

Icatibanto para o tratamento da crise
aguda moderada ou grave do
Angioedema Hereditário

Nº 163
Julho/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2015 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília/DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	5
2.	A DOENÇA.....	7
2.2	TRATAMENTO RECOMENDADO	9
3.	TECNOLOGIAS.....	12
3.1.	FIRAZYR® (ICATIBANTO)	12
3.2.	BERINERT® (INIBIDOR DA ESTEARASE C1 HUMANA)	12
4.	PERGUNTA	13
5.	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	13
6.	RESULTADOS.....	14
6.1.	FAST-1.....	15
6.2.	FAST-2.....	16
6.3.	FAST-3.....	17
6.4.	KUNSCHAK E COLABORADORES	17
6.5.	CRAIG E COLABORADORES (IMPACT-1).....	18
7.	ANÁLISE DE QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	20
8.	INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS.....	21
9.	ANÁLISE CRÍTICA DA ÁRVORE DE DECISÃO DO DEMANDANTE.....	21
10.	ANÁLISE ECONÔMICA.....	23
10.1.	MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE DO PARECERISTA EXTERNO	23
10.2.	CUSTO DO TRATAMENTO CLÍNICO	25
10.3.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	27
11.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	29
12.	CONSULTA PÚBLICA.....	29
13.	DELIBERAÇÃO FINAL	32
14.	DECISÃO.....	33
15.	REFERÊNCIAS	34
16.	ANEXO.....	37



GLOSSÁRIO

Abranghe: Associação brasileira dos portadores de angioedema hereditário

AEH: angioedema hereditário

EVA: escala visual analógica

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INC: Instituto Nacional de Cardiologia

PF: preço do fabricante

SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos

ICER – incremental cost- effectiveness ratio -razão de custo-efetividade incremental

NMB- net monetary benefit- benefício monetário líquido

QALYs- anos ajustados por qualidade de vida



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: O medicamento demandando foi o Fyrazir® (icatibanto). No entanto, realizou-se análise dos medicamentos registrados no Brasil para a indicação, que são o Berinert® (inibidor da estearase C1 humana) e o Fyrazir® (icatibanto).

Indicação: Tratamento das crises agudas de angioedema hereditário em pacientes adultos

Demandante: Shire Farmacêutica Brasil Ltda.

Contexto: O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética caracterizada pela deficiência quantitativa ou qualitativa do inibidor de C1-INH, uma enzima inibidora das proteases da classe das serpinas. O C1-INH inibe as esterases e sem a inibição, a ativação do sistema do complemento encontra-se exacerbada, o que acarreta crises de edema. Os quadros mais graves de AEH podem causar o óbito por edema de laringe e asfixia ou intensa dor abdominal. Estima-se que sua prevalência seja aproximadamente de 1:50.000, acometendo diferentes grupos étnicos.

Pergunta: O uso de icatibanto ou do inibidor da estearase humana no tratamento das crises agudas de angioedema hereditário em pacientes adultos é eficaz, seguro, custo-efetivo e com impacto orçamentário aceitável quando comparado ao tratamento padrão (plasma fresco)?

Evidências científicas: O relatório enviado pelo demandante foi considerado inadequado. Foi realizada nova busca nas bases de dados primárias Medline e Cochrane para ensaios clínicos randomizados. As evidências foram classificadas seguindo a escala de JADAD. Foram elaborados novos modelos de custo-efetividade e nova análise do impacto orçamentário. Não foi identificada uma comparação direta e a heterogeneidade dos ensaios não permitiu uma comparação indireta entre os medicamentos Berinert® e Firazyr®, ambos significativamente superiores ao placebo para redução no tempo de resposta clínica. Um ensaio demonstrou superioridade do Firazyr® em relação ao ácido tranexâmico para redução no tempo de resposta clínica. O desfecho não foi mensurado da mesma forma entre os estudos, limitando as conclusões deste relatório.

Qualidade das Evidências: A qualidade das evidências foi classificada como moderada.

Custo-efetividade incremental para o caso-base: R\$11.796.279,51/ano ajustado por qualidade de vida (QALY).

Impacto orçamentário: Estimado em R\$ 7.153.690,55 por ano para a incorporação do icatibanto.



Recomendação da CONITEC: Não recomendar a incorporação do icatibanto para o tratamento do angioedema hereditário em adulto no SUS.

Consulta Pública: Foram recebidas 39 contribuições técnico-científicas e 70 contribuições de pacientes e cuidadores entre os dias 11/05/2015 e 01/06/2015.

Decisão: Não incorporar o icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do angioedema hereditário no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. PORTARIA Nº 33, DE 14 DE JULHO DE 2015.



2. A DOENÇA

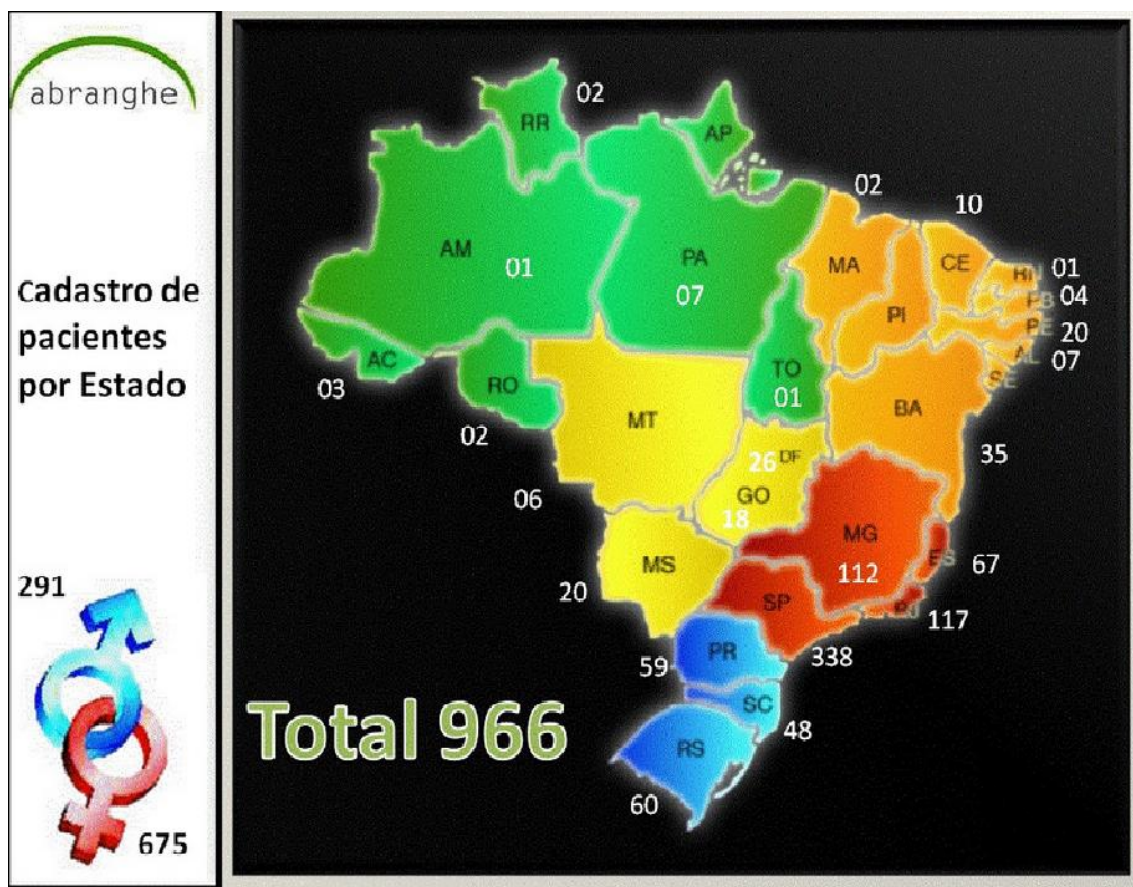
Este relatório técnico sobre o tratamento medicamentoso da crise aguda moderada ou grave do Angioedema Hereditário foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias (NATS) do Instituto Nacional de Cardiologia – INC/RJ.

2.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença transmitida por herança autossômica dominante, caracterizada pela deficiência quantitativa ou funcional do inibidor de C1, uma enzima inibidora das proteases da classe das serpinas. O C1-INH inibe as esterases C1r e C1s do sistema do complemento, que se ligam e ativam C1q. Sem a inibição, a ativação do sistema do complemento encontra-se exacerbada o que acarreta crises de edema, com acometimento de diversos órgãos. Estima-se que sua prevalência no Brasil seja aproximadamente de 1:50.000 (1:10:000 a 1:150.000), acometendo diferentes grupos étnicos (1).



Figura 1 - Número de portadores de AEH por estado (disponível em www.abranghe.org.br)



De acordo com associação brasileira de portadores de angioedema hereditário (Abranghe), o número de pacientes diagnosticados até dezembro de 2014 é de 966 pacientes, com 22 novos registros em janeiro de 2015, dados obtidos através de comunicação pessoal com representante da abranghe. Na figura 1, o número de pacientes identificados por estado.

O AEH pode causar o óbito por edema de laringe e asfixia e apresenta uma taxa de mortalidade estimada em 25-40% nos pacientes que não são identificados e corretamente tratados, independente do uso de medicamentos específicos para angioedema. Frequentemente, os pacientes são hospitalizados e admitidos em unidades de terapia intensiva, acarretando 15 a 30 mil consultas por ano em serviços de emergência nos Estados Unidos (2).

Como em outras doenças autossômicas dominantes, os filhos de um paciente têm 50% de chance de portar o gene anômalo. A história familiar é característica e deve alertar para o possível



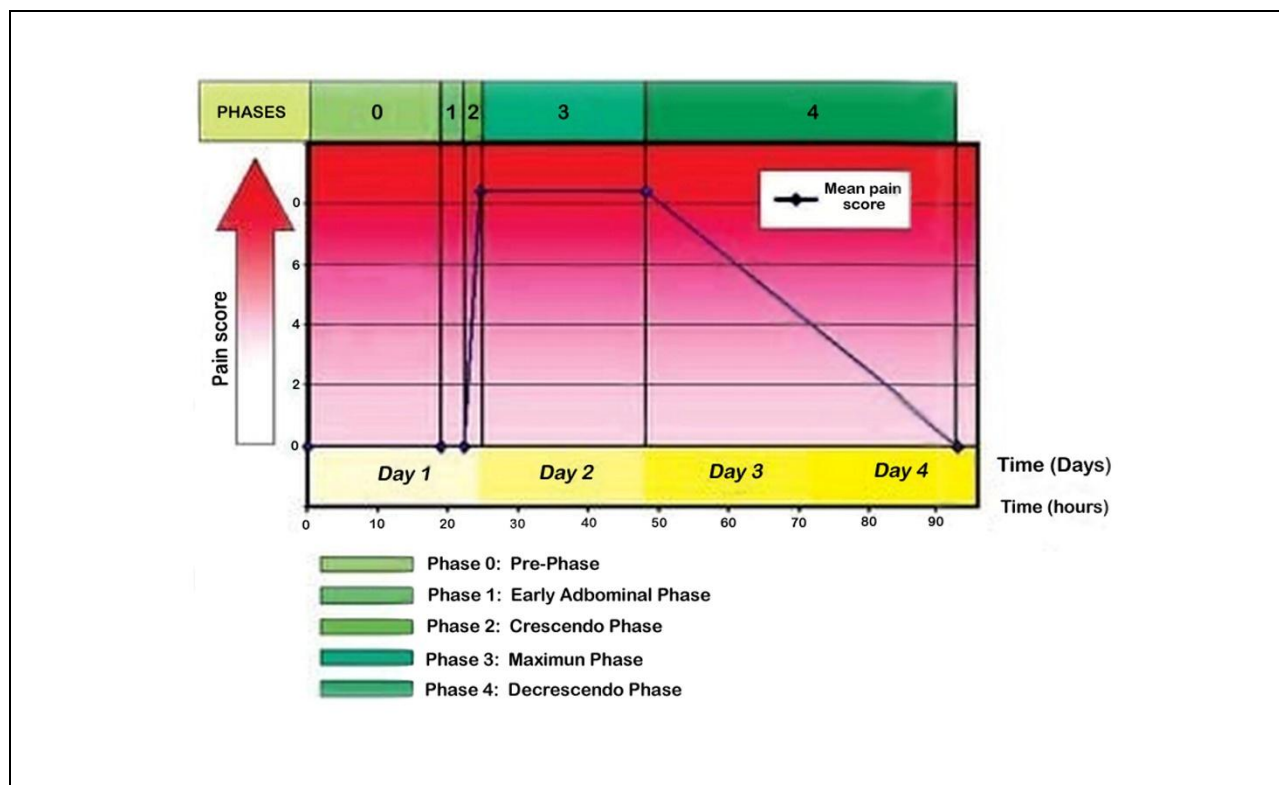
diagnóstico de AEH, mas em 20-25% dos casos ela está ausente, podendo se observar mutações espontâneas novas. Já foram identificadas aproximadamente 200 mutações associadas ao AEH. Embora o defeito genético não tenha predileção por sexo, o fenótipo é observado mais frequentemente nas mulheres, que apresentam, inclusive, pior evolução (1).

2.2 Tratamento recomendado

O tratamento da crise aguda depende da sua gravidade. Episódios de edema periférico geralmente não requerem tratamento específico. Ataques abdominais podem ser extremamente dolorosos e quando envolverem o trato respiratório devem ser tratadas urgentemente em decorrência da potencial letalidade.

Cerca de 70% dos pacientes com crise abdominal apresentam dores intensas (8,4 pontos em uma escala de 1 a 10, sendo 10 o valor máximo de dor), 78% com vômitos associados cuja duração média é de 10,1 horas e 65% apresentam dor associada à diarreia. Estas crises duram em média 3,3 dias, com aumento dos sintomas durante o primeiro dia, estabilizando com dores intensas ao longo do segundo e terceiro dias, quando ocorre progressivo alívio conforme pode ser observado na figura 2, extraída do trabalho alemão de Bork e colaboradores (3).

Figura 2- Gráfico das 5 fases da dor abdominal





Fase 0: pré fase, comumente os pacientes desenvolvem pródromos como eritema marginatum. Fase 1: fase precoce; Fase 2: fase em crescendo; Fase 3: fase máxima e Fase 4: fase em decrescendo.

Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. The American journal of gastroenterology. 2006 Mar;101(3):619-27

Disfonia e disfagia são indicativos de progressão para crise laríngea grave. Estas crises desenvolvem-se lentamente, em torno de 8 horas em média, com a disfagia e a mudança da voz geralmente precedendo a obstrução. Há, entretanto, relatos de instalação rápida do edema de laringe e o médico deve estar atento na abordagem destes pacientes. Casos mais graves necessitam de entubação orotraqueal imediata ou restabelecimento das vias aéreas. A terapia com oxigênio deve ser indicada e a oximetria de pulso monitorizada. Durante a laringoscopia e entubação, a necessidade de traqueostomia deve ser avaliada. A entubação profilática em casos de edema de laringe pode ser prudente, como uma medida precoce para manter as vias respiratórias permeáveis e evitar a traqueostomia (1).

Em 2010, o Ministério da Saúde elaborou um protocolo clínico de diretrizes terapêuticas (PCDT) sobre o angioedema hereditário, que foi publicado através da Portaria nº 109, de 23 de abril de 2010 disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-angioedema-livro-2010.pdf>, e que descreve o tratamento do AEH subdividido da seguinte forma:

- a) tratamento das crises;
- b) profilaxia a longo-prazo das crises;
- c) profilaxia a curto-prazo das crises.

O tratamento das crises por ser predominantemente hospitalar não foi descrito no PCDT. Caso haja risco de asfixia, o documento recomenda o uso do plasma fresco.

Além disso, por ser uma doença genética, também está indicada a realização de aconselhamento genético por médico geneticista.

Portanto, para atender à profilaxia das crises estão citados os seguintes medicamentos: andrógenos atenuados e agentes anti-fibrinolíticos: ácido épsilon aminocapróico (inibidor da plasmina) e ácido tranexâmico (inibidor da ativação do plasminogênio), com maior eficácia para os androgênios. E dentre os andrógenos atenuados, o mais utilizado é o danazol.



O danazol é o medicamento de primeira escolha nesta doença para a prevenção de novas crises. As contra-indicações para seu uso são: gestação, amamentação, insuficiência renal, hepática ou cardíaca e neoplasia de próstata.

A posologia recomendada para o danazol é de 200 mg, via oral divididas em duas administrações diárias, durante o primeiro mês. Após o primeiro mês, a dose deve ser ajustada conforme resposta clínica e laboratorial. Se o paciente com AEH for exposto à situação potencialmente desencadeadora de crise, o danazol deve ser administrado nas duas semanas que antecedem o procedimento, com o dobro da dose utilizada para controle clínico. O tratamento deve ser mantido continuamente. A menor dose do medicamento deve ser estabelecida para o controle dos sintomas clínicos e minimização dos efeitos adversos. Na presença de tumores hepáticos, o tratamento deve interrompido. Reações adversas ao uso do danazol requerem avaliação semestral do hematócrito, hemoglobina, AST, ALT, gama GT, fosfatase alcalina, colesterol total e frações, triglicerídeos, e exame qualitativo de urina. Além de ecografia abdominal anual para visualização hepática, devido ao risco de desenvolvimento de tumor hepático. Em pacientes usando danazol e carbamazepina podem ocorrer significantes aumentos dos níveis de carbamazepina com resultante toxicidade. Deve-se evitar o uso de inibidores da angiotensina (IECA) e estrogênios, por serem potencialmente desencadeadores de crises.



3. TECNOLOGIAS

3.1. Firazyr® (icatibanto)

Mecanismo de ação do icatibanto: No angioedema hereditário, as altas concentrações de bradicinina estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento das crises de edema. O icatibanto é um antagonista seletivo competitivo do receptor da bradicinina do tipo 2 (B2).

Posologia do icatibanto: Apresentação em seringas preenchidas de 3 ml, contendo o equivalente a 30 mg de icatibanto. De acordo com a bula profissional, disponível em http://www.shire.com.br/PDF/Firazyr_Bula_Profissional.pdf, a dose recomendada de FIRAZYR® é uma injeção subcutânea de 30 mg, preferencialmente na área abdominal. Se não houver o alívio dos sintomas após 6 horas, uma injeção adicional pode ser aplicada. Não se deve administrar mais de 3 injeções (respeitando o intervalo de 6 horas entre elas) em um período de 24 horas, nem mais de um total de 8 injeções por mês.

Reações adversas do icatibanto: O único efeito colateral consistentemente registrado por mais de 90% dos pacientes tratados diz respeito a reações autolimitadas no local da aplicação (dor, edema e eritema).

3.2. Berinert® (inibidor da esterase c1 humana)

Segundo a diretriz do diagnóstico e tratamento do AEH, nos casos de ataques agudos graves o tratamento de escolha é a reposição do C1-INH (Berinert®) sendo liberado para utilização em adultos, crianças, grávidas e lactantes (1).

Mecanismo de ação do inibidor da esterase C1 humana: Reposição do inibidor da esterase C1. A falta do inibidor ou sua função inadequada causa a ativação do sistema complemento gerando edema e outros sinais e sintomas do angioedema hereditário. Berinert é um derivado do plasma humano (a parte líquida do sangue) contendo como substância ativa o inibidor da esterase c1 humana.

Posologia do inibidor da esterase C1 humana: 20U/KG DE PESO INTRAVENOSO.

Reações adversas do inibidor da esterase C1 humana: Aumento da temperatura corporal, ardor no local da injeção, além de reações de hipersensibilidade tais como batimentos cardíacos



irregulares, aumento da frequência cardíaca, diminuição da pressão arterial, erupção cutânea, dificuldades respiratórias, dores de cabeça, tonturas e enjoos.

4. PERGUNTA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação das novas tecnologias (medicamentos) atualmente disponíveis no Brasil, para o tratamento das crises agudas moderadas ou graves de angioedema hereditário. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação é apresentada no quadro 1:

O uso de icatibanto ou do inibidor da estearase humana no tratamento das crises agudas de angioedema hereditário em pacientes adultos é eficaz, seguro, custo-efetivo e com impacto orçamentário aceitável quando comparado ao tratamento padrão?

Quadro 1 - Pergunta estruturada para elaboração do PTC

População	Pacientes adultos com episódios de crises agudas moderadas ou graves de angioedema hereditário
Intervenção	Icatibanto ou Inibidor da estearase humana
Comparação	Placebo, plasma fresco ou outras intervenções
Desfecho	QALYs

5. EVIDÊNCIA CLÍNICA

O demandante realizou uma busca sistemática na literatura identificando três ensaios clínicos randomizados, dois estudos que compararam o icatibanto com o placebo (FAST 1 e FAST3) (4, 5) e um que comparou o icatibanto com o ácido tranexâmico (FAST 2) (4). Foram realizadas buscas por referências bibliográficas nas bases de dados eletrônicas da literatura médica Pubmed/MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, LILACS (via BVS) e CRD (Centre for Reviews and Dissemination - The University of York UK).



Para encontrar a melhor evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança dos medicamentos para o tratamento da crise aguda de AEH realizamos uma busca independente no Pubmed em 9 de janeiro de 2015 com o filtro de pesquisa demonstrado no quadro 2. Buscamos também nas revisões Cochrane através do filtro "hereditary angioedema" OR "angio-oedema" OR angioneurotic OR "Quincke oedema". Ao final, realizamos uma busca ativa nas referências dos estudos selecionados.

Os critérios de inclusão adotados na seleção dos estudos estão descritos no quadro 1. Os critérios de exclusão adotados na seleção dos estudos foram:

- Desenho: apenas selecionados ensaios clínicos randomizados.
- Desfecho: apenas incluídos ensaios com desfechos clínicos relevantes.

Quadro 2 - Filtro de pesquisa

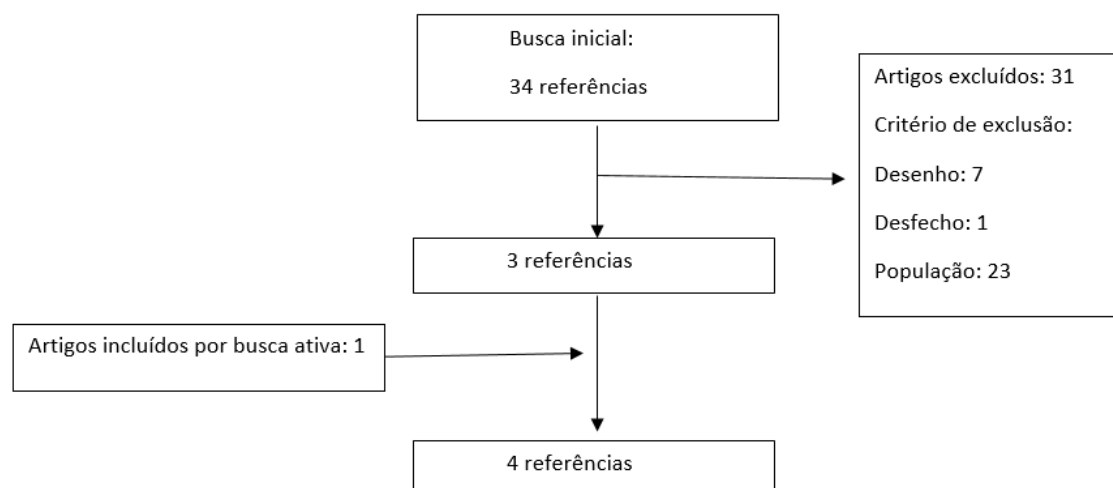
("hereditary angioedema"[All Fields] OR "angio-oedema"[All Fields] OR (angioneurotic[All Fields] AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields])) OR "Angioneurotic Oedema"[All Fields] OR "Quincke oedema"[All Fields] OR ("gigantism"[MeSH Terms] OR "gigantism"[All Fields] OR "giant"[All Fields]) AND urtica[All Fields])) AND ("tranexamic acid"[MeSH Terms] OR ("tranexamic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "tranexamic acid"[All Fields]) AND berinert OR "human C1 esterase inhibitor concentrate" OR (Firazyr[All Fields] OR ("icatibant"[Supplementary Concept] OR "icatibant"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp]

6. RESULTADOS

Identificadas 34 referências através do filtro de pesquisa (Quadro 2). Após a exclusão de 7 referências pelo desenho do estudo, 1 pelo desfecho e 23 por não lidar com pacientes com AEH (população), foram selecionadas 3 referências, os ensaios FAST-1/2 (4) e FAST-3 (5) referentes ao icatibanto e o ensaio de Craig e colaboradores (6) referente ao Berinert®. Através da busca manual identificamos outro ensaio referente ao Berinert®, Kunschak e colaboradores (7). Não foram identificadas referências na base Cochrane. A figura 3 resume as etapas de seleção dos estudos.



Figura 3 - Seleção dos estudos



6.1. FAST-1

O FAST-1 foi um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, conduzido em 26 centros dos Estados Unidos, Canadá, Austrália e Argentina. Pacientes (n=56) com crises de angioedema hereditário cutâneas ou abdominais agudas participaram da fase duplo-cega e foram randomizados para receber 30mg (via subcutânea - SC) de icatibanto (n = 27) ou placebo (n = 29). (4)

Com base no maior valor da escala visual analógica (EVA) antes da administração do medicamento, foram avaliados edema cutâneo, dor cutânea ou dor abdominal e nos casos de ataques com uma combinação destes sintomas, a dor abdominal era a referência. O desfecho primário era a mediana de tempo para um alívio clínico significativo, definido como uma redução de ao menos 20 a 30 mm na EVA. A melhora quase completa era um desfecho secundário definido como um valor na EVA entre 0 e 10 mm por 3 medidas consecutivas. As medidas foram realizadas a cada 30 minutos nas primeiras 4 horas.

Não houve diferença significativa no tempo para início do alívio ou no tempo para melhora quase completa, resultados resumidos no quadro 4. Em análise posterior, quando os sintomas foram combinados, o icatibanto foi significativamente melhor para uma redução de 50% (2,5 versus 7,0 horas,



$p = 0,02$). Outro fator que pode ter subestimado os resultados foi a utilização precoce do medicamento de resgate na população do grupo placebo.

Reações adversas ocorreram em 96% dos pacientes no grupo icatibanto, versus 28% no grupo placebo, sendo representadas por reações cutâneas autolimitadas no local da aplicação do medicamento. Não foram relatados eventos adversos graves. O resumo das características deste ensaio está no quadro 3 e o resumo dos resultados no quadro 4.

6.2. FAST-2

O estudo FAST-2 foi realizado de maneira concomitante ao FAST-1, com o mesmo desenho, porém usando como comparador o ácido tranexâmico. Os resultados destes estudos foram apresentados em um mesmo artigo (4). Selecionados 74 pacientes em 31 centros de estudo de 11 países europeus e Israel, randomizados para receberem icatibanto 30 mg via SC ($n = 36$) ou ácido tranexâmico ($n = 38$) por via oral, para tratamento de crises de angioedema hereditário cutâneas ou abdominais agudas. O tempo mediano para o alívio clínico significativo do índice de sintomas foi menor para os pacientes que receberam icatibanto conforme resumido no quadro 4.

Os eventos adversos mais comuns foram associados à administração de icatibanto (reações no local da aplicação da injeção subcutânea em 97% dos pacientes). A maioria dessas reações teve intensidade leve a moderada, com resolução espontânea dentro de um período de 4 horas. Não ocorreram abandonos de tratamento em função de reações no local da injeção.

No grupo do icatibanto, 5 pacientes apresentaram eventos adversos graves que não foram considerados relacionados ao medicamento. Estes eventos graves foram: um caso de gastroenterite e crise hipertensiva, uma crise abdominal relacionada ao angioedema, uma crise de colelitíase e duas crises laríngeas com necessidade de entubação orotraqueal em um paciente. O resumo das características deste ensaio está no quadro 3 e o resumo dos resultados no quadro 4.

O ácido tranexâmico (Transamin®) é um agente antifibrinolítico oral que atua pelo bloqueio da formação de plasmina inibindo a atividade proteolítica dos ativadores de plasminogênio mas sem eficácia comprovada em estudos controlados (4). A posologia recomendada é de 20 a 50 mg/Kg/dia, dividida em duas ou três vezes por dia mas seu mecanismo da eficácia ainda não é conhecido (1). As reações adversas descritas são: náusea, diarreia, vertigem, hipotensão postural, fadiga, fraqueza muscular, câimbras e aumento das enzimas musculares. Outros eventos adversos associados são



aumento de trombose e aumento do crescimento dos tumores. Existem riscos de teratogenicidade, limitando-se o uso desse medicamento durante a gestação (1).

6.3. FAST-3

O estudo FAST 3 foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Indivíduos com sintomas graves cutâneos ou abdominais receberam icatibanto (n = 43) ou placebo (n = 45). Indivíduos com crises laríngeas leves ou moderadas receberam icatibanto (n = 3) ou placebo (n = 2) e indivíduos com crises laríngeas graves receberam icatibanto (n = 21) (5).

Os pacientes que receberam icatibanto apresentaram uma melhora significativa no tempo mediano para a redução de no mínimo 50% da gravidade dos sintomas, desfecho primário de eficácia do estudo.

Paradoxalmente, no grupo com crise laríngea, na fase cega, o tempo de melhora quase total foi maior no grupo icatibanto (6,0 horas) em relação ao placebo (4,0 horas). O intervalo de confiança demonstrou uma imprecisão dos resultados em relação a melhora quase completa, variando de 5 a 42,5 horas no grupo icatibanto e entre 29 e 50,9 horas no grupo placebo para o grupo sem crise laríngea e 3,5 a 44,8 horas e 1,5 a 6,4 respectivamente no grupo com crise laríngea na fase cega. O resumo das características deste ensaio está no quadro 3 e o resumo dos resultados no quadro 4.

6.4. Kunschak e colaboradores

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. O medicamento (Berinert®) foi administrado de maneira aberta, não randomizada, se os pacientes fossem considerados em risco de vida, caso chegassem na emergência com mais de 5 horas e se os sintomas não melhorassem dentro de 4 horas (exceto edema de extremidades e das genitálias, cujo tempo deveria ser superior a 10 horas).

No grupo do Berinert®, 18 pacientes foram randomizados, porém 7 não compareceram para início do tratamento. Neste grupo, foram observados 70 ataques, 60 tratados conforme o protocolo inicial e 10 de maneira aberta, a maioria porque chegou na emergência com mais de 5 horas do início dos sintomas. Não houve necessidade de medicação de resgate.

No grupo controle, também 18 pacientes foram randomizados e apenas 11 completaram o estudo. Foram observados 95 ataques, 38 com risco de vida, recebendo o medicamento de maneira aberta. Dentre os 57 ataques que receberam placebo, 49 (86%) receberam medicação resgate. Resultados preliminares haviam sido publicados (8), sendo observado que 69% dos pacientes em uso do



Berinert® obtiveram início da melhora clínica em até 30 minutos contra apenas 2% do grupo placebo. O resumo das características deste ensaio está no quadro 3 e o resumo dos resultados no quadro 4.

6.5. Craig e colaboradores (IMPACT-1)

Ensaio clínico multinacional, randomizado, duplo-cego, avaliou o Berinert® versus placebo. O objetivo era avaliar a redução de tempo para alívio dos sintomas dos ataques abdominais ou faciais e para estabelecer uma dose estatisticamente segura. Os pacientes foram observados por 4 horas, podendo receber alta caso referissem melhora dos sintomas ou receberiam uma segunda dose se a melhora não fosse suficiente ou se não houvesse resposta.

Foram analisados 3 braços, sendo um braço placebo, outro com a dose de 20 U/Kg e o terceiro com a metade da dose (10 U/Kg). Os eventos adversos mais comuns foram náusea, diarreia, dor abdominal e espasmos musculares, provavelmente causados pela própria doença, pois foram mais frequentes no grupo placebo. A dose de 20 U/Kg foi significativamente superior em relação a dose de 10 U/Kg ($p = 0,0048$) para o desfecho primário e a menor dose não foi diferente do placebo ($p = 0,2731$). Utilizamos para nossa avaliação a dose padrão de 20 U/Kg. O resumo das características deste ensaio está no quadro 3 e o resumo dos resultados no quadro 4.



Quadro 3 - Resumo das características dos ensaios selecionados

ENSAIO CLÍNICO	Critério para inclusão	Desfecho primário	Definição de início da melhora	Definição de melhora quase total
FAST 1/2	Maiores de 18 anos, AEH tipo I ou II, tempo inferior a 6 horas do início de um ataque moderado ou grave. Excluído ataque laríngeo	Mediana de tempo para alívio da dor abdominal, dor cutânea ou edema cutâneo, em caso de múltiplos sintomas, a dor abdominal seria a referência	Redução de ao menos 30% em relação a EVA inicial	Redução da EVA para valores entre 0 e 10 mm para os 3 desfechos, em 3 medidas consecutivas
FAST 3	Maiores de 18 anos, AEH tipo I ou II, tempo inferior a 6 horas do início de um ataque moderado ou grave. Excluído ataque laríngeo grave	Mediana de tempo para alívio dos sintomas: dor cutânea, edema cutâneo, dor abdominal, dificuldade para engolir e mudança de voz	Redução de 50% na EVA para o valor médio combinado de dor cutânea, edema cutâneo e dor abdominal em 3 medidas consecutivas	EVA entre 0 e 10 mm para os 3 desfechos, em 3 medidas consecutivas
Kunschak	Maiores de 2 anos, AEH tipo I ou II, mínimo de 5 ataques nos últimos 12 meses. Tempo inferior a 5 horas do início de um ataque moderado ou grave. Excluídos ataque laríngeo e edema cutâneo	Mediana de tempo para alívio do edema (qualquer parte do corpo)	Sem escalas, melhora definida pelo paciente	Sem escalas, melhora definida pelo paciente
Craig	Maiores de 6 anos, AEH tipo I ou II, tempo inferior a 5 horas do início de um ataque moderado ou grave. Excluídos ataque laríngeo e edema cutâneo	Mediana de tempo para alívio da dor abdominal ou edema facial	Sem escalas, melhora definida pelo paciente de acordo com uma pergunta padrão	Sem escalas, melhora definida pelo paciente de acordo com uma pergunta padrão



Quadro 4 - Resumo dos resultados dos ensaios selecionados

Ensaio clínico	Número de pacientes (Intervenção x comparador)	Tipo de intervenção de comparador	Início do alívio dos sintomas (mediana das horas do grupo intervenção x placebo)	Resolução quase total (mediana das horas do grupo intervenção x placebo)
FAST 1	27 x 29	Icatibanto x Placebo	2,5 x 4,6 (p=0,14)	8,5 x 19,4 (p=0,08)
FAST 2	36 x 38	Icatibanto x Ácido Tranexâmico	2 x 12 (p<0,001)	10 x 51 (p<0,001)
FAST 3 (não laríngeo)	43 x 45	Icatibanto x Placebo	2 x 19,8 (p < 0,001)	8 x 36 (p = 0,012)
FAST 3 (laríngeo)	3 x 2	Icatibanto x Placebo	2,5 x 3,2 (p NS)	6 x 4 (p NS)
Kunschak	11 x 12	Berinert® x Placebo	6,17 x 15,35 (p = 0,007)	13,92 x 34,93 (p = 0,09)
Craig	41 x 46	Berinert® x Placebo	0,5 x 1,5 (p = 0,0025)	7,79 x 20 (p = 0,0237)

7. ANÁLISE DE QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência foi avaliada através da escala de Jadad (9). Este é o procedimento mais utilizado no mundo para avaliar de forma independente a qualidade metodológica de um ensaio clínico e considera apenas os aspectos relacionados com a randomização, cegamento dos pacientes e do investigador e as perdas de seguimento.

Através de cinco perguntas com pontuação de +1 se a resposta for “sim”, zero se “não” ou -1 para “inadequado”, este questionário dá uma pontuação numa escala de 0-5 pontos, de modo que uma pontuação mais elevada é de melhor qualidade metodológica. Um ensaio é considerado de "rigorosa" qualidade quando totaliza 5 pontos e de má qualidade se sua pontuação for inferior a 3 pontos.

De acordo com o quadro 5, os ensaios utilizados nesta análise apresentavam uma qualidade heterogênea, sendo de qualidade superior os ensaios relacionados ao Berinert®. O método de



randomização não foi descrito nos ensaios FAST1, FAST 3 e Craig. Em relação ao cegamento, apesar de injeções idênticas terem sido utilizadas nos ensaios FAST 1 e 3, o icatibanto gerava uma reação no local da aplicação em quase 100% dos pacientes, permitindo identificar aqueles que estavam recebendo o medicamento ativo ou o placebo.

Quadro 5. Escore de qualidade de Jadad para os estudos incluídos

Ensaio avaliado	FAST 1	FAST 3	Kunschak	Craig
Descrito como randomizado	Sim (+1)	Sim (+1)	Sim (+1)	Sim (+1)
Descrito como duplo-cego	Sim (+1)	Sim (+1)	Sim (+1)	Sim (+1)
Descrição das perdas de seguimento	Sim (+1)	Sim (+1)	Sim (+1)	Sim (+1)
Randomização apropriada	Não (0)	Não (0)	Sim (+1)	Não (0)
Cegamento apropriado	Não (0)	Não 0	Sim (+1)	Sim (+1)
Somatório	3	3	5	4

8. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

De acordo com os ensaios clínicos identificados, os medicamentos Berinert® e Firazyr® são clinicamente mais eficazes do que o ácido tranexâmico e o placebo no tratamento das crises agudas moderadas ou graves de AEH. As diferenças são estatisticamente significativas.

O perfil de segurança demonstrou boa tolerância e eventos adversos leves.

A falta de ensaios clínicos com comparação direta entre os medicamentos Berinert® e Firazyr®, a diferença entre as populações e as diferentes definições dos desfechos (quadro 3) impediram conclusões a respeito da eficácia comparativa.

9. ANÁLISE CRÍTICA DA ÁRVORE DE DECISÃO DO DEMANDANTE

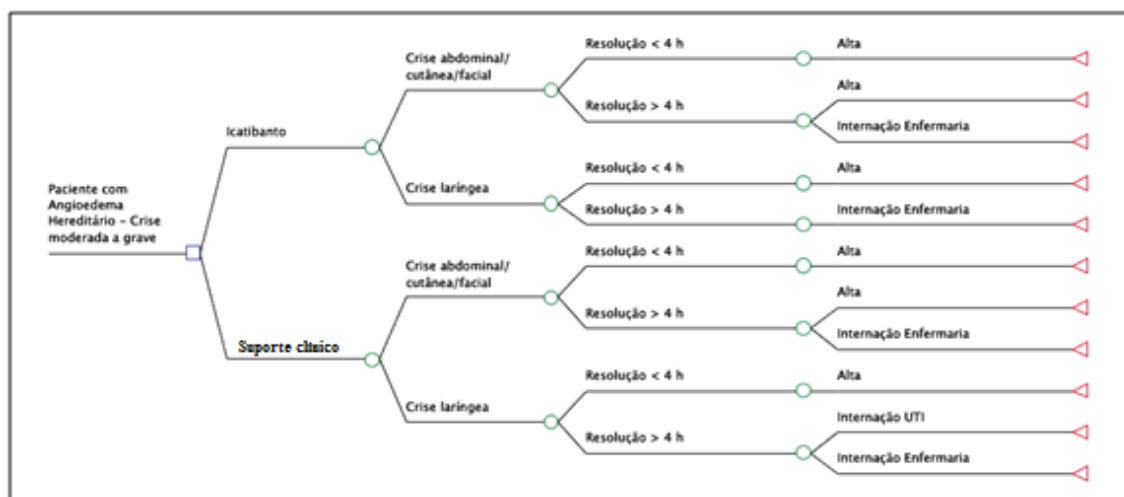
A referência “Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário” (1) é citada como base para construção do modelo, porém, não há na diretriz critério para alta ou internação hospitalar e a referência dada para internação em UTI Zilderberg 2011 não foi encontrada, sendo provavelmente um erro de grafia, e a referência correta seria Zilberberg 2011 (10).



A árvore de decisão apresentada pelo demandante está representada na figura 4. Optamos por não utilizar esta árvore de decisão pois consideramos que a escolha do desfecho não foi padronizada entre os estudos e dificulta a interpretação dos dados econômicos.

De acordo com o FAST 3, o tempo para resposta quase completa variou entre 5 e 42,5 horas com mediana de 8 horas para o icatibanto e 29 a 50,9 horas com mediana 36 horas para o grupo placebo. Para os estudos FAST 1 e FAST 2, a mediana do tempo de resposta quase completa no grupo icatibanto foi de 8,5 e 10 horas versus 19,4 e 51 horas nos grupos placebo e do ácido tranexâmico respectivamente. Nos ensaios com avaliação do Berinert®, a mediana do tempo foi de 13,92 horas versus 34,93 horas no estudo de Kunschak e de 7,79 versus 20 horas no ensaio de Craig.

Figura 4 – Árvore de decisão apresentada pelo demandante





10. ANÁLISE ECONÔMICA

10.1. Modelo de custo-efetividade do parecerista externo

Frente a discordância entre as variáveis e valores utilizados no modelo do demandante, optou-se por construir uma nova árvore (anexo 1) e recalcular os valores da razão de custo-efetividade incremental (ICER). As estimativas e custos utilizados no modelo estão descritos no quadro 6 e anexos 2 a 4.

Os custos foram estimados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Foram considerados os custos dos medicamentos e o custo da internação hospitalar em enfermaria ou em unidade de terapia intensiva. Foram realizadas estimativas considerando 4 dias de internação com o tratamento clínico padrão e de 3 dias com Firazyr®. Os custos com as complicações foram desprezados pelo relato de serem leves e autolimitadas, e desprezados também os custos com desperdício.

Custos fixos específicos: procedimentos e serviços hospitalares e profissionais foram determinados a partir de valores tabelados retirados do Sigtap (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS).

O custo incremental foi calculado com base na diferença de 1 dia de internação, custo adicional do medicamento e considerando a utilização de plasma por 16% dos pacientes com “tratamento clínico atual”. Os quadros 7 e 8 referem-se ao ICER com menor e maior ganho em utilidades respectivamente.

O demandante restringe a utilização do medicamento a um subgrupo mais grave de pacientes, com aplicação do medicamento em ambiente hospitalar. Consideramos o impacto orçamentário do icatibanto utilizando esta premissa, embora não possa ser descartada a possibilidade de futura solicitação de distribuição do medicamento a todos os pacientes em risco potencial de desenvolver crises, ou seja, todos os portadores da doença. Apesar da baixa qualidade da evidência, alguns estudos citam o benefício da aplicação das injeções subcutâneas do icatibanto em ambiente domiciliar, pelos próprios pacientes. (11-13)



Quadro 6. Fonte de dados dos pareceristas

Variável	Média	SD	Distribuição	Limite inf	Limite sup	Fonte
Episódios/ano	13,3457	0,03513205	Normal	13,2768	13,4146	Agostini(13)
Melhor utilidade durante a crise*	0,721	0,00663265	Normal	0,708	0,734	Pressuposto, EQ-5D Brasil
Pior utilidade durante a crise**	0,274	0,00688776	Normal	0,260	0,287	Pressuposto, EQ-5D Brasil
Utilidade média durante a crise	0,497	0,12091837	Normal	0,260	0,734	Pressuposto, EQ-5D Brasil
Custo da internação por crise abdominal (R\$)	290,8152	172,87440000	Gama	186,06	675,29	SIH - Datasus
Duração média da internação por crise abdominal (dias)	3,7365	2,02590500	Gama	2,00	7,80	SIH - Datasus
Custo da internação por crise laríngea (R\$)	237,5738	122,34180000	Gama	177,07	461,65	SIH - Datasus
Duração média da internação por crise laríngea (dias)	2,9280	1,09270200	Gama	1,60	4,90	SIH - Datasus
PFC						
Número de unidades de PFC	2					Pressuposto
Coleta de sangue para transfusão	22,00					SIGTAP
Triagem clínica de doador	10,00					SIGTAP
Transfusão de plasma fresco	8,09					SIGTAP
Total x 3	120,27					
Consulta médica em atenção especializada	10,00					SIGTAP
Diária de Unidade de Terapia Intensiva Adulto (UTI II)	478,72					SIGTAP
Custo do icatibanto	4700,64	783,44	Normal	2350,32	7050,96	
Probabilidade de tratamento com plasma fresco	0,16	0,00366606	Normal	0,15281452	0,16718548	Zilberberg (12)
Número de diárias de CTI	1	0,37319185	Gama	1	3	Pressuposto
Número de diárias de enfermaria na crise laríngea	2	0,74638370	Gama	1	4	Pressuposto, Datasus
Número de diárias de enfermaria na crise abdominal	4	2,16877290	Gama	2	8	Pressuposto, Datasus
Probabilidade de crise laríngea	0,0846	0,02431593	Beta	0,03694078	0,13225922	FAST 1, FAST 2
Probabilidade de recuperação até 4 h (icatibanto)	0,6296	0,09293490	Beta	0,44744760	0,81175240	FAST 1
Probabilidade de recuperação até 4 h (controle)	0,4828	0,09279245	Beta	0,30092680	0,66467320	FAST 1



Quadro 7. ICER com menor ganho em utilidades (11312->11111)

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	ICER	NMB	C/E	Colunas1
Cuidado padrão	2731,96	0	0,98	0	0	-2731,96	2788,174	undominated
Icatibanto	64550,62	61818,66	0,985	0,005	11.796.279,51	-64550,6	65528,43	undominated

Valor estimado para uma mudança de estado de saúde de dor grave (3) para sem dor (1) e de ansiedade moderada (2) para sem ansiedade(1)

Valor estimado para uma mudança de estado de saúde de restrito ao leito(3) para mobilidade normal (1), dor grave (3) para sem dor (1) e de ansiedade moderada (2) para sem ansiedade(1)

Quadro 8. ICER com maior ganhos em utilidade (31312->11111)

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	ICER	NMB	C/E	quadrante
Cuidado padrão	2731,96	0	0,948	0	0	-2731,96	2883,2278	undominated
Icatibanto	64550,62	61818,66	0,961	0,014	4.533.280,968	-64550,62	67158,3129	undominated

*O ganho em QALYs torna-se pequena por que o benefício fica restrito a redução no tempo de crise dolorosa do cuidado padrão multiplicado pelo número de crises previstas no ano (13,3).

* O custo do medicamento torna-se mais elevado pelo número de crises por ano e o valor de cada frasco.

* Não foi elaborado modelo para o Berinert frente a ausência de dados adequados para os cálculos.

10.2. Custo do Tratamento Clínico

Para o cálculo do custo do tratamento clínico consideramos a utilização de plasma em 16% dos pacientes. Adotamos a premissa do demandante com base na proporção de pacientes que necessitaram de acompanhamento especializado em *homecare*, internação hospitalar ou enfermagem especializada de acordo com Zilberberg e colaboradores (10).

O custo do tratamento de transfusão com plasma fresco foi estimado em R\$ 120,27, considerando a utilização de três unidades de plasma fresco segundo tabela do Sigtab DataSUS e os custos dos exames realizados no doador e no receptor. Estes custos foram extraídos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.



O custo da diária por internação foi realizado com base no Tabnet – Datasus. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>.

Conforme informação do demandante, baseado nas doses e considerando o preço máximo de venda ao governo com ICMS de 18% de 30 mg do icatibanto (PMVG 18% - R\$ 4.159,86), o custo médio do tratamento da crise com Firazyr® (icatibanto) equivaleria a R\$ 4.700,64, considerando o percentual dos pacientes que necessitam de mais de uma dose.

Figura 5 Gráfico do Tornado – Influência das Variáveis no Resultado do Modelo

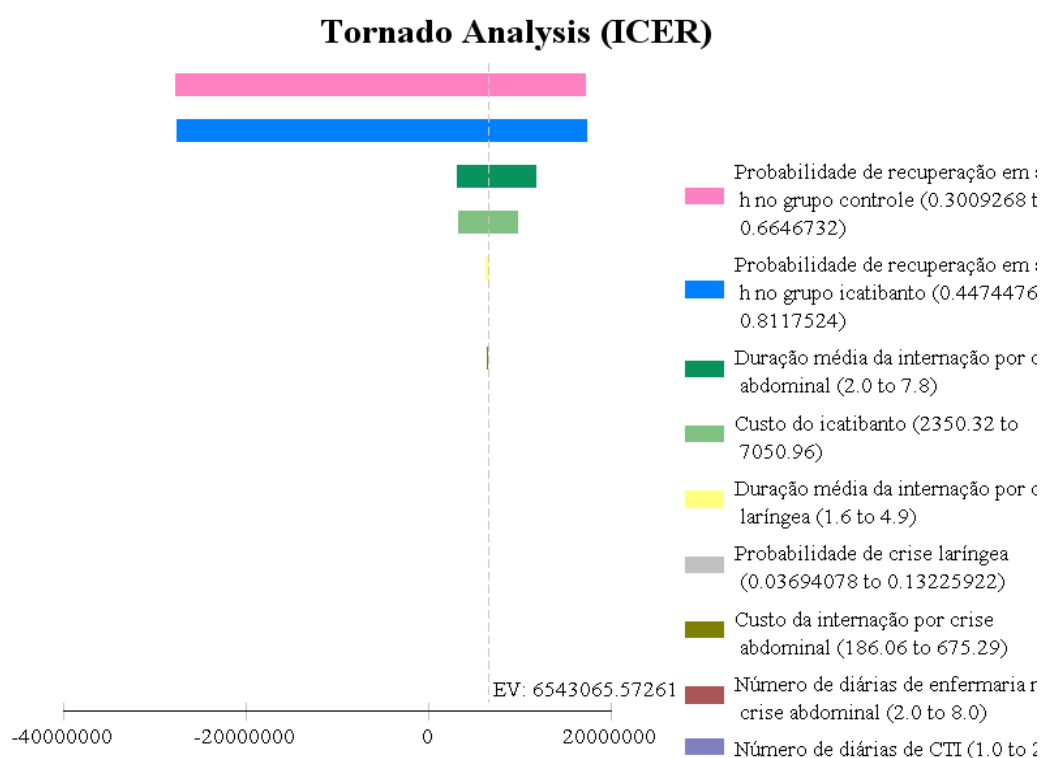
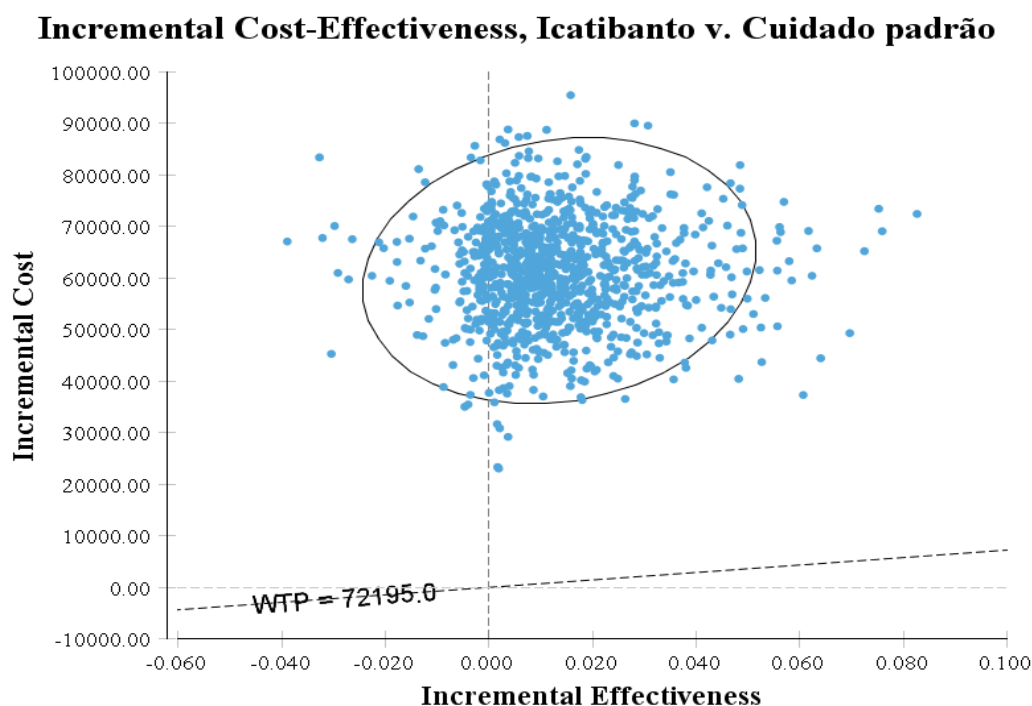




Figura 6 Análise Probabilística utilizando o Cenário com Maior Ganhos de Utilidades – 1.000 simulações, disposição a pagar de 3 x PIB/capita.



10.3. Impacto Orçamentário

Para análise do impacto orçamentário, primeiro estimamos o número médio de crises agudas nos pacientes, de acordo com Agostini (10, 14, 15). O número de crises com necessidade de atendimento em serviços de emergência nos Estados Unidos em 2007 foi de 2.282 (15) para uma população estimada em 302,2 milhões de habitantes (<http://www.prb.org/Publications/Datasheets/2007/2007WorldPopulationDataSheet.aspx>) resultados apresentados no quadro 9.

Quadro 9 - Média de crises agudas anuais por paciente portador de AEH

População americana em 2007	302.200.000
Número de atendimentos na emergência por AEH em 2007	2282
Percentual	0,000755%



Com base na população brasileira de 2014 (IBGE), na prevalência da doença e no número de atendimentos por crise, estimamos cerca de 1531 crises anuais com necessidade de atendimento emergencial no Brasil. De acordo com dados observacionais de Zilberberg (10), estimamos que cerca de 608 pacientes necessitarão de internação, sendo a grande maioria fora das unidades de terapia intensiva, conforme o quadro 10.

Quadro 10. Estimativa do número de atendimentos e internações por AEH no Brasil

População brasileira estimada em 2014 pelo IBGE	202.700.000
Prevalência da AEH (1/50 mil)	4.054
Portadores de AEH diagnosticados (30%)	1.216
Número de crises por ano internadas (0,00000755 da população)	1.531
Número de internações (40,9%)	608
Número de internações em enfermaria (99,2%)	603
Número de internações em CTI (0,8%)	5

Quadro 11. Impacto Orçamentário da Incorporação do medicamento Icatibanto

PARÂMETRO	DESCRIÇÃO DADOS	VALOR	OBSERVAÇÕES
Custo tecnologia ▪ Icatibanto (FIRAZYR®)	Custo Médio do tratamento medicamento por crise aguda	R\$ 4.700,64	Não incluído o custo com a internação
Custo comparador ▪ Tratamento clínico abdominal ▪ Tratamento clínico laríngeo ▪ Plasma 16% dos pacientes	Procedimentos e serviços hospitalares - SIGTAP	R\$ 290,81 R\$ 716,29 R\$ 120,27	Probabilidade 92% abdominal e 8% laríngeo
População	População IBGE 2014 Prevalência – 1/50 mil AEH Diagnosticados – 30%	202.700.000 4.054 1.216	
Probabilidade crises	Crises internadas (0,0000075% da população)	1531	
Custo Tratamento Icatibanto	Medicamento x crises ano	R\$ 7.153.690,55	
Custo Tratamento Clínico	R\$ 187,19 por crise	R\$ 286.595,24	
Impacto Orçamentário Incorporação Icatibanto	1º ano - R\$ 7.153.690,55 2º ano - R\$ 7.869.002,30 3º ano - R\$ 8.655.902,53		



11. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Em relação aos estudos disponíveis foram encontradas evidências limitadas, com população pequena, heterogênea e dispersa, tempo de acompanhamento curto. Quanto aos benefícios não se pode comprovar que o desfecho apresentado fosse clinicamente relevante, pois não há modificação do quadro do paciente, não se dispensa a necessidade de internação, apenas houve a redução do tempo de duração da dor. Na impossibilidade de utilizar o modelo de custo-efetividade encaminhado pelo demandante, devido à assimetria dos desfechos, foi realizado um novo estudo, utilizando o desfecho qualidade de vida. Os novos cálculos apresentaram um custo incremental de R\$ 11.796.279,51 para cada QALY.

Assim, os membros da CONITEC presentes na reunião realizada nos dias 1 e 2 de abril de 2015, diante das limitações das evidências analisadas, dos benefícios discretos e da relação desfavorável de custo-efetividade do medicamento icatibanto para tratamento do angioedema hereditário em adulto, deliberaram, por unanimidade, recomendar a sua não incorporação no SUS. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.

12. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 11/05/2015 e 01/06/2015. Foram recebidas 39 contribuições técnico-científicas e 70 contribuições de pacientes e cuidadores.

Dentre as contribuições técnico-científicas enviadas (Gráfico 1), destacam-se 33% (n= 13) advindas de sociedades médicas e 31% (n= 12) de instituições de ensino. Em relação às contribuições de pacientes (Gráfico 2), 72% (n=50) foram dos próprios pacientes.



Gráfico 1 - Contribuições Técnico-Científicas

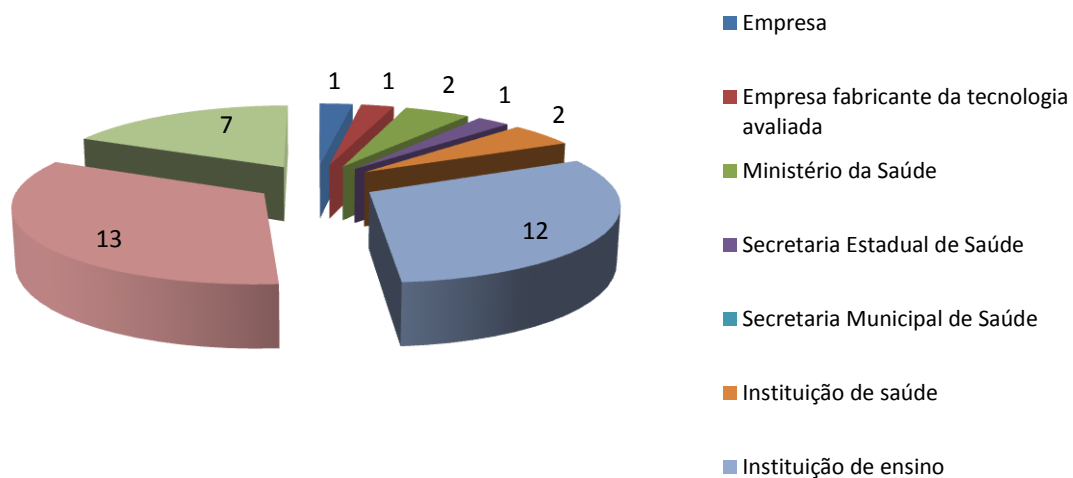
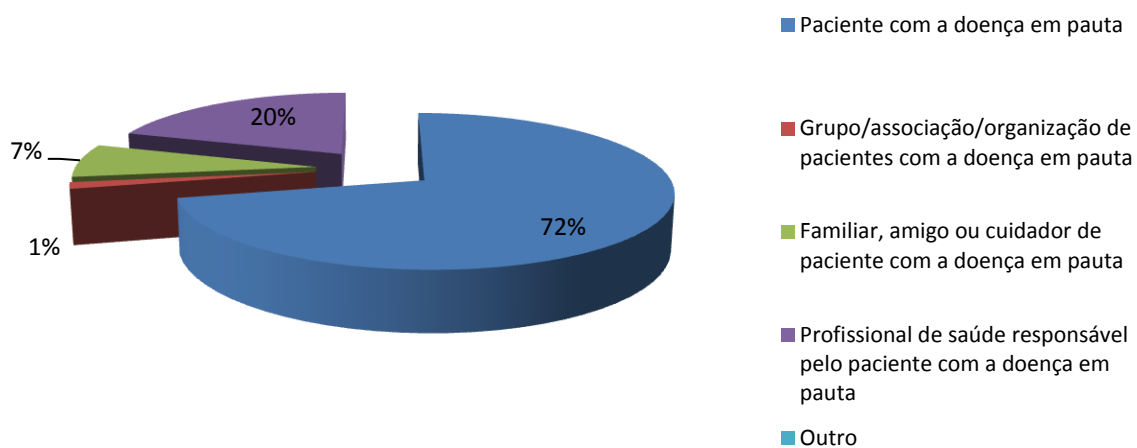


Gráfico 2 - Contribuições de pacientes e responsáveis



As 109 contribuições foram analisadas, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme a seguir:



Contribuição dos participantes da consulta pública	Avaliação da contribuição
Questionamento sobre eficácia e riscos relacionados ao uso do plasma fresco como tratamento da crise aguda	A literatura foi novamente reavaliada e existem evidências de eficácia e efetividade do plasma fresco (10, 16, 19), embora exista o risco do efeito rebote (17) e pequeno risco de transmissão de infecções (1:63.000), em especial hepatite B e sensibilização ABO (1:100) e HLA (1:10) (18) e de TRALI.
Alegações por parte dos médicos que o Icatibanto evita o óbito por edema de glote.	Foi avaliada a revisão de óbitos realizada por Bork e cols que demonstrou que a maioria dos óbitos (90%) ocorre em pacientes sem o diagnóstico (20), todos os pacientes que faleceram não receberam nenhuma forma de profilaxia ou tratamento. Foi levantada a necessidade de disseminação de informações para profissionais de saúde e leigos, com destaque para unidades de emergência, organização dos centros de diagnóstico e atualização do PCDT, já em fase final de revisão. Não foi encaminhada em nenhuma das contribuições evidência da eficácia do medicamento em crises laringeas. Pelo contrário vários pacientes declararam que não há necessidade de ir para o hospital quando utilizam a medicação, o que pode gerar um impacto oposto pela ausência de atenção médica de urgência na vigência de crises graves. Os pacientes com edema de glote foram excluídos dos ensaios randomizados (quadro 3).
A empresa alega que custos associados a perda de produtividade deveriam ser incluídos no modelo.	Conforme a Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, a perspectiva SUS não inclui custos indiretos.
Alegação de que o medicamento evitaria cirurgias desnecessárias.	Não foram apresentadas evidências científicas em relação a esta afirmação. As cirurgias desnecessárias são associadas a falta de diagnóstico prévio ou desconhecimento do seu manejo. O Ministério da Saúde possui um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para tratar a doença (Portaria SAS/MS nº 109, de 23 de abril de 2010), que está sendo atualizado. A introdução de medidas de implementação do protocolo que está sendo revisado pelo Ministério da Saúde são fundamentais para reduzir este risco.
A Interfarma sugeriu a utilização de outros critérios que não os listados na Lei que criou a CONITEC.	A lei determina a utilização de eficácia, segurança e custo-efetividade como critérios para a avaliação de tecnologias pela CONITEC.



13. DELIBERAÇÃO FINAL

Episódios de edemas cutâneo, abdominal e laríngeo podem ocorrer devido ao angioedema hereditário. A falta do diagnóstico da doença pode estar associada a risco de vida aumentado, se o doente não for levado a um serviço de emergência para o tratamento da crise. Embora o diagnóstico seja fácil e disponível, a doença, por ser muito rara, só será cogitada se houver outros casos na família que oriente o médico a pensar nessa possibilidade. A empresa apresentou os estudos aplicados apenas aos episódios de dor abdominal em que a utilização do icatibanto não foi capaz de sustar um surto, de evitar o atendimento hospitalar de emergência ou de evitar a morte, porém foram efetivos em demonstrar a redução do tempo de hospitalização em algumas horas. Assim, como o benefício é pequeno, a razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi elevada atingindo entre 11 e 4 milhões de reais/QALY.

Concluiu-se que não é possível assegurar que o uso do icatibanto evite as crises laríngeas e, por conseguinte, a necessidade de traqueostomia ou que reduza os óbitos pela doença, isto porque não existem estudos que comprovem esses desfechos. Alertou-se que o uso do icatibanto domiciliar pode dar falsa segurança ao portador. Note-se que o seu uso não substitui a necessidade do aporte hospitalar com estrutura de suporte de vida avançado, para entubação do paciente, se necessário, e acesso a outros medicamentos.

Assim, os membros da CONITEC presentes na 36ª reunião, nos dias 10 e 11 de junho de 2015, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do angioedema hereditário. Foi assinado o Registro de Deliberação nº124/2015. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.



14. DECISÃO

PORTARIA Nº 33, DE 14 DE JULHO DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar o icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do angioedema hereditário no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do angioedema hereditário no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JÚNIOR

Publicação no DOU Nº 133, Pág. 39, de 15 de julho de 2015.



15. REFERÊNCIAS

1. Giavina-Bianchi P, Franca AT, Grumach AS, Motta AA, Fernandes FR, Campos RA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *Clinics*. 2011;66(9):1627-36. PubMed PMID: 22179171. Pubmed Central PMCID: 3164416.
2. Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. *Annals of emergency medicine*. 1988 Oct;17(10):1082-6. PubMed PMID: 3052191.
3. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *The American journal of gastroenterology*. 2006 Mar;101(3):619-27. PubMed PMID: 16464219.
4. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *The New England journal of medicine*. 2010 Aug 5;363(6):532-41. PubMed PMID: 20818888.
5. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Dec;107(6):529-37. PubMed PMID: 22123383.
6. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Oct;124(4):801-8. PubMed PMID: 19767078.
7. M. Kunschak WE, F. Maritsch, F.S. Rosen, G. Eder, G. Zerlauth, H.P. Schwarz. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion*. 1998;38:540-9.
8. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *The New England journal of medicine*. 1996 Jun 20;334(25):1630-4. PubMed PMID: 8628358.



9. Haynes RB SD, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical Epidemiology (3rd ed.). Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.31.

10. Zilberberg MD, Nathanson BH, Jacobsen T, Tillotson G. Descriptive epidemiology of hereditary angioedema emergency department visits in the United States, 2006-2007. Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies. 2011 Sep-Oct;32(5):390-4. PubMed PMID: 22195693.

11. Bernstein JA, Riedl M, Shapiro RS. Facilitating home-based treatment of hereditary angioedema. Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies. 2014 Dec 30. PubMed PMID: 25551795.

12. Maurer M, Longhurst HJ, Fabien V, Li HH, Lumry WR. Treatment of hereditary angioedema with icatibant: efficacy in clinical trials versus effectiveness in the real-world setting. Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies. 2014 Sep-Oct;35(5):377-81. PubMed PMID: 25198193.

13. Shapiro RS, Zacek L. Training hereditary angioedema patients to self-administer intravenous C1 esterase inhibitor concentrate. Journal of infusion nursing : the official publication of the Infusion Nurses Society. 2014 Jul-Aug;37(4):284-90. PubMed PMID: 24983261.

14. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol 114(suppl):S55, 2004.

15. Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies. 2010 Nov-Dec;31(6):511-9. PubMed PMID: 20964950.

16. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. The World Allergy Organization journal. 2012 Dec;5(12):182-99. PubMed PMID: 23282420. Pubmed Central PMCID: PMC3651186. Epub 2013/01/04.

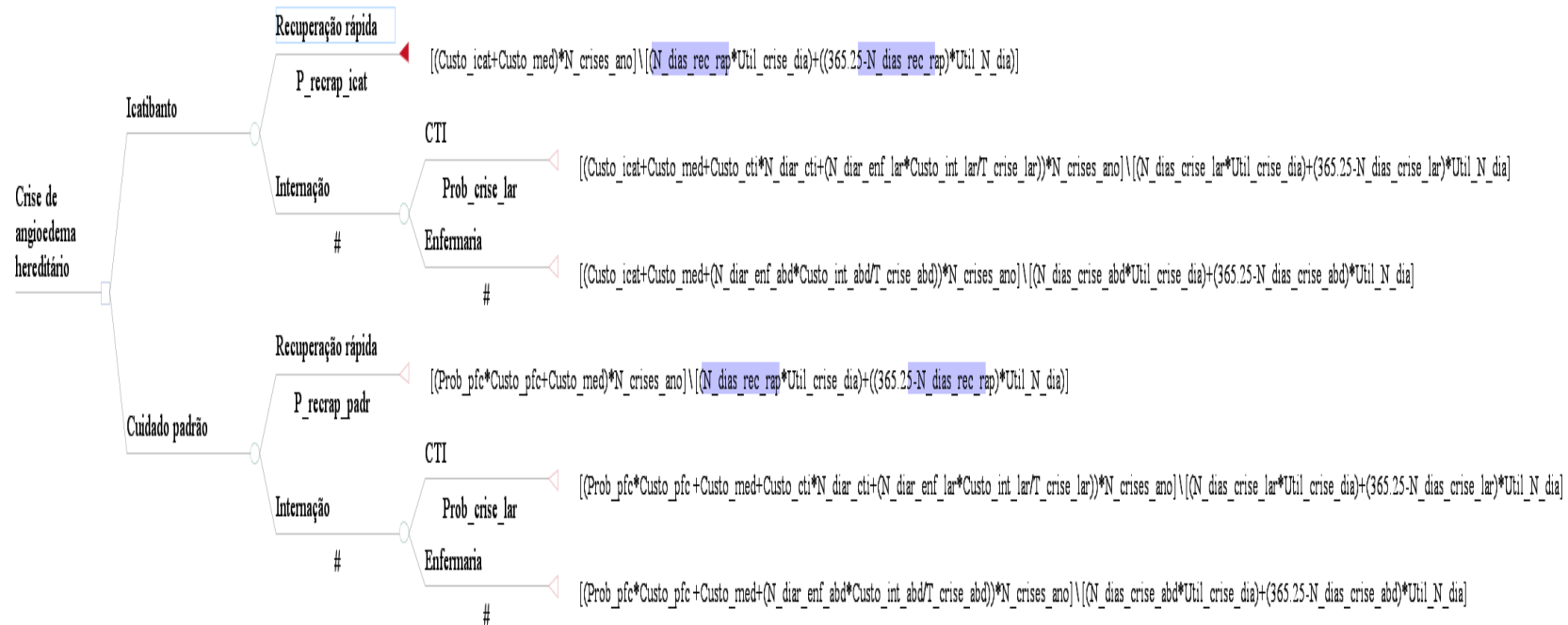


17. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst H, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *All Asth Clin Immun.* 2010 2010/07/28;6(1):1-13.
18. Kasper DL. *Harrison's principles of internal medicine.* New York: McGraw Hill Education Medical;; 2015. Available from: http://BN7ZQ5YK2C.search.serialssolutions.com/?V=1.0&L=BN7ZQ5YK2C&S=AC_T_B&C=Harrison%27s%20Principles%20of%20Internal%20Medicine%2C%2019e&T=marc&tab=BOOKS.
19. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2012 12//;109(6):395-402.
20. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2012 Sep;130(3):692-7. PubMed PMID: 22841766. Epub 2012/07/31.
21. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2007 Apr;98(4):383-8. PubMed PMID: 17458436. Epub 2007/04/27. eng.



16. ANEXO

ANEXO 1: ÁRVORE DE DECISÃO DO PARECERISTAS





Variável	Média	SD	Distribuição	Limite inf	Limite sup	Fonte
Episódios/ano	13,3457	0,03513205	Normal	13,2768	13,4146	Agostini
Melhor utilidade durante a crise	0,721	0,00663265	Normal	0,708	0,734	Pressuposto, EQ-5D Brasil
Pior utilidade durante a crise	0,274	0,00688776	Normal	0,260	0,287	Pressuposto, EQ-5D Brasil
Utilidade média durante a crise	0,497	0,12091837	Normal	0,260	0,734	Pressuposto, EQ-5D Brasil
Custo da internação por crise abdominal (R\$)	290,8152	172,87440000	Gama	186,06	675,29	SIH - Datasus
Duração média da internação por crise abdominal (dias)	3,7365	2,02590500	Gama	2,00	7,80	SIH - Datasus
Custo da internação por crise laríngea (R\$)	237,5738	122,34180000	Gama	177,07	461,65	SIH - Datasus
Duração média da internação por crise laríngea (dias)	2,9280	1,09270200	Gama	1,60	4,90	SIH - Datasus
PFC						
Número de unidades de PFC	2					Pressuposto
Coleta de sangue para transfusão	22,00					SIGTAP
Triagem clínica de doador	10,00					SIGTAP
Transfusão de plasma fresco	8,09					SIGTAP
Total x 3	120,27					
Consulta médica em atenção especializada	10,00					SIGTAP
Diária de Unidade de Terapia Intensiva Adulto (UTI II)	478,72					SIGTAP
Custo do icatibanto	4700,64	783,44	Normal	2350,32	7050,96	
Probabilidade de tratamento com plasma fresco	0,16	0,00366606	Normal	0,15281452	0,16718548	Zilberberg
Número de diárias de CTI	1	0,37319185	Gama	1	3	Pressuposto
Número de diárias de enfermaria na crise laríngea	2	0,74638370	Gama	1	4	Pressuposto, Datasus
Número de diárias de enfermaria na crise abdominal	4	2,16877290	Gama	2	8	Pressuposto, Datasus
Probabilidade de crise laríngea	0,0846	0,02431593	Beta	0,03694078	0,13225922	FAST 1, FAST 2
Probabilidade de recuperação até 4 h (icatibanto)	0,6296	0,09293490	Beta	0,44744760	0,81175240	FAST 1
Probabilidade de recuperação até 4 h (controle)	0,4828	0,09279245	Beta	0,30092680	0,66467320	FAST 1
PIB per capita 2013	24065,00					IBGE

ANEXO 2- VARIÁVEIS DO MODELO



Index	Type	Name	Description	Usadas	Param 1	Param 2	Help/Explanation
1	Beta	Dist_cti	Distribuição da probabilidade de internação no CTI	1	11	119	Param 1 = alpha; Param 2 = beta;
2	Normal	Dist_util_0	Distribuição da pior utilidade na crise	0	0,274	0,00688776	Param 1 = mean; Param 2 = stddev;
3	Normal	Dist_util_1	Distribuição da melhor utilidade durante a crise	0	0,721	0,00663265	Param 1 = mean; Param 2 = stddev;
4	Normal	Dist_util_m	Distribuição da utilidade média durante a crise	0	0,497	0,12091837	Param 1 = mean; Param 2 = stddev;
5	Normal	Dist_custo_icat	Distribuição do custo do icatibanto	1	4700,64	783,44	Param 1 = mean; Param 2 = stddev;
6	Gamma	Dist_custo_int_enf_lar	Distribuição do custo da internação em enfermaria da crise laríngea	0	$((237,5738)^2)/((122,3418)^2)$	$(237,5738)/((122,3418)^2)$	Param 1 = alpha; Param 2 = lambda;
7	Gamma	Dist_custo_int_enf_abd	Distribuição do custo da internação em enfermaria da crise laríngea	0	$((290,8152)^2)/((172,8744)^2)$	$(290,8152)/((172,8744)^2)$	Param 1 = alpha; Param 2 = lambda;
8	Gamma	Dist_n_diar_cti	Distribuição do número de diárias de CTI	0	$((1)^2)/((0,37319185)^2)$	$(1)/((0,37319185)^2)$	Param 1 = alpha; Param 2 = lambda;
9	Gamma	Dist_n_diar_lar	Distribuição do número de diárias de enfermaria na crise laríngea	0	$((2)^2)/((0,74638370)^2)$	$(2)/((0,74638370)^2)$	Param 1 = alpha; Param 2 = lambda;
10	Gamma	Dist_n_diar_abd	Distribuição do número de diárias de enfermaria na crise abdominal	0	$((4)^2)/((2,16877290)^2)$	$(4)/((2,16877290)^2)$	Param 1 = alpha; Param 2 = lambda;
11	Gamma	Dist_t_lar	Distribuição do tempo de internação na crise laríngea	1	$((2,9280)^2)/((1,092702)^2)$	$(2,9280)/((1,092702)^2)$	Param 1 = alpha; Param 2 = lambda;
12	Gamma	Dist_t_abd	Distribuição do tempo de internação na crise abdominal	1	$((3,7365)^2)/((2,025905)^2)$	$(3,7365)/((2,025905)^2)$	Param 1 = alpha; Param 2 = lambda;
13	Beta	Dist_prob_rec_icat	Distribuição da probabilidade de recuperação até 4 horas com icatibanto	1	$((((0,6296)^2)*(1-(0,6296)))/((0,09293490)^2)-(0,6296))$	$((1-(0,6296))*(((1-(0,6296))*(0,6296))/((0,09293490)^2)-1))$	Param 1 = alpha; Param 2 = beta;
14	Beta	Dist_prob_rec_contr	Distribuição da probabilidade de recuperação até 4 horas nos controles	1	$((((0,4828)^2)*(1-(0,4828)))/((0,09279245)^2)-(0,4828))$	$((1-(0,4828))*(((1-(0,4828))*(0,4828))/((0,09279245)^2)-1))$	Param 1 = alpha; Param 2 = beta;
15	Normal	Distr_n_crisis_ano	Distribuição do número de crises ao ano	0	13,3457	0,03513205	Param 1 = mean; Param 2 = stddev;
16	Normal	Dist_PFC	Distribuição da probabilidade de receber PFC	0	0,16	0,00366606	Param 1 = mean; Param 2 = stddev;

ANEXO 3- DISTRIBUIÇÃO DAS PROBABILIDADES



ANEXO 4. NOME DAS VARIÁVEIS E SEUS VALORES PARA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

<u>Nome</u>	<u>Descrição</u>	<u>Root Definition</u>	<u>Low</u>	<u>High</u>
P_recap_icat	Probabilidade de recuperação em até 4 h no grupo icatibanto	0,6296	0,4474476	0,8117524
P_recap_padr	Probabilidade de recuperação em até 4 h no grupo controle	0,4828	0,3009268	0,6646732
Prob_crise_lar	Probabilidade de crise laríngea	0,0846	0,03694078	0,13225922
Prob_pfc	Probabilidade de receber o plasma fresco	0,16	0,15281452	0,16718548
Custo_med	Custo da consulta médica	10	Tabelado	Tabelado
Custo_cti	Custo da diária de CTI	478,72	Tabelado	Tabelado
Custo_pfc	Custo do plasma fresco congelado	120,27	Tabelado	Tabelado
Custo_icat	Custo do icatibanto	4700,64	2350,32	7050,96
Custo_int_lar	Custo da internação por crise laríngea	237,5738	177,07	461,65
Custo_int_abd	Custo da internação por crise abdominal	290,8152	186,06	675,29
T_crise_abd	Duração média da internação por crise abdominal	3,7365	2	7,8
T_crise_lar	Duração média da internação por crise laríngea	2,928	1,6	4,9
N_crisis_ano	Número de crises por ano	13,34715	13,276841	13,414559
N_diar_cti	Número de diárias de CTI	1	1	2
N_diar_enf_abd	Número de diárias de enfermaria na crise abdominal	4	2	8
N_diar_enf_lar	Número de diárias de enfermaria na crise laríngea	2	1	3
Utilidade_0	Pior utilidade plausível durante a crise	0,274	0,260	0,287
Utilidade_1	Melhor utilidade plausível durante a crise	0,721	0,708	0,734
Utilidade_m	Média entre a melhor e pior utilidades durante a crise	0,497	0,260	0,734
Util_crise	Utilidade da crise de angioedema	Utilidade_m	Derivado	Derivado
Util_crise_dia	Utilidade diária da crise de angioedema	Util_crise/365,25	Derivado	Derivado
Util_N_dia	Utilidade diária da saúde perfeita	1/365,25	Derivado	Derivado
N_dias_crise_abd	Número de dias no ano com crise abdominal	T_crise_abd*N_crisis_ano	Derivado	Derivado
N_dias_crise_lar	Número de dias no ano com crise laríngea	T_crise_lar*N_crisis_ano	Derivado	Derivado
N_dias_rec_rap	Número de dias no ano com recuperação rápida	N_crisis_ano/6	Derivado	Derivado