

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

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 do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

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

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Laura Mendes Ribeiro

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

INIBIDOR DE C1 ESTERASE DERIVADO DE PLASMA HUMANO SUBCUTÂNEO

para a profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário tipo I e II

Indicação em bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 06/03/2025:

Prevenção de rotina do Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH) em crianças a partir de 8 anos e adultos.

Indicação proposta pelo demandante para avaliação da Conitec*:

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.

Recomendação final da Conitec:

O Comitê de Medicamentos da Conitec recomendou a não incorporação do inibidor de C1-esterase 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.

Decisão final:

PORTARIA SECTICS/MS Nº 53/2025: Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano subcutâneo para a profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário tipos I e II.

*De acordo com o §6º do art. 32 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017, o pedido de incorporação de uma tecnologia em saúde deve ter indicação específica. Portanto, a Conitec não analisará todas as hipóteses previstas na bula em um mesmo processo.

O que é angioedema hereditário?

Angioedema é uma condição caracterizada por inchaço (edema) e que afeta o sistema imunológico, responsável pela defesa do organismo contra doenças. Pode afetar diversas partes do corpo, e ter origem hereditária ou adquirida, induzida por medicamentos, fatores alérgicos ou ter causa desconhecida. O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara e está relacionada à deficiência, à redução ou à ausência do inibidor de C1 esterase (C1-INH), uma proteína presente no sangue que regula a dilatação e permeabilidade (capacidade de permitir a passagem de substâncias) dos vasos sanguíneos.

A principal manifestação do AEH é a presença de inchaços, que costumam atingir mãos, pés,

rosto, trato gastrointestinal e vias aéreas superiores, podendo ser fatal caso atinja a laringe e provoque um edema de glote. As crises de edema costumam se repetir de forma frequente e durar entre dois e cinco dias, sendo desencadeadas por diferentes fatores, como mudanças de temperatura, traumas, estresse, tratamento dentário, cirurgias, exercício físico, endoscopia, menstruação ou gestação; porém, em muitos casos, não é possível identificar o evento desencadeador.

Os casos de AEH são classificados em AEH com deficiência de C1-INH (AEH tipo I), produzido pelo gene SERPING1, e AEH com C1-INH normal. O diagnóstico envolve exames clínico e laboratoriais, inclusive para medir a dosagem de C4, um componente do sistema imune, e C1-INH, com confirmação por teste genético para mutações no gene SERPING1.

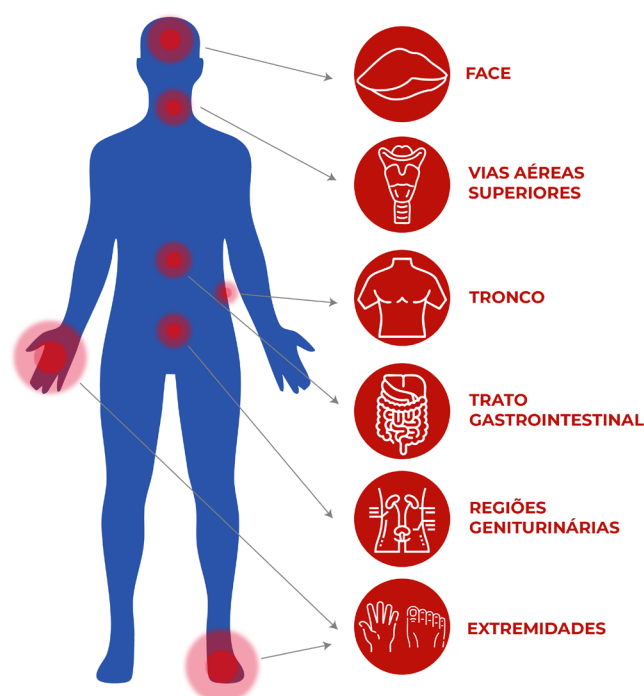
No âmbito mundial, o AEH do tipo I representa cerca de 85% dos casos, ocorrendo um caso a cada 50.000 ou 100.000 pessoas. No Brasil, a Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (Abranghe) estima que em 2021 existiam 1.787 pessoas com a doença, sendo 67,6% mulheres. As Diretrizes Brasileiras do Angioedema Hereditário de 2022 estimaram que anualmente ocorrem 1,5 casos de AEH do tipo I por 100.000 habitantes e um caso de AEH II a cada 400.000 indivíduos

A doença geralmente aparece na infância, persiste no decorrer da vida e não tem cura. Entretanto, existem tratamentos que podem prevenir e controlar as crises, garantindo a qualidade de vida e a redução da mortalidade.

Como é feita a profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário tipo I e II no SUS?

Pacientes com AEH sofrem crises frequentes e imprevisíveis de edema. A profilaxia é a ação de prevenir; assim, o tratamento de profilaxia de longo prazo se refere ao uso regular de

As crises de
ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO
tem como sintomas o aparecimento de inchaços
que podem afetar diferentes partes do corpo



medicamentos com o objetivo de diminuir a frequência e a intensidade dessas crises. Para que seja feita a longo prazo é recomendado atualmente o uso de danazol, um hormônio sintético que age elevando o nível de inibidor de C1 esterase. O medicamento, porém, possui o inconveniente de desencadear diversos eventos adversos, exigindo acompanhamento regular e sendo contraindicado para gestantes, lactantes e pacientes pré-púberes até 12 anos de idade. Para a profilaxia de curto prazo é recomendado o uso de danazol ou a transfusão de plasma fresco, o componente líquido do sangue. Medidas não medicamentosas também devem ser adotadas, a exemplo da identificação e eliminação (ou redução) dos fatores desencadeadores das crises.

Medicamento analisado: inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano subcutâneo

A tecnologia em avaliação (Berinert[®] SC) é um concentrado de inibidor de C1 esterase, um componente do sangue, preparado a partir do plasma humano, que atua suprimindo a deficiência dessa substância do organismo. Sua utilização ocorre por meio de injeção subcutânea, ou seja, aplicada logo abaixo da pele. A incorporação do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano subcutâneo para a 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, foi demandada pela empresa CSL Behring Ltda.

As evidências clínicas, avaliadas como de alta confiança, indicaram que o C1-INH SC é eficaz e seguro quando comparado ao placebo, um tipo de substância sem efeito. Também foi reportada melhora da qualidade de vida pelos que fizeram uso de C1-INH SC. No entanto, alguns itens comprometeram a análise, uma vez que o comparador foi considerado inadequado para o grupo de pacientes sem contraindicação ao uso de danazol e não foram apresentadas evidências de efetividade e segurança referentes ao uso do medicamento em avaliação para gestantes e lactantes.

Para a avaliação econômica foi elaborado um estudo com o objetivo de estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), técnica que estima o valor pago por um determinado benefício em saúde, medido em anos de vida vividos com qualidade (AVAQ), do C1-INH SC na prevenção de longo prazo de crises de AEH. Para isto foram projetados três cenários. O cenário base considerou pessoas a partir de 8 anos com AEH tipo I e II, inclusive pacientes que apresentaram falha ao tratamento ou alguma contraindicação ao uso de danazol. Também foram projetados dois cenários alternativos, um deles incluindo somente pacientes até 17 anos de idade e outro apenas considerando gestantes e lactantes. Como comparador, foi considerado o placebo, que é uma substância sem efeito para a condição de saúde em questão.

Em todos os cenários projetados os valores ultrapassam o o limiar de custo-efetividade, ou seja, o limite estabelecido pela Conitec para a incorporação de tecnologias, estipulado em até 120.000 por cada ano vivido com qualidade. No cenário base, o valor adicional de cada ano vivido com qualidade foi estimado em R\$ 5.440.724. Nos casos alternativos 1 e 2, esse valor ficou, respectivamente, em R\$ 2.478.669 e R\$ 5.103.425. Com isso, a incorporação do C1-INH SC não se mostrou viável economicamente, para o SUS, em nenhum dos cenários.

A análise de impacto orçamentário usou como comparador o melhor cuidado padrão e definiu um período de cinco anos como horizonte temporal. Foram projetados quatro cenários. O cenário base incluiu pacientes com idade igual ou superior a 8 anos, incluindo aqueles apresentaram falha ao tratamento ou que foram contraindicados ao uso de danazol. O primeiro cenário alternativo incluiu pacientes a partir de 8 anos com intolerância ou após falha ao danazol, o segundo incluiu crianças e adolescentes com idade entre 8 e 18 anos e o terceiro englobou mulheres em idade fértil, para representar a potencial população de gestantes e lactantes. Em relação ao cenário base, os cálculos indicaram que a incorporação promoveria um acréscimo no orçamento de aproximadamente R\$ 665 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 679 milhões no quinto ano da incorporação, totalizando, em cinco anos, o valor de R\$ 3.361.231.777. Nos outros cenários, o acréscimo total ao orçamento do SUS variou, em cinco anos, de R\$ 427.213.409 a R\$ 917.217.083.

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.

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, 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. Esse tema foi discutido durante a 139ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 2, 3 e 4 de abril de 2025. No dia 2 de abril de 2025, o Comitê de Medicamentos considerou que, a despeito das evidências terem demonstrado a eficácia da tecnologia em avaliação para a indicação proposta e do reconhecimento da necessidade de disponibilizar alternativas para os pacientes refratários ou com contraindicação ao medicamento disponível no SUS, os aspectos econômicos relacionados à incorporação do C1-INH SC se mostraram desvantajosos. O Comitê

também concluiu que, de maneira geral, os valores que vêm sendo propostos para a incorporação das tecnologias têm sido muito elevados, se revelando inviáveis para o SUS.

Dessa forma, entende-se que as contribuições recebidas durante a consulta pública poderão ajudar a compreender melhor os seguintes aspectos:

- Teve crises desde que começou a usar o inibidor de C1 esterase? Se teve alguma crise, percebeu alguma diferença de intensidade em relação às crises anteriores ao tratamento?
- Caso tenha utilizado o inibidor de C1 esterase, como obteve o medicamento? Teve impacto no orçamento familiar?
- Apresentou eventos adversos com o uso do inibidor de C1 esterase? Se sim, quais?

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 33, durante 20 dias, no período de 30/05/2025 a 18/06/2025, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 197 contribuições, todas a favor da incorporação do medicamento, por conta de fatores como efetividade/eficácia, segurança, comodidade de uso, melhora da qualidade de vida e da possibilidade de ser usado por crianças e gestantes. Alguns participantes cogitaram que a incorporação poderia trazer economia para o sistema de saúde.

No âmbito das contribuições técnicas, houve menções à importância da disponibilização do medicamento, principalmente no caso de pacientes contraindicados ao uso de danazol. Não foram enviadas informações que modificassem os resultados da avaliação econômica ou do impacto orçamentário, mas houve sugestões no sentido de restringir a oferta do medicamento para grupos específicos, como forma de reduzir o impacto financeiro da incorporação ao sistema de saúde.

Recomendação final da Conitec

A 23ª Reunião Extraordinária da Conitec foi realizada no dia 30 de junho de 2025. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos recomendou a não 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. A especialista presente na reunião ressaltou a ausência de alternativas, no SUS, para profilaxia de AEH. Também mencionou que ocorre desabastecimento de danazol e que a posologia do ácido

tranexâmico não favorece o uso profilático. Um integrante do Comitê observou que a produção desse medicamento poderia ser considerada pelo complexo industrial de saúde, enquanto outro, mediante o preço proposto, mencionou a impossibilidade de incorporação do medicamento em avaliação. Por fim, devido ao custo elevado da tecnologia e ao alto impacto orçamentário que seria gerado pela sua incorporação, a recomendação inicial, desfavorável, ficou mantida.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, a secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano subcutâneo para a profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário tipos I e II.

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