

Parecer Técnico-Científico

Beriner[®] (inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano)
via subcutânea para a prevenção de rotina do angioedema
hereditário tipo I e II

ORIGIN
H E A L T H

CSL Behring

Projeto nº 2.10.1151
03 de outubro de 2024

Parecer Técnico-Científico

***BERINERT® (inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano)
via subcutânea para a prevenção de rotina do angioedema
hereditário tipo I e II***

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Berinert® (inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano) via subcutânea, conforme solicitação da CSL Behring, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Outubro de 2024.

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Berinert® (inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano) via subcutânea para a prevenção de rotina do angioedema hereditário tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol

ÓRGÃO FINANCIADOR: CSL Behring.

AUTORES: Ariane Lopes¹, Vanessa Gomes², Enzo Asano³, Laura Murta⁴.

REVISORES: Allan de Carvalho⁵

¹ Farmacêutica, analista de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health.

² Farmacêutica, gerente de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

³ Engenheiro de produção, consultor de Economic Modelling na ORIGIN Health;

⁴ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health;

⁵ Engenheiro, Diretor de Acesso ao Mercado CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda;

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: O AEH por deficiência da proteína inibidor de C1-esterase tipo I e II é uma doença genética rara e sem cura, que se caracteriza por edemas recorrentes em diversas regiões do corpo, afetando áreas como face, extremidades, genitais e trato gastrointestinal. Além disso, o acometimento da laringe é um evento potencialmente fatal pelo risco de asfixia. O manejo dos pacientes é realizado sob demanda, com manejo agudo das crises, e na prevenção das crises. No contexto do SUS, o PCDT de publicado em 2016 recomenda como tratamento para a prevenção das crises de angioedema o uso *off label* do medicamento danazol. A revisão do material (em análise após consulta pública) inclui apenas este mesmo medicamento para pacientes após a puberdade. Por ser um medicamento andrógeno, o uso prolongado do danazol pode gerar diversos efeitos colaterais inerentes a essa classe de medicamentos. Além disso, os pacientes em uso de danazol devem ser regularmente monitorados, pois há a possibilidade de desenvolvimento de adenoma hepático e hipertensão intracraniana benigna. Considerando o exposto, nota-se que os pacientes do SUS não possuem opções terapêuticas específicas para a prevenção das crises de angioedema, sendo fundamental a disponibilização de terapia específica, visando também melhora da segurança e qualidade de vida do paciente. A presente demanda já foi avaliada anteriormente pela CONITEC, e como forma de colaborar com o SUS e ampliar a gama de tratamentos ofertados a população, um novo preço para a incorporação foi proposto pela fabricante como os resultados que serão apresentados.

Título/pergunta: Berinert® SC (pdC1-INH) é eficaz, seguro e custo-efetivo como profilaxia de rotina de crises nos pacientes com angioedema hereditário tipo I e II ≥ 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes com ≥ 8 anos e adultos com AEH tipo I e II, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.

Tecnologia: Berinert® SC (pdC1-INH).

Comparadores: Atualmente, no PCDT do AEH-C1-INH publicado em 2016 (atualizado em 2024 e em análise após consulta pública), é recomendado o uso do medicamento danazol para a prevenção de longo prazo das crises de angioedema, contudo, seu uso é *off label*. Dessa forma, a presente análise também considerou o uso do placebo.

Local de utilização da tecnologia: De acordo com a versão CCDS_v3.0_V2 disponível no bulário ANVISA, o produto tem Uso Restrito a Hospitais, com alternativa de autoadministração domiciliar mediante treinamento para administração subcutânea em casa ou em outro local apropriado e que tenha demonstrado a capacidade de administrar infusões subcutâneas de forma independente.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): A agência de ATS da França aprovou o uso do medicamento Berinert® SC (pdC1-INH) para o tratamento preventivo das crises de AEH.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até junho de 2024 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar eficácia e segurança de Berinert® SC (pdC1-INH) em pacientes com ≥ 8 anos e adultos com AEH tipo I e II. Foram incluídos dez estudos, sendo um ECR de fase III (estudo COMPACT)

e três subanálises e um estudo de extensão do ECR (COMPACT OLE) e cinco subanálises. De acordo com os resultados, Berinert® SC (pdC1-INH) demonstrou ser uma terapia eficaz na prevenção das crises de angioedema, diminuindo o número e a gravidade das crises, com redução no uso de medicamentos de resgate. Além disso, apresentou perfil adequado de segurança e melhorou a QVRS dos pacientes.

Qualidade da evidência:

Número de crises de angioedema	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Gravidade das crises	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Uso de medicamentos de resgate	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas:

Foi desenvolvido um modelo de Markov para avaliar a incorporação de Berinert® SC (pdC1-INH) para o tratamento AEH tipo I e II crianças a partir de 8 anos e adultos. O modelo foi desenvolvido sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, sendo considerados os custos médicos diretos, como medicamentos, procedimentos, acompanhamento, manejo de eventos adversos e internações. Quando comparado ao placebo, o Berinert® SC (pdC1-INH) apresentou ganhos significativos em anos de vida ajustados a qualidade (13,82 versus 9,49 delta de AVAQ 4,33) e uma redução expressiva na ocorrência de crises (275 versus 2.133), gerando uma razão custo utilidade incremental (RCUI) de R\$ 5,4 milhões/AVAQ bem como uma razão custo efetividade incremental (RCEI) por crise evitada de R\$ 12 mil reais no cenário base. A razão RCEI por crise evitada nos cenários propostos variou entre R\$ 28 mil (Gestantes e Lactantes) e R\$ 11 mil (Crianças e Adolescentes) gastos esses diretamente comparáveis ao manejo de crises de AEH em hospitais no sistema de saúde do SUS. Os resultados das análises de sensibilidade corroboram com os achados na análise determinística. Desta forma, o estudo de avaliação econômica indicou que o Berinert® SC (pdC1-INH) como uma opção de tratamento. O impacto orçamentário da incorporação do Berinert® SC (pdC1-INH, estimou-se uma população elegível de 529 a 540 pacientes para os anos de 2025 a 2029. Quando comparado ao placebo (zero custo em 5 anos), o cenário base com 100% de difusão da tecnologia já no primeiro ano (de cinco anos) o incremento foi de R\$ 3,36 bilhões. Aplicando-se a difusão da tecnologia no primeiro ano de 50% até o quinto ano de 90% o incremento total em 5 anos foi de R\$ 2,36 bilhões comparado a zero custo no cenário atual. Os resultados das análises do impacto orçamentário dos cenários alternativo 1, 2 e 3 comparado a zero custo no cenário atual demonstraram que a depender da participação de mercado (difusão conforme acima) e subpopulação adotada o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 429,90 milhões (não respondem Danazol), R\$ 299,11 milhões (Crianças e Adolescentes), R\$ 640,90 milhões (Mulheres idade fértil) respectivamente.

Considerações finais: Diante dos resultados apresentados, o uso de Berinert® SC (pdC1-INH) se apresenta como uma opção eficaz, segura e custo-efetiva na redução de crises para pacientes com ≥ 8 anos e adultos com AEH tipo I e II no âmbito do SUS.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	6
Lista de siglas e abreviações.....	9
Lista de tabelas.....	11
Lista de figuras	13
1. Contexto	14
1.1 Objetivo do parecer	14
1.2 Identificação da proposta	14
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	14
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia	17
2.1 Visão geral da doença	17
2.2 Epidemiologia	17
2.3 Fisiopatologia	18
2.4 Manifestações.....	19
2.5 Diagnóstico	21
2.6 Classificação	23
2.7 Impacto da doença	23
2.8 Tratamento	27
2.9 Necessidades médicas não atendidas	29
3. Descrição da tecnologia proposta	31
3.1 Ficha Técnica.....	31
3.2 Mecanismo de ação	32
3.3 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	33
3.4 Posicionamento da tecnologia no cenário atual.....	33
4. Descrição das tecnologias alternativas	34
5. Evidências científicas.....	35
5.1 Questão do Estudo.....	35
5.1.1 Intervenção.....	35
5.1.2 População	35
5.1.3 Comparação.....	36

5.2	Estratégia de busca	36
5.2.1	Fontes de dados	36
5.2.2	Vocabulário controlado	36
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos	39
5.4	Seleção e extração	39
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	39
5.4.2	Qualidade da evidência	40
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	41
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	42
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	67
6.	Avaliação econômica.....	68
6.1	Introdução	68
6.2	Métodos.....	69
6.2.1	População alvo	69
6.2.2	Intervenção.....	69
6.2.3	Perspectiva	69
6.2.4	Comparadores	69
6.2.5	Horizonte temporal e duração do ciclo	69
6.2.6	Taxa de desconto.....	70
6.2.7	Desfechos considerados no modelo.....	70
6.2.8	Modelo econômico.....	70
6.2.9	Idade inicial no modelo	71
6.2.10	Dados antropométricos	71
6.2.11	Dados de eficácia	72
6.2.12	Duração da crise.....	73
6.2.13	Incidência de eventos adversos	74
6.2.14	Mortalidade.....	75
6.2.15	Dados de utilidade	75
6.2.16	Dados de custo.....	76
6.2.17	Análise de sensibilidade	78
6.2.18	Resultados.....	81
7.	Impacto orçamentário.....	89
7.1	Introdução	89
7.2	Métodos.....	89

7.2.1	Intervenção.....	89
7.2.2	Comparadores	90
7.2.3	Perspectiva	90
7.2.4	Horizonte temporal	90
7.2.5	Cenários avaliados.....	90
7.2.6	Posologia considerada.....	91
7.2.7	Dados de custo	91
7.2.8	População elegível.....	92
7.2.9	Market-share.....	94
7.3	Resultados.....	94
7.3.1	Impacto orçamentário – cenário base	94
7.3.2	Impacto orçamentário – Análise de cenários.....	95
8.	Considerações finais.....	96
9.	Referências bibliográficas	99
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – Berinert® SC.....		106
ANEXO 2. PREÇO - Berinert® SC		107
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS		108
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS		109
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS		111
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE		112
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE		114
ANEXO 8. MICROCUSTEIO		132

Lista de siglas e abreviações

AE	Angioedema
AEA	Angioedema adquirido
AEH	Angioedema hereditário
AEH-C1-INH	Angioedema com deficiência de inibidor de C1 esterase
AEH-nC1-INH	Angioedema com inibidor de C1 normal
AE-QoL	<i>Angioedema Quality of Life</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
C1- INH	Inibidor do C1-esterase
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire</i>
EVA	Escala visual analógica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSH	Hormônio folículo-estimulante
FXII	Fator de coagulação XII
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HAE-QoL	<i>Hereditary Angioedema Quality of Life</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring

HMWK	Pré-caliceína de alto peso molecular
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IgE	Imunoglobulina E
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LH	Hormônio luteinizante
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
pdC1-INH	Inibidor de C1 derivado do plasma
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
ROBINS-1	<i>Risk Of Bias in Non-randomised Studies - of Interventions</i>
SC	Subcutâneo
SF-12	<i>Short Form Survey-12</i>
SMC	<i>The Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TSQM	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>
IV	Intravenoso

Lista de tabelas

Tabela 1. Ficha técnica de Berinert® SC (pdC1-INH).	31
Tabela 2. Característica do medicamento recomendado	34
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.	35
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.	37
Tabela 5. Estratégias de busca.	38
Tabela 6. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo	40
Tabela 7. Estudos incluídos para análise.....	41
Tabela 8. Resumo dos artigos incluídos (Parte I).	43
Tabela 9. Resumo dos artigos incluídos (Parte II).	48
Tabela 10. Desfechos de segurança.	54
Tabela 11. Desfechos de segurança	61
Tabela 12. Classificação da qualidade da evidência.....	67
Tabela 13. Características do estudo desenvolvido.	68
Tabela 14. Dados antropométricos.....	72
Tabela 15. Número de crises por mês.....	72
Tabela 16. Probabilidade por tipo de crise.	73
Tabela 17. Eventos adversos considerados no modelo.	74
Tabela 18. Dados de utilidade.....	75
Tabela 19. Custos de profilaxia considerados por ciclo e por cenário do modelo.....	76
Tabela 20. Custo por manejo de crises.	76
Tabela 21. Custo de manejo dos eventos adversos.	77
Tabela 22. Parâmetros analisados na DSA.	78
Tabela 23. Parâmetros analisados na PSA.	79
Tabela 24. Resultado da análise de custo-utilidade – cenário base.	81
Tabela 25. Resultado da análise de custo-utilidade – cenário base após incorporação de Berinert® IV para o tratamento de crises.....	82
Tabela 26. Resultado da análise de custo-utilidade – cenário alternativo crianças/adolescentes.	83
Tabela 27. Resultado da análise de custo-utilidade – cenário alternativo crianças/adolescentes após incorporação de Berinert® IV para o tratamento de crises.....	84
Tabela 28. Resultado da análise de custo-utilidade – cenário alternativo gestante e lactantes.....	85

Tabela 29. Resultado da análise de custo-utilidade – cenário alternativo gestantes e lactantes após incorporação de Berinert® IV para o tratamento de crises.....	86
Tabela 30. Características da análise de impacto orçamentário.	89
Tabela 31. Custos considerados por cenário avaliado.	91
Tabela 32. Fluxo para definição da população elegível.	92
Tabela 33. População elegível por cenário considerada no impacto orçamentário.....	93
Tabela 34. Resultado da análise de impacto orçamentário – cenário base (R\$).	94
Tabela 35. Resultados do impacto orçamentário – análise de cenários.....	95

Lista de figuras

Figura 1. Papel do inibidor de C1 esterase no angioedema hereditário.....	19
Figura 2. Sintomas de angioedema hereditário.	20
Figura 3. Algoritmo do diagnóstico AEH.....	22
Figura 4. Impacto do AEH nas atividades diárias de acordo com a gravidade da dor da crises mais recentes.....	24
Figura 5. Ansiedade específica do AEH pela gravidade da dor da crise mais recente.	25
Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança	41
Figura 7. Crises de AEH de acordo com a gravidade.	54
Figura 8. Mudanças nos escores de QVRS em relação ao baseline.	58
Figura 9. Pacientes livres de crises.....	60
Figura 10. Uso de medicamento de resgate.	61
Figura 11. Proporção de pacientes com mudanças na QVRS em relação ao baseline.	66
Figura 12. Estrutura do modelo econômico.....	70
Figura 13. Diagrama de tornado – DSA.	86
Figura 14. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.	87
Figura 15. Avaliação do risco de viés do estudo COMPACT.....	110
Figura 16. Avaliação do risco de viés do estudo COMPACT OLE.....	110

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

Beriner[®] (inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano – pdC1-INH) via subcutânea (SC) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Angioedema hereditário tipo I e II

Prevenção de rotina do angioedema hereditário (AEH) tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade do Beriner[®] (pdC1-INH) SC na prevenção de rotina do AEH tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O AEH por deficiência da proteína inibidor de C1-esterase (AEH-C1-INH) tipo I e II é uma doença genética rara e sem cura, que se caracteriza por edemas recorrentes em diversas regiões do corpo, afetando áreas como face, extremidades, genitais e trato gastrointestinal. Além disso, o acometimento da laringe é um evento potencialmente fatal pelo risco de asfixia. Apesar de diversos gatilhos que desencadeiam as crises já serem conhecidos, a previsibilidade das crises

ainda não é totalmente elucidada. O manejo dos pacientes é realizado sob demanda, com manejo aguda das crises, e na prevenção das crises. (1,2)

Atualmente, no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do AEH-C1-INH publicado em 2016 (3) recomenda como tratamento para a prevenção das crises de angioedema o uso *off label* do medicamento danazol. A revisão do material (em análise após consulta pública) inclui apenas este mesmo medicamento para pacientes após a puberdade. (4) Por ser um medicamento andrógeno, o uso prolongado do danazol pode gerar diversos efeitos colaterais inerentes a essa classe de medicamentos, como mudança de voz, acne, aumento de pelos, irregularidade menstrual e acúmulo de gordura. Além disso, os pacientes em uso de danazol devem ser regularmente monitorados, pois há a possibilidade de desenvolvimento de adenoma hepático e hipertensão intracraniana benigna (pseudo-tumor cerebral) com o uso prolongado. De fato, o uso *off label* de um medicamento acarreta riscos significativos que não podem ser minimizados, incluindo a possibilidade de eventos adversos (EAs), especialmente os preveníveis. Nesse ponto cabe pontuar que por ser uma doença incurável, os pacientes deverão se submeter ao tratamento profilático por longos períodos, aumentando os riscos dos efeitos colaterais do tratamento. (3,5,6)

Além disso, a escolha da profilaxia em longo prazo deve considerar também as propriedades das terapias disponíveis com o objetivo reduzir a carga do tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. (7) Assim, destaca-se que terapias com via de administração SC podem oferecer vantagens em termos de maior conveniência para o paciente, uma vez que pela facilidade do uso permite a autoadministração. Fato que também pode reduzir o tempo gasto pelos profissionais de saúde. (8)

Considerando o exposto, aponta-se que os pacientes do SUS não possuem opções terapêuticas específicas para a prevenção das crises de angioedema, sendo fundamental a disponibilização de terapia específica, visando também diminuir risco de EAs e melhora da qualidade de vida do paciente.

Vale pontuar que a presente demanda já foi avaliada anteriormente pela CONITEC (9), entretanto essa demanda apresenta diferenças significativas frente a anterior. Como forma de colaborar com o SUS e ampliar a gama de tratamentos ofertados a população, um novo preço para a incorporação foi proposto pela fabricante. O novo preço proposto para incorporação de Berinert® (pdC1-INH) SC 2.000 UI é de R\$ 6.753,88 (ICMS + PIS / COFINS). Esse valor representa um desconto de 34,27% sob o PMVG 18% (R\$ 10.274,45) este preço já tem um desconto de

21,53% pelo CAP mandatório, ou seja um total de 48,42% sobre o Preço Fábrica (R\$ 13.093,48). Esse produto também possui imposto de PIS / COFINS que foi solicitado a isenção podendo chegar a R\$ 5.943,41 (ICMS somente 12% isenção impostos federais).

Além do preço proposto, a avaliação econômica apresentada neste PTC considerou não somente a probabilidade de crises, mas também a quantidade de crises que os pacientes apresentam ciclo após ciclo. Além disso, foram considerados novos valores de utilidade de forma a se adequar na nova proposta de modelo desenvolvido. Por fim, as análises econômicas de impacto orçamentário e custo efetividade desta demanda exploraram diversos cenários alternativos para tentar explorar ao máximo qual seria a melhor estratégia de incorporação para a tecnologia avaliada.

Com isso, o objetivo deste dossiê é fornecer as evidências de eficácia, segurança e custo-efetividade e impacto orçamentário para suportar a incorporação de Berinert® (pdC1-INH) como uma opção terapêutica para a prevenção de rotina do AEH tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos (incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol) no âmbito do SUS.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

Angioedema é um inchaço localizado e autolimitado do tecido submucoso e subcutâneo, resultante de um aumento temporário na permeabilidade dos vasos sanguíneos devido à liberação de mediadores vasoativos, ocorrendo, frequentemente, como parte dos sintomas da urticária acompanhado de pápulas. Quando o angioedema é recorrente e não está acompanhado de pápulas, se suspeita de AEH ou angioedema adquirido (AEA), sendo este último mais comum.(1,10)

O AEH pode ser dividido em dois tipos principais, o AEH quando há deficiência da proteína C1-INH (AEH-C1-INH) e AEH com C1-INH normal (AEH-nC1-INH). O AEH -C1-INH pode ainda ser ainda dividido em tipo I e II. O tipo I ocorre quando há deficiência nos níveis e na função da proteína C1-INH e representa 85% dos casos. O tipo II ocorre em 15% dos casos e se caracteriza por níveis normais, porém com disfunção da proteína C1-INH. (11–13) Tanto o tipo I quanto o tipo II são causados por mutações no gene que codifica o inibidor de C1-INH, o *SERPING1*. (14–16)

De origem genética autossômica dominante, o AEH é uma doença rara. Clinicamente se caracteriza por crises recorrentes de edema, que duram em torno de dois a cinco dias, envolvendo os tecidos subcutâneo e submucoso de diversos órgãos, principalmente os membros superiores e inferiores, abdome, face, vias respiratórias superiores e trato geniturinário. As crises de AEH são imprevisíveis e variam para cada paciente, geralmente são dolorosas ou desfigurantes, com risco de asfixia quando acometem as vias respiratórias superiores. (13,17–19)

2.2 Epidemiologia

Uma revisão sistemática avaliou a prevalência de AEH na Espanha, Noruega, Dinamarca, Suécia, Itália e Grécia. Estimou-se que a prevalência variou entre 1,1 e 1,6 casos por 100.000 habitantes, indicando que a epidemiologia da AEH é estável em todas as regiões geográficas analisadas. (20) Outras estimativas de prevalência da Noruega e Espanha indicam que a doença acomete 1,75

indivíduos em cada 100.000 habitantes e 1,09 indivíduos em cada 100.000 habitantes, respectivamente. (21,22)

As Diretrizes Brasileiras do Angioedema Hereditário de 2022 (23) reportaram uma média anual da prevalência do AEH-C1-INH de aproximadamente 1,5 por 100.000 habitantes, enquanto o AEH-nC1-INH foi mais raro, com estimativa de 1:400.000 indivíduos. No Brasil, dados do registro da Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (ABRANGHE) estimou 1.679 casos de AEH em 2020. Desses, 80% são casos de AEH-C1-INH, dos quais 96,6% são do tipo I e 3,8% são do tipo II. (24) Contudo, problemas como a demora no diagnóstico, possíveis erros de diagnóstico, além da falta de conhecimento sobre a doença podem subestimar as estimativas de prevalência. (11)

Uma revisão de dados do mundo real avaliou a mortalidade global por edema de laringe em pacientes com AEH. Mais de 50% dos pacientes enfrentam pelo menos um ataque laríngeo ao longo da vida. A obstrução das vias aéreas superiores, geralmente decorrente do edema laríngeo, é a principal causa de morte entre esses pacientes. As taxas de óbito por edema de laringe apresentaram uma média de um óbito a cada 20 pacientes. (25)

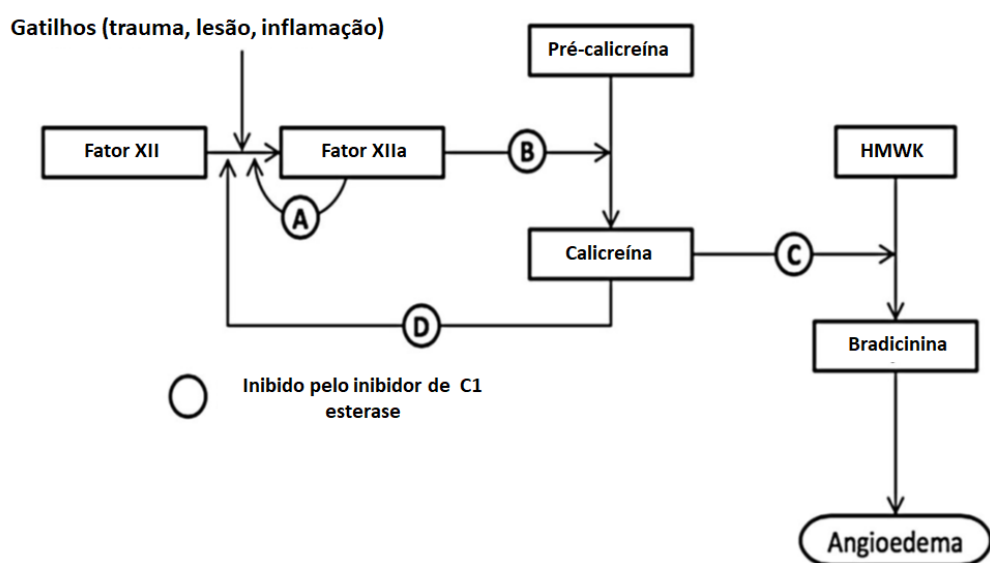
2.3 Fisiopatologia

O C1-INH é uma glicoproteína codificada pelo gene *SERPING1*, localizado no cromossomo 11, com mais de 700 mutações conhecidas no AEH. Variantes no gene *SERPING1* resultam na redução quantitativa da produção do C1-INH e na diminuição de sua atividade funcional, ocasionando o AEH-C1-INH. O C1-INH atua na inibição do sistema complemento, tanto nas vias clássicas como na das lectinas, além de participar da regulação dos sistemas de contato e calicreína/cinina, da coagulação e de fibrinólise. (23) Uma vez que a C1-INH se encontra disfuncional, ocorre o descontrole nos sistemas regulados pela proteína, levando ao aumento da permeabilidade vascular e ao desenvolvimento dos sintomas clássicos do edema, observados nas crises do AEH. Durante as crises também ocorre a liberação de componentes inflamatórios não alérgicos que não respondem ao tratamento com corticoides, anti-histamínicos ou epinefrina. Outro fato importante já conhecido é de que a deficiência de C1-INH leva a produção excessiva de bradicinina, um mediador de permeabilidade vascular. (11,23)

Um dos fatores gatilho para o evento agudo leva a ativação dos sistemas complemento, contato e/ou fibrinolítico, resultando em consumo do C1-INH pela formação de complexo com C1s, C1r,

MASPs, fator XIIa, calicreína, ativador do plasminogênio tecidual e/ou plasmina. Com a redução de C1- INH, há desregulação dos sistemas de contato e complemento. Enquanto no sistema complemento ocorre redução dos níveis de C2 e C4, no sistema de contato há produção de bradicinina, que ao interagir com receptor B2 de bradicinina das células endoteliais, medeia o aumento da permeabilidade vascular gerando o edema. (26–28). A Figura 1 apresenta o papel do C1- INH e como se dá o desenvolvimento das crises de angioedema.

Figura 1. Papel do inibidor de C1 esterase no angioedema hereditário



Fonte: Li, 2019. (29). HMWK: pré-caliceína de alto peso molecular. A: Através da inibição da atividade do fator XIIa, o C1- INH inibe a autoativação do fator XII; e B: previne a conversão de pré-caliceína em caliceína. C: ao inibir a formação de caliceína, há bloqueio na quebra de HMWK a bradicinina; e D: inibição do feedback de caliceína que leva a formação de fator XIIa adicional.

Além disso, a deficiência de C1-INH afeta também a autoativação do fator XII (FXII) em FXIIa, a conversão de pré-caliceína em caliceína, e a ativação do FXII pela caliceína, resultando na liberação descontrolada de bradicinina. (30,31)

2.4 Manifestações

Geralmente, as crises do AEH tipo I e II costumam iniciar na infância ou adolescência, entre os cinco e doze anos. (32) Durante a puberdade, muitos pacientes experimentaram uma mudança

no padrão das crises, com relatos de aumento na frequência e severidade dos episódios. Isso pode ser devido às mudanças hormonais que ocorreram nesse período, como quais influenciam os níveis de bradicinina e outros mediadores envolvidos. (33)

Os episódios de angioedema, manifestação física do aumento transitório da permeabilidade vascular e da vasodilatação, podem se manifestar em diversas áreas do corpo, que variam de acordo com a localização e gravidade. Os pacientes com AEH tipo I e II podem experimentar inchaço facial, edema de membros, dor abdominal intensa, e em casos mais graves, obstrução das vias aéreas superiores, representando uma emergência médica. (Figura 2). (14,26,34)

Figura 2. Sintomas de angioedema hereditário.



Fonte: Bowen, 2010; Bork, 2003. (35,36)

As crises de angioedema têm uma duração média de dois a cinco dias, mas podem variar de acordo com a gravidade e a localização do inchaço. (37) Dentre os locais afetados pelos episódios de angioedema, as partes do corpo mais frequentemente acometidas incluem a pele, onde se manifestam como inchaços dolorosos e desfigurantes, e o trato gastrointestinal, resultando em sintomas como dor abdominal intensa, náuseas, vômitos e diarreia. (35,38) Quando não tratado, o angioedema leva a importante morbidade, causada pelo desconforto, dor, por disfunção da área acometida e desfiguração (37)

Outra manifestação importante é o acometimento da laringe, sendo um evento potencialmente fatal, se não tratado, em decorrência da asfixia. Estima-se que aproximadamente 50% dos pacientes com AEH tipo I e II apresentam acometimento da laringe em algum momento da vida, sendo que este pode acontecer a qualquer momento. Também pode ocorrer o edema em regiões acima da laringe que impedem a passagem de ar, como a base da língua e a orofaringe. O acometimento das vias aéreas superiores ocorre com maior frequência entre os 11 e 45 anos de idade, sendo raro antes do terceiro ano de vida. (23,26,37)

Os principais gatilhos dos episódios agudos de angioedema são: gravidez, ovulação, menstruação, exposição a medicamentos contendo estrogênio, infecções, traumas mecânicos, variações emocionais, esforço físico, fadiga, estresse mental, mudanças meteorológicas, e intervenções médicas ou cirúrgicas. (15,16,39)

2.5 Diagnóstico

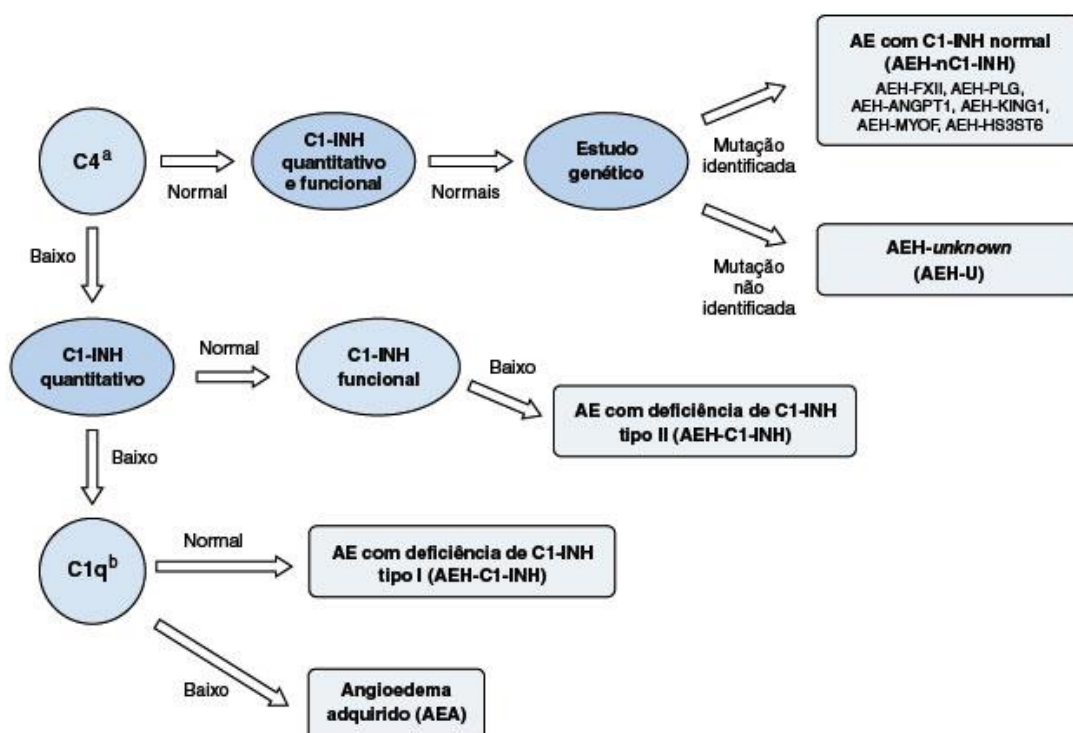
O PCDT do AEH-C1-INH, publicado em 2016, indica que o diagnóstico do AEH tipo I e II é obtido pela presença dos seguintes critérios: (1) anamnese, exame físico e quadro clínico compatível com AEH; e (2) evidência bioquímica [constatação laboratorial de ausência ou redução (<50%) ou de defeito funcional da C1-INH (função <50%); de redução do complemento hemolítico total (CH50); e de diminuição da fração C4 do complemento]. Deve-se ressaltar que C4 e CH50 podem encontrar-se normais fora das crises; ou (3) evidência genética (presença de mutação patogênica em *SERPING1*) da doença. (3) Com o objetivo de uniformizar o diagnóstico de AEH, a atualização do PCDT (em análise após consulta pública) aponta os critérios que têm sido propostos, incluindo ainda critérios de suporte (forte indício da doença, sem serem necessários para o diagnóstico), são eles: (4)

- História de angioedema recorrente na ausência de urticas, sem uso de medicamentos que possam desencadear angioedema (REQUERIDO);
- C1-INH antigênico ou funcional reduzidos (menor que 50% do valor de referência considerado normal) (REQUERIDO);
- Níveis de C4 reduzidos (valores basais ou dosados durante crise de angioedema) (REQUERIDO);
- Detecção de uma variante patogênica no gene *SERPING1*; História familiar de angioedema recorrente; Aparecimento dos sintomas antes dos 40 anos de idade (SUPORTE).

O consenso brasileiro para o diagnóstico, manejo e tratamento da AEH, publicado em 2022, destaca que o diagnóstico AEH-C1-INH começa com a suspeita clínica baseada em sintomas característicos ou histórico familiar (Figura 3). A triagem inicial inclui a dosagem do nível sérico de C4, que geralmente está diminuído nos tipos I e II de AEH-C1-INH, embora possa ser normal em alguns casos. A deficiência ou disfunção C1-INH resulta em estabilização reduzida do complexo C1 e depleção de C4. (2)

Durante crises, recomenda-se a dosagem de C4 se a história clínica for sugestiva e a análise da C1-INH não estiver disponível. A avaliação quantitativa da C1-INH pode ser feita por imunodifusão radial, turbidimetria ou nefelometria, enquanto a avaliação funcional é realizada por ensaio cromogênico. No AEH-C1-INH tipo I, 85% dos pacientes apresentam níveis quantitativos de C1-INH abaixo de 50% da normalidade. No tipo II, o C1-INH quantitativo é normal ou elevado, mas sua atividade funcional é reduzida, afetando cerca de 15% dos pacientes. A coleta e manipulação das amostras apresentam desafios, pois os componentes do complemento podem se degradar ou ser consumidos facilmente, sendo necessário realizar pelo menos duas dosagens em dias diferentes para evitar falsos positivos. (2)

Figura 3. Algoritmo do diagnóstico AEH.



Fonte: Campos, 2022.(2) ^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.

2.6 Classificação

O AEH-C1-INH pode ser classificado em dois tipos, dependendo da disfunção do C1-INH. Assim, pode ser dividido em AEH-C1-INH Tipo I que representa cerca de 85% dos casos, a mutação no gene *SERPING1* leva a uma produção reduzida do C1-INH, ou seja, os níveis de C1-INH e sua atividade são baixos. Já no AEH-C1-INH Tipo II, que representa cerca de 15% dos casos, a mutação no gene *SERPING1* resulta em uma produção normal ou elevada de C1-INH, contudo a proteína é disfuncional, com baixa atividade. (19,40,41)

2.7 Impacto da doença

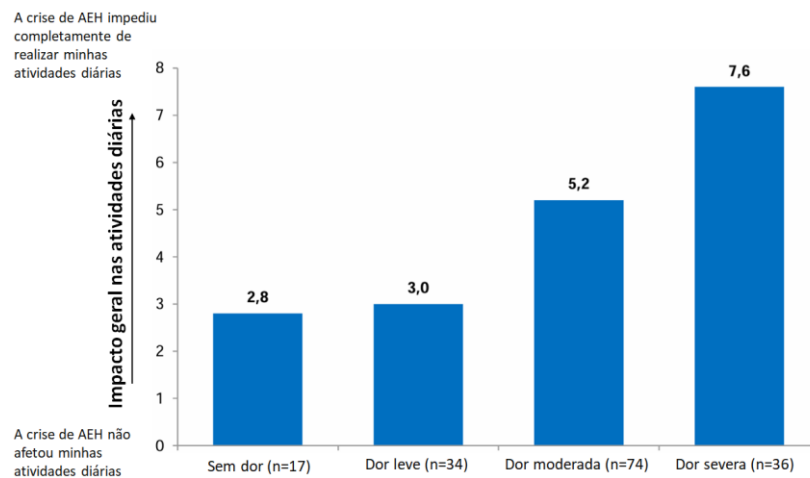
AEH-C1-INH tipo I e II é uma doença genética rara que tem um impacto significativo na vida dos pacientes, afetando a saúde física e emocional, impactando diretamente a qualidade de vida. (42,43)

Uma pesquisa realizada nos Estados Unidos em 2020 com 445 pacientes com AEH, sendo 78,4% com diagnóstico de AEH-C1-INH Tipo I e 21,6% com AEH-C1-INH Tipo II, apontou que 49,9% e 24,0% dos pacientes apresentavam sintomas de ansiedade e depressão, respectivamente (com 7,6% e 3,4% relatando sintomas graves, respectivamente). Pacientes sem crises apresentaram níveis mais baixos de ansiedade e depressão, enquanto os pacientes que relataram ≥ 13 crises tiveram escores mais altos, indicando maior gravidade dos sintomas. (44)

Um estudo realizado na Europa em 2014 com 186 pacientes com AEH-C1-INH tipo I e II, mostrou que o AEH limitava a capacidade dos pacientes de realizar atividades diárias, tanto durante quanto entre as crises. O impacto da doença na capacidade de realizar atividades diárias aumentava com a gravidade da dor das crises (Figura 4). Os itens de ansiedade incluíam passar o AEH para seus filhos, crises futuras, viajar, ter sentimentos repentinos de pânico e ficar angustiado com as crises de angioedema. Os níveis de ansiedade geralmente aumentavam com a gravidade da dor das crises (p -valor $<0,05$ para cada item) (Figura 5). Além disso, uma

frequência de crises de angioedema de um a três crises por mês foi preditiva de maior ansiedade em comparação com quem teve menos de uma crise por mês ($p\text{-valor}=0,014$). Com base nos escores da Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar⁵, 38% e 14% dos pacientes tinham ansiedade e depressão clinicamente significativas, respectivamente. (45)

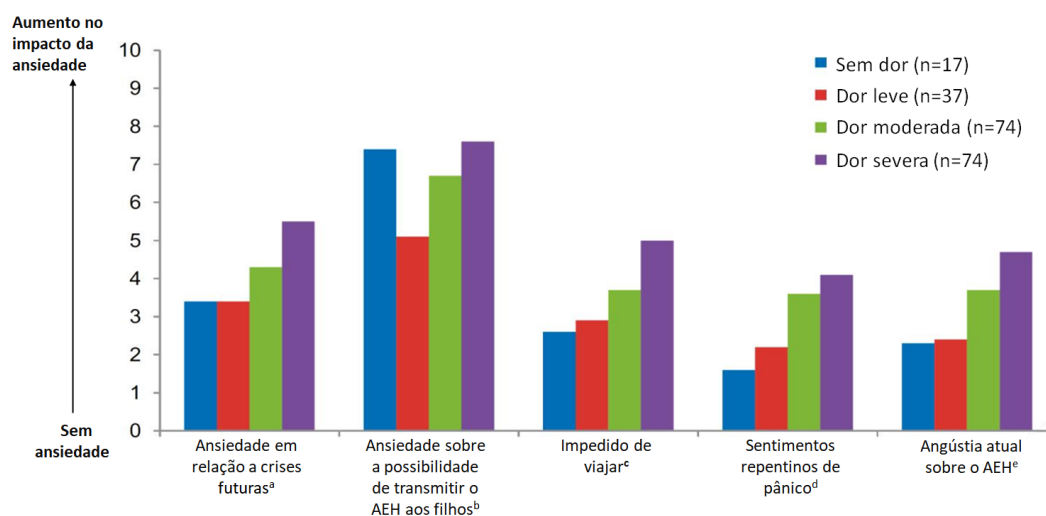
Figura 4. Impacto do AEH nas atividades diárias de acordo com a gravidade da dor da crises mais recentes.



Fonte: Caballero, 2014. (45) AEH: Angioedema Hereditário.

⁵ Este questionário mensura o nível de ansiedade e depressão, avaliando como o paciente tem se sentido na última semana. É composto por 14 perguntas, as perguntas pares classificam o nível de ansiedade e as ímpares depressão. As pontuações de cada pergunta variam de 0 a 3. Pontuações mais altas indica que provavelmente o paciente possui ansiedade ou depressão. (96)

Figura 5. Ansiedade específica do AEH pela gravidade da dor da crise mais recente.



Fonte: Caballero, 2014.(45) AEH = angioedema hereditário; ^a. Quão ansioso você está sobre ter uma crise no futuro? ^b. Quão ansioso você está sobre a possibilidade de transmitir AEH para seus filhos? ^c. Quanto o AEH te impede de ir de férias/viajar? ^d. Com que frequência você teve sentimentos súbitos de pânico sobre sintomas/ataques de AEH de 0–10. ^e. Quão angustiado você está com seus ataques/sintomas de AEH? reescalado de uma escala Likert de 5 pontos para uma escala de 0–10.

Um estudo brasileiro realizado em 2013, avaliou a qualidade de vida de pacientes diagnósticos com AEH e confirmação laboratorial de deficiência do C1-INH, por meio de um instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida (*Short Form Health Survey 36*⁶). Foram avaliados 35 pacientes, em 54% a doença estava bem controlada, enquanto 32% apresentavam sintomas leves e 14% apresentavam grau moderado de sintomas. A aplicação do questionário mostrou que a média de 90,4% dos pacientes tiveram pontuação abaixo de 70 e 9,6% tiveram pontuação igual ou superior a 70. Esses resultados apontam qualidade de vida prejudicada, sendo os domínios mais afetados aqueles relacionados à vitalidade e às características sociais. (46)

Além do impacto na qualidade de vida, o AEH também causa impacto econômico negativo, tanto para os sistemas de saúde quanto para a sociedade. Os pacientes em particular sofrem impacto na produtividade profissional e nas oportunidades de carreira. (47)

⁶ Questionário composto por 36 itens que englobam oito componentes (capacidade funcional, estado de saúde, dor, aspectos físicos, aspectos emocionais, aspectos sociais, vitalidade e saúde mental). Seu escore varia de zero a 100, com maiores valores indicando melhores estados de saúde. Ainda, o SF-36 possui duas medidas resumo, o componente físico e o componente mental. (97)

Um estudo realizado na Europa em 2014, avaliou 186 pacientes com AEH-C1-INH tipo I e II, e buscou analisar o impacto do AEH na produtividade dos pacientes. Da população total, 120 pacientes estavam empregados ou frequentavam a escola. O prejuízo na produtividade no trabalho/escola aumentou com a intensidade da dor da última crise (p-valor= 0,001). Um total de 72 pacientes forneceu dados de absenteísmo no trabalho/escola, destes, 56% relataram falta no trabalho/escola durante a última crise. A probabilidade de absenteísmo no trabalho/escola dos pacientes e cuidadores durante a última crise aumentou com a intensidade da dor. Pacientes com dor grave durante a última crise e seus cuidadores perderam mais tempo no trabalho/escola do que pacientes com dor leve ou moderada. (48)

Além disso, um estudo realizado em 2010, avaliou o impacto econômico das crises agudas de AEH e do tratamento a longo prazo. Os custos totais anuais por paciente foram estimados em 42.000 USD no geral, com custos de 14.000 USD para pacientes com crises leves, 27.000 USD para pacientes com crises moderadas e 96.000 USD para pacientes com crises graves. Os custos hospitalares representaram 67% dos custos médicos diretos. Os pacientes também relataram altas taxas de absenteísmo, perda de produtividade e perda de renda, com custos indiretos totalizando 16.000 USD anualmente. Quase todos os custos aumentaram com a gravidade da doença, embora a distribuição varie com a gravidade, os custos indiretos representaram 75% dos custos para pacientes com crises leves, enquanto os custos com unidade de emergência e hospital representaram 68% dos custos para pacientes com crises graves. (49) Um estudo mais recente, realizado em 2023 na Holanda, relatou que os custos totais do tratamento de AEH foi em média 22.764 EUR, predominantemente decorrentes de custos de medicamentos para AEH. Os custos totais mostraram variação substancial entre os pacientes. (50)

No Brasil, um estudo observacional longitudinal realizado com dados do ano de 2021, apontou que 46,7% dos pacientes com AEH-C1-INH enfrentaram dificuldades para obter os medicamentos necessários, tendo que financiar o tratamento por conta própria. Em média, os participantes gastaram 1.295,00 BRL nos seis meses anteriores ao início do estudo. Essa prática foi justificada pela ausência dos medicamentos no SUS ou pela dificuldade em adquiri-los. Além disso, 73,3% dos participantes tiveram que pagar por exames laboratoriais devido à fila de espera no sistema público, gerando um custo médio de 333,00 BRL. (51)

2.8 Tratamento

O tratamento do AEH envolve o manejo agudo das crises e o tratamento medicamentoso visando a profilaxia de curto ou longo prazo. Estratégias envolvendo a prevenção das crises são essenciais para reduzir a morbidade associada ao AEH. (23)

PDCT do AEH-C1-INH, (2016)

O PCDT do AEH-C1-INH, publicado em 2016, aborda a complexidade do tratamento do AEH-C1-INH, dividindo-o entre as abordagens, profilaxia e tratamento de crises. (52)

Para a profilaxia de crises (profilaxia de longo prazo) é recomendado o uso do medicamento andrógeno atenuado danazol. A dose na profilaxia de rotina deve ser 200 mg, por via oral, divididos em duas administrações diárias, durante o primeiro mês. Após o primeiro mês, a dose deve ser ajustada conforme resposta clínica e laboratorial. A dose máxima diária de 600 mg para profilaxia a longo prazo deve ser considerada somente em casos especiais (AEH não associado à deficiência de C1-INH e crianças de até 12 anos de idade). (52)

Destaca-se que o PCDT encontra-se atualmente em consulta pública após atualização (4), e inclui danazol como opção de profilaxia de longo prazo, inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano (por via intravenosa) para população adulta e pediátrica durante a crise e acetato de icatibanto para adultos (administração via subcutânea).

Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 – Parte 2

De acordo com as Diretrizes Brasileiras do AEH, publicada em 2022, o objetivo da profilaxia em longo prazo é melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a mortalidade, por meio da redução da frequência e da gravidade das crises. De acordo com a diretriz os medicamentos disponíveis para o tratamento de longo prazo do AEH-C1-INH são o pdC1-INH SC (preferencial) ou intravenoso (IV), ácido tranexânico, danazol e lanadelumabe. A escolha da estratégia profilática em longo prazo deve considerar critérios clínicos e laboratoriais, além das contraindicações para o uso de andrógenos atenuados (danazol). (53)

World Allergy Organization (WAO)/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Guideline for the Management of AEH- 2022

A diretriz da WAO/EAACI recomenda que a profilaxia de longo prazo deve ser considerada em todos os pacientes com AEH- C1-INH, levando em consideração os seguintes pontos: gravidade da doença, frequência das crises, qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) do paciente, disponibilidade de recursos e falha em alcançar controle adequado com terapia sob demanda. (1)

É recomendado como primeira linha de tratamento na profilaxia em longo prazo do AEH-C1-INH os medicamentos pdC1-INH SC ou IV, lanadelumabe SC e berotralstate via oral, onde a escolha do medicamento mais apropriado para cada paciente deve ser tomada por decisão compartilhada. O *guideline* pontua que, a administração SC de pdC1-INH se apresenta como uma via de administração mais conveniente, além disso, pode manter as concentrações plasmáticas da C1-INH constantes, permitindo a melhora e controle dos sintomas. Como segunda linha de tratamento é recomendado o uso de danazol, com ressalvas para os potenciais eventos adversos (EA) relacionados ao uso do medicamento, que além de serem numerosos acometem a maioria dos pacientes. (1)

The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline - 2019

O *guideline* recomenda o tratamento com pdC1-INH SC como primeira linha na profilaxia em longo prazo das crises de AEH-C1-INH tipo I e II, outra terapia recomendada em primeira linha é o lanadelumabe. O *guideline* sinaliza que a administração SC reduz a inconveniência associada à administração IV, além de evitar os riscos relacionados à infusão, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. (54)

US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema

O *guideline* aponta que o tratamento profilático de longo prazo deve ser estabelecido com base nas necessidades de cada pacientes, para tal, recomenda como primeira linha de tratamento dos pacientes com AEH-C1-INH o uso de pdC1-INH SC ou IV e o lanadelumabe. (55)

2.9 Necessidades médicas não atendidas

O AEH-C1-INH é uma condição genética rara, caracterizada por episódios recorrentes de edema, demanda uma atenção específica e cuidadosa. O tratamento tem dois focos, um é a reversão dos sintomas no momento das crises e o outro é o tratamento profilático que visa reduzir a frequência das crises. Alguns gatilhos já são conhecidos como desencadeadores das crises de angioedema e podem ser monitorados, contudo ainda há fatores desconhecidos que impedem a previsibilidade das crises, colocando o paciente em risco. Por esse motivo, a profilaxia de longo prazo é essencial para a redução da frequência e da gravidade das crises, melhorando o prognóstico do paciente e a qualidade de vida. (1,53)

Atualmente, no contexto do SUS, os pacientes se encontram desassistidos de um tratamento direcionado e regulado para sua condição clínica. Isto porque de acordo com o PCDT do AEH-C1-INH de 2016 (atualizado em 2024 e em análise após consulta pública), o único medicamento disponível para o tratamento da prevenção de crises de longo prazo no SUS é o uso *off label* do danazol. Contudo, o uso de danazol a longo prazo pode gerar diversos eventos relacionado aos efeitos androgênicos inerentes ao medicamento, como acne e alterações na voz, além de alterações lipídicas, toxicidade hepática, mudanças metabólicas, efeitos sobre o sistema nervoso central, risco de tromboembolismo e supressão imunológica. (3) O uso de danazol requer monitorização constante, a ausência de um acompanhamento clínico e laboratorial regular aumenta o risco de complicações, ou seja, sem uma vigilância adequada, os pacientes ficam expostos a potenciais danos à saúde que poderiam ser evitados. (3,56)

De fato, institucionalizar o uso *off-label* acarreta riscos significativos que não podem ser minimizados, especialmente os preveníveis. A qualidade das evidências para uso *off-label* é limitada e um potencial problema para os pacientes, principalmente porque esses medicamentos não passaram pelos testes e avaliações necessários para aprovação oficial. A ausência de aprovação pelo órgão regulador significa que não existem doses seguras estabelecidas nem informações adequadas sobre contraindicações. Resultados negativos ou não significativos de eficácia não são publicados. (6)

Corroborando com esse fato, foi realizado um estudo nos Estados Unidos com 457 pacientes com AEH, desses, um subgrupo de 226 realizavam tratamento com andrógenos atenuados (classe farmacológica do danazol). Os resultados do subgrupo apontaram a ocorrência de EAs importantes, quase metade dos pacientes relataram insônia, agitação e aumento do crescimento capilar. Além disso, 59,7% apresentaram alteração do humor e 70% ganho de peso,

apenas 6,2% não relataram EAs. O uso de andrógenos atenuados esteve associado a piora na QVRS na comparação com a população geral do estudo, além disso esses pacientes apresentaram uma carga maior do tratamento com diminuição no comprometimento geral no trabalho e maior incidência de EAs em relação a população geral do estudo. (42)

Considerando o exposto, é fato que os pacientes no âmbito do SUS com AEH-C1-INH tipo I ou II não possuem opções terapêuticas específicas para a prevenção de rotina de crises, sendo subtratados com medicamento de uso *off label* que, conforme já mencionado, está relacionado com diversos problemas. É importante destacar ainda que o AEH-C1-INH tipo I ou II é uma doença que não tem cura e o paciente deverá se submeter ao tratamento por longos períodos. (53)

Cabe ainda dizer que a escolha da profilaxia em longo prazo deve considerar, além dos medicamentos disponíveis e dos perfis de risco-benefício, as propriedades das terapias disponíveis com o objetivo de melhorar os resultados, reduzir a carga do tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. (7) Terapias SCs podem oferecer vantagens em termos de maior conveniência para o paciente, uma vez que pela facilidade do uso permite a autoadministração. Fato que também pode reduzir o tempo gasto pelos profissionais de saúde. (8)

Neste contexto, Berinert® SC (pdC1-INH), uma glicoproteína plasmática apresenta-se como opção terapêutica na prevenção de rotina do AEH tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.

3. Descrição da tecnologia proposta

Beriner[®] SC (pdC1-INH) é uma glicoproteína plasmática (Tabela 1) (57) que recebeu registro inicial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2014. (58)

No cenário internacional, Beriner[®] SC (pdC1-INH) foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2009 e é indicado para o tratamento de crises agudas abdominais, faciais ou laríngeas de AEH em pacientes adultos e adolescentes. (59)

3.1 Ficha Técnica

Tabela 1. Ficha técnica de Beriner[®] SC (pdC1-INH).

Tipo:	Medicamento.
Tecnologia:	pdC1-INH
Nome comercial:	Beriner [®]
Apresentação:	Embalagem com 1 frasco-ampola com 2000 UI de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 4 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 agulha hipodérmica, 1 dispositivo de infusão subcutânea, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).
Detentor do registro:	CSL BEHRING Comércio e Produtos Farmacêuticos LTDA.
Fabricante:	CSL BEHRING.
Nº do registro:	101510125
Data de publicação do registro:	13/01/2014
Validade do registro	01/2029
Indicação aprovada na ANVISA:	Prevenção de rotina do AEH tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos.
Indicação proposta:	Prevenção de rotina do AEH tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos.
Posologia e forma de administração:	Deve ser administrado pelo paciente ou cuidador treinados em dose de 60 UI/kg por via SC duas vezes por semana.

Contraindicações:	Indivíduos que apresentaram reações de hipersensibilidade potencialmente fatais, incluindo anafilaxia, a preparações de pdC1-INH ou a qualquer um dos excipientes do produto.
Precauções:	Contém até 486 mg de sódio (aproximadamente 21 mmol) por 100 mL de solução, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes sob dieta de restrição de sódio. Reações de hipersensibilidade. Eventos tromboembólicos.
Riscos associados:	Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
EAs:	Reações no local da injeção, nasofaringite, hipersensibilidade e tontura.
Cuidados de armazenamento do medicamento:	<u>Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).</u> Manter o frasco dentro da embalagem externa a fim de proteger da luz. <u>O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado.</u> Do ponto de vista microbiológico, visto que Berinert® SC não contém conservantes, o produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja administrado imediatamente após reconstituição, o armazenamento não deve exceder 8 horas em temperatura ambiente. O produto reconstituído deve ser armazenado exclusivamente no frasco ampola.

Fonte: Anvisa, 2024; CSL Behring, 2021. (57,58) EA: evento adverso; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

3.2 Mecanismo de ação

Berinert® SC (pdC1-INH) pertence ao sistema inibidor de serino-proteases (serpinas) do plasma humano, assim 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. (57)

Além disso, o C1-INH representa o mais importante inibidor da ativação por contato da coagulação, inibindo o fator XIIa e seus fragmentos. Adicionalmente, além da alfa-2-macroglobulina, o C1-INH funciona como o principal inibidor da calicreína plasmática. O efeito terapêutico no AEH é produzido pela reposição da atividade deficiente do C1-INH. (57)

3.3 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

A agência de ATS da França, *Haute Autorité de Santé*, aprovou o uso do medicamento Berinert® SC (pdC1-INH) para o tratamento preventivo das crises de AEH. (60)

3.4 Posicionamento da tecnologia no cenário atual

O pdC1-INH é recomendado por *guidelines* internacionais como o *WAO/EAACI Guideline for the Management of AEH*, de 2022, (1) *The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline*, de 2019 (54) e o *US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema* (12), como primeira linha no tratamento dos pacientes com AEH-C1-INH. Além disso, também está indicado pelas Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário de 2022, como primeira linha, sendo preferencial a administração SC (2).

4. Descrição das tecnologias alternativas

De acordo com o PCDT do AEH-C1-INH publicado em 2016 (atualizado em 2024 e em análise após consulta pública), o tratamento para a prevenção de crises é realizado com o uso do andrógeno atenuado, danazol. (3) A utilização deste medicamento não está descrita na bula registrada na ANVISA, caracterizando-a como uso *off label*. (3,5)

As características principais do danazol estão descritas na tabela abaixo (Tabela 2).

Tabela 2. Característica do medicamento recomendado

Medicamento	Mecanismo de ação	Apresentação	EAs comuns	Contraindicação
Danazol	Inibição FSH e LH	Cápsula de 100 e 200 mg	Tontura; hipertensão intracraniana benigna; alteração de voz; náuseia; cefaleia; tremores musculares; aumento de apetite.	Gravidez, amamentação, insuficiência hepática, renal ou cardíaca graves; porfiria; tumor androgênio-dependente; sangramento vaginal anormal ainda não diagnosticado, trombose ativa ou doença tromboembólica, histórico de ambos; eventos e uso concomitante com sinvastatina.

Fonte: Elaboração própria. (56) FSH: hormônio folículo-estimulante; LH: hormônio luteinizante; EAs: eventos adversos.

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 3).

Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes a partir de 8 anos e adultos com AEH tipo I e II, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.
I - Intervenção	Beriner [®] SC (pdC1-INH) como prevenção de rotina.
C - Comparação	Sem restrição de comparador.
O - Desfechos	Eficácia: número das crises de angioedema, gravidade das crises, uso de medicamento de resgate. Segurança. Qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria. AEH: angioedema hereditário.

Pergunta: Beriner[®] SC (pdC1-INH) é eficaz e seguro como profilaxia de rotina de crises nos pacientes com angioedema hereditário tipo I e II?

5.1.1 Intervenção

Beriner[®] SC (pdC1-INH).

5.1.2 População

Pacientes a partir de 8 anos e adultos com AEH tipo I e II, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.

5.1.3 Comparação

Sem restrição de comparador.

Atualmente, no PCDT do AEH-C1-INH publicado em 2016 (atualizado em 2024 e em análise após consulta pública), é recomendado o uso do medicamento danazol para a prevenção de longo prazo das crises de angioedema, contudo, seu uso é *off label*. (3) Por esse motivo optou-se por não restringir os comparadores.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram o Berinert® SC (pdC1-INH) na prevenção de rotina do AEH I e II em pacientes adultos e pediátricos com idade ≥ 8 anos. As buscas eletrônicas foram realizadas até junho de 2024 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 4). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 5.

Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
PUBMED	((("Hereditary Angioedema Types I and II"[MeSH Terms] OR "Hereditary Angioedema Types I and II" OR "Hereditary Angioedema Type 1" OR "Hereditary Angioedema Type 2" OR "Deficiency of C1 Esterase Inhibitor" OR "Hereditary Angioedema Type I" OR "Hereditary Angioedema Type II"))	("Complement C1 Inhibitor Protein"[MeSH Terms] OR "Complement C1 Inhibitor Protein" OR "C1 Esterase Inhibitor" OR "Serpin Family G Member 1" OR "Esterase Inhibitor, C1" OR "C1-Inhibitor Protein" OR "berinert"))
LILACS	(("Angioedema Hereditário Tipos I e II" OR "Hereditary Angioedema Types I and II" OR "Angioedema Hereditario Tipos I y II"))	("Proteína Inibidora do Complemento C1" OR "Complement C1 Inhibitor Protein" OR "Proteína Inibidora del Complemento C1" OR "Berinert" OR "Haegarda"))
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Hereditary Angioedema Types I and II] explode all trees #2 "Hereditary Angioedema Type II" OR "Angioedema, Hereditary, Type II" OR "Angioedema, Hereditary, Types I and II" OR "C1 Esterase Inhibitor, Deficiency Of" OR "Deficiency of C1 Esterase Inhibitor" OR "Hereditary Angioedema Type 1" OR "Hereditary Angioedema Type I" OR "Angioedema, Hereditary, Type I" #3 #1 OR #2	#4 MeSH descriptor: [Complement C1 Inhibitor Protein] explode all trees #5 "C1 Esterase Inhibitor" OR "Complement C1-Inhibitor Protein" OR "SERPING1" OR "C1-Inhibitor Protein" OR "Esterase Inhibitor, C1" OR "C1 Inhibitor Protein" OR "Plasma Protease C1 Inhibitor" OR "C1 INH Protein" OR "G1, Serpin" OR "Serpin G1" OR "C1-INH Protein" OR "Serpin Family G Member 1" #6 #4 OR #5
EMBASE	('angioneurotic edema'/exp OR 'hereditary angioedema types i and ii' OR 'hereditary angioedemas' OR 'hereditary angioedema types i and ii')	('complement component c1s inhibitor'/exp OR 'berinert')

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Tabela 5. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Hereditary Angioedema Types I and II"[MeSH Terms] OR "Hereditary Angioedema Types I and II" OR "Hereditary Angioedema Type 1" OR "Hereditary Angioedema Type 2" OR "Deficiency of C1 Esterase Inhibitor" OR "Hereditary Angioedema Type I" OR "Hereditary Angioedema Type II") AND ("Complement C1 Inhibitor Protein"[MeSH Terms] OR "Complement C1 Inhibitor Protein" OR "C1 Esterase Inhibitor" OR "Serpín Family G Member 1" OR "Esterase Inhibitor, C1" OR "C1-Inhibitor Protein" OR "berinert"))

Resultados: 221 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Angioedema Hereditário Tipos I e II" OR "Hereditary Angioedema Types I and II" OR "Angioedema Hereditário Tipos I y II") AND ("Proteína Inibidora do Complemento C1" OR "Complement C1 Inhibitor Protein" OR "Proteína Inibidora del Complemento C1" OR "Berinert" OR "Haegarda"))

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Hereditary Angioedema Types I and II] explode all trees

#2 "Hereditary Angioedema Type II" OR "Angioedema, Hereditary, Type II" OR "Angioedema, Hereditary, Types I and II" OR "C1 Esterase Inhibitor, Deficiency Of" OR "Deficiency of C1 Esterase Inhibitor" OR "Hereditary Angioedema Type 1" OR "Hereditary Angioedema Type I" OR "Angioedema, Hereditary, Type I"

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Complement C1 Inhibitor Protein] explode all trees

#5 "C1 Esterase Inhibitor" OR "Complement C1-Inhibitor Protein" OR "SERPING1" OR "C1-Inhibitor Protein" OR "Esterase Inhibitor, C1" OR "C1 Inhibitor Protein" OR "Plasma Protease C1 Inhibitor" OR "C1 INH Protein" OR "G1, Serpin" OR "Serpín G1" OR "C1-INH Protein" OR "Serpín Family G Member 1"

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ **BUSCA SIMPLES**

('angioneurotic edema'/exp OR 'hereditary angioedema types i and ii' OR 'hereditary angioedemas' OR 'hereditary angioedema types i and ii') AND ('complement component c1s inhibitor'/exp OR 'berinert')

Resultados: 3.871 títulos.

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ECRs de fase III;
- Com pacientes a partir de 8 anos e adultos com AEH tipo I e II, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol, em uso de Berinert® SC (pdC1-INH) para prevenção de rotina das crises de angioedema.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais, relatos e séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de fase I e II e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esses dados e o resumo dos resultados estão na Tabela 8 e Tabela 9. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (61), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o

questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo.

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

Tabela 6. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (62)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)</i> (63)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (64) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)</i> (65)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (66)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (67)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (61), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

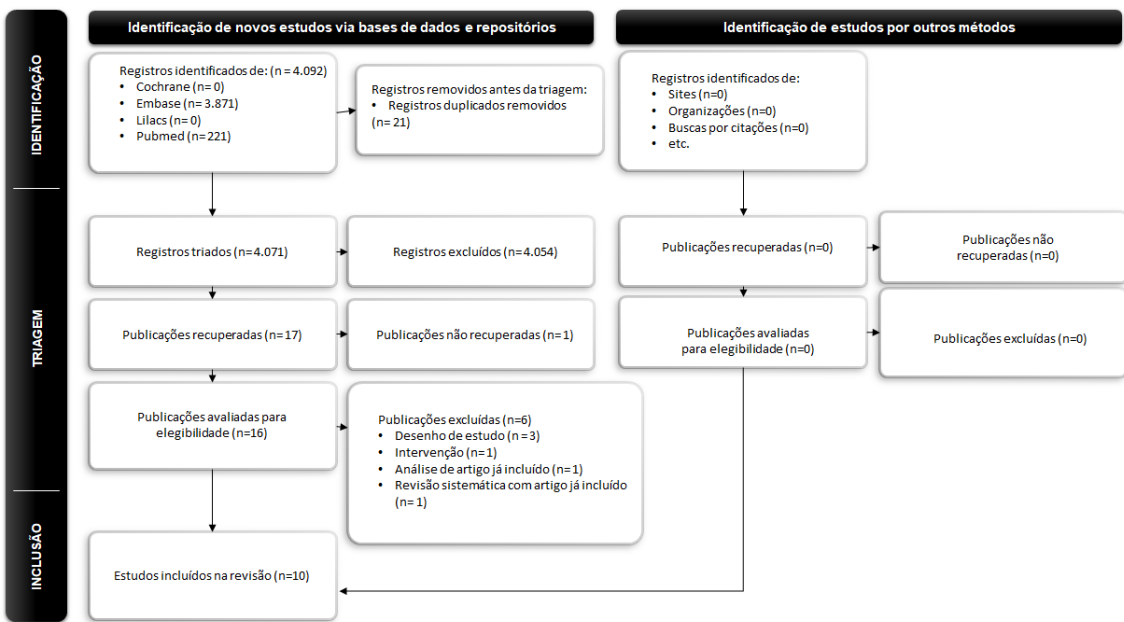
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 4.092 citações foram localizadas (incluindo as duplicatas). Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 16 citações para leitura na íntegra. Dessas, dez citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 6) (Tabela 7).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 7. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Longhurst <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2017	(68)
Lumry <i>et al.</i>	<i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i>	2018	(69)
Li <i>et al.</i>	<i>Allergy and Asthma Proceedings</i>	2018	(70)

Li et al.	<i>Allergy, Asthma & Clinical Immunology</i>	2019	(71)
Craig et al.	<i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i>	2019	(72)
Levy et al.	<i>Allergy, Asthma & Clinical Immunology</i>	2020	(73)
Levy D. et al.	<i>Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology</i>	2020	(74)
Bernstein et al.	<i>Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology</i>	2020	(75)
Lumry et al.	<i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>	2021	(76)
Craig et al.	<i>Allergy and Asthma Proceedings</i>	2022	(77)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos dez estudos, sendo um ECR de fase III (estudo COMPACT) com três subanálises e um estudo de extensão do ECR (COMPACT OLE) com cinco subanálises. O ECR avaliou o Berinert® SC (pdC1-INH) em comparação com placebo para a profilaxia de crises de pacientes com AEH tipo I ou II. Foram avaliados os desfechos de número e gravidade das crises de angioedema, uso de medicamentos de resgate, QVRS e desfechos de segurança. O estudo COMPACT OLE reportou resultados da avaliação de longo prazo do Berinert® SC (pdC1-INH).

As características dos estudos e os principais resultados são apresentados na Tabela 8 e Tabela 9.

Tabela 8. Resumo dos artigos incluídos (Parte I).

Autor, data	Longhurst, 2017 (68)	Li, 2019 (71)	Li, 2018 (70)	Lumry, 2018 (69)	Craig, 2019 (72)
Locais de condução do estudo	Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, Hungria, Israel, Itália, Reino Unido, Romênia e Tchêquia	Idem à Longhurst et al., 2017 (68)	Idem à Longhurst et al., 2017 (68)	Idem à Longhurst et al., 2017 (68)	Alemanha, Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, Hungria, Israel, Itália, Reino Unido, Romênia e Tchêquia
Fontes de Financiamento	CSL Behring	CSL Behring	-	CSL Behring	CSL Behring
Desenho	ECR de fase III, duplo cego – estudo COMPACT	Análise <i>post hoc</i> do estudo COMPACT (68)	Análise <i>post hoc</i> de segurança do estudo COMPACT (68)	Análise <i>post hoc</i> de QVRS do estudo COMPACT (68)	Estudo de extensão do COMPACT (68) – estudo COMPACT OLE, aberto
População	Pacientes com ≥ 12 anos com AEH tipo I ou II com $\geq$ quatro crises no período de dois a três meses anteriores ao estudo	Idem à Longhurst et al., 2017 (68)	Idem à Longhurst et al., 2017 (68)	Idem à Longhurst et al., 2017 (68)	Pacientes que completaram o estudo COMPACT ou <i>naïves</i> de tratamento com ≥ 6 anos de idade e AEH tipo I ou II com $\geq$ quatro crises no período de dois a três meses anteriores ao estudo
Intervenção e comparadores	C1-INH 60 UI SC (n=45) Placebo (n=45)	C1-INH 60 UI SC (n=45) Placebo (n=45)	C1-INH 60 UI SC (n=43) Placebo combinado (n=86)	C1-INH 60 UI SC (n=45) Placebo (n=45)	C1-INH 60 UI SC (n=63)

Desfechos principais

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Autor, data	Longhurst, 2017 (68)	Li, 2019 (71)	Li, 2018 (70)	Lumry, 2018 (69)	Craig, 2019 (72)
Número de crises	Taxa de crises, diferença média (IC 95%) – C1-INH <i>versus</i> placebo –3,51 (–4,21 a –2,81)	Proporção de pacientes sem crises, % - C1-INH: 40 - Placebo: 0	-	-	Média do número de crises por mês, DP 0,5 (0,9) Proporção de pacientes com redução para < 1 crise/mês, % 86 Redução média das crises em relação ao <i>baseline</i> (IC 95%) –6,8 (10,9 a 2,7)
Gravidade	Gravidade das crises, pontuação média (DP) - C1-INH: 1,64 (0,56) - Placebo: 1,94 (0,47)	-	-	-	-
Medicamento de resgate	Uso medicamentos de resgate por mês, média (IC 95%) - C1-INH: 0,32 (–0,33 a 0,97) - Placebo: 3,89 (3,23 a 4,55) Diferença média (IC 95%) – C1-INH <i>versus</i> placebo	Proporção de pacientes com crises e tratados com medicamento de resgate, % - C1-INH: 49,3 - Placebo: 75,8	-	-	Uso de medicamentos de resgate durante crises, % 61,7 Proporção de pacientes que usaram menos de um medicamento de resgate por ano, % 66,7

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Autor, data	Longhurst, 2017 (68)	Li, 2019 (71)	Li, 2018 (70)	Lumry, 2018 (69)	Craig, 2019 (72)
	–3,57 (–4,50 a –2,64; p-valor < 0,001)				
QVRS	-	-	-	EQ-5D, diferença média (IC 95%) – C1-INH versus placebo - EVA: 8,53 (4,10 a 12,97) - Status de saúde: 0,04 (0,01 a 0,08) HADS, diferença média (IC 95%) – C1-INH versus placebo - Ansiedade: –1,05 (–1,79 a –0,31) - Depressão: –0,55 (–1,11 a 0,01) WPAI, diferença média (IC 95%) – C1-INH versus placebo - Presenteísmo: –15,86 (–25,21 a –6,52) - Perda de produtividade: –19,97 (–30,84 a –9,10)	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Autor, data	Longhurst, 2017 (68)	Li, 2019 (71)	Li, 2018 (70)	Lumry, 2018 (69)	Craig, 2019 (72)
				- Prejuízo na atividade: -19,83 (-27,78 a -11,88) TSQM, diferença média (IC 95%) – C1-INH versus placebo - Eficácia: 37,07 (24,86 a 49,28) - Satisfação geral: 38,07 (28,08 a 48,06)	
Segurança	<u>EAs, n (%)</u> - Qualquer EA – C1-INH: 30 (70); Placebo: 57 (66) - EAs graves – C1-INH: 0; Placebo: 2 (2) - EAs que levaram à descontinuação – C1-INH: 2 (5); Placebo: 1 (1) <u>EAs não graves mais comuns que ocorreram em ≥5% dos pacientes, n (%)</u> - Reação no local da injeção – C1-INH: 15 (35); Placebo: 21 (24)	-	<u>Reação no local da injeção, n (%)</u> - Qualquer grau – C1-INH: 103 (35); Placebo: 212 (24) - Severo – C1-INH: 0; Placebo: 1 (1) <u>Reações no local da injeção mais comuns que ocorreram em ≥5% dos pacientes, n (%)</u> - Eritema – C1-INH: 20 (21); Placebo: 60 (14) - Dor – C1-INH: 19 (16); Placebo: 43 (11)	-	<u>EAs, n (%)</u> - Qualquer EA: 58 (83) - EAs graves: 5 (7) - EAs que levaram à descontinuação: 3 (4) - Qualquer EA relacionado ao tratamento: 32 (46) - Reação no local da injeção: 32 (46)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Autor, data	Longhurst, 2017 (68)	Li, 2019 (71)	Li, 2018 (70)	Lumry, 2018 (69)	Craig, 2019 (72)
	Nasofaringite – C1-INH: 8 (19); Placebo: 6 (7)				

Fonte: elaboração própria. EA: evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; SC: subcutâneo; IC: intervalo de confiança; DP: desvio padrão; C1-INH: inibidor de C1-esterase; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; EVA: escala visual analógica; EQ-5D-3L: *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; WPAI: *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*; TSQM: *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*.



CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Tabela 9. Resumo dos artigos incluídos (Parte II).

Autor, data	Craig, 2022 (77)	Levy, 2020 (73)	Levy D., 2020 (74)	Bernstein, 2020 (75)	Lumry, 2021 (76)
Locais de condução do estudo	Idem à Craig <i>et al.</i> , 2019 (72)	Idem à Craig <i>et al.</i> , 2019 (72)	Idem à Craig <i>et al.</i> , 2019 (72)	Idem à Craig <i>et al.</i> , 2019 (72)	Idem à Craig <i>et al.</i> , 2019 (72)
Fontes de financiamento	CSL Behring	CSL Behring	CSL Behring	CSL Behring	CSL Behring
Desenho	Análise <i>post hoc</i> da duração da resposta em longo prazo do estudo COMPACT OLE (72)	Análise <i>post hoc</i> de eficácia e segurança em mulheres, principalmente em mulheres em idade fértil, do estudo COMPACT OLE (72)	Análise <i>post hoc</i> de eficácia e segurança em crianças do estudo COMPACT OLE (72)	Análise <i>post hoc</i> de eficácia e segurança em pacientes com ≥ 65 anos do estudo COMPACT OLE (72)	Subanálise de QVRS do estudo COMPACT OLE (72)
População	Idem à Craig <i>et al.</i> , 2019 (72)	Mulheres em idade fértil (≥ 15 a ≤ 45 anos) incluídas no estudo COMPACT OLE (72), incluindo aquelas que engravidaram durante o período de avaliação	Pacientes do estudo COMPACT OLE (72) com ≤ 17 anos de idade	Pacientes do estudo COMPACT OLE (72) com ≥ 65 anos de idade	Idem à Craig <i>et al.</i> , 2019 (72)
Intervenção e comparadores	C1-INH 60 UI SC (N=63)	C1-INH 40 + 60 UI SC (N=42)	C1-INH 40 + 60 UI SC (N=10)	C1-INH 40 + 60 UI SC (N=10)	C1-INH 60 UI SC (N=63)
Número de crises	Mediana número de crises (IC 95%) - Por mês: 0,09 (0,0 a 4,0) - Por ano: 1,0 (0 a 48) Pacientes com < 1 crise por ano, % 49,2	Mediana número de crises por mês 0,16 Redução mediana das crises em relação ao <i>baseline</i>, % 95	Média número de crises por mês 0,11 Redução número de crises, % 76 a 100	Média número de crises por mês 0,86 Redução número de crises $\geq 50\%$, n 6 Pacientes com < 1 crise por mês, n	-

Autor, data	Craig, 2022 (77)	Levy, 2020 (73)	Levy D., 2020 (74)	Bernstein, 2020 (75)	Lumry, 2021 (76)
				6 Pacientes sem crises em um mês, n 3	
Gravidade	Gravidade das crises que não foram tratadas, % - Grave: 49 - Moderada: 39 - Leve: 12	-	Gravidade das crises (n=38) - Leve: 25 - Moderada: 9 - Grave: 4	-	-
Medicamento de resgate	Proporção de pacientes não usaram medicamento de resgate em nenhum momento, % 61,9 Número mediano de crises tratadas com medicamento de resgate por mês (IC 95%) 0,00 (0,00 a 3,87)	Média do uso de medicamentos de resgate (DP) 0,30 ± 0,76	Média do uso de medicamentos de resgate 0,09	-	-
QVRS	-	-	-	-	EQ-5D, variação média (IC 95%) em relação ao <i>baseline</i> - EVA: 7,45 (3,29 a 11,62) - Status de saúde: 0,07 (0,01 a 0,12) HADS, variação média (IC 95%) em relação ao <i>baseline</i>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Autor, data	Craig, 2022 (77)	Levy, 2020 (73)	Levy D., 2020 (74)	Bernstein, 2020 (75)	Lumry, 2021 (76)
					- Ansiedade: -1,23 (-2,08 a -0,38) - Depressão: -0,95 (-1,57 a -0,34) WPAI, variação média (IC 95%) em relação ao <i>baseline</i> - Presenteísmo: -23,33 (-34,86 a -11,81) - Perda de produtividade: -26,68 (-39,92 a -13,44) - Prejuízo na atividade: -16,14% (-26,36 a -5,91) TSQM, variação média (IC 95%) em relação ao <i>baseline</i> - Eficácia: 19,74 (7,94 a 31,54) - Satisfação geral: 18,93 (10,68 a 27,18) AE-QoL, variação média dos escores em relação ao <i>baseline</i> - Funcionalidade: 5,10 a 7,08 - Nutrição: 5,92 a 10,76 - Medos/vergonha e fadiga/humor: 15,36 a 26,11

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Autor, data	Craig, 2022 (77)	Levy, 2020 (73)	Levy D., 2020 (74)	Bernstein, 2020 (75)	Lumry, 2021 (76)
					HAE-QoL, variação média dos escores em relação ao baseline Global: 115,7 a 122,3
Segurança	EAs, n (%) - Qualquer EA: 58 (83) - EAs graves: 5 (7) - EAs que levaram à descontinuação: 3 (4)	Consistentes com a população geral	EAs que levaram à descontinuação zero	EAs que levaram à descontinuação zero	-

Fonte: elaboração própria. EA: evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; SC: subcutâneo; IC: intervalo de confiança; DP: desvio padrão; C1-INH: inibidor de C1-esterase; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; EVA: escala visual analógica; EQ-5D-3L: *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; WPAI: *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*; TSQM: *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*; AE-QoL: *Angioedema Quality of Life*; HAE-QoL: *The Hereditary Angioedema Quality of Life*.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Longhurst, 2017 (NCT01912456 - estudo COMPACT)

Longhurst *et al.*, 2017 (68) conduziram um ECR de fase III, duplo cego, multicêntrico e *crossover*, com o objetivo de avaliar a eficácia do pdC1-INH SC duas vezes na semana comparado com placebo na redução da frequência das crises de AEH nos pacientes com crises frequentes.

Foram elegíveis pacientes ≥ 12 anos com diagnóstico clínico e laboratorial de AEH tipo I e II (atividade inibidora funcional de C1 $< 50\%$ e nível de antígeno C4 abaixo no nível normal). Os pacientes deveriam ter apresentado quatro ou mais crises que tenha exigido tratamento imediato ou atenção médica ou causaram comprometimento funcional clinicamente significativo durante um período de dois meses ou três meses anteriores a triagem. Durante o estudo foram incluídos pacientes que estavam em profilaxia com medicamentos orais das crises de AEH, caso tivessem recebido uma dose estável por três meses antes da triagem e planejassem continuar durante todo o ensaio. Pacientes que tivessem recebido um inibidor intravenoso de C1 para profilaxia de rotina nos três meses anteriores a triagem foram excluídos.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1:1:1 por meio de um sistema interativo de voz, após a triagem os pacientes passaram por um período de *run in* de oito semanas. Um grupo recebeu pdC1-INH SC 40 UI/Kg durante o primeiro período de tratamento de 16 semanas, seguidos de placebo no segundo período de tratamento de 16 semanas, outro grupo recebeu primeiro placebo e depois pdC1-INH SC 40 UI/Kg. O terceiro grupo recebeu no primeiro período de tratamento pdC1-INH SC 60 UI/Kg, seguido de placebo, e, no segundo período placebo seguido de pdC1-INH SC 60 UI/Kg, o quarto grupo fez o tratamento inverso. As avaliações foram realizadas agrupando os pacientes que fizeram uso do pdC1-INH SC 40 UI/Kg e 60 UI/Kg comparando com o seu grupo placebo correspondente. Os pacientes que tiveram ≥ 12 crises de AEH num período consecutivo de quatro semanas (excluindo as primeiras quatro semanas de cada período de tratamento) poderiam prosseguir para o próximo período de tratamento, de pdC1-INH SC ou placebo foram administrados duas vezes por semana de forma cruzada duplo cego durante cada período de tratamento. Os pacientes foram treinados para administrar as injeções em casa.

O desfecho primário foi o número de crises de AEH. Os desfechos secundários incluíram número de vezes que medicamentos de resgate foram utilizados, gravidade das crises, além dos desfechos de segurança.

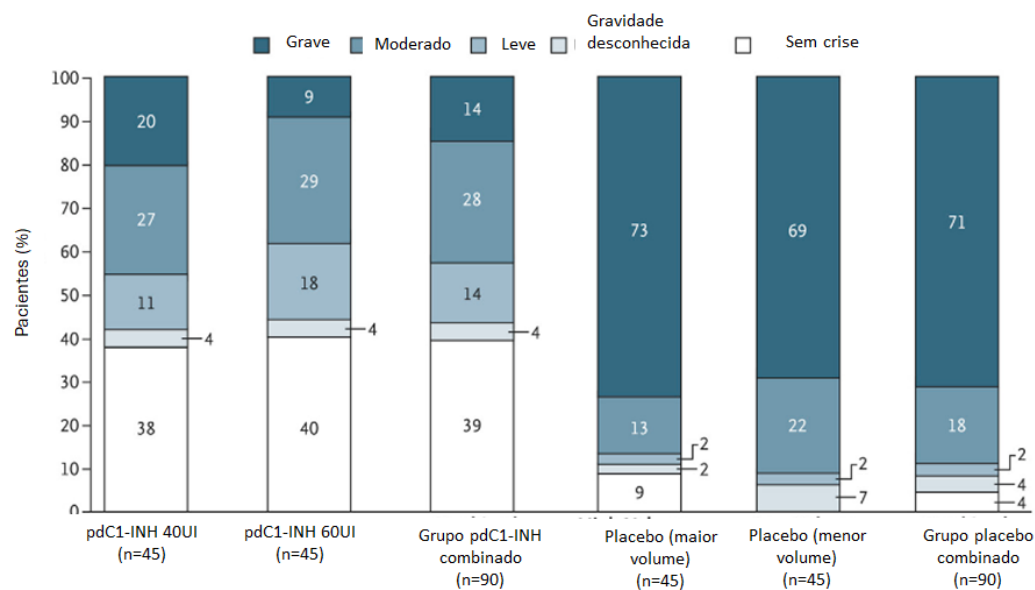
Foram incluídos 90 pacientes de 38 centros, sendo 45 no grupo do pdC1-INH SC 40 UI/Kg e 45 no grupo do pdC1-INH SC 60 UI/Kg. As características do *baseline* foram semelhantes entre os grupos. Observou-se que 42% da população do estudo fez uso de profilaxia para surtos de AEH em três meses antes do *screening*, sendo 26% com inibidor de C1 derivado do plasma e 21% com profilaxia oral (18% danazol).

No desfecho primário, a taxa de crises dos pacientes que receberam PdC1-INH foi significativamente inferior a taxa de crise dos pacientes que receberam placebo. A diferença média, em comparação com o placebo, foi de -2,42 crises por mês (intervalo de confiança [IC] 95%: -3,38 a -1,46) com 40 UI e -3,51 crises por mês (IC 95%: -4,21 a -2,81) com 60 UI (p-valor <0,001 para ambas as comparações).

A gravidade média das crises foi menor nos pacientes que receberam pdC1-INH na comparação com os pacientes que receberam placebo. Dos pacientes que receberam PdC1-INH, 13 tiveram um total de 52 crises, já 64 pacientes em uso do placebo apresentaram 252 crises (Figura 7).

Em ambas as doses de pdC1-INH o número médio de medicamentos de resgate utilizados foi reduzido de forma significativa. A média de uso de medicamentos de resgate por mês no grupo pdC1-INH 40 UI foi de 1,13 (IC 95%: -1,44 a 3,69) comparado com placebo que foi de 5,5 (IC 95%: 3,10 a 8,00), com diferença de -4,42 (IC 95%: 8,03 a 8,00; p-valor= 0,02). No grupo do pdC1-INH 60 UI, a média de uso de medicamentos de resgate por mês foi de 0,32 (IC 95%: -0,33 a 0,97) na comparação com o grupo placebo (3,89 [IC 95%: 3,23 a 4,55]) com diferença de -3,57 (IC 95%: -4,50 a -2,64; p-valor < 0,001).

Figura 7. Crises de AEH de acordo com a gravidade.



Fonte: Longhurst, 2017. (68) AEH: angioedema hereditário; pdC1-INH: inibidor de C1 esterase derivado do plasma.

Em relação aos desfechos de segurança, os EAs foram relatados por proporção semelhante de pacientes em todos os grupos do estudo. A maioria dos EAs relatados foram leves, acometendo 95% dos pacientes no grupo pdC1-INH 40 UI, 76% no grupo pdC1-INH 60 UI e 83% no grupo placebo combinado. Três EAs levaram a descontinuação do tratamento, embolia pulmonar em um paciente que recebeu placebo, urticária em um paciente que recebeu a dose de pdC1-INH 60 UI e um aumento nos níveis de aminotransferase hepática em um paciente que recebeu a dose de pdC1-INH 60 UI. A maioria dos EAs reportados foram no local da injeção, que ocorreram em 31% dos pacientes em uso do pdC1-INH e em 24% dos pacientes no placebo. Além disso, não foram observadas reações anafiláticas ou anticorpos inibitórios anti-inibidores de C1. Os EAs reportado por cada grupo estão descritos na Tabela 10.

Tabela 10. Desfechos de segurança.

n (%)	pdC1-INH por doses		pdC1-INH total (n=86)	Placebo (n=86)
	40 UI (n=43)	60 UI (n=43)		
Qualquer EA	29 (67)	30 (70)	59 (69)	57 (66)
Qualquer EA relacionado†	14 (33)	15 (35)	29 (34)	22 (26)
Qualquer EA grave	1 (2)	0	1 (1)	2 (2)

Qualquer EA grave relacionado†	0	0	0	1 (1)
EAs que levaram à descontinuação	0	2 (5)	2 (2)	1 (1)
EAs não graves que ocorreram em ≥5% dos pacientes				
Reação no local da injeção‡	12 (28)	15 (35)	27 (31)	21 (24)
Nasofaringite	1 (2)	8 (19)	9 (11)	6 (7)
Infecção do trato respiratório superior	3 (7)	3 (7)	6 (7)	6 (7)
Hipersensibilidade§	2 (5)	3 (7)	5 (6)	1 (1)
Tontura	4 (9)	0	4 (5)	1 (1)
Fadiga	1 (2)	1 (2)	2 (2)	6 (7)
Dor nas costas	1 (2)	1 (2)	2 (2)	5 (6)

Fonte: Longhurst, 2017. (68) EA: evento adverso; pdC1-INH: inibidor de C1 esterase derivado do plasma. *A análise de segurança incluiu todos os pacientes da população com intenção de tratar que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo. Estão incluídos os EAs que tiveram início dentro de 24 horas após a administração e que foram acompanhados até serem resolvidos. †EAs relacionados foram EAs classificados pelo investigador como relacionados ao Berinert. ‡As reações no local da injeção incluíram hematomas, eritema, dor, inchaço, edema, hemorragia e endurecimento. §A hipersensibilidade incluiu prurido, erupção cutânea e urticária.

Os autores concluíram que o pdC1-INH reduziu significativamente a taxa de crises de AEH na comparação com placebo.

Li, 2019

Li *et al.*, 2019 (71) conduziram uma análise *post hoc* do estudo COMPACT (68) para avaliar os efeitos do tratamento profilático do pdC1-INH em pacientes com AEH tipo I ou II.

Os principais desfechos avaliados nessa análise foram o número de crises que necessitaram de medicamentos de resgate e duração das crises.

Para essa análise foram avaliados os 90 pacientes do estudo COMPACT, 45 pacientes no grupo do pdC1-INH 40 UI/Kg/placebo e 45 no grupo do pdC1-INH 60 UI/Kg/placebo.

A duração das crises por pacientes foi numericamente menor para os pacientes em uso do pdC1-INH. A duração mediana das crises foi de 1,57 dias (IC 95%: 1,0 a 5,8) com a dose de pdC1-INH 40 UI/Kg e de 1,71 dias (IC 95%: 1,0 a 7,0) com o uso do placebo, com a dose de pdC1-INH 60 UI

a mediana das crises por paciente foi de 1,0 dia (IC 95%: 1,0 a 5,5) e de 1,45 (IC 95%: 1,0 a 4,0) com o uso do placebo.

A proporção de pacientes com crise de AEH e tratadas com medicamento de resgate foi menor para os pacientes em uso das duas doses do pdC1-INH, sendo de 68,3% no grupo em uso de pdC1-INH 40 UI/Kg e 83,7% com o placebo correspondente, e de 49,3% no grupo tratado com pdC1-INH 60 UI/Kg e de 75,8% com o placebo. A proporção de pacientes sem crise de angioedema foi maior numericamente para as duas doses do pdC1-INH, 37,8% e 8,9% com o uso de pdC1-INH 40 UI/Kg e o placebo, respectivamente, e de 40% e 0 para o uso de pdC1-INH 60 UI/Kg e o placebo, respectivamente.

Li, 2018

Li *et al.*, 2018 (70) conduziram uma análise *post hoc* do estudo COMPACT (68) para avaliar a incidência de EAs com as duas doses do pdC1-INH em pacientes com AEH tipo I ou II.

Os desfechos avaliados de segurança e tolerabilidade foram baseados nos EAs, que incluiu reações no local da injeção, EAs graves, tromboembolismo, reações anafiláticas, hipersensibilidade, sepse, bacteremia, além dos anticorpos inibidores de inibidor de C1 esterase.

Nesta análise foram avaliados os dados de 86 pacientes, sendo 43 no grupo que recebeu pdC1-INH 40 UI/Kg e placebo e 43 no grupo que recebeu pdC1-INH 60 UI/Kg e placebo.

As reações no local da injeção foram os EAs mais reportados, ocorrendo de forma similar entre os grupos e sem relação com dose do pdC1-INH. Foram reportados 274 reações no local da injeção em 28% dos pacientes que receberam a dose de 40 UI, 103 reações em 35% dos pacientes que receberam a dose de 60 UI e 212 reações em 24% dos pacientes no grupo placebo combinado.

Não foram reportados casos de anafilaxia. Reações de hipersensibilidade ocorreram em três pacientes em uso de pdC1-INH 60 UI/Kg (urticária, erupções cutâneas e tosse) e, em cinco pacientes em uso de pdC1-INH 40 UI/Kg (urticária, erupções cutâneas, prurido, alergia à cafeína, conjuntivite e urticária no local da injeção). Na análise de todos os pacientes durante o uso do placebo, os EAs incluíram erupções cutânea, bolhas, dispneia, asma, espirros, alergia sazonal, conjuntivite e eosinofilia.

Não foram relatados eventos trombóticos em uso de pdC1-INH. Um paciente repostou embolismo pulmonar durante o uso do placebo antes da administração de qualquer dose de pdC1-INH. Também não foram reportados eventos como sepse, bacteremia ou anticorpos inibidores de pdC1-INH, em nenhum dos grupos do estudo.

Lumry, 2018

Lumry *et al.*, 2018 (69) conduziram uma análise *post hoc* do estudo COMPACT (68) com o objetivo de avaliar a QVRS nos pacientes com AEH tipo I e II em uso de pdC1-INH em comparação com placebo.

Os desfechos de QVRS foram avaliados com ferramentas genéricas validadas. A saúde geral e o estado de saúde foram avaliados com o *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire* (EQ-5D-3L)⁷, ansiedade e depressão foram avaliadas com o *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)⁸, a produtividade no trabalho e o comprometimento da produtividade foram avaliados com o *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* (WPAI)⁹ e a satisfação com o tratamento utilizou o *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM)¹⁰.

Para essa análise foram incluídos os 90 pacientes do estudo COMPACT, 45 pacientes no grupo pdC1-INH 40 UI/Kg e placebo e 45 no grupo pdC1-INH 60 UI/Kg e placebo. A análise foi realizada na população geral do estudo (população agrupada).

⁷ Questionário genérico de QVRS que faz uma avaliação descritiva do status de saúde através de cinco dimensões funcionais (mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar, ansiedade/depressão) e de uma escala visual analógica (EVA) na qual o paciente define seu estado de saúde atual em uma escala de 100 (mais bem estado de saúde possível) a zero (pior estado de saúde imaginável). O escore de utilidade é derivado da avaliação das cinco dimensões, que possuem respostas de 1 a 3, baseadas na percepção dos pacientes de ausência de problemas (1), alguns problemas (2) ou problemas substanciais (3). Estas respostas são convertidas em um escore de utilidade que varia de 0 a 1. Uma variação ou diferença de sete pontos (na escala de 0 a 100) da EVA ou de 0,08 pontos (na escala de 0 a 1) do escore de utilidade são consideradas clinicamente importantes. (98)

⁸ A Escala HADS contém 14 questões de múltipla escolha, divididas em duas subescalas: uma para ansiedade e outra para depressão, com sete itens cada uma. A pontuação em cada subescala varia de zero a 21. As noções de depressão e ansiedade são tratadas separadamente, com o conceito de depressão focado na anedonia. A escala é projetada para detectar graus leves de transtornos afetivos em ambientes não psiquiátricos. Ela é breve e pode ser preenchida rapidamente. O paciente deve responder com base em como se sentiu durante a última semana. (99)

⁹ O questionário WPAI mede os efeitos da saúde geral e de sintomas específicos na produtividade no trabalho e nas atividades diárias. Este questionário pode identificar absenteísmo e presenteísmo. A perda de produtividade é, portanto, o comprometimento total no trabalho, resultante da soma de absenteísmo e presenteísmo. O WPAI é composto por seis questões, sendo as duas últimas questões avaliadas em uma escala de zero a 10, onde zero significa nenhum efeito no trabalho e 10 significa que os problemas de saúde impedem a pessoa de trabalhar. (100)

¹⁰ O TSQM é uma medida para avaliar a satisfação dos pacientes com a medicação, fornecendo escores em quatro domínios (eficácia, eventos adversos, conveniência e satisfação global), é composto por 14 questões e a pontuação de cada domínio se transforma em um escore composto que varia de zero a 100. (101)

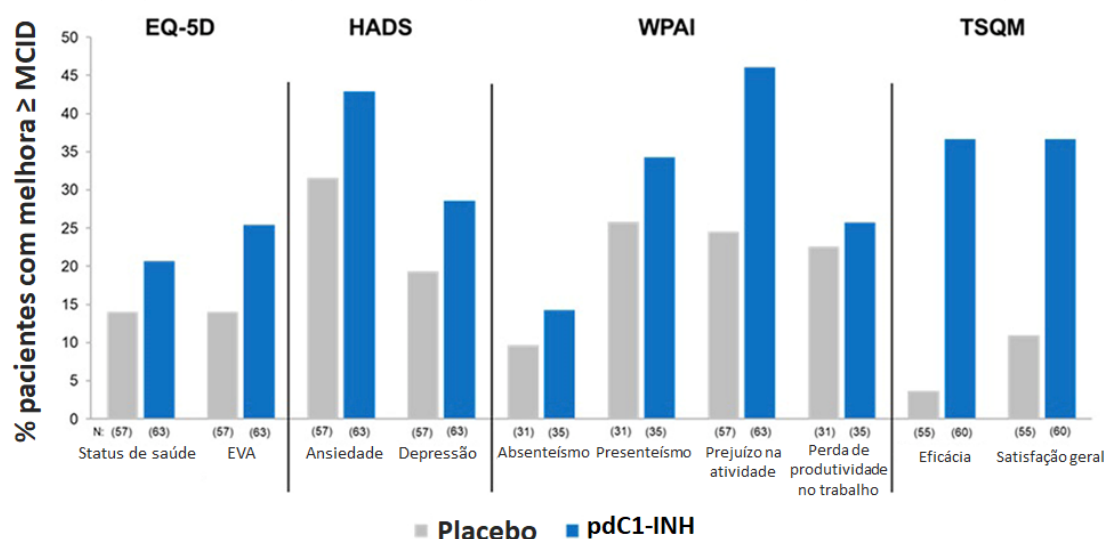
No EQ-5D VAS, as alterações na pontuação em relação ao *baseline* na semana 14 indicaram benefício do tratamento com pdC1-INH na comparação com os pacientes durante o uso do placebo (diferença média: 8,53 [IC 95%: 4,10 a 12,97]) (Figura 8).

Os escores do HADS para ansiedade e depressão no *baseline* estavam na faixa de normalidade (< 7), porém foi observado uma mudança no escore apontando benefício do tratamento com pdC1-INH na comparação com placebo (diferença média: -1,05 [IC 95%: -1,79 a -0,31]) (Figura 8).

Em relação ao WPAI, no *baseline* os escores apontaram prejuízo no domínio presenteísmo (comprometimento relacionado com a saúde na produtividade durante o trabalho), perda de produtividade no trabalho e prejuízo na atividade. Para cada uma destas avaliações, foi observado um benefício do tratamento com o pdC1-INH na comparação com placebo, na semana 14 (Figura 8).

Na semana 14, os escores médios do TSQM para os domínios de eficácia e satisfação geral pioraram em relação ao *baseline* nos pacientes em uso de placebo, porém aumentaram durante o tratamento com pdC1-INH em relação ao *baseline* e ao placebo (Figura 8).

Figura 8. Mudanças nos escores de QVRS em relação ao baseline.



Fonte: Lumry, 2018. (69) MCID: diferença mínima clinicamente importante; pdC1-INH: inibidor de C1 esterase derivado do plasma; EVA: escala visual analógica; EQ-5D-3L: *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; WPAI: *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*; TSQM: *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*.

Craig, 2019 - (NCT02316353 - estudo COMPACT OLE)

Craig *et al.*, 2019 (72) conduziram a extensão aberta e de longo prazo do estudo COMPACT (68) com objetivo de avaliar a eficácia e segurança a longo prazo do pdC1-INH 40 UI/Kg e 60 UI/Kg para a prevenção das crises de angioedema nos pacientes com AEH tipo I e II.

Os pacientes que completaram o estudo COMPACT e os pacientes *naïves* de tratamento foram elegíveis. Os critérios de inclusão foram ≥ 6 anos com diagnóstico confirmado laboratorialmente de AEH tipo I ou II com níveis funcionais de C1-INH abaixo de 50%. Pacientes em uso de medicamento profilático oral, deveriam estar estáveis e dispostos a continuar o regime durante todo o tratamento.

Os pacientes foram divididos aleatoriamente para receber pdC1-INH 40 UI/Kg ou 60 UI/Kg duas vezes por semana por pelo menos 52 semanas (concentrado de 500 UI/mL). A administração foi feita por via SC, autoaplicável ou com ajuda de cuidadores. O estudo foi composto de dois períodos de tratamento, no primeiro os pacientes receberam dose fixa de 24 semanas, durante o qual apenas os pacientes que sofreram ≥ 12 crises de AEH por período de avaliação de quatro semanas foram elegíveis para aumentos da dose incrementais de 20 UI/Kg até uma dose máxima de 80 UI/Kg de pdC1-INH. No período de tratamento 2, a dose de 28 semanas foi ajustada, em que os pacientes que sofreram ≥ 3 crises dentro de um período de avaliação de oito semanas foram elegíveis para aumentos na dose para otimizar a resposta ao tratamento.

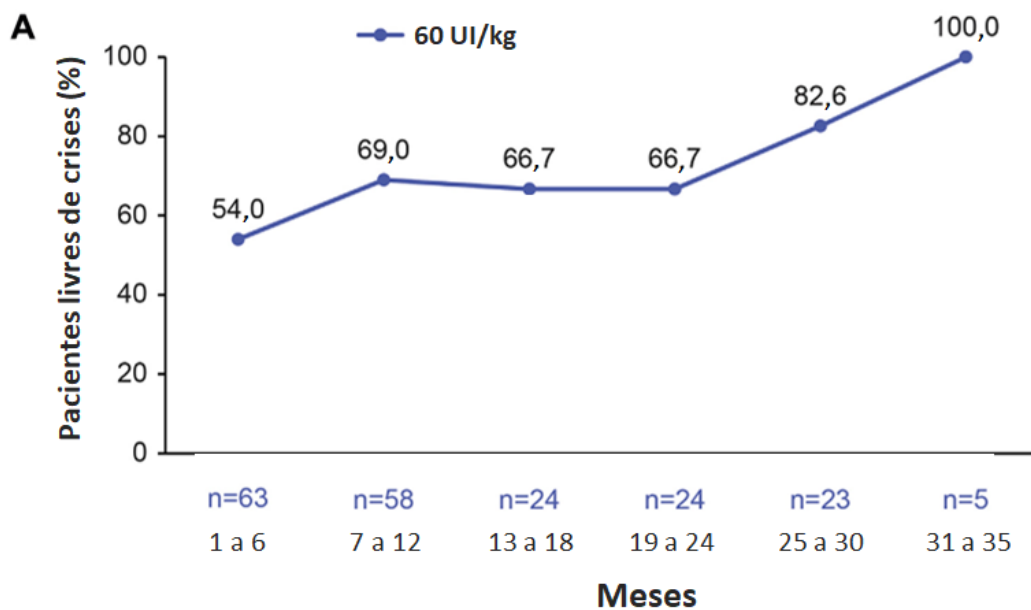
Os desfechos primários foram os de segurança, crises de AEH e o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-C1-INH. Os desfechos secundários incluíram parâmetros adicionais de segurança e eficácia.

Foram incluídos 126 pacientes com 63 em cada grupo por dose, 40 UI/Kg e 60UI/Kg de pdC1-INH. 50,8% dos pacientes em cada grupo haviam recebido tratamento prévio com o pdC1-INH. Serão reportados os resultados de longo prazo dos pacientes que utilizaram inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano 60UI/Kg. Da população avaliada, 24% fizeram uso de profilaxia para surtos de AEH em três meses antes do *screening*, sendo 11% com C1-INH e 4% com danazol.

Os resultados em longo prazo apontaram a eficácia sustentada no uso do pdC1-INH 60 UI/Kg. A proporção de pacientes sem nenhuma crise ou com crise leve foi de 57,1%, com média no número de crises de AEH no mês de 0,5 (desvio padrão [DP]: 0,9), e no ano de 5,4 (DP: 10,3). A proporção de pacientes com redução de crises para < 1 crise por mês foi de 86%, com redução

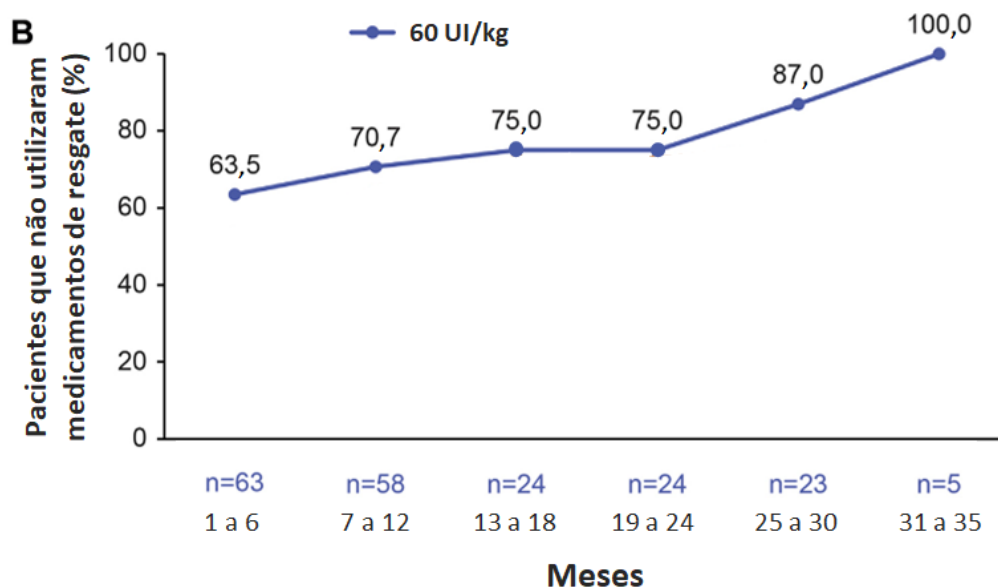
média das crises em relação ao *baseline* de -6,8 (IC 95%: -10,9 a -2,7) (Figura 9). O uso de medicamentos de resgate foi necessário em 61,7% das crises de AHE, sendo que 66,7% dos pacientes usaram menos de um medicamento de resgate por ano. Em uma análise *post hoc* com 23 pacientes que utilizaram o pdC1-INH 60 UI/Kg por dois anos, 82,6% dos pacientes não apresentaram crises e 87% não utilizaram qualquer medicamento de resgate nos meses 25 a 30 (Figura 10).

Figura 9. Pacientes livres de crises.



Fonte: Craig, 2019. (72)

Figura 10. Uso de medicamento de resgate.



Fonte: Craig, 2019. (72)

Em relação aos desfechos de segurança, a taxa de EAs foi de 8,5 EAs por paciente por ano de exposição. Os EAs mais frequentes relatados foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, cefaleia e reações no local da injeção. Não foram relatados eventos trombóticos ou casos de anafilaxia, além de não ter sido detectado anticorpo neutralizante para C1-INH. Os EAs estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11. Desfechos de segurança

	60 UI/kg (n=70)*	
	n (%)	EA (EA/paciente por ano de exposição)
EAs	58 (83)	849 (8,5)
Leve	51 (73)	725 (7,3)
Moderado	36 (51)	116 (1,2)
Severo	7 (10)	8 (0,1)
Qualquer EA relacionado ao tratamento	32 (46)	556 (5,6)
EAs que levaram à descontinuação†	3 (4)	3 (0,0)

EAs graves‡	5 (7)	6 (0,1)
EA grave relacionado ao tratamento	—	0
EAs graves que levaram à descontinuação	1 (1)	1 (0,0)
Reação no local da injeção¶	32 (46)	554 (5,6)
EAs não solicitados	56 (80)	295 (3,0)
EAs não solicitados relacionado ao tratamento	3 (4)	4 (0,0)

Fonte: Craig, 2019. (72) EA: evento adverso. *Sete pacientes que foram titulados de 40 UI/kg para 60 UI/kg foram incluídos em ambos os braços de tratamento na população de segurança. Portanto, a população de segurança incluiu 70 pacientes no braço de tratamento de 60 UI/kg. †Os EAs não graves que levaram à descontinuação foram cefaleia, mialgia e artralgia. ‡EAs não relacionados ao tratamento foram relatados em nove pacientes (coletíase, linfoma difuso de grandes células B, contusão após queda, diplopia, infarto agudo do miocárdio, hospitalização devido à desidratação e hipocalemia, tontura e dor no peito, bronquite, pneumonia e ataque laríngeo resultando em internação hospitalar). ¶As reações no local da injeção incluíram hematomas, eritema, dor, inchaço, edema, hemorragia e endurecimento.

Craig, 2022

Craig *et al.*, 2022 (77) conduziram uma análise *post hoc* do estudo COMPACT OLE com objetivo de avaliar a duração da resposta em longo prazo do pdC1-INH 60 UI/Kg nos pacientes com AEH tipo I e II.

Após as 52 semanas de acompanhamento do estudo COMPACT OLE, apenas os pacientes dos Estados Unidos continuaram no estudo, recebendo pdC1-INH 60 UI/Kg duas vezes por semana. Os desfechos de longo prazo avaliados foram a frequência das crises e uso de medicamentos de resgate.

No período de acompanhamento de 2,7 anos, foram reportados 371 crises de AEH, os pacientes ficaram em média livres de crises durante 98% dos dias durante o tratamento. A mediana de crises por mês e ano foi de 0,09 (IC 95%: 0,0 a 4,0) e 1,0 (IC 95%: 0 a 48), respectivamente. De todos os pacientes que receberam pdC1-INH 60 UI/Kg, 49,2% experimentaram menos de uma crise por ano.

Durante todo o COMPACT OLE (2,7 anos), 61,9% dos pacientes não usaram medicamento de resgate em nenhum momento. Dos que usaram, 66,7% usaram menos de uma vez por ano. O número mediano de crises tratadas por mês foi de 0,00 (IC 95%: 0,00 a 3,87). Das 371 crises,

61,7% necessitaram de medicamento de resgate, sendo que desses, 83,8% foram resolvidos com o uso de apenas uma dose de medicamento de resgate e aproximadamente 11% necessitaram de duas doses de medicamento de resgate. 142 crises não foram tratados, sendo 59% leves, 22% moderadas e 19% graves.

Levy, 2020

Levy *et al.*, 2020 (73) conduziram uma análise *post hoc* do estudo COMPACT OLE com objetivo de avaliar a eficácia e segurança a longo prazo do pdC1-INH em mulheres, com foco especial em mulheres em idade fértil, com AEH tipo I ou II.

Nesta análise foram incluídas mulheres em idade fértil (≥ 15 a ≤ 45 anos) incluídas no estudo COMPACT OLE, incluindo aquelas que engravidaram durante o período de avaliação. Os desfechos avaliados foram a redução das crises, o uso de medicamentos de resgate e desfechos de segurança.

Foram avaliadas 42 mulheres que utilizaram pdC1-INH 60 UI/Kg e 40 UI/Kg. Nessa análise os resultados contemplam a análise agrupada das duas doses.

Na análise agrupada, 90% das mulheres em idade fértil foram consideradas respondedoras ao tratamento, com $\geq 50\%$ apresentando redução das crises em relação ao *baseline*. 81% das pacientes apresentaram < 1 crise no mês. A mediana do número de crises por mês foi de 0,16 com mediana de redução de 95% das crises em relação ao *baseline*. A média no uso de medicamentos de resgate foi de 0,30 (DP: 0,76).

Durante o estudo, três mulheres em uso da dose de pdC1-INH 60 UI/Kg ficaram grávidas e descontinuaram o tratamento, a gravidez foi normal sem complicações relatadas, com bebês saudáveis, sem anormalidades congênitas.

Os desfechos de segurança nas mulheres em idade fértil foram consistentes com os apresentados com a população geral do estudo.

Levy D., 2020

Levy D. *et al.*, 2020 (74) conduziram uma análise *post hoc* do estudo COMPACT OLE com objetivo de avaliar eficácia e segurança a longo prazo do pdC1-INH em crianças com AEH tipo I e II.

Foram incluídos os pacientes ≤ 17 anos do estudo COMPACT OLE, que utilizaram pdC1-INH 60 UI/Kg e 40 UI/Kg. Nessa análise os resultados contemplam a análise agrupada das duas doses. Os desfechos avaliados foram a segurança e as crises em longo prazo.

Nessa análise foram avaliados dez pacientes com ≤ 17 anos, sendo sete com idade entre 13 e 16 anos e três com idade entre 8 e 10 anos.

Os dez pacientes foram classificados como respondedores ao tratamento, com redução de $\geq 50\%$ nas crises. Todos os dez pacientes também reportaram < 1 crise por mês. A porcentagem de redução no número de crises ficou entre 76% a 100%. O número médio de crises por mês foi de 0,11. A média de uso de medicamentos de resgate foi de 0,09 usos por mês, nos pacientes > 17 anos a média de uso foi de 0,31 usos por mês. Durante o tratamento ocorreram 38 crises, 25 leves, nove moderadas e quatro graves, sendo que 42% das crises foram tratadas com medicamentos de resgate.

Em relação aos desfechos de segurança, os EAs apresentados na população ≥ 17 anos foram consistentes com a população geral, além disso, não foram reportadas descontinuações no tratamento devido aos EAs.

Bernstein, 2020

Bernstein *et al.*, 2020 (75) conduziram uma análise *post hoc* do estudo COMPACT OLE com objetivo de avaliar eficácia e segurança do pdC1-INH em pacientes ≥ 65 anos com AEH tipo I e II.

Nessa análise os pacientes foram avaliados por subgrupos de idade (< 65 anos e ≥ 65 anos). Os resultados contemplam a análise agrupada das duas doses. Foram avaliados os desfechos relacionados as crises de AEH.

Dos 126 pacientes do estudo COMPACT OLE, dez tinham ≥ 65 anos. De nove pacientes desse subgrupo, seis foram classificados como respondedores ao tratamento, com redução de $\geq 50\%$ no número de crises. Seis pacientes apresentaram < 1 crise no mês e três não apresentaram crise. A média do número de crises de AEH no mês foi de 0,86, em comparação, nos pacientes < 65 anos a média do número de crises no mês foi de 0,42.

Em relação aos desfechos de segurança, os EAs apresentados na população ≥ 65 anos foram consistentes com a população geral, além disso, não foram reportadas descontinuações no tratamento devido aos EAs.

Lumry, 2021

Lumry *et al.*, 2021 (76) conduziram uma análise do estudo COMPACT OLE com objetivo de avaliar a QVRS dos pacientes com AEH tipo I e II em uso do pdC1-INH.

Nessa análise foram incluídos os pacientes do estudo COMPACT OLE. Durante o estudo as medidas de QVRS foram autoadministradas pelos pacientes no início do estudo e em diversos momentos ao longo do estudo. Foram usados os questionários EQ-5D-3L, HADS, WPAI e TSQM, para avaliação do estado geral de saúde, ansiedade e depressão, produtividade no trabalho e satisfação com o tratamento, respectivamente. Durante o período de extensão de 88 semanas, a QVRS foi avaliada com instrumentos específicos da doença, *Angioedema Quality of Life*¹¹ (AE-QoL) e o *The Hereditary Angioedema Quality of Life*¹² (HAE-QoL), que se tornaram disponíveis durante o curso do estudo.

Foram incluídos os 126 pacientes do COMPACT OLE, sendo 63 pacientes em uso do pdC1-INH 60 UI/Kg e 63 em uso do pdC1-INH 40 UI/Kg. Serão reportados os resultados do grupo que utilizou a dose de 60 UI/Kg.

Do *baseline* até o final do estudo (semana 53 ou na semana 88 do período de extensão), os pacientes que utilizaram pdC1-INH 60 UI/Kg apresentaram melhora importante no escore do EQ-5D *Health State Value* (mudança média: 0,07 [IC 95%: 0,01 a 0,12]) e no EQ-5D *Visual Analog Scale* (VAS) (mudança média: 7,45 [IC 95%: 3,29 a 11,62]).

Uma melhora importante também foi observada no escore do HADS para ansiedade e depressão nos pacientes que utilizaram pdC1-INH 60 UI/Kg em relação ao *baseline*. Na avaliação da depressão a diferença média foi de -0,95 (IC 95%: -1,57 a -0,34), na ansiedade a diferença média foi de -1,23 (IC 95%: -2,08 a -0,38).

Em relação ao WPAI, os pacientes que utilizaram pdC1-INH 60 UI/Kg apresentaram melhora em relação ao *baseline* nos escores para os três domínios, presenteísmo (mudança média: -23,33%

¹¹ Questionário autoadministrado que consiste em 17 perguntas agrupadas em quatro domínios (funcionamento, fadiga/humor, medos/vergonha e alimentação). A pontuação varia de zero a 100, com pontuações mais altas representando maior comprometimento na QVRS. (76)

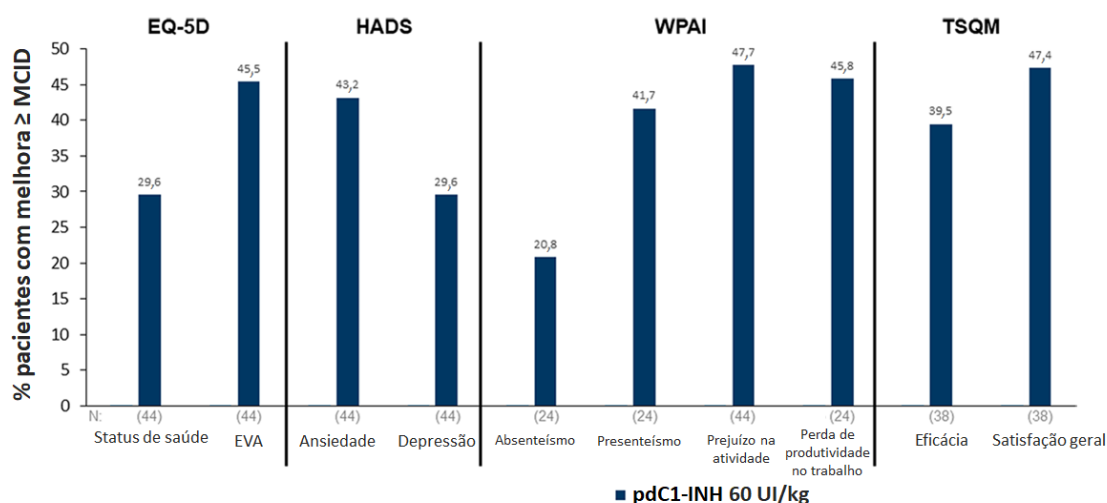
¹² Inclui 25 perguntas atribuídas a um dos sete domínios relevantes de QVRS (funcionamento físico e saúde, estigma relacionado à doença, emocional e funcionamento social, preocupação com a prole, controle percebido sobre a doença, saúde mental e dificuldade de tratamento). Pontuações mais altas estão associadas a menos comprometimento na QVRS. (76)

[IC 95%: -34,86 a -11,81]), perda de produtividade no trabalho (mudança média: -26,68% [IC 95%: -39,92 a -13,44]) e comprometimento da atividade (mudança média: -16,14% [-26,36 a -5,91]).

A satisfação com o tratamento dos pacientes que utilizaram pdC1-INH 60 UI/Kg também apresentou melhora em relação ao *baseline*. No domínio de eficácia do TSQM a mudança média foi de 19,74 (IC 95%: 7,94 a 31,54) e na satisfação geral foi de 18,93 (IC 95%: 10,68 a 27,18).

As proporções de pacientes com alterações em relação ao baseline nos escores do EQ-5D, HADS, WPAI e TSQM estão apresentados na Figura 11.

Figura 11. Proporção de pacientes com mudanças na QVRS em relação ao baseline.



Fonte: Lumry, 2021. (76) MCID: diferença mínima clinicamente importante; EVA: escala visual analógica; EQ-5D-3L: *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; WPAI: *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*; TSQM: *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*.

O AE-QoL aplicado nas semanas seis, 22, 46 e 70, apresentou variação média do escores de 13,39 a 17,89. Os escores para os domínios de funcionalidade e nutrição foram baixos (pontuações mais altas indicam maior comprometimento na QVRS), variando de 5,10 a 7,08 para funcionalidade e 5,92 a 10,76 para nutrição. Os escores para medos/vergonha e fadiga/humor variaram de 15,36 a 26,11. O HAE-QoL foi aplicado nas semanas 26, 50 e 74, variou de 115,7 a 122,3 (maiores escores indicam melhor QVRS). Os domínios individuais do HAE-QoL, os escores médios refletiram uma boa QVRS e permaneceram estáveis em todos os pontos do tempo de avaliação.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho conforme apresentado na Tabela 12. A qualidade da evidência para todos os desfechos avaliados foi considerada alta.

Tabela 12. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Número de crises de angioedema	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Gravidade das crises	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Uso de medicamentos de resgate	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

6. Avaliação econômica

6.1 Introdução

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de Berinert® (pdC1-INH) SC na prevenção de rotina do AEH tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.

Com o objetivo de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist* da *Consolidates Health Economic Evaluation Reporting Standards* 2022 (CHEERS 2022) (Tabela 13).

Tabela 13. Características do estudo desenvolvido.

População-alvo	Pacientes com AEH tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Berinert® (inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano – pdC1-INH) SC
Comparador	Placebo
Horizonte temporal	<i>Life-time</i>
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) Crises evitadas
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos
Estimativa de custos	Foram considerados os custos médicos diretos relacionados à aquisição de medicamentos e manejo dos pacientes com AEH tipo I e II
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Análise de Custo-utilidade
Tipo de modelagem	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Análise de Sensibilidade Univariada Análise de Sensibilidade Probabilística

Fonte: Elaboração própria. AEH: Angioedema hereditário; SC: Subcutâneo.

6.2 Métodos

6.2.1 População alvo

Pacientes com AEH tipo I e II crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.

6.2.2 Intervenção

Beriner[®] SC (pdC1-INH).

6.2.3 Perspectiva

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

6.2.4 Comparadores

No PCDT do AEH-C1-INH publicado em 2016, é recomendado o uso do medicamento danazol para a prevenção de longo prazo das crises de angioedema, contudo, seu uso é *off label*. (3) Dessa forma, o comparador selecionado para a análise foi o placebo.

6.2.5 Horizonte temporal e duração do ciclo

O horizonte temporal considerado foi *lifetime* (censura aos 85 anos) igual ao horizonte considerado no Relatório de Recomendação número 862 (cenário base). Para o cenário alternativo de crianças/adolescentes, foi considerado um horizonte temporal de 10 anos e, para o cenário alternativo de gestantes e lactantes, foi considerado um horizonte temporal de dois anos e nove meses, contemplando o período de gestação e amamentação recomendado pelo Ministério da Saúde. (9) A duração do ciclo utilizada no modelo foi de 28 dias (mensal).

6.2.6 Taxa de desconto

Para o presente modelo, foi adotada a taxa de desconto de 5% para custos e efetividade, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (78)

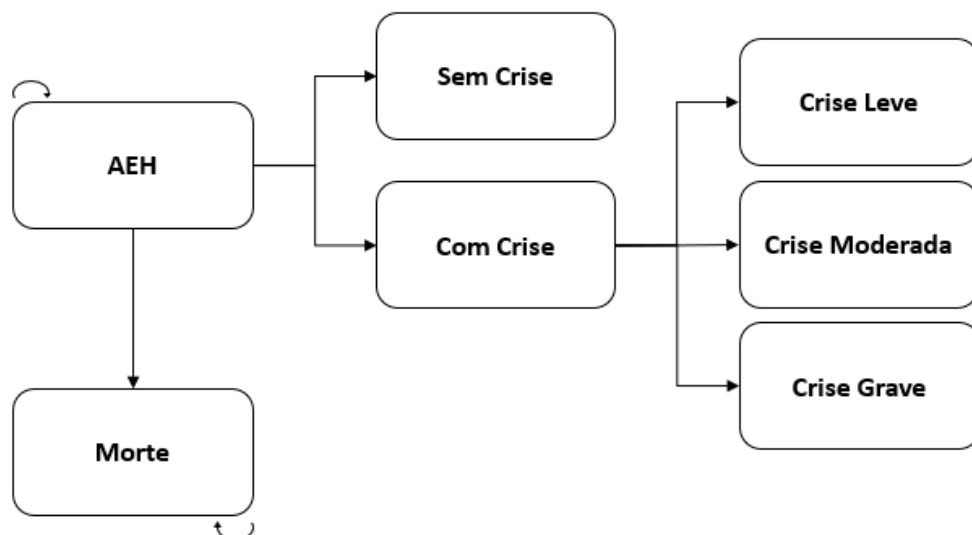
6.2.7 Desfechos considerados no modelo

Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e os de efetividade por AVAQ e crises evitadas.

6.2.8 Modelo econômico

Um modelo de estados transicionais de Markov (Figura 12) realizado no Microsoft Excel® com o objetivo de comparar a eficácia (crises evitadas), AVAQ e os custos associados ao uso de Berinert® (pdC1-INH) SC para a profilaxia de pacientes com AEH tipo I e II crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol, quando comparado ao placebo (observação). O modelo foi construído de acordo com as probabilidades de crise, quantidade de crises por mês, diferentes gravidades de crise (leve, moderada e grave), conforme dados do estudo COMPACT (68), que utilizou Berinert® (pdC1-INH) SC na dose de 60 UI/kg de peso corporal, via SC, duas vezes por semana (conforme recomendado em bula), em comparação ao placebo (água estéril para injeção, via SC, duas vezes por semana). Vale pontuar que o presente modelo possui a mesma estrutura do modelo apresentado no Relatório de Recomendação número 862. (9)

Figura 12. Estrutura do modelo econômico.



Fonte: Elaboração própria. AEH: Angioedema hereditário.

O presente modelo considera para o cenário base a população de pacientes com AEH tipo I e II crianças a partir de 8 anos e adultos. Entretanto, são apresentados dois cenários alternativos distintos como forma de avaliar possíveis benefícios em subpopulações específicas. Dessa forma, foi desenvolvido um cenário alternativo específico para pacientes crianças/adolescentes com AEH tipo I e II, de 8 anos a 17 anos de idade (cenário crianças/adolescentes) e um cenário alternativo específico para pacientes gestantes e lactantes.

6.2.9 Idade inicial no modelo

A idade inicial considerada no modelo econômico para o cenário base é a idade média reportada no estudo COMPACT, igual a 36,8 anos. (68) Para o cenário de crianças/adolescentes, a idade inicial do modelo é de 8 anos e para o cenário de gestantes e lactantes a idade inicial do modelo é de 25 anos. (9)

6.2.10 Dados antropométricos

A população do estudo COMPACT era composta por 28,89% de pacientes do sexo masculino. (68) Este percentual foi utilizado para o cálculo do peso médio da coorte, uma vez que a posologia de Berinert® (pdC1-INH) SC é peso dependente. Com base na idade média

anteriormente reportada, os pesos médios da população masculina e feminina foram obtidos do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL). (79) Os dados obtidos e o peso médio ponderado obtido estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14. Dados antropométricos.

Parâmetros	Valor
Percentual de homens	28,89%
Percentual de mulheres	71,11%
Peso médio em homens	78,83 kg
Peso médio em mulheres	67,17 kg
Peso médio ponderado	70,53 kg

Fonte: Elaboração própria.

6.2.11 Dados de eficácia

Os dados de eficácia utilizados no modelo foram obtidos do estudo COMPACT. (68) Diferentemente do modelo apresentado anteriormente no Relatório de Recomendação número 862, o presente modelo considera não somente as probabilidades de crise, mas também a quantidade de crises por mês, uma vez que o paciente pode apresentar inúmeras crises dentro desse período. Os dados relacionados a quantidade de crises por mês, por tratamento estão apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Número de crises por mês.

Intervenção	Valor
Beriner® SC (pdC1-INH)	0,52
Placebo	4,03

Fonte: Elaboração própria.

Além disso, os tipos de crise (leve, moderada e grave) foram ponderadas para excluir os dados referentes a severidade desconhecida. Para isso, como as probabilidades foram reportadas para o período de 22 semanas no estudo COMPACT, elas foram recalculadas para o tamanho do ciclo do modelo (4 semanas – 28 dias) e depois ponderadas. A Tabela 16 apresenta o fluxo de cálculo para obtenção das probabilidades ponderadas.

Tabela 16. Probabilidade por tipo de crise.

Parâmetros	16 semanas	4 semanas (28 dias)	Ponderado
Berinert® SC (pdC1-INH)			
Prob. Crise leve	22,00%	6,02%	36,37%
Prob. Crise moderada	29,00%	8,21%	49,56%
Prob. Crise grave	9,00%	2,33%	14,07%
Placebo			
Prob. Crise leve	6,00%	1,53%	4,65%
Prob. Crise moderada	18,00%	4,84%	14,67%
Prob. Crise grave	71,00%	26,62%	80,68%

Fonte: Elaboração própria.

6.2.12 Duração da crise

O modelo assume que a duração da crise é de 4 dias. Essa premissa está em linha com estudo de Grumach *et al.*, 2012, onde foram reportados que as crises possuem duração total de 3 a 5 dias. (80)

6.2.13 Incidência de eventos adversos

O estudo COMPACT (68) reporta a ocorrência de EAs no período de acompanhamento do estudo (22 semanas), para o presente modelo, foram considerados os eventos adversos reportados no estudo mas com sua incidência recalculada para o período de 4 semanas (28 dias). Dessa forma, os eventos adversos são considerados ciclo após ciclo do modelo sob os pacientes que apresentam crises. A Tabela 17 apresenta as probabilidades de EAs consideradas no modelo.

Tabela 17. Eventos adversos considerados no modelo.

Evento adverso	16 semanas	4 semanas (28 dias)
Beriner® SC (pdC1-INH)		
Reação no local de injeção	34,88%	10,17%
Nasofaringite	18,60%	5,02%
Infecção do trato respiratório superior	6,98%	1,79%
Hipersensibilidade	6,98%	1,79%
Tontura	0,00%	0,00%
Fadiga	2,33%	0,59%
Dor nas costas	2,33%	0,59%
Placebo		
Reação no local de injeção	24,42%	6,76%
Nasofaringite	6,98%	1,79%
Infecção do trato respiratório superior	6,98%	1,79%
Hipersensibilidade	1,16%	0,29%
Tontura	1,16%	0,29%
Fadiga	6,98%	1,79%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Dor nas costas	5,81%	1,49%
----------------	-------	-------

Fonte: Elaboração própria.

6.2.14 Mortalidade

Para mortalidade foi considerada somente a probabilidade de morte geral, de acordo com as Tábuas de mortalidade do IBGE. (81) Vale pontuar que essa abordagem é conservadora por subestimar os benefícios da tecnologia avaliada em relação a redução de mortalidade associada a crises laríngeas.

6.2.15 Dados de utilidade

Os dados de utilidade considerados no modelo levam em consideração ao estado de saúde sem crise e aos estados de saúde referentes as crises leve, moderadas e graves. Vale pontuar que o paciente só incorre os valores de utilidade específicos por crise durante a duração da crise em questão, ou seja, 4 dias. Os valores de utilidade bem como o racional de utilização delas estão em linha com modelo previamente desenvolvido pelo *Institute for clinical and economic review* em 2018. (82) A Tabela 18 apresenta os valores de utilidade considerados no modelo.

Tabela 18. Dados de utilidade.

Estado de Saúde	Valor	Referência
Sem Crise	0,825	(83)
Crise Leve	0,7528	(83)
Crise Moderada	0,4216	(83)
Crise Grave	0,2753	(83)

Fonte: Elaboração própria.

6.2.16 Dados de custo

O custo proposto para a incorporação de Berinert® (pdC1-INH) SC 2.000 UI é de R\$ 6.753,88. Esse valor representa um desconto de 34,27% sob o PMVG 18% de R\$ 10.274,45 este preço já tem um desconto de 21,53% pelo CAP mandatório, ou seja um total de 48,42% sobre o Preço Fábrica (R\$ 13.093,48). Esse produto também possui imposto de PIS / COFINS que foi solicitado a isenção podendo chegar a R\$ 5.943,41 (ICMS somente 12% isenção impostos federais).

Para o cenário base, com base no peso médio ponderado utilizado, foi considerado que a dose por dia utilizada seria de 4.000 UI. Para o cenário alternativo de crianças/adolescentes a dose diária considerada foi de 2.000 UI e para o cenário alternativo de gestantes e lactantes a dose utilizada por dia seria de 4.000 UI. A Tabela 19 apresenta os custos relacionados à profilaxia por ciclo considerado em cada cenário do modelo.

Tabela 19. Custos de profilaxia considerados por ciclo e por cenário do modelo.

Cenários	Berinert® SC por aplicação	Custo por aplicação	Aplicações por ano	Custo por ciclo
Cenário base	4.000 UI	R\$ 13.507,76	8	R\$ 108.062,08
Crianças/adolescentes	2.000 UI	R\$ 6.753,88	8	R\$ 54.031,04
Gestantes e lactantes	4.000 UI	R\$ 13.507,76	8	R\$ 108.062,08

Fonte: Elaboração própria. SC: Subcutâneo; UI: Unidade internacional.

Além do custo associado ao uso do medicamento, o modelo também considera custos dos manejos das crises, bem como do manejo dos EAs. Os custos foram obtidos via microcusteio (ANEXO 8) e estão apresentados resumidamente na Tabela 20 e Tabela 21.

Tabela 20. Custo por manejo de crises.

Estado de Saúde	Custo
Doença estável	-
Crise leve	R\$ 31,51

Crise moderada	R\$ 824,60
Crise grave	R\$ 836,66

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 21. Custo de manejo dos eventos adversos.

Eventos adversos	Custo
Reação no local da injeção	R\$ 33,78
Tontura	R\$ 96,94
Fadiga	R\$ 117,76
Dor nas costas	R\$ 30,47
Nasofaringite	R\$ 68,78
Infecção do trato respiratório	R\$ 99,51
Hipersensibilidade	R\$ 370,61

Fonte: Elaboração própria.

Vale pontuar que para o tratamento das crises, o microcusteio considera como padrão a plasmáfereze para o tratamento de crises graves e moderadas e o cuidado padrão para o tratamento de crises leve. Devido a recente incorporação de Berinert® (pdC1-INH) IV para o tratamento de crises de AEH tipo I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar (9), um cenário de custos extra será considerado para cada cenário avaliado levando em consideração o uso de uma dose de Berinert® (pdC1-INH) IV para o tratamento de crises moderada e grave. O custo considerado para Berinert® (pdC1-INH) IV foi de R\$ 1.615,76 por apresentação com 500 UI e a posologia considerada foi de 20 UI/kg. Com isso, o manejo de crise moderada e crise grave nesse cenário exploratório seria de R\$ 5.454,31 e R\$ 5.466,37, respectivamente.

6.2.17 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da avaliação econômica desenvolvida.

Análise de sensibilidade determinística (DSA)

A DAS foi realizada para análise de pares, variando-se cada parâmetro incerto entre seus valores de limite superior e inferior. Os parâmetros, valores variados e justificativa estão apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Parâmetros analisados na DSA.

Parâmetro	Valor base	Limite inferior	Limite superior	Justificativa
Idade inicial	36,80	32,45	41,15	Calculado com base no DP reportado no estudo. (68)
Percentual de mulheres	71,11%	56,89%	85,33%	Assumido 20% para LI e LS
Peso médio em mulheres	67,17	54,00	87,00	(79)
Taxa de desconto	5%	0%	10%	(78)
Número de crises por mês - Berinert	0,52	0,00	1,04	(68)
Número de crises por mês - Placebo	4,03	3,51	4,55	(68)
Número médio de dias em crise	4	3	5	(80)
Prob. Crise leve - Berinert	22,00%	17,60%	26,40%	Assumido 20%
Prob. Crise moderada - Berinert	29,00%	23,20%	34,80%	Assumido 20%

Prob. Crise grave - Berinert	9,00%	7,20%	10,80%	Assumido 20%
Prob. Crise leve - Placebo	6,00%	4,80%	7,20%	Assumido 20%
Prob. Crise moderada - Placebo	18,00%	14,40%	21,60%	Assumido 20%
Prob. Crise grave - Placebo	71,00%	56,80%	85,20%	Assumido 20%
Utilidade – Sem crise	0,83	0,62	1,00	(83)
Utilidade – Crise leve	0,75	0,59	0,92	(83)
Utilidade – Crise moderada	0,42	0,18	0,67	(83)
Utilidade – Crise grave	0,28	0,00	0,55	(83)
Custo Berinert	R\$ 6.753,88	R\$ 5.403,10	R\$ 8.104,66	Assumido 20%
Custo manejo crise leve	R\$ 31,51	R\$ 25,21	R\$ 37,81	Assumido 20%
Custo manejo crise moderada	R\$ 824,60	R\$ 659,68	R\$ 989,52	Assumido 20%
Custo manejo crise grave	R\$ 836,66	R\$ 669,33	R\$ 1.003,99	Assumido 20%

Fonte: Elaboração própria.

Análise de sensibilidade probabilística (PSA)

A PSA foi realizada para avaliar o impacto da variação simultânea de cada parâmetro incerto entre seus respectivos desvios padrão. Para isso foi atribuída a distribuição de probabilidade gama para custos, beta para as probabilidades, log normal para peso e número de dias em crise e número de crises por mês e normal para idade inicial, calculada com 1.000 iterações de Método Monte de Carlo (MMC). Os parâmetros variados estão apresentados na Tabela 23.

Tabela 23. Parâmetros analisados na PSA.

Parâmetro	Valor base	Desvio padrão	Distribuição	Justificativa
Idade Inicial	36,80	14,90	Normal	(68)
Percentual de mulheres	71,1%	14,2%	Beta	Assumido 20%
Peso médio em mulheres	67,17	13,43	Log Normal	Assumido 20%
Prob. crise leve - Berinert	22,0%	4,4%	Beta	Assumido 20%
Prob. crise moderada - Berinert	29,0%	5,8%	Beta	Assumido 20%
Prob. crise grave - Berinert	9,0%	1,8%	Beta	Assumido 20%
Prob. crise leve - Placebo	6,0%	1,2%	Beta	Assumido 20%
Prob. crise moderada - Placebo	18,0%	3,6%	Beta	Assumido 20%
Prob. crise grave - Placebo	71,0%	14,2%	Beta	Assumido 20%
Utilidade sem crise	0,83	0,21	Beta	(83)
Utilidade crise leve	0,75	0,17	Beta	(83)
Utilidade crise moderada	0,42	0,24	Beta	(83)
Utilidade crise grave	0,28	0,28	Beta	(83)
Custo Berinert	R\$ 6.753,88	1350,78	Gama	Assumido 20%
Custo manejo crise leve	R\$ 31,51	6,30	Gama	Assumido 20%
Custo manejo crise moderado	R\$ 824,60	164,92	Gama	Assumido 20%
Custo manejo crise grave	R\$ 836,66	167,33	Gama	Assumido 20%
Número médio de dias em crise	4,00	0,80	Log Normal	Assumido 20%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Número de crises por mês - Berinert	0,52	0,052	Log Normal	(68)
Número de crises por mês - Placebo	4,03	0,403	Log Normal	(68)

Fonte: Elaboração própria.

6.2.18 Resultados

Análise de custo-utilidade – Cenário Base

A Tabela 24 apresenta o resultado de custo-utilidade para o cenário base.

Tabela 24. Resultado da análise de custo-utilidade – cenário base.

Desfechos	Berinert® SC	Placebo	Incremental
Custo total	R\$ 24.275.648	R\$ 732.400	R\$ 23.543.248
Doença Estável	R\$ 24.211.388	R\$ 0	R\$ 24.211.388
Crise leve	R\$ 1.335	R\$ 1.324	R\$ 11
Crise Moderada	R\$ 47.610	R\$ 109.234	-R\$ 61.624
Crise Grave	R\$ 13.717	R\$ 609.462	-R\$ 595.745
EAs	R\$ 1.597	R\$ 12.380	-R\$ 10.783
AVAQ	13,82	9,49	4,33
Crises	275	2.133	-1.858
RCUI (R\$/AVAQ)	R\$ 5.440.724		
RCEI (R\$/crises evitadas)	R\$ 12.670		

Fonte: Elaboração própria. SC: Subcutâneo; EA: Eventos adversos; AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados demonstram uma RCUI de R\$ 5.440.724 por AVAQ e uma RCEI de R\$ 12.670 por crise evitada. Esses resultados estão condizentes com resultados anteriormente apresentados onde os ganhos referentes a AVAQ não são tão expressivos quanto a redução no número de crises. (82) De forma exploratória como citado na seção 6.2.16, um cenário considerando a recente incorporação de Berinert® IV para o tratamento das crises foi calculado. Os resultados dessa análise exploratória estão apresentados na Tabela 25.

Tabela 25. Resultado da análise de custo-utilidade – cenário base após incorporação de Berinert® IV para o tratamento de crises.

Desfechos	Berinert® SC	Placebo	Incremental
Custo total	R\$ 24.618.857	R\$ 4.718.185	R\$ 19.900.672
Doença Estável	R\$ 24.211.388	R\$ 0	R\$ 24.211.388
Crise leve	R\$ 1.335	R\$ 1.324	R\$ 11
Crise Moderada	R\$ 314.914	R\$ 722.526	-R\$ 407.612
Crise Grave	R\$ 89.622	R\$ 3.981.954	-R\$ 3.892.332
EAs	R\$ 1.597	R\$ 12.380	-R\$ 10.783
AVAQ	13,82	9,49	4,33
Crises	275	2.133	-1.858
RCUI (R\$/AVAQ)	R\$ 4.598.944		
RCEI (R\$/crises evitadas)	R\$ 10.710		

Fonte: Elaboração própria. SC: Subcutâneo; EA: Eventos adversos; AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados demonstram uma RCUI de R\$ 4.598.944 por AVAQ e uma RCEI de R\$ 10.710 por crise evitada. A recente incorporação de Berinert® IV para o tratamento de crises faz com que haja um aumento de uso de recurso no braço placebo e consequentemente redução na RCUI e RCEI.

Análise de custo-utilidade – Cenário Alternativo crianças/adolescentes

A análise de cenário alternativo para crianças/adolescentes considera algumas alterações frente ao cenário base. Essa análise conta com uma idade inicial diferente, um horizonte de tempo menor e uma dose de Berinert® (pdC1-INH) SC reduzida. Todos estes pontos foram apresentados anteriormente.

Os resultados da análise de custo-utilidade para o cenário alternativo de crianças/adolescentes estão apresentados na Tabela 26.

Tabela 26. Resultado da análise de custo-utilidade – cenário alternativo crianças/adolescentes.

Desfechos	Berinert® SC	Placebo	Incremental
Custo total	R\$ 5.646.931	R\$ 339.838	R\$ 5.307.093
Doença Estável	R\$ 5.617.114	R\$ 0	R\$ 5.617.114
Crise leve	R\$ 620	R\$ 614	R\$ 5
Crise Moderada	R\$ 22.091	R\$ 50.685	-R\$ 28.594
Crise Grave	R\$ 6.365	R\$ 282.794	-R\$ 276.429
EAs	R\$ 741	R\$ 5.745	-R\$ 5.003
AVAQ	6,40	4,26	2,14
Crises	68	527	-459
RCUI (R\$/AVAQ)	R\$ 2.478.669		
RCEI (R\$/crises evitadas)	R\$ 11.556		

Fonte: Elaboração própria. SC: Subcutâneo; EA: Eventos adversos; AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados demonstram uma RCUI de R\$ 2.478.669 por AVAQ e uma RCEI de R\$ 11.556 por crise evitada. A presente análise para a subpopulação de crianças/adolescentes apresenta valores de RCUI e RCEI inferiores aos apresentados no cenário base.

Assim como anteriormente, um cenário exploratório considerando os custos de Berinert® IV para o tratamento das crises foi calculado, os resultados estão apresentados na Tabela 27.

Tabela 27. Resultado da análise de custo-utilidade – cenário alternativo crianças/adolescentes após incorporação de Berinert® IV para o tratamento de crises.

Desfechos	Berinert® SC	Placebo	Incremental
Custo total	R\$ 5.750.604	R\$ 1.543.819	R\$ 4.206.785
Doença Estável	R\$ 5.617.114	R\$ 0	R\$ 5.617.114
Crise leve	R\$ 620	R\$ 614	R\$ 5
Crise Moderada	R\$ 102.836	R\$ 235.942	-R\$ 133.106
Crise Grave	R\$ 29.293	R\$ 1.301.519	-R\$ 1.272.225
EAs	R\$ 741	R\$ 5.745	-R\$ 5.003
AVAQ	6,40	4,26	2,14
Crises	68	527	-459
RCUI (R\$/AVAQ)	R\$ 1.964.772		
RCEI (R\$/crises evitadas)	R\$ 9.160		

Fonte: Elaboração própria. SC: Subcutâneo; EA: Eventos adversos; AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados demonstram uma RCUI de R\$ 1.964.772 por AVAQ e uma RCEI de R\$ 9.160 por crise evitada. A presente análise apresenta menores valores de RCUI e RCEI ao considerar o uso de Berinert® IV para o tratamento de crises.

Análise de custo-utilidade – Cenário Alternativo gestantes e lactantes

A análise de cenário alternativo para gestante e lactantes considera algumas alterações frente ao cenário base. Essa análise conta com uma idade inicial diferente e um horizonte de tempo menor. Todos estes pontos foram apresentados anteriormente.

Os resultados da análise de custo-utilidade para o cenário alternativo de crianças/adolescentes estão apresentados na Tabela 28.

Tabela 28. Resultado da análise de custo-utilidade – cenário alternativo gestante e lactantes.

Desfechos	Berinert® SC	Placebo	Incremental
Custo total	R\$ 3.687.250	R\$ 111.245	R\$ 3.576.005
Doença Estável	R\$ 3.677.490	R\$ 0	R\$ 3.677.490
Crise leve	R\$ 203	R\$ 201	R\$ 2
Crise Moderada	R\$ 7.231	R\$ 16.592	-R\$ 9.360
Crise Grave	R\$ 2.084	R\$ 92.572	-R\$ 90.488
EAs	R\$ 243	R\$ 1.880	-R\$ 1.638
AVAQ	2,09	1,39	0,70
Crises	19	145	-126
RCUI (R\$/AVAQ)	R\$ 5.103.425		
RCEI (R\$/crises evitadas)	R\$ 28.340		

Fonte: Elaboração própria. SC: Subcutâneo; EA: Eventos adversos; AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados demonstram uma RCUI de R\$ 5.103.425 por AVAQ e uma RCEI de R\$ 28.340 por crise evitada. O presente cenário apresenta valores de RCUI inferiores ao cenário base, mas, devido ao curto horizonte de tempo avaliado, a RCEI apresentada é superior a apresentada no cenário base.

Assim como anteriormente, um cenário exploratório considerando os custos de Berinert® IV para o tratamento das crises foi calculado, os resultados estão apresentados na Tabela 29.

Tabela 29. Resultado da análise de custo-utilidade – cenário alternativo gestantes e lactantes após incorporação de Berinert® IV para o tratamento de crises.

Desfechos	Berinert® SC	Placebo	Incremental
Custo total	R\$ 3.739.380	R\$ 716.649	R\$ 3.022.731
Doença Estável	R\$ 3.677.490	R\$ 0	R\$ 3.677.490
Crise leve	R\$ 203	R\$ 201	R\$ 2
Crise Moderada	R\$ 47.833	R\$ 109.745	-R\$ 61.913
Crise Grave	R\$ 13.613	R\$ 604.823	-R\$ 591.210
EAs	R\$ 243	R\$ 1.880	-R\$ 1.638
AVAQ	2,09	1,39	0,70
Crises	19	145	-126
RCUI (R\$/AVAQ)	R\$ 4.313.831		
RCEI (R\$/crises evitadas)	R\$ 23.955		

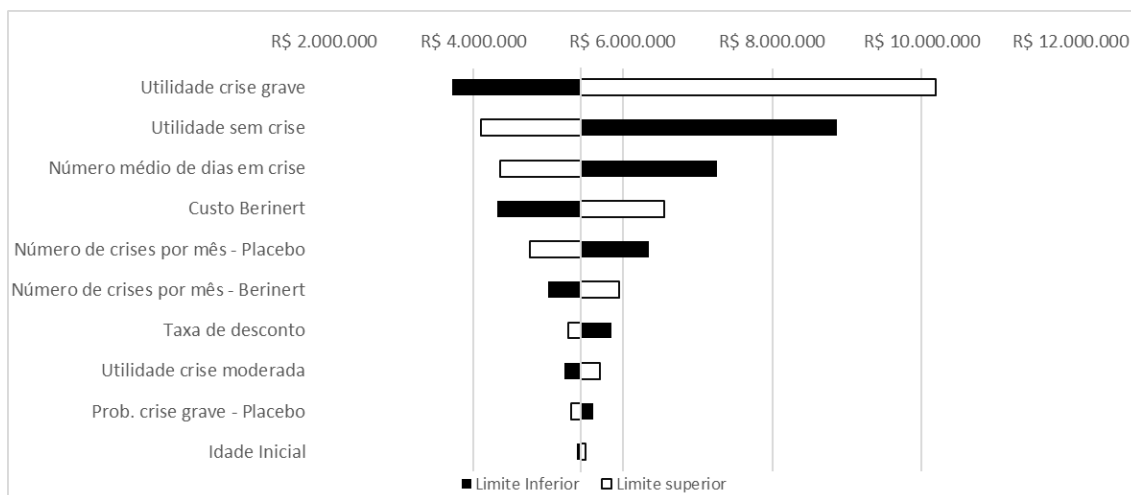
Fonte: Elaboração própria. SC: Subcutâneo; EA: Eventos adversos; AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados demonstram uma RCUI de R\$ 4.313.831 por AVAQ e uma RCEI de R\$ 23.955 por crise evitada.

Análise de sensibilidade determinística (DSA)

Os resultados da DSA estão apresentados no gráfico de tornado abaixo (Figura 13).

Figura 13. Diagrama de tornado – DSA.



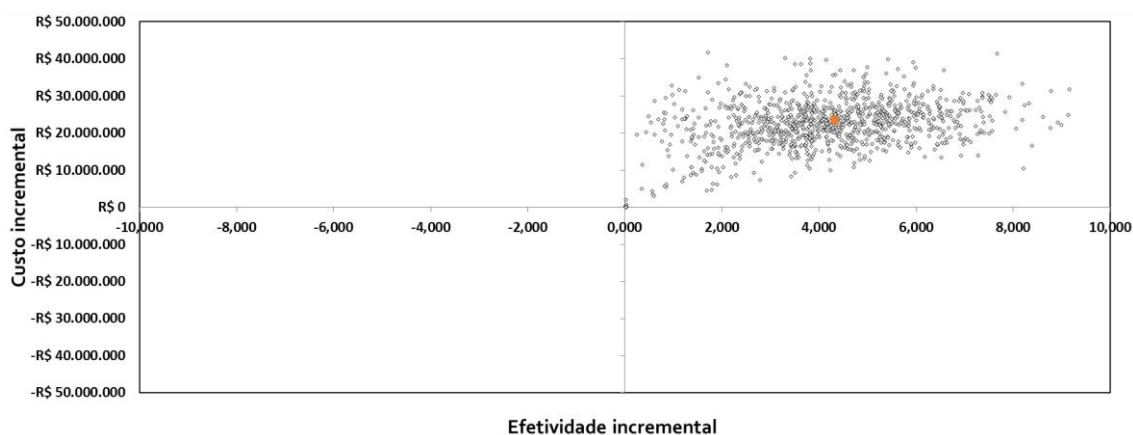
Fonte: Elaboração própria.

Os dados que se mostraram mais sensíveis na DSA foram a utilidade relacionada a crise grave seguida da utilidade para os pacientes sem crise. Isso faz sentido uma vez que o maior benefício de Berinert® SC (pdC1-INH) está relacionado a redução de crises. O terceiro parâmetro mais sensível foi o número de dias em crise, uma vez que está diretamente associado a mais tempo ou menos tempo que os pacientes incorrem valores inferiores de utilidade ao longo do modelo. E quarto lugar, o custo do medicamento se mostrou bastante sensível, entretanto, esse resultado já era esperado.

Análise de sensibilidade probabilística (PSA)

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados na Figura 14.

Figura 14. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.



Os resultados da análise de sensibilidade probabilística demonstraram que 100% das iterações ficaram no quadrante I, ou seja, a tecnologia avaliada apresentou maior eficácia associada a um maior custo.

A eficácia incremental média obtida nas 1.000 iterações foi de 4,1682, com desvio padrão 1,7082, percentil 2,5% de 0,8252 e percentil 97,5% de 7,5009. Já RCUI média obtida nas 1.000 iterações foi de R\$ 5.403.286,99, com desvio padrão de R\$ 6.500.965,57, percentil 2,5% de 2.622.467,72 e percentil 97,5% de 21.727.852,63.



7. Impacto orçamentário

7.1 Introdução

Uma análise de impacto orçamentário foi desenvolvida em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) para estimar o impacto econômico resultante da incorporação de Berinert® SC (pdC1-INH) na prevenção de rotina do AEH tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol no SUS. As principais características da análise estão listadas na Tabela 30.

Tabela 30. Características da análise de impacto orçamentário.

População-alvo	Pacientes com AEH tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Berinert® (inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano – pdC1-INH) SC
Comparadores	Placebo
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados às tecnologias.
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Modelo estático em Excel
Análise de sensibilidade	Análise de cenários

Fonte: Elaboração própria. AEH: Angioedema hereditário; SC: Subcutâneo.

7.2 Métodos

7.2.1 Intervenção

Berinert® SC (pdC1-INH).

7.2.2 Comparadores

No PCDT do AEH-C1-INH publicado em 2016 (atualizado em 2024 e em análise após consulta pública) é recomendado o uso do medicamento danazol para a prevenção de longo prazo das crises de angioedema, contudo, seu uso é *off label*. (3) Dessa forma, o comparador selecionado para a análise foi o placebo.

7.2.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

7.2.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 5 anos, seguindo as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário, publicado pelo Ministério da Saúde. (84)

7.2.5 Cenários avaliados

O modelo de impacto orçamentário conta com quatro cenários distintos, sendo:

- **Cenário base:** População com AEH tipo I e II com idade ≥ 8 anos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.
- **Cenário alternativo 1:** População com AEH tipo I e II com idade ≥ 8 anos intolerantes ou após falha ao danazol.
- **Cenário alternativo 2:** População de crianças e adolescentes com AEH tipo I e II e idade ≥ 8 anos e < 18 anos;
- **Cenário alternativo 3:** População de mulheres em idade fértil que representaria a potencial população de gestantes e lactantes com AEH tipo I e II.

Para o cenário alternativo 3, foi considerado que as gestantes e lactantes só receberão tratamento durante 24 meses, período de amamentação recomendado pela OMS.

7.2.6 Posologia considerada

Como a posologia de Berinert® SC (pdC1-INH) é peso dependente, diferentes posologias foram atribuídas a cada cenário avaliado. Para o cenário base, foi considerada uma posologia ponderada, a qual 6,20% dos pacientes utilizarão 2.000 UI por aplicação e 93,80% utilizarão 4.000 UI por aplicação. Essa ponderação foi realizada com base nos dados de peso médio reportados pela Pesquisa de Orçamentos Familiares do IBGE, VIGITEL e projeção populacional do IBGE. (79,85,86)

O cenário alternativo 1, pacientes intolerantes ou que apresentaram falha ao danazol, o PCDT em desenvolvimento limita o uso de danazol para pacientes após a puberdade. Desta forma, adotou-se a mesma posologia para adultos de 4.000 UI por aplicação. (4)

O cenário alternativo 2, considera que os pacientes com idade de 8 a 11 anos (40,17%) utilizarão a posologia de 2.000 UI por aplicação e que os pacientes de 12 a 17 anos (59,83%) utilizarão a posologia de 4.000 UI por aplicação.

O cenário alternativo 3, mulheres em idade fértil, considerou-se 4.000 UI por aplicação, uma vez que a população é composta por pacientes de 15 a 45 anos.

7.2.7 Dados de custo

O presente modelo de impacto orçamentário leva em consideração somente o custo associado a prevenção de rotina do AEH tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol, dessa forma, o custo proposto para a incorporação de Berinert® (pdC1-INH) SC 2.000 UI é de R\$ 6.753,88. Esse valor representa um desconto de 34,27% sob o PMVG 18% de R\$ 10.274,45 este preço já tem um desconto de 21,53% pelo CAP mandatório, ou seja um total de 48,42% sobre o Preço Fábrica (R\$ 13.093,48). Esse produto também possui imposto de PIS / COFINS que foi solicitado a isenção podendo chegar a R\$ 5.943,41 (ICMS somente 12% isenção impostos federais).

A Tabela 31 apresenta os custos de tratamento considerados em cada cenário da análise.

Tabela 31. Custos considerados por cenário avaliado.

Cenários	Custo por aplicação	Aplicações por ano	Custo por ano
Cenário base	R\$ 13.088,92	96	R\$ 1.256.536,36
Cenário alternativo 1	R\$ 13.088,92	96	R\$ 1.296.744,96
Cenário alternativo 2	R\$ 10.794,49	96	R\$ 1.036.271,13
Cenário alternativo 3	R\$ 13.507,76	96	R\$ 1.296.744,96

Fonte: Elaboração própria.

7.2.8 População elegível

A população elegível foi estimada considerando uma abordagem mista, com dados epidemiológicos da literatura e dados de demanda aferida disponíveis. Partiu-se da estimativa da população elegível de 8 a 76 anos do IBGE para o ano de 2024 (186.814.968) e da prevalência de AEH-C1-INH de aproximadamente 1,5 por 100.000 habitantes apresentada nas Diretrizes Brasileiras do Angioedema Hereditário de 2022. (23,86) A prevalência estimada de AEH tipo I e II no Brasil para o ano de 2024 foi reportada pela Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário – ABRANGHE de 1.957 pacientes.

A estimativa epidemiológica resultou em 2.802 pacientes ao ano, enquanto a demanda aferida indicou 1.957 pacientes. Ao dividir a estes valores, estimou-se que 69,84% dos pacientes permanecem sem diagnóstico no Brasil.

Seguindo o racional apresentado no relatório CONITEC número 862, 70% dos pacientes seriam tratados pelo SUS e 20% não procuram por tratamento. (9) Um estudo retrospectivo que acompanhou pacientes com AEH, indicou que cerca de 48% (292 de 607) pacientes estavam em profilaxia em longo prazo. (87)

O fluxo para a definição das populações elegíveis está apresentado na Tabela 32.

Tabela 32. Fluxo para definição da população elegível.

Parâmetros	Valor	2024	Referência
População 8 a 76 anos	-	186.814.968	IBGE (86)

Prevalência de AEH	1,5/100.000 hab.	2.802	Campos et al., 2022 (23)
Pacientes diagnosticados	1.957/2.802 (69,84%)	1.957	ABRANGEH
Abrangência do SUS	70%	1.370	Relatório CONITEC N° 862 (9)
Não procuram tratamento	20%	274	Relatório CONITEC N° 862 (9)
Procuram tratamento	80%	1.096	Relatório CONITEC N° 862 (9)
Em uso de profilaxia	48%	526	Maurer et al., 2021 (87)

Fonte: Elaboração própria. AEH: Angioedema hereditário. ABRANGEH: Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário. IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Para o cenário alternativo 1, AEH tipo I e II com idade ≥ 8 anos intolerantes ou após falha a danazol, partiu-se da população elegível de 526 pacientes em 2024 e aplicou-se a média dos dados apresentados por Grumach *et al.*, 2013 e Bork *et al.*, 2008, de 17,5%. Bork *et al.*, 2008 estimou que 31,36% (37/118) dos pacientes descontinuariam o danazol, enquanto Grumarch *et al.*, 2013 apurou que 4% dos pacientes buscariam o tratamento com outro medicamento que não se enquadram em andrógenos ou sintéticos. (80,88) Com a aplicação deste percentual na população do cenário base, estimou-se 93 pacientes para o ano de 2024.

O cenário alternativo 2 e 3, crianças e adolescentes com AEH tipo I e II e idade ≥ 8 anos e < 18 anos e mulheres de 15 a 45 anos, seguiu-se o mesmo fluxo do funil epidemiológico apresentado na Tabela 32, alterando a população inicial brasileira para a correspondente à faixa etária e sexo avaliada, estimando uma população elegível de 83 e 144 pacientes em 2024, respectivamente.

Para os anos de 2025 a 2029, a projeção de pacientes elegíveis ocorreu pela atualização da população a cada ano, utilizando o mesmo racional apresentado para 2024. A população elegível obtida por cenário está apresentada na Tabela 33.

Tabela 33. População elegível por cenário considerada no impacto orçamentário.

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário base	529	532	535	538	540

Cenário alternativo 1	93	94	94	95	95
Cenário alternativo 2	82	82	82	83	83
Cenário alternativo 3	143	142	142	141	140

Fonte: Elaboração própria.

7.2.9 Market-share

O modelo considera uma taxa de difusão de 100% logo após incorporação de Berinert® SC (pdC1-INH), uma vez que atualmente não há tratamento disponível no SUS para prevenção de rotina do AEH tipo I e II em crianças a partir de 8 anos de idade. Como um cenário alternativo para todos os cenários desenvolvidos, um *market-share* inicial de 50% com incrementos de 10% ao ano, chegando ao quinto ano após incorporação com 90% de participação do mercado, foi avaliado.

7.3 Resultados

7.3.1 Impacto orçamentário – cenário base

A Tabela 34 apresenta o resultado do impacto orçamentário para o cenário base.

Tabela 34. Resultado da análise de impacto orçamentário – cenário base (R\$).

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	0	0	0	0	0	0
Cenário proposto	664.890.443	668.803.086	672.488.626	675.931.665	679.117.956	3.361.231.777
Incremental	664.890.443	668.803.086	672.488.626	675.931.665	679.117.956	3.361.231.777

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados para o cenário base demonstram que a incorporação de Berinert® SC (pdC1-INH) resultaria em um incremento de custos de R\$ 664.890.443 no primeiro ano, chegando a um acumulado total em 5 anos de R\$ 3.361.231.777.

Vale pontuar que esses valores estão superestimados uma vez que o modelo de impacto orçamentário desenvolvido não considerou os custos evitados para o SUS relacionados à redução de crises, nem o custo do uso de danazol no tratamento profilático, conforme PCDT.

7.3.2 Impacto orçamentário – Análise de cenários

Os resultados referentes a análise de cenários foram resumidos na Tabela 35, a qual mostra os custos incrementais estimados para o horizonte total de 5 anos das análises.

Tabela 35. Resultados do impacto orçamentário – análise de cenários.

Cenários	Acumulado em 5 anos (MS 100%)	Acumulado em 5 anos (MS 50%)
Cenário base	R\$ 3.361.231.777	R\$ 2.356.420.604
Cenário alternativo 1	R\$ 613.211.463	R\$ 429.897.199
Cenário alternativo 2	R\$ 427.213.409	R\$ 299.114.221
Cenário alternativo 3	R\$ 917.217.083	R\$ 640.903.421

Fonte: Elaboração própria. MS: Market-share.

Os resultados demonstram que o impacto incremental associado a incorporação de Berinert® (pdC1-INH) SC para a prevenção de rotina do angioedema hereditário (AEH) tipo I e II varia entre R\$ 299.114.221 a R\$ 2.356.420.604.

8. Considerações finais

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar eficácia e segurança de Berinert® SC (pdC1-INH) em pacientes com ≥ 8 anos e adultos com AEH tipo I e II. Nessa revisão foram incluídos dez estudos, sendo um ECR de fase III (estudo COMPACT) e três subanálises e um estudo de extensão do ECR (COMPACT OLE) e cinco subanálises. O estudo COMPACT avaliou Berinert® SC (pdC1-INH) em comparação com placebo para a profilaxia de crises de pacientes com AEH tipo I ou II e o estudo de extensão COMPACT OLE reportou resultados da avaliação de longo prazo do Berinert® SC (pdC1-INH). Foram avaliados o número e gravidade das crises de angioedema, uso de medicamentos de resgate e a segurança do pdC1-INH. Além disso, as subanálises avaliaram QVRS, e subpopulações como mulheres em idade fértil, crianças e idosos. (68–77)

Cabe salientar que o AEH-C1-INH é uma doença rara, e por esse motivo o desenvolvimento de estudos com recrutamento de grandes amostras é comprometido. Assim, é necessário criar estratégias para o desenvolvimento de estudos em pacientes com doenças raras. Uma das estratégias utilizadas é o desenvolvimento de ECR *crossover*, em que cada participante atua como controle. Esse desenho apresenta como vantagem a eliminação da variação entre os participantes, além de uma quantidade menor de participantes possuir o mesmo poder de estudos com grupo paralelo. (89,90) O ECR COMPACT foi um estudo *crossover* em que os pacientes utilizaram pdC1-INH e placebo em diferentes períodos de tempo. (68)

No estudo COMPACT, Berinert® SC (pdC1-INH) reduziu de forma significativa o número de crises de angioedema no mês, com diferença média na comparação com placebo de $-3,51$ crises por mês (p-valor $<0,001$). Outros desfechos importantes como a gravidade das crises e o uso de medicamentos de resgate também foram reduzidos nos pacientes em uso de Berinert® SC (pdC1-INH). Durante o acompanhamento foram observadas 252 crises em 64 pacientes em uso de placebo, já com o uso de Berinert® SC (pdC1-INH) foram 52 crises em 13 pacientes. O uso de medicamentos de resgate de 3,89 com placebo diminuiu para 0,32 (p-valor $< 0,001$) com o uso do Berinert® SC (pdC1-INH). (68)

Os resultados positivos de Berinert® SC (pdC1-INH) foram sustentados no estudo de extensão, 57,1% dos pacientes não sofreram crise ou apresentaram crise leve, com 86% dos pacientes apresentando < 1 crise por mês. Esses resultados apontaram redução média das crises em

relação ao *baseline* de -6,8. Em relação aos medicamentos de resgate, 66,7% dos pacientes utilizaram menos de um medicamento de resgate por ano. (72)

As subanálises mostraram que com o uso de Berinert® SC (pdC1-INH) a duração das crises de angioedema também foram menores, com mediana de duração de 1,0 dia comparado com o placebo, que apresentou duração mediana de 1,45 dias. No período de acompanhamento de 2,7 anos, os pacientes ficaram uma média de 98% dos dias livres de crises de angioedema. Além disso, na análise dos subgrupos, mulheres em idade fértil, crianças ≤ 17 anos e idosos com ≥ 65 anos, os resultados positivos de Berinert® SC (pdC1-INH) foram semelhantes à população geral do estudo. (71,73–75,77)

Em relação à QVRS, durante o uso de Berinert® SC (pdC1-INH), os pacientes apresentaram melhora em relação ao *baseline* e comparado com placebo em todos os escores das ferramentas utilizadas, com melhoras no estado geral de saúde, ansiedade, depressão e produtividade no trabalho. Além disso, a satisfação geral com o tratamento aumentou nos pacientes durante o uso de Berinert® SC (pdC1-INH) e pioraram durante o uso do placebo. Esses resultados se mantiveram durante o estudo de extensão. (69,76)

Berinert® SC (pdC1-INH) apresentou perfil aceitável de segurança. Considerando todas as avaliações realizadas, incluindo o estudo de extensão, os EAs mais frequentes relatados foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, cefaleia e reações no local da injeção. Além disso, em nenhum momento, foram detectados a formação de anticorpo neutralizante para C1-INH.

Por fim, Berinert® SC (pdC1-INH) demonstrou ser uma terapia eficaz na prevenção das crises de angioedema, diminuindo o número e a gravidade das crises, com redução no uso de medicamentos de resgate. Além disso, apresentou perfil adequado de segurança e melhorou a QVRS dos pacientes. Destaca-se aqui que na avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE, todos os desfechos avaliados apresentaram alta qualidade de evidência. Corroborando com os resultados positivos do Berinert® SC (pdC1-INH).

O modelo econômico desenvolvido para a avaliação do Berinert® SC (pdC1-INH) demonstrou ganhos em QALYs e redução na ocorrência de crises em comparação ao placebo, corroborando com os achados clínicos. (68,69,76) Tais achados foram testados em análises de sensibilidade nas quais demonstraram robustez no resultado obtido na análise determinística. Porém, uma das premissas do modelo foi a adoção da mortalidade da população geral para ambos os braços, sendo considerada uma premissa conservadora uma vez que subestima a mortalidade associada

a crises laríngeas. Dada a redução na ocorrência de crises, seria esperada a diminuição da mortalidade associada a estes eventos ao considerar o uso do Berinert® SC (pdC1-INH).

Diante dos resultados apresentados, o uso de Berinert® SC (pdC1-INH) se apresenta como uma opção eficaz e segura para o tratamento de pacientes com ≥ 8 anos e adultos com AEH tipo I e II no âmbito do SUS.



9. Referências bibliográficas

1. 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*. julho de 2022;77(7):1961–90.
2. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. *Arq Asma, Alerg e Imunol*. 2022;6(2):151–69.
3. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria 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). Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Angioedema Hereditário associado à deficiência de inibidor de C1-esterase. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024. p. 50.
5. Ladogal (danazol) [Bula]. São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda; 2015.
6. Caetano R, Lopes LC, Santos GML, Osorio-de-Castro CGS. Autorização para uso off-label pode não ser benéfica para o Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica*. 2023;39(6).
7. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein J a., Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 Recommendations for the Management of Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):458–67.
8. Ridyard CH, Dawoud DMM, Tuersley L V., Hughes DA. A Systematic Review of Patients' Perspectives on the Subcutaneous Route of Medication Administration. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res*. 20 de agosto de 2016;9(4):281–92.
9. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea para profilaxia de crises de angioedema hereditário. Brasília, DF: CONITEC; 2023. p. 98.
10. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. 2014;
11. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care*. junho de 2013;19(7 Suppl):s103-10.
12. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. 2020;
13. Zafra H. Hereditary Angioedema: A Review. *WMJ*. abril de 2022;121(1):48–53.
14. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136–48.
15. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J*. 2018;11:5.
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.* janeiro de 2021;9(1):132-150.e3.
17. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli H, et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther.* março de 2023;40(3):814–27.
 18. Zuraw BL, Christiansen SC. How we manage persons with hereditary angioedema. *Br J Haematol.* junho de 2016;173(6):831–43.
 19. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: An update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med.* 2019;80(7):391–8.
 20. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 4 de dezembro de 2018;13(1):73.
 21. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* abril de 2005;94(4):498–503.
 22. Riminton DS, Limaye S. Primary immunodeficiency diseases in adulthood. *Intern Med J.* 24 de junho de 2004;34(6):348–54.
 23. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. 2022 Brazilian guidelines for hereditary angioedema - Part 1: definition, classification, and diagnosis. *Arq Asmas Alerg e Imunol.* 2022;6(2):151–69.
 24. Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (ABRANGHE). Mapas informativos: Gráfico representativo do registro de pacientes com AEH, distribuídos pelos Estados e Regiões. [Internet]. 2020. Available at: https://www.abranghe.org.br/mapas_informativos/
 25. Minafra FG, Gonçalves TR, Alves TM, Pinto JA. The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide: a Review of the Real-World Data Literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 23 de fevereiro de 2022;62(1):232–9.
 26. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun M V., Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. *Arq Asma, Alerg e Imunol.* 2017;1(1):23–48.
 27. Davis AE 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2005;114(1):3–9.
 28. Sánchez MD, Cuervo J, Rave D, Clemen G, Yepes-Núñez JJ, Ortiz-Reyes B, et al. Angioedema hereditario en Medellín, Colombia: Evaluación clínica y de la calidad de vida. *Biomedica.* 2015;35(3):419–28.
 29. 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.* 16 de abril de 2019;56(2):207–18.
 30. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest.* 15 de abril de 2002;109(8):1057–63.
 31. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-Mediated Angioedema. *N Engl J Med.* 22

de agosto de 2002;347(8):621–2.

32. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. Longo DL, organizador. N Engl J Med. 19 de março de 2020;382(12):1136–48.
33. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. Clin Pediatr (Phila). 20 de setembro de 2016;55(10):935–42.
34. Serpa FS, Mansour E, Aun MV, Giavina-Bianchi P, Chong Neto HJ, Arruda LK, et al. Hereditary angioedema: how to approach it at the emergency department? Einstein (Sao Paulo). 2021;19:eRW5498.
35. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy, asthma, Clin Immunol. 2010;6(1):24.
36. BORK K, BARNSTEDT S-E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. J Am Dent Assoc. agosto de 2003;134(8):1088–94.
37. Azmy V, Brooks JP, Hsu FI. Clinical presentation of hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc. 1 de novembro de 2020;41(6):S18–21.
38. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010;363(6):532–41.
39. Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Czaller I, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2014;9(1):1–6.
40. Haslund D, Ryø LB, Majidi SS, Rose I, Skipper KA, Fryland T, et al. Dominant-negative SERPING1 variants cause intracellular retention of C1 inhibitor in hereditary angioedema. J Clin Invest. 2 de janeiro de 2019;129(1):388–405.
41. Wu MA, Bova M, Berra S, Senter R, Parolin D, Caccia S, et al. The central role of endothelium in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Int Immunopharmacol. 1 de maio de 2020;82:106304.
42. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson D a., Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. Allergy Asthma Proc. 1 de setembro de 2010;31(5):407–14.
43. Longhurst H, Bygum A. The humanistic, societal, and pharmaco-economic burden of angioedema. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51(2):230–9.
44. 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. Ann Allergy, Asthma Immunol. 2020;124(6):600–7.
45. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: Results from the Burden of Illness Study in Europe. Allergy Asthma Proc. 22 de janeiro de 2014;35(1):47–53.
46. Gomide MACMS, Toledo E, Valle SOR, Campos R a, França AT, Gomez NP, et al. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. Clinics. 2013;68(1):81–3.

47. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 1 de novembro de 2020;41(6):S08-S13.
48. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Allergy Asthma Proc.* 2014;9:99.
49. Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* abril de 2010;104(4):314–20.
50. Fijen LM, Klein PCG, Cohn DM, Kanters TA. The Disease Burden and Societal Costs of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 de agosto de 2023;11(8):2468-2475.e2.
51. De Cerqueira Silveira Figueiredo A, Xavier Acosta A, De Albuquerque Campos R, Ferreira Ramos C, Felix T, Boa-Sorte N. Aspectos clínicos e diagnósticos, qualidade de vida, utilidade, adesão terapêutica e custos para angioedema hereditário associado à deficiência de C1-esterase. *HU Rev.* 4 de abril de 2024;49:1–8.
52. Ministério de Saúde (Brasil). Secretaria 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). Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016. p. 11.
53. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 - Parte 2: terapêutica. *Arq Asma, Alerg e Imunol.* 2022;6(2):170–96.
54. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 25 de dezembro de 2019;15(1):72.
55. 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.* 2020;
56. LADOGAL® (danazol) [Bula]. EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A; 2024. p. 9.
57. Berinert (Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano) [Bula]. São Paulo: CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda; 2021.
58. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consutas. Detalhe do Produto: BERINERT. Brasília, DF: Anvisa; 2024.
59. U.S. Food and Drug Administration (FDA). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Berinert [C1 Esterase Inhibitor (Human)] [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2014 [citado 21 de maio de 2024]. Available at: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170723024149/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM186268.pdf>
60. Haute Autorité de Santé (HAS). POTELIGEO (mogamulizumab). Saint-Denis, FR: HAS; 2019. p. 27.
61. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-

científicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.

62. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
63. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 72 p.
64. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute; 2013.
65. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. outubro de 2016;i4919.
66. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
67. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E MZ, organizador. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
68. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131–40.
69. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. setembro de 2018;6(5):1733-1741.e3.
70. Li HH, Mycroft S, Christiansen S, Wood DN, Feuersenger H, Pawaskar D, et al. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial. *Allergy Asthma Proc*. 14 de setembro de 2018;39(5):365–70.
71. Li HH, Zuraw B, Longhurst HJ, Cicardi M, Bork K, Baker J, et al. Subcutaneous C1 inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema: additional outcomes and subgroup analysis of a placebo-controlled randomized study. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 28 de dezembro de 2019;15(1):49.
72. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. julho de 2019;7(6):1793-1802.e2.
73. Levy DS, Farkas H, Riedl MA, Hsu FI, Brooks JP, Cicardi M, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous C1-inhibitor in women with hereditary angioedema: subgroup analysis from an open-label extension of a phase 3 trial. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 4 de dezembro de 2020;16(1):8.
74. Levy D, Caballero T, Hussain I, Reshef A, Anderson J, Baker J, et al. Long-Term Efficacy of Subcutaneous C1 Inhibitor in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 1 de setembro de 2020;33(3):136–41.
75. Bernstein JA, Schwartz L, Yang W, Baker J, Anderson J, Farkas H, et al. Long-term safety

- and efficacy of subcutaneous C1-inhibitor in older patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* setembro de 2020;125(3):334-340.e1.
76. Lumry WR, Zuraw B, Cicardi M, Craig T, Anderson J, Banerji A, et al. Long-term health-related quality of life in patients treated with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for the prevention of hereditary angioedema attacks: findings from the COMPACT open-label extension study. *Orphanet J Rare Dis.* 15 de dezembro de 2021;16(1):86.
 77. Craig T, Feuersenger H, Pragst I, Dang J. Prophylactic therapy with subcutaneous C1-inhibitor is associated with sustained symptom control in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 1 de maio de 2022;43(3):202–8.
 78. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2º ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. 131 p.
 79. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria da Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico.* Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019. p. 131.
 80. Grumach A, Valle S, Toledo E, Moraes D, Villela M, Mansour E, et al. Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):e338-44.
 81. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2022 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024. Available at: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
 82. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Final Evidence Report - Prophylaxis for Hereditary Angioedema with Lanadelumab and C1 Inhibitors: Effectiveness and Value. Boston, MA: ICER; 2018. p. 109.
 83. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren C-F, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc.* 9 de março de 2014;35(2):185–90.
 84. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário - Manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012. 71 p.
 85. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. 150 p.
 86. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População. Tabelas - 2018 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2018 [citado 27 de fevereiro de 2023]. Available at: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
 87. Maurer M, Caballero T, Aberer W, Zanichelli A, Bouillet L, Bygum A, et al. Variability of disease activity in patients with hereditary angioedema type 1/2: longitudinal data from the Icatibant Outcome Survey. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 5 de dezembro de 2021;35(12):2421–30.

88. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* fevereiro de 2008;100(2):153–61.
89. Higgins JP, Li T, Stern J. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) Additional considerations for crossover trials. 2020.
90. Pizzamiglio C, Vernon HJ, Hanna MG, Pitceathly RDS. Designing clinical trials for rare diseases: unique challenges and opportunities. *Nat Rev Methods Prim.* 10 de março de 2022;2(1):13.
91. Caballero T. Efficacy Assessments in Randomized Controlled Studies of Acute Therapy for Hereditary Angioedema. *J Clin Immunol.* 15 de dezembro de 2012;32(6):1204–12.
92. 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.* 22 de julho de 2013;34(4):312–27.
93. Burnham K, Reinert JP. Thromboembolic Risk of C1 Esterase Inhibitors: A Systematic Review on Current Evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2 de julho de 2020;13(7):779–86.
94. West JB, Poarch K, Lumry WR. Preventive Treatment of Hereditary Angioedema: A Review of Phase III Clinical Trial Data for Subcutaneous C1 Inhibitor and Relevance for Patient Management. *Clin Ther.* dezembro de 2021;43(12):2154-2166.e1.
95. Fukuda T, Yamagami K, Kawahata K, Suzuki Y, Sasaki Y, Miyagi T, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of subcutaneous C1-esterase inhibitor as prophylaxis in Japanese patients with hereditary angioedema: Results of a Phase 3 study. *Allergol Int.* julho de 2023;72(3):451–7.
96. Clinica Longeva. Escala de Ansiedade e Depressão (HADS). Lisboa, PT: Clinica Longeva; 2021. p. 3.
97. Ciconelli R, Ferraz M, Santos W, Meinão I, Quaresma M. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reum.* 1999;39(3):143–50.
98. Bagattini ÂM, Camey SA, Miguel SR, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, de C. Teixeira MA, et al. Electronic Version of the EQ-5D Quality-of-Life Questionnaire: Adaptation to a Brazilian Population Sample. *Value Heal Reg Issues.* dezembro de 2018;17:88–93.
99. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saude Publica.* outubro de 1995;29(5):359–63.
100. Ciconelli RM, de Soárez PC, Kowalski CCG, Ferraz MB. The Brazilian Portuguese version of the Work Productivity and Activity Impairment - General Health (WPAI-GH) Questionnaire. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(6):325–32.
101. Liberato ACS, São João TM, Jannuzzi FF, Landaas EJ, Wongchareon K, Rodrigues RCM. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM version 1.4): Ceiling and Floor Effects, Reliability, and Known-Group Validity in Brazilian Outpatients With Hypertension. *Value Heal Reg Issues.* 2020;23:150–6.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO –

Berinert® SC

BR 112014020930-8
DE STAAT DER NEDERLANDEN, VERT. DOOR DE MINISTER VAN VWS MINISTERIE VAN
VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT (NL)
DAVID DO NASCIMENTO ADVOGADOS ASSOCIADOS
480/20
BR 112014030424-6
PHARMACYCLICS LLC (US)
ORLANDO DE SOUZA
477/20
BR 112014031421-7
THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC. (US)
LEONOR MAGALHÃES PERES GALVÃO DE BOTTON
479/20
BR 112014031806-9
APEIRON BIOLOGICS AG (AT)
DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA
478/20
BR 112017006190-2
ANKH LIFE SCIENCES LIMITED (IE)
DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA
480/20

RESOLUÇÃO-RE Nº 5.435, DE 30 DE DEZEMBRO DE 2020

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

10 MG/ML SOL INJ CX 25 ES1 X FA VD TRANS X 20 ML
CLORIDRATO DE ROPIVACAÍNA

CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA 62969589000198
inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano
BERINERT 25351.457294/2010-85 01/2029
1532 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA 3483433/19-8
1533 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO 3483526/19-1
1615 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NO PAÍS
3483397/19-8
1948 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO 3483503/19-2
1.0151.0125.003-0 36 Meses
2000 UI PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS+ FA VD TRANS DIL X 4ML + DISP TRANSF C/
FILTRO + SER 5 ML + AGU HIPODERMICA + 1 DISPO INFUS SC + 2 COMPRESSAS + 1
CURATIVO
1.0151.0125.004-9 36 Meses
3000 UI PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS+ FA VD TRANS DIL X 6 ML + DISP TRANSF C/
FILTRO + SER 5 ML + AGU HIPODERMICA + 1 DISPO INFUS SC + 2 COMPRESSAS + 1
CURATIVO

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61190096000192

heparina sódica bovina

HEPTAR 25991.034561/76 03/2027

10373 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO
3259771/20-1

10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO
DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO
ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL
4448746/20-1

10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO
DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO
ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL
4448816/20-5

1.0043.0124.001-7 24 Meses

5000 UI/ML SOL INJ CX 5 FA VD TRANS X 5 ML

1.0043.0124.002-5 24 Meses

5000 UI/ML SOL INJ DISPLAY 50 FA VD TRANS X 5 ML

RETIFICAÇÃO

Na Resolução - RE nº. 5.435, de 30 de dezembro de 2020, publicada no Diário Oficial da União nº 1, de 4 de janeiro de 2021, Seção 1, pág. 67, referente ao processo nº 25351.457294/2010-85.

Onde se lê:

CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA 62969589000198

inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano

BERINERT 25351.457294/2010-85 01/2029

1532 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA 3483433/19-8

1533 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO 3483526/19-1

1615 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NO

PAÍS 3483397/19-8

1948 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO 3483503/19-

2

1.0151.0125.003-0 36 Meses

2000 UI PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS+ FA VD TRANS DIL X 4ML + DISP TRANSF

C/ FILTRO + SER 5 ML + AGU HIPODERMICA + 1 DISPO INFUS SC + 2 COMPRESSAS + 1

CURATIVO

1.0151.0125.004-9 36 Meses

3000 UI PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS+ FA VD TRANS DIL X 6 ML + DISP TRANSF

C/ FILTRO + SER 5 ML + AGU HIPODERMICA + 1 DISPO INFUS SC + 2 COMPRESSAS + 1

CURATIVO

Leia-se:

CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA 62969589000198

inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano

BERINERT 25351.457294/2010-85 01/2029

1532 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA 3483433/19-8

1533 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO 3483526/19-1

1615 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NO

PAÍS 3483397/19-8

1948 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO 3483503/19-

2

1.0151.0125.003-0 36 Meses

2000 UI PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS+ FA VD TRANS DIL X 4ML + DISP TRANSF

C/ FILTRO + SER 5 ML + 1 AGU HIPODERMICA + 1 DISPO INFUS SC + 2 COMPRESSAS + 1

CURATIVO

1.0151.0125.004-9 36 Meses

3000 UI PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS+ FA VD TRANS DIL X 6 ML + DISP TRANSF

C/ FILTRO + SER 10 ML + 1 AGU HIPODERMICA + 1 DISPO INFUS SC + 2 COMPRESSAS + 1

CURATIVO

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

ANEXO 2. PREÇO - Berinert® SC



PREÇO FÁBRICA - PF (PREÇO PARA LABORATÓRIOS E DISTRIBUIDORES)
PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG)

Medicamentos
CMED -
Secretaria Executiva
Publicada em 03/09/2024 às 16h00min.

GGREM	Medicamento	Apresentação	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS	ICMS
			0%	12%	17%	17,5%	18%	19%	19,5%	20%	20,5%	21%	22%											
Laboratório			PF 0%	PF 12%	PF 17%	PF 17,5%	PF 18%	PF 19%	PF 19%	PF 20%	PF 21%	PF 21%	PF 22%											
Dec. Jud./An. Rec. CAP Reg. Preço ICMS0%			PMVG 0%	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG											
INFLIXIMABE																								
54512212000707	REMOSIMA (CELLTRON HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS) CAP	120 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + 4 ENV LEN ALCOOL	21628.04 16971.52	24577.33* 19285.83*	26057.87* 20447.61*	26216.80* 20571.54*	26375.65* 20696.97*	26701.29* 20952.50*	26867.13* 21062.64*	27035.05* 21214.40*	27205.09* 21347.83*	27377.27* 21482.94*	27550.09* 21628.26*	27724.28* 21758.36*										
54512212000907	REMOSIMA (CELLTRON HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS) CAP	120 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + PROT ESP ASU + 2 ENV LEN ALCOOL	5407.01 4242.88	6144.33* 4821.46*	6514.47* 5111.90*	6593.95* 5142.88*	6593.91* 5174.24*	6675.32* 5238.12*	6716.78* 5270.66*	6758.76* 5303.60*	6801.27* 5336.96*	6844.32* 5370.74*	6932.06* 5439.59*											
545122120001207	REMOSIMA (CELLTRON HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS) CAP	120 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + PROT ESP ASU + 2 ENV LEN ALCOOL	10814.02 8485.76	12288.66* 9642.91*	13028.94* 10223.81*	13107.90* 10285.77*	13187.83* 10348.49*	13350.64* 10476.25*	13433.56* 10541.31*	13517.53* 10607.21*	13602.54* 10673.91*	13688.64* 10741.48*	13864.13* 10879.18*											
54512212000907	REMOSIMA (CELLTRON HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS) CAP	120 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + PROT ESP ASU + 4 ENV LEN ALCOOL	21628.04 16971.52	24577.33* 19285.83*	26057.87* 20447.61*	26216.80* 20571.54*	26375.65* 20696.97*	26701.29* 20952.50*	26867.13* 21062.64*	27035.05* 21214.40*	27205.09* 21347.83*	27377.27* 21482.94*	27550.09* 21628.26*	27724.28* 21758.36*										
545122120001307	REMOSIMA (CELLTRON HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS) CAP	120 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + CAN APLIC + 2 ENV LEN ALCOOL	5407.01 4242.88	6144.33* 4821.46*	6514.47* 5111.90*	6593.95* 5142.88*	6593.91* 5174.24*	6675.32* 5238.12*	6716.78* 5270.66*	6758.76* 5303.60*	6801.27* 5336.96*	6844.32* 5370.74*	6932.06* 5439.59*											
545122120001007	REMOSIMA (CELLTRON HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS) CAP	120 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + CAN APLIC + 2 ENV LEN ALCOOL	10814.02 8485.76	12288.66* 9642.91*	13028.94* 10223.81*	13107.90* 10285.77*	13187.83* 10348.49*	13350.64* 10476.25*	13433.56* 10541.31*	13517.53* 10607.21*	13602.54* 10673.91*	13688.64* 10741.48*	13864.13* 10879.18*											
545122120001107	REMOSIMA (CELLTRON HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS) CAP	120 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + CAN APLIC + 4 ENV LEN ALCOOL	21628.04 16971.52	24577.33* 19285.83*	26057.87* 20447.61*	26216.80* 20571.54*	26375.65* 20696.97*	26701.29* 20952.50*	26867.13* 21062.64*	27035.05* 21214.40*	27205.09* 21347.83*	27377.27* 21482.94*	27550.09* 21628.26*	27724.28* 21758.36*										
INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA HUMANO																								
502617100006902	BERINERT (CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA)	500 UI PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + FA VD TRANS DIL X 10ML + DISP TRANSF	2612.20 2049.79	3018.63 2368.72	3227.97 2532.99	3250.51 2550.67	3273.38 2568.62	3320.09 2605.28	3343.94 2623.99	3368.15 2642.99	3392.70 2662.25	3417.62 2681.81	3468.68 2721.79											
502617100007902	BERINERT (CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA)	500 UI PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS+ FA VD TRANS DIL X 10ML + DISP TRANSF C/ FILTRO + SER 10 ML + ESP + 2 COMPRESSAD + 1 CURATIVO	2612.20 2049.79	3018.63 2368.72	3227.97 2532.99	3250.51 2550.67	3273.38 2568.62	3320.09 2605.28	3343.94 2623.99	3368.15 2642.99	3392.70 2662.25	3417.62 2681.81	3468.68 2721.79											
502621040010703	BERINERT (CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA)	2000 UI PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS+ FA VD TRANS DIL X 4ML + DISP TRANSF C/ FILTRO + SER 5 ML + 1 AGU HIPODERMICA + 1 DISP	10448.78 8199.16	12074.48 9474.84	12911.85 10131.93	13002.03 10202.69	13093.48 10274.45	13280.32 10421.07	13375.74 10495.94	13472.56 10571.92	13570.79 10649.00	13670.47 10727.22	13874.30 10887.16											

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.



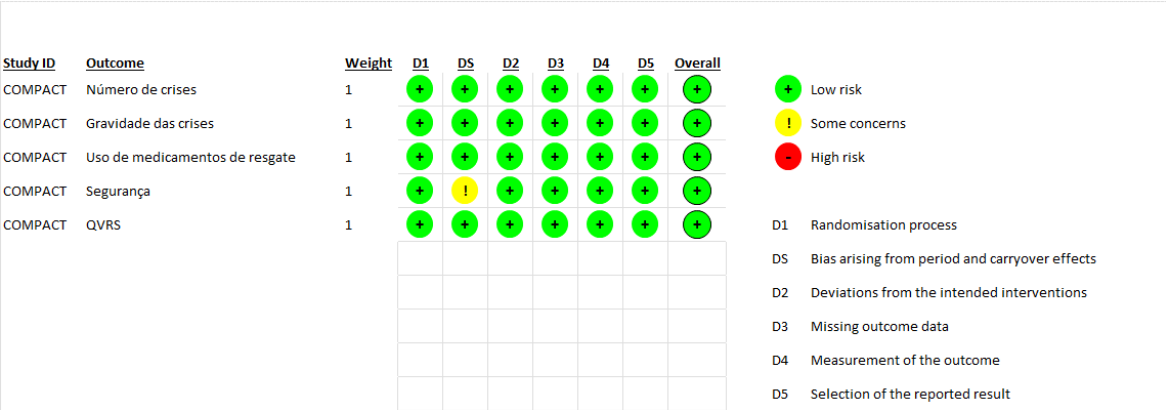
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação do ECR COMPACT foi utilizada a ferramenta RoB 2.0 *crossover* beta (89) adaptação da ferramenta RoB 2.0 (63) para estudos do tipo *crossover*. Essa ferramenta avalia além dos domínios processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*), avalia também o viés decorrente de efeito de período e de transição (*Bias arising from period and carryover effects*). Para cada um desses critérios, as ferramentas atribuem características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

O estudo COMPACT (68) apresentou baixo risco de viés nos domínios avaliados, com exceção no desfecho de segurança, que apresentou preocupações no domínio que avalia os efeitos da transição. Contudo não foi considerado grave, uma vez que os dois grupos foram avaliados no período dois do tratamento, possivelmente afetados pelo efeito do período um. Para a avaliação da QVRS foi utilizada a análise *post hoc* de Lumry *et al.*, 2018 (69), que avaliou a QVRS do estudo COMPACT (Figura 15).

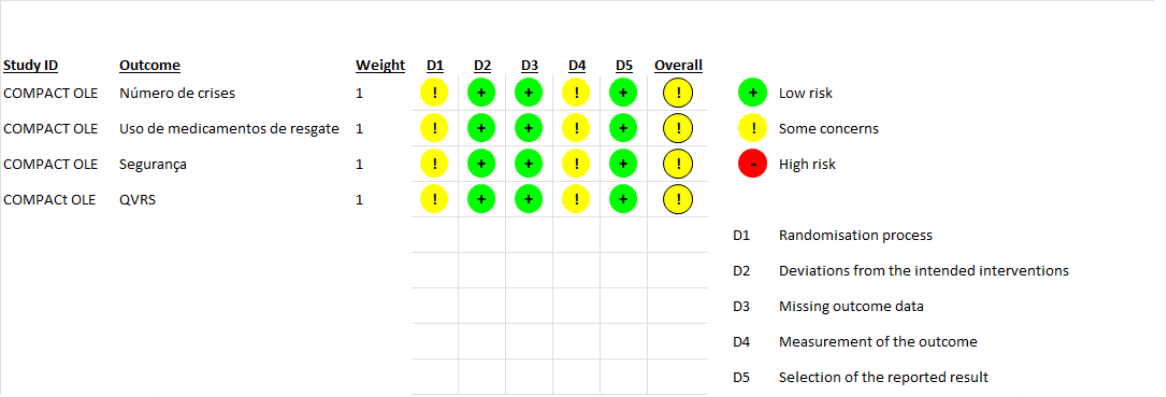
Para a avaliação do estudo de extensão COMPACT OLE foi utilizada a ferramenta RoB 2.0 (63). O risco de viés foi considerado com preocupações, em relação aos domínios processo de randomização e cegamento na mensuração dos desfechos. Contudo, todos os pacientes utilizaram o pdC1-INH, por isso as possíveis diferenças entre os pacientes não impactaram na mensuração de eficácia e segurança. Figura 16.

Figura 15. Avaliação do risco de viés do estudo COMPACT.



Fonte: RoB2 Development Group, 2020 (89)

Figura 16. Avaliação do risco de viés do estudo COMPACT OLE.



Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (63)

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Caballero <i>et al.</i>	2012	(91)	Intervenção diferente da PICO
2. Baork <i>et al.</i>	2013	(92)	Revisão sistemática que inclui estudo observacional (desenho de estudo)
3. Burnham <i>et al.</i>	2020	(93)	Revisão sistemática que inclui estudo observacional (desenho de estudo)
4. West <i>et al.</i>	2021	(94)	Análise de artigos já incluídos
5. Fukuda <i>et al.</i>	2013	(95)	Desenho de estudo diferente da PICO

Fonte: elaboração própria.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Número de crises							
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Gravidade das crises							
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Uso de medicamentos de resgate							
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Segurança							

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
QVRS							
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fonte: elaboração própria. QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses - autores

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Laura Murta Amaral	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de	Sim ☐ Não ☒

artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.

- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

30/09/2024

Vanessa Fluta Amaral

Assinatura

Nome: Vanessa da Silva Gomes	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com	Sim ☐

interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.

- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

30/09/2024



Assinatura

Nome: Ariane Lopes André	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒

5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐

	Não ☒
--	---

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.

- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

30/09/2024

Alaine Lopez André

Assinatura

Nome: Enzo Waiti Asano	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que	Sim ☐

possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐

11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
---	---

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.

- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

30/09/2024

Enzo Waini Assano

Assinatura

Nome: Allan de Carvalho	
Instituição: CSL Behring Comercio de Produtos Farmacêuticos Ltda.	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em	Sim ☐ Não ☒

congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☒ Não ☐
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.

Resposta: Sou funcionário da CSL Behring Comercio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).

Resposta: Início 08/Set/2012 até a presente data.

- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.

Resposta: Salário

- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.

Resposta: Não aplicável

- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.

Resposta: Não aplicável

- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Funcionário da empresa CSL Behring Comercio de Produtos Farmacêuticos Ltda, atuando na área de acesso ao mercado	Eu	Salário	Setembro 2021 a Setembro 2024

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Sim Salário

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Sim Salário

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

04/10/2024



Assinatura

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da CSL Behring.

ANEXO 8. MICROCUSTEIO

Manejo Crise Leve (por crise)

	%	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP (05/2023)	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP (05/2023)	02.02.02.038-0
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.031-7
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.060-0
CUSTO TOTAL				R\$ 31,51		

Manejo Crise Moderada (por crise)

	%	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP (05/2023)	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP (05/2023)	02.02.02.038-0
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.031-7
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.060-0
Butilbrometo de escopolamina	100%	20	R\$ 1,32	R\$ 26,32	BPS SIASG (05/2023)	BR0267282
Sulfato de morfina 10mg/mL x1mL	100%	36	R\$ 2,29	R\$ 82,55	BPS SIASG (05/2023)	BR0304871
Beriner IV	100%	3	R\$ 1.615,76	R\$ 4.847,28	Calculado	-
-	-	-	-	-	-	-
Hospitalização emergência	100%	4	R\$ 116,66	R\$ 466,65	TABNET (2022)	-
CUSTO TOTAL				R\$ 5.454,31		

Manejo Crise Grave (por crise)

	%	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP (05/2023)	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP (05/2023)	02.02.02.038-0
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.031-7
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.060-0
Butilbrometo de escopolamina	100%	20	R\$ 1,32	R\$ 26,32	BPS SIASG (05/2023)	BR0267282
Sulfato de morfina	100%	36	R\$ 2,29	R\$ 82,55	BPS SIASG (05/2023)	BR0304871
Beriner IV	100%	3	R\$ 1.615,76	R\$ 4.847,28	Calculado	-
-	-	-	-	-	-	-
Traqueostomia	2%	1	R\$ 554,73	R\$ 12,06	SIGTAP (05/2023)	04.04.01.037-7
Diária em UTI	100%	4	R\$ 116,66	R\$ 466,65	TABNET (2022)	-
CUSTO TOTAL				R\$ 5.466,37		

Produção de Bolsa de Plasma

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP (05/2023)	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	1	R\$ 22,00	R\$ 22,00	SIGTAP (05/2023)	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	1	R\$ 10,15	R\$ 10,15	SIGTAP (05/2023)	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	1	R\$ 75,00	R\$ 75,00	SIGTAP (05/2023)	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	1	R\$ 15,00	R\$ 15,00	SIGTAP (05/2023)	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	1	R\$ 13,61	R\$ 13,61	SIGTAP (05/2023)	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	1	R\$ 5,00	R\$ 5,00	SIGTAP (05/2023)	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	1	R\$ 5,00	R\$ 5,00	SIGTAP (05/2023)	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP (05/2023)	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP (05/2023)	02.12.01.003-4
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP (05/2023)	02.12.01.004-2
Teste do NAT (detecção de doenças infecciosas)	100%	1	R\$ 9,34	R\$ 9,34	SIGTAP (05/2023)	02.12.01.006-9
TOTAL				R\$ 209,18		

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil			
AIH aprovadasValor médio AIHMédia permanência por Região			
Procedimento: 0303020083 TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS DO SANGUE E DOS ÓRGÃOS HEMATOPOIÉTICOS			
Período: 2022			
Região	AIH aprovadas	Valor_médio_AIH	Média_permanência
1 Região Norte	683	R\$ 665,40	7,7
2 Região Nordeste	2.115	R\$ 880,10	9,6
3 Região Sudeste	3.660	R\$ 1.007,13	7,9
4 Região Sul	1.535	R\$ 987,48	6,6
5 Região Centro-Oeste	787	R\$ 989,96	8,2
Total	8.780	R\$ 944,97	8,1
Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)			

Custeio de Eventos Adversos

Manejo Reação no local da injeção

	%	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP (05/2023)	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP (05/2023)	02.02.02.038-0
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP (05/2023)	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP (05/2023)	02.02.03.009-1
CUSTO TOTAL				R\$ 33,78		

Manejo Tontura

	%	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP (05/2023)	03.01.01.007-2
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.031-7
TC crânio	20%	1	R\$ 97,44	R\$ 19,49	SIGTAP (05/2023)	02.06.01.007-9
RNM crânio	20%	1	R\$ 268,75	R\$ 53,75	SIGTAP (05/2023)	02.07.01.006-4
CUSTO TOTAL				R\$ 96,94		

Manejo Fadiga

	%	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP (05/2023)	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP (05/2023)	02.02.02.038-0
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.069-4
VHS	60%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,64	SIGTAP (05/2023)	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP (05/2023)	02.02.03.009-1
Eletrocardiograma	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP (05/2023)	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 67,86	R\$ 67,86	SIGTAP (05/2023)	02.05.01.003-2
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 14,32	R\$ 14,32	SIGTAP (05/2023)	02.04.03.013-7
CUSTO TOTAL				R\$ 117,76		

Manejo Dor nas costas

	%	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP (05/2023)	03.01.01.007-2
Hemograma	20%	1	R\$ 4,11	R\$ 0,82	SIGTAP (05/2023)	02.02.02.038-0
Radiografia coluna	10%	1	R\$ 9,73	R\$ 0,97	SIGTAP (05/2023)	02.04.02.010-7
TC coluna	10%	1	R\$ 86,76	R\$ 8,68	SIGTAP (05/2023)	02.06.01.003-6
CUSTO TOTAL				R\$ 30,47		

Manejo nasofaringite

	%	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP (05/2023)	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP (05/2023)	02.02.02.038-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP (05/2023)	02.02.03.009-1
Amoxicilina + clavulanato	100%	20	R\$ 2,59	R\$ 51,84	BPS SIASG (05/2023)	BR0353333
CUSTO TOTAL				R\$ 68,78		

Manejo Infecção do trato respiratório

	%	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP (05/2023)	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP (05/2023)	02.02.02.038-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP (05/2023)	02.02.03.009-1
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP (05/2023)	02.02.02.015-0
Radiografia dos seios da face	100%	1	R\$ 7,32	R\$ 7,32	SIGTAP (05/2023)	02.04.01.014-4
Amoxicilina + clavulanato	100%	28	R\$ 2,59	R\$ 72,52	BPS SIASG (05/2023)	BR0353333
CUSTO TOTAL				R\$ 99,51		

Manejo Hipersensibilidade

	%	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	50%	1	R\$ 686,46	R\$ 343,23	TABNET (2022)	03.03.08.008-6
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP (05/2023)	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP (05/2023)	02.02.02.038-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.047-3
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.060-0
TGO	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.064-3
TGP	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.065-1
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (05/2023)	02.02.01.031-7
CUSTO TOTAL				R\$ 370,61		

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

AIH aprovadasValor médio AIHMédia permanência por Região

Procedimento: 0303080086 TRATAMENTO DE FARMACODERMIAS

Período:2022

Região	AIH_ aprovadas	Valor_médio_AIH	Média_permanência
1 Região Norte	60	R\$ 376,20	5,9
2 Região Nordeste	159	R\$ 754,79	8,4
3 Região Sudeste	364	R\$ 647,54	6,9
4 Região Sul	149	R\$ 852,54	6,4
5 Região Centro-Oeste	83	R\$ 652,34	6,4
Total	815	R\$ 686,46	7

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)