



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

ACETATO DE ICATIBANTO

para o tratamento de crises de angioedema hereditário por deficiência
do inibidor da C1-esterase em pacientes com 2 anos ou mais de idade

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

ACETATO DE ICATIBANTO

para o tratamento de crises de angioedema hereditário por deficiência do inibidor da C1-esterase em pacientes com 2 anos ou mais de idade

O que é Angioedema Hereditário (AEH)?

É uma doença muito rara de herança familiar, potencialmente fatal, causada por uma deficiência no sistema que regula o processo inflamatório do corpo. A deficiência é marcada por uma mutação genética que gera erro na produção do inibidor da proteína C1 esterase (C1-INH), responsável por regular a dilatação e permeabilidade dos vasos sanguíneos. Com o descontrole dessas ações, formam-se inchaços em diferentes partes do corpo, como região facial, vias respiratórias superiores, trato gastrointestinal, genital e urinário, entre outros, podendo resultar em quadros graves, como inchaço da glote, por exemplo. A manifestação nas vias aéreas superiores é grave, podendo impossibilitar a respiração e causar morte.

As crises da doença podem ocorrer espontaneamente ou por fatores emocionais, pequenos traumas, como cirurgias e tratamentos dentários, mudança de temperatura, menstruação ou gravidez. As crises sob a pele são as mais frequentes, afetando 95% das pessoas que sofrem com a condição de saúde, seguidas por manifestações no abdômen, que ocorrem em até 93% dos casos. O início do inchaço costuma ser lento e gradual, durando uma média de oito horas. Entretanto, em locais como abdômen e laringe, o angioedema pode se instalar mais rapidamente.

O Angioedema Hereditário (AEH) pode ser classificado em três tipos: deficiência quantitativa do inibidor (tipo I), deficiência de proteína que desencadeia a disfunção da C1-INH (tipo II), e normalidade do C1-INH (tipo III), mas que apresenta descontrole das ações que regulam a dilatação dos vasos sanguíneos.

Estimativas mundiais de 2020 apontaram uma prevalência de 116.100 pessoas com AEH. No Brasil, com base nesse dado, a Diretriz Brasileira para o Diagnóstico e Tratamento do Angioedema Hereditário, publicada em 2022 e desenvolvida pela



Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e pelo Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH), apontou a prevalência de um caso de AEH a cada 67.000 habitantes.

A doença não tem cura, mas é possível desenvolver ações preventivas e de controle das crises, por isso a confirmação do diagnóstico é importante para a qualidade de vida dos pacientes. A suspeita de AEH deve ser considerada em pacientes com crises repetidas de inchaço e de dor abdominal sem quadros de urticária, e em pacientes com história familiar. O diagnóstico é realizado por meio de exames clínico e laboratorial, além de confirmação com teste genético.

Como os pacientes com AEH são tratados no SUS?

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de angioedema hereditário associado à deficiência de inibidor C1 esterase do Ministério da Saúde, publicado em julho de 2016, prevê o tratamento da doença por meio de ações preventivas e de controle das crises. Para prevenção, o PCDT recomenda o uso de andrógenos atenuados, sendo o mais utilizado o danazol. Já para o cuidado das crises agudas, a indicação baseia-se em tratamento hospitalar e, caso exista o risco de asfixia para o paciente, é utilizado o plasma fresco congelado. Neste caso, o protocolo destaca que a eficácia do plasma fresco não foi amplamente avaliada e que devem ser tomadas precauções para o seu uso, com o monitoramento das vias aéreas e do risco de infecções.

Medicamento analisado: inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea

A Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) e a Takeda Pharma Ltda solicitaram à Conitec a incorporação do acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário por deficiência do inibidor da C1-esterase em pacientes com 2 anos ou mais de idade.

O medicamento acetato de icatibanto possui aprovação na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento dos sintomas das crises agudas de AEH em pacientes acima de 2 anos de idade. A aplicação do medicamento é subcutânea (sob a pele), possibilitando a autoadministração (em adultos) ou administração por um cuidador (adultos, adolescentes ou crianças acima de 2 anos de idade). Essa substância impede o agravamento dos sintomas das crises por meio do bloqueio da atividade da bradicinina, que é a responsável por ocasionar os sintomas de inchaço, dor, náusea e diarreia nos pacientes com AEH. A tecnologia consiste em solução injetável de 10 mg/mL em 3 mL (30 mg), cuja aplicação sob a pele é exclusivamente na região abdominal, logo que se observar a crise. Recomenda-se o uso de 30 mg para adultos

(uma seringa) e para pacientes pediátricos (2-17 anos) varia de 10 a 30 mg, conforme peso. Há a possibilidade de se repetir a dose a cada 6 horas, caso seja necessário, sem exceder três vezes em 24 horas.

A análise de evidências clínicas sobre a eficácia e segurança do acetato de icatibanto identificou que o seu uso reduziu o tempo de melhora dos sintomas e de resolução das crises. Não foi possível avaliar o seu impacto na mortalidade e qualidade de vida de pessoas com AEH. Nas crises cutâneas e abdominais, acredita-se que o uso deste medicamento reduza as crises e resulte em menos internações. Já naquelas laríngeas, que são as mais graves, não existem estudos que apresentem resultados clínicos sobre seus desfechos. Apesar da certeza de evidência baixa (efeitos podem ser diferentes daqueles estimados), a comodidade do seu uso, aliada a possibilidade de início precoce do tratamento e a dificuldade de acesso de parte da população ao atendimento hospitalar torna esse medicamento uma opção de tratamento efetiva e com segurança.

Na avaliação econômica, considerando o uso do icatibanto em comparação ao cuidado padrão, no horizonte temporal de um ano, a tecnologia representaria um custo adicional ao SUS de R\$ 2.912.262,05 para 1 ano de vida ajustado com qualidade (medida que apresenta o número de anos adicionais que uma pessoa vive associado com a qualidade desse tempo). Em relação ao impacto orçamentário da incorporação, considerou-se o cuidado padrão, a taxa de prevalência de AEH e parte da população que depende exclusivamente do SUS. Ainda, em um cenário de 5,35 crises por ano, sendo que dessas, há um percentual que tem resolução espontânea, o impacto da incorporação variou entre 63 e 96 milhões de reais, no primeiro ano, e 455 a 554 milhões de reais, em cinco anos, conforme cenários propostos.

Perspectiva do Paciente

Foi aberta chamada pública nº 43/2022 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 16/12/2022 a 06/01/2023, e 75 (setenta e cinco) pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio em plataforma on-line, cujo link foi disponibilizado para os inscritos assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e enviado posteriormente a todos os inscritos.

Durante a apreciação do tema, o representante titular relatou que o AEH é herança familiar e acomete vários membros da sua família por parte de mãe. Lembrou que quando era criança, um tio, que tinha AEH, faleceu por asfixia em uma crise de edema de glote, gerando traumas, medos e preocupações na família em relação a essa condição de saúde.

As suas primeiras crises de AEH ocorreram na infância, por volta dos cinco anos de idade. Desde então, já precisou ser entubado duas vezes em decorrência do agravamento dos sintomas. Em

uma dessas crises, fez uso do plasma fresco, mas demorou muito tempo para regredir seu quadro clínico e ele permaneceu sedado por três dias. Na sua opinião o plasma fresco não é tão eficiente no tratamento das crises agudas.

A sua primeira experiência com o acetato de icatibanto ocorreu durante uma crise grave de edema de glote. Ao chegar ao Hospital das Clínicas, em São Paulo – local que faz tratamento para AEH –, estava com dificuldades para respirar e precisou ser entubado. Segundo seu relato, após o uso deste medicamento os sintomas regrediram rapidamente e ele foi desentubado no mesmo dia. Houve uma outra crise em que chegou ao hospital com o rosto bem inchado. Naquela ocasião, fez uso do acetato de icatibanto por volta das 14h e às 18h os sintomas já haviam cessado e o seu rosto desinchado.

Em relação ao acesso ao medicamento, segundo o participante este ocorre apenas no Hospital das Clínicas. Em uma crise grave, ele chegou a ir até um pronto atendimento mais próximo da sua residência, porém a equipe desconhecia o que era o AEH e não sabia como atuar no tratamento das crises. Assim, ele precisou ir até o Hospital das Clínicas para receber atendimento médico e os cuidados necessários para o alívio dos sintomas.

Sua filha também tem AEH, já teve algumas crises e também fez uso do acetato de icatibanto. Na ocasião, o participante pontuou que se este medicamento estivesse disponível no SUS, isso traria mais segurança e tranquilidade para sua família e para todas as pessoas que têm AEH. Além disso, evitaria que durante as crises o quadro clínico dessas pessoas chegasse a estágios mais graves, uma vez que o efeito do acetato de icatibanto é rápido no organismo e atua cessando os sintomas.

Ao ser questionado sobre o impacto do uso do medicamento na sua qualidade de vida, ele destacou que houve melhoras e pontuou que saber que tem a opção de uso do acetato de icatibanto nas crises o deixa mais tranquilo e seguro.

Um membro do comitê questionou sobre o uso do plasma fresco congelado. Na ocasião, o participante afirmou que já fez uso três vezes e que em uma delas teve uma reação alérgica, surgindo vários edemas pelo corpo. Pontuou que o plasma demora muito tempo para ser preparado para uso e aguardar esse tempo torna a espera angustiante e um momento de muitas preocupações, pois pode ter agravamento dos sintomas.

Outro membro perguntou se alguma vez ele achou que estava tendo uma crise de AEH, mas não era. O participante respondeu que com o tempo é possível distinguir a diferença, além de ter a percepção se é caso de buscar atendimento hospitalar ou não. Lembrou de uma vez que estava com inchaço na clavícula, fez uso do danazol - medicamento que faz uso contínuo - e já melhorou os sintomas. Mas ressaltou que quando sente qualquer desconforto na região do pescoço e garganta já procura o Hospital das Clínicas, pois sabe que esses sintomas podem

agravar rapidamente. Por fim, também foi questionado sobre o tempo de alívio de sintomas após o uso do acetato de icatibanto. Ele ressaltou que a ação do medicamento é rápida e que o alívio dos sintomas ocorre logo após o seu uso, não ocorrendo o agravamento do seu quadro clínico.

O vídeo da 121ª reunião com as considerações do representante sobre este tema pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação no SUS do acetato de icatibanto para o tratamento de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH). Esse tema foi discutido durante a 121ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 02 e 03 de agosto de 2023. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou que a interpretação dos resultados da avaliação econômica poderia ser comprometida pelo uso do desfecho QALY, uma vez que o evento em questão (as crises de angioedema) é de natureza aguda e de curto prazo. Além disso, o custo de tratamento anual e impacto orçamentário incremental são elevados. Sobre a comodidade ao paciente para armazenamento e administração domiciliar do medicamento, considerou a necessidade de serem amplamente discutidos outros aspectos do âmbito da assistência farmacêutica e que envolvem sua implementação antes de uma recomendação favorável a incorporação. No retorno da consulta pública, o comitê também solicitou informações adicionais sobre o uso do desfecho de “morte evitada” na avaliação econômica e o levantamento da experiência de outros serviços no tratamento de AEH.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 39 de 2023, durante 20 dias, no período de 28/09/2023 a 17/10/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Na consulta pública foram recebidas 315 contribuições, sendo 28 técnico-científicas, das quais 27 foram validadas, e outras 287 de experiência ou opinião. Nas contribuições técnico-científicas, todos os participantes se manifestaram favoráveis à incorporação do acetato de icatibanto no SUS. Entre as contribuições, foram enviados sete anexos com informações sobre evidências clínicas e econômicas, sendo seis de Serviços/Centros de Referência Estaduais em alergia e imunologia contrários à decisão da Conitec e um ofício da empresa fabricante, que também propôs um novo preço para a tecnologia em avaliação. Em relação às contribuições de experiência e opinião, 285 discordaram da recomendação inicial da Conitec e se manifestaram favoráveis à incorporação. Entre os argumentos, os participantes destacaram a efetividade do medicamento nas crises, seu impacto na qualidade de vida, a facilidade de

uso e a necessidade de se ter no SUS opções terapêuticas específicas para AEH. Aqueles que tinham experiência com a tecnologia, pontuaram, como efeitos positivos e facilidades, sua ação rápida e efetiva no alívio dos sintomas, no controle das crises e na redução do risco de óbitos. Como efeitos negativos ou dificuldades para o uso, afirmam que algumas vezes há a ocorrência de eventos adversos e dificuldade de realizar a dosagem quando prescritos menos de 3 ml, além do alto custo do medicamento. Em relação à experiência com outras tecnologias, comparam o acetato de icatibanto com o plasma fresco congelado, destacando o tempo de ação terapêutica dessas duas tecnologias. No caso do primeiro medicamento, a ação é imediata após o uso, enquanto o plasma fresco congelado pode-se levar horas para ter o efeito desejado. A Conitec também atualizou a análise de impacto orçamentário da incorporação deste medicamento no SUS, considerando o novo preço proposto pela empresa fabricante, conforme solicitação do Comitê de Medicamentos. Em um cenário de difusão lenta do acetato de icatibanto, o custo incremental seria de R\$ 29.143.599,68, no primeiro ano, acumulando R\$ 206.951.887,78 em cinco anos. Já em um cenário agressivo, de difusão rápida, sua incorporação resultaria num custo incremental de R\$ 43.715.399,52, no primeiro ano, e um valor acumulado de R\$ 251.040.586,82, em cinco anos. Além disso, realizou um levantamento dos estados que disponibilizam medicamentos para AEH, sendo identificadas três Unidades da Federação (Espírito Santo, Roraima e São Paulo) que oferecem o acetato de icatibanto para pacientes com AEH.

Recomendação final da Conitec

A 124ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 08 e 09 de novembro de 2023. No dia 09 de novembro de 2023, os membros do Comitê de Medicamentos, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação do acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditários tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Para esta recomendação final, o Comitê considerou que ainda persistiram algumas incertezas em relação à disponibilização deste medicamento para toda a população-alvo pleiteada e que o uso do acetato de icatibanto dentro do contexto domiciliar poderia resultar em um impacto orçamentário importante. Por outro lado, a tecnologia se mostrou uma alternativa para tratamento de crises de angioedema, com facilidade de adesão, por se tratar de administração via subcutânea. Diante deste contexto, sugeriu-se que os critérios de linha de cuidado sejam definidos no PCDT e que as equipes de saúde fossem capacitadas para atender esses pacientes e administrar o medicamento nos centros de referência.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).