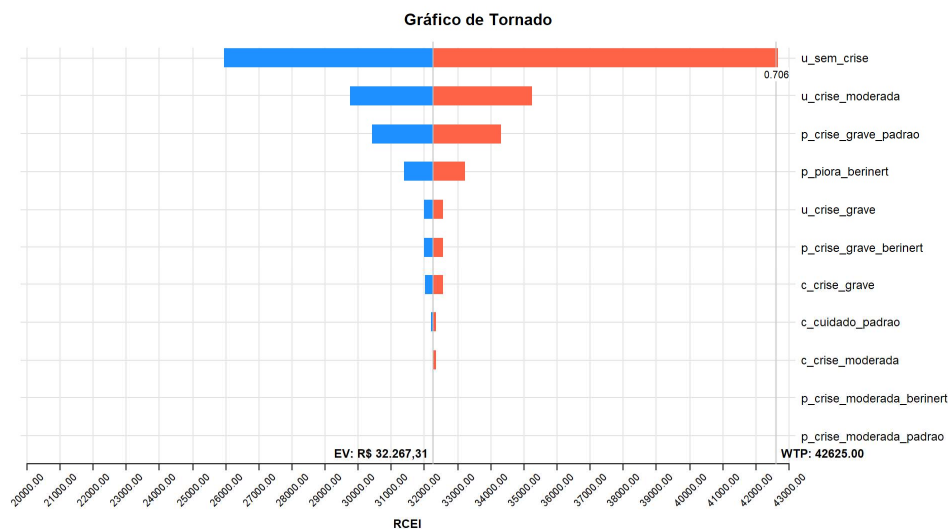


Figura 9. Gráfico de Tornado – população total

Na análise de sensibilidade probabilística, para a população total, 86,5% das iterações o Berinert® seria custo-efetivo, considerando 1 PIB per capta (R\$ 42.625,00) (Figura 10).

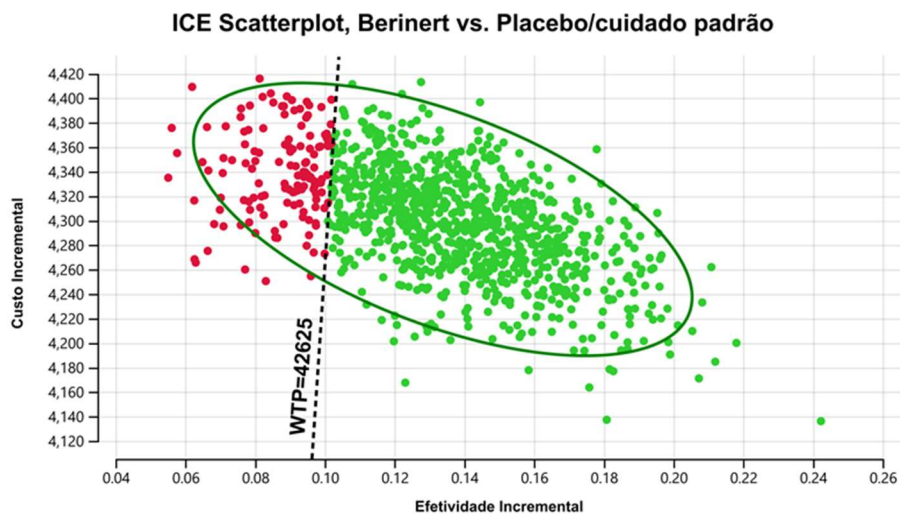


Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística – população total

Para a população adulta, o custo incremental com o uso do Berinert® foi de R\$ 5.092,93, com uma efetividade incremental de 0,13 QALY, obtendo uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 37.890,62 (Tabela 16).

Tabela 16. Razão de custo-efetividade incremental para a população adulta

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Placebo/cuidado padrão	R\$ 419,25		0,67		
Berinert®	R\$ 5.512,18	R\$ 5.092,93	0,81	0,13	R\$ 37.890,62

Na análise de sensibilidade, o Gráfico de Tornado mostrou que o parâmetro de maior impacto foi a utilidade para pacientes sem crises (Figura 11).

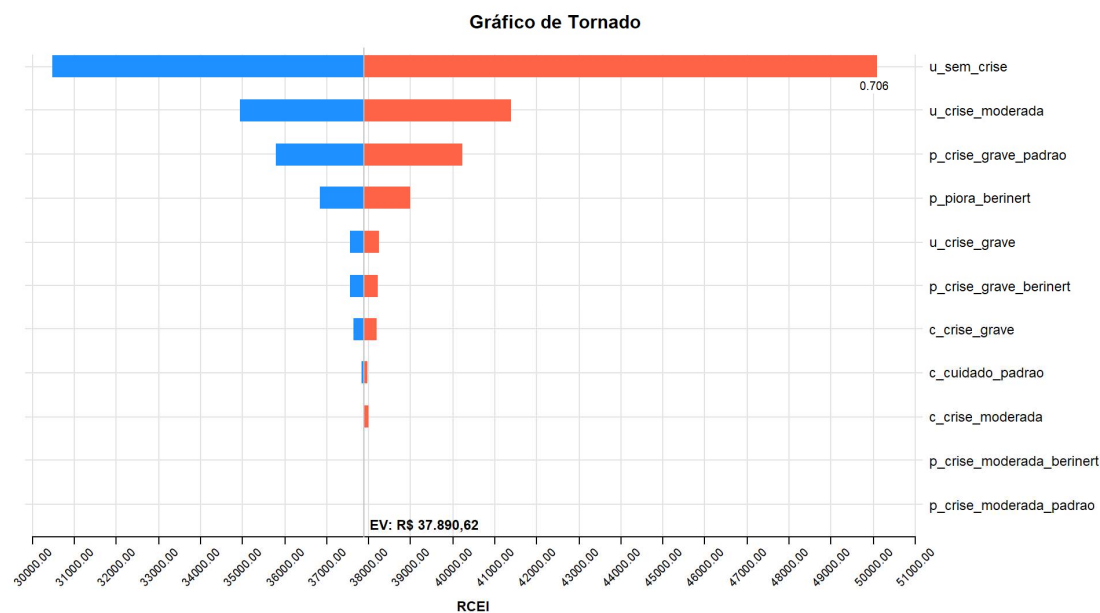


Figura 11. Gráfico de Tornado – população adulta

Na análise de sensibilidade probabilística, para a população adulta, 70,8% das iterações o Berinert® seria custo-efetivo, considerando 1 PIB per capta (R\$ 42.625,00) (Figura 12).

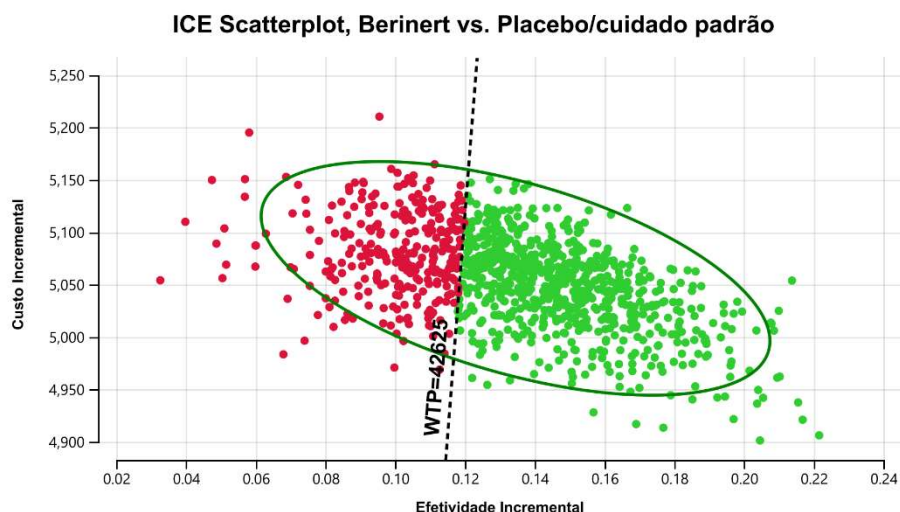


Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística – população adulta

Para a população pediátrica (de 6 a 17 anos), o custo incremental com o uso do Berinert® foi de R\$ 2.642,19, com uma efetividade incremental de 0,13 QALY, obtendo uma RCEI de apenas R\$ 19.657,54 (Tabela 17).

Tabela 17. Razão de custo-efetividade incremental para a população pediátrica e adolescentes

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Placebo/cuidado padrão	R\$ 419,25		0,67		
Berinert®	R\$ 3.061,45	R\$ 2.642,19	0,81	0,13	R\$ 19.657,54

Na análise de sensibilidade, o Gráfico de Tornado também mostrou que o parâmetro de maior impacto foi a utilidade para pacientes sem crises (Figura 13).

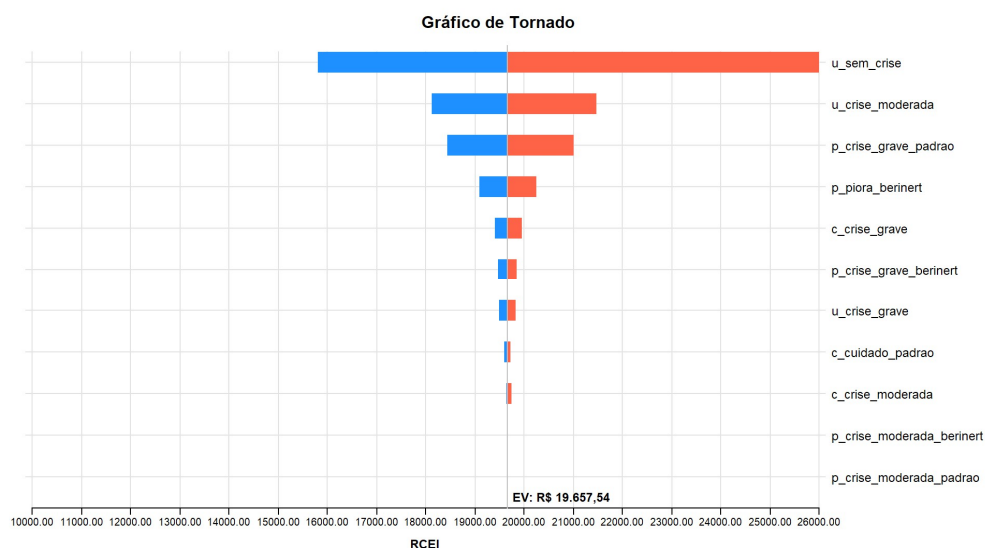


Figura 13. Diagrama de Tornado – população pediátrica e adolescentes

Na análise de sensibilidade probabilística, para a população pediátrica, 99,2% das iterações o Berinert® seria custo-efetivo, considerando 1 PIB per capta (R\$ 42.625,00) (Figura 14).

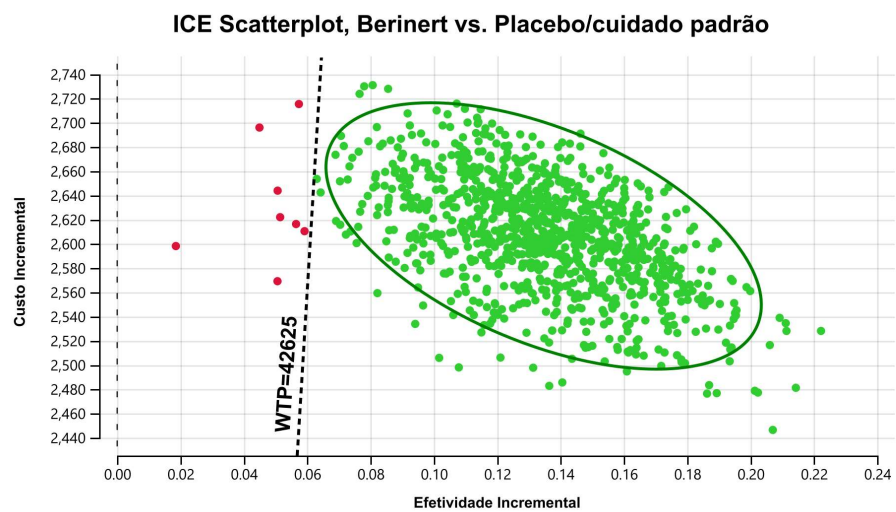


Figura 14. Análise de sensibilidade probabilística – população pediátrica e adolescentes

7. ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

7.1. Objetivo do modelo

Realizar uma análise econômica para avaliar o impacto orçamentário da incorporação do Berinert® no tratamento de pacientes com crise aguda do angioedema hereditário (AEH).

7.2. Principais parâmetros do modelo

- **População**

A população considerada nesta análise é de pacientes de 6 anos ou mais diagnosticados com angioedema hereditário tipo I ou II com crise aguda.

- **Intervenção**

A intervenção considerada na análise de custo-efetividade é o inibidor de C1 esterase 20 UI/ Kg, conforme orientações da bula do produto.

- **Comparadores**

O comparador escolhido nesse modelo foi o cuidado padrão, que consistiu no acompanhamento do paciente segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (12).

- **Perspectiva**

Esta análise econômica é realizada da perspectiva do sistema único de saúde (SUS), avaliando os custos médicos diretos ligados ao tratamento dos pacientes, como medicamentos, consultas médicas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares e custo de tratamento de crises moderadas e graves.

- **Horizonte de tempo**

O modelo considerou um período de 5 anos como horizonte de tempo.

○ Estrutura do modelo

O modelo leva em consideração dois cenários: um cenário com uso de inibidor de C1 esterase e terapia de suporte e outro cenário considerando somente a melhor terapia de suporte,

Algumas premissas foram assumidas no modelo:

- A eficácia do tratamento observada foi assumida para durar todo o horizonte de tempo analisado;
- A proporção de gravidade das crises foi assumida como sendo a mesma ao longo do horizonte temporal analisado;
- Presumiu-se que não haveria mudança de tratamento durante o horizonte analisado.

○ População

A população estimada considerou os dados de projeção da população brasileira adulta de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE para os anos de 2024 a 2028 (35). Posteriormente aplicou-se a prevalência de AEH na população, conforme dados do PCDT de AEH (1/50.000 habitantes) (36). Posteriormente foi aplicado a proporção de crises anuais (26,9 anual) por paciente. Os pacientes foram especificados por idade e peso e as crises foram divididas em moderadas e graves (Tabela 18).

Tabela 18. Parâmetros do modelo econômico

Parâmetro	Referências	
Prevalência	0,00002	Current state of hereditary angioedema management: A patient survey
Proporção de crises anuais	26,90	Current state of hereditary angioedema management: A patient survey
Crise leve (sintomas perceptíveis, sem impacto nas atividades da vida diária)	0,16	Current state of hereditary angioedema management: A patient survey
Crise moderada (intervenção desejável, atividades da vida diária foram afetadas)	0,56	Current state of hereditary angioedema management: A patient survey
Crise grave (intervenção necessária, incapaz de realizar atividades da vida diária)	0,28	Current state of hereditary angioedema management: A patient survey

A estimativa da população de pacientes com AEH tipo I e II utilizada no cálculo do impacto orçamentário está descrita na figura abaixo:



Figura 11. Estimativa da população elegível

Os custos inseridos no modelo de impacto orçamentário foram os mesmos apresentados na seção de Avaliação Econômica. No entanto, o custo do medicamento avaliado foi calculado por idade.

A estimativa da população e o número de crises anuais a serem tratadas estão apresentadas nas Tabelas 19-21.

Tabela 19. Número de pacientes por idade com AEH tipo I e II

População elegível					
Idade	2024	2025	2026	2027	2028
6 anos	59	59	59	58	58
7 anos	58	59	59	59	58
8 anos	59	58	59	59	59
9 anos	60	59	58	59	59
10 anos	59	60	59	58	59
11 anos	58	59	60	59	58
12 anos	58	58	59	60	59
13 anos	58	58	58	59	60
14 anos	58	58	58	58	59
15 anos	59	58	58	58	58
16 anos	59	59	58	58	58
17 anos	59	59	58	58	58
18 anos	61	59	59	58	58
19 anos	62	61	59	59	58
20 a 24 anos	320	314	309	305	301
25 a 29 anos	344	342	339	332	325
30 a 34 anos	338	337	338	339	341
35 a 44 anos	676	678	679	678	676
45 a 54 anos	563	574	586	599	611
55 a 64 anos	451	459	466	472	478
65 a 74 anos	296	307	318	328	339
75 anos e mais	191	200	209	219	229

Tabela 20. Número de crises moderadas pelo total de pacientes por idade com AEH tipo I e II

Número de crises moderadas					
Idade	2024	2025	2026	2027	2028
6 anos	894	889	884	878	870
7 anos	878	894	889	884	877
8 anos	885	878	894	889	883
9 anos	904	885	878	894	889
10 anos	885	903	885	878	894
11 anos	873	885	903	885	878
12 anos	876	873	885	903	884
13 anos	872	875	873	885	903
14 anos	870	872	875	873	884
15 anos	883	869	872	875	872
16 anos	888	882	869	871	874
17 anos	894	887	881	868	870
18 anos	917	894	886	880	867
19 anos	927	916	893	886	880
20 a 24 anos	4.817	4.731	4.653	4.591	4.536
25 a 29 anos	5.184	5.158	5.106	5.007	4.894
30 a 34 anos	5.088	5.082	5.089	5.114	5.141
35 a 44 anos	10.184	10.215	10.225	10.210	10.181
45 a 54 anos	8.480	8.650	8.829	9.019	9.209
55 a 64 anos	6.794	6.912	7.020	7.116	7.208
65 a 74 anos	4.465	4.625	4.785	4.946	5.106
75 anos e mais	2.882	3.013	3.150	3.294	3.444
Total	60.340	60.789	61.223	61.643	62.045

Tabela 21. Número de crises graves pelo total de pacientes por idade com AEH tipo I e II

Número de crises graves					
Idade	2024	2025	2026	2027	2028
6 anos	454	451	448	445	441
7 anos	446	453	451	448	445
8 anos	449	445	453	451	448
9 anos	458	449	445	453	451
10 anos	449	458	449	445	453
11 anos	443	449	458	449	445
12 anos	444	443	449	458	449
13 anos	442	444	443	449	458
14 anos	441	442	444	443	448
15 anos	448	441	442	444	442
16 anos	450	447	441	442	443
17 anos	454	450	447	440	441
18 anos	465	453	450	446	440
19 anos	470	465	453	449	446
20 a 24 anos	2.443	2.399	2.360	2.328	2.301
25 a 29 anos	2.629	2.616	2.589	2.539	2.482
30 a 34 anos	2.580	2.577	2.581	2.594	2.607
35 a 44 anos	5.165	5.181	5.185	5.178	5.163
45 a 54 anos	4.301	4.387	4.478	4.574	4.670
55 a 64 anos	3.445	3.506	3.560	3.609	3.655
65 a 74 anos	2.264	2.345	2.427	2.509	2.589
75 anos e mais	1.461	1.528	1.597	1.670	1.747
Total	30.601	30.829	31.049	31.262	31.466

- **Market share**

O market share ou a taxa de difusão representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à tecnologia dentro da população elegível. Foi considerado, de forma arbitrária, um crescimento anual de participação do Berinert® de 4% ao ano.

7.3. Resultados

Para a população total, o impacto orçamentário incremental no primeiro ano de incorporação do medicamento seria cerca de R\$ 17,3 milhões a R\$ 89,9 milhões no quinto ano (Tabela 22).

Tabela 22. Impacto orçamentário incremental com a população total

	Cenário atual	Cenário projetado	Incremental
2024	R\$ 35.417.402	R\$ 52.801.396	R\$ 17.383.994
2025	R\$ 35.680.778	R\$ 70.726.571	R\$ 35.045.792
2026	R\$ 35.935.766	R\$ 88.909.632	R\$ 52.973.866
2027	R\$ 36.181.768	R\$ 107.336.836	R\$ 71.155.068
2028	R\$ 36.418.007	R\$ 125.994.475	R\$ 89.576.467
TOTAL	R\$ 179.633.722	R\$ 445.768.910	R\$ 266.135.188

Para a população pediátrica e adolescentes, o impacto orçamentário incremental no primeiro ano de incorporação do medicamento seria de R\$ 1,8 milhões a R\$ 9 milhões no quinto ano (Tabela 23).

Tabela 23. Impacto orçamentário incremental com a população pediátrica e adolescentes

	Cenário atual	Cenário projetado	Incremental
2024	R\$ 6.223.229	R\$ 8.033.061	R\$ 1.809.832
2025	R\$ 6.218.148	R\$ 9.830.120	R\$ 3.611.971
2026	R\$ 6.214.039	R\$ 11.625.513	R\$ 5.411.474
2027	R\$ 6.209.967	R\$ 13.422.860	R\$ 7.212.893
2028	R\$ 6.209.444	R\$ 15.237.741	R\$ 9.028.297
TOTAL	R\$ 31.074.826	R\$ 58.149.294	R\$ 27.074.468

Para a população adulta, o impacto orçamentário incremental no primeiro ano de incorporação do medicamento seria de R\$ 15 milhões a R\$ 80 milhões no quinto ano (Tabela 24).

Tabela 24. Impacto orçamentário incremental com a população adulta

	Cenário atual	Cenário projetado	Incremental
2024	R\$ 29.194.173	R\$ 44.768.335	R\$ 15.574.162
2025	R\$ 29.462.630	R\$ 60.896.451	R\$ 31.433.821

2026	R\$ 29.721.727	R\$ 77.284.119	R\$ 47.562.392
2027	R\$ 29.971.802	R\$ 93.913.976	R\$ 63.942.175
2028	R\$ 30.208.564	R\$ 110.756.734	R\$ 80.548.171
TOTAL	R\$ 148.558.895	R\$ 387.619.616	R\$ 239.060.721

8. Considerações finais

O angioedema hereditário é uma doença rara e grave causada por uma mutação no gene que codifica o inibidor da proteína plasmática C1 esterase (C1-INH). Devido aos baixos níveis de C1-INH funcional, os pacientes com AEH apresentam episódios intermitentes e imprevisíveis de inchaço (denominados crises de angioedema) que podem ser dolorosas, incapacitantes e potencialmente fatais. Os tratamentos para AEH são divididos em medicação sob demanda, fornecida no início dos sintomas de ataque agudo e terapia profilática administrada em intervalos regulares para prevenir os sintomas de ataque antes que eles ocorram. Devido à heterogeneidade da doença, a frequência e a gravidade das crises variam muito entre os pacientes com angioedema hereditário, mesmo entre os da mesma família.

Apesar da disponibilidade de novos agentes para tratamento profilático, o tratamento sob demanda pode continuar sendo uma opção apropriada e eficaz para muitos pacientes, dependendo da frequência e gravidade das crises.

O concentrado de C1-INH derivado de plasma autoadministrado é o tratamento de escolha para pacientes com AEH na maioria dos países desenvolvidos. No entanto, esta tecnologia não está atualmente disponível no SUS. O plasma fresco congelado (PFC) é o tratamento de escolha para cuidado de crises agudas com risco de asfixia em pacientes com AEH no SUS. Os efeitos colaterais associados ao uso de plasma incluem reações à infusão e anafilaxia, risco de transmissão de infecções virais como hepatite B, hepatite C e HIV. No cenário agudo, a reposição intravenosa (IV) de C1-INH pode ser usada para tratar crises assim que os sintomas são reconhecidos. O C1-INH é geralmente seguro e bem tolerado e tem um excelente registro de segurança por mais de 25 anos de uso clínico.

Na análise de custo-efetividade, considerando a mediana de peso da população total, o custo incremental com o uso do Berinert® foi de R\$ 3.440,02, com uma efetividade incremental de 0,13 QALY, obtendo uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 32.267,31. Para a população pediátrica/adolescentes e adultos o RCEI foi de R\$ 19.657,54 e R\$ 37.890,62, respectivamente.

Na análise de impacto orçamentário, para a população total o impacto orçamentário incremental no primeiro ano de incorporação do medicamento seria cerca de R\$ 17,3 milhões a R\$ 89,9 milhões no quinto ano, com um impacto incremental em 5 anos de R\$ 266.135.188. Para a população pediátrica e adolescente o impacto incremental em 5 anos foi de R\$ 27.074.468 e da população adulta: R\$ 239.060.721.

Neste contexto, o AEH representa um custo significativo para o sistema de saúde e para a qualidade de vida do paciente. Tratamentos oportunos e eficazes podem ajudar a reduzir o impacto desta doença. Os resultados do modelo econômico mostram que C1-INH derivado de plasma é custo-efetivo nas populações avaliadas.

9. REFERÊNCIAS

1. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* [Internet]. 2006 Mar [cited 2023 Jan 29];119(3):267–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490473/>
2. 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 2022 Dec 29];59(3):341–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijd.14676>
3. Zhang Y, Tortorici MA, Pawaskar Di, Pragst I, MacHnig T, Hutmacher M, et al. Exposure-Response Model of Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate to Estimate the Risk of Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Dec 29];7(3):158. Available from: <https://pmc/articles/PMC5869560/>
4. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 29];6(2):151–69. Available from: http://aaai-asbai.org.br/bjai/detalhe_artigo.asp?id=1259
5. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 - Parte 2: terapêutica. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 30];6(2):170–96. Available from: http://aaai-asbai.org.br/bjai/detalhe_artigo.asp?id=1260
6. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2019 15:1 [Internet]. 2019 Nov 25 [cited 2022 Dec 29];15(1):1–29. Available from: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-019-0376-8>
7. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun M v., Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. *Clinics* [Internet]. 2018 May 3 [cited 2022 Dec 29];73. Available from: <http://www.scielo.br/j/clin/a/TQhyBqQ3cGYRDpbfnrCM4p/?lang=en>
8. Jindal AK, Bishnoi A, Dogra S. Hereditary Angioedema: Diagnostic Algorithm and Current Treatment Concepts. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Jan 1];12(6):796. Available from: <https://pmc/articles/PMC8653746/>
9. Ghazi A, Andrew Grant J. Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. *Biologics* [Internet]. 2013 May 20 [cited 2023 Jan 1];7(1):103. Available from: <https://pmc/articles/PMC3647445/>
10. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Nov 1;41(6):S8–13.
11. 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.* 2022 Jul 1;10(7):1805–12.

12. Ministério da Saúde, Secretário de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 880, DE 12 DE JULHO DE 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH). [Internet]. 2016 [cited 2022 Dec 30]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2016/prt0880_12_07_2016.html
13. 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* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Dec 30];77(7):1961–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.15214>
14. Banerji A, Davis KH, Brown TM, Hollis K, Hunter SM, Long J, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020 Jun 1;124(6):600–7.
15. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Dec 29];16(1):1–13. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-01717-4>
16. 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* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Dec 30];9(1):132-150.e3. Available from: <http://www.jaci-inpractice.org/article/S2213219820308783/fulltext>
17. Henry Li H, Riedl M, Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2019 Apr 15 [cited 2023 Jan 1];56(2):207–18. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-018-8684-1>
18. Homas AT, Aytes W, Osen RSR, Rank MF. Treatment of Hereditary Angioedema with a Vapor-Heated C1 Inhibitor Concentrate. <https://doi.org/10.1056/NEJM199606203342503> [Internet]. 1996 Jun 20 [cited 2023 Jan 8];334(25):1630–4. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199606203342503>
19. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 1998 [cited 2023 Jan 8];38(6):540–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9661687/>
20. Frank MM. Hereditary angiodema: A current state-of-the-art review, VI: Novel therapies for hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2023 Jan 8];100(1 SUPPL. 2):S23–9. Available from: <http://www.annallergy.org/article/S1081120610605832/fulltext>
21. Firazyr | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2023 Jan 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/firazyr>
22. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
23. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–94.
24. Secretaria de Ciência T e IE em S (Brasil). CG de G do C. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014 [cited 2023 Jan 24];71–71. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf

25. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2023 Jan 4];124(4):801–8. Available from: <http://www.jacionline.org/article/S0091674909010859/fulltext>
26. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks – final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2023 Jan 4];66(12):1604–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2011.02702.x>
27. Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2023 Jan 4];24(1):54–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pai.12024>
28. Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Schneider L, Packer F, et al. Prospective Study of Rapid Relief Provided by C1 Esterase Inhibitor in Emergency Treatment of Acute Laryngeal Attacks in Hereditary Angioedema. *J Clin Immunol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2023 Jan 4];30(6):823. Available from: </pmc/articles/PMC2970824/>
29. Riedl MA, Bygum A, Lumry W, Magerl M, Bernstein JA, Busse P, et al. Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Sep;4(5):963–71.
30. Bork K, Steffensen I, Machnig T. Treatment with C1-esterase inhibitor concentrate in type I or II hereditary angioedema: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 2013 Jul;34(4):312–27.
31. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
32. 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* [Internet]. 2016 Sep 6 [cited 2023 Jan 23];10:1699–707. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=dppa20>
33. IBGE. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação [Internet]. População. 2019 [cited 2020 Apr 18]. Available from: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock&utm_campaign=novo_popclock
34. Costa EP da SR, Arrais A da R, Governo do Distrito Federal. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Brasília DBrasil, Governo do Distrito Federal. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Brasília DBrasil. Custos da doação de sangue e dos hemocomponentes de um hemocentro público brasileiro: do doador ao receptor. 2018 [cited 2023 Jan 31]; Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/39060>
35. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. IBGE | Censo 2021 | Expectativa de vida dos brasileiros aumenta para 76,3 anos em 2018 [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://censo2021.ibge.gov.br/2012-agencia-de-noticias/noticias/26103-expectativa-de-vida-dos-brasileiros-aumenta-para-76-3-anos-em-2018.html>
36. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002. [Internet]. Protocolos. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde., editor. Brasília; 2002. 20 p. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-retocolite-ulcerativa-livro-2002.pdf>

37. Bernstein JA, Tyson C, Relan A, Adams P, Magar R. Modeling cost-effectiveness of on-demand treatment for hereditary angioedema attacks. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2020 Feb;26(2):203-10.

ANEXO 1

Estudo	Motivo da exclusão
Krassilnikova S, Craig ET, Craig TJ. Summary of the international multicenter prospective angioedema C1-inhibitor trials 1 and 2 (IMPACT1 and 2). Expert review of clinical immunology. 2010 May 1;6(3):327-34	Estudo completo publicado posteriormente (IMPACT 2) e inclusão do estudo original IMPACT 1.
Riedl MA, Bygum A, Lumry W, Magerl M, Bernstein JA, Busse P, Craig T, Frank MM, Edelman J, Williams-Herman D, Feuersenger H. Safety and usage of C1-inhibitor in hereditary angioedema: Berinert registry data. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2016 Sep 1;4(5):963-71.	Estudo sem braço controle. No entanto foi citado como referência adicional.
Bork K, Steffensen I, Machnig T. Treatment with C1-esterase inhibitor concentrate in type I or II hereditary angioedema: a systematic literature review. In Allergy & Asthma Proceedings 2013 Jul 1 (Vol. 34, No. 4).	Revisão desatualizada.