



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

INIBIDOR DA C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA VIA SUBCUTÂNEA

para profilaxia de crises de angioedema hereditário

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

INIBIDOR DA C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA VIA SUBCUTÂNEA

para profilaxia de crises de angioedema hereditário

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 subcutânea

A Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) solicitou à Conitec a incorporação do inibidor da C1 esterase derivado de plasma humano de uso subcutâneo para prevenção de crises do angioedema hereditário.

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 prevenção de crises de angioedema hereditário do tipo I e II em pessoas a partir de oito anos. A tecnologia consiste em solução injetável sob a pele, com absorção lenta e tempo mediano de ação no organismo, com a recomendação da dosagem de 60 UI/kg de peso corporal. É contraindicado para pessoas que possuem reações de hipersensibilidade potencialmente fatais, incluindo anafilaxia, a preparações de inibidor de C1 esterase ou a qualquer um dos excipientes da composição.

Para a análise das evidências clínicas, foram utilizados dois ensaios clínicos que comparam a tecnologia avaliada com placebo em pacientes com idade maior ou igual a 12 anos, os quais

demonstraram redução considerável do número de crises por mês, sem aumento de eventos adversos, além de melhora na qualidade de vida. Estudo mostrou que 100% das gestantes e dos pacientes com idade igual ou inferior a 17 anos apresentou menos de uma crise por mês a partir do uso do medicamento. Pacientes idosos, grupo que normalmente possui contraindicação de uso ao danazol, também demonstraram obter redução significativa do número de crises por mês. Com efeito, a análise concluiu que relatos de casos em crianças, adolescentes, gestantes e lactantes apresentam resultados favoráveis após a intervenção, com redução significativa ou completa das crises, sem impacto na segurança.

A avaliação econômica considerou os custos dos medicamentos para prevenção e tratamento das crises, consulta médica especializada e internação. Na análise de probabilidade, os dados indicam que a prevenção com a tecnologia avaliada se demonstra mais efetiva, mas demanda um custo adicional comparado ao tratamento padrão (observação). Assim, a análise de impacto orçamentário estimou um gasto total, em cinco anos, de aproximadamente 3,6 bilhões de reais comparados a 20 milhões de reais do cuidado convencional.

Perspectiva do Paciente

Foi aberta a Chamada Pública nº 25 de 2023 no período de 13 a 23 de junho do mesmo ano e 140 pessoas se inscreveram. A definição dos representantes titular e suplente foi realizada por sorteio em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos.

A representante titular relatou enfrentar muitas limitações e dificuldades em decorrência da doença, com crises dolorosas, debilitantes e frequentes. As crises ocorrem especialmente com edemas nas regiões da laringe e do abdômen, mas também ocorrem na face, nas mãos e nos pés. Mencionou que sofreu 34 crises em apenas um ano, dentre elas 18 foram de edema de glote.

Uma das dificuldades relatadas é o fato de os profissionais de saúde desconhecerem a doença. Informou que é comum ir ao hospital em episódios de crise e prescreverem corticoides e anti-histamínicos. Mencionou uma situação em que um profissional se recusou a realizar a transfusão do plasma fresco porque, aparentemente, a face da paciente não apresentava edemas, sendo que, no momento, estava com edema de laringe e de alças intestinais. Outro exemplo mencionado ocorreu em 2012, quando apresentou uma crise de edema de alças intestinais e extraíram o ovário e as trompas adjacentes desnecessariamente.

Após apresentar crises abdominais intensas, iniciou acompanhamento com exames periódicos de colonoscopia e endoscopia. Entretanto, a cada procedimento passava entre dois e quatro dias na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Como medida profilática, recebeu prescrição de três

ampolas de inibidor de C1 esterase uma hora antes de cada procedimento. Assim, diminuiu o tempo de internação para apenas um dia em observação na UTI. Ademais, com o uso do medicamento, consegue interromper a evolução dos edemas. Já recorreu ao danazol e ao ácido épsilon-aminocaproico, mas avaliou que os medicamentos não surtiram efeito. Além do inibidor de C1 esterase para profilaxia de crises de angioedema hereditário, utiliza o ácido tranexâmico para o tratamento.

O vídeo da 15ª Reunião Extraordinária da Conitec pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para profilaxia de crises de angioedema hereditário. Esse tema foi discutido durante a 15ª Reunião Extraordinária da Comissão, realizada nos dias 19 de setembro de 2023. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou o custo elevado da tecnologia em comparação ao cuidado atualmente disponível. Ademais, o Comitê solicitou que na reunião de apreciação final do tema seja apresentada a reavaliação da população elegível para o cálculo do impacto orçamentário, juntamente com as contribuições de consulta pública.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 45, durante 20 dias, no período de 09/10/2023 a 30/10/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 130 contribuições, 46 sobre aspectos técnico-científicos e 84 sobre experiência ou opinião. A maioria dos respondentes do formulário técnico-científico, assim como todos os respondentes do formulário de experiência ou opinião, discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Em relação às contribuições técnico-científicas, a empresa fabricante apresentou uma crítica ao modelo de custo-efetividade utilizado no relatório técnico e uma nova proposta de impacto orçamentário em dois cenários: pacientes crianças e adolescentes com idade igual ou maior que oito anos (até 17 anos), pacientes gestantes e lactantes durante 15 meses de tratamento, com a sugestão de excluir dos dados estimados pacientes intolerantes e/ou não responsivos ao danazol. Ademais, a empresa informou um ajuste de preço do medicamento de R\$ 9.310,61 para R\$ 9.832,01, que resultaria em impacto orçamentário adicional de 1,224 milhões de reais no acumulado de cinco anos. Em relação às contribuições de experiência ou opinião, os participantes enfatizaram a relevância do medicamento como alternativa terapêutica na prevenção de crises e melhora da qualidade de vida dos indivíduos com angioedema hereditário, tendo em vista que o medicamento disponível no SUS (danazol)

não consegue controlar as crises adequadamente.

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 não incorporação, ao SUS, do inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para prevenção de crises de angioedema hereditário. Apesar das propostas de alteração da população alvo para viabilizar o impacto orçamentário, permaneceu o alto custo adicional do medicamento em comparação ao cuidado padrão. A sugestão da empresa fabricante de excluir os indivíduos intolerantes e/ou não responsivos ao danazol apresenta divergência da população definida no escopo do relatório técnico. Ademais, o Comitê considerou que houve um aumento do preço da tecnologia na consulta pública.

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 não incorporação, ao SUS, do inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para prevenção de crises de angioedema hereditário.

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