



Brasília, DF | Abril de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

**Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano
subcutâneo**
para a profilaxia de longo prazo em pacientes com
angioedema hereditário tipo I e II

2025 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 da Conitec.

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-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

CENTRO DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO EM SAÚDE DA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – CDTS/Fiocruz

Carmen N Phang Romero Casas

Milene Rangel da Costa

Aline do Nascimento

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aramís Tupinã Alcântara de Moreira

Ana Carolina de Freitas Lopes

Patente

Munique Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Adriana Prates

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão da Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados do desfecho primário do estudo COMPACT.	29
Tabela 2. Resultados das reações no local da injeção reportados.....	31
Tabela 3. Resultados dos desfechos reportados pelo paciente do estudo COMPACT.	33
Tabela 4. Resultados dos eventos adversos.....	38
Tabela 5. Distribuição percentual das crises de acordo com a gravidade.	53
Tabela 6. Eventos adversos considerados no modelo.	53
Tabela 7. Valores de utilidade empregados no modelo do demandante.....	53
Tabela 8. Custo do manejo das crises de angioedema estimados pelo demandante.	54
Tabela 9. Custo de manejo dos eventos adversos estimados pelo demandante.....	54
Tabela 10. Resultados da análise de custo-utilidade do demandante.	55
Tabela 11. Estimativa da população elegível no cenário base.....	57
Tabela 12. Número de pacientes elegíveis ao ano nos cenários alternativos	57
Tabela 13. Custo anual do tratamento com o inibidor de c1-esterase subcutâneo	58
Tabela 14. Resultado da análise de impacto orçamentário – cenário base (em R\$).	58
Tabela 15. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenários alternativos	59
Tabela 16. Medicamentos potenciais para prevenção de rotina do AEH em maiores de 8 anos	61
Tabela 17. Custo anual do tratamento por paciente dos medicamentos identificados no MHT com registro na Anvisa e preço CMED.....	63

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano	19
Quadro 2. Reações adversas observadas com o tratamento com inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano.	21
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante e custo estimado do tratamento por paciente.....	21
Quadro 4. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa do demandante.....	22
Quadro 5. Acrônimo PICOT elaborado pelo parecerista.....	24
Quadro 6. Motivos de exclusão dos estudos selecionados pelo demandante.....	25
Quadro 7. Avaliação da qualidade metodológica realizada pelo demandante.	40
Quadro 8. Classificação da certeza da evidência realizada pelo demandante.	42
Quadro 9. Risco de viés dos estudos incluídos na análise dos pareceristas (RoB 2.0 <i>crossover</i>).	43
Quadro 10. Risco de viés dos estudos incluídos na análise dos pareceristas (RoB 2.0).	44
Quadro 11. Avaliação da certeza global da evidência de acordo com o sistema GRADE.....	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma Prisma do processo de seleção do demandante	23
Figura 2. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos pelos pareceristas.	25

Figura 3. Tratamento no estudo COMPACT	27
Figura 4. Porcentagem de pacientes que demonstraram melhorias na diferença clinicamente importante mínima nas pontuações de qualidade de vida relacionada à saúde — mudança da triagem para a última visita de avaliação com inibidor de C1 esterase ou placebo.	33
Figura 5. Tratamento no estudo COMPACT OLE	35
Figura 6. Risco de viés do estudo COMPACT com a ferramenta Rob 2.0 crossover BETA.....	41
Figura 7. Risco de viés do estudo COMPACT OLE com a ferramenta Rob 2.0	41
Figura 8. Classificação do risco de viés com a ferramenta RoB 2.0 <i>crossover</i> para o estudo COMPACT.	46
Figura 9. Classificação do risco de viés com a ferramenta RoB 2.0 para o estudo COMPACT OLE.	46
Figura 10. Tratamento no estudo SAHARA	49
Figura 11. Estrutura do modelo econômico.....	52

Sumário

1 APRESENTAÇÃO	9
2 CONFLITO DE INTERESSES	9
3 RESUMO EXECUTIVO.....	10
4 INTRODUÇÃO	14
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
4.2 Diagnóstico.....	15
4.3 Tratamento recomendado.....	17
4.4 Recomendações Anteriores da CONITEC.....	18
5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	19
5.1 Preço proposto para incorporação	21
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	22
6.1 Busca na literatura e seleção dos estudos pelo demandante	22
6.2 Busca na literatura e seleção dos estudos pelos pareceristas.....	23
6.3 Resultados da busca.....	24
6.4 Descrição dos estudos selecionados pelos pareceristas	26
6.5 Avaliação da qualidade metodológica do demandante	39
6.6 Certeza da evidência do demandante	42
6.6 Avaliação da qualidade metodológica pelos pareceristas.....	42
6.7. Certeza da evidência pelos pareceristas.....	46
6.8. Evidência Complementar	49
7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	51
7.1 Avaliação econômica.....	51
7.1.1 População alvo	51
7.1.2 Intervenção e Comparador	51
7.1.3 Horizonte temporal, taxa de desconto e duração do ciclo.....	51
7.1.4 Modelo econômico	52
7.1.5 Dados de eficácia	52
7.1.6 Incidência de eventos adversos	53
7.1.7 Mortalidade	53
7.1.8 Utilidade.....	53

7.1.9 Custos.....	54
7.1.10 Resultados.....	55
7.1.11 Análise crítica do modelo econômico apresentado pelo demandante.....	55
7.2 Análise de impacto orçamentário.....	56
7.2.1 População elegível	56
7.2.2 Participação no mercado	58
7.2.3 Custos.....	58
7.2.4 Resultados.....	58
7.2.5 Avaliação crítica	59
8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	60
9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	60
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
11 PERSPECTIVA DO PACIENTE	63
12 DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	64
13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	64
REFERÊNCIAS.....	65
APÊNDICE	74
ANEXO	79

1 APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela CSL Behring Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano subcutâneo para profilaxia de longo prazo de crises de angioedema hereditário (AEH) tipo I e II para pacientes a partir de 8 anos de idade, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol, para fins de avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Esta análise crítica foi elaborada pelo Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (CDTS/Fiocruz), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2 CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano subcutâneo

Indicação: Profilaxia de longo prazo de crises de angioedema hereditário (AEH) tipo I e II para pacientes a partir de 8 anos de idade, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.

Demandante: CSL Behring Ltda.

Introdução: O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética rara caracterizada pela deficiência ou disfunção do inibidor de C1 esterase (C1-INH), uma proteína essencial no controle do sistema complemento. Classificada como um erro inato da imunidade, a doença apresenta herança autossômica dominante e variações em sua expressão clínica. A principal manifestação é o edema recorrente, que pode afetar extremidades, face, trato gastrointestinal e vias aéreas superiores, com risco de asfixia em casos de acometimento da laringe. As crises podem surgir na infância e persistem ao longo da vida. O diagnóstico envolve avaliação clínica e exames laboratoriais, incluindo dosagem de C4 e C1-INH, com confirmação por teste genético para mutações no gene *SERPINC1*. Embora não haja cura, tratamentos podem prevenir e controlar crises, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para AEH do Ministério da Saúde recomenda o uso do danazol para profilaxia de longo prazo. De acordo com o documento, o danazol permanece como o medicamento mais bem estudado nessa condição clínica, e por isso é recomendado como agente profilático das crises de AEH no SUS. Por ser um andrógeno atenuado, o danazol pode causar ganho de peso, mialgia, cefaleia, depressão, acne, hipertensão arterial e alteração da libido e distúrbios menstruais. Assim, seu uso é contraindicado para alguns subgrupos de pacientes como gestantes e lactantes e para pacientes pré-púberes até 12 anos de idade. A presente demanda trata do uso do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano subcutâneo (C1-INH SC) para profilaxia de longo prazo, que atua repondo os níveis de C1-INH, e, como consequência, regulando o sistema complemento e reduzindo a produção de bradicinina, principal agente do edema característico das crises.

Recomendações anteriores da Conitec: Em novembro de 2023, a Conitec avaliou a solicitação de incorporação do C1-INH SC para profilaxia de longo prazo de crises de AEH em pacientes com contraindicação ou refratariedade/intolerância ao danazol. A recomendação foi desfavorável devido ao alto custo incremental em relação ao tratamento padrão, com uma RCEI de R\$ 38,6 milhões por QALY e um impacto orçamentário de R\$ 3,6 bilhões em cinco anos. A nova submissão diferencia-se da anterior por ampliar a população-alvo para incluir todos os pacientes com 8 anos ou mais, inclusive os com contraindicação ou refratariedade/intolerância ao danazol.

Pergunta: Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano subcutâneo (C1-INH SC) é eficaz e seguro como profilaxia de longo prazo de crises nos pacientes com angioedema hereditário tipo I e II?

Evidências clínicas: Após avaliação crítica do dossiê do demandante e atualização das buscas por evidências, foram incluídas dez publicações na síntese de evidências, sendo quatro relativas ao ensaio clínico randomizado COMPACT que objetivou avaliar o C1-INH SC na profilaxia de ataques de AEH tipo I e II em pacientes a partir de 12 anos de idade, cinco sobre o estudo de extensão do COMPACT (COMPACT OLE) que objetivou avaliar a profilaxia a longo prazo com C1-INH SC em pacientes com AEH tipo I e II a partir de oito anos de idade; e uma sobre o estudo SAHARA que foi incluído como evidência complementar. Não foram identificadas novas evidências de eficácia e segurança em relação a submissão anterior da mesma tecnologia em 2023. O COMPACT foi um estudo *crossover*, em que o C1-INH SC ou placebo foram administrados pelo próprio paciente duas vezes por semana de forma duplo-cega durante cada período de tratamento (dois períodos de 16 semanas). No estudo de extensão COMPACT OLE foram testados dois braços com o C1-INH SC em duas doses diferentes, em dois períodos de tratamento (período 1 de 24 semanas e período 2 de 28

semanas) e no estudo SAHARA, foram testados de forma cruzada três grupos com C1-INH SC em diferentes doses e placebo, mais um grupo que recebeu apenas C1-INH SC. No estudo COMPACT, o C1-INH SC teve maior eficácia em relação ao placebo para ambas as doses testadas (40 UI/kg e 60 UI/kg). Para a taxa de crises de angioedema, a diferença média em comparação com o placebo foi de -2,42 crises por mês (IC 95%: -3,38 a -1,46) com 40 UI/kg e -3,51 crises por mês (IC 95%: -4,21 a -2,81) com 60 UI/kg ($p < 0,001$ para ambas as comparações). A dose mais alta de 60 UI/kg resultou em uma redução mediana de 95% no número de crises em comparação ao placebo, bem como uma mediana da redução no uso de medicamentos igual 100%. Houve redução $\geq 90\%$ no número de crises em relação ao placebo para 43% dos pacientes com C1-INH SC 40 UI/kg e 58% dos pacientes com C1-INH SC 60 UI/kg. Uma porcentagem maior de pacientes apresentou a redução $\geq 50\%$ de ataques nos dois grupos (considerados respondentes) em comparação ao placebo, sendo de 76% no grupo C1-INH SC 40 UI/kg e 90% no grupo com C1-INH SC 60 UI/kg. A gravidade das crises foi menor em pacientes que receberam C1-INH SC comparado ao placebo. Análises de subgrupos definidos pela etnicidade, idade, sexo, profilaxia anterior e local do edema na crise não observaram diferenças no efeito profilático do C1-INH SC. O C1-INH SC foi eficaz na prevenção de crises em qualquer localização do corpo, e em pacientes que tinham utilizado qualquer tipo de profilaxia anteriormente. A frequência de eventos adversos relatados de qualquer grau foi semelhante nos grupos tratados com C1-INH SC, em torno de 70%, sendo que a maioria dos eventos foi leve e resolvida até o final do estudo para ambas as doses testadas. Os eventos adversos mais comuns no grupo C1-INH SC foram reação no local da injeção (31%), nasofaringite (11%), infecção do trato respiratório superior (7%), hipersensibilidade (6%), tontura (5%), fadiga (92%) e dor nas costas (2%). Nenhum caso de anafilaxia foi observado, e não houve descontinuação do tratamento devido a reações no local da injeção. O estudo de extensão COMPACT OLE apresentou resultados em linha com o estudo COMPACT, demonstrando a eficácia a longo prazo do C1-INH SC na redução no número de crises de AEH e na segurança do seu uso. Os estudos COMPACT e COMPACT OLE foram avaliados com risco de viés metodológico baixo pelas ferramentas RoB 2.0 *crossover* e RoB 2.0 clássica. A certeza da evidência avaliada pelo GRADE para todos os desfechos avaliados foi considerada como alta.

Avaliação econômica: O demandante realizou um estudo econômico para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do C1-INH SC na prevenção de longo prazo de crises de AEH. No caso base, foram considerados pacientes a partir de 8 anos com AEH tipo I e II, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol. Foram também avaliados dois cenários alternativos com populações para as quais a profilaxia com danazol seria contraindicada, o cenário alternativo 1 que incluiu apenas crianças e adolescentes de 8 a 17 anos de idade e o alternativo 2 que considerou apenas gestantes e lactantes. A intervenção avaliada foi o C1-INH SC administrado na dose de 60 UI/kg duas vezes por semana. Como comparador foi considerado o placebo. Os dados de eficácia foram obtidos a partir do estudo COMPACT. No caso base, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 5.440.724 por QALY adicional. Para os cenários alternativos 1 e 2, o valor da RCEI foi de R\$ 2.478.669 e R\$ 5.103.425, respectivamente. A principal limitação da análise é a escolha do placebo como comparador no cenário base, já que ele inclui pacientes sem contraindicação ao danazol que é o medicamento preconizado pelo Ministério da Saúde nestes casos. O demandante justificou não considerar o danazol como comparador pois seu uso para esta indicação é *off label*. No entanto, de acordo com a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, a utilização de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) pelo SUS é permitida desde que seu uso tenha sido recomendado pela Conitec, como é o caso do danazol. Para os demais cenários o comparador foi considerado adequado.

Análise de impacto orçamentário: O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário sobre a incorporação do C1-INH SC para tratamento profilático de longo prazo de crises de AEH. O comparador adotado foi o melhor cuidado padrão e o horizonte temporal foi de cinco anos. O cenário base incluiu pacientes com idade ≥ 8 anos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol. Além deste, foram também analisados três cenários alternativos: cenário alternativo 1 (pacientes com idade ≥ 8 anos intolerantes ou após falha ao danazol); Cenário alternativo 2 (crianças e

adolescentes com idade ≥ 8 anos e < 18 anos) e cenário alternativo 3 (mulheres em idade fértil que representariam a potencial população de gestantes e lactantes). O cenário base resultou em um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 665 milhões no primeiro ano de incorporação sendo o impacto orçamentário incremental total em cinco anos igual a R\$ 3.361.231.777. Nos demais cenários, o impacto orçamentário total em cinco anos variou de R\$ 427.213.409 no cenário 2 a R\$ 917.217.083 no cenário 3. Da mesma forma que no modelo econômico, o comparador cuidado padrão é inadequado para os pacientes sem contraindicação ou refratariedade/intolerância ao danazol já que este é o medicamento preconizado no SUS para profilaxia de longo prazo de crises de AEH. No entanto, não seria esperado que a inclusão do danazol como comparador acarretasse alteração importante na ordem de grandeza dos resultados da análise tendo em vista que seu custo é significativamente inferior ao do C1-INH SC.

Recomendações de agências de ATS internacionais: Não foram encontradas recomendações das agências de ATS: *National Institute for Clinical Excellence* – Reino Unido (NICE), *Scottish Medicines Consortium* – Escócia (SMC), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – Austrália (PBAC), *Haute Autorité de Santé* – França (HAS), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* – Suécia (SBU) e *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* – Alemanha (IQWiG).

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas seis tecnologias para a profilaxia de crises de AEH na população objeto deste Relatório. Berotralstate (inibidora de caliceína), de uso oral, registrada na FDA (2020), EMA (2021) e Anvisa (2024); e Garadacimabe (anti-FXIIa), de uso subcutâneo, registrado na EMA (2025). Ambas para maiores de 12 anos de idade. Donidalorsen e navenibart (inibidoras de pré-caliceína), NTLA-2002 (terapia gênica) e deucrictibanto (antagonista do receptor B2 de bradicinina), todas avaliadas em ensaios clínicos de fase 3 em andamento.

Considerações finais: A população alvo proposta pelo demandante é ampla e inclui todos os pacientes com AEH tipos I e II e idade a partir de 8 anos, inclusive aqueles com contraindicação, refratários ou que não toleram o danazol que é o medicamento preconizado no PCDT do Ministério da Saúde para esta indicação. Apesar disso, o danazol não foi considerado como comparador nas análises do demandante sob a justificativa que seu uso é *off label*. Porém, o uso de medicamentos *off label*, desde que aprovados pela Conitec, é permitido pela Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022. Desta forma, o comparador usado pelo demandante não foi adequado para o grupo de pacientes sem contraindicação ao uso de danazol. Não foram apresentados estudos de eficácia que comparassem o C1-INH SC com o danazol, assim como não foram apresentadas evidências de efetividade e segurança do uso do medicamento para gestantes e lactantes. As avaliações econômicas demonstraram que o C1-INH SC apresenta elevada razão de custo-efetividade para todas as populações elegíveis avaliadas e sua incorporação resultaria em impacto orçamentário substancial em todos os cenários.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 11/2025 esteve aberta de 10 a 20/01/2025. Uma pessoa se inscreveu, porém, não atendia às especificidades da chamada. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou participante para o tema.

Discussão preliminar da Conitec: O Comitê reconheceu que as evidências apresentadas demonstraram a eficácia do C1-INH SC para a indicação proposta e que há necessidades de viabilizar novas tecnologias para o AEH, principalmente aos pacientes refratários ou com contraindicação ao que está disponível no SUS, mas ponderou sobre os resultados elevados da razão de custo-efetividade incremental, inclusive para as faixas etárias menores, e os valores significativos do impacto orçamentário em todos os cenários avaliados. O Comitê reforçou que os preços propostos para as tecnologias, de uma maneira geral, não têm se mostrado adequados para o SUS, mesmo diante da demonstração dos seus benefícios aos pacientes.

Recomendação preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos, em sua 139ª Reunião Ordinária, realizada no dia 02/04/2025, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do inibidor de C1-estearase para profilaxia de crises de angioedema hereditário (AEH) tipo I e II para pacientes a partir de 8 anos de idade, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol. Considerou-se as elevadas estimativas da razão de custo-efetividade incremental e do impacto orçamentário.

Relatório preliminar

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Angioedema é uma condição caracterizada por um inchaço localizado e transitório do tecido subcutâneo ou submucoso, resultante do aumento da permeabilidade vascular devido à liberação de mediadores vasoativos, como histamina ou bradicinina. A condição pode ser hereditária, adquirida ou induzida por fatores alérgicos, medicamentosos ou idiopáticos, e varia em gravidade desde manifestações leves até comprometimento respiratório potencialmente fatal. Quando o angioedema é recorrente e não está associado a pápulas na pele, uma das suspeitas deve ser angioedema hereditário (AEH) (1,2).

O angioedema hereditário (AEH) é uma imunodeficiência primária do sistema complemento, classificada como um erro inato da imunidade devido à deficiência de inibidor de C1 esterase (C1-INH). Esta glicoproteína é responsável por inibir a atividade das enzimas proteolíticas do componente C1 do sistema complemento, limitando, assim, a ativação descontrolada do sistema imune e prevenindo danos inflamatórios ao tecido. Além disso, o C1-INH também regula a produção de bradicinina, uma molécula vasoativa envolvida no controle da permeabilidade vascular (3,4). A ativação descontrolada do sistema cinina-bradicinina resulta em aumento da permeabilidade endotelial e no aparecimento de edema característico do extravasamento, a principal manifestação clínica do AEH, que pode ocorrer na pele e no tecido submucoso de vários órgãos internos (4).

O AEH é uma doença rara de herança autossômica dominante, com heterogeneidade de locus e expressividade variável. Atualmente, os casos são classificados em AEH com deficiência de C1-INH, codificado pelo gene *SERPING1*, e AEH com C1-INH normal. As mutações no gene *SERPING1* podem resultar em deficiência nos níveis e na função do C1-INH (AEH tipo I) ou alteração funcional com manutenção de níveis normais de C1-INH (AEH tipo II). O AEH com C1-INH normal está associado a pelo menos seis mutações identificadas em genes como o do fator XII da coagulação, angiopoetina 1, plasminogênio e cininogênio 1, entre outros (1,5,6).

Pacientes com AEH sofrem crises recorrentes de edema, que duram cerca de dois a cinco dias, são imprevisíveis e afetam, principalmente, os membros superiores e inferiores, abdome, face, trato geniturinário e vias aéreas superiores, com risco de asfixia. As crises geralmente são dolorosas ou desfigurantes, além de potencialmente fatais quando afetam as vias respiratórias (7–10). No Brasil, estima-se que mais da metade dos pacientes com AEH sofrerão uma crise laríngea ao longo da vida (3,11). Diferentes estímulos podem levar à ocorrência de crises de AEH, como traumas, estresse, mudanças de temperatura, tratamento dentário, cirurgias, endoscopia, exercício físico, menstruação ou gestação. Entretanto, em muitos casos, não é possível identificar um fator desencadeante (3,11–13).

O AEH é uma condição com incidência global, sem evidências de predomínio étnico. O tipo I é o mais prevalente, representando aproximadamente 85% dos casos, enquanto o tipo II corresponde a cerca de 15%. O tipo I, mais comum, apresenta taxas de prevalência mundiais entre 1:50.000 a 1:100.000 (14,15). No Brasil, de acordo com dados da Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (Abranghe)¹ havia 1.787 indivíduos com a doença no país em 2021, sendo a maioria do sexo feminino (67,6%). As Diretrizes Brasileiras do Angioedema Hereditário de 2022 reportaram uma média anual da prevalência do AEH tipo I de aproximadamente 1,5 por 100.000 habitantes, enquanto o AEH tipo II foi mais raro, com estimativa de 1:400.000 indivíduos (16). Contudo, problemas como a demora no diagnóstico, possíveis erros de diagnóstico, além da falta de conhecimento sobre a doença podem subestimar sua prevalência (16). No Brasil, estima-se que o tempo entre o início dos sintomas e a obtenção do diagnóstico é de 10 a 18 anos (17).

A qualidade de vida dos pacientes é gravemente comprometida pelas crises recorrentes de edema, impactando também seus familiares e cuidadores. O diagnóstico tardio, a dificuldade de acesso a tratamentos eficazes e o temor constante de asfixia devido ao edema laríngeo geram um impacto significativo no bem-estar dos indivíduos afetados. Além disso, a frequência e a imprevisibilidade das crises interferem nas atividades diárias, resultando em consequências financeiras associadas aos tratamentos, bem como prejuízos na vida escolar, acadêmica e profissional (15,18,19).

4.2 Diagnóstico

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre o AEH associado à deficiência de inibidor de C1-esterase, publicado em versão preliminar pelo Ministério da Saúde em 2024 (20), o diagnóstico do AEH deve se basear na história clínica, exame físico e testes laboratoriais. Nos casos em que os achados preliminares sejam conflitantes, é possível recorrer a testes genéticos para confirmação da doença. O PCDT (20) recomenda os seguintes critérios para o diagnóstico AEH associado à deficiência do C1-INH (tipos I e II):

- anamnese, exame físico e quadro clínico compatível com AEH; e
- evidência bioquímica [constatação laboratorial de ausência ou redução (< 50%) ou de defeito funcional do 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
- evidência genética (presença de mutação patogênica em SERPING1) da doença.

¹ Dados consultados em : <https://www.abranghe.org.br/registro-depacientes-com-aeh/>. Acesso em 14/01/2025.

História familiar

Por ser uma doença com padrão de herança autossômica dominante, a história familiar de AEH é presente em cerca de 75% a 85% dos casos. No entanto, a ausência de histórico familiar não é suficiente para exclusão do diagnóstico, já que em 25% dos indivíduos ocorre uma mutação *de novo*, sem história evidente da doença na família (16,21).

Sintomatologia

Clinicamente, O AEH manifesta-se por episódios recorrentes e imprevisíveis de angioedema em qualquer parte do corpo, sem urticas. Os sintomas geralmente surgem na infância ou adolescência, com 50% dos casos aparecendo até os 10 anos de idade (22). Cerca de 5% dos indivíduos permanecem assintomáticos. Os tipos I e II, relacionados à deficiência de C1-INH, apresentam sintomas clínicos semelhantes. Alguns pacientes podem relatar pródromos como sintomas gripais, irritabilidade, náuseas, formigamento e eritema *marginatum*, este último podendo ser confundido com urticas, atrasando o diagnóstico (23).

O edema se instala de forma gradual, levando cerca de 8 horas para se desenvolver, atingindo o pico entre 12 e 24 horas e regredindo em dois a cinco dias. No entanto, em locais como abdômen e laringe, pode progredir mais rapidamente (1,24). Sintomas menos comuns incluem cefaleia e retenção urinária (25).

As regiões mais afetadas são o tecido subcutâneo, o abdômen e a laringe (26). O angioedema subcutâneo, presente em mais de 95% dos casos, acomete extremidades, genitália e face, sendo doloroso e incapacitante. O acometimento abdominal ocorre em até 93% dos pacientes, podendo simular abdômen agudo e resultar em cirurgias desnecessárias. Vômitos, diarreia e constipação podem estar presentes, e casos graves podem levar à obstrução intestinal e complicações como volvo, intussuscepção e pancreatite (27,28). O edema laríngeo ocorre em 50% dos pacientes e pode ser fatal sem tratamento adequado (26).

A frequência e gravidade das crises variam entre os pacientes e ao longo da vida de um mesmo indivíduo, sem correlação com os níveis plasmáticos de C1-INH (1,29). O exame físico fora das crises auxilia no diagnóstico diferencial, e embora o edema não deixe sequelas, cicatrizes podem ocorrer devido a cirurgias desnecessárias (20).

Exames laboratoriais

A dosagem sérica de C4 é o principal exame de triagem para o AEH. Na maioria dos casos de deficiência de C1-INH (tipos I e II), os níveis de C4 estão reduzidos, mas cerca de 5% podem ser normais (27,34). Se houver suspeita clínica, recomenda-se repetir a dosagem durante uma crise, quando o C4 estará invariavelmente diminuído (1,29). Se confirmado, realiza-se a dosagem quantitativa do C1-INH; caso normal, avalia-se sua função (1,26).

Cerca de 85% dos pacientes apresentam C1-INH abaixo de 50% do normal, confirmando AEH tipo I (5). No tipo II, os níveis podem ser normais ou elevados, mas a atividade funcional é inferior a 50% (15). Como

esses testes são restritos a laboratórios especializados, recomenda-se repetir os exames em dias diferentes para maior precisão (1,30–32).

Se C4 e C1-INH estiverem reduzidos, mas sem histórico familiar e com início tardio dos sintomas, a dosagem de C1q ajuda a diferenciar o angioedema adquirido (AEA-C1INH), presente em 70% dos casos (33).

Em crianças menores de 1 ano, os níveis de C4 e C1-INH são naturalmente mais baixos, normalizando-se entre 6 meses e 3 anos (34–37). Assim, o C4 não é um marcador confiável nessa idade, e a análise genética é preferível. Se indisponível, crianças com histórico familiar de AEH por deficiência de C1-INH devem ser consideradas portadoras até a confirmação diagnóstica (20).

Análise genética

A análise genético-molecular não é essencial para diagnosticar AEH, mas pode ser útil quando os exames bioquímicos são inconclusivos, especialmente em recém-nascidos e crianças menores de um ano (37). O método mais utilizado para detectar mutações no gene *SERPING1* é o sequenciamento de Sanger (38). Devido à herança autossômica dominante, recomenda-se investigar parentes de primeiro grau, mesmo assintomáticos (39). Além disso, pacientes e familiares devem receber orientação sobre o padrão de herança e aconselhamento genético (20).

Diagnóstico diferencial

Para um tratamento adequado, o AEH deve ser diferenciado do angioedema sem urticas mediado por mastócitos (AE-MC), do angioedema adquirido por deficiência de C1-INH (AEA-C1INH) e do angioedema induzido por medicamentos (40–42).

4.3 Tratamento recomendado

O AEH não tem cura, mas é possível tratar a doença através de estratégias que incluem desde a educação em saúde até a farmacoterapia, além de ferramentas para avaliar a atividade da doença e a qualidade de vida do paciente. Estratégias para reduzir a frequência e a gravidade das crises são essenciais para garantir a melhora da qualidade de vida do paciente e a redução da mortalidade (20).

A prevenção primária consiste na identificação e, quando possível, mitigação dos fatores desencadeantes das crises de angioedema. Recomenda-se, por exemplo, evitar a prática de atividades com maior risco de causar traumas mecânicos ao organismo, buscar acompanhamento odontológico regularmente para evitar a necessidade de procedimentos invasivos, e manter a vacinação em dia para prevenir processos infecciosos (43). Quando estresse for identificado como fator desencadeante de crises, recomenda-se a avaliação da necessidade de tratamento psicoterápico e/ou medicamentoso (44). Os

pacientes também devem ser orientados a evitar medicamentos que possam causar crises de angioedema, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina usados para o tratamento da hipertensão arterial e doenças cardíacas, estrogênios e alguns hipoglicemiantes orais (45). O tratamento medicamentoso, por sua vez, tem como objetivo o manejo agudo das crises de angioedema e a profilaxia a curto e a longo prazo (20).

De acordo com o PCDT do AEH (20), o tratamento de primeira linha para tratamento agudo de crises de AEH inclui o inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano por via intravenosa (C1-INH IV) e o acetato de icatibanto, ambos de uso hospitalar restrito. O plasma fresco é uma alternativa na ausência dos medicamentos recomendados, com as devidas restrições.

A profilaxia de curto prazo é recomendada quando há previsão de situações que possam desencadear crises, como cirurgias, exames ou tratamentos odontológicos mais invasivos. Nesses casos, recomenda-se administrar danazol por via oral (2,5–10 mg/kg/dia, até 600 mg/dia), dividido em três doses, iniciando 5 a 7 dias antes do procedimento e mantendo após por 2 a 3 dias (46). Outra opção é a transfusão de plasma fresco (10 ml/kg, equivalente a 2–4 unidades em adultos) (20).

Já o tratamento de profilaxia de longo prazo se refere ao uso regular de medicamentos com o objetivo de diminuir a frequência e a intensidade das crises (15,47). Atualmente, o medicamento recomendado no SUS para profilaxia de longo prazo é o danazol, na dose máxima diária de 200 mg, devido aos seus eventos adversos (2). De acordo com o PCDT de AEH, o danazol permanece como o medicamento mais bem estudado nessa condição clínica, e por isso é recomendado como agente profilático das crises de AEH no SUS (20). Por ser um andrógeno atenuado, o danazol pode causar ganho de peso, mialgia, cefaleia, depressão, acne, hipertensão arterial e alteração da libido e distúrbios menstruais. Assim, seu uso é contraindicado para alguns subgrupos de pacientes como gestantes e lactantes e para pacientes pré-púberes até 12 anos de idade (20).

Além do controle dos efeitos androgênicos, pacientes em uso de profilaxia com danazol devem também ter parâmetros laboratoriais monitorados frequentemente (hematócrito, hemoglobina, AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina, colesterol total e frações, triglicerídeos, e exame qualitativo de urina a cada seis meses). Sugere-se, ainda, a realização anual de ultrassonografia abdominal para visualização hepática, considerando o risco de desenvolvimento de adenoma hepático e carcinoma hepatocelular (complicações raras que tendem a ocorrer após dez anos do início do tratamento) (20).

4.4 Recomendações Anteriores da CONITEC

Esta é a segunda solicitação de incorporação do C1-INH SC para profilaxia de longo prazo de crises de AEH. Em novembro de 2023, a Conitec analisou a submissão da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) para a incorporação do inibidor de C1 esterase

derivado de plasma humano, de uso subcutâneo, para pacientes com angioedema hereditário (48). Na ocasião, a população alvo da demanda foi de pacientes com 8 anos ou mais, com contraindicação, refratários ou intolerantes ao tratamento com danazol, incluindo gestantes e lactantes.

A recomendação final da Conitec foi proferida na 124ª reunião da comissão, realizada em 9 de novembro de 2023, sendo desfavorável à incorporação do inibidor do C1-INH SC para profilaxia de crises de angioedema hereditário. A deliberação se baseou no alto custo incremental da tecnologia em comparação ao cuidado padrão (observação). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da profilaxia com C1-INH (SC) foi de cerca de R\$ 38,6 milhões por QALY, valores considerados ineficientes para o SUS. Além disso, o impacto orçamentário incremental foi estimado em R\$ 3,6 bilhões em cinco anos (48).

A submissão atual difere-se da anterior quanto à sua população alvo que foi ampliada para contemplar pacientes com 8 anos de idade ou mais, inclusive aqueles com contraindicação, refratários ou intolerantes ao danazol. Todavia, não foram apresentadas evidências de eficácia e segurança adicionais em comparação à demanda de 2023. Detalhes adicionais serão abordados nas seções seguintes deste Relatório.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha técnica do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	inibidor de C1 esterase humano derivado de plasma (C1-INH)
Nome comercial	Berinert® SC
Apresentação	Embalagem com 1 frasco-ampola com 2000 UI de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano em pó liofilizado para solução injetável para aplicação subcutânea. 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).
Fabricante	CSL Behring GmbH – Marburg - Alemanha
Indicação aprovada na Anvisa	Prevenção de rotina do Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH) em crianças a partir de 8 anos e adultos.
Indicação proposta	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.

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 (a cada 3-4 dias).
Patentes vigentes*	Não foram identificadas patentes vigentes relacionadas à formulação, novo uso ou produto deste princípio ativo.

*Para mais informações, consultar o Apêndice 1.

Fonte: Bula Berinert®(49)

Segundo descrito na Bula do medicamento (49), seguem informações relativas ao uso do inibidor de C1-estearase subcutâneo:

Contraindicações:

C1-INH SC é contraindicado para pacientes que apresentaram reações de hipersensibilidade potencialmente fatais, incluindo anafilaxia, a preparações de C1-INH ou a qualquer dos excipientes presentes na fórmula (glicina, cloreto de sódio e citrato de sódio).

Cuidados e Precauções:

C1-INH SC 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.

Para as doses subcutâneas recomendadas, não foi comprovada relação causal entre eventos tromboembólicos e o uso concentrado de C1-INH.

O medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (categoria C). Há uma quantidade limitada de dados que indicam que não há risco aumentado no uso de produtos inibidores de C1 em geral em mulheres grávidas. Apesar do inibidor de C1 ser um componente fisiológico do plasma humano, não foram realizados estudos em animais com C1-INH SC relacionados à toxicidade de reprodução e no desenvolvimento. Não são esperados efeitos adversos relacionados à fertilidade, desenvolvimento pré e pós-natal em humanos. Quanto à lactação, não há informações a respeito da excreção de C1-INH SC no leite humano, efeito no lactente ou na produção de leite.

Para prevenir infecções em medicamentos derivados de sangue ou plasma humano, adotam-se medidas como seleção de doadores, triagem de plasma para marcadores de infecção e etapas de inativação de vírus. Apesar dessas precauções, não é possível eliminar totalmente o risco de transmissão de agentes infecciosos, incluindo vírus emergentes. Recomenda-se registrar o nome e lote do C1-INH SC a cada aplicação e considerar a vacinação para hepatite A e B em pacientes que usam esses produtos regularmente.

Em caso de reações alérgicas graves, a administração de C1-INH SC deve ser interrompida imediatamente e o tratamento médico apropriado deve ser iniciado.

A ocorrência de uma crise aguda de AEH demanda tratamento individualizado.

Eventos adversos:

Quadro 2. Reações adversas observadas com o tratamento com inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano.

Classe de Sistema de Órgãos/Reação Adversa	Frequência
<i>Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração</i> Reações no local da injeção ^a	Muito comum
<i>Infecções e infestações</i> Nasofaringite	Muito comum
<i>Distúrbios do sistema imunitário</i> Hipersensibilidade (hipersensibilidade, prurido, erupção cutânea e urticária)	Comum
<i>Distúrbios do sistema nervoso</i> Tontura	Comum

Legenda: ^aEquimoses, frio, secreção, eritema, hematoma, hemorragia, induração, edema, dor, prurido, erupção cutânea, reação, cicatriz, inchaço, urticária e calor no local de injeção.

Fonte: Adaptado de bula (49).

Os resultados da análise de subgrupo por idade dos estudos que demonstraram a segurança e a efetividade de C1-INH SC mostraram que os dados para a população pediátrica e a população idosa foram consistentes com os resultados globais (7,50).

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante e custo estimado do tratamento por paciente.

Apresentação	Embalagem com 1 frasco-ampola com 2000 UI de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano em pó liofilizado para solução injetável para aplicação subcutânea
Preço unitário proposto pelo demandante	R\$ 6.753,88
Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0%¹	R\$ 8.199,16
Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%¹	R\$ 10.274,45
Preço praticado em compras públicas	Não identificadas
Custo mensal do tratamento por paciente de acordo com o preço proposto pelo demandante	Adultos: 108.062,08 Crianças e adolescentes: R\$ 54.031,04
Custo anual do tratamento por paciente de acordo com o preço proposto pelo demandante	Adultos: 1.296.744,96 Crianças e adolescentes: 648.372,48

¹Tabela CEMED de 07 de janeiro de 2025.

O preço proposto pelo demandante para o medicamento Berinert® (C1-INH) SC 2.000 UI é de R\$ 6.753,88 por apresentação, valor que equivale ao PMVG 18% com desconto de 34,27%. O custo do tratamento foi estimado considerando-se a administração de duas doses semanais de 4.000 UI para pacientes adultos, resultando em um custo mensal de tratamento igual a R\$ 108.062,08, e duas doses semanais de 2.000 UI para pacientes pediátricos com um custo mensal de R\$ 54.031,04.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Busca na literatura e seleção dos estudos pelo demandante

O demandante apresentou uma pergunta de pesquisa para a busca e a seleção de evidências com base no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) apresentado no Quadro 4. A pergunta de pesquisa do demandante foi a seguinte:

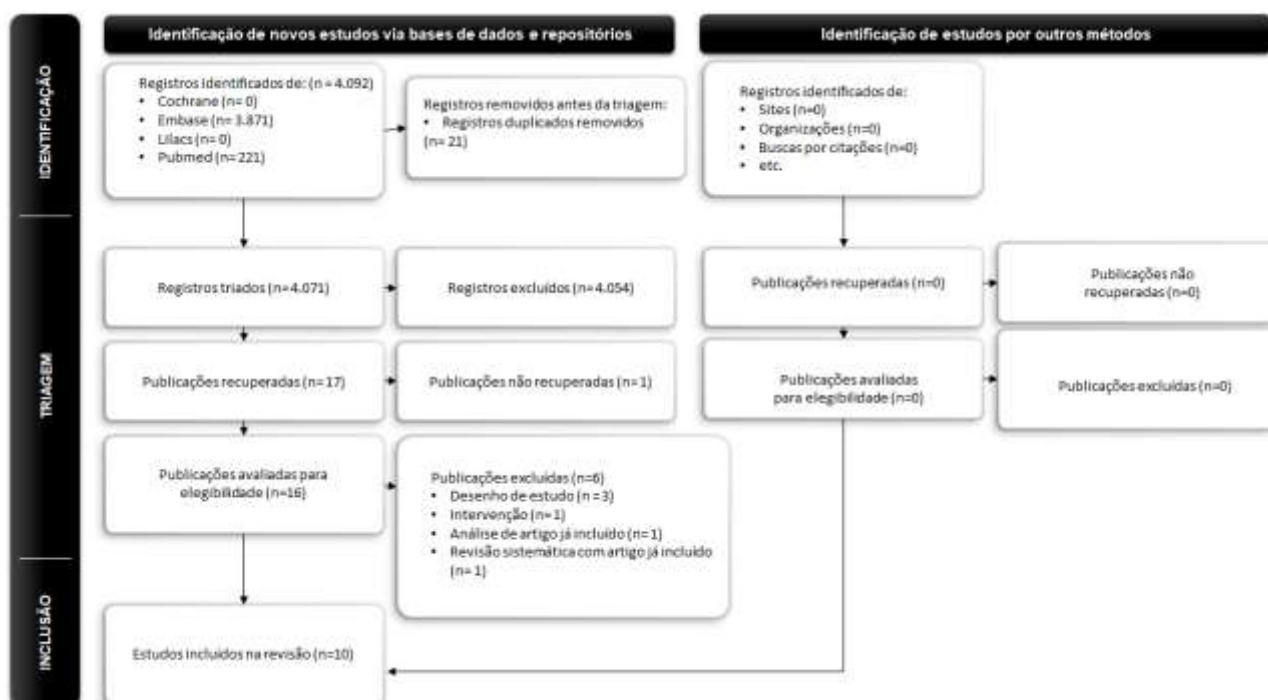
“Berinert® SC (pdC1-INH) é eficaz e seguro como profilaxia de rotina de crises nos pacientes com angioedema hereditário tipo I e II?”

Quadro 4. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa do demandante.

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.
Intervenção	Inibidor de C1 esterase (C1-INH) SC
Comparador	Sem restrição
Desfechos	Eficácia: número das crises de angioedema, gravidade das crises, uso de medicamento de resgate. Segurança. Qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante

O demandante realizou buscas nas bases de dados do *Medline via Pubmed, Embase, The Cochrane Library* e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. As estratégias de busca utilizadas foram consideradas adequadas e são apresentadas no Anexo 1. O fluxograma PRISMA do processo de seleção do demandante estão apresentados na Figura 1.



Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante

Figura 1. Fluxograma Prisma do processo de seleção do demandante

A busca do demandante resultou na seleção de 10 publicações, sendo quatro delas relacionadas ao ensaio clínico randomizado COMPACT, a saber: Longhurst *et al.* (2017) (51); Lumry *et al.* (2018) (52); Li *et al.* (2018) (53); Li *et al.* (2019) (54). As demais publicações são referentes ao estudo de extensão COMPACT OLE: Craig *et al.*, 2019 (50) ; Levy *et al.*, 2020a (55); Levy D. *et al.*, 2020b (56); Bernstein *et al.*, 2020 (57); Lumry *et al.*, 2021 (58) e Craig *et al.*, 2022 (59).

6.2 Busca na literatura e seleção dos estudos pelos pareceristas

O acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa do demandante foi considerado adequado de modo que o mesmo PICOT foi utilizado pelos pareceristas em sua atualização da busca na literatura e análise crítica das evidências (Quadro 5).

Quadro 5. Acrônimo PICOT elaborado pelo parecerista

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.
Intervenção	C1-INH
Comparador	Sem restrição
Desfechos	Eficácia: número das crises de angioedema, gravidade das crises, uso de medicamento de resgate. Segurança. Qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados.

Critérios de elegibilidade: Estudos que atendessem à estratégia PICOT (Quadro 5).

A pergunta de pesquisa, a PICOT estruturada, as estratégias de busca e as bases foram consideradas adequadas pelos pareceristas. As mesmas estratégia de busca foi utilizada pelos pareceristas para atualização das evidências, nas bases de dados *Medline*, *Embase*, *Lilacs* e *Cochrane Reviews*, utilizando a mesma estratégia (Apêndice 2) em 26 de novembro de 2024 aplicando-se o filtro de data a partir da data de busca do demandante (01/06/2024).

A remoção de duplicatas e triagem dos estudos encontrados foi realizada com o auxílio do *software* Rayyan® (60). A primeira etapa de triagem consistiu na leitura de títulos e resumos dos registros recuperados. As referências que se adequaram aos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa de leitura de texto completo. Os estudos que cumpriram os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos tiveram seus dados extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel®. As etapas foram conduzidas por um pesquisador e revisadas por um segundo pesquisador. Potenciais discordâncias foram discutidas e resolvidas em consenso com os pesquisadores do grupo.

6.3 Resultados da busca

A atualização da busca resultou na identificação de 71 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, foram selecionados três estudos para leitura de texto completo. Após leitura, nenhum estudo foi selecionado pois dois eram revisões sistemáticas que utilizaram os mesmos estudos já incluídos pelo demandante (13,61) e o terceiro foi o estudo com o medicamento na forma intravenosa (estudo IMPACT) (62). Desta forma, nenhum estudo adicional foi selecionado na atualização das buscas realizada pelos pareceristas. No entanto, os pareceristas identificaram ainda uma publicação referente ao estudo SAHARA (Lumry et al., 2019 (63)) que havia sido selecionada no Relatório nº 862 da Conitec que avaliou a tecnologia C1-INH SC em 2023 (48) e que não havia sido selecionada pelo demandante. No entanto, esta publicação foi considerada como evidência adicional no presente Relatório já que a dose de C1-INH SC

utilizada foi fixa (independente do peso do paciente) e igual a 2.000 UI duas vezes por semana, diferindo-se, portanto, da posologia indicada na bula brasileira do medicamento.

Os pareceristas analisaram os 10 estudos selecionados pelo demandante, dos quais nove foram incluídos, sendo quatro publicações referentes ao ensaio clínico randomizado COMPACT (Longhurst et al., 2017 (51); Lumry et al., 2018 (52); Li et al., 2018 (53); Li et al., 2019 (54); e cinco publicações referentes ao estudo COMPACT OLE (Craig et al., 2019 (50); Levy et al., 2020a (55); Levy D. et al., 2020b (56); Bernstein et al., 2020 (57); Lumry et al., 2021 (58)). O estudo excluído Craig et al., 2022 (59) é uma análise de subgrupo somente do braço com 60 UI/Kg e com os mesmos valores de resultados dos estudos anteriores incluídos, não sendo deste modo considerado relevante para a adição neste Relatório.

O fluxograma prisma da seleção das evidências dos pareceristas é apresentado na Figura 2.

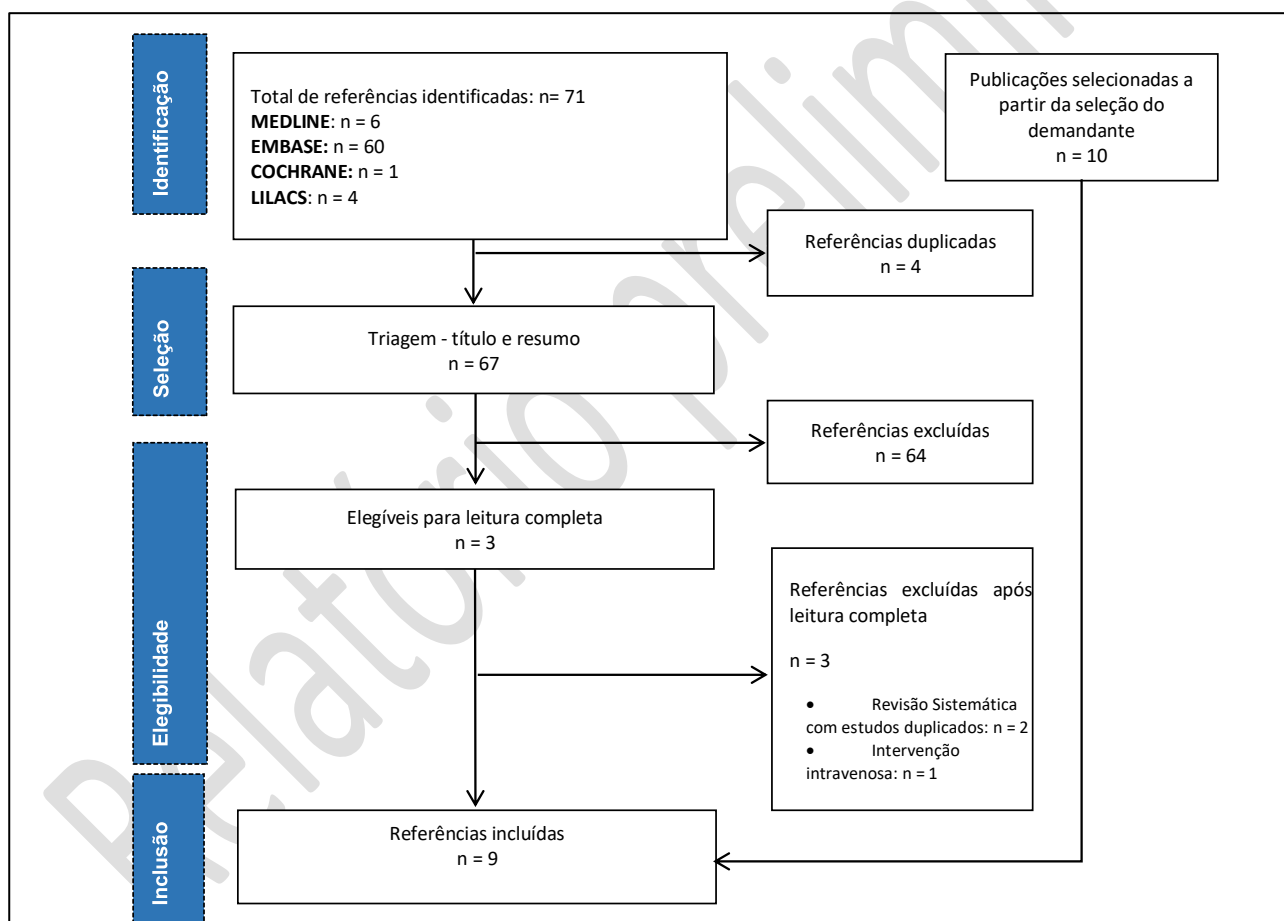


Figura 2. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos pelos pareceristas.

Os motivos de exclusão dos estudos selecionados pelo demandante são apresentados no Quadro 6.

Quadro 6. Motivos de exclusão dos estudos selecionados pelo demandante.

Autor, ano	Motivo da exclusão
Craig et al., 2022 (59)	Mesmos resultados já apresentados anteriormente nos estudos incluídos para o mesmo tempo de seguimento do estudo COMPACT OLE (2,7 anos)

6.4 Descrição dos estudos selecionados pelos pareceristas

Nesta seção, a descrição dos estudos selecionados pelos pareceristas será apresentada. Um resumo das principais características dos estudos pode ser encontrado no Apêndice 3.

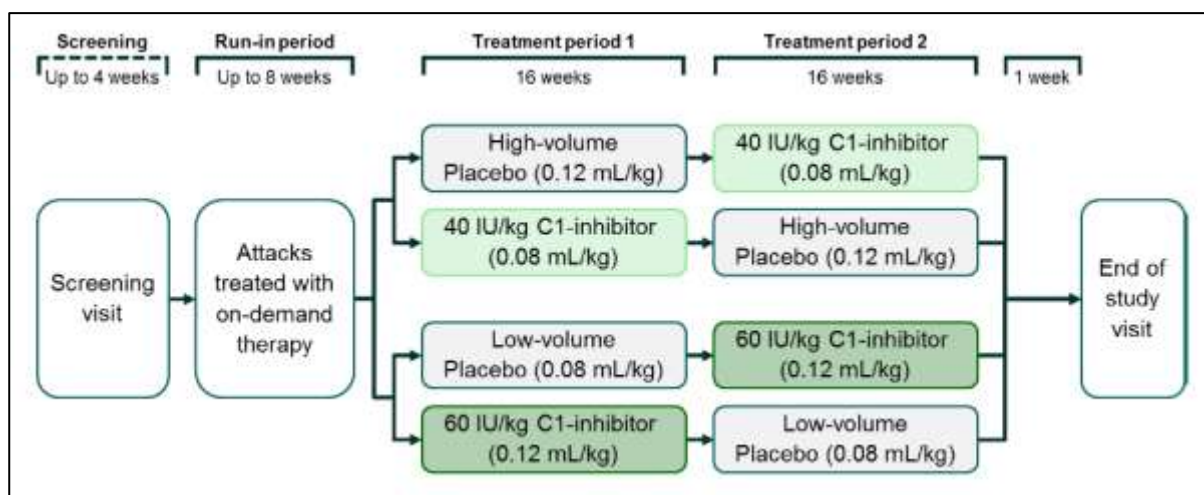
Estudo COMPACT (NCT01912456) - Longhurst et al., 2017 (51); Lumry et al., 2018 (52); Li et al., 2018 (53); Li et al., 2019 (54)

O estudo COMPACT (NCT01912456) foi um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico internacional, conduzido em 39 locais na Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, Hungria, Israel, Itália, República Tcheca, Reino Unido e Romênia. Iniciado em 2013, o estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do inibidor de C1 esterase (C1-INH SC) na prevenção de ataques de angioedema hereditário (AEH) em pacientes com 12 anos ou mais, diagnosticados com AEH tipo I ou II.

Os participantes foram randomizados em quatro grupos (1:1:1:1) por meio de um sistema automatizado, utilizando um desenho de crossover. Conforme ilustrado na Figura 3:

- O primeiro grupo recebeu C1-INH SC 40 UI/kg durante as primeiras 16 semanas, seguido de placebo no segundo período de 16 semanas.
- O segundo grupo seguiu o caminho inverso, iniciando com placebo por 16 semanas e, em seguida, recebendo C1-INH SC 40 UI/kg no período subsequente.
- O terceiro grupo começou o tratamento com C1-INH SC 60 UI/kg durante as primeiras 16 semanas, seguido de placebo no segundo período.
- O quarto grupo seguiu o caminho inverso, iniciando com placebo por 16 semanas e, posteriormente, recebendo C1-INH SC 60 UI/kg.

O inibidor de C1 esterase ou o placebo foram administrados pelos próprios pacientes, duas vezes por semana, em um regime duplo-cego e de forma cruzada durante cada período de tratamento (Figura 3).



Fonte: Reproduzido de material suplementar de Longhurst et al., 2017 (51).

Figura 3. Tratamento no estudo COMPACT

O desfecho primário analisado foi o número de crises durante o período de tratamento (dois períodos de 16 semanas). Os desfechos secundários foram: porcentagem de pacientes que tiveram resposta (resposta $\geq 50\%$ de redução no número de ataques) e o número de vezes que o tratamento de resgate foi usado. Outros desfechos exploratórios incluíram o número de dias de sintomas de angioedema, a gravidade das crises e a proporção de pacientes cujo número de crises foi reduzido para menos de um a cada quatro semanas. Os números de crises e usos de medicamentos para resgate foram normalizados para o número de dias em que o paciente recebeu o tratamento correspondente. A segurança e o perfil de efeitos colaterais foram monitorados durante todo o ensaio.

Todas as análises de eficácia foram realizadas na população com intenção de tratar, ou seja, incluíram todos os pacientes que passaram pela randomização. As análises de segurança foram baseadas na população de segurança, que incluiu todos os pacientes na população que receberam pelo menos uma dose de um medicamento do estudo.

Os desfechos reportados por pacientes relacionados à ansiedade e depressão, produtividade no trabalho e comprometimento da atividade, e satisfação com o tratamento foram avaliados em análise *post hoc* na semana 14 (última visita do estudo) com as ferramentas: *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D-3L)*, *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*, *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)*, e *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)*. As ferramentas de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) foram aplicadas no início e em vários momentos ao longo do estudo (52).

Além disso, duas escalas simples foram usadas para avaliações subjetivas de resposta geral ao tratamento: *Investigator and Subject Global Assessments of Response to Therapy (IGART and SGART)*. Pacientes e investigadores classificaram a resposta geral à terapia usando a seguinte pergunta:

"Considerando todas as maneiras pelas quais o AEH afeta [você/seu paciente], classifique a resposta [sua/do seu paciente] à medicação do estudo [que você recebeu/forneceu] para prevenir ataques de HAE durante este período de Tratamento". As respostas possíveis incluíam "nenhum", "ruim", "razoável", "bom" ou "excelente" (52).

De acordo com os autores, a diferença clinicamente importante mínima foi estimada a partir dos dados para cada desfecho reportado pelo paciente (EQ-5D, HADS, WPAI e TSQM) usando a abordagem de meio desvio padrão (DP), que demonstrou aproximar o limite de discriminação para uma mudança ou diferença clinicamente significativa nas pontuações dos desfechos reportados pelo paciente para doenças crônicas. Para o IGART e SGART, a porcentagem de pacientes com respostas de "nenhuma", "ruim", "regular", "boa" ou "excelente" foi determinada e relatada de forma descritiva (52).

Resultados

Eficácia

Um total de 90 pacientes com idade a partir de 12 anos foi randomizado nos braços do estudo, dos quais 11 descontinuaram a participação devido a diversos fatores, incluindo decisão do paciente ou do investigador, ocorrência de eventos adversos e outras razões. Todos os participantes possuíam diagnóstico clínico confirmado de angioedema hereditário (AEH), validado por meio de testes laboratoriais, e apresentaram pelo menos dois episódios durante qualquer período consecutivo de quatro semanas na fase de triagem ou ao menos um episódio nas duas primeiras semanas do período de adaptação (*run-in*).

A média de idade da amostra foi de $39,6 \pm 14,9$ anos, com predominância do sexo feminino (67%) e de indivíduos autodeclarados brancos (93%). A maioria dos participantes (87%) possuía diagnóstico de AEH tipo 1. No período de três meses anteriores à inclusão no estudo, o número médio de episódios foi de $9,8 \pm 6,6$, e 42% dos indivíduos faziam uso de profilaxia contra crises, sendo os agentes mais utilizados o inibidor de C1 esterase (C1-INH SC) (26%) e o danazol (18%).

Os pacientes tratados com C1-INH SC apresentaram uma redução significativa na taxa de crises de AEH em comparação ao grupo placebo. A diferença média, em relação ao placebo, foi de -2,42 episódios/mês (IC 95%: -3,38 a -1,46) para a dose de 40 UI/kg e de -3,51 episódios/mês (IC 95%: -4,21 a -2,81) para a dose de 60 UI/kg ($p < 0,001$ para ambas as comparações) (Tabela 1). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os regimes de 40 UI/kg e 60 UI/kg, dado que seus intervalos de confiança se sobrepõem.

A administração de C1-INH SC 60 UI/kg resultou em uma redução mediana de 95% na frequência de crises em comparação ao placebo, além de uma redução de 100% na necessidade de utilização de terapia de resgate (Tabela 1). Em relação à redução na taxa de episódios, observou-se que: 43% dos indivíduos tratados com C1-INH SC 40 UI/kg e 58% dos que receberam 60 UI/kg apresentaram uma redução $\geq 90\%$ na frequência

de crises em relação ao placebo. A redução $\geq 50\%$ na frequência de crises foi observada em 76% dos pacientes tratados com 40 UI/kg e em 90% daqueles tratados com 60 UI/kg (Tabela 1).

Adicionalmente, 38% dos indivíduos no grupo de 40 UI/kg e 40% daqueles no grupo de 60 UI/kg não apresentaram episódios ao longo do estudo, enquanto essa taxa foi de apenas 9% e 0%, respectivamente, no grupo placebo. A carga de crises foi reduzida em aproximadamente 50% nos pacientes tratados com C1-INH SC 60 UI/kg em comparação aos tratados com 40 UI/kg.

A gravidade dos episódios também foi menor nos pacientes tratados com C1-INH SC em relação ao placebo. Entre os indivíduos que receberam C1-INH SC, 13 apresentaram um total de 52 episódios classificados como graves, enquanto no grupo placebo, 64 pacientes relataram um total de 252 episódios graves. A incidência de crises laríngeas foi reduzida nos grupos tratados com C1-INH SC, com os seguintes resultados observados: 5 pacientes no grupo 40 UI/kg, 0 pacientes no grupo 60 UI/kg, e 25 pacientes no grupo placebo.

Por fim, a necessidade de terapia de resgate foi reduzida nos grupos que receberam C1-INH SC. A taxa de utilização de medicamentos de resgate foi 71,7% menor no grupo de 60 UI/kg em comparação ao grupo de 40 UI/kg.

Tabela 1. Resultados do desfecho primário do estudo COMPACT.

Desfecho	Intervenções					
	Sequência de Tratamento com 40 UI/Kg			Sequência de Tratamento com 60 UI/Kg		
	Inibidor de C1 esterase (N = 43)	Placebo (N = 44)	Diferença	Inibidor de C1 esterase (N = 43)	Placebo (N = 42)	Diferença
Desfecho Primário						
No. de ataques por mês - Média (IC 95%)	1,19 (0,54 a 1,85)	3,61 (2,96 a 4,26)	-2,42 (-3,38 a -1,46); p-valor < 0,001	0,52 (0,00 a 1,04)	4,03 (3,51 a 4,55)	-3,51 (-4,21 a -2,81); p-valor < 0,001
Redução em ataques vs. placebo –mediana - %	88,6% (interquartil: 69,6 – 100)			95,1% (interquartil: 79,0 – 100)		
Redução em ataques vs. placebo –média - %	55			84		
Desfechos Secundários						
Resposta - Redução ≥ 50% em ataques vs. Placebo - % (IC 95%)	76 (62 – 87)			90 (77 – 96)		
Resposta - Redução ≥ 70% em ataques vs. Placebo - % (IC 95%)	67 (52 – 79)			83 (68 – 91)		
Resposta - Redução ≥ 90% em ataques vs. Placebo - % (IC 95%)	43 (29 – 58)			58 (42 – 72)		
Uso de tratamento de resgate por mês – média (IC 95%)	1,13 (–1,44 a 3,69)	5,55 (3,10 a 8,00)	-4,42 (-8,03 a -0,81); p-valor = 0,02	0,32 (–0,33 a 0,97)	3,89 (3,23 a 4,55)	-3,57 (–4,50 a -2,64); p-valor < 0,001
Redução do uso de tratamento de resgate	89			100		

Desfecho	Intervenções					
	Sequência de Tratamento com 40 UI/Kg			Sequência de Tratamento com 60 UI/Kg		
	Inibidor de C1 esterase (N = 43)	Placebo (N = 44)	Diferença	Inibidor de C1 esterase (N = 43)	Placebo (N = 42)	Diferença
vs. placebo –mediana - %						
Redução do uso de tratamento de resgate vs. placebo –média - %	70			89		
Desfechos Exploratórios						
No. de dias com sintomas de AEH por mês	1,57 ± 2,64	7,00 ± 5,75	-	1,61 ± 4,39	7,51 ± 5,59	-
Pontuação média de gravidade dos ataques	1,77 ± 0,59	2,03 ± 0,49	-	1,64 ± 0,56	1,94 ± 0,47	-
Pacientes com redução para < 1 ataque por período de 4 semanas — no./no. total (%)	24/45 (53)	-	-	32/45 (71)	-	-

Legenda: No: número; IC: intervalo de confiança. Gravidade da crise: 1=leve; 2=moderada e 3=grave.

No estudo COMPACT, as duas primeiras semanas de cada período de tratamento foram excluídas da análise primária de eficácia para minimizar a interferência dos potenciais efeitos de *wash-in/wash-out*, decorrentes do desenho *crossover* do estudo. No entanto, análises *post hoc* que consideraram esses primeiros 14 dias indicaram que o efeito benéfico do C1-INH SC se manifesta precocemente. Durante esse período, a ocorrência de episódios foi observada em 28% dos pacientes no grupo C1-INH SC 40 UI/kg, em contraste com 89% no grupo placebo correspondente. De maneira semelhante, no grupo C1-INH SC 60 UI/kg, a incidência de episódios foi de 23%, enquanto no placebo subsequente foi de 81%.

No grupo C1-INH SC 60 UI/kg, um total de 14 episódios foi registrado, dos quais 64% foram classificados como leves e 36% como moderados, sem a ocorrência de episódios graves durante as duas primeiras semanas de tratamento. Em contraposição, no grupo placebo subsequente, foram relatados 70 episódios, sendo 31% leves, 44% moderados e 24% graves. No grupo C1-INH SC 40 UI/kg, ocorreram 27 episódios, distribuídos conforme a gravidade: 33% leves, 37% moderados e 30% graves. Já no placebo correspondente, foram registrados 78 episódios, sendo 21% leves, 50% moderados e 29% graves.

Adicionalmente, análises estratificadas foram conduzidas considerando subgrupos definidos por etnia, idade, sexo, uso prévio de profilaxia e localização dos episódios. Não foram identificadas diferenças significativas na resposta ao tratamento com C1-INH SC entre os subgrupos analisados. De maneira consistente, todos os pacientes tratados com C1-INH SC apresentaram uma menor taxa de episódios em comparação ao placebo, independentemente da localização das crises ou do tipo de profilaxia previamente utilizada.

Segurança

Os pacientes foram orientados a registrar qualquer evento adverso em um diário eletrônico. A frequência de eventos adversos de qualquer grau relatados foi semelhante entre os grupos tratados com C1-INH SC, ocorrendo em aproximadamente 70% dos indivíduos. A maioria dos eventos adversos foi classificada como leve e apresentou resolução espontânea até a conclusão do estudo para ambas as doses do inibidor de C1 esterase (Tabela 2).

Os eventos adversos mais frequentemente observados nos grupos tratados com C1-INH SC foram: reação no local da injeção (31%), nasofaringite (11%), infecção do trato respiratório superior (7%), hipersensibilidade (6%), tontura (5%), fadiga (2%) e dor nas costas (2%). Nenhum caso de anafilaxia foi registrado, e não houve descontinuações do tratamento devido a reações no local da injeção.

Tabela 2. Resultados das reações no local da injeção reportados.

Desfechos	Intervenção					
	Placebo N=86 pacientes; 2454 injeções		C1-INH SC 40 UI/Kg SC N=43 pacientes; 1307 injeções		C1-INH SC 60 UI/Kg SC N=43 pacientes; 1320 injeções	
	n (%)	Reações no local da injeção (n)	n (%)	Reações no local da injeção (n)	n (%)	Reações no local da injeção (n)
Qualquer reação no local da injeção	21 (24)	212	12 (28)	274	15 (35)	103
Gravidade						
Leve	20 (23)	201	11 (26)	270	15 (35)	88
Moderada	5 (6)	10	2 (5)	4	5 (12)	15
Grave	1 (1)	1	0	0	0	0
Duração						
≤ 1 dia	16 (19)	191	12 (28)	247	13 (30)	64
> 1 dia a ≤ 2 dias	4 (5)	10	5 (12)	14	3 (7)	29
> 2 dias a ≤ 3 dias	0	0	1 (2)	1	1 (2)	3
> 3 dias	8 (9)	11	6 (14)	12	5 (12)	7
Desfecho						
Resolvido	21 (25)	212	12 (28)	274	15 (35)	103
Não resolvido	0	0	0	0	0	0

Foram reportados quatro eventos adversos graves em um total de três pacientes: um caso de urosepse no grupo tratado com C1-INH SC 40 UI/kg e três eventos no grupo placebo (embolia pulmonar, crise de angioedema e síncope). Três pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos: um no grupo placebo, em decorrência de embolia pulmonar, e dois no grupo C1-INH SC 60 UI/kg, devido a urticária e elevação dos níveis de aminotransferases hepáticas.

Entre as limitações do estudo, os autores destacam o período de observação relativamente curto. Como conclusão, os achados indicam que, em pacientes com angioedema hereditário, a profilaxia com inibidor de C1 esterase subcutâneo administrado duas vezes por semana reduz significativamente a frequência de crises agudas.

Qualidade de Vida

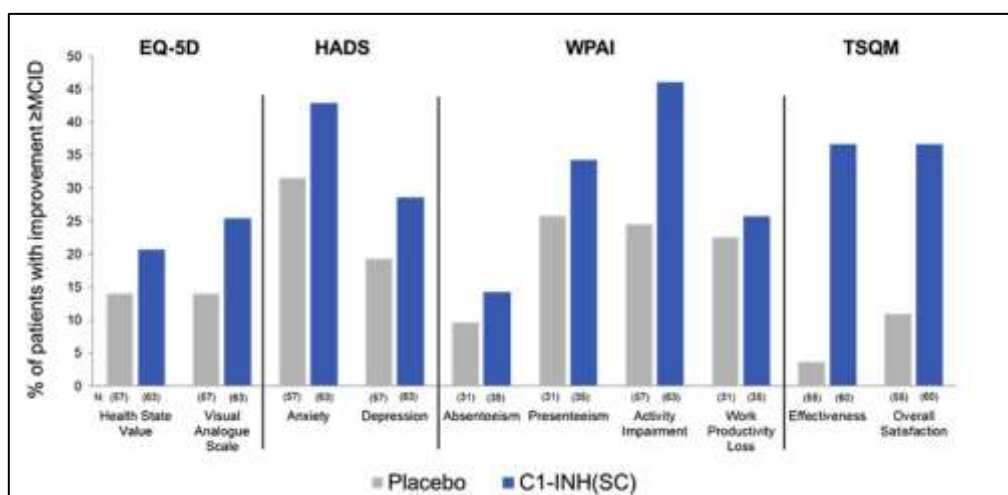
As pontuações médias e medianas dos valores do estado de saúde EQ-5D e da escala visual analógica EQ-5D-VAS foram elevadas no início do estudo, sugerindo uma qualidade de vida autorrelatada geralmente favorável. A diferença na pontuação VAS do EQ-5D entre os grupos C1-INH SC e placebo na última visita (semana 14) indicou um benefício do tratamento com o inibidor de C1 esterase (diferença média do tratamento = 8,53; IC 95%: 4,10 – 12,97). No entanto, as variações nos valores dos estados de saúde foram menos expressivas (diferença média do tratamento = 0,04; IC 95%: -0,01 – 0,08), não evidenciando um benefício clínico significativo do C1-INH SC em comparação ao placebo (Tabela 3).

Na avaliação da *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), a população na fase de triagem pré-randomização apresentou escores dentro da faixa considerada normal (< 7). Entretanto, a pontuação média de ansiedade (6,20; mediana = 6,00) situou-se no limite superior da normalidade (faixa normal = 0 a 7), sugerindo que alguns pacientes apresentavam algum grau de ansiedade (pontuações > 7). Foi observada uma redução na pontuação de ansiedade do HADS do período basal até a última visita, favorecendo o grupo tratado com C1-INH SC em relação ao placebo (diferença média do tratamento = -1,05; IC 95%: -1,79 a 0,31). Para a pontuação de depressão, os valores médios e medianos na triagem foram 2,76 e 2,00, respectivamente. Na semana 14, os escores de depressão foram numericamente inferiores no grupo tratado com C1-INH SC, indicando uma tendência de melhora. No entanto, a diferença média entre os grupos não foi estatisticamente significativa (diferença média do tratamento = -0,55; IC 95%: -1,11 a 0,01) (Tabela 3).

Na ferramenta *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* (WPAI), os escores médios na triagem indicaram um baixo nível de absenteísmo relacionado à saúde (6,6%), sem diferenças significativas entre os grupos na última visita. Em contrapartida, os escores basais evidenciaram um comprometimento substancial em termos de presenteísmo (redução da produtividade no trabalho devido a questões de saúde), perda global de produtividade (combinação de absenteísmo e presenteísmo) e limitação de atividades. Para essas três métricas, observou-se um benefício do tratamento com C1-INH SC em comparação ao placebo após 14 semanas (Tabela 3).

As pontuações basais dos quatro domínios do *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM) — eficácia, efeitos colaterais, conveniência e satisfação geral — foram elevadas (> 70), com exceção da conveniência, que apresentou pontuação de 63. Na última visita, as pontuações médias de eficácia (média = 45) e satisfação geral (média = 46) apresentaram declínio durante o tratamento com placebo. No entanto, durante a administração do C1-INH SC, as pontuações médias e medianas foram substancialmente superiores em comparação ao período basal e demonstraram melhora significativa em relação ao placebo (Tabela 3).

Em todas as medidas de desfechos reportados pelos pacientes, uma proporção maior de indivíduos apresentou pontuações na última visita que refletiam melhorias clinicamente relevantes com o tratamento com C1-INH SC em comparação ao placebo (Figura 4).



Fonte: Reproduzido de Lumry *et al.*, 2018 (52).

Figura 4. Porcentagem de pacientes que demonstraram melhorias na diferença clinicamente importante mínima nas pontuações de qualidade de vida relacionada à saúde — mudança da triagem para a última visita de avaliação com inibidor de C1 esterase ou placebo.

Tabela 3. Resultados dos desfechos reportados pelo paciente do estudo COMPACT.

Avaliação	Tratamento								
	Sequência C1-INH SC 40 UI/Kg e placebo (N = 45)			Sequência C1-INH SC 60 UI/Kg – placebo (N = 45)			C1-INH SC (ambas doses) (N = 90)		
	n	Diferença média	IC 95%	n	Diferença média	IC 95%	n	Diferença média	IC 95%
EQ-5D									
HSV	31	0,04	-0,02 a 0,10	27	0,04	-0,04 a 0,11	58	0,04	-0,01 a 0,08
VAS	31	7,29	2,29 a 12,29	27	9,96	1,99 a 17,94	58	8,53	4,10 a 12,97
HADS									
Depressão	31	-0,55	-1,29 a 0,19	27	-0,56	-1,46 a 0,35	58	-0,55	-1,11 a 0,01
Ansiedade	31	-0,97	-2,16 a 0,23	27	-1,15	-2,05 a -0,25	58	-1,05	-1,79 a -0,31
WPAI									
Absenteísmo	16	-3,09	-7,80 a 1,62	13	-4,41	-23,74 a 14,91	29	-3,68	-12,02 a 4,66
Presenteísmo	16	-17,50	-32,00 a -3,00	13	-13,85	-27,03 a -0,67	29	-15,86	-25,21 a -6,52
Perda de Produtividade no Trabalho	16	-18,64	-33,34 a -3,94	13	-21,61	-40,21 a -3,00	29	-19,97	-30,84 a -9,10
Comprometimento da Atividade	31	-16,45	-26,23 a -6,68	27	-23,70	-37,15 a -10,26	58	-19,83	-27,78 a -11,88
TSQM									
Eficácia	31	43,19	25,56 a 60,82	27	30,04	12,51 a 47,57	58	37,07	24,86 a 49,28
Efeitos Colaterais	1	6,25	NI	1	-50,00	NI	2	-21,88	-379,24 a 335,49
Conveniência	31	0,72	-4,80 a 6,23	27	7,61	-0,29 a 15,52	58	3,93	-0,72 a 8,58
Satisfação Global	31	43,73	28,94 a 58,51	27	31,58	17,83 a 45,34	58	38,07	28,08 a 48,06

Legenda: NI = não informado

Na avaliação *Investigator and Subject Global Assessments of Response to Therapy* (IGART e SGART), 80% dos pacientes foram classificados pelos investigadores como tendo uma resposta global "boa" ou "excelente" na última visita para o grupo tratado com o inibidor de C1 esterase, em comparação a 12,2% dos pacientes no grupo placebo. Da mesma forma, 75,6% dos pacientes atribuíram essa mesma classificação ao tratamento com C1-INH SC, enquanto apenas 23,3% dos indivíduos no grupo placebo relataram uma percepção semelhante.

Os desfechos de qualidade de vida indicaram que a profilaxia contínua dos ataques de AEH com C1-INH SC resultou em melhorias significativas em diversos aspectos da doença, particularmente na redução da ansiedade autorrelatada, no aumento da produtividade laboral e na redução do comprometimento das atividades diárias. Além disso, os pacientes demonstraram elevados níveis de satisfação com o tratamento, bem como uma percepção aprimorada de sua eficácia quando utilizado como estratégia profilática de rotina, em comparação ao tratamento sob demanda.

Estudo COMPACT Open Label Extension (OLE) (NCT02316353) – Craig et al., 2019 (50); Levy et al., 2020a (55); Levy D. et al., 2020b (56); Bernstein et al., 2020 (57); Lumry et al., 2021 (58)

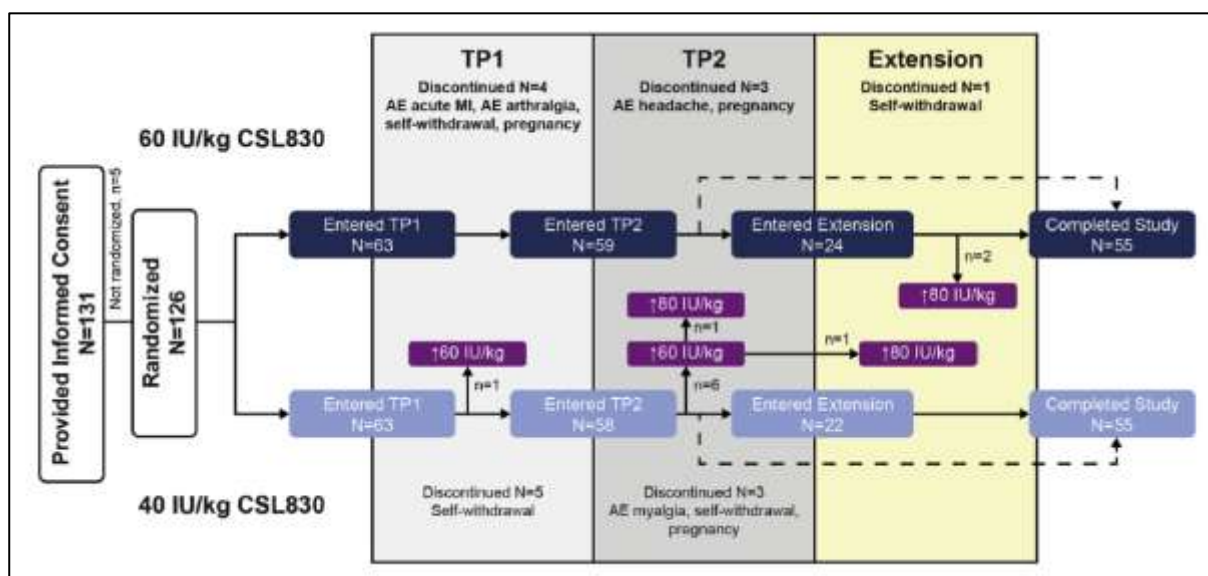
O estudo COMPACT OLE (NCT02316353) foi uma extensão do estudo COMPACT, conduzido como um ensaio clínico randomizado, fase 3, aberto, multicêntrico e internacional, realizado em 32 centros distribuídos pela Alemanha, Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, Hungria, Israel, Itália, República Tcheca, Reino Unido e Romênia. O principal objetivo do estudo foi avaliar a segurança do uso prolongado do inibidor de C1 esterase por via subcutânea (C1-INH SC).

Foram incluídos participantes do estudo COMPACT e indivíduos *naïve* ao C1-INH SC, que foram acompanhados por um período de até 52 semanas. O critério de inclusão exigia que os pacientes apresentassem um histórico de ataques frequentes de angioedema hereditário (AEH), definido como pelo menos quatro ataques em dois meses consecutivos.

Conforme ilustrado na Figura 5, os pacientes foram randomizados em dois grupos (1:1) para receber C1-INH SC 40 UI/kg ou C1-INH SC 60 UI/kg, administrados duas vezes por semana. A administração da medicação foi realizada pelo próprio paciente ou por seu cuidador.

O estudo incluiu dois períodos de tratamento para todos os pacientes (Figura 5). No período de tratamento 1 houve tratamento de dose fixa por 24 semanas, durante o qual apenas os pacientes que estavam apresentando 12 ou mais ataques de AEH por período de avaliação de quatro semanas eram elegíveis para aumentos incrementais de dose de 20 UI/kg até uma dose máxima de 80 UI/kg de C1-INH (SC) a critério do investigador. O período de tratamento 2 foi um período de ajuste de dose de 28 semanas em

que os pacientes apresentando 3 ou mais ataques em um período de avaliação de oito semanas eram elegíveis para aumentos de dose para otimizar o tratamento.



Fonte: Reproduzido de Craig et al., 2019 (50).

Figura 5. Tratamento no estudo COMPACT OLE

Os desfechos primários avaliados foram: taxa de incidência de eventos adversos, eventos adversos que levaram à descontinuação, eventos adversos de especial interesse (tromboembolismo e anafilaxia), ataques de AEH que resultaram em hospitalização, reações no local da injeção consideradas graves pelo investigador e desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-C1-INH SC. Os desfechos secundários incluíram avaliações adicionais de parâmetros de eficácia e segurança.

As análises de eficácia foram realizadas na população com intenção de tratar, ou seja, todos os pacientes que passaram pela randomização. As análises de segurança foram baseadas na população de segurança, que incluiu todos os pacientes na população que receberam pelo menos uma dose do medicamento em um dos grupos do estudo.

A QVRS foi avaliada no início do estudo COMPACT OLE e em vários pontos de tempo usando as mesmas ferramentas que o estudo COMPACT. Foram utilizados: *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire* (EQ-5D), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* (WPAI) e *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM). Além desses, para um subgrupo de pacientes foram adicionados os instrumentos *Disease-specific Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL) e *HAE quality of life questionnaire* (HAE-QoL). A significância estatística foi determinada por intervalos de confiança de 95% da mudança da linha de base, excluindo zero. Nenhum ajuste para multiplicidade foi feito.

Resultados

Um total de 126 pacientes a partir de seis anos foi randomizado (1:1) no estudo, para os grupos com C1-INH SC 40 UI/Kg e C1-INH SC 60 UI/Kg, sendo que metade de cada grupo havia sido tratado previamente com C1-INH SC. Do total de pacientes, 60,3% eram mulheres e 96,0% da raça branca. A idade média foi de $40,5 \pm 15,6$ anos (intervalo de 8 a 72 anos), com 7,9% mais jovens que 18 anos e 2,4% mais jovens que 12 anos. Para alguns pacientes foi preciso alterar a dose de 40 UI/Kg para 60 UI/Kg ou ainda aumentar para 80 UI/Kg (Figura 5). Não foram observadas diferenças nas características da linha de base entre os grupos randomizados.

Ao todo durante o estudo 745 ataques de AEH foram relatados pelos 126 pacientes em ambos os grupos no período de observação de 2,7 anos, resultando em uma taxa média de ataques de 0,09 e ataques por mês de 0,11. Em cada grupo as taxas foram similares sendo de 1,0 ataque por ano para o grupo com C1-INH SC 60 UI/Kg e 1,3 ataques por ano para o grupo com C1-INH SC 40 UI/Kg.

Dos 122 pacientes, 113 (92,6%) foram definidos como respondedores ao tratamento (ou seja, com redução $\geq 50\%$ no número de ataques de AEH em ambos os grupos). A maioria dos pacientes com ataques que necessitaram de tratamento, utilizaram um único medicamento de resgate, sendo que foram utilizados menos de um medicamento de resgate por ano em 66,7% dos pacientes no grupo com 60 UI/kg e em 56,5% dos pacientes no grupo com 40 UI/kg. A média de número de dias com sintomas de AEH foi 0,12 dias por mês no grupo com 60 UI/kg e 0,18 dias por mês no grupo com grupo com 40 UI/kg.

Considerando que as mulheres com AEH devido a deficiência de inibidor de C1 apresentam ataques mais frequentes e graves, uma análise de subgrupo foi realizada somente com os dados das mulheres participantes. Observou-se que 91% delas foram avaliadas como respondentes (com redução $\geq 50\%$ no número de ataques de AEH) e 82% tiveram menos do que um ataque por mês. O número de ataques médios por mês foi 0,10 representando uma redução média de 96% em relação ao período pré-estudo. Pelo protocolo do estudo as mulheres que engravidassem durante o período foram descontinuadas do estudo, entretanto, quatro mulheres que engravidaram durante o estudo e foram expostas ao C1-INH SC durante o primeiro trimestre deram à luz bebês saudáveis sem anormalidades congênitas.

Outra análise de subgrupos foi realizada com a população de pacientes crianças, adolescentes e idosos acima de 65 anos tratados por até 2,5 anos. Dez participantes tinham ≤ 17 anos (média = 13,3; intervalo = 8–16 anos). Todos os 10 indivíduos com ≤ 17 anos apresentaram redução $\geq 50\%$ no número de ataques em comparação ao período pré-estudo, com uma redução de 97% no número mediano de ataques por mês (0,11). Todos os participantes desse subgrupo tiveram menos do que um ataque no período de quatro semanas e quatro deles tiveram menos do que um ataque por ano, sendo que um indivíduo ficou livre de ataques. Nenhum indivíduo interrompeu o tratamento devido a evento adverso relacionado ao tratamento.

Entre os pacientes do estudo, 10 eram acima de 65 anos (média = 68; intervalo = 65-72 anos). Um total de oito desses pacientes tinha múltiplas comorbidades e seis deles utilizavam mais de cinco medicamentos não relacionados a AEH. Os EAs que ocorreram em mais de um paciente incluíram hematomas no local da injeção (n = 2), dor no local da injeção (n = 2), infecção do trato urinário (n = 2) e diarreia (n = 2). Nenhum evento tromboembólico ou caso de anafilaxia foi relatado. Dois pacientes com 65 anos ou mais apresentaram EAs graves não relacionados (desidratação e hipocalemia em um e em outro pneumonia e ataque de AEH que levaram a hospitalização. Foram respondentes (com redução $\geq 50\%$ no número de ataques de AEH) seis dos nove pacientes. A frequência de menos de um ataque foi observada em seis dos dez pacientes desse subgrupo ao longo de quatro semanas e três deles ficaram livres de ataques (taxa média de ataques = 0,52 ataques por mês).

Na população global, antes do tratamento profilático, a atividade funcional média do C1-INH SC na linha de base era de $28,3\% \pm 8,0\%$ no grupo com 60 UI/kg e $30,4\% \pm 14,6\%$ no grupo com 40 UI/kg. A atividade funcional média do C1-INH SC aumentou com o tratamento para $66,6\% \pm 34,9\%$ com 60 UI/kg e $52,0\% \pm 17,2\%$ com 40 UI/kg no final do estudo.

A Tabela 4 apresenta os principais dados sobre os eventos adversos. Foram observados 86% de eventos adversos com as duas doses de C1-INH SC, não havendo diferença entre as doses. A maioria desses eventos adversos (77%) foram leves em ambas as doses. Apenas 17 pacientes (27%) no grupo com C1-INH SC 60 UI/Kg e 12 pacientes (19,0%) no grupo com C1-INH SC 40 UI/Kg reportaram pelo menos um ataque grave. Foram observados 12 eventos graves em nove pacientes (7,1%), sendo que um deles relacionado a infarto do miocárdio não relacionado ao tratamento levou a descontinuação do paciente no estudo. Menos de um ataque por ano esteve presente em 49,2% dos pacientes no grupo com C1-INH SC 60 UI/Kg comparado com 43,5% no grupo com C1-INH SC 40 UI/Kg.

Por mais de dois anos, a porcentagem de pacientes que estavam completamente livres de ataques no último período de observação disponível para todos os pacientes (meses 25-30) foi maior no grupo com C1-INH SC 60 UI/kg em comparação ao grupo com C1-INH SC 40 UI/kg. No grupo com C1-INH SC 60 UI/kg com mais de dois anos de exposição, 19/23 (82,6%) pacientes estavam completamente livres de ataques e 20/23 (87,0%) pacientes não usaram nenhuma medicação de resgate nos meses 25 a 30 de seu período de observação.

Os eventos adversos mais frequentemente relatados em ambos os grupos de tratamento foram nasofaringite (25,4%), infecções do trato respiratório superior (12,7%), dor de cabeça (15,9%) e reações no local da injeção (9,5%), que foram estratificadas em dor no local da injeção (20,6%), eritema no local da injeção (16,7%) e hematoma no local da injeção (13,5%). Nenhum caso de tromboembolismo ou anafilaxia foi relatado.

Tabela 4. Resultados dos eventos adversos.

Desfechos	Intervenção					
	C1-INH SC 40 UI/Kg N=63		C1-INH SC 60 UI/Kg N=70		C1-INH SC ≥ 40 UI/Kg N=126	
	n (%)	Eventos (eventos/paciente- ano)	n (%)	Eventos (eventos/paciente- ano)	n (%)	Eventos (eventos/paciente- ano)
Eventos Adversos (EA)	56 (89)	948 (11,3)	58 (83)	849 (8,5)	108 (86)	1811 (9,7)
Leves	49 (78)	839 (10,0)	51 (73)	725 (7,3)	97 (77)	1572 (8,4)
Moderada	34 (54)	99 (1,2)	36 (51)	116 (1,2)	69 (55)	218 (1,2)
Grave	8 (13)	10 (0,1)	7 (10)	8 (0,1)	16 (13)	21 (0,11)
Tratamento devido EA	36 (57)	697 (8,3)	32 (46)	556 (5,6)	66 (52)	1257 (6,7)
Eventos adversos que levaram a descontinuação	1 (2)	1 (0,0)	3 (4)	3 (0,0)	4 (3)	4 (0,0)
Eventos adversos graves	4 (6)	5 (0,1)	5 (7)	6 (0,1)	9 (7)	12 (0,1)
Reações no local da injeção	35 (56)	692 (8,2)	32 (46)	554 (5,6)	65 (52)	1251 (6,7)

As pontuações médias e medianas dos valores de estado de saúde EQ-5D e da escala visual analógica EQ-5D-VAS também foram altas no início do estudo COMPACT OLE, indicando uma qualidade de vida autorrelatada geralmente boa. O grupo com C1-INH SC 60 UI/kg demonstrou uma melhora adicional e significativa no valor do estado de saúde do EQ-5D (mudança média = 0,07 (IC 95%: 0,01 - 0,12) e no EQ-5D-VAS (mudança média = 7,45 (IC 95%: 3,29 - 11,62). No grupo com C1-INH SC 40 UI/kg as mudanças a partir da linha de base demonstraram uma tendência de melhora, entretanto este dado não foi estatisticamente significativo (EQ-5D - mudança média = 0,03 (IC 95%: 0 - 0,06) e EQ-5D-VAS mudança média = 4,33 (IC 95%: -0,13 - 8,80).

Na linha de base, a pontuação média do domínio de depressão HADS foi sugestiva de uma baixa carga geral de depressão nesta população (pontuação = 2,88, onde 0 = melhor pontuação possível e 21 = pior pontuação possível. No entanto, uma melhora significativa (diminuição da pontuação) da linha de base até a visita de fim de estudo foi observada no tratamento com C1-INH SC 60 UI/kg (mudança média = -0,95 (IC 95%: -1,57 a -0,34). Enquanto essa diminuição não foi estatisticamente significativa no grupo com C1-INH SC 40 UI/kg (mudança média = -0,67 (IC 95%: -1,57 a 0,24). Para o domínio de ansiedade HADS na linha de base a pontuação foi de 5,48, considerado “normal” para este domínio (0–7). Ao final do estudo a pontuação foi de 4,11 em ambos os grupos de dose C1-INH SC, representando melhorias significativas em relação à linha de base. A alteração média em relação à linha de base foi de -1,23 (IC 95%: -2,08 a -0,38) tanto no grupo de C1-INH SC 60 UI/kg quanto no grupo de 40 UI/kg (-1,23; IC 95%: -2,21 a -0,25).

No grupo C1-INH SC 60 UI/kg, houve melhoras significativas no presenteísmo avaliado pelo WPAI (mudança média = -23,33%; 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%; IC 95%: -26,36 a -5,91). Melhorias clinicamente importantes foram alcançadas em $\geq 25\%$ dos pacientes para todos os domínios, exceto o absenteísmo avaliado pelo WPAI (que era muito baixo na linha de base).

A pontuação total média do AE-QoL por visita variou de 13,39 a 17,89 (escala de 0 a 100; pontuações mais baixas = menos comprometimento). As pontuações globais médias do HAE-QoL em cada visita (115,7 a 122,3) estavam próximas da pontuação máxima (melhor) possível de 135.

Como limitações do estudo COMPACT OLE os autores reafirmam a pouca quantidade de pacientes com comorbidades específicas que podem afetar a doença, o que já é esperado em estudos com doenças raras. Apesar disso o estudo de extensão confirmou os resultados previamente obtidos no estudo randomizado controlado por placebo COMPACT, demonstrando durabilidade na eficácia da redução no número de ataques de AEH e na segurança do seu uso.

6.5 Avaliação da qualidade metodológica do demandante

O demandante realizou a avaliação do risco de viés com a ferramenta da Cochrane *Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 – RoB 2. *crossover* beta, adequada para o ensaio clínico randomizado COMPACT, devido à presença de *crossover* nos braços em estudo, para os desfechos número de crises, gravidade das crises, uso de medicamentos de resgate, segurança e QVRS. A ferramenta RoB 2. *crossover* beta é similar a RoB 2.0 clássica, avaliando os domínios relacionados ao 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 adiciona uma avaliação no viés decorrente de efeito de período e de transição (*Bias arising from period and carryover effects*). De acordo com o demandante, o estudo COMPACT 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 (Quadro 6 e Figura 6).

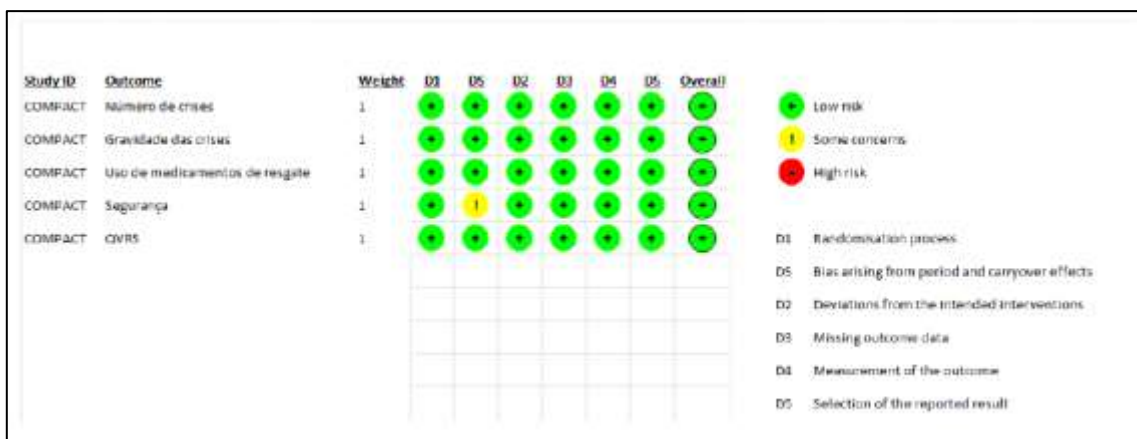
Para o estudo COMPACT OLE, o demandante utilizou a ferramenta RoB 2 clássica. O risco de viés foi considerado como “algumas preocupações”, em relação aos domínios processo de randomização e cegamento na mensuração dos desfechos. Contudo, o demandante alega que como todos os pacientes utilizaram o C1-INH, as possíveis diferenças entre os pacientes não impactaram na mensuração de eficácia e segurança da tecnologia (Quadro 6 e Figura 7).

O demandante realizou avaliação da certeza global do corpo da evidência com a ferramenta GRADE para o estudo COMPACT, na qual foi avaliado como certeza da evidência alta para todos os desfechos avaliados (Quadro 7).

Quadro 7. Avaliação da qualidade metodológica realizada pelo demandante.

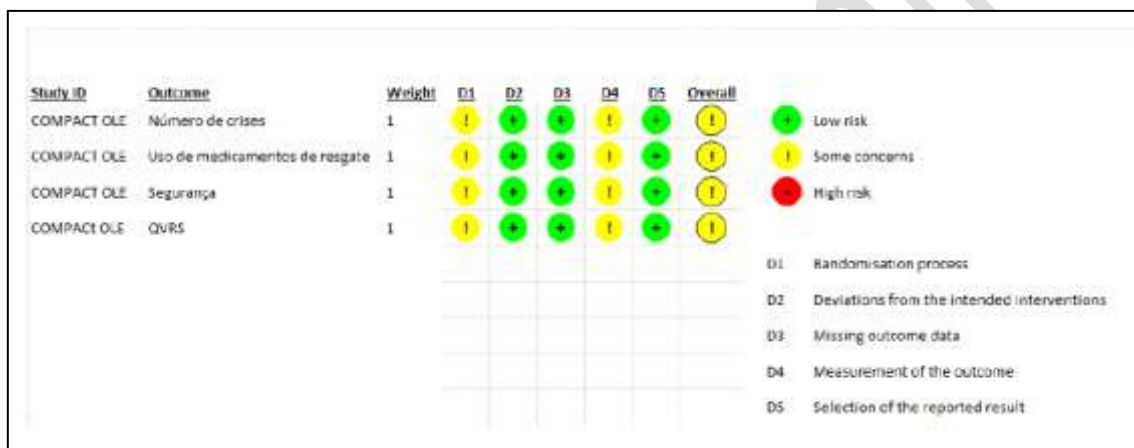
Autor, ano	Tipo de estudo	Ferramenta utilizada	Risco de Viés	Principais limitações do estudo
Estudo COMPACT Longhurst et al., 2017 (51); Lumry et al., 2018 (52); Li et al., 2018 (53); Li et al., 2019 (54)	ECR	RoB 2.0 crossover beta	Baixo	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com crossover. Risco de viés baixo para os domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados faltantes do desfecho, mensuração do desfecho, seleção do resultado reportado. E com algumas preocupações para o desfecho de segurança no domínio de transição devido o crossover entre intervenção e placebo
Estudo COMPACT OLE Craig et al., 2019 (50); Levy et al., 2020a (55); Levy D. et al., 2020b (56); Bernstein et al., 2020 (57); Lumry et al., 2021 (58) Craig et al., 2022 (59)	ECR de extensão	RoB 2.0	Algumas Preocupações	Ensaio clínico randomizado de extensão com dois braços com a tecnologia em doses diferentes. Classificado como “algumas preocupações”, em relação aos domínios processo de randomização e cegamento na mensuração dos desfechos.

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; RoB 2.0: ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados. **Fonte:** Reproduzido do dossiê do demandante (páginas 109 e 110).



Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante (páginas 110)

Figura 6. Risco de viés do estudo COMPACT com a ferramenta Rob 2.0 crossover BETA



Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante (páginas 110)

Figura 7. Risco de viés do estudo COMPACT OLE com a ferramenta Rob 2.0

6.6 Certeza da evidência do demandante

Quadro 8. Classificação da certeza da evidência realizada pelo demandante.

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							
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.

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante (páginas 112 a 113).

6.6 Avaliação da qualidade metodológica pelos pareceristas

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelos pareceristas foram utilizadas as mesmas ferramentas, RoB 2.0 *crossover* para avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado COMPACT; e o RoB 2.0 clássico para o ensaio clínico randomizado de extensão COMPACT OLE.

O risco de viés global do estudo COMPACT foi avaliado com risco baixo. Para o domínio de outros vieses foi classificado como algumas preocupações para a qualidade de vida devido ao questionário AE-QoL ser autoaplicável, podendo haver algum problema na interpretação da pergunta. Apesar do estudo ter a característica de *crossover*, os dados de eficácia foram contabilizados partir do início da semana 3 para cada período de tratamento para não contabilizar um período de adaptação ou eliminação (*washout*). Assim, foi considerado que o efeito de *carryover* que pode ocorrer em estudos com *crossover*, foi minimizado (Quadro 9 e 10; e Figuras 9 e 10). A avaliação global do demandante também foi baixa, sendo divergente no domínio de transição para o desfecho de segurança (avaliado como algumas preocupações), pois foi considerado pelo demandante que poderia haver esse efeito causado pelo *crossover*.

O risco de viés global do estudo COMPACT OLE foi classificado como baixo. Apesar do estudo ser aberto sem sigilo de alocação considerou-se como baixo risco de viés devido ter o mesmo medicamento, somente em doses diferentes, nos dois grupos acompanhados do estudo. A avaliação global do demandante foi divergente, sendo considerado com algumas preocupações devido aos domínios de randomização e cegamento da mensuração do desfecho.

Quadro 9. Risco de viés dos estudos incluídos na análise dos pareceristas (RoB 2.0 crossover).

Estudo	COMPACT
Geração da sequência de alocação	Baixo risco Citação: “ <i>The patients were randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio by means of an interactive-response system</i> ”. Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e adequado.
Viés decorrente de efeito de período e de transição (<i>Bias arising from period and carryover effects</i>)	Baixo risco Justificativa: os dados de eficácia foram contabilizados partir do início da semana 3 para cada período de tratamento para contabilizar um período de adaptação ou eliminação (<i>washout</i>).
Sigilo de alocação	Baixo risco Citação: “ <i>To maintain the blinding by varying the volume of the agent that each patient received during the two 16-week treatment periods, we provided a high-volume placebo (matching the volume of the 60-IU dose of C1-INH) to patients who received the 40-IU dose of C1-INH and a low-volume placebo (matching the volume of the 40-IU dose of C1-INH) to patients who received the 60-IU dose of C1-INH.</i> ”. Justificativa: o método de sigilo de alocação foi adequado.
Mascaramento (participantes/ equipe) (desfecho: ataques)	Baixo risco Justificativa: Estudo duplo-cego. Pacientes e investigadores eram cegados para o tratamento até a conclusão do estudo.
Mascaramento (participantes/ equipe) (desfechos: reações adversas e qualidade de vida)	Baixo risco Justificativa: Estudo duplo-cego. Pacientes e investigadores eram cegados para o tratamento até a conclusão do estudo.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Baixo risco Justificativa: Estudo duplo-cego. Os investigadores responsáveis pela avaliação dos desfechos eram

(desfecho: ataques)	cegados para o tratamento até a conclusão do estudo.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos) (desfechos: reações adversas e qualidade de vida)	Baixo risco Justificativa: as reações adversas foram avaliadas pelo investigador e a qualidade de vida foi avaliada por alguns questionários auto preenchido pelo paciente e pelo investigador, e ambos paciente e investigador estavam cegados.
Dados incompletos dos desfechos (desfechos: ataques, eventos adversos e qualidade de vida)	Baixo risco Justificativa: Não houve perdas significativas durante o estudo.
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco Justificativa do baixo risco: Os desfechos planejados em protocolo estão publicados.
Outros vieses	Algumas preocupações Justificativa: somente para o desfecho de qualidade de vida há algumas preocupações em relação ao questionário AE-QoL era autoaplicável, podendo haver algum problema na interpretação da pergunta.
GLOBAL	Risco Baixo Justificativa: O risco global do estudo COMPACT foi avaliado com risco baixo, apesar do estudo ter a característica de crossover, os dados de eficácia foram contabilizados partir do início da semana 3 para cada período de tratamento para contabilizar um período de adaptação ou eliminação (<i>washout</i>). Assim, foi considerado que o efeito de <i>carryover</i> que pode ocorrer em estudos com crossover, foi minimizado.

Quadro 10. Risco de viés dos estudos incluídos na análise dos pareceristas (RoB 2.0).

Estudo	COMPACT OLE
Geração da sequência de alocação	Baixo risco Citação: "A stratified block randomization scheme was used to ensure that participants were randomly assigned in a balanced manner." Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e adequado.
Sigilo de alocação	Baixo risco Justificativa: apesar do estudo ser aberto sem sigilo de alocação, se trata de estudo de extensão com o uso da intervenção nos dois grupos acompanhados e o objetivo principal era avaliar a segurança. Além disso, os resultados foram similares ao estudo duplo-cego anterior.

Mascaramento (participantes/ equipe) (desfecho: ataques)	Baixo risco Justificativa: apesar do estudo ser aberto sem sigilo de alocação, se trata de estudo de extensão com o uso da intervenção nos dois grupos acompanhados e o objetivo principal era avaliar a segurança. Além disso, os resultados foram similares ao estudo duplo-cego anterior.
Mascaramento (participantes/ equipe) (desfechos: reações adversas e qualidade de vida)	Baixo risco Justificativa: apesar do estudo ser aberto sem sigilo de alocação, se trata de estudo de extensão com o uso da intervenção nos dois grupos acompanhados e o objetivo principal era avaliar a segurança. Além disso, os resultados foram similares ao estudo duplo-cego anterior.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos) (desfecho: ataques)	Baixo risco Justificativa: apesar do estudo ser aberto sem sigilo de alocação, se trata de estudo de extensão com o uso da intervenção nos dois grupos acompanhados e o objetivo principal era avaliar a segurança. Além disso, os resultados foram similares ao estudo duplo-cego anterior.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos) (desfechos: reações adversas e qualidade de vida)	Baixo risco Justificativa: apesar do estudo ser aberto sem sigilo de alocação, se trata de estudo de extensão com o uso da intervenção nos dois grupos acompanhados e o objetivo principal era avaliar a segurança. Além disso, os resultados foram similares ao estudo duplo-cego anterior.
Dados incompletos dos desfechos (desfechos: ataques, eventos adversos e qualidade de vida)	Baixo risco Justificativa: Não houve perdas significativas durante o estudo.
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco Justificativa do baixo risco: Os desfechos planejados em protocolo estão publicados.
Outros vieses	Algumas preocupações Justificativa: somente para o desfecho de qualidade de vida há algumas preocupações em relação ao questionário AE-QoL autoaplicável, podendo haver algum problema na interpretação da pergunta
GLOBAL	Risco Baixo Justificativa: Apesar do estudo ser aberto sem sigilo de alocação considerou-se como baixo risco de viés devido ter o mesmo medicamento somente em doses diferentes nos dois grupos acompanhados do estudo.

Figura 8. Classificação do risco de viés com a ferramenta RoB 2.0 *crossover* para o estudo COMPACT.

Figura 9. Classificação do risco de viés com a ferramenta RoB 2.0 para o estudo COMPACT OLE.

A avaliação da certeza global do corpo da evidência foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE e foi classificada como alta (Quadro 11) para os desfechos de eficácia e segurança.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 11. Avaliação da certeza global da evidência de acordo com o sistema GRADE.

C1-INH SC versus Placebo para pacientes com angioedema hereditário (AEH)

Paciente ou população: pacientes com AEH

Intervenção: C1-INH SC 60 UI/kg

Comparação: Placebo

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	C1-INH SC	Placebo	Relativo (95% CI)		
Número de Crises - 60 UI/Kg (seguimento: média 14 semanas)											
1 Estudo COMPACT	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum	0,52/43 (2,8%)	4,3/42 (8,2%)	DM = -3,51 (-4,21 a -2,81)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Mediana da redução do número de ataques (%) - C1-INH 60 UI/Kg x Placebo (seguimento: média 14 semanas)											
1 Estudo COMPACT	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum	43	42	95%	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Qualidade de Vida Relacionada à Saúde - QVRS (seguimento: média 14 semanas). Diferentes ferramentas											

1 Estudo COMPACT	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum					⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
							Desfecho		C1-INH (ambas doses) (N = 90)			
							n	Diferença média	IC 95%			
							EQ-5D					
							HSV	58	0,04	-0,01 a 0,08		
							VAS	58	8,53	4,10 a 12,97		
							HADS					
							Depressão	58	-0,55	-1,11 a 0,01		
							Ansiedade	58	-1,05	-1,79 a -0,31		
							WPAI					
							Absenteísmo	29	-3,68	-12,02 a 4,66		
							Presenteísmo	29	-15,86	-25,21 a -6,52		
							Perda de Produtividade no Trabalho	29	-19,97	-30,84 a -9,10		
							Comprometimen to da Atividade	58	-19,83	-27,78 a -11,88		
							TSQM					
							Eficácia	58	37,07	24,86 a 49,28		
							Efeitos Colaterais	2	-21,88	-379,24 a 335,49		
							Conveniência	58	3,93	-0,72 a 8,58		
Satisfação Global	58	38,07	28,08 a 48,06									

Legenda:

DM = diferença média

IC = intervalo de confiança

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group.

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.
na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

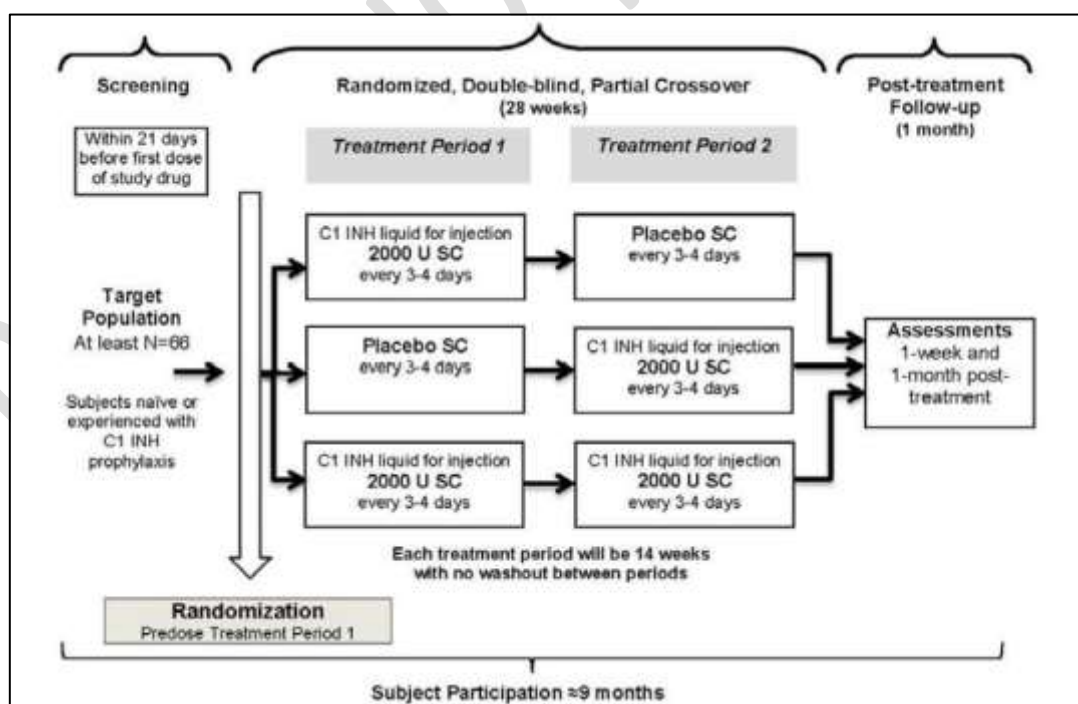
6.8. Evidência Complementar

Estudo SAHARA (NCT02584959) - Lumry et al., 2019 (69)

O estudo SAHARA (NCT02584959) foi um ensaio clínico randomizado, fase 3, duplo-cego controlado por placebo, multicêntrico internacional, realizado em 33 locais na Alemanha, Canadá, Espanha, Estados Unidos da América, Hungria, Israel e Romênia. Foi iniciado em 2015 com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de uma dose fixa de C1-INH SC 2000 UI para uso subcutâneo.

Os pacientes foram randomizados em três grupos (2:2:1) para receber uma dose fixa de 2.000 UI de C1-INH SC duas vezes por semana ou placebo em sequências de *crossover* parcial ao longo de dois períodos de tratamento de 14 semanas: C1-INH SC no período 1, *crossover* para placebo no período 2; placebo no período 1, *crossover* para C1-INH SC no período 2; ou C1-INH SC líquido contínuo por 28 semanas (para avaliar a segurança a longo prazo) (figura 6). O inibidor de C1 esterase ou placebo foram administrados pelo próprio paciente ou profissional qualificado ou cuidador, pela via subcutânea na barriga duas vezes na semana.

O desfecho primário analisado foi número de ataques durante o período de tratamento (dois períodos de 14 semanas). Os desfechos secundários foram: porcentagem de pacientes que tiveram resposta ($\geq 50\%$ de redução vs. placebo no número de ataques), gravidade dos ataques, dias livres de ataques, eventos adversos globais e eventos adversos de interesse como reações no local da injeção.



Fonte: Reproduzido de material suplementar de Lumry et al., 2019 (69).

Figura 10. Tratamento no estudo SAHARA

Resultados

Foram randomizados 75 pacientes, sendo que $n = 60$ foram para a sequência de *crossover* ($n=31$ receberam C1-INH SC no período 1 e placebo no período 2 e $n = 29$ receberam placebo no período 1 e C1-INH SC no período 2; e $n = 15$ fizeram tratamento contínuo com C1-INH SC. Os motivos para a descontinuação do estudo incluíram retirada do paciente ($n = 9$), eventos adversos ($n = 4$), decisão do médico ($n = 1$), perda de acompanhamento (em um paciente que concluiu o tratamento; $n = 1$) e outros ($n = 2$).

A idade média foi de 41,3 anos. A maioria dos pacientes era branca (96,0%), mulheres (69,3%) e 88% apresentavam AEH tipo I. A maioria (90,7%) recebeu terapia de AEH (para tratamento agudo ou profilaxia) nos últimos 12 meses. O tratamento profilático com C1-INH SC ou andrógenos foi usado por 50,7% dos pacientes em qualquer momento antes da triagem e por 28,0% dos pacientes até a randomização. Uma média de 11,9 ataques ocorreram em 3 meses consecutivos antes da triagem.

Independentemente da sequência de tratamento, as médias do número de ataque foi significativamente menor para C1-INH SC *versus* placebo (diferença nas médias = -2,32, tanto do dia 1 quanto do dia 15, $p < 0,0001$). Houve uma redução mediana de 79,5% nos ataques de AEH *versus* placebo do dia 1 (média [DP] = 59,52% [69,06]) e 84,6% do dia 15 (média [DP] = 63,48% [58,45]).

Houve redução $\geq 90\%$ no número de ataques em relação ao placebo para $n = 22$ (41,5%) dos pacientes com C1-INH SC e $n = 5$ (9,1%) para o placebo, p valor $< 0,0001$. Uma porcentagem maior de pacientes apresentou a redução $\geq 50\%$ de ataques nos dois grupos (considerada a resposta clínica), sendo 77,4% no grupo com C1-INH SC e 23,6% no grupo com placebo, p valor $< 0,0001$. Observou-se que 61,3% dos pacientes no grupo com C1-INH SC reduziram o número de ataques a menor que um por mês comparado ao placebo com 10,9%.

Sintomas graves foram contabilizados em 26,8% dos pacientes que receberam C1-INH SC e por 63,2% que receberam placebo. Em média, os pacientes que receberam C1-INH SC tiveram um número significativamente maior de dias sem ataques (média = 26,79; IC 95%: 25,11 – 28,47) em comparação ao placebo (média = 21,35; IC 95% 19,68 – 23,03). Menos pacientes no grupo com C1-INH SC necessitaram de tratamento agudo para os ataques de AEH (diferença nas médias = 2,175; IC 95%: 2,75 – 1,60; $p < 0,0001$).

O perfil de eventos adversos relacionados ao medicamento foi geralmente semelhante para o C1-INH SC e placebo. Os eventos adversos comumente relatados pelo grupo com C1-INH SC incluíram infecção viral do trato respiratório superior (12,5%), infecção do trato respiratório superior (12,5%) e dor de cabeça (10,7%).

No geral, nenhuma alteração clinicamente significativa da linha de base ocorreu nos parâmetros bioquímicos, hematológicos, de coagulação ou sinais vitais. Nenhum evento tromboembólico, eventos adversos graves relacionados ao tratamento ou mortes ocorreu.

A maioria dos pacientes ficou satisfeita ou muito satisfeita com a autoadministração, $n = 59/64$ (92%) e relatou que a via subcutânea era uma melhor opção a via intravenosa, $n = 57/59$ (97%). A maioria dos pacientes que receberam terapia intravenosa anteriormente para AEH relatou preferir a via subcutânea, $n = 43/49$ (88%) e 81% ($n = 48/59$) consideraram a seringa fácil de usar.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante elaborou uma análise de custo-utilidade para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do inibidor de C1-estearase subcutâneo (C1-INH SC) Berinert® na prevenção de longo prazo de crises de AEH tipo I e II. A seguir serão apresentadas as principais características e resultados da análise apresentada.

7.1.1 População alvo

No caso base, foram considerados pacientes a partir de 8 anos com AEH tipo I e II, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol. Foram também avaliados dois cenários alternativos com populações para as quais a profilaxia com danazol seria contraindicada. No Cenário alternativo 1 foram incluídas apenas crianças e adolescentes dos 8 ao 17 anos de idade e no Cenário alternativo 2 foram consideradas apenas gestantes e lactantes.

7.1.2 Intervenção e Comparador

A intervenção avaliada é o C1-INH SC administrado na dose de 60 UI/kg duas vezes por semana. Como comparador foi considerado o placebo para todos os cenários analisados.

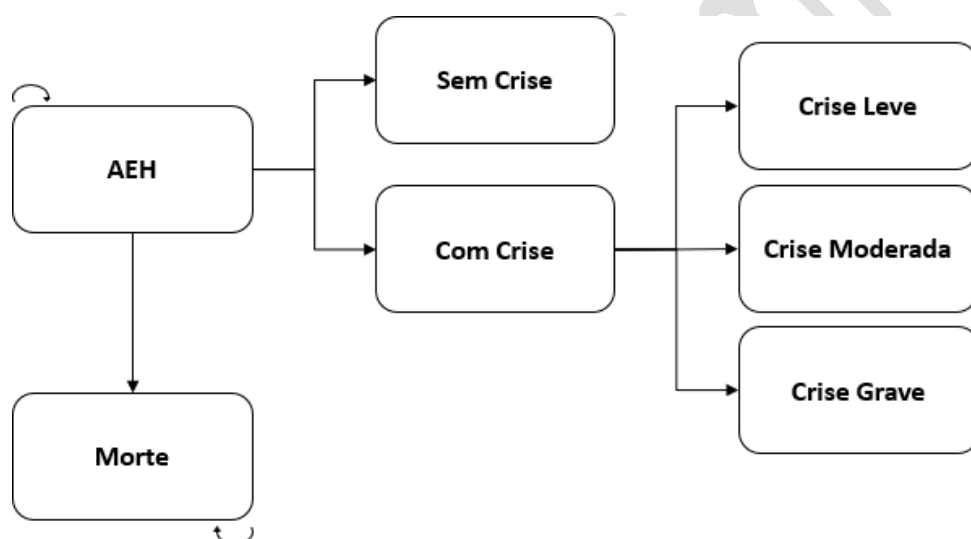
7.1.3 Horizonte temporal, taxa de desconto e duração do ciclo

No caso base, o horizonte temporal considerado foi até os 85 anos de idade. Para o Cenário alternativo 1 que incluiu apenas crianças e adolescentes, foi considerado um horizonte temporal de dez anos, e para o Cenário alternativo 2 de gestantes e lactantes, foi considerado um horizonte temporal de dois anos e nove meses. Foi adotada taxa de desconto de 5% para custos e efetividade. A duração do ciclo utilizada no modelo foi de 28 dias (mensal).

7.1.4 Modelo econômico

O demandante elaborou um modelo de Markov (Figura 11) em Microsoft Excel® com dois estados de saúde, “Vivo com AEH” e “morte”. Enquanto vivo, o paciente poderia experimentar crises de AEH leves, moderadas ou graves.

A mortalidade considerada foi a da população brasileira por idade. Já com relação à ocorrência de crises, o estudo COMPACT (51) foi utilizado com fonte de dados. De acordo com este estudo, entre pacientes tratados com 60 UI/kg de C1-INH SC, ocorreram em média 0,52 crises por mês, enquanto em pacientes tratados com placebo este número foi de 4,03 crises a mês. As crises foram classificadas como leves, graves ou moderadas de acordo com a distribuição percentual observada no estudo COMPACT (51).



Fonte: Dossiê do demandante

Figura 11. Estrutura do modelo econômico.

7.1.5 Dados de eficácia

Os dados de eficácia utilizados no modelo foram obtidos do estudo COMPACT (51) e referem-se ao número de crises por mês observadas em pacientes tratados com C1-INH SC ou placebo, sendo igual a 0,52 e 4,03 crises ao mês, respectivamente, para todos os cenários analisados. As crises foram classificadas de acordo com a sua gravidade (Tabela 5) e assumiu-se que teriam duração de quatro dias, independentemente da gravidade (64).

Tabela 5. Distribuição percentual das crises de acordo com a gravidade.

Gravidade	C1-INH SC	Placebo	Referência
Crise leve	36,37%	4,65%	(51)
Crise moderada	49,56%	14,67%	(51)
Crise grave	14,07%	80,68%	(51)

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante.

7.1.6 Incidência de eventos adversos

A incidência mensal de eventos adversos foi estimada a partir do estudo COMPACT (51) e é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Eventos adversos considerados no modelo.

Evento adverso	C1-INH SC	Placebo	Referência
Reação no local de injeção	10,17%	6,76%	(51)
Nasofaringite	5,02%	1,79%	(51)
Infecção do trato respiratório superior	1,79%	1,79%	(51)
Hipersensibilidade	1,79%	0,29%	(51)
Tontura	0,00%	0,29%	(51)
Fadiga	0,59%	1,79%	(51)
Dor nas costas	0,59%	1,49%	(51)

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante.

7.1.7 Mortalidade

Foi considerada a mortalidade geral por idade da população brasileira de acordo com o IBGE.

7.1.8 Utilidade

Os valores de utilidade empregados no modelo foram obtidos a partir da literatura para cada estado do modelo, de acordo com a gravidade da crise (Tabela 7) (18).

Tabela 7. Valores de utilidade empregados no modelo do demandante

Estado de Saúde	Valor de utilidade	Referência
Sem Crise	0,825	(18)
Crise Leve	0,7528	(18)
Crise Moderada	0,4216	(18)
Crise Grave	0,2753	(18)

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante.

7.1.9 Custos

O preço proposto pelo demandante para o medicamento C1-INH SC 2.000 UI é de R\$ 6.753,88 por apresentação, valor que equivale ao PMVG 18% com desconto de 34,27%. O custo do tratamento foi estimado considerando-se a administração de duas doses semanais de 4.000 UI para pacientes adultos, resultando em um custo mensal de tratamento igual a R\$ 108.062,08, e duas doses semanais de 2.000 UI para pacientes pediátricos com um custo mensal de R\$ 54.031,04.

Além do custo relacionado ao medicamento, o demandante considerou os custos de manejo das crises de AEH (Tabela 8) e dos eventos adversos (Tabela 9). Em ambos os casos, os custos foram estimados por microcusteio e incluíram custos relacionados à consulta médica, exames, procedimentos, além de custos de hospitalização. Os valores unitários dos itens de custeio foram obtidos pelo demandante a partir da Tabela SIGTAP e podem ser consultados no Anexo 8 do Dossiê do demandante. Devido à recente recomendação de incorporação do medicamento inibidor de C1 esterase intravenoso (C1-INH IV) para tratamento agudo de crises, foram realizadas duas análises, uma considerando o uso de plasmaferese para tratamento de crises e outro do C1-INH IV.

Tabela 8. Custo do manejo das crises de angioedema estimados pelo demandante.

Tipo de crise	Custo por evento	
	Sem C1-INH IV	Com C1-INH IV
Leve	R\$ 31,51	R\$ 31,51
Moderada	R\$ 824,60	R\$ 5.454,31
Grave	R\$ 836,66	R\$ 5.466,37

C1-INH IV, inibidor de C1-estearase intravenoso. Fonte: Adaptado do dossiê do demandante.

Tabela 9. Custo de manejo dos eventos adversos estimados pelo demandante.

Evento adverso	Custo	Fonte
Reação no local da injeção	R\$ 33,78	Microcusteio do demandante
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: Anexo 8 do dossiê do demandante

7.1.10 Resultados

De acordo com a análise, a profilaxia C1-INH SC apresenta maior custo e é mais eficaz em evitar crises de AEH comparativamente o placebo. Os resultados são apresentados na Tabela 10. Em todos os cenários, o medicamento não é custo-efetivo considerando-se limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00.

Tabela 10. Resultados da análise de custo-utilidade do demandante.

Cenário	Custo incremental	QALY incremental	Razão de custo-efetividade incremental
Caso base sem C1-INH IV para o tratamento de crises agudas	R\$ 23.543.248	4,33	R\$ 5.440.724
Caso base com C1-INH IV para o tratamento de crises agudas	R\$ 19.900.672	4,33	R\$ 4.598.944
Pacientes com 8 a 17 anos de idade sem C1-INH IV para o tratamento de crises agudas	R\$ 5.307.093	2,14	R\$ 2.478.669
Pacientes com 8 a 17 anos de idade com C1-INH IV para o tratamento de crises agudas	R\$ 4.206.785	2,14	R\$ 1.964.772
Gestantes e lactantes sem C1-INH IV para o tratamento de crises agudas	R\$ 3.576.005	0,70	R\$ 5.103.425
Gestantes e lactantes com C1-INH IV para o tratamento de crises agudas	R\$ 3.022.731	0,70	R\$ 4.313.831

Fonte: Elaborado pelos pareceristas a partir do dossiê do demandante.

O demandante apresentou análise de sensibilidade determinística em que os parâmetros de utilidade com e sem crise foram aqueles com maior impacto nos resultados do modelo. Na análise de sensibilidade probabilística, 100% das simulações foram consideradas não custo-efetivas.

7.1.11 Análise crítica do modelo econômico apresentado pelo demandante

O demandante apresentou um modelo de coorte para estimar os custos e QALYs do C1 INH SC no tratamento profilático de crises de AEH para a partir de 8 anos com AEH tipo I e II, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol. A principal limitação da análise no caso base é a escolha do placebo como comparador, já que a população alvo incluiu pacientes sem contraindicação ao danazol. Apesar do PCDT de AEH do Ministério da Saúde (20) recomendar o danazol para profilaxia de longo prazo de crises de AEH, o demandante justificou não o considerar como comparador pois seu uso para esta indicação é *off label*. No entanto, de acordo com a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022 (65), a utilização de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é permitida pelo SUS desde que seu uso tenha sido recomendado pela Conitec. Este é o caso do danazol que é recomendado pelo PCDT aprovado pela Conitec, e que seria, portanto, o comparador adequado para pacientes sem contraindicação.

O Cenário alternativo 1, por sua vez, incluiu pacientes com 8 a 17 anos de idade e inclui pacientes sem contraindicação ao danazol. De acordo com o PCDT do Ministério da Saúde (20), a contraindicação restringe-se aos pacientes pré-púberes, ou seja com idade até 12 anos. Desta forma, para pacientes com idade entre 13 e 17 anos, não refratários ou intolerantes, o comparador adequado seria o danazol.

Para ser útil à decisão, um modelo econômico deve representar adequadamente o cenário da tomada de decisão. Assim, no caso de pacientes que não apresentam contraindicação, refratariedade ou intolerância ao danazol, este último deveria ter sido empregado com comparador já que é a opção terapêutica recomendada no PCDT de AEH. Cabe destacar que o C1-INH SC já foi avaliado pela Conitec em 2023 para a profilaxia de longo prazo de pacientes com contraindicação, refratariedade ou intolerância ao danazol, tendo sido considerado não custo-efetivo com uma RCEI de cerca de R\$ 38,6 milhões por QALY.

Finalmente, cabe ressaltar que ainda que as limitações apontadas sejam endereçadas em um novo modelo econômico, é altamente improvável que o medicamento C1 INH SC se torne custo-efetivo dado seu custo muito elevado.

7.2 Análise de impacto orçamentário

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário sobre a incorporação do inibidor de C1-estearase subcutâneo (C1-INH SC) para tratamento profilático de crises de AEH em pacientes a partir de 8 anos de idade, incluindo aqueles refratários ou intolerantes à profilaxia com danazol. O comparador adotado foi o melhor cuidado padrão e o horizonte temporal foi de cinco anos. Foram avaliados quatro cenários:

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.

A seguir serão apresentadas as principais características e resultados da análise do demandante

7.2.1 População elegível

No cenário base, a população elegível foi estimada considerando-se a população com idade de 8 a 76 anos de acordo com o IBGE e a prevalência de AEH de aproximadamente 1,5 por 100.000 habitantes

(16,66). O percentual de pacientes diagnosticados foi calculado considerando-se o número de casos de AEH tipos I e II registrados no Brasil de acordo com a Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (ABRANGHE), que em 2024 era de 1.957 pacientes, resultando em um percentual de diagnóstico igual a 69,84%. Foi considerado ainda que 80% dos pacientes procurariam atendimento (48) e que 70% dos pacientes seriam atendidos no SUS (48) e que, destes, 48% fariam profilaxia de longo prazo (67). A Tabela 11 apresenta o racional empregado para estimativa da população elegível no cenário base.

Tabela 11. Estimativa da população elegível no cenário base.

Parâmetro	Valor	2024	2025	2026	2027	2028	2029
População 8 a 76 anos	-	186.814.968	187.917.233	189.023.059	190.064.699	191.037.801	191.938.339
Prevalência de AEH	1,5/100.000	2.802	2.819	2.835	2.851	2.866	2.879
Pacientes registrados Abranghe	-	1.957	1.969	1.980	1.991	2.001	2.011
Abrangência do SUS	70,00%	1.370	1.378	1.386	1.394	1.401	1.407
Pacientes que procuram tratamento	80,00%	1.096	1.102	1.109	1.115	1.121	1.126
Uso de profilaxia	48,00%	526	529	532	535	538	540
População elegível		526	529	532	535	538	540

Fonte: Elaborado pelos pareceristas a partir do dossiê do demandante.

Para o cenário alternativo 1 (pacientes com idade ≥ 8 anos intolerantes ou após falha a danazol), assumiu-se que 17,6% dos pacientes seriam refratários ou intolerantes ao danazol (64,68). Nos cenários alternativo 2 e 3, foi aplicado o mesmo racional do cenário base, porém restringindo-se a população inicial do IBGE para indivíduos com idade ≥ 8 anos e < 18 anos e mulheres de 15 a 45 anos, respectivamente. O total de pacientes elegíveis para estes Cenários é apresentado na Tabela 12.

Tabela 12. Número de pacientes elegíveis ao ano nos cenários alternativos

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028
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: Elaborado pelos pareceristas a partir do dossiê do demandante.

7.2.2 Participação no mercado

Foi considerado um *market share* de 100% logo no primeiro ano de incorporação. Alternativamente, foi avaliado para todos os cenários (base e alternativos) um *market share* alternativo iniciando-se em 50% no ano 1, com aumento de 10 pontos percentuais ao ano, de forma a atingir 90% no quinto ano.

7.2.3 Custos

Foram considerados apenas os custos relacionados à profilaxia de longo prazo com o C1-INH SC. O preço unitário proposto pelo demandante para a apresentação frasco com 2.000 UI foi de R\$ 6.753,88, o que resultou nos custos anuais de tratamento apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Custo anual do tratamento com o inibidor de c1-estearase subcutâneo

Cenário	Custo por dose	Número de doses anuais	Custo anual do tratamento
Cenário base	R\$ 13.088,92	96	R\$ 1.256.536,36
Cenário alternativo 1	R\$ 13.088,92	96	R\$ 1.256.536,36
Cenário alternativo 2	R\$ 10.794,49	96	R\$ 1.036.271,13
Cenário alternativo 3	R\$ 13.088,92	96	R\$ 1.256.536,36

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante.

7.2.4 Resultados

Considerando um *market share* de 100% logo no primeiro ano de incorporação, o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 665 milhões no primeiro ano de incorporação, chegando a R\$ 679 milhões no quinto ano. O impacto orçamentário incremental total em cinco anos foi de R\$ 3.361.231.777. Considerando-se uma difusão mais lenta em que o *market share* varia de 50% a 90%, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos seria de R\$ 2.356.420.604. Os resultados da análise do cenário base são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14. Resultado da análise de impacto orçamentário – cenário base (em R\$).

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Sem C1-INH SC	0	0	0	0	0	0
Com C1-INH SC	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

Os resultados dos cenários alternativos são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenários alternativos

Cenário	Impacto orçamentário incremental em 5 anos	
	<i>Market share</i> 100% a partir primeiro ano	<i>Market share</i> variando de 50% a 90%
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

7.2.5 Avaliação crítica

A análise do demandante incluiu diferentes cenários definidos por diferentes *market share* e populações elegíveis. No caso base da análise apresentada pelo demandante, que considerou elegíveis todos os pacientes com AEH a partir de 8 anos de idade, incluindo aqueles contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos variou de R\$ 2,35 bilhões a R\$ 3,36 bilhões dependendo do *market share* adotado. Assim como discutido para avaliação econômica, este cenário inclui pacientes que não apresentam contraindicação ou refratariedade/intolerância ao danazol, que é o medicamento preconizado pelo PCTD de AEH para a profilaxia de crises a longo prazo (48). Portanto, o comparador adequado para pacientes sem contraindicação de uso ou refratariedade/intolerância, é o danazol. O mesmo ocorre com parte da população elegível no cenário alternativo 2 que incluiu apenas crianças e adolescentes com idade ≥ 8 anos e < 18 anos. De acordo com o PCDT de AEH, a contraindicação do danazol é para crianças pré-púberes até os 12 anos de idade, de forma que o PCDT não contraindica o danazol para adolescentes entre os 13 e 17 anos e, portanto, para eles o comparador adequado seria o danazol. Vale ressaltar, no entanto, que para ambos os cenários (base e alternativo 2), não seria esperado que a inclusão do danazol como comparador para os pacientes elegíveis acarretasse alteração importante na ordem de grandeza dos resultados da análise tendo em vista que seu custo é significativamente inferior ao do C1-INH SC.

No caso dos cenários alternativos 1, que considerou apenas pacientes com idade ≥ 8 anos intolerantes ou após falha ao danazol, e 3, que incluiu apenas gestantes e lactantes, o comparador está adequado. Digno de nota, a população elegível do cenário alternativo 1 é a mesma do Relatório de Recomendação nº 862 da Conitec que também avaliou o C1-INH SC para a mesma indicação no ano de 2023 (48). Na ocasião, o impacto orçamentário incremental em cinco anos foi estimado em cerca de R\$ 3,5 bilhões, valor significativamente superior ao da análise atual que variou entre R\$ 299 milhões e R\$ 427 milhões. O demandante não discute esta diferença.

Para todos os cenários, além das observações já apresentadas, é provável que a população elegível esteja subestimada. Para estimar a população elegível, o demandante aplica sobre o total de pacientes diagnosticados o percentual de 80% que seriam os pacientes que procuram tratamento médico. Porém, por se

tratar de pacientes já diagnosticados, a aplicação deste percentual é questionável. O demandante também não justifica o limite superior de idade de 76 anos para o cenário base, quando não há recomendação de interrupção de tratamento a partir desta idade.

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Em pesquisa realizada em 24 de fevereiro de 2025, não foram identificadas recomendações de uso de C1-INH SC para profilaxia de longo prazo de crises de AEH pelas agências *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) (Canadá), *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) (Reino Unido), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (Escócia), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (Austrália), *Haute Autorité de Santé* (HAS) (França), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU) (Suécia) e *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) (Alemanha).

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de identificar medicamentos potenciais para prevenção de rotina do angioedema hereditário (AEH) tipo I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes com contraindicação ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol (69,70). A busca foi realizada no dia 25 de março de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(i) *ClinicalTrials: Hereditary Angioedema, HAE | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies.*

(ii) *Cortellis: Current Development Status (Indication (Hereditary angioedema) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 or Phase 2 Clinical) Link to highest status).*

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials.gov*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada (70). Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (71–73). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Foram desconsideradas tecnologias analisadas recentemente pela Conitec, a saber, lanadelumabe, em avaliação neste momento pela Comissão (74).

Assim, seis medicamentos foram identificados no horizonte para prevenção de rotina do AEH em maiores de 8 anos de idade, conforme descrição e resumo no Tabela 16.

Tabela 16. Medicamentos potenciais para prevenção de rotina do AEH em maiores de 8 anos

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Berotrastate	Inibição da caliceína plasmática	Oral	Fase 4	FDA (2020), EMA (2021) e Anvisa (2024)	Nice: favorável CDA: favorável
Garadacimabe (CSL-312)	Bloqueio do Fator XIIa, redução de extravasamento e edema	SC	Fase 4	EMA (2025)	-
Donidalorsen	Inibição da pré-caliceína	SC	Fase 3	-	-
Navenibart (STAR-0215)	Inibição da caliceína plasmática de ação prolongada	SC	Fase 3	-	-
NTLA-2002	Terapia gênica anti-caliceína B1	EV	Fase 3	-	-
Deucrictibanto	Antagonista do receptor B2 de bradicinina	Oral	Fase 3	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 24/03/2025.

Legenda: AEH – angioedema hereditário; EV – endovenosa; SC – subcutânea; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada’s Drug Agency

Berotrastate é um inibidor de caliceína plasmática de segunda geração registrado na Anvisa (2024), FDA (2020) e EMA (2021), para maiores de 12 anos de idade com AEH, exceto gestantes. O mecanismo de ação consiste em inibir a caliceína, assim o quininogênio não é clivado e não há liberação de bradicinina, esta responsável pela vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular que ocasionam o angioedema (75–77). Há estudos de fase 3 (NCT05453968, NCT04933721), previstos para finalizar a partir de 2026, que recrutaram maiores de dois anos de idade e de 12 kg de peso corporal, a fim de avaliar o uso do medicamento para fins de profilaxia oral de longo prazo (78,79). O Nice faz recomendação de uso do berotrastate por maiores de 12 anos que têm mais de dois ataques por mês, desde que haja acordo comercial com o fabricante; e recomenda também a suspensão do tratamento caso não haja redução dos ataques após três meses de uso do produto (80). A CDA recomenda a tecnologia se houver redução de preço (81).

Garadacimabe (CSL-312) é um anticorpo monoclonal anti-FXIIa em fase 3 de desenvolvimento, proposto para a profilaxia do AEH por meio de administrações subcutâneas. Espera-se que o Fator XII ativado seja bloqueado e haja diminuição da produção de outras substâncias da cascata que causam o extravasamento e o edema (82). Ensaios de fase 3 estão em andamento (NCT04739059, NCT05819775, NCT06806657), com previsão de conclusão a partir do ano de 2025, envolvendo maiores de 2 anos de idade (83–85). Garadacimabe foi registrado no Reino Unido, União Europeia e Japão em 2025 para prevenção de rotina de ataques recorrentes para maiores de 12 anos de idade; e está em fase pré-registro na FDA (82,86). As agências Nice e CDA estão em processo de avaliação da tecnologia (87,88).

Donidalorsen é um oligonucleotídeo *antisense* para uso subcutâneo, que inibe a produção de pré-caliceína para potencial profilaxia do AEH (89). A tecnologia é avaliada em ensaios de fase 3 e 2 (NCT05392114, NCT04307381), de extensão, um deles recém-concluído (2025), os quais recrutam ou recrutaram indivíduos a partir de 12 anos de idade, a fim de avaliar a eficácia e segurança do medicamento (90,91). A tecnologia recebeu designação de droga órfã em 2023 pela FDA e está em pré-registro na EMA e FDA (89). Nice informa desenvolvimento futuro de relatório desta tecnologia, sem previsão de data (92).

Navenibart (STAR-0215) é um anticorpo monoclonal humanizado anti-caliceína plasmática de ação prolongada para uso subcutâneo na prevenção de ataques desencadeados por AEH (93). A tecnologia é avaliada em estudo de fase 3 e 2 (NCT06842823, NCT05695248), em recrutamento de pessoas a partir de 12 anos, com previsão de conclusão a partir de 2025, que avalia número de ataques de angioedema e eventos adversos (94,95). Recebeu designação de *fast track* pela FDA em 2023; e de medicamento órfão pela EMA e FDA em 2024 (93,96).

A terapia gênica NTLA-2002, cujo alvo é o gene da caliceína B1, de uso endovenoso, está em fase 3 de pesquisa clínica (NCT06634420, NCT05120830) para o potencial para tratamento do AEH (97). Os ensaios têm previsão de conclusão a partir de 2026, envolvem maiores de 16 anos e buscam medir os eventos adversos, além do número de ataques de angioedema (98,99). Essa tecnologia foi designada droga órfã pela FDA em 2022 (100) e pela EMA em 2023 (97).

Deucritibanto é um antagonista do receptor B2 de bradicinina, desenvolvido para administração oral e potencial profilaxia do AEH (101) (33). Ensaios de fase 3 e 2, envolvendo participantes maiores de 12 anos de idade, com previsão de conclusão a partir de 2025, mensurando eventos adversos e números e tempo de ocorrência dos ataques de angioedema (102–104). A tecnologia recebeu a designação de droga órfã pela FDA em 2022 (105).

Entre as tecnologias identificadas no horizonte, berortalstate possui registro na Anvisa e preço CMED (106) e apresenta custo anual do tratamento por paciente de R\$ 747.978,66 (Tabela 17).

Tabela 17. Custo anual do tratamento por paciente dos medicamentos identificados no MHT com registro na Anvisa e preço CMED

Medicamento	Posologia	Apresentação	Preço CMED ¹ PMVG 18%	Custo anual
Berotrastate	150 mg por via oral uma vez ao dia	Embalagem com 28 cápsulas duras com 150 mg de berotrastate	R\$ 57.536,82	R\$ 747.978,66

Legenda: MHT – monitoramento do horizonte tecnológico; CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG – preço máximo de venda ao Governo;

Nota: 1 - Consulta realizada em 26/03/2025 no documento publicado em 07/03/2025 (106).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A população alvo proposta pelo demandante inclui todos os pacientes com AEH tipos I e II e idade a partir de 8 anos, inclusive aqueles com contraindicação, refratários ou que não toleram o danazol. O atual PCDT de AEH do Ministério da Saúde recomenda que, para pacientes que não possuem contraindicação, a profilaxia de crises seja realizada com o medicamento danazol. No entanto, o danazol não foi considerado como comparador nas análises do demandante sob a justificativa de que seu uso é *off label*. Cabe salientar que o uso de medicamentos *off label*, desde que aprovados pela Conitec, é permitido pela Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022. Desta forma, o comparador usado pelo demandante não foi adequado para o grupo de pacientes sem contraindicação ao uso de danazol. Não foram apresentados estudos que comparassem o C1-INH SC com o danazol, assim como não foram apresentadas evidências de efetividade e segurança do uso do medicamento para gestantes e lactantes. As avaliações econômicas incluíram diferentes cenários com diferentes populações alvo, porém, para todos, o C1-INH SC mostrou alta razão de custo-efetividade e elevado impacto orçamentário em todos os cenários.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 11/2025 esteve aberta de 10 a 20 de janeiro de 2025 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Uma pessoa se inscreveu, mas não atendia às especificidades da chamada. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou, então, uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para o tema.

12 DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos da Conitec destacou que as evidências clínicas são favoráveis ao C1-INH SC, mas refletiu sobre os desafios em disponibilizar novos medicamentos para a profilaxia da AEH diante dos aspectos econômicos apresentados.

O Comitê reconheceu que as evidências apresentadas demonstraram a eficácia do CI-INH SC para a indicação proposta e que há necessidades de viabilizar novas tecnologias para o AEH, principalmente aos pacientes refratários ou com contraindicação ao que está disponível no SUS, mas ponderou sobre os resultados elevados da razão de custo-efetividade incremental, inclusive para as faixas etárias menores, e os valores significativos do impacto orçamentário em todos os cenários avaliados.

Na discussão, o Comitê ainda reforçou que os preços propostos para as tecnologias, de uma maneira geral, não têm se mostrado adequados para o SUS, mesmo diante da demonstração dos seus benefícios aos pacientes.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de abril de 2025, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do inibidor de C1-estearase para profilaxia de crises de angioedema hereditário (AEH) tipo I e II para pacientes a partir de 8 anos de idade, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol. Considerou-se as elevadas estimativas da razão de custo-efetividade incremental e do impacto orçamentário.

REFERÊNCIAS

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*. 2022 Jul 3;77(7):1961–90.
2. 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*. *Allergy*. 2014 May 27;69(5):602–16.
3. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, et al. Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008 Jan;100(1):S30–40.
4. 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. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*. 2017;1(1).
5. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 19;382(12):1136–48.
6. 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*. 2021 Jan;9(1):132-150.e3.
7. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med*. 2019 Jul 2;80(7):391–8.
8. Zuraw BL, Christiansen SC. How we manage persons with hereditary angioedema. *Br J Haematol*. 2016 Jun 12;173(6):831–43.
9. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli H, et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther*. 2023 Mar 7;40(3):814–27.
10. Zafra H. Hereditary Angioedema: A Review. *WMJ*. 2022 Apr;121(1):48–53.
11. AGOSTONI A, AYGORENPURSUN E, BINKLEY K, BLANCH A, BORK K, BOUILLET L, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Sep;114(3):S51–131.
12. Bernstein JA. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *Am J Manag Care*. 2018 Aug;24(14 Suppl):S292–8.

13. Beard N, Frese M, Smertina E, Mere P, Katelaris C, Mills K. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(11).
14. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Dec 4;13(1):73.
15. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc*. 2020 Nov 1;41(6):S08-S13.
16. 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. *Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia*. 2022;6(2):151–69.
17. Veronez CL, Mendes AR, Leite CS, Gomes CP, Grumach AS, Pesquero JB, et al. The Panorama of Primary Angioedema in the Brazilian Population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jun;9(6):2293-2304.e5.
18. Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Björkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc*. 2017 Nov 30;38(6):447–55.
19. Gomide MACMS, Toledo E, Valle SOR, Campos RA, França AT, Gomez NP, et al. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Jan;68(1):81–3.
20. BRASIL, Ministério da Saúde. Relatório Preliminar - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Angioedema Hereditário associado à deficiência de inibidor de C1-esterase. Brasília - DF; 2024.
21. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021 Oct;148(4):1041–8.
22. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric Hereditary Angioedema. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Sep 20;55(10):935–42.
23. Leibovich-Nassi I, Golander H, Reshef A. Prodromes predict attacks of hereditary angioedema: Results of a prospective study. *Allergy*. 2023 Feb;78(2):577–9.
24. 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*. 2019;15:72.
25. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary Angioedema: An Appraisal of 104 Cases. *Am J Med Sci*. 1982 Jul;284(1):2–9.

26. Alonso MLO, Valle SOR, Tórtora RP, Grumach AS, França AT, Ribeiro MG. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol*. 2020 Mar 20;59(3):341–4.
27. Veronez CL, Campos RA, Constantino-Silva RN, Nicolicht P, Pesquero JB, Grumach AS. Hereditary Angioedema-Associated Acute Pancreatitis in C1-Inhibitor Deficient and Normal C1-Inhibitor Patients: Case Reports and Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:80.
28. 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.
29. Bernstein JA. Update on angioedema: Evaluation, diagnosis, and treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2011 Nov 1;32(6):408–12.
30. Honda D, Ohsawa I, Mano S, Rinno H, Tomino Y, Suzuki Y. Cut-off value of C1-inhibitor function for the diagnosis of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Intractable Rare Dis Res*. 2021 Feb 28;10(1):42–7.
31. Veronez CL, Grumach AS. Angioedema without urticaria: novel findings which must be measured in clinical setting. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 Jun;20(3):253–60.
32. Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ, Johnston SL, Archer CB, Davies SV. Misdiagnosis of hereditary angio-oedema type 1 and type 2. *British Journal of Dermatology*. 2003 Apr;148(4):719–23.
33. Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, Suffritti C, Maggioni L, Caccia S, et al. Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With Acquired C1-Inhibitor Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep;5(5):1307–13.
34. Davis CA, Vallota EH, Forristal J. Serum Complement Levels in Infancy: Age Related Changes. *Pediatr Res*. 1979 Sep;13(9):1043–6.
35. Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, López-Trascasa M, Caballero T. Complement Study Versus CINH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *J Clin Immunol*. 2016 Jan 10;36(1):16–8.
36. Grumach AS, Ceccon ME, Rutz R, Fertig A, Kirschfink M. Complement Profile in Neonates of Different Gestational Ages. *Scand J Immunol*. 2014 Apr 24;79(4):276–81.
37. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):300–13.
38. Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Mar;8(3):901–11.

39. Craig T, Pürsün EA, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organization Journal*. 2012;5(12):182–99.
40. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med*. 2017 Dec 13;10(1):15.
41. Serpa FS, Mansour E, Aun MV, Giavina-Bianchi P, Chong HJ, Arruda LK, et al. Hereditary angioedema: how to approach it at the emergency department? *Einstein (São Paulo)*. 2021 Apr 1;19.
42. Reshef A, Buttgereit T, Betschel SD, Caballero T, Farkas H, Grumach AS, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024 Aug;154(2):398-411.e1.
43. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. 2022 Brazilian guidelines for hereditary angioedema - Part 2: therapy. *Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia*. 2022;6(2):170–96.
44. Kessel A, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Kóhalmi K V., Engel-Yeger B. The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2017 Nov 11;28(7):692–8.
45. Ferraro M, Arruda L, Maia L, Moreno A. Angioedema hereditário e outras formas de angioedema por bradicinina: atualização no diagnóstico e tratamento. *Braz J Allergy Immunol*. 2014;2(1):6–20.
46. Farkas H, Gyeney L, Gidófalvy E, Füst G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1999 Apr;57(4):404–8.
47. Nzeako UC, Longhurst HJ. Many faces of angioedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;1.
48. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea para profilaxia de crises de angioedema hereditário. Brasília - DF; 2023.
49. CSL Behring. Berinert[®] SC inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. Pó liofilizado para solução injetável 2000 UI.
50. 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*. 2019 Jul;7(6):1793-1802.e2.

51. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(12):1131–40.
52. 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*. 2018;6(5):1733-1741.e3.
53. 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*. 2018;39(5):365–70.
54. 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 & Clinical Immunology*. 2019;15(1):49.
55. 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 & Clinical Immunology*. 2020 Dec 4;16(1):8.
56. 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*. 2020 Sep 1;33(3):136–41.
57. 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. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020 Sep;125(3):334-340.e1.
58. Lumry WR, Zuraw B, Cicardi M, Craig T, Anderson J, Banerji A, et al. Correction to: 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*. 2021 Dec 28;16(1):329.
59. 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*. 2022 May 1;43(3):202–8.
60. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
61. Longhurst HJ, Cancian M, Grivcheva-Panovska V, Koleilat M, Magerl M, Savic S, et al. Hereditary Angioedema Attacks in Patients Receiving Long-Term Prophylaxis: A Systematic Review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Springer; 2024.
62. Keating GM. Human C1-Esterase Inhibitor Concentrate (Berinert Ò).

63. Lumry WR, Martinez-Saguer I, Yang WH, Bernstein JA, Jacobs J, Moldovan D, et al. Fixed-Dose Subcutaneous C1-Inhibitor Liquid for Prophylactic Treatment of C1-INH-HAE: SAHARA Randomized Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 May;7(5):1610-1618.e4.
64. Grumach AS, Valle SOR, Toledo E, de Moraes Vasconcelos D, Villela MMS, Mansour E, et al. Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013 Mar 7;27(3).
65. BRASIL. Lei no 14313, de 21 de março de 2022 [Internet]. *Diário Oficial da União*. 2022 [cited 2025 Jan 19]. Available from: <https://legis.senado.leg.br/norma/35592231>
66. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). IBGE. 2018 [cited 2025 Jan 19]. *Projeções da População. Tabelas 2018*. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
67. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021 Dec 5;35(12):2421–30.
68. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008 Feb;100(2):153–61.
69. Cortellis, Clarivate. [cited 2024 Nov 4]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
70. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2024 [cited 2024 Nov 4]. <https://clinicaltrials.gov/>. Available from: ClinicalTrials.gov
71. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta em medicamentos [Internet]. [cited 2024 Nov 4]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
72. FDA Food and Drug Administration. Approved Drugs [Internet]. [cited 2024 Nov 4]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
73. European Medicines Agency (EMA). Medicines [Internet]. [cited 2024 Nov 4]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
74. BRASIL, Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Relatório preliminar - lanadelumabe CP 09/25 [Internet]. 2025 [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2025/relatorio-preliminar-lanadelumabe/view>
75. FDA Food and Drug Administration. Approved Drugs: berotralstat [Internet]. [cited 2025 Mar 24]. Available from:

- <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
76. Cortellis, Clarivate. Drug Report: berotralstat [Internet]. [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/95284>
 77. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta medicamentos: berotralstat. [Internet]. [cited 2025 Mar 25]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=139000005>
 78. BioCryst Pharmaceuticals. Study Details | Berotralstat Treatment in Children With Hereditary Angioedema | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05453968>
 79. BioCryst Pharmaceuticals. Study Details | Open-label Berotralstat Access to HAE Patients Previously Enrolled in Berotralstat Studies | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04933721>
 80. NICE National Institute for Health and Care Excellence. 1 Recommendations | Berotralstat for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema | Guidance | NICE.
 81. CDA-AMC Canada's Drug Agency. CADTH Reimbursement Recommendation Berotralstat (Orladeyo) 2.
 82. Cortellis, Clarivate. Drug Report: garadacimab [Internet]. [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/89539>
 83. CSL Behring. Study Details | CSL312_3003 Safety and Pharmacokinetic Study in Subjects 2 to 11 Years of Age With Hereditary Angioedema | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05819775>
 84. CSL Behring. Study Details | Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema Attacks | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739059>
 85. CSL Behring. Study Details | Safety Study in Subjects ≥ 12 Years of Age With Hereditary Angioedema Switching to Garadacimab | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06806657>
 86. European Medicines Agency (EMA). Andembry | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/andembry>
 87. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Project information | Garadacimab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema in people 12 years and over [ID6394] | Guidance | NICE. [cited 2025 Apr 8]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11452>

88. CDA-AMC | Canada's Drug Agency. garadacimab | CDA-AMC [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/garadacimab>
89. Cortellis, Clarivate. Drug Report: donidalorsen [Internet]. [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/104902>
90. Ionis Pharmaceuticals Inc. Study Details | An Extension Study of Donidalorsen (IONIS-PKK-LRx) in Participants With Hereditary Angioedema | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307381>
91. Ionis Pharmaceuticals Inc. Study Details | A Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Donidalorsen in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (HAE) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05392114>
92. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Project information | Donidalorsen for preventing hereditary angioedema attacks in people 12 years and over [ID6457] | Guidance | NICE. [cited 2025 Apr 8]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11576>
93. Cortellis, Clarivate. Drug report: navenibart [Internet]. [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/130192>
94. Astria Therapeutics Inc. Study Details | A Study of STAR-0215 in Participants With Hereditary Angioedema | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05695248>
95. Astria Therapeutics Inc. Study Details | A Study of Navenibart in Participants with Hereditary Angioedema | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06842823>
96. FDA Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals: navenibart [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=944723>
97. Cortellis, Clarivate. Drug Report: NTLA-2002 [Internet]. [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/121188>
98. Intellia Therapeutics. Study Details | HAELO: A Phase 3 Study to Evaluate NTLA-2002 in Participants With Hereditary Angioedema (HAE) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06634420>
99. Intellia Therapeutics. Study Details | NTLA-2002 in Adults With Hereditary Angioedema (HAE) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05120830>
100. FDA Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals: NTLA-2002 [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from:

- <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=897622>
101. Cortellis, Clarivate. Drug Report: deucricitibant [Internet]. [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/110125>
 102. Pharvaris Netherlands B.V. Study Details | Dose-ranging Study of Oral PHA-022121 for Prophylaxis Against Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema Type I or Type II | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05047185>
 103. Pharvaris Netherlands B.V. Study Details | Study of Oral Deucricitibant Extended-Release Tablet for Prophylaxis Against Angioedema Attacks in Adolescents and Adults With HAE | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06669754>
 104. Pharvaris Netherlands B.V. Study Details | Long-Term, Open-label Study of Oral Deucricitibant Extended-Release Tablet for Prophylaxis Against Angioedema Attacks in Adolescents and Adults With HAE | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06679881>
 105. FDA Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals: deucricitibant [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=809521>
 106. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Capa - listas de preços — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos/capa-listas-de-precos>

APÊNDICE

Apêndice 1. PATENTES VIGENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration – FDA*), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 26 de dezembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["berinert"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia pdC1-INH não foram identificadas patentes relacionadas ao princípio ativo.

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

Referências

1. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 12 de fev. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 12 de fev. de 2025.
3. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acesso em 12 de fev. de 2025.
4. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 12 de fev. de 2025.
5. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 12 de fev. de 2025.
6. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 12 de fev. de 2025.
7. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 12 de fev. de 2025.

Apêndice 2. Estratégia de busca realizada pelos pareceristas

Fonte	Estratégia de Busca	Número de artigos recuperados (26/11/2024)
Medline (via Pubmed)	Search: (("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 "Serpin Family G Member 1" OR "Esterase Inhibitor, C1" OR "C1-Inhibitor Protein" OR "berinert")) Filters: from 2024/6/1 - 3000/12/12 Sort by: Most Recent	6
EMBASE	('angioneurotic edema'/exp OR 'hereditary angioedemas' OR 'hereditary angioedema types i and ii') AND ('complement component c1s inhibitor'/exp OR 'berinert') AND [01-06-2024]/sd NOT [27-10-2024]/sd	60
LILACS	((("Angioedema Hereditário Tipos I e II" OR "Hereditary Angioedema Types I and II" OR "Angioedema Hereditario Tipos I y II") AND ("Proteína Inibidora do Complemento C1" OR "Complement C1 Inhibitor Protein" OR "Proteína Inhibidora del Complemento C1" OR "Berinert" OR "Haegarda")) AND instance:"regional"	4
Cochrane Library	Hereditary Angioedema Types I and II in Title Abstract Keyword OR "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" in Title Abstract Keyword AND Complement C1 Inhibitor Protein in Title Abstract Keyword OR "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" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	1 (Cochrane Reviews)
TOTAL		71

Apêndice 3. Quadro resumo das principais características dos estudos incluídos pelos pareceristas

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos de avaliação	Financiamento
ESTUDO COMPACT (NCT01912456) Longhurst et al., 2017 (51); Lumry et al., 2018 (52); Li et al., 2018 (53); Li et al., 2019 (54)	39 locais nos Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos da América, Hungria, Israel, Itália, República tcheca, Reino Unido e Romênia	ECR de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo	Pacientes com 12 anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário tipo I ou II N = 90	1) Inibidor de C1 esterase na dose de 40 UI/Kg + placebo (N = 23) 2) Placebo + Inibidor de C1 esterase na dose de 40 UI/Kg (N = 22) 3) Inibidor de C1 esterase na dose de 60 UI/Kg + placebo (N = 22) 4) Placebo + Inibidor de C1 esterase na dose de 60 UI/Kg (N = 23)	Placebo em crossover	<u>PRIMÁRIO</u> Número de ataques de AEH confirmados pelo investigador durante o período de tratamento <u>SECUNDÁRIO</u> Porcentagem de pacientes que tiveram uma resposta ($\geq 50\%$ de redução vs. placebo no número de ataques) Número de vezes que o tratamento de resgate foi usado <u>EXPLORATÓRIO</u> número de dias de sintomas de angioedema Gravidade dos ataques Proporção de pacientes nos quais o número de ataques foi reduzido para menos de um ataque por período de quatro semanas de um ataque ou mais por período de quatro semanas com placebo Qualidade de Vida Relacionada à Saúde	CSL Behring

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos de avaliação	Financiamento
ESTUDO COMPACT Open Label Extension (OLE) (NCT02316353) Craig et al., 2019 (50); Levy et al., 2020a (55); Levy D. et al., 2020b (56); Bernstein et al., 2020 (57); Lumry et al., 2021 (58) Craig et al., 2022 (59)	32 locais nos Alemanha, Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos da América, Hungria, Israel, Itália, República Tcheca, Reino Unido e Romênia	ECR de fase 3, aberto	Pacientes com seis anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário tipo I ou II N = 126	1) Inibidor de C1 esterase na dose de 40 UI/Kg (N = 63) 2) Inibidor de C1 esterase na dose de 60 UI/Kg (N = 63)	Linha de base de cada grupo	<u>PRIMÁRIO</u> Taxa de incidência de eventos Adversos Eventos adversos que levaram a descontinuação Eventos adversos de especial interesse (tromboembolismo e anafilaxia) Ataques de AEH que resultaram em hospitalização Reações no local da injeção consideradas graves pelo investigador Desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-C1-INH. <u>SECUNDÁRIO</u> avaliações adicionais de parâmetros de eficácia e segurança Qualidade de Vida Relacionada à Saúde	CSL Behring

ANEXO

Anexo 1. Estratégia de busca do demandante

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados até junho de 2024
MedLine via 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") AND ("Complement C1 Inhibitor Protein"[MeSH Terms] OR "Complement C1 Inhibitor Protein" OR "C1 Esterase Inhibitor" OR "Serpine Family G Member 1" OR "Esterase Inhibitor, C1" OR "C1-Inhibitor Protein" OR "berinert"))	N = 221
Embase	('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')	N = 3.871
The Cochrane Library	# 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 "Serpine G1" OR "C1-INH Protein" OR "Serpine Family G Member 1" #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6	N = 0
Lilacs	((("Angioedema Hereditário Tipos I e II" OR "Hereditary Angioedema Types I and II" OR "Angioedema Hereditario 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"))	N = 0
TOTAL		4.092

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136