



# RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

## **INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DO PLASMA HUMANO VIA INTRAVENOSA**

para o tratamento de crises de angioedema hereditário em  
pacientes com dois 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](http://gov.br/conitec/pt-br)

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto: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

# INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DO PLASMA HUMANO VIA INTRAVENOSA

para o tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com dois 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 às crises, a indicação baseia-se em tratamento hospitalar. Caso haja risco de asfixia, recomenda-se o uso de plasma fresco.

## **Medicamento analisado: inibidor da C1 esterase derivado de plasma via intravenosa**

A Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) e a empresa CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. solicitaram à Conitec a incorporação do inibidor da C1 esterase derivado de plasma humano para o tratamento de crises agudas do angioedema hereditário tipo I e tipo II.

O inibidor de C1 esterase é um componente do corpo humano, que constitui o sangue, podendo ser encontrado também na placenta, células do fígado, nos monócitos e nas plaquetas. A tecnologia avaliada é um concentrado de inibidor de C1 esterase preparado a partir do plasma humano, que repõe a atividade deficiente no organismo. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com indicação aprovada para tratamento de crises agudas em pessoas, com AEH dos tipos I e II. Ele consiste em solução injetável para aplicação direto na veia, com a recomendação de dosagem de 20 UI/kg de peso corporal. É contraindicado para quem possui hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da sua fórmula.

Para a análise das evidências clínicas, foi realizada uma revisão sistemática de literatura, incluindo 14 estudos publicados, para avaliar a eficácia e segurança da tecnologia em relação à indicação proposta. A análise indica que a tecnologia contribui para a redução do tempo de

---

resolução das crises. Dois estudos analisados apresentaram melhora na qualidade de vida, sem diferenças estatísticas significativas. Em relação à segurança da tecnologia, quatro estudos relataram a ocorrência de eventos adversos, como náusea, dor abdominal, alterações no paladar, dor de cabeça, sinusite e infecção das vias aéreas superiores, ao ser administrada em ambiente hospitalar. Um estudo que analisou a autoadministração relatou a ocorrência apenas de inchaço e dor no local da injeção. A maioria dos estudos analisados apresentaram problemas no seu desenvolvimento que podem comprometer os resultados obtidos e baixa certeza de evidência.

A avaliação econômica comparou a tecnologia avaliada com o tratamento padrão (plasma fresco congelado para crises relacionadas à região da laringe e atendimento de urgência para crises com sintomas abdominais ou na pele), no período de um ano. Estimou-se um custo adicional de R\$ 9.625.501,47 para um ano de vida com qualidade. Destaca-se o fato de o modelo de avaliação não se basear na população brasileira, mas em dados da literatura internacional. Para a análise de impacto orçamentário, foi considerado que 21% das crises têm resolução espontânea, sendo 4,8% delas relacionadas à região da laringe. Com efeito, em um ano, o SUS gastaria 35 milhões de reais e 253 milhões de reais ao final de cinco anos. Para o cálculo, os analistas consideraram que 90% dos pacientes elegíveis ao uso da tecnologia adotariam o seu uso ao final de cinco anos.

## Perspectiva do Paciente

A Chamada Pública nº 12 de 2023 foi aberta durante o período de 17 a 27 de abril do mesmo ano, com 224 pessoas inscritas. Os representantes titular e suplente foram definidos por sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real. No relato, a representante titular informou que possui angioedema hereditário por herança paterna. As primeiras crises apareceram aos 18 anos, no final da década de 1990. Recebeu o diagnóstico em 2003, após o diagnóstico de uma tia. Desde então, passou a utilizar o ácido épsilon-aminocaproico para prevenção. Posteriormente, após as crises se tornarem mais frequentes, utilizou o ácido tranexâmico para prevenção das crises a partir de 2005. Em 2008, iniciou tratamento no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) do Rio de Janeiro, onde recebeu prescrição de uso do oxandrolona para prevenção. Com o medicamento, passou um tempo significativo sem apresentar episódios de crise. Anteriormente, em 2007, após o falecimento de uma tia por evolução de edema na glote, suas crises aconteciam semanal ou quinzenalmente.

Para o controle das crises, a participante já utilizou o acetato de icatibanto, inibidor de C1 esterase e plasma fresco. Recorreu ao plasma fresco para controle de crises abdominais, mas avaliou que a tecnologia exige um longo período para aplicação e a resposta é lenta, demandando internação. Todas as vezes em que acessou o plasma fresco foi pela rede privada



---

de saúde. O acesso ao acetato de icatibanto ocorreu após resposta de solicitação judicial. No período de solicitação, as suas crises eram espaçadas, ocorriam duas vezes ao ano. Realizou as aplicações subcutâneas em ambiente domiciliar, sempre em contato com a médica responsável para informar os locais e a evolução dos inchaços. Consegue aplicar o medicamento sozinha e considera o procedimento tranquilo, mas sente dor local. Avaliou o medicamento excelente no controle das crises, uma vez que a evolução do edema é interrompida e alcança a regressão completa em poucas horas. Mencionou que se sente mais segura e confortável com disposição do medicamento em domicílio, mas considera que deve ser utilizado com parcimônia.

Em 2018, a participante teve uma gestação interrompida por aborto espontâneo. No momento, considerou que não possuía um medicamento indicado para a gravidez. Ao conversar com a médica responsável por seu tratamento, recebeu a prescrição do inibidor de C1 esterase, sem associação a nenhum outro medicamento para uso preventivo. Acessou o medicamento após solicitação judicial. A recomendação de uso foi de quatro ampolas por crise, considerando o seu peso corporal. Conseguiu 16 doses em 2022, o que equivale a quatro crises. Em relação ao uso, relatou ter dificuldades para realizar a aplicação intravenosa, mas recorre ao medicamento em ambiente domiciliar, com aplicação realizada por seu esposo, que é profissional de saúde.

Para a representante, o grande aspecto positivo e distintivo do inibidor de C1 esterase é o fato de o medicamento ser indicado para crianças e gestantes. Além disso, o seu tempo de resposta é mais rápido comparado ao acetato de icatibanto, com conforto quase imediato em relação às crises abdominais. Por isso, consegue realizar as atividades diárias após o uso, melhorando significativamente a qualidade de vida, ao contrário do plasma fresco, que demanda internação hospitalar. Atualmente as suas crises ocorrem intercaladas entre três meses ou dois meses e meio, com a manutenção do uso do oxandrolona para prevenção.

O vídeo da 121ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

## **Recomendação inicial da Conitec**

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação ao SUS do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano para o tratamento crises de angioedema hereditário do tipo I e II em pacientes com dois anos ou mais. Esse tema foi discutido durante a 121ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 1º, 2 e 3 de agosto de 2023. No dia 3 de agosto, o Comitê de Medicamentos considerou que existem poucas evidências clínicas sobre o tema e que considerem resultados relacionados à mortalidade; a avaliação econômica não estabeleceu um resultado objetivo referente às mortes evitadas para aprimorar a interpretação do benefício da tecnologia no tratamento de crises; o custo do tratamento anual e impacto orçamentário adicional são altos; embora o medicamento apresente benefício de uso para gestantes, outros elementos relacionados à implementação e à assistência farmacêutica deveriam ser avaliados

---

para fundamentar a recomendação favorável da Comissão.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 38, durante 20 dias, no período de 18/09/2023 a 09/10/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

## Resultado da consulta pública

Foram recebidas 338 contribuições, sendo sobre 52 aspectos técnico-científicos e 286 sobre experiência ou opinião. A maioria dos respondentes discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Em relação às contribuições técnico-científicas, enfatiza-se os argumentos relacionados a ausência de medicamentos seguros e eficazes para angioedema hereditário. Um respondente, que concordou com a recomendação da Comissão, argumentou que as evidências clínicas sobre C1 esterase para o tratamento da doença são escassas. A empresa demandante apresentou uma nova análise de impacto orçamentário, no entanto, a revisão crítica aponta que os dados estimados de indivíduos com a doença foram retirados de redes sociais e não distinguem a faixa etária, bem como a taxa de diagnóstico foi assumida arbitrariamente e a avaliação não considerou apenas a população brasileira usuária do SUS. Além disso, a empresa demandante apresentou nova proposta de preço, possibilitando a atualização dos estudos econômicos. A pedido do Comitê de Medicamentos, o grupo elaborador do relatório técnico atualizou a análise de impacto orçamentário considerando toda a população, que resultou em um custo adicional de cerca de 29 milhões de reais no primeiro ano e em 210 milhões de reais no horizonte de cinco anos. O Comitê também solicitou a elaboração de uma análise de impacto orçamentário que considerasse o uso do medicamento apenas para gestantes, enquanto os demais indivíduos seriam direcionados ao icatibanto. Neste contexto, a incorporação, ao SUS, resultaria em custo adicional de R\$ 500.887,83 no primeiro ano e de R\$ 3.556.859,22 no horizonte temporal de cinco anos. No tocante às contribuições de experiência ou opinião, os respondentes enfatizaram a resposta rápida do medicamento no controle de crises, a redução de óbitos e o aumento da qualidade de vida dos pacientes, especialmente com a redução de hospitalizações, e a diminuição de custos para o SUS. O alto custo do medicamento foi mencionado como uma dificuldade de acesso. Em termos de experiência com outras tecnologias para a mesma condição de saúde, os respondentes avaliaram as alternativas disponíveis como insuficientes, ou ineficientes, com exceção do acetato de icatibanto, que foi descrito como seguro e eficaz.

## Recomendação final da Conitec

A 124ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 8 e 9 de novembro de 2023. No dia 9, o Comitê de Medicamentos recomendou a incorporação, ao SUS, do inibidor de C1 esterase

---

derivado do plasma humano para tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, condicionado ao uso hospitalar e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Para tanto, a Conitec considerou a tecnologia uma alternativa ao tratamento de crises de angioedema, especialmente em gestantes (conforme orientação médica). Os membros do Comitê sugeriram que os critérios da linha de cuidado sejam definidos pelo PCDT do Ministério da Saúde, assim como reforçaram que os aspectos relacionados à implementação e à assistência farmacêutica devem ser amplamente discutidos.

## **Decisão final**

Com base na recomendação da Conitec, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano para tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, condicionado ao uso hospitalar e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

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