

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BERINERT 2000 / BERINERT 3000 (INIBIDOR DA ESTEARASE C1 HUMANA)

Prevenção de episódios recorrentes de Angioedema Hereditário em doentes adolescentes e adultos com deficiência do inibidor da esterase C1.

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 24/10/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Inibidor da estearase C1 humana

Nome do medicamento: Berinert 2000 / Berinert 3000

Apresentações:

Berinert 2000 – 1 Unidade, Pó e solvente para solução injetável, 2000 U.I./4 ml, registo n.º 5744537

Berinert 3000 – 1 Unidade, Pó e solvente para solução injetável, 3000 U.I./6 ml, registo n.º 5744529

Titular da AIM: CSL Behring GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA INDEFERIDA: Prevenção de episódios recorrentes de Angioedema Hereditário em doentes adolescentes e adultos com deficiência do inibidor da esterase C1.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Berinert (Inibidor da estearase C1 humana) nas dosagens de 2000 U.I./4 ml e de 3000 U.I./6 ml, de administração subcutânea, foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: prevenção de episódios recorrentes de Angioedema Hereditário (AEH) em doentes adolescentes e adultos com deficiência do inibidor da esterase C1.

Face a ao comparador inibidor da esterase C1 de administração intravenosa medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Nos termos da legislação em vigor, foi realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica face à alternativa terapêutica selecionada como comparador e com menor custo para o SNS, sendo que o medicamento Berinert 2000 e Berinert 3000 não demonstrou

vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

Não foi possível, portanto, chegar a acordo com o Titular de AIM quanto às condições de financiamento, tendo sido proferida decisão de indeferimento, tendo como fundamento o incumprimento dos critérios definidos do artigo 25.º, do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua atual redação.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença genética rara, com transmissão autossómica dominante, causada por uma deficiência do inibidor do C1. Esta deficiência na maioria dos casos é causada por uma mutação do gene que codifica a proteína inibidora do C1, que se localiza no cromossoma 11.

O AEH apresenta três apresentações fenotípicas, o tipo I que apresenta uma diminuição quantitativa dos níveis de inibidor do C1, o tipo II com níveis normais ou elevados de inibidor do C1 mas com um défice funcional do C1, o tipo III não apresenta níveis de inibidor do C1 quantitativamente ou funcionalmente alterados, apresentando contudo as alterações clínicas do AEH.

Os doentes com AEH apresentam crises de edema subcutâneo, que atingem as extremidades, o tubo digestivo, os genitais, a face e as vias aéreas superiores. As crises de angioedema são muitas vezes imprevisíveis e recorrentes, podendo, contudo, estar associadas a situações como a ocorrência de stress físico ou emocional, como sejam a realização de procedimentos médicos e cirúrgicos.

A prevalência do AEH não está completamente esclarecida, variando nos estudos clínicos entre 1/10000 a 1/150 000 indivíduos. Não são conhecidos os números exatos de doentes com AEH diagnosticados em Portugal, de acordo com o *Focus Group* estima-se que existem cerca de 300 doentes em Portugal, estando 200 já diagnosticados. Destes uma minoria não conhecida terá crises recidivantes de AEH.

Importância social da doença:

O AEH caracteriza-se pela ocorrência de forma recorrente de períodos de crises de angioedema, alternando com períodos livres de doença. Os doentes com AEH apresentam na maioria dos casos início de sintomas em idade pediátrica, podendo, contudo, iniciar os sintomas mais tardiamente.

As crises de angioedema podem apresentar diferentes níveis de intensidade. A morbilidade do AEH é considerável, podendo levar a uma importante diminuição da qualidade de vida dos doentes, acrescentando-se a este facto a possibilidade de ocorrência de asfixia nos casos de atingimento das vias aéreas superiores, com uma taxa de mortalidade estimada de 40%.

A gravidade e o impacto do angioedema podem ser estimados através do número de crises que os doentes apresentam por ano, em especial os casos mais graves que necessitam de tratamento hospitalar, para além da referida mortalidade associada e do impacto na qualidade de vida dos doentes.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O inibidor da esterase C1 é uma glicoproteína plasmática com um peso molecular de 105 kD e uma metade com 40% de hidratos de carbono. A sua concentração no plasma humano é de cerca de 240 mg/l. Além da sua presença no plasma humano, também a placenta, as células hepáticas, os monócitos e as plaquetas contêm inibidor da esterase C1.

O inibidor da esterase C1 pertence ao sistema serina-protease-inibidor-(serpina) do plasma humano, tal como outras proteínas como a antitrombina III, alfa-2-antiplasmina, alfa-1-antitripsina e outras.

Mecanismo de ação

Em condições fisiológicas, o inibidor da esterase C1 bloqueia a via clássica do sistema do complemento através da inativação dos componentes enzimáticos ativos C1s e C1r. A enzima ativa forma um complexo com o inibidor numa estequiometria de 1:1. Além disso, o inibidor da esterase C1 representa o mais importante inibidor da ativação de contacto da coagulação através da inibição do fator XIIa e seus fragmentos. Adicionalmente, e para além da alfa-2-macroglobulina, atua como principal inibidor

da calicreína plasmática. O efeito terapêutico do Inibidor da esterase C1 no angioedema hereditário é induzido pela substituição de uma deficiente atividade do inibidor da esterase C1.

Alternativas Disponíveis:

Para a prevenção pré-intervenção de crises de angioedema em adultos e adolescentes com AEH as opções terapêuticas são o ácido aminocapróico, com eficácia limitada, segundo a literatura, e o Berinert, um inibidor da esterase C1 humana. Esta última terapêutica apesar de considerada de 1ª linha nas recomendações internacionais, não foi alvo de avaliação de acordo com Decreto-Lei n.º 97/2015, na sua redação atual. Os androgénios estão também recomendados internacionalmente como terapêutica de segunda linha apresentando efeitos laterais na grande maioria dos doentes.

Para a prevenção de rotina de crises de angioedema em adultos e adolescentes com crises recorrentes e graves de angioedema hereditário (AEH), que são intolerantes ou que não são suficientemente protegidos pelos tratamentos de prevenção por via oral, ou em doentes que não são adequadamente controlados com tratamento agudo repetido, não existem aprovadas/financiadas alternativas terapêuticas.

De acordo com os pareceres obtidos pelos peritos em imunoalergologia que tratam estes doentes em Portugal, constata-se que é utilizado habitualmente o inibidor da esterase C1 IV (Berinert IV), nos casos que requerem profilaxia para a prevenção das crises recidivantes de angioedema.

Adequação das apresentações à posologia

Aplicando as regras previstas na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, a apresentação submetida no pedido de financiamento é adequada para a sua utilização.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Foi analisado o benefício adicional do Inibidor da esterase C1 SC na indicação “prevenção de episódios recorrentes de Angioedema Hereditário (AEH) em doentes adolescentes e adultos com deficiência do inibidor da esterase C1”.

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador
1	Doentes com idade ≥ 12 anos com AEH com contraindicação, intolerância ou ausência de controlo com androgénios e/ou anti fibrinolíticos.	Inibidor da esterase C1 de administração SC	Inibidor da esterase C1 de administração IV

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<u>Inibidor da esterase C1 SC</u> Posologia: 60 UI/kg de peso corporal, duas vezes por semana (cada 3-4 dias). Modo de administração: Subcutânea Duração: Durante a vida dos doentes
	Medicamento comparador	<u>Inibidor da esterase C1 IV</u> Posologia: 1000 UI, duas a três vezes por semana (cada 2 a 4 dias). Modo de administração: intravenosa Duração: Durante a vida dos doentes
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA.
	Medicamento comparador	Administração IV em hospital de dia.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela II. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas	Classificação Numérica da Importância
Medidas de eficácia		
Mortalidade global	Crítica	9
Nº de crises de angioedema com morbilidade elevada	Crítica	8
Nº de crises não graves (controladas no domicílio)	Importante	6
Número total de crises de angioedema	importante	6
Proporção de doentes sem crises de angioedema	importante	6
Qualidade de vida	Crítica	8
Medidas de Segurança		
Eventos adversos	Importante	4
Eventos adversos graves	Crítica	8
Interrupção por eventos adversos	Crítica	7
Reações de hipersensibilidade	Importante	6

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo COMPACT ⁽¹⁾
- Estudo COMPACT extend ⁽²⁾
- Revisão sistemática e comparação indireta (método Bucher) submetida pelo titular de AIM ^(3,5)
- Comparação indireta submetida (MAIC) pelo titular de AIM ⁽⁴⁾, após pedido de elementos

Estudos excluídos na avaliação:

- Nenhum.

Estudos incluídos na avaliação:

Estudo COMPACT¹

Desenho do estudo

Estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, com *crossover* incompleto, para investigar a eficácia e a segurança do tratamento profilático com um inibidor da esterase C1 subcutâneo em doentes com angioedema hereditário.

A figura 1 mostra o desenho do estudo COMPACT, devendo salientar-se que a dose aprovada para utilização é a de 60 UI/Kg. Salienta-se ainda a existência de um *crossover* entre o braço placebo e o braço com inibidor da esterase C1.

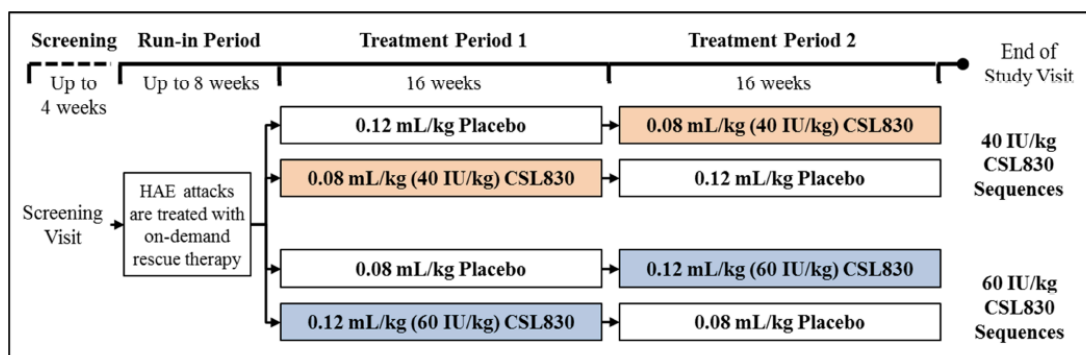


Figura 1 – Desenho do estudo.

Durante o estudo foi permitido que os doentes que tivessem crises de angioedema muito frequentes (≥ 12 crises em 4 semanas consecutivas) podiam progredir para a próxima fase do estudo ou terminar a participação no estudo.

Critérios de Inclusão e Exclusão

A tabela 3 mostra os critérios de inclusão e exclusão no estudo COMPACT.

Tabela 3 - Critérios de inclusão e exclusão no estudo COMPACT

Critérios de inclusão (período run-in)	1. Capaz de dar consentimento informado escrito/assentimento (conforme apropriado), e disposto e capaz de aderir aos requisitos do protocolo; em alternativa, pais do indivíduo ou representante legal capazes de dar consentimento informado escrito. 2. Sexo feminino ou masculino, idade igual ou superior a 12 anos, e diagnóstico clínico de angioedema hereditário tipo I ou tipo II com deficiência do inibidor da esterase C1. 3. História prévia de ≥ 4 episódios de angioedema hereditário documentada em registo clínico (requerendo tratamento/assistência médica ou causadores de incapacidade funcional ao longo de 2 meses consecutivos, dentro do período de 3 meses anteriores ao <i>screening</i>)³ 4. Doentes utilizadores de medicação oral para profilaxia de crises de angioedema (i.e., androgénios, ácido tranexâmico, progestinas) nos 3 meses que antecedem a visita de <i>screening</i> devem estar num regime estável (dose e administração) durante esse período. Este regime deve ser mantido durante o período do estudo. 5. Investigador acredita que o doente está disposto e é capaz de cumprir todos os requisitos do protocolo. 6. Doente avaliado pelo investigador no sentido de estar apto para conservar corretamente a medicação em estudo e apto para receber treino para administrar a medicação em estudo (doente/cuidador) fora do ambiente/local do estudo (centro).
Critérios de exclusão (período run-in)	1. Diagnóstico de angioedema hereditário com níveis normais de inibidor C1 ou características consistentes com deficiência adquirida do inibidor C1. 2. História de trombose arterial ou venosa a requerer terapia anticoagulante ou atual risco protrombótico clinicamente significativo. 3. Malignidade incurável conhecida à data do <i>screening</i>. 4. Peso corporal <40 kg na visita de <i>screening</i>. 5. Qualquer condição clínica passível de interferir na avaliação do inibidor C1 subcutâneo ou na condução do estudo. 6. Utilização de inibidor C1 via intravenosa para profilaxia de rotina contra episódios de angioedema hereditário (i.e., administração a cada 3 ou 4 dias) nos 3 meses anteriores à visita de <i>screening</i> ou planos para utilizar o inibidor C1 durante o estudo, salvo em caso de preparação para um procedimento médico, não excedendo uma dose antes de cada procedimento. 7. Avaliação pelo investigador de existência de angioedema hereditário incapaz de ser farmacologicamente controlado com tratamento <i>on-demand</i>, administrado de forma independente ou com auxílio. 8. História clinicamente significativa de má resposta a terapêutica com inibidor C1 na gestão do angioedema hereditário.
	9. Doente do sexo feminino em idade fértil não cirurgicamente estéril ou não utilizadora/não disposta a utilizar métodos adequados de contraceção/abstinência sexual durante o estudo. 10. Doente do sexo feminino que iniciou ou alterou a dose de qualquer regime contraceptivo hormonal ou terapêutica hormonal de substituição (i.e., fármacos contendo estrogénio/progesterona) nos 3 meses anteriores à visita de <i>screening</i>. 11. Intenção de engravidar durante o estudo. 12. Estar grávida ou a amamentar. 13. Participação noutro estudo clínico intervencional nos 30 dias que antecedem a visita de <i>screening</i>, ou a qualquer momento durante o período do estudo. 14. Utilização abusiva de álcool, drogas ou medicação no ano anterior ao <i>screening</i>. 15. Atualmente a receber uma terapêutica não permitida no estudo. 16. Condição mental que torna o indivíduo (ou representante legal) incapaz de compreender a natureza, objetivo e possíveis consequências do estudo. 17. Hipersensibilidade conhecida ou suspeita ao produto investigacional ou seus excipientes. 18. Doentes previamente alocados ou participantes no período <i>run-in</i> do estudo. 19. Colaborador no centro do estudo ou familiar do investigador. 20. Qualquer questão que, na opinião do investigador, tornaria o doente inapto para participação no estudo.
Critérios de inclusão (período tratamento 1)	1. Angioedema hereditário do tipo I/II confirmado por teste em laboratório central na visita de <i>screening</i>: atividade funcional de inibidor C1 inferior a 50% e nível de C4 antigénico abaixo do intervalo de referência laboratorial. 2. Sem anomalias clínicas a nível hematológico, químico, rastreio trombótico, perfil de coagulação, serologia viral ou na análise de urina realizados durante a visita de <i>screening</i>. Doentes com $\geq 2 \times$ o limite superior normal para aspartato aminotransferase e/ou alanina aminotransferase podem ser elegíveis para participação se houver uma justificação para este resultado laboratorial e se os resultados não forem clinicamente relevantes. 3. Durante o período de <i>run-in</i>, o doente experienciou ≥ 2 episódios de angioedema hereditário (requerendo tratamento/assistência médica ou causadores de incapacidade funcional) durante qualquer período consecutivo de 4 semanas, ou o doente experienciou ≥ 1 episódio (requerendo tratamento/assistência médica ou causadores de incapacidade funcional) durante as 2 primeiras semanas.

Análise estatística

Foi estimada a necessidade de uma amostra de 72 doentes para obter um poder de 80% e detetar uma diferença (relativamente ao objetivo primário) de 30% entre as duas doses de Inibidor da esterase C1 SC, e um poder de 99% para detetar uma diferença entre tratamento ativo e placebo, com um nível de significância de 0,05, assumindo que os doentes no grupo placebo teriam um número médio de 0,152 crises por dia.

Outcomes do estudo

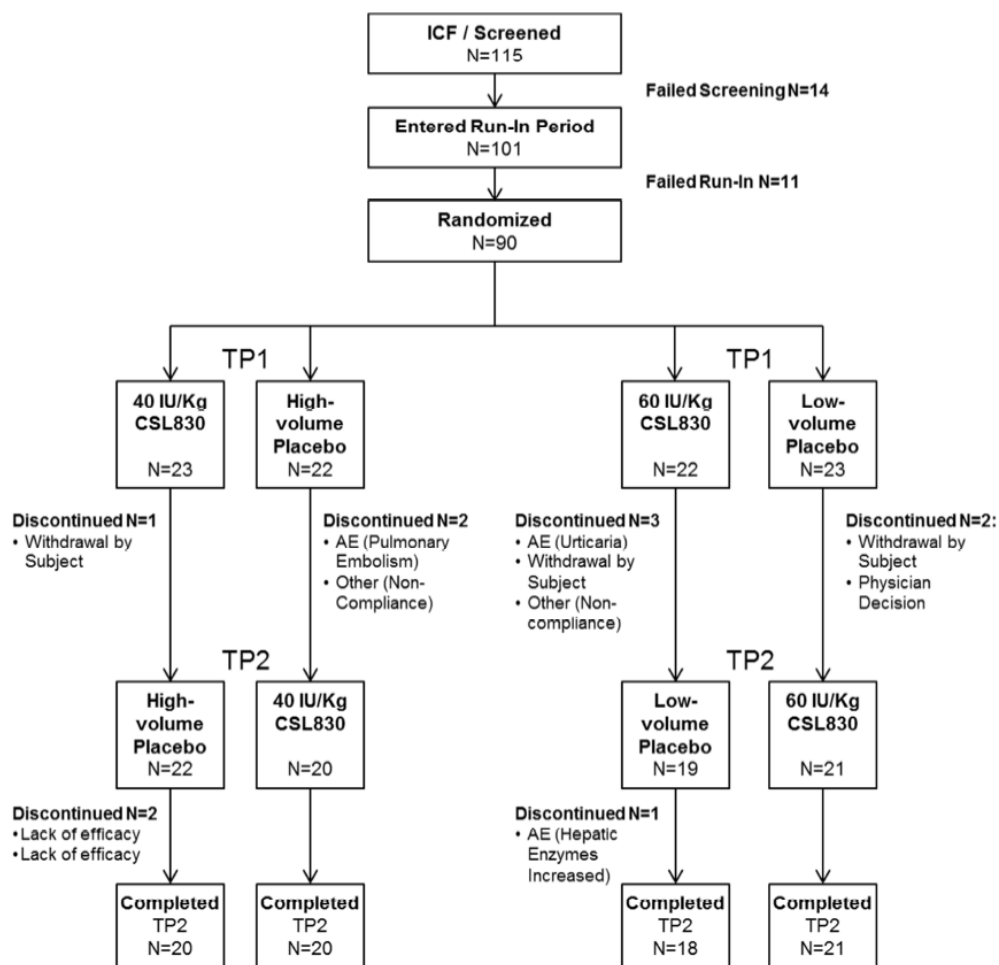
O *outcome* primário do estudo é o número de crises de angioedema normalizado para o tempo.

São *outcomes* secundários os seguintes: Percentagem de respondedores (definidos como os que têm redução > 50% nas crises em comparação com o placebo), a utilização de medicação de resgate normalizada para o tempo e *outcomes* de segurança.

São *outcomes* exploratórios a severidade média das crises, a redução para menos de 1 crise num período de 4 semanas, o IGART, a percentagem de doentes que não atingem o critério de saída precoce do estudo, a soma dos scores de severidade das crises normalizadas para o tempo, a soma dos scores de severidade e da utilização de medicação de resgate normalizada para o tempo, o SGART, a qualidade de vida através de EQ-5D, WPAI, TSQM e HADS, a farmacocinética.

Fluxo de doentes no estudo

A figura 2 mostra o fluxo dos doentes no estudo.



AE = Adverse event; ICF = Informed consent form; N = Number of subjects; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2:

Figura 2 – Fluxo dos doentes no estudo COMPACT

Características basais dos doentes

A tabela 4 mostra a comparação das características basais dos doentes incluídos nos grupos de tratamento com as 2 doses de inibidores da esterase C1. Não existem diferenças significativas entre os 2 grupos de doentes. Salienta-se que o desenho do estudo permite a avaliação da terapêutica contra placebo nos mesmos doentes.

Tabela 4 – Características basais do estudo COMPACT

Parameter	40 IU/kg CSL830 / High-volume Placebo Treatment Sequences (N = 45)	60 IU/kg CSL830 / Low-volume Placebo Treatment Sequences (N = 45)	Overall (N = 90)
Age (years)			
n	45	45	90
Mean (SD)	42.4 (14.41)	36.8 (14.92)	39.6 (14.85)
Min, Max	12, 67	14, 72	12, 72
Median	43.0	35.0	40.0
Sex, n (%)			
Female	28 (62.2)	32 (71.1)	60 (66.7)
Male	17 (37.8)	13 (28.9)	30 (33.3)
Race, n (%)			
White	40 (88.9)	44 (97.8)	84 (93.3)
Black or African American	3 (6.7)	1 (2.2)	4 (4.4)
Asian	1 (2.2)	0	1 (1.1)
Other	1 (2.2)	0	1 (1.1)
Weight (kg)			
n	45	45	90
Mean (SD)	82.98 (23.035)	80.15 (24.577)	81.56 (23.727)
Min, Max	50.0, 141.1	43.0, 156.8	43.0, 156.8
Median	80.20	78.00	78.10
BMI (kg/m²)			
n	45	45	90
Mean (SD)	29.53 (7.309)	27.65 (6.811)	28.59 (7.088)
Min, Max	19.7, 46.5	16.2, 55.7	16.2, 55.7
Median	28.12	26.12	27.30

MedDRA System Organ Class	40 IU/kg CSL830 / High-volume Placebo Treatment Sequences (N = 45)	60 IU/kg CSL830 / Low-volume Placebo Treatment Sequences (N = 45)	Overall (N = 90)
Any Relevant Medical History during Previous 6 Months, n (%)	40 (88.9)	37 (82.2)	77 (85.6)
Eye disorders	6 (13.3)	3 (6.7)	9 (10.0)
Gastrointestinal disorders	9 (20.0)	11 (24.4)	20 (22.2)
Gastroesophageal reflux disease	5 (11.1)	8 (17.8)	13 (14.4)
Immune system disorders	11 (24.4)	6 (13.3)	17 (18.9)
Drug hypersensitivity	7 (15.6)	3 (6.7)	10 (11.1)
Seasonal allergy	6 (13.3)	5 (11.1)	11 (12.2)
Infections and infestations	7 (15.6)	5 (11.1)	12 (13.3)
Investigations	9 (20.0)	2 (4.4)	11 (12.2)
Metabolism and nutrition disorders	9 (20.0)	5 (11.1)	14 (15.6)
Hypercholesterolaemia	4 (8.9)	3 (6.7)	7 (7.8)
Type 2 diabetes mellitus	5 (11.1)	1 (2.2)	6 (6.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (35.6)	8 (17.8)	24 (26.7)
Back pain	6 (13.3)	3 (6.7)	9 (10.0)
Arthralgia	5 (11.1)	1 (2.2)	6 (6.7)
Nervous system disorders	14 (31.1)	13 (28.9)	27 (30.0)
Headache	9 (20.0)	8 (17.8)	17 (18.9)
Migraine	3 (6.7)	3 (6.7)	6 (6.7)
Psychiatric disorders	11 (24.4)	6 (13.3)	17 (18.9)
Depression	8 (17.8)	2 (4.4)	10 (11.1)
Anxiety	6 (13.3)	1 (2.2)	7 (7.8)

	40 IU/kg CSL830 / High-volume Placebo Treatment Sequences (N = 45)	60 IU/kg CSL830 / Low-volume Placebo Treatment Sequences (N = 45)	Overall (N = 90)
HAE Type, n (%)			
Type I	41 (91.1)	37 (82.2)	78 (86.7)
Type II	4 (8.9)	8 (17.8)	12 (13.3)
Number of HAE Attacks in the 3 Months Before Screening			
n	45	45	90
Mean (SD)	10.8 (6.73)	8.8 (6.40)	9.8 (6.61)
Min, Max	0, 33	0, 37	0, 37
Median	10.0	7.0	8.0

	40 IU/kg CSL830 / High-volume Placebo Treatment Sequences (N = 45)	60 IU/kg CSL830 / Low-volume Placebo Treatment Sequences (N = 45)	Overall (N = 90)
Subjects who Received HAE Prophylaxis in the 3 Months Before Screening, n (%)	16 (35.6)	21 (46.7) ^a	37 (41.1)
Plasma-derived C1-INH Prophylaxis	9 (20.0)	13 (28.9)	22 (24.4)
Cinryze	6 (13.3)	9 (20.0)	15 (16.7)
Berinert	3 (6.7)	3 (6.7)	6 (6.7)
Not specified	0	1 (2.2)	1 (1.1)
Oral Prophylaxis	8 (17.8)	11 (24.4)	19 (21.1)
Danazol	6 (13.3)	10 (22.2)	16 (17.8)
Stanozolol	2 (4.4)	0	2 (2.2)
Oxandrolone	0	1 (2.2)	1 (1.1)

O número de crises normalizado para o tempo no período *run in* do estudo está também bem equilibrado entre os grupos.

Resultados de eficácia

No *outcome* primário de taxa de crises de angioedema por dia no grupo a realizar Inibidor da esterase C1 SC 60 UI/Kg ocorreram 0.02 crises/dia (IC 95% 0.00 a 0.03) e no grupo placebo 0.13 (IC 95% 0.12 a 0.15), com uma diferença de -0.12 (IC 95% -0.14 a -0.09), $p < 0.001$. Quando analisado por mês a taxa de crises é de 0.52 (IC 95% 0.00 a 1.04) no grupo do Inibidor da esterase C1 SC e 4.03 (IC 95% 3.51 a 4.55), com uma diferença entre grupos de -3,51 (IC 95% -4.21 a -2.81), $p < 0.001$.

No grupo do Inibidor da esterase C1 SC dos 45 doentes, 25 tiveram 71 crises e do grupo placebo 42 tiveram 472 crises. 18 (40%) doentes não apresentaram crises e todos os doentes no grupo placebo apresentaram crises.

A percentagem de redução de pelo menos 50% no número de crises normalizado para o tempo foi de 90% no grupo do Inibidor da esterase C1 SC (IC 95% 76.9 a 96.0%).

A redução do número de utilizações da terapêutica de resgate por dia com o Inibidor da esterase C1 SC foi de -0.12 (IC 95% -0.15 a -0.09), $p < 0.001$ comparativamente com o placebo.

Nos doentes do grupo do Inibidor da esterase C1 SC 4 (8.9%) tiveram pelo menos 1 crise severa e no grupo placebo 31 (68.9%) tiveram pelo menos uma crise severa.

Ocorreu a redução para menos de 1 crise por cada 4 semanas em 82.2% dos doentes tratados com Inibidor da esterase C1 SC e 6.7% com placebo, sendo a diferença de 71.1%.

Não existiram diferenças reportadas na avaliação da qualidade de vida entre os grupos. Salienta-se que na avaliação inicial a qualidade de vida se encontrava mantida nos doentes aquando da sua avaliação pela escala EQ 5D.

Resultados de segurança

A tabela 5 mostra o resumo dos resultados de segurança do estudo.

Tabela 5 – Resumo dos resultados de segurança do estudo COMPACT

	40 IU/kg CSL830 (N = 43)			60 IU/kg CSL830 (N = 43)			≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 86)			Combined Placebo ^a (N = 86)		
	n	(%) ^b	E	n	(%) ^b	E	n	(%) ^b	E	n	(%) ^b	E
Adverse Events	29	(67.4)	342	30	(69.8)	157	59	(68.6)	499	57	(66.3)	344
Related AEs	14	(32.6)	283	15	(34.9)	105	29	(33.7)	388	22	(25.6)	214
AEs Leading to Study Discontinuation ^{c, d}	0	-	0	1	(2.3)	1	1	(1.2)	1	2	(2.3)	2
Related AEs Leading to Discon.	0	-	0	1	(2.3)	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
Serious Adverse Events ^e	1	(2.3)	1	0	-	0	1	(1.2)	1	2	(2.3)	3
Related SAEs	0	-	0	0	-	0	0	-	0	1	(1.2)	1
SAEs Leading to Study Discontinuation ^c	0	-	0	0	-	0	0	-	0	1	(1.2)	1
Related SAEs Leading to Discon.	0	-	0	0	-	0	0	-	0	1	(1.2)	1
Solicited Adverse Events	12	(27.9)	274	15	(34.9)	103	27	(31.4)	377	21	(24.4)	212
Related, Solicited AEs	12	(27.9)	274	13	(30.2)	97	25	(29.1)	371	20	(23.3)	210
Solicited AEs Leading to Discon. ^c	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
Related, Solicited AEs Leading to Discon.	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
Unsolicited Adverse Events	23	(53.5)	68	25	(58.1)	54	48	(55.8)	122	48	(55.8)	132
Related, Unsolicited AEs	5	(11.6)	9	3	(7.0)	8	8	(9.3)	17	4	(4.7)	4
Unsolicited AEs Leading to Discon. ^{c, d}	0	-	0	1	(2.3)	1	1	(1.2)	1	2	(2.3)	2
Related, Unsolicited AEs Leading to Discon.	0	-	0	1	(2.3)	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1

AE = adverse event; Discon. = study discontinuation; E = the number of events; N = number of subjects receiving the treatment; n = number of subjects experiencing ≥ 1 event;

SAE = serious adverse event; TP = treatment period.

^a Included all subjects who received placebo.

^b Percentage of subjects experiencing an AE (%) = (the number of subjects with ≥ 1 event [n]) / (the number of subjects receiving the treatment [N]).

^c Counts of AEs leading to discontinuation reflected the treatment administered at the time of discontinuation.

^d Subject 8400147-0011 experienced an AE of Hepatic Enzyme Increased. The event began during TP1 while the subject was being treated with 60 IU/kg, but worsened during TP2 while the subject was being treated with low-volume placebo. The subject discontinued participation in TP2 because of the AE. The event was assessed as not related to blinded investigational product. A narrative describing the event is presented in [Section 12.3.2](#).

^e No subjects died during their participation in the study.

O Inibidor da esterase C1 SC apresentou um perfil de segurança muito semelhante ao grupo placebo, com um número muito reduzido de eventos adversos graves e eventos adversos que tenham levado à descontinuação do estudo.

Estudo COMPACT-extend²

Objectivo

O objetivo do estudo de extensão foi o de avaliar a segurança a longo prazo de C1-INH na prevenção de crises de AEH quando administrado por via SC, ao longo de pelo menos 52 semanas.

Desenho do estudo

Estudo aleatorizado, multiêntrico, de grupos paralelos, aberto, de extensão do ensaio COMPACT, realizado em 32 hospitais e 11 países.

Os doentes que completassem o estudo COMPACT e os doentes sem tratamento prévio (de C1-INH) eram elegíveis para entrada no estudo de extensão para receber, pelo menos, 52 semanas de terapêutica contínua com C1-INH (SC) 40 ou 60 U.I./kg duas vezes por semana. A idade mínima para entrada no estudo foi 6 anos; estes doentes tinham de apresentar diagnóstico, confirmado bioquimicamente, de AEH tipo I ou II, com níveis de C1-INH funcionais inferiores a 50%. Os doentes com história de crises frequentes (pelo menos 4 episódios durante 2 meses consecutivos) antes da inclusão no programa COMPACT eram elegíveis. Doentes sob medicação profilática oral tinham de estar num regime estável e dispostos a continuá-lo durante o período do estudo. Os principais critérios de exclusão foram a existência de quaisquer condições clínicas passíveis de interferir com a avaliação do fármaco em estudo, história clínica de má resposta a terapêutica C1-INH e qualquer doente cujo AEH não pudesse ser adequadamente gerido por tratamento farmacológico *on-demand*, por avaliação do investigador.

Após conclusão do período de *screening* (até 4 semanas), os doentes foram aleatorizados na proporção 1:1 para tratamento com C1-INH 40 U.I./kg ou 60 U.I./kg SC duas vezes por semana. C1-INH foi administrado sob a forma de injeção SC, de forma independente (autoadministração) ou com assistência (com o auxílio de um cuidador) (Figura 11). Foi utilizado um esquema de estratificação em bloco para assegurar que os doentes foram aleatorizados de uma forma equilibrada. A estratificação foi feita de acordo com a classificação de inclusão:

- C1-INH (SC)-*naïve*: doentes que não participaram no estudo COMPACT ou que participaram, mas não receberam a medicação em estudo de forma oculta;

- C1-INH (SC)-*interrupted*: doentes que concluíram a participação no estudo COMPACT e que, após a visita de encerramento, iniciaram o estudo de extensão mais de uma semana depois;
- C1-INH (SC)-*continuation*: doentes que concluíram a participação no estudo COMPACT e que, após a visita de encerramento, iniciaram o estudo de extensão menos de uma semana depois (estes doentes não foram sujeitos a visita de *screening*; a avaliação acerca da elegibilidade baseou-se em avaliações conduzidas durante o estudo COMPACT).

O estudo incluiu dois períodos de tratamento: o período 1, constituído por um intervalo de 24 semanas de tratamento em dose fixa, e o período 2, de 28 semanas com ajuste de dose para alcançar a otimização da profilaxia de rotina.

Durante o período 1, os doentes que experienciaram ≥ 12 crises dentro de cada período de avaliação de 4 semanas foram elegíveis para incrementos de dose. Durante o período de tratamento 2, os doentes que experienciaram ≥ 3 crises de AEH dentro do período de avaliação de 8 semanas foram elegíveis para incrementos de dose, para otimizar a resposta ao tratamento. Os incrementos de dose foram de 20 U.I./kg até um máximo de 80 U.I./kg.

O objetivo primário do estudo consistiu na determinação da segurança a longo prazo de C1- INH, com os seguintes parâmetros de avaliação primários pré-especificados: taxas de incidência pessoa-tempo de EAs graves, EAs que conduziram à descontinuação prematura do tratamento, EAs de especial interesse (eventos tromboembólicos e anafilaxia), crises de AEH que resultaram em internamento, reações no local de injeção graves e no desenvolvimento de anticorpos anti-C1-INH.

Os parâmetros secundários avaliaram aspetos de segurança e eficácia adicionais; os parâmetros de segurança incluíram tipos de EAs, EAs potencialmente relacionados com o tratamento, e eventos tromboembólicos, de anafilaxia, sépsis e bacteremia. Os principais parâmetros de avaliação de eficácia incluíram a proporção de doentes com uma frequência normalizada de crises no tempo inferior a 1 por mês, e a proporção de respondedores (definida pela redução relativa $\geq 50\%$ no número de crises [normalizada no tempo]). Outros parâmetros de eficácia incluíram o número normalizado no tempo de crises de angioedema, utilização de medicação de resgate, duração das crises, e número de dias em que foram experienciados sintomas de AEH.

Resultados

A 20 de dezembro de 2017, 87% (n=110) dos doentes tinham concluído o estudo.

Foram reportados perfis de EA semelhantes em ambos os grupos de tratamento, com uma taxa de eventos de 8,5% e 11,3% EA por doente-ano de exposição a 60 U.I./kg e 40 U.I./kg de C1-INH, respetivamente.

Foram experienciados 12 EA graves por 9 doentes (7%), 1 dos quais correspondeu a um evento tromboembólico (enfarte do miocárdio, não relacionado com o tratamento) e levou a descontinuação do estudo. A maioria dos EA graves foram de intensidade moderada ou intensa e foram resolvidos. Nenhum foi considerado como estando relacionado com a medicação em estudo.

Quatro EA levaram à descontinuação do estudo. Quatro doentes descontinuaram o tratamento por motivo de gravidez, estando expostas, no total, a 15 de 85 doses de C1-INH (SC); todas as mulheres tiveram bebés saudáveis.

Além do EA grave enfarte do miocárdio, não foram registados eventos tromboembólicos nem casos de anafilaxia durante o estudo. Não se detetaram anticorpos anti-C1-INH na linha de base ou em qualquer momento subsequente do estudo. Não se registaram serologias positivas para VIH, hepatite B ou hepatite C. Não ocorreram mortes durante o estudo.

Os EA mais frequentemente reportados em ambos os grupos de tratamento foram nasofaringite, infeções do trato respiratório superior, cefaleia e reações no local de injeção (Quadro 19). Não foram identificados aspetos de segurança dose-dependentes.

Os EA mais frequentemente observados foram reações no local de injeção, com taxas de incidência globais de 0,06 e 0,08 eventos por injeção para os grupos 60 U.I./kg e 40 U.I./kg, respetivamente. A maioria dos EA expectáveis ocorreram nas 24 horas seguintes à injeção (1180/1251 eventos), foram de intensidade ligeira (1234/1251 eventos) e foram resolvidos dentro das 24 horas após o seu surgimento (955/1251).

Comparação indireta submetida pelo titular de AIM3,4

Desenho de estudo

O titular de AIM submeteu uma comparação indireta através de uma *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) do inibidor da esterase C1 SC face a inibidor da esterase C1 IV.

É ainda submetida uma revisão sistemática com comparação indireta através do método de Bucher⁴, publicada em março de 2019, que é aqui analisada conjuntamente.

Objetivo

Na ausência de comparações diretas entre inibidor da esterase C1 SC vs. IV, foi realizada uma comparação indireta entre estes fármacos.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática com os seguintes critérios de inclusão:

- População: doentes com angioedema hereditário com indicação para tratamento profilático (frequência de crises ≥ 2 por mês)
- Intervenção: terapêutica com inibidor da esterase C1 IV
- Comparador: placebo
- *Outcomes*: taxa de crises de angioedema
- Desenho: ensaios clínicos

Foi realizada pesquisa na Pubmed. Não é referida pesquisa em bases de dados adicionais nem fontes de literatura cinzenta.

Não é referida pesquisa cruzada de referências.

Não é referida classificação do risco de viés.

Resultados

É referido que foi encontrado um ensaio (CHANGE) que correspondia aos critérios de inclusão.

Não é apresentado nem explicado o fluxograma de pesquisa da RS.

Comparação indirecta

Foram utilizados dados do estudo COMPACT e do estudo CHANGE. A tabela 6 compara as características dos 2 estudos.

Tabela 6 – Comparação das características do estudo COMPACT e do estudo CHANGE

	COMPACT	CHANGE
C1-INH formulation	Subcutaneous	Intravenous
Study phase	III	III
Study design	Twice-weekly, dosed by body-weight, C1-INH(SC), 40 or 60 IU/kg for 16 weeks, preceded or followed by placebo for 16 weeks	Twice-weekly, fixed dose, C1-INH(IV) 1000 U for 12 weeks, preceded or followed by placebo for 12 weeks
Inclusion Criteria	• Age ≥12 years • C1-INH-HAE type I/II confirmed by central laboratory • ≥4 HAE attacks over consecutive 2 months within 3 months before screening • Stable oral HAE prophylaxis regimen permitted*	• Age ≥6 years • C1-INH-HAE confirmed by laboratory analysis • Frequent HAE attacks ≥2 per month • Normal C1q level
Exclusion Criteria	• History of arterial/venous thrombosis requiring anticoagulant therapy or current prothrombotic risk • History of poor response to C1-INH therapy for the management of HAE • Incurable malignancies • C1-INH(IV) routine HAE prophylaxis within 3 months of screening* • Pregnant, nursing, or plan to become pregnant during the study • Alcohol, drug, or medication abuse within 1 year of screening • Known or suspected hypersensitivity to the investigational product • Participated in another interventional clinical study within 30 days of screening • Unable to have HAE adequately managed with on-demand treatment	• Any clinically significant medical condition, e.g. renal failure, that would interfere with participation • Presence of anti-C1-INH autoantibody • B-cell malignancy • Participation in a C1 esterase inhibitor trial, or received blood/blood product in the past 90 days • Pregnancy or lactation • Narcotic addiction • History of allergic reaction to C1-INH or other blood products • Participation in any other investigational drug study within the past 30 days • Low C1q level

* Amendment implemented during the study

HAE, hereditary angioedema; IU, International Unit; IV, intravenous; SC, subcutaneous; U, units

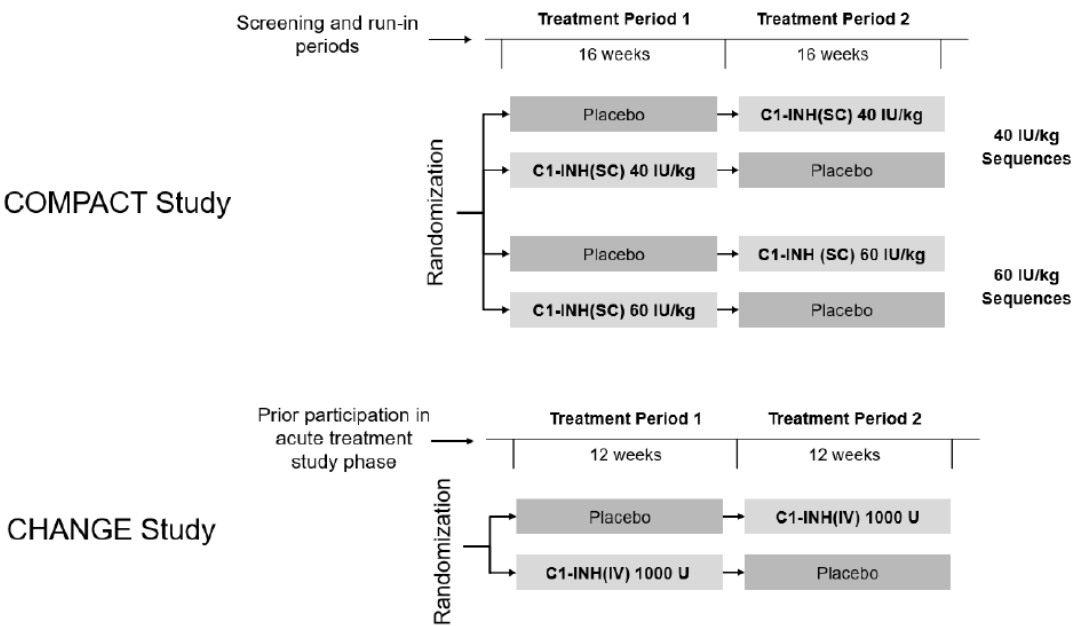
Os dados demográficos de 45 doentes do estudo COMPACT foram comparados com os dados de 22 doentes do estudo CHANGE. A idade média foi semelhante (37 anos no estudo COMPACT e 38 anos no

estudo CHANGE). A maioria dos doentes em ambos os estudos era do sexo feminino, ainda que em maior proporção no estudo CHANGE (90,9%) comparativamente ao estudo COMPACT (71,1%). O peso médio no estudo COMPACT foi ligeiramente mais elevado que no estudo CHANGE (80 kg vs. 73 kg; provavelmente pela diferença de género). Em ambas as populações, a maioria dos doentes apresentou AEH tipo I.

Salienta-se a diferença na duração dos períodos de exposição ao Inibidor da esterase C1 SC, que no estudo COMPACT é de 16 semanas e no estudo CHANGE de 12 semanas, este dado deve ser tido em conta na análise dos resultados atingidos.

Os critérios de inclusão entre os estudos também diferem, sendo que os doentes do estudo COMPACT apresentavam ≥ 4 crises por mês antes da inclusão no estudo e no estudo CHANGE ≥ 2 crises por mês.

Na figura 3 estão representados os desenhos dos 2 estudos.



IU, International Unit; IV, intravenous; SC, subcutaneous; U, units

Figura 3 – Desenho dos estudos

Outcomes avaliados

Foram avaliados os seguintes *outcomes*: redução absoluta na média e mediana do número de crises mensais em comparação com o placebo; a percentagem de redução do número de crises normalizadas para o tempo vs o placebo; a proporção de doentes com redução de $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ ou 100% das crises em comparação com o placebo; scores médios de qualidade de vida.

Em termos de segurança foram considerados os eventos adversos, eventos adversos graves, interrupção por eventos adversos e reações no local da injeção. No entanto, os dados do estudo CHANGE não permitem a análise dos eventos adversos pois não os separam entre a fase de randomização e o período *open label* do estudo.

Análise estatística

Foi realizada inicialmente uma comparação indireta entre o inibidor da esterase C1 SC com o inibidor da esterase C1 IV através do método de Bucher.

Foram utilizados modelos mistos, incluindo fatores fixos para tratamento, período, sequência, e efeito aleatório do indivíduo no estudo quando possível. Alguns modelos foram modificados por questões de convergência; os modelos foram então usados para obter estimativas do efeito do tratamento (i.e., C1-INH [SC] vs. placebo e C1-INH [IV] vs. placebo, e as suas diferenças).

Para a comparação da redução no número de crises vs. placebo foi estimada a diferença média dos mínimos quadrados com IC 95% e valores de p. A redução percentual mediana no número e percentagem das crises de AEH mensais foram obtidas a partir de modelos de regressão com IC 95% e valores de p. As proporções de doentes que experienciaram uma redução de 50%, 70% e 90% vs. placebo foram comparadas usando o *Odds Ratio* por modelos de regressão logística mista.

No entanto, foi considerado que esta comparação indireta não seria a mais adequada uma vez que os doentes apresentavam diferenças nas características basais entre os estudos que podiam constituir modificadores de efeito.

Foi então submetida uma comparação indireta realizada através de uma MAIC ancorada.

Foram estimados pesos relativos a *propensity scores* para os doentes submetidos a inibidor da esterase C1 SC (estudo COMPACT), para corresponderem aos doentes no estudo CHANGE em relação à idade e proporção de mulheres. Isto foi realizado separadamente para os grupos COMPACT 60 IU/kg (n=45) e COMPACT 40 IU/kg s (n=45).

Para cada *endpoint* com *individual patient data* disponível, foram estimadas as diferenças de efeito entre inibidor da C1 esterase SC e IV contra placebo usando 2 métodos. Primeiro, foram ajustados modelos separadamente ao estudo CHANGE e aos dados do estudo COMPACT após atribuição de pesos relativos a *propensity scores*. Em segundo lugar, foram utilizados dados agregados do estudo CHANGE e do COMPACT (pós-ajustamento) num só modelo com o tratamento como efeito fixo.

Resultados – comparação indireta por método de Bucher

A redução média mensal absoluta no número de crises de AEH vs. placebo foi significativamente maior entre os doentes tratados com C1-INH (SC) no estudo COMPACT comparativamente à dos doentes tratados com C1-INH (IV) no estudo CHANGE (3,6 vs. 2,3; p=0,034).

As reduções percentuais médias e medianas na taxa de crises de AEH vs. placebo foram significativamente maiores entre doentes tratados com C1-INH (SC) comparativamente a C1-INH (IV) (p=0,008). Os valores médios para as taxas de redução de crises mensais foram 84% (SC) vs. 51% (IV) (p<0,001), e os valores medianos para o mesmo *endpoint* foram 95% vs. 53%, correspondendo a uma melhoria de 43% com C1-INH (SC) 60 UI/kg.

A proporção de doentes que experienciaram reduções iguais ou superiores a 50%, 70% e 90% nas taxas de crises mensais de AEH vs. placebo foram significativamente mais elevadas com C1-INH (SC) comparativamente a C1-INH (IV) (redução ≥50%: 91% vs. 50%, OR=10,33, p=0,003; redução ≥70%: 84% vs. 46%, OR=6,19, p=0,005; redução ≥90%: 57% vs. 18%, OR=6,04, p=0,007).

Tabela 7 – Endpoints de eficácia com C1-INH (SC) e C1-INH (IV) nos estudos controlados por placebo COMPACT e CHANGE

	COMPACT study ^a C1-INH(SC) 60 IU/kg (N = 40) ^c	CHANGE study ^b C1-INH(IV) 1000 U (N = 22)	Adjusted difference ^d	P-value
Monthly reduction in number of attacks vs. placebo				
Least-squares mean (95% CI)	3.6 (2.9, 4.2)	2.3 (1.4, 3.3)	1.3 (0.1, 2.4)	0.034
Adjusted median (95% CI)	3.1 (2.3, 4.4)	2.2 (1.9, 3.6)	1.2 (– 0.9, 3.3)	0.251
Attack rate reduction vs. placebo (%)				
Least-squares mean (95% CI)	84.0 (75.6, 92.4)	50.8 (30.4, 71.3)	32.8 (14.4, 51.2)	<0.001
Adjusted median (95% CI)	95.1 (86.4, 100.0)	53.1 (30.7, 88.3)	42.7 (11.6, 73.7)	0.008

Adjusted data for the crossover study design variables—means adjusted for period and sequence and medians for sequence within treatment (period not included for convergence reasons); may vary slightly from previously reported unadjusted data

CI confidence interval, IU international units, IV intravenous, SC subcutaneous, U units

^a Observation period of 14 weeks

^b Observation period of 12 weeks

^c Five of the 45 patients in COMPACT had missing attack values (3 during the placebo period and 2 during the C1-INH(SC) 60 IU/kg period) and were excluded from analyses

^d Model-based estimates for differences in outcomes

Resultados – comparação indireta por MAIC ancorada

Foi efetuada uma comparação indireta do Inibidor da esterase C1 SC 60 UI/Kg com o Inibidor da esterase C1 IV 1000 U, ambos 2x/semana, utilizando um método ancorado pelo placebo MAIC. Esta metodologia preserva a randomização e permite o balanceamento das diferenças evidenciadas nas características basais que são potenciais modificadores.

Foi determinado o peso estimado das características determinadas através do *propensity score* aos doentes do COMPACT para serem emparelhados com os do estudo COMPACT (n=22). Iniciou-se pela idade e pelo sexo, que foram definidos como modificadores da resposta. Foram usadas estas 2 variáveis para determinar qual a proporção de dados do COMPACT que estimavam a resposta do Inibidor da esterase C1 SC nos doentes expostos a Inibidor da esterase C1 IV no estudo CHANGE.

Foram determinados posteriormente os modelos mais adequados para cada um dos *outcomes* analisados.

A figura 4 mostra a definição do peso relativo dos doentes do estudo COMPACT que efetuaram B Inibidor da esterase C1 SC 60 UI/Kg. A maioria dos doentes apresenta características de sexo e idade comparáveis ao estudo CHANGE, sendo atribuído o peso relativo de 1.0.

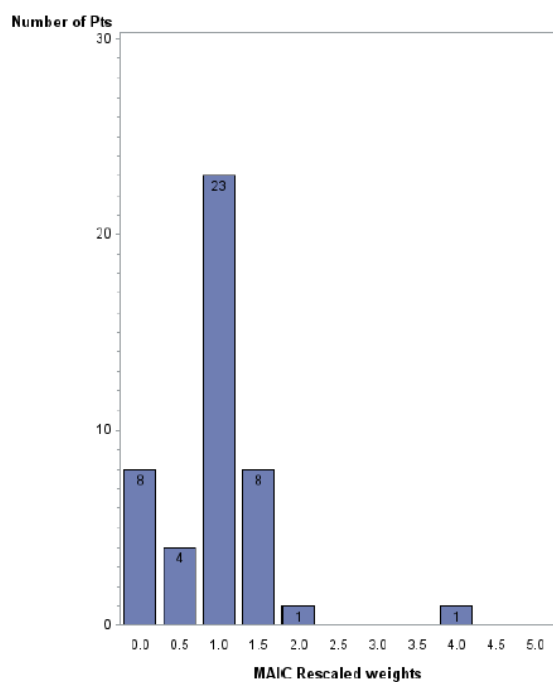


Figura 4 – Peso relativo dos doentes do estudo COMPACT a realizar Inibidor da esterase C1 SC 60 UI/Kg na MAIC.

A tabela 7 mostra a comparação das características basais dos doentes do estudo COMPACT sem e com o peso relativo ajustado ao sexo e idade, relativamente aos doentes do estudo CHANGE.

O tamanho amostral efetivo do estudo COMPACT foi de 71,8% (n= 32,3) para o grupo de 60 IU/Kg e de 36,2% (n=16,3) para o grupo de 40 UI/Kg.

Tabela 7 - Comparação das características basais dos doentes do estudo COMPACT sem e com o peso relativo ajustado ao sexo e idade, relativamente aos doentes do estudo CHANGE

	COMPACT Study C1-INH(SC) 60 IU/kg (n = 45)	Weighted COMPACT Study C1-INH(SC) 60 IU/kg (ESS=32.3)	CHANGE Study C1-INH(IV) 1000 U (N=22)
Age, y			
Mean (SD)	36.8 (14.9)	38.1 (17.3)	38.1 (17.2)
Gender, %			
Female	71.1%	90.9%	90.9%
Male	28.9%	9.1%	9.1%
Race, %			
White	97.8%	97.1%	95.5%
Black/African-American	2.2%	2.9%	4.5%
Weight, kg			
Mean (SD)	80.2 (24.6)	74.1 (23.1)	73.4 (18.9)
HAE type, n (%)			
Type 1	37 (82.2)	37.1 (82.4)	18 (81.8)
Type 2	8 (17.8)	7.9 (17.6)	4 (18.2)

HAE, hereditary angioedema; ESS, effective sample size; IU, International Unit; IV, intravenous; SC, subcutaneous; SD, standard deviation; U, units; y, years

	COMPACT Study C1-INH(SC) 40 IU/kg (n = 45)	Weighted COMPACT Study C1-INH(SC) 40 IU/kg (ESS=16.3)	CHANGE Study C1-INH(IV) 1000 U (N=22)
Age, y			
Mean (SD)	42.4 (14.4)	38.1 (17.3)	38.1 (17.2)
Gender, %			
Female	62.2%	90.9%	90.9%
Male	37.8%	9.1%	9.1%
Race, %			
White	89.9%	91.4%	95.5%
Black/African-American	10.1%	8.6%	4.5%
Weight, kg			
Mean (SD)	83.0 (23.0)	79.1 (19.1)	73.4 (18.9)
HAE type, n (%)			
Type 1	42 (93.4)	43.3 (96.4)	18 (81.8)
Type 2	2 (6.6)	1.6 (3.6)	4 (18.2)

HAE, hereditary angioedema; ESS, effective sample size; IU, International Unit; IV, intravenous; SC, subcutaneous; SD, standard deviation; U, units; y, years

COMPACT 60 UI/kg vs CHANGE

A redução do número absoluto de crises de angioedema por mês comparativamente ao placebo é de 3.3 nos doentes tratados com o Inibidor da esterase C1 SC e de 2.3 nos doentes tratados com Inibidor

da esterase C1 IV, não sendo atingido uma diferença estatisticamente significativa no modelo que utilizou dados individuais dos doentes ($p=0.076$). O modelo de dados agregados apresentou um valor- p de 0,049).

A redução da percentagem média de crises de angioedema por mês comparativamente ao placebo é de 79% nos doentes tratados com o Inibidor da esterase C1 SC e de 51% nos doentes tratados com Inibidor da esterase C1 IV, sendo atingido uma diferença estatisticamente significativa 28% (IC 95% 7 a 50%), $p=0.009$.

A redução de mais de 50, 70 ou 90% das crises de angioedema também foi estatisticamente superior no Inibidor da esterase C1 SC que com o Inibidor da esterase C1 IV (Tabela 8).

Relativamente às medidas de qualidade de vida, esta foi medida em escalas diferentes nos dois estudos, não tendo sido realizada uma comparação formal.

COMPACT 40 UI/kg vs CHANGE

A redução do número absoluto de crises de angioedema por mês comparativamente ao placebo é de 2.8 nos doentes tratados com o Inibidor da esterase C1 SC e de 2.3 nos doentes tratados com Inibidor da esterase C1 IV, não sendo atingido uma diferença estatisticamente significativa em nenhum dos modelos ($p=0,571$ dados individualizados; $p=0,647$ dados agregados).

A redução da percentagem média de crises de angioedema por mês comparativamente ao placebo é de 43% nos doentes tratados com o Inibidor da esterase C1 SC e de 51% nos doentes tratados com Inibidor da esterase C1 IV, não se verificando diferença estatisticamente significativa.

A redução de mais de 50, 70 ou 90% das crises de angioedema foi estatisticamente superior no Inibidor da esterase C1 SC que com o Inibidor da esterase C1 IV (redução $\geq 50\%$: 84% vs 50%, $P \leq 0.007$; redução $\geq 90\%$: 52% vs 18%, $P \leq 0.018$).

Relativamente às medidas de qualidade de vida, esta foi medida em escalas diferentes nos dois estudos, não tendo sido realizada uma comparação formal.

Tabela 8 – Resultados da MAIC

COMPACT C1-INH(SC) 60 IU/kg (N=45)*					CHANGE C1-INH(IV) 1000 IU (N=22)†					DIFFERENCE SEPARATE WEIGHTED MODELS†††					DIFFERENCE POOLED WEIGHTED MODEL†††				
Monthly reduction in number of attacks vs placebo:																			
	LSM	SE	95% CI LB	95% CI UB	LSM	SE	95% CI LB	95% CI UB	d.LSM	var(d.LSE)	95% CI LB	95% CI UB	p-value	d.LSM	95% CI LB	95% CI UB	p-value		
Mean	3.32	0.33	2.63	4.00	2.34	0.44	1.43	3.26	0.97	0.30	-0.10	2.05	0.076	1.102	0.004	2.201	0.049		
Median	3.78	0.48	2.82	4.75	2.19	0.85	0.47	3.91	1.59	0.96	-0.33	3.51	0.105	1.591	0.567	3.749	0.147		
Attack rate reduction vs placebo††:																			
	LSM	SE	95% CI LB	95% CI UB	LSM	SE	95% CI LB	95% CI UB	d.LSM	var(d.LSE)	95% CI LB	95% CI UB	p-value	d.LSM	95% CI LB	95% CI UB	p-value		
Mean	79.26	4.39	70.38	88.14	50.81	10.03	29.90	71.73	28.44	119.79	6.99	49.90	0.009	28.972	10.099	47.846	0.003		
Median	93.51	8.69	86.52	100.00	51.40	12.46	33.52	85.50	42.11	230.64	12.34	71.88	0.006	42.103	10.116	74.090	0.011		
Reduction rate in monthly HAE attacks >= X%††:																			
	Proportion	Log odds	SE		Proportion	Log odds	SE		d.Log odds	var(d.Log odds)	95% CI LB	95% CI UB	p-value	OR	95% CI LB	95% CI UB	p-value		
>= 50%	0.88	2.00	0.50		0.50	0.00	0.43		2.00	0.44	0.71	3.30	0.002	7.403	1.974	27.762	0.0036		
>= 70%	0.73	1.01	0.37		0.45	-0.18	0.43		1.19	0.32	0.09	2.30	0.034	3.294	1.068	10.166	0.0385		
>= 90%	0.47	-0.14	0.33		0.18	-1.50	0.55		1.37	0.41	0.11	2.63	0.033	3.923	1.085	14.185	0.0375		
Proportion of patients without angioedema crisis††:																			
	Proportion	Log odds	SE		Proportion	Log odds	SE		d.Log odds	var(d.Log odds)	95% CI LB	95% CI UB	p-value	OR	95% CI LB	95% CI UB	p-value		
	0.38	-0.63	0.37		0.18	-1.50	0.55		0.87	0.44	-0.43	2.17	0.188	2.396	0.635	9.036	0.1927		

IU, International Unit; IV, intravenous; SC, subcutaneous; LSM, least-squares mean; SE, standard error; OR, odds ratio; CI, confidence interval; LB, lower bound; UB, upper bound; HAE, hereditary angioedema

* Adjusted data for the crossover study design variables - Means adjusted for period and sequence and medians for sequence within treatment (period not included for convergence reasons)

† Observation period of 14 weeks

‡ Observation period of 12 weeks

‡‡ Five of the 45 patients in COMPACT had missing attack values (3 during the placebo period and 2 during the C1-INH(SC) 60 period) and were excluded from analyses

‡‡‡ Model-based estimates for differences in outcomes adjusted for crossover design period and sequence

	COMPACT C1-INH(SC) 40 IU/kg (N=45)*					CHANGE C1-INH(IV) 1000 IU (N=22)†				DIFFERENCE SEPARATE WEIGHTED MODELS†††						DIFFERENCE POOLED WEIGHTED MODEL†††				
Monthly reduction in number of attacks vs placebo‡:																				
	LSM	SE	95% CI LB	95% CI UB		LSM	SE	95% CI LB	95% CI UB		d.LSM	var(d.LSE)	95% CI LB	95% CI UB	p-value	d.LSM	95% CI LB	95% CI UB	p-value	
Mean	2.77	0.61	1.25	4.29		2.34	0.44	1.43	3.26		0.43	0.56	-1.05	1.90	0.571	0.355	-1.226	1.935	0.647	
Median	4.48	0.82	2.86	6.11		2.19	0.85	0.47	3.91		2.29	1.40	-0.03	4.61	0.053	2.29	-0.279	4.861	0.080	
Attack rate reduction vs placebo‡‡:																				
	LSM	SE	95% CI LB	95% CI UB		LSM	SE	95% CI LB	95% CI UB		d.LSM	var(d.LSE)	95% CI LB	95% CI UB	p-value	d.LSM	95% CI LB	95% CI UB	p-value	
Mean	42.81	19.12	4.03	81.58		50.81	10.03	29.90	71.73		-8.00	466.12	-50.32	34.31	0.711	-7.970	-60.723	44.776	0.763	
Median	90.38	10.24	80.68	100.00		51.40	12.46	33.52	85.50		38.98	260.00	7.38	70.59	0.016	38.983	3.394	74.572	0.032	
Reduction rate in monthly HAE attacks >= X%‡‡:																				
	Proportion	Log odds	SE			Proportion	Log odds	SE			d.Log odds	var(d.Log odds)	95% CI LB	95% CI UB	p-value	OR	95% CI LB	95% CI UB	p-value	
>= 50%	0.84	1.66	0.44			0.50	0.00	0.43			1.66	0.38	0.45	2.87	0.007	5.263	1.535	18.05	0.0092	
>= 70%	0.67	0.70	0.35			0.45	-0.18	0.43			0.88	0.30	-0.19	1.96	0.108	2.421	0.804	7.287	0.1138	
>= 90%	0.52	0.06	0.32			0.18	-1.50	0.55			1.57	0.41	0.31	2.82	0.014	4.792	1.329	17.281	0.0175	
Proportion of patients without angioedema crisis‡‡:																				
	Proportion	Log odds	SE			Proportion	Log odds	SE			d.Log odds	var(d.Log odds)	95% CI LB	95% CI UB	p-value	OR	95% CI LB	95% CI UB	p-value	
	0.18	-1.55	0.43			0.18	-1.50	0.55			-0.05	0.49	-1.42	1.33	0.948	0.956	0.234	3.896	0.9486	

IU, International Unit; IV, intravenous; SC, subcutaneous; LSM, least-squares mean; SE, standard error; OR, odds ratio; CI, confidence interval; LB, lower bound; UB, upper bound; HAE, hereditary angioedema

* Observation period of 14 weeks

† Observation period of 12 weeks

‡ Three of the 45 patients in COMPACT had missing attack values (1 during the placebo period and 2 during the C1-INH(SC) 40 period) and four patients had no attacks during the placebo period. These patients were excluded from analyses.

‡‡ Model-based estimates for differences in outcomes adjusted for crossover design period and sequence

‡‡‡ Only 16 patients completed and were included in the CHANGE SF-36 analysis

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Mortalidade global – Crítico, 9

Não foram submetidos resultados comparativos com os comparadores identificados na matriz inicial de avaliação.

Número de crises de angioedema com morbidade elevada – crítico, 8

Não foram submetidos resultados comparativos com os comparadores identificados na matriz inicial de avaliação.

Número de crises não graves – importante, 6

Não foram submetidos resultados comparativos com os comparadores identificados na matriz inicial de avaliação.

Qualidade de vida – crítico, 8

Não foram submetidos resultados comparativos com os comparadores identificados na matriz inicial de avaliação.

Número total de crises de angioedema – importante, 6

De acordo com a comparação indireta através de MAIC ancorada, a redução do número absoluto de crises de angioedema por mês comparativamente ao placebo foi de 3.3 nos doentes tratados com o Inibidor da esterase C1 SC (grupo 60 UI/kg) e de 2.3 nos doentes tratados com Inibidor da esterase C1 IV, não sendo atingida uma diferença estatisticamente significativa no modelo que utilizou dados individuais dos doentes ($p=0.076$). O modelo de dados agregados apresentou um valor-p de 0,049).

A redução da percentagem média de crises de angioedema por mês comparativamente ao placebo é de 79% nos doentes tratados com o Inibidor da esterase C1 SC (grupo 60 UI/kg COMPACT) e de 51% nos doentes tratados com Inibidor da esterase C1 IV, sendo atingida uma diferença estatisticamente significativa 28% (IC 95% 7 a 50%), $p=0.009$.

Na comparação com o grupo 40 UI/Kg COMPACT, o tamanho amostral efetivo é demasiado reduzido para retirar conclusões.

Proporção de doentes sem crises de angioedema – importante, 6

A redução de mais de 50, 70 ou 90% das crises de angioedema foi estatisticamente superior no Inibidor da esterase C1 SC que com o Inibidor da esterase C1 IV (grupo 60 UI/Kg COMPACT).

Eventos adversos – importante, 4

Não foram submetidos resultados comparativos com os comparadores identificados na matriz inicial de avaliação.

No entanto, no estudo COMPACT, o Inibidor da esterase C1 SC apresentou um perfil de segurança muito semelhante ao grupo placebo (eventos adversos globais 68.6% vs. 66.3%).

Eventos adversos graves – crítico, 8

Não foram submetidos resultados comparativos com os comparadores identificados na matriz inicial de avaliação.

No entanto, no estudo COMPACT, verificou-se apenas 1 evento adverso grave nos braços sob inibidor da esterase SC vs. 3 eventos no grupo placebo.

Interrupção do tratamento por eventos adversos – crítico, 8

Não foram submetidos resultados comparativos com os comparadores identificados na matriz inicial de avaliação.

No entanto, no estudo COMPACT, verificou-se apenas 1 evento adverso que levou a descontinuação da terapêutica nos braços sob inibidor da esterase SC vs. 2 eventos no grupo placebo.

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés dos ensaios incluídos.

Tabela 317 - Avaliação do risco de viés dos ensaios incluídos na comparação indirecta.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
COMPACT	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
CHANGE	Sim	Não claro	Sim	Não claro	Sim	Não claro

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do do inibidor da esterase C1 subcutâneo (SC) na indicação “prevenção de episódios recorrentes de Angioedema Hereditário (AEH) em doentes adolescentes e adultos com deficiência do inibidor da esterase C1”.

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa seria a comparação indirecta submetida pelo titular de AIM^{3,4}.

Esta comparação indirecta apenas permitiu a comparação com o inibidor da esterase C1 IV no *outcome* ‘redução de crises de angiodema’ (importante – 6), que não demonstrou diferença estatisticamente significativa, e no *outcome* ‘Proporção de doentes sem crises de angioedema’ (importante – 6), em que se verificou superioridade estatística. Esta comparação foi apenas possível no grupo sob berinert 60 UI/Kg SC, dado a comparação com o grupo 40 UI/Kg apresentar um tamanho amostral efetivo de apenas 36,2% (n=16,3).

Não foi possível comparação com inibidor da esterase C1 IV nos *outcomes* de eficácia classificados como críticos, bem como nos *outcomes* de segurança.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do do inibidor da esterase C1 subcutâneo (SC) na indicação “prevenção de episódios recorrentes de Angioedema Hereditário (AEH) em doentes adolescentes e adultos com deficiência do inibidor da esterase C1”.

Não foi possível comparação com inibidor da esterase C1 IV nos *outcomes* de eficácia classificados como críticos, bem como nos *outcomes* de segurança. Concluiu-se que não existem dados suficientes para demonstração de valor terapêutico acrescentado do inibidor da esterase C1 SC face ao inibidor da esterase C1 IV.

No entanto, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o medicamento Berinert 2000 e Berinert 3000 não demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

Não foi possível chegar a acordo com o Titular de AIM quanto às condições de financiamento, tendo sido proferida decisão de indeferimento, tendo como fundamento o incumprimento dos critérios definidos do artigo 25.º, do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua atual redação.

11. Conclusões

O pedido de financiamento do medicamento Berinert 2000 e Berinert 3000 (Inibidor da esterase C1 humana) na *prevenção de episódios recorrentes de Angioedema Hereditário em doentes adolescentes e adultos com deficiência do inibidor da esterase* não cumpriu com o estipulado no artigo 25º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, pelo que foi indeferido.

12. Referências bibliográficas

COMPACT study. Clinical study report.

COMPACT-Extend. Clinical study report.

Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, Manning ME, Lawo JP, Machnig T, et al. *Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks.* Allergy, Asthma Clin Immunol. 2019;15(1):1–9.

Titular de AIM. *Indirect comparison of intravenous vs subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks using MAIC*; maio de 2020

Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado do inibidor da esterase C1 humana (Berinert®) na prevenção de episódios recorrentes de angioedema hereditário.