



Better Health, Brighter Future

LANADELUMABE PARA A PROFILAXIA DE LONGO PRAZO DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

Dossiê de Evidências Clínicas e Econômicas

2024

Declaração de conflito de interesses:

Os autores e os revisores deste documento são funcionários da TAKEDA e/ou receberam honorários para a elaboração deste documento. A TAKEDA é comprometida com o rigor metodológico e a transparência dos métodos de pesquisa apresentados a seguir.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO

RESUMO EXECUTIVO (VISUAL)

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

I. INTRODUÇÃO.....	14
II. FICHA TÉCNICA LANADELUMABE	21
III. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	22
IV. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	23
i. Revisão sistemática – metodologia.....	23
ii.Revisão sistemática – Resultados	25
iii. Discussão	38
V. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	40
i.Pressupostos	42
ii. Resultados	46
iii. Discussão	49
VI. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	51
i.Pressupostos	52
ii.Resultados	56
iii. Discussão	59
VII. AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS INTERNACIONAIS	60
VIII. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
REFERÊNCIAS	62

MATERIAL SUPLEMENTAR

ANEXO 1 – Revisão sistemática – informações adicionais

ANEXO 2 – Metodologia completa da avaliação de custo-efetividade

ANEXO 3 – Análise de cenário do estudo de impacto orçamentário

APRESENTAÇÃO

A **TAKEDA** é uma **líder biofarmacêutica global** com 243 anos de história e presença no Brasil há 70 anos. Nossos valores sólidos têm os **pacientes no centro de todas as ações**, as quais são orientadas por princípios éticos de integridade, justiça, honestidade e perseverança. Temos o **compromisso de proporcionar acesso formal** aos nossos produtos e serviços, atuando de forma independente ou em colaboração com outras organizações e governos para encontrar soluções que tenham um impacto positivo, contínuo e significativo nos pacientes. Nesse sentido, com o objetivo de buscar alternativas para o tratamento dos indivíduos com angioedema hereditário (AEH), a TAKEDA submete à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) o dossiê para incorporação de lanadelumabe no sistema público de saúde brasileiro.

Sabe-se que a Conitec avaliou lanadelumabe em 2021. Agora, em 2024, novos elementos surgiram, reforçando a importância de sua incorporação ao SUS. Este medicamento supre uma **necessidade não atendida** de pacientes com angioedema hereditário com indicação de profilaxia de longo prazo e que **não respondem ao danazol** (única alternativa disponível no SUS), ou têm contraindicação a ele. Nessa submissão, a população é ainda mais restrita e inclui apenas **pacientes com grande prejuízo da qualidade de vida**, com três ou mais crises por mês – o que caracteriza **menor impacto orçamentário**. Além disso, o dossiê clínico apresenta os dados do ensaio clínico randomizado e de mais dez estudos observacionais publicados que mostram a **efetividade e a segurança no mundo real**. Os dados imputados no estudo de custo/efetividade foram baseados nos **modelos independentes do relatório técnico da Conitec**, na ocasião da avaliação do Inibidor de C1 subcutâneo para profilaxia de longo prazo em 2023, e no relatório de 2021 da organização norte-americana *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*. Por último, a TAKEDA, comprometida com a sustentabilidade do sistema de saúde e guiada por uma política de preços diferenciada, apresenta **uma nova oferta de preço visando maior sustentabilidade do sistema público brasileiro**.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Lanadelumabe.

Indicação bula: Profilaxia de crises de angioedema hereditário (AEH) tipos I e II em pacientes com 12 anos de idade ou mais.

População-alvo proposta: Profilaxia de crises de AEH tipo I/II, em que o paciente apresentou falha ou contraindicação a danazol e três ou mais crises/mês, em pacientes com 12 anos de idade ou mais.

Demandante: Takeda Pharma Ltda.

Pergunta: Lanadelumabe é uma alternativa na profilaxia de crises de AEH tipo I/II em pacientes com 12 anos ou mais, com falha ou contraindicação a danazol, e com três ou mais crises/mês, na comparação com o melhor cuidado de suporte?

Evidências clínicas: A revisão sistemática incluiu um ensaio clínico randomizado (ECR) (estudo HELP), sua extensão com desfechos a longo prazo e dez estudos observacionais que utilizaram dados clínicos coletados rotineiramente (dados de mundo real) em diferentes países. Os resultados do ECR HELP (baixo risco de viés) demonstraram uma redução de grande magnitude, de 87%, no risco de crises de AEH, na comparação com placebo (razão de taxas: 0,13; IC95% 0,07 a 0,24), desfecho com alta certeza da evidência. Em 33 meses, a redução de crise se manteve constante, com média de 87,4%. Os participantes do ECR HELP tinham no início do estudo uma média de 3,5 crises/mês e, no final do estudo, em 30 meses, houve uma redução para 0,4 crise/mês. Esses dados são consistentes com os estudos de mundo real, no programa de Acesso Gerenciado da França (n=77), em que a média de crises/mês caiu de 2,68 para 0,17, após o uso de lanadelumabe. Frequentemente, os estudos de mundo real mostram que pacientes em uso de lanadelumabe apresentam uma grande redução (94%) de crises graves, o que é consistente com os dados do ECR para os quadros moderados e graves (razão de taxas: 0,17; IC95% 0,08 a 0,33). Em relação à segurança, a maioria dos eventos adversos estava relacionada à administração do tratamento e foi predominantemente leve.

Avaliação econômica: Sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), foi realizada uma análise de custo-efetividade (ACE) que comparou lanadelumabe com a conduta padrão sem profilaxia após falha com danazol. O modelo de Markov com dois estados de saúde foi apresentado: “morte” e “vivo com AEH” (período sem crise e período em crise). As

probabilidades de ocorrência de crises foram extraídas dos dados individuais do ECR HELP para lanadelumabe e grupo sem a profilaxia (dados braço placebo) – considerando o ajuste pelo tempo em uma regressão de Poisson. Dois desfechos principais foram reportados, Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ) (utilidades de acordo com a gravidade das crises extraídas da literatura) e Anos Sem Crise. Foram incluídos custos médicos diretos de profilaxia, tratamento medicamentoso da terapia sob demanda, manejo das crises de acordo com a gravidade, medicamento para tratar crise e eventos adversos. A profilaxia com lanadelumabe se mostrou mais eficaz do que a conduta sem profilaxia, resultando em 3,05 AVAQs com 5% ao ano de desconto e 8,55 AVAQs sem desconto, sendo a razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.040M por AVAQ. Houve diminuição de 1.197 crises ao longo do horizonte temporal de 56 anos, o que representa uma redução de 75,4% em relação à conduta sem profilaxia. Essa diminuição ajustada pelo tempo representou, em números absolutos 7.256 dias de crises evitadas, que se traduzem em cerca de 20 anos de crises poupadas com a profilaxia com lanadelumabe. A RCEI alternativa foi de R\$ 2.650 por Crise Evitada e R\$ 159.647 por Ano de Vida Sem Crises. Em uma análise de cenário, em que foi considerada a eficácia da razão de taxas da regressão de Poisson do ECR (média 0,64 crises/ciclo) e considerando 3 crises/mês para o grupo comparador, a RCEI foi de R\$ 736.698/AVAQ, R\$ 110.110/Ano Sem Crises e R\$ 1.827/Crise Evitada.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário (AIO) comparou o cenário atual, sem profilaxia após falha com danazol, com um cenário alternativo em que lanadelumabe passaria a ser disponibilizado para a população indicada. A análise foi realizada para cinco anos e considerou as mesmas premissas de custos e efetividade da ACE. A população elegível foi estimada pela demanda aferida segundo o DATASUS, para identificar pacientes com AEH em uso de danazol, da proporção de falha ao danazol (Bork 2008), e daqueles com ≥ 3 crises/mês (Banerji 2018) foram aplicadas, sendo estimados 70 pacientes no ano de 2024 e até 73 pacientes para 2028. O impacto orçamentário anual variou entre R\$ 9,1 milhões no segundo ano à R\$ 13,6 milhões no último ano da análise, com acumulado em cinco anos de R\$ 55,4 milhões, considerando uma difusão inicial da tecnologia avaliada de 50% no primeiro ano, até 90% no último ano. Na análise de cenários, considerando a eficácia do estudo HELP e 3 crises/mês para o grupo comparador, o resultado foi de R\$ 44,8 milhões acumulados em cinco anos.

Recomendações internacionais: Lanadelumabe foi avaliado e recomendado por diversas agências de avaliação de tecnologia de saúde no mundo, incluindo o *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra e País de Gales), o *Pharmaceutical Benefits Scheme* (Austrália), a

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá) e o Scottish Medicines Consortium (Escócia).

Considerações finais: Lanadelumabe supre uma necessidade não atendida de AEH (doença ultrarrara) no sistema público de saúde. Atualmente, no âmbito do SUS, se o paciente não responde ao danazol ou apresenta contraindicação a ele, não há alternativa terapêutica disponível. A população submetida no dossiê inclui apenas pacientes que sofrem um grande impacto na qualidade de vida, experimentando três ou mais crises por mês. Essa subpopulação é mais restrita e resulta em menor impacto orçamentário. Lanadelumabe é um anticorpo monoclonal com ação específica na prevenção de crises. O dossiê clínico incluiu um ECR, dados de longo prazo de sua extensão e mais de dez estudos observacionais, com resultados consistentes de redução de grande magnitude no risco de crises de AEH, bom perfil de segurança e melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

RESUMO EXECUTIVO VISUAL

Angioedema hereditário

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença ultrarrara com prevalência estimada em 1 para cada 67 mil pessoas. As crises de edemas são ocasionadas pelo acúmulo de bradicinina em função da deficiência do inibidor de C1 esterase.

Locais crises de AEH

- Vias respiratórias**: Edema de glote pode levar a asfixia e óbito
- Abdômen**: Quadro doloroso que pode ser confundido com abdômen agudo
- Face**: Deformação facial e visão prejudicada
- Extremidades**: Pode afetar as atividades diárias e produtividade

Tratamento das crises | **Profilaxia de curto prazo** | **Profilaxia de longo prazo**

Indicado para frequência mais elevada crises, e/ou com maior gravidade, as quais têm um impacto significativo na qualidade de vida.

Lanadelumabe é inibidor de C1 esterase indicado pelas diretrizes brasileiras do GEBAEH/ASBAI e internacionais como primeira linha. Danazol recomendado em segunda linha.

Tratamento no SUS

Tratamento das crises: Icatibanto e inibidor de C1 EV recém incorporados (Dez23)

Profilaxia de curto prazo

Profilaxia de longo prazo: Danazol (desde 2010)

Pacientes com falha ou contraindicação a danazol não têm alternativa terapêutica no SUS

População submetida

Profilaxia de crises de AEH tipo I/II, em que o paciente apresentou **falha ou contraindicação a danazol, e três ou mais crises /mês**.

Lanadelumabe

Lanadelumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que atua no sítio específico reduzindo a produção de bradicinina (inibe caliceína plasmática). Aprovado pela Anvisa em 2019.

Revisão sistemática

Bases de dados: MEDLINE - EMBASE - Cochrane - Lilacs

14 estudos

ECR (2) 6 meses	Extensão do ECR (2) ~30 meses	Estudos observacionais com dados de mundo real (10)
87% REDUÇÃO (RT: 0,13; IC95% 0,07 a 0,24) INÍCIO ESTUDO: 3,5 CRISES/MÊS DEPOIS LANA: 0,26 CRISES/MÊS	INÍCIO ESTUDO: 3,1 CRISES/MÊS DEPOIS LANA: 0,4 CRISES/MÊS	Fain 2022 (n=77) INÍCIO ESTUDO: 2,68 crises/mês DEPOIS LANA: 0,14 crises/mês laboni 2021 (n=12) INÍCIO ESTUDO: 11 crises/mês DEPOIS LANA: 3 crises/mês Dorr 2023 (n=77) INÍCIO ESTUDO: 4,44 crises graves /mês DEPOIS LANA: 0,26 crises graves /mês

Legenda: AEH: angioedema hereditário; AVAQ: Ano de vida ajustado pela qualidade; RT = razão de taxa, comparado ao placebo; RCEI: razão de custo efetividade incremental.

Análise de custo-efetividade

Lanadelumabe MAIS EFETIVO

14,14 AVAQs (com desconto)
37,74 AVAQs (sem desconto)
4,85 anos em crise

Cuidado padrão sem profilaxia
11,09 AVAQs (com desconto)
29,18 AVAQs (sem desconto)
24,7 anos em crise

Premissas
Markov: Dois estados de saúde "morte" e "vivo com AEH" (com crise, sem crise)
-Horizonte temporal 56 anos
-Eficiência - Regressão de Poisson do ECR HELP
-Utilidade por gravidade
-Custos: \$ profilaxia, \$ tratamento crise (medicamento+hospitalar)+\$eventos adversos.

RCEI (Ano sem crise)	R\$ 159.647	RCEI (Crise evitada)	R\$ 2.650
RCEI (AVAQ)	R\$ 1.040M		

Análise cenário (comparador 3 crises/mês)
RCEI/AVAQ: R\$ 736.698
RCEI/Ano sem crise: R\$ 110.110

Impacto orçamentário

Acumulado cinco anos de R\$ 55,3 milhões

Análise cenários: Acumulado em 5 anos varia de R\$ 22 milhões a R\$ 122 milhões

432 pacientes em uso de danazol no SUS
136 falharam ao danazol (REF 31,4% Bork 2008)
70 com ≥ 3 crises/mês (REF 51,5% Banerji 2018)

LISTA DE ABREVIATURAS

Sigla	Descrição
AAS	<i>Angioedema Activity Score</i>
AAS28	<i>Angioedema Activity Score em ciclos de 28 dias</i>
Abranghe	Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário
ACE	Análise de custo-efetividade
AEH	Angioedema hereditário
AE-QoL	<i>Angioedema Quality of Life Questionnaire</i>
AHP	Alocação Hierárquica de Pontos
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
AMSTAR-2	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ASBAI	Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
BPS	Banco de preços em saúde
CID	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CI qrs	Complexo dos Componentes CIq, CIr e CIs do sistema complemento
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
cHMWK	Cininogênio de alto peso molecular clivado
CHO	<i>Chinese Hamster Ovary</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL 5-dimensional</i>
FXI	Fator XI da coagulação
FXIa	Fator XI ativado
FXIIa	Fator XII da coagulação ativado
GEBAEH	Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário

GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAE-QoL	<i>Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults</i>
HELP OLE	<i>HELP open-label extension</i>
HMWK	Cininogênio de alto peso molecular
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.
IC	Intervalo de confiança
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
INB-CI	Inibidor de CI esterase
IQR	Intervalo interquartil
KK	Caliceína plasmática
LILACS	<i>Latin American and Caribbean Health Science Literature</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PBS	<i>The Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PMVG	Preço máximo de venda ao governo
PK	Pré-caliceína plasmática
PTC	Pareceres técnico-científicos
Q2W	Uma administração a cada duas semanas
Q4W	Uma administração por mês
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo efetividade incremental
RN	Resolução normativa
RoB 2.0	<i>Risk of Bias versão 2.0</i>
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias in Non-Randomized Studies - Of Interventions</i>
RR	<i>Rate ratio</i>
RRA	<i>Risk ratio</i>
RS	Revisão sistemática
RWE	<i>Real-world Evidence</i>
SC-INB-CI	Inibidor de CI subcutâneo
SF-36	<i>Short-Form Health Survey</i>
SIASG	<i>Sistema de Aquisições Governamentais</i>
SIGTAP	<i>Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos ...</i>

SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Taxa de crises
TPC	Tempo até a primeira crise
TPC0	Tempo até a primeira crise após o dia 0
TPC70	Tempo até a primeira crise após o dia 70
US HAEA	<i>US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board</i>
MAB	
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VAS	<i>Visual analogue scale</i>
WAO	<i>World Allergy Organization</i>

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1. Fisiopatologia de angioedema hereditário.....</i>	<i>14</i>
<i>Figura 2. Locais frequentemente afetados pelas crises de edema AEH e sintomas associados.....</i>	<i>15</i>
<i>Figura 3. Diagnóstico de AEH, critérios clínicos e laboratoriais.....</i>	<i>16</i>
<i>Figura 4. Mecanismo de ação de lanadelumabe.....</i>	<i>17</i>
<i>Figura 5. Fluxograma Prisma de elegibilidade e triagem dos estudos.....</i>	<i>26</i>
<i>Figura 6: Redução média de crises nos estudos incluídos na revisão sistemática.....</i>	<i>29</i>
<i>Figura 7. Risco de viés do ensaio clínico randomizado HELP, de acordo com a ferramenta Risk of Bias 2.0.....</i>	<i>32</i>
<i>Figura 8. Estrutura do Modelo de Markov.....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 9. Análise de sensibilidade univariada de lanadelumabe versus sem profilaxia para RCEI/AVAQ.....</i>	<i>47</i>
<i>Figura 10. Análise de sensibilidade univariada de lanadelumabe versus sem profilaxia para RCEI/ano sem crise.....</i>	<i>47</i>
<i>Figura 11. Resultados da análise de sensibilidade probabilística de lanadelumabe versus sem tratamento profilático para RCEI/AVAQ.....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 12. Resultados da análise de sensibilidade probabilística de lanadelumabe versus sem tratamento profilático para custo por ano sem crise.....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 13: Funil de pacientes incluídos no estudo de impacto orçamentário, caso base por demanda aferida.....</i>	<i>52</i>
<i>Figura 14. Análise de sensibilidade univariada de lanadelumabe versus sem profilaxia.....</i>	<i>57</i>

LISTA DE TABELAS

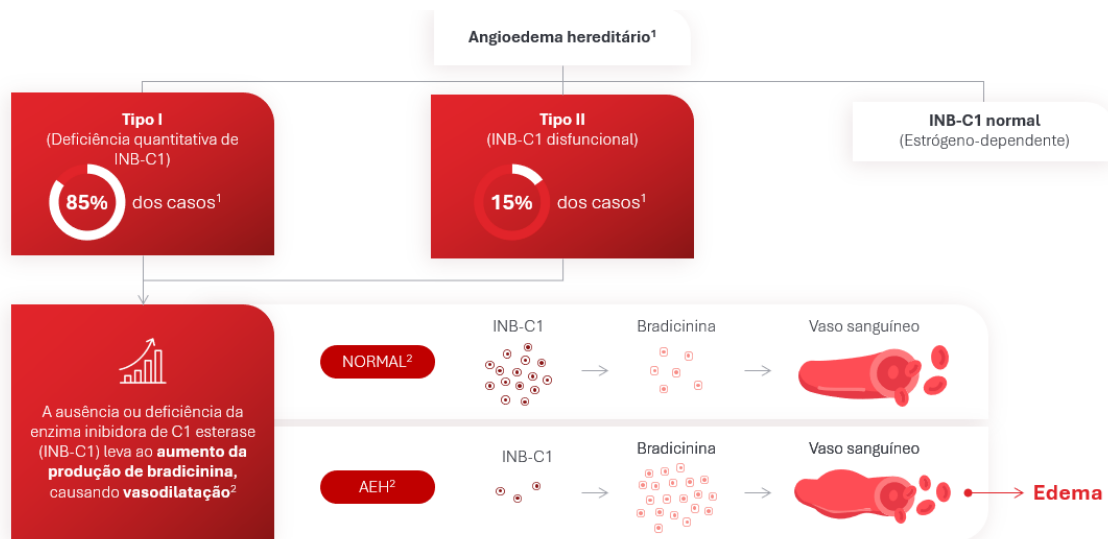
<i>Tabela 1. Recomendações das diretrizes de tratamento de AEH.....</i>	<i>17</i>
<i>Tabela 2. Ficha com a descrição técnica de lanadelumabe.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabela 3. Preço de lanadelumabe para a submissão atual.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabela 4. Pergunta PICO revisão sistemática.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabela 5. Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabela 6. Resumo dos principais resultados dos desfechos dos estudos incluídos na revisão sistemática.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabela 7. Classificação da certeza da evidência pelo GRADE.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabela 8. Resumo das principais premissas e resultados da avaliação de custo-efetividade de lanadelumabe.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabela 9. Distribuição de gravidade da crise no estudo de Banerji et al (2018).....</i>	<i>43</i>
<i>Tabela 10. Ajuste dos percentuais das posologias Q2W e Q4W com base 100%.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabela 11. Custeio de crises por gravidade em pacientes.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabela 12. Resultados da avaliação econômica em saúde no caso base.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabela 13. Resultados da avaliação econômica em saúde na análise de cenário.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabela 14. Resumo da avaliação de impacto orçamentário.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabela 15. Estimativa do número de pacientes com AEH em uso de danazol, segundo o DATASUS, e ajuste por linha de tendência.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabela 16. Taxas de difusão para o cenário atual e futuro no início de cada ano do período entre 2024-2028.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabela 17: Dados clínicos de crises/ano (52 semanas) para análise de cenários.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabela 18. Parâmetros adicionais da análise de sensibilidade univariada da AIO.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabela 19. Resultado resumido da AIO – caso base, demanda aferida.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabela 20. Análises de cenário – Impacto orçamentário ano a ano e acumulado.....</i>	<i>57</i>

I. INTRODUÇÃO

i. Angioedema hereditário

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença ultrarrara hereditária autossômica dominante (1), na maioria das vezes relacionada a uma diminuição do inibidor de C1 esterase (INB-C1) [tipo I] e/ou alteração da atividade funcional de INB-C1 [tipo II], levando à produção excessiva de bradicinina (2). O aumento da bradicinina causa vasodilatação, aumento da permeabilidade dos vasos e extravasamento de plasma. Esse extravasamento caracteriza-se pelo edema, principal manifestação do AEH, que pode ocorrer na pele e no tecido submucoso de vários órgãos (Figura 1).

Figura 1. Fisiopatologia de angioedema hereditário



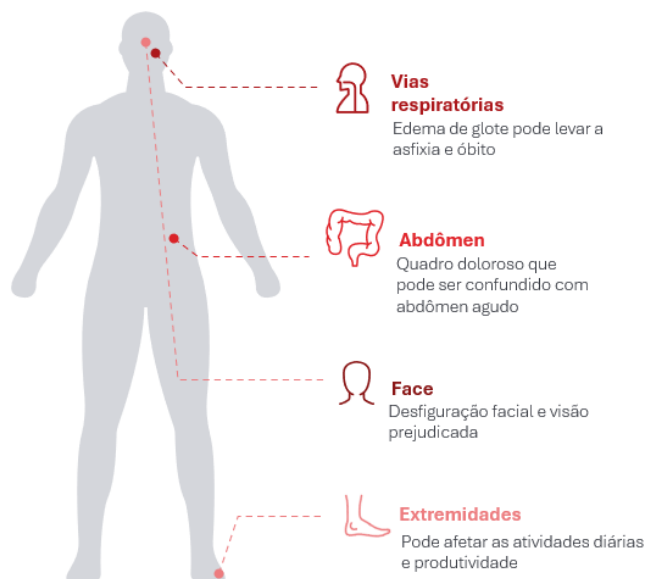
1. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther.* 2023;40(3):814-827; 2. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 - Parte I: definição, classificação e diagnóstico. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2022;6(2):151-169.

As crises abdominais são reportadas por 88% dos pacientes brasileiros e se caracterizam por dores intensas, muitas vezes confundidas com abdômen agudo (3). Nesse caso, a laparotomia é um procedimento comumente realizado (4) e consiste em uma incisão abdominal de caráter terapêutico ou exploratório. Um estudo do Registro Brasileiro de AEH verificou que 85% dos pacientes foi diagnosticada com AEH tipo I de severidade moderada, sendo que 6,2% sofreram essa exploração cirúrgica desnecessária (5).

As crises de AEH que afetam a laringe são potencialmente fatais – podem causar asfixia e óbito (5,6). Mais da metade dos pacientes brasileiros apresenta crises laríngeas ao menos uma

vez na vida (3-5), as quais frequentemente levam ao consumo de recursos em saúde: um estudo do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo mostrou que 61,3% dos pacientes foram hospitalizados ao menos uma vez, 30% estiveram na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e 21% foram intubados durante a hospitalização (7). Destaca-se que, se a doença não for diagnosticada, a mortalidade por AEH pode chegar a 33%, devido à asfixia causada pelo edema laríngeo (8,9).

Figura 2. Locais frequentemente afetados pelas crises de edema AEH e sintomas associados



REF: Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961-1990 (10).

As crises de edema têm duração média de três a cinco dias (3,5), podendo ser causadas por inúmeros estímulos, como traumas, estresse, tratamento dentário, procedimento cirúrgico, exercício físico e menstruação ou gestação, no caso de indivíduos do sexo feminino (10). Entretanto, em muitos casos não é possível identificar um fator desencadeador das crises (2,10). Um estudo brasileiro sugere que os pacientes sofrem uma média de 11 crises por ano (7); entretanto, alguns podem apresentar uma frequência maior de episódios e sabe-se que um número maior de crises está diretamente relacionado a prejuízos na qualidade de vida e na produtividade (11). O medo constante da morte por asfixia, como consequência de edema laríngeo, a imprevisibilidade e a frequência das crises causam impacto nas atividades diárias dos pacientes e dos seus cuidadores (11,12).

De acordo com a publicação “Diretrizes Brasileiras do Angioedema Hereditário 2022”, desenvolvida em conjunto pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e pelo Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH), todo indivíduo com

suspeita clínica de AEH ou que tenha histórico familiar de sintomas semelhantes deve realizar os exames laboratoriais para confirmação doença (2). Na maioria dos pacientes com AEH tipo I e II, o C4 está continuamente reduzido no plasma, porém há a possibilidade de níveis normais de C4 (10). Nessas situações é recomendada a dosagem de C4 no período de crise (2,13). A avaliação do INB-C1 quantitativa e funcional é recomendada para o diagnóstico definitivo (10). Ademais, o surgimento de manifestações clínicas típicas da doença – como angioedema subcutâneo não inflamatório com duração superior a 12 horas, dor abdominal de etiologia orgânica indefinida com duração superior a seis horas, inchaços não associados a urticária que não melhoram com medicamentos anti-histamínicos e edema laríngeo recorrente – pode ser útil no processo de diagnóstico da doença (5).

Figura 3. Diagnóstico de AEH, critérios clínicos e laboratoriais



REF: Campos RA, Serpa FS, Mansour E, et al. Diretrizes Brasileiras do Angioedema Hereditário 2022 - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. Arq. Asma Alerg. Imunol. 2022 (2).

A prevalência mundial de AEH foi estimada em aproximadamente 1:67.000 (1,5 por 100.000) (2,14), o que a torna uma doença ultrarrara, ou seja, uma condição crônica, debilitante ou que ameace a vida, com incidência menor ou igual a 1 caso para cada 50.000 habitantes (15). No Brasil, devido ao subdiagnóstico, o número estimado de pacientes é ainda menor. Levantamento baseado em autorrelato da Associação Brasileira de Angioedema Hereditário (ABRANGHE) sugere que havia 1.787 pacientes com AEH no Brasil em 2021, sendo que a maioria era sexo feminino e do Sudeste do país (67,6%) (16). Dados da Associação indicaram que 81% dos pacientes com AEH apresentavam deficiência de INB-C1, e a maioria destes tem o tipo I da doença (96,2%) (16), corroborando com os dados da literatura (3,10).

As manifestações sintomáticas do AEH geralmente começam durante a infância ou no início da fase adulta. A média de idade dos 210 pacientes incluídos no registro brasileiro de AEH, 2006 a 2010, foi de 30 ± 17 anos e 63% eram do sexo feminino. A idade mediana de início dos sintomas foi de 6,5 anos (variação de 1 mês a 64 anos) e a idade mediana no diagnóstico foi de 21 anos (variação de 1 mês a 70 anos), o que revela grande atraso no diagnóstico da doença no país (5).

ii. Tratamento do angioedema hereditário

Atualmente não há cura para o AEH, mas há tratamento para as crises agudas e tratamento profilático em curto e longo prazo (Tabela 1). Os pacientes em crises agudas de AEH não respondem a anti-histamínicos, corticosteroides ou epinefrina. O tratamento recomendado é o icatibanto (subcutâneo) ou inibidor de C1 endovenoso, ambos incorporados pelo SUS em dezembro de 2023 para uso restrito hospitalar (17,18). A profilaxia de curto prazo é indicada para aqueles que serão submetidos a procedimentos odontológicos ou cirúrgicos, que podem desencadear uma crise (10).

A profilaxia de longo prazo, segundo as diretrizes brasileiras (2,19) e internacionais (10,20,21), é indicada para um perfil específico de pacientes, os quais sofrem com uma frequência mais elevada de crises, e/ou com maior gravidade, as quais têm um impacto significativo na qualidade de vida. Lanadelumabe é consistentemente recomendado como primeira linha nas diretrizes internacionais e nacional atualizadas (Tabela 1).

Tabela 6. Recomendações das diretrizes de tratamento de AEH

Diretriz	Profilaxia de longo prazo	Profilaxia de curto prazo	Tratamento das crises
 Diretriz de tratamento da Organização Mundial de Alergia (World Allergy Organization – WAO), 2022 (10).	1ª linha: Terapia de reposição de C1-INB derivado de plasma; lanadelumabe ; berotralstrate 2ª linha: andrógenos atenuados (danazol)	1ª linha: Terapia de reposição do C1-INB derivado de plasma; 2ª linha: plasma fresco congelado	Inibidor de calicreína plasmática; ecalantida; o antagonista de receptor de bradicinina; icatibanto; terapia de reposição de C1-INB, recombinante ou derivado de plasma
 US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board (US HAEA MAB), 2020 (20)	1ª linha: Terapia de reposição de C1-INH derivado de plasma; lanadelumabe ; 2ª linha: andrógenos e antifibrinolíticos	Não mencionado	Não mencionado

 The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline, 2019 (21).	1ª linha: CI-INB derivado de plasma subcutâneo; lanadelumabe; 2ª linha: andrógenos e antifibrinolíticos	Terapia de reposição do CI-INH derivado de plasma, rhCI-INB, ecallantida, icatibanto,	Terapia intravenosa de reposição do CI-INH derivado de plasma.
 Diretriz da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH), 2022 (19)	1ª linha: Concentrado de CI-INB; lanadelumabe 2ª linha: andrógenos atenuados (danazol)	CI-INB derivado de plasma	Reposição de CI-INB ou tratamento com icatibanto
 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associados à deficiência de CI esterase (CI-INB) do Ministério da Saúde, Brasil, 2016 (22).	Andrógeno atenuado (danazol)	Não mencionado	Plasma fresco congelado*

*icatibanto e inibidor de CI EV incorporados ao SUS em dezembro de 2023 para uso restrito hospitalar, PCDT em atualização.

iii. Necessidade médica não atendida

Atualmente, o danazol é o único medicamento para profilaxia de AEH fornecido pelo SUS. Os médicos relatam que um número significativo de pacientes responde ao danazol para controle das crises. Entretanto, as diretrizes ASBAI/GEBAEH (19) esclarecem que uma parcela desses pacientes “com crises graves e muito frequentes, e que não melhoram mesmo com o uso de andrógenos atenuados, necessitam ter acesso a eles (INB-CI derivado do plasma e o lanadelumabe)” (19). Assim, quando o tratamento com danazol não é efetivo ou causa efeitos adversos que impossibilitam a continuidade da terapia, as possibilidades de tratamento farmacológico são esgotadas no SUS, trazendo o cenário em que os pacientes com AEH permanecem sem acesso a opções terapêuticas seguras e eficazes (19). Essa ausência de opções de terapias farmacológicas alternativas para AEH afeta diretamente a qualidade de vida dos indivíduos, sobretudo daqueles que apresentam muitas crises mensalmente (11).

Sabe-se que quanto maior é o número de crises, maiores são os prejuízos na qualidade de vida. Um estudo realizado com 445 paciente com AEH nos Estados Unidos mostrou que os escores médios de HAE-QoL foram mais baixos (ou seja, com pior qualidade de vida relacionada a saúde) entre os pacientes que relataram uma frequência maior de crises nos últimos seis meses (11). Sessenta e sete por cento dos pacientes (77 de 115) que tinham 13 ou mais crises nos últimos seis meses relataram que as crises tiveram um efeito considerável ("extremamente", "bastante" ou "moderado") em sua capacidade de realizar atividades básicas da vida diária, na comparação com 6,7% daqueles que permaneceram sem crises (11).

Um estudo retrospectivo brasileiro avaliou o uso de danazol como tratamento profilático para pacientes com angioedema hereditário (AEH) no SUS, entre 2011 e 2022 (23). Dos 799 pacientes únicos identificados no DATASUS, com média de idade de 40 anos no início do tratamento, aproximadamente 32% experimentaram um evento relacionado a crise de AEH durante o estudo, apesar do uso de danazol. A proporção de pacientes com crises variou de 8,6% a 15,8% ao longo dos anos (23). Dentre os pacientes que tiveram crises, muitos necessitaram de hospitalização, com cerca de 59,3% tendo pelo menos uma internação por qualquer causa e 17,8% relacionadas à AEH. Além disso, 30,4% dos pacientes foram internados na UTI por qualquer motivo, e 9,9% dessas internações estavam relacionadas ao AEH (23). A incidência de crises graves também foi observada, com um aumento na proporção de pacientes hospitalizados ao longo dos anos. Esses resultados destacam os desafios persistentes no manejo eficaz do AEH, apesar do uso de tratamentos profiláticos, como o danazol no Brasil.

Outro estudo incluiu uma análise *post hoc* de uma base de dados de mundo real da *Icatibant Outcome Survey* (IOS) que observou mais de 1.700 pacientes com AEH no mundo (24). O referido estudo, que será submetido a revista indexada em breve, avaliou a coorte brasileira com 53 pacientes, dos quais 30 faziam uso de profilaxia de longo prazo. Doze pacientes usavam danazol e, destes, seis (50%) tiveram crises (total de 105 crises durante o período do estudo 2010-2022). Cinco dos seis (83%) pacientes tiveram crises laringeas, com um total de 29 episódios. (25).

Atualmente, o danazol é amplamente utilizado no Brasil, sendo o tratamento recomendado pelo PCDT (2016). Entretanto a Diretriz Brasileira de AEH reconhece que alguns pacientes podem apresentar contraindicações ou não responder a esse andrógeno atenuado. Isso foi documentado pelos dois estudos brasileiros com dados de mundo real, um do DATASUS (23) e outro da base de registro iOS, que mostraram que alguns pacientes podem ter crises frequentes e graves e a utilização de recurso em saúde, o que reforça a importância de uma terapia adicional disponível no SUS para profilaxia de longo prazo de AEH.

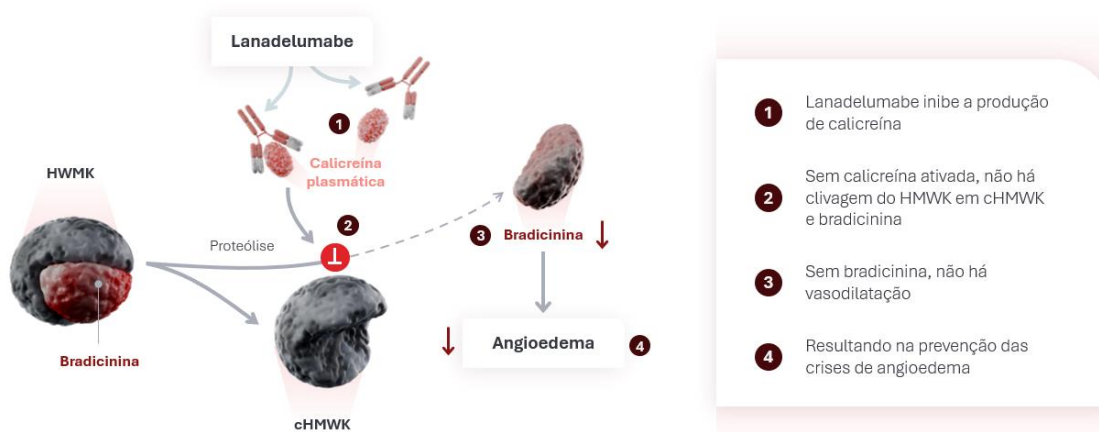
II. FICHA TÉCNICA LANADELUMABE

Lanadelumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que inibe a atividade proteolítica da caliceína plasmática ativa, atuando no sítio específico que está relacionado à produção de bradicinina (Figura 4). O medicamento foi aprovado pela Anvisa em outubro de 2019 para a indicação de prevenção de rotina de crises recorrentes de angioedema hereditário (AEH) em pacientes com 12 anos de idade ou mais (Tabela 2).

Tabela 7. Ficha com a descrição técnica de lanadelumabe

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Lanadelumabe
Nome comercial	Takhzyro®
Apresentação	1 seringa preenchida de 2 ml de solução injetável (300 mg/2ml).
Detentor do registro	Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Fabricante	Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Indicação aprovada na Anvisa	Lanadelumabe é indicado para a prevenção de rotina de crises recorrentes de angioedema hereditário (AEH) em pacientes com 12 anos de idade ou mais.
Indicação proposta	Profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 12 anos ou mais, com falha ou contraindicação a danazol, e com três ou mais crises/mês
Posologia e forma de administração - Bula	A dose inicial recomendada é de 300 mg a cada 2 semanas. Em pacientes em tratamento que estão estáveis, sem crises por mais de seis meses, pode-se considerar uma redução da dose para 300 mg a cada quatro semanas, especialmente em pacientes com baixo peso. A administração é subcutânea.
Patente	BR112016016916-6

Figura 4. Mecanismo de ação de lanadelumabe



III. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

Em 2023, a Takeda realizou de forma pioneira a redução do preço CMED de lanadelumabe em mais de 50%. Essa alteração, alinhada com os valores e prioridades da empresa, os quais são centrados no acesso formal dos pacientes, incidiu sobre o preço máximo a ser comercializado em todo o Brasil. Na ocasião, em vias de um processo de avaliação de tecnologias em saúde na Saúde Suplementar, lanadelumabe recebeu parecer favorável e foi incorporado ao rol da ANS em outubro de 2023 (26).

Agora, em razão dessa submissão à Conitec e entendendo a complexidade e as particularidades do Sistema Único de Saúde do Brasil, sugerimos que, se incorporado ao SUS, o preço final para venda e importação direta ao Ministério da Saúde seja de R\$ 22.436,22/seringa preenchida de 300mg/2mL.

Tabela 8. Preço de lanadelumabe para a submissão atual

Apresentação	Preço proposto pelo demandante ¹	Preço máximo de venda ao Governo (PMVG)² 0%	Preço praticado em compras públicas (BPS-SIASG)^{3 4}
1 seringa preenchida 2 ml de solução injetável (300 mg/2 ml)	R\$ 22.436,22	R\$ 35.535,81	R\$ 60.346,58

¹ Preço proposto praticado sem impostos por importação direta. ² Lista de preço de medicamentos – Preços fábrica e máximos de venda ao governo (16/04/2024) (27). ³ Banco de Preços em Saúde (BPS - SIAG - Sistema de Aquisições Governamentais (2024) (28) ⁴ Compras realizadas possivelmente antes da redução do preço lista/CMED em 2023.

IV. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

i. Revisão sistemática – metodologia

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (29) e pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaio Clínico Randomizado (ECR) (30) do Ministério da Saúde. A pergunta de pesquisa foi norteada pelos elementos descritos na Tabela 4 e as buscas eletrônicas se realizaram até 26/04/2024 nas bases de dados *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE. A construção das estratégias de busca incluiu descritores, palavras-chave e termos MeSH específicos para cada base de dados, e a mesma se encontra na íntegra no Anexo IA.

Tabela 9. Pergunta PICO revisão sistemática

População	Pacientes com angioedema hereditário tipo I/II com 12 anos de idade ou mais
Intervenção	Lanadelumabe
Comparadores	Placebo, cuidado padrão ou outros tratamentos de profilaxia a longo prazo (andrógenos)
Desfechos	1) Eficácia/efetividade: - Qualidade de vida (avaliada por meio de escala validada) - Crises de AEH - Crises moderadas ou graves de AEH - Crises de AEH com necessidade de tratamento agudo - Tempo livre de crise de AEH por mês 2) Segurança - Eventos adversos em geral - Eventos adversos graves mais frequentes relacionados ao tratamento - Eventos adversos mais frequentes relacionados ao tratamento - Descontinuação devido a eventos adversos
Tipos de estudo	Ensaio clínico randomizado, Estudos observacionais (com dados de mundo real)

Os estudos recuperados das bases de dados foram agrupados no software EndNote® para eliminar duplicatas. Em seguida, as referências foram adicionadas ao Rayyan® (31) para a

seleção dos estudos elegíveis para avaliação de título e resumo. Em seguida, os estudos foram analisados de acordo com os textos completos. Ambas as etapas foram revisadas por dois revisores independentes de consultoria externa e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. Adicionalmente, uma busca sistemática abrangente foi realizada por funcionários da Takeda para uma dupla checagem das evidências incluídas. Evidências adicionais (fora da PICO) de interesse para esse documento foram descritas brevemente no final da revisão sistemática.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada segundo as diretrizes do Ministério da Saúde (29,30). Os ECRs foram avaliados utilizando a ferramenta *Risk of Bias* versão 2.0 (RoB 2.0) (32) e para os estudos não randomizados foi utilizado o instrumento *Risk Of Bias in Non-Randomized Studies - Of Interventions* (ROBINS-I) (33). As diretrizes atuais do Ministério da Saúde não emitem recomendação para a avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais do tipo antes e depois; assim, para esses estudos foi utilizado o checklist desenvolvido pelo Instituto Joanna Briggs (34) para estudos de série de casos. Outros relatórios de ATS já utilizaram essa ferramenta para estudos observacionais não comparativos. Por fim, conforme recomendado pelas diretrizes do Ministério da Saúde (29,30), a classificação da certeza da evidência dos desfechos foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (35).

ii.Revisão sistemática – Resultados

Nas buscas em bases de dados eletrônicas foram encontradas 508 publicações. Após o envio para o software EndNote®, foram retiradas 92 duplicatas. Em seguida, 417 foram avaliadas quanto a títulos e resumos, de acordo com os critérios de elegibilidade. Destes, 38 foram para a fase de leitura completa, e 14 estudos foram incluídos, sendo quatro deles relacionados ao ensaio clínico HELP (dois pivotais + dois estudos de extensão) e outros dez estudos com dados de mundo real (Figura 5). A lista dos estudos excluídos após leitura do texto integral pode ser encontrada no Anexo IB.

O estudo HELP (NCT02586805) (36,37) foi um ECR de fase III, multicêntrico, duplo cego, de grupos paralelos, para determinar o perfil de eficácia e segurança do tratamento com lanadelumabe, comparado com o placebo, na prevenção de crises relacionadas a AEH. Para serem incluídos no estudo, os participantes atendiam aos seguintes critérios de inclusão: idade igual ou maior que 12 anos, diagnóstico confirmado de AEH tipo I ou II e taxa basal de ≥ 1 crise confirmada pelo investigador a cada quatro semanas. Os elegíveis foram randomizados 2:1 para receberem administração subcutânea de lanadelumabe ou placebo, respectivamente. O desfecho primário foi o número de crises de angioedema hereditário confirmadas pelo investigador durante o período de tratamento (consultar o Anexo IC para mais detalhes).

O estudo de extensão HELP OLE (38,39) analisou a eficácia e a segurança de longo prazo de lanadelumabe na prevenção de crises de AEH. Todos os pacientes migraram para o grupo tratado e foram acompanhados por 30 meses (Anexo IC). Ademais, os dez estudos observacionais selecionados de acordo com critérios de elegibilidade (40-49) incluem dados clínicos coletados rotineiramente (dados de mundo real) em diferentes contextos e países. A Tabela 5 apresenta o resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática, e a descrição completa pode ser encontrada no material suplementar (Anexo IC).

Figura 5. Fluxograma Prisma de elegibilidade e triagem dos estudos

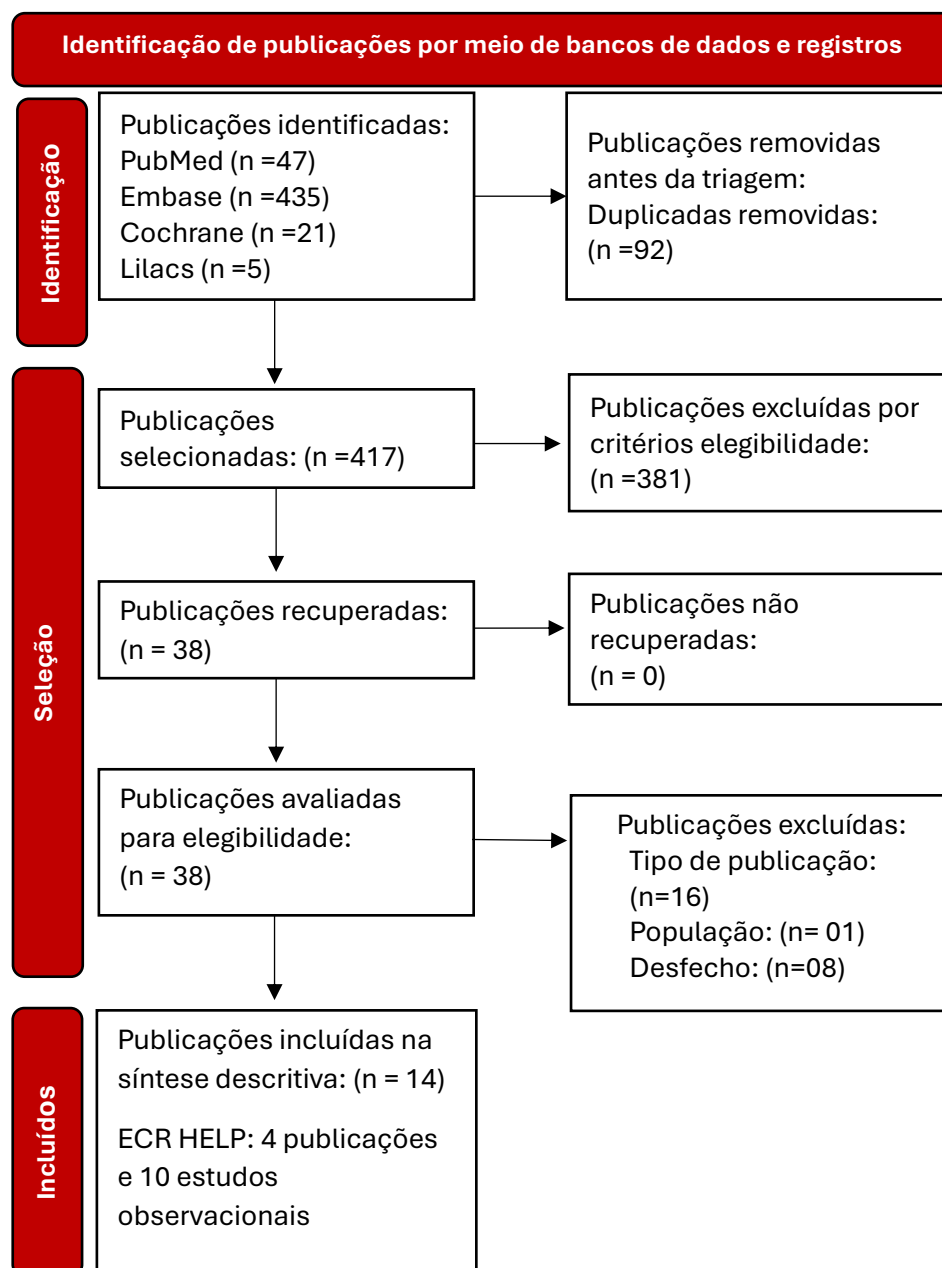


Tabela 10. Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Intervenção (n)	Compara dores (n)	Tempo de seguimento	Risco de viés
Banerji, A. et al. (2018) (36)	Ensaio clínico randomizado, fase 3 (HELP)	Pacientes de 12 anos ou mais com diagnóstico de AEH tipo I e II Uso prévio PLP 56% (70 de 126)	Lanadelumabe 150mg a cada 4 semanas (n = 28); 300mg a cada 4 semanas (n = 29); 300mg a cada 2 semanas (n = 27)	Placebo (n = 41)	13 meses, sendo 26 semanas (182 dias) de tratamento com lanadelumabe	Baixo ¹
Lumry, W.R. et al. (2021) (37)	Análise exploratória do ensaio clínico randomizado de fase 3 (HELP)	Pacientes de 12 anos ou mais com diagnóstico de AEH tipo I e II Uso prévio PLP 56% (70 de 126)	Lanadelumabe 150mg a cada 4 semanas (n = 28); 300mg a cada 4 semanas (n = 29); 300mg a cada 2 semanas (n = 27)	Placebo (n = 41)	13 meses, sendo 26 semanas (182 dias) de tratamento com lanadelumabe	Baixo ¹
Banerji, A. et al. (2022) (38)	Estudo de extensão do ensaio clínico HELP OLE	Pacientes de 12 anos ou mais com diagnóstico de AEH tipo I e II Uso prévio PLP 59% (126 de 212)	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas (n = 212)	Sem braço comparador	Média de tratamento com lanadelumabe de 29,6 (DP 8,2) meses	Grave ²
Lumry, W.R. et al. (2023) (39)	Estudo de extensão do ensaio clínico HELP OLE	Pacientes de 12 anos ou mais com diagnóstico de AEH tipo I e II Uso prévio PLP 59% (126 de 212)	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas (n = 212)	Sem braço comparador	Média de tratamento com lanadelumabe de 29,6 (DP 8,2) meses	Grave ²
Fain, O. et al. (2022) (40)	Estudo observacional do tipo antes e depois	Pacientes de 12 anos ou mais com diagnóstico de AEH tipo I e II Uso prévio PLP 94% (72 de 77)	Lanadelumabe 300mg a cada 2 semanas (n = 77)	Sem braço comparador	11 meses, sendo a média de 240 dias (DP: 53,7) de tratamento com lanadelumabe	Baixo ³
Buttgereit T. et al. (2021) (41)	Estudo observacional do tipo antes e depois	Pacientes diagnosticados com angioedema em função da deficiência C1-INH (HAE-C1-INH) e pacientes com angioedema adquirido Uso prévio PLP 32% (11 de 34)	Lanadelumabe 300mg a cada 2 semanas (n = 34)	Sem braço comparador	10 meses, sendo uma mediana de 29,9 semanas (3,3-65,3) de tratamento com lanadelumabe	Baixo ³
Iaboni et al. (2021) (42)	Estudo observacional do tipo antes e depois	Pacientes de 12 anos ou mais com diagnóstico de AEH tipo I e II	Lanadelumabe 300mg a cada 2 semanas (n = 12)	Sem braço comparador	18 meses de tratamento com landelumabe	Baixo ³

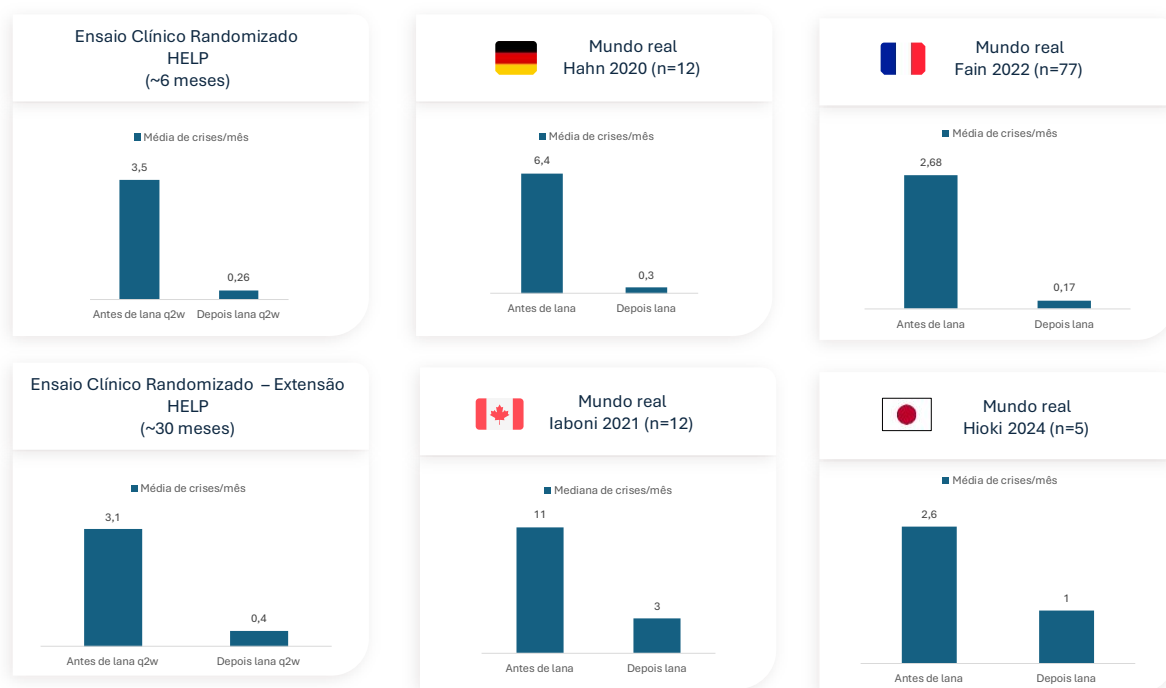
		Uso prévio PLP 83% (10 de 12)				
Hahn et al. (2020) (43)	Estudo observacional do tipo antes e depois	Pacientes de 18 anos ou mais com diagnóstico de AEH tipo I e II Uso prévio PLP 25% (3 de 12)	Lanadelumabe 300mg a cada 2 semanas (n = 12)	Sem braço comparador	12 meses, sendo 6 meses de tratamento com lanadelumabe	Baixo ³
Dorr et al. (2023) (44)	Estudo observacional do tipo antes e depois	Pacientes de 18 anos ou mais com diagnóstico de AEH tipo I e II Uso prévio PLP 90% (56 de 62)	Lanadelumabe 300mg a cada 2 semanas (n = 62)	Sem braço comparador	12 meses	Baixo ³
Bernardino et al. (2023) (45)	Estudo observacional do tipo antes e depois	Pacientes de 18 anos ou mais com diagnóstico de AEH tipo I e II Uso prévio PLP 100% (4 de 4)	Lanadelumabe 300mg a cada 2 semanas (n = 4)	Sem braço comparador	24 meses	Baixo ³
Martinez-Saguer et al. (2022) (46)	Estudo observacional do tipo antes e depois	Pacientes com diagnóstico de AEH com ao menos uma prescrição de lanadelumabe Não estava claro uso prévio PLP	Lanadelumabe (n = 106)	Sem braço comparador	12 meses	Baixo ³
Hioki et al. (2023) (47)	Estudo observacional do tipo antes e depois	Pacientes de 18 anos ou mais com diagnóstico de AEH tipo I e III Uso prévio PLP 100% (5 de 5)	Lanadelumabe 300mg a cada 2 semanas (n = 5)	Sem braço comparador	6 meses	Baixo ³
Abuzakouk et al. (2022) (48)	Estudo observacional do tipo antes e depois	Pacientes de 18 anos ou mais com diagnóstico de AEH tipo I e II Uso prévio PLP 100% (9 de 9)	Lanadelumabe 300mg a cada 2 semanas (n = 5) 300mg a cada 4 semanas (n = 4)	Sem braço comparador	9 meses	Baixo ³
Riedl et al. (2023) (49)	Estudo observacional do tipo antes e depois	Pacientes com diagnóstico de AEH com ao menos uma prescrição de lanadelumabe ou C1-INB SC Uso prévio PLP 70% (33 de 47)	Lanadelumabe 300mg a cada 2 semanas (n = 47)	Inibidor de C1 subcutâneo 60 UI/kg duas vezes por semana (n = 38)	12 meses	Baixo ³

AEH: Angioedema hereditário, C1-INB SC: inibidor de C1 subcutâneo. DP: desvio padrão. PLP: profilaxia de longo prazo. ¹Risco de viés avaliado com a ferramenta RoB 2 (32). ² Risco de viés avaliado com a ferramenta ROBINS-I (33). ³Risco de viés - Ferramenta desenvolvida pelo Instituto Joana Briggs (34) para estudos de série de casos. Ao final da análise, observou-se que os estudos não apresentaram comprometimento considerável da qualidade metodológica de acordo com os domínios avaliados pela ferramenta. Entretanto, cabe ressaltar que os estudos eram não comparativos e não fizeram controle para confundimento, o que pode reduzir a certeza dessas evidências.

Resumo dos desfechos principais

Todos os estudos incluídos, incluíam pacientes com AEH tipo I e II e pacientes em uso prévio de outra profilaxia de longo prazo em diferentes proporções, de 25% a 100% (Tabela 10). O uso prévio de danazol ou outro andrógeno atenuado foi reportado na coorte francesa de Fain em 11 pacientes (15%, 11 de 72 PLP) (40), no estudo britânico em 8 pacientes, (14%, 8 de 56 PLP) (44), na coorte portuguesa onde todos os 4 pacientes usavam andrógenos (45), no estudo dos Emirados 3 pacientes de 9 do total (48) e por fim, o estudo norte americano 9% usava andrógenos (3 de 33 PLP) (49). Os resultados do ECR HELP (36) demonstraram a superioridade do lanadelumabe na comparação com o placebo. Houve uma redução de grande magnitude de 87% no risco de crises de AEH (razão de taxas: 0,13; IC95% 0,07 a 0,24) (38). O estudo de extensão mostrou que em 33 meses a redução de crise persistia, com média de 87,4% (38). Os participantes do estudo HELP tinham no início do estudo uma média de 3,5 crises/mês e, ao final do estudo, em seis meses, a média era de 0,26 crise/mês (36) e em 30 meses a redução foi de 0,4 crise/mês (38). Esses dados são consistentes com os estudos observacionais que utilizaram dados clínicos coletados rotineiramente (dados de mundo real); por exemplo, o estudo francês que incluiu os pacientes tratados no programa de Acesso Gerenciado (n=77) mostrou que a média no início do acompanhamento era de 2,68 crises/mês e após o uso de lanadelumabe houve uma redução para 0,17 crise/mês (40) (Figura 6).

Figura 6: Redução média de crises nos estudos incluídos na revisão sistemática



Além disso, no ECR HELP houve uma redução de 83% (razão de taxas: 0,17; IC95% 0,08 a 0,33)

no risco de crises moderadas ou graves, na comparação com o grupo placebo (36). O estudo realizado no Reino Unido com 62 pacientes mostrou uma redução de 94,1% das crises graves em 12 meses (44) (Tabela 6). Em alguns estudos, nenhum paciente apresentou crises graves (43,48).

Os pacientes com lanadelumabe no ECR apresentaram 7,2 vezes de resposta clinicamente importante no escore total de qualidade de vida, na comparação com o placebo (OR: 7,20 [IC% 2,22 a 23,37]) (37). Os estudos de mundo real também demonstraram melhor qualidade de vida dos pacientes tratados com lanadelumabe (40,41,43,47) (Tabela 6).

Tabela 6. Resumo dos principais resultados dos desfechos dos estudos incluídos na revisão sistemática

Desfechos	Ensaio Clínico Randomizado HELP (48) 26 semanas	Extensão HELP OLE (50) 30 meses (~117 semanas)	Estudos de mundo real
Qualidade de vida (Redução média no escore AE-QoL)	Lana 300 mg Q2W: -21,29 (IC95% -28,21 a -14,37) Lana 300 mg Q4W: -17,38 (IC 95% -24,17 a -10,58)	Lana 300 mg Q2W: -19,5 (DP 21,3) (comparação com a linha de base)	Hahn 2020 - Diferença 57,4% (DP 18,75%), $p < 0,0001$. Buttgereit 2021 - Diferença média: -32 (95% CI, 22,6-41,4), $p < 0,001$. Antes de lana 45,8 > Após lana 13,8. Fain 2022 - Antes de lana 36,8 (DP 24,8) > Após lana 17,9 (DP 18,3). $p=0,0036$. 64,5% alcançaram diferença clinicamente importante no sexto mês. Hioki 2024 - Antes de lana 35,5 > Após lana 26,9.
Crises de angioedema (Diferença da média da taxa por mês) (Razão de taxas) percentual	Lana 300 mg Q2W: -1,71 (IC 95%: -2,09 a -1,33) Lana 300 mg Q4W: -1,44 (IC 95%: -1,84 a -1,04) (comparado ao placebo) Lana 300mg Q2W: 0,13 (IC 95% 0,07 a 0,24) - 87% de redução. Lana 300mg Q4W: 0,27 (0,18 a 0,41) - 73% de redução.	Lana 300 mg Q2W: -2,80/mês ou -87,4% (comparação com a linha de base)	Hahn 2020 - Antes de lana 6,4 > Após lana 0,3/ mês. laboni 2021 - Antes de lana 11 > Após lana 3/mês (taxa de redução: 72%). Fain 2022 - Antes de lana 2,68(DP 2,54) > Após lana 0,17(DP 0,70)/mês. Abuzakouk 2022 - Antes de lana 5,9 > Depois de lana 0 a 1,26, $p=0,007$ Bernardino 2023 - 94,75% redução média de crises. Hioki 2024 - Antes de 2,6 > Após lana 1,0/mês.
Crises moderadas ou graves de angioedema (Diferença da média da taxa por mês)	Lana 300 mg Q2W: -1,01 (IC 95%-1,32 a -0,71) - $p<0,001$ Lana 300 mg Q4W: -0,89 (IC 95%-1,20 a -0,58) - $p<0,001$ (comparado ao placebo)	Lana 300 mg Q2W: Total: -1,82 ou -84,3% (comparação com a linha de base)	Hahn 2020 - Nenhum episódio grave reportado (média antes de lanadelumabe ~3/mês), $p = 0,0001$. Abuzakouk 2022 - Nenhum episódio grave no período. Dorr 2023 - Lana 300 mg 2s e 4s: Redução de 92,1% e 94,1% em 6 e 12 meses. Antes de lana 4,44 $\pm$ 4,08 > Após lana 0,26 $\pm$ 0,73)

(Razão de taxas) percentual.	Lana 300mg Q2W: 0,17 (IC 95% 0,08 a 0,33) – 83% de redução. Lana 300 mg Q4W: 0,27 (IC 95% 0,16 a 0,46) - 73% de redução.		
Crises com necessidade de tratamento agudo	Lana 300 mg Q2W: -1,43 (IC95% -1,78 a -1,07) p<0,001 Lana 300 mg Q4W: -1,21 (-1,58 a -0,85) p<0,001	Lana 300 mg Q2W: -2,84 ou -93,5% (comparação com a linha de base)	Martinez-Saguer 2023 – Número de prescrições de medicamento para crise - Antes de lana = 3462 > Após lana =332 Redução de 90% comparado à linha de base. Riedl 2023 – Média/mês antes de lana 9,8 (DP 5,2) > Após lana 3,7 (DP 1,5).
Tempo livre de crise por mês	Lana 300 mg Q2W: 26,9 meses (DP 1,3) – P <0,001 Lana 300 Q4W: 27,3 meses (DP 1,3) – P <0,001 Placebo: 22,6 meses (DP 4,4)	Lana 300 mg Q2W: Total: 27,3 dias (DP 1,7)	NA
Eventos adversos em geral	Lana 300 mg Q2W: 3,7% Lana 300 mg Q4W: 10,3% Placebo: 0%	NA	NA
Eventos adversos mais frequentes relacionados ao tratamento	Lana 300 mg Q2W: 70,4% Lana 300 mg Q4W: 48,3% Placebo: 34,1%	NA	Dorr 2023 – 2% dor no local da aplicação (98% nenhum EA) Buttgereit 2021 – 13% (4 de 30) sensação desagradável ou dor no local da aplicação. 80% (24 de 30) não tiveram eventos adversos. Fain 2022 – Mais frequente dor de cabeça (7,3%) e dor no local da aplicação (6,3%).
Descontinuação do medicamento devido a eventos adversos	Lana 300 mg Q2W: 0% Lana 300 mg Q4W 3,4% Placebo: 2,4%	Lana 300 mg Q2W: 2,8% total	Fain 2022 - 3,9% (3 de 77).

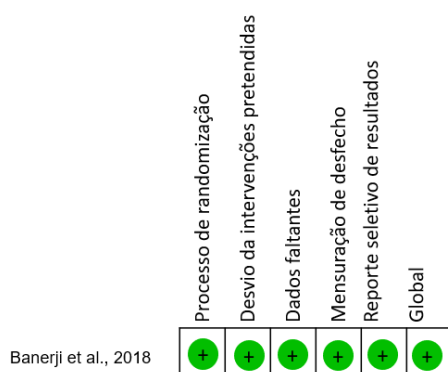
Legenda: Q2W: aplicação a cada 2 semanas, Q4W: aplicação a cada 4 semanas, AE-QoL – angioedema hereditário qualidade de vida (ferramenta específica de qualidade de vida), DP: Desvio Padrão, EA: Evento adverso, IC: Intervalo de confiança.

Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação do risco de viés do ECR HELP foi realizada com a ferramenta *Risk of Bias 2.0* (32) e o estudo apresentou baixo risco de viés. Os dados do protocolo do estudo HELP (36) se encontram no Material Suplementar I da publicação do JAMA, onde há informações específicas

sobre a forma como foi realizada a randomização “*Interactive Web-based Randomization System*” [“4.3 *Method of Assigning Subjects to Treatment Regimens*”] e sigilo de sequência de alocação [tópico “4.4. *Blinding*” – PDF pág. 558]. Além disso, todos os resultados foram reportados conforme o protocolo pré-especificado (NCT02586805), incluindo os dados de qualidade de vida da publicação conduzida por Lumry (2021) e colaboradores (37). Ademais, destacamos que a avaliação do risco de viés realizado pela revisão sistemática da Cochrane conduzida por Beard (2022) (50) demonstrou que o estudo HELP apresenta um baixo risco de viés em todos os domínios avaliados pela ferramenta RoB 2.0.

Figura 7. Risco de viés do ensaio clínico randomizado HELP, de acordo com a ferramenta Risk of Bias 2.0



O estudo HELP OLE é classificado como uma extensão do ensaio clínico HELP, na qual os resultados dos pacientes foram coletados antes do início da terapia e após a utilização de lanadelumabe (38). Desse modo, decidiu-se utilizar a ferramenta ROBINS-I para estudos não randomizados para avaliar o risco de viés do estudo (33). O domínio associado ao viés de confundimento foi classificado como grave, devido à ausência de controle de variáveis confundidoras, e dessa forma o estudo ficou classificado como risco de viés grave.

Para os estudos observacionais incluídos, utilizou-se a ferramenta desenvolvida pelo Instituto Joanna Briggs para estudos de série de casos (34) como alternativa, já que atualmente não existe uma ferramenta disponível para avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais do tipo “antes e depois”, não comparativos. Ao final da análise, observou-se que os estudos não apresentaram comprometimento considerável da qualidade metodológica de acordo com os domínios avaliados pela ferramenta. Entretanto, todos os estudos eram observacionais e não comparativos, o que pode comprometer a certeza da evidência quando se considera esse desenho de estudo, sobretudo pela ausência de controle de confundimento.

Avaliação da certeza da evidência

Para a avaliação da certeza da evidência, optamos por fazer a classificação usando os dados dos ECR disponíveis. Os desfechos de eficácia e segurança dos ECR HELP demonstraram alta certeza da evidência. Destaca-se a grande magnitude de efeito obtidos para os desfechos razão da taxa média de crises, razão da taxa média de crises que requerem tratamento agudo, razão da taxa média de crises moderadas ou graves e qualidade de vida (Tabela).

Tabela 7. Classificação da certeza da evidência pelo GRADE

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Crises de angioedema									
I	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Lana 300 mg 2s vs placebo 0,13 (IC 95%, 0,07-0,24) - p<0,001	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Crises moderadas ou graves									
I	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Lana 300 mg 2s vs placebo 0,17 (IC 95%, 0,08 a 0,33) - p<0,001	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Qualidade de vida - Pacientes que alcançaram diferença clinicamente importante no escore total de qualidade de vida (AE-QoL)									
I	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Lana 300 mg 2s 81% - OR (vs placebo): 7,20 (IC95% 2,22-23,37)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Qualidade de vida – Redução média do escore total de qualidade de vida (AE-QoI)									

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
I	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Lana 300 mg 2s -21,29 (IC95% -28,21- -14.37)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Tempo médio livre de crise em meses – dias									
I	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Lana 300 mg 2s 26,9 (DP 1,3) Lana 300 4s 27,3 (DP 1,3)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Crises que requerem tratamento agudo									
I	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Lana 300 mg 2s vs placebo 0,13 (IC 95%, 0,07-0,25) - p<0,001	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Segurança - Proporção (%) de descontinuação do medicamento devido a eventos adversos									
I	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Estudo HELP: 0% Lana 300 mg 2s vs 2,4% placebo	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança - Proporção (%) de eventos adversos graves									
I	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Estudo HELP 3,7% Lana 300 mg 2s vs 0% placebo	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Evidência adicional – Revisão sistemática Cochrane

Beard e colaboradores lideraram uma revisão sistemática da Cochrane com o intuito de avaliar as intervenções para a prevenção de longo prazo de crises de AEH (50). As intervenções consideradas incluíam avoralstate, berotralstate, CI-INH subcutâneo, CI-INH derivado de plasma, CI-INH nanofiltração, CI-INH humano recombinante, danazol e lanadelumabe.

Foram identificados 15 estudos (912 participantes) que atenderam aos critérios de inclusão. Todos os medicamentos, exceto o avoralstate, reduziram o número de crises de AEH na comparação com o placebo. Para as crises graves que ocorreram apesar do tratamento profilático, as formas intravenosas e subcutâneas de CI-INH e lanadelumabe reduziram a gravidade das crises. Para a qualidade de vida, avoralstate, berotralstate, CI-INH (todas as formas) e lanadelumabe aumentaram a qualidade de vida em comparação com o placebo; não houve dados para o danazol. Quatro estudos relataram mudanças na incapacidade durante o tratamento com CI-INH, berotralstate e lanadelumabe versus placebo; todos os três medicamentos reduziram a incapacidade em comparação com o placebo, com o lanadelumabe apresentando maior mudança média na incapacidade (–1,38; IC 95% -1,94 a -0,82) do que CI-INH nanofiltrado (–0,84; IC 95% -1,57 a –0,12) e berotralstate (–1,38; IC 95% -1,94 a –0,82). Eventos adversos, incluindo eventos adversos graves, não ocorreram em uma taxa maior do que com o placebo.

Na avaliação da qualidade metodológica dessa revisão sistemática foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2 (51). Ao final da avaliação, o estudo, conduzido de acordo com as diretrizes da Cochrane, referência internacional para o desenvolvimento de revisões sistemáticas, foi classificado como de qualidade metodológica alta.

Evidência adicional – Estudos em andamento com resultados preliminares

O EMPOWER (NCT 03845400) é um estudo de fase 4, observacional, de lanadelumabe em pacientes com AEH tipo I e II no Canadá e nos EUA. A análise interina de 24 meses mostrou dados de efetividade e segurança de 102 pacientes (15 novos e 87 usuários prevalentes). Os usuários prevalentes de lanadelumabe mantiveram baixa taxa de crises (0,16 crise/mês). Esses dados mostram a melhora na qualidade de vida: em dez novos usuários de lanadelumabe com idade ≥ 18 anos, a pontuação total média (DP) do *Angioedema Quality of Life Score* diminuiu de 42,2 (20,1), para 21,3 (1,0), no mês 24 (52).

O ENABLE (NCT04130191) é um estudo prospectivo de fase 4, multicêntrico, que avalia a eficácia a longo prazo do lanadelumabe na prática clínica de mundo real e recrutou pacientes com angioedema hereditário tipo I e II na Áustria, Alemanha, Israel, Itália, Kuwait, Espanha e Suíça. No total 109 pacientes estão em seguimento mediano de 423 dias (IQR 254–617). As medicações mais utilizadas para profilaxia de longo prazo foram o CI-INB derivado do plasma intravenoso (13,6%) seguido dos andrógenos (4,9%). A taxa estimada de crises de angioedema hereditário diminuiu de uma média (IC 95%) de 4,06 (3,47–4,74) crises/mês para 0,48 (0,37–0,63) crise/mês com o tratamento com lanadelumabe (redução de 88%; RR 0,12; IC 95% 0,09–0,16). A taxa de crises foi reduzida para 0,74 (0,57–0,96) ataque por mês (redução de 82%; IRR 0,18; IC 95% 0,14–0,24) durante o período inicial e para 0,31 (0,22–0,44) ataque por mês (redução de 92%; IRR 0,08; IC 95% 0,06–0,11) durante o estado estável do tratamento (*steady state*) com lanadelumabe. Para os desfechos de segurança, 94% dos eventos adversos foram leves ou moderados (53).

iii. Discussão

A revisão sistemática incluiu o ECR pivotal (estudo HELP), sua extensão com desfechos a longo prazo e dez estudos observacionais que utilizaram dados clínicos coletados rotineiramente (dados de mundo real) em diferentes países. Os resultados do ECR HELP demonstraram uma redução de grande magnitude, de 87%, no risco de crises de AEH (desfecho com alta certeza da evidência). Esses resultados são consistentes com os dados de longo prazo e com outros estudos de mundo real publicados e nas evidências adicionais de estudos prospectivos em andamento.

Na população dos estudos incluídos, naqueles que descreviam o uso prévio de profilaxia de longo prazo, em sua maioria os pacientes utilizavam inibidores de CI esterase (intravenoso ou subcutâneo). No estudo ENABLE, por exemplo, apenas 5% dos pacientes tinham uso prévio

de andrógenos atenuados (53). No ECR HELP, apenas quatro pacientes faziam uso de terapias orais (danazol ou antifibrinolíticos) (36), nos estudos de mundo real o uso prévio de danazol variou, foi reportado em 15% dos pacientes da coorte francesa (44) e em 100% dos casos no estudo português (45). Internacionalmente, inibidor de CI esterase e lanadelumabe são as opções mais utilizadas, conforme recomendam as diretrizes médicas, sendo danazol descrito como segunda linha de tratamento (10,19-21). Dessa forma, em países de alta e média renda, dos quais provêm a maioria das evidências incluídas, há um grande desuso do tratamento com danazol. Além disso, não há mecanismos descritos de resistência, que levariam a inferência que a eficácia/efetividade do uso de lanadelumabe seria diferente na falha ao inibidor de CI (ou outra terapia profilática), comparada com o danazol.

De acordo com o sistema GRADE, é considerado um evento de grande magnitude aquele com risco relativo $> 2,0$ ou $< 0,5$ e muito grande magnitude, risco relativo > 5 ou $< 0,2$ (35). Sendo assim, tanto na dose de 300mg a cada 2 semanas (Q2W) quanto na dose mensal (Q4W), foi notada uma redução de grande magnitude, na comparação com o placebo, para desfechos clinicamente relevantes para o paciente, como redução de crises gerais e moderadas/graves (36).

O evento adverso mais comumente observado em lanadelumabe (52,4%) foram as reações no local de injeção, incluindo dor, eritema e hematoma. O perfil de segurança no longo prazo foi semelhante e não houve aumento de eventos graves nos estudos.

Lanadelumabe na profilaxia de longo prazo de AEH mostrou bom perfil de segurança e maior efetividade comparado com o placebo, com grande magnitude de efeito para os desfechos de importância para o paciente. Além disso, esses dados foram consistentes no longo prazo e nos estudos com dados de mundo real.

V. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

O objetivo desta seção é apresentar uma análise de custo-efetividade (ACE) para lanadelumabe em profilaxia de longo prazo em pacientes com AEH que falharam a profilaxia atualmente disponível no Sistema Único de Saúde (danazol) e que têm três ou mais crises por mês. A ACE descrita a seguir foi conduzida por meio de modelo econômico estruturado em Microsoft Excel® e seguiu as Diretrizes de Avaliação Econômica Brasileiras do Ministério da Saúde (54). Para construir esse modelo, utilizamos como base o Relatório Técnico de Recomendação da Conitec nº 862 de 2023, que avaliou o inibidor da CI esterase derivado de plasma via subcutânea para profilaxia de crises de angioedema hereditário (55), e os relatórios da agência norte-americana independente *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) (56,57). Os principais parâmetros e resultados para o modelo de avaliação econômica estão resumidos na Tabela 8, e uma versão mais detalhada da metodologia se encontra no Anexo 2 do Material Suplementar.

Tabela 8. Resumo das principais premissas e resultados da avaliação de custo-efetividade de lanadelumabe

Componente	Descrição
População	Pacientes com AEH tipo I/II com falha ou contraindicação a danazol e com três ou mais crises/mês
Intervenção	Profilaxia com lanadelumabe
Comparador	Sem profilaxia (melhor cuidado de suporte)
Tipo de avaliação econômica	Análise de custo-efetividade
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS).
Horizonte temporal	56 anos (expectativa de vida do brasileiro (58) subtraída a idade de diagnóstico (5))
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos clínicos (54)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) Número de crises Anos sem crise (livre de crise)
Modelo escolhido	Markov com dois estados de saúde: morto e vivo com AEH (período sem crise e período em crise)

Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade univariada e probabilística
Principais fontes de dados	Eficácia/efetividade - Os parâmetros de eficácia e segurança de lanadelumabe foram extraídos do ECR HELP (36). Uma regressão de Poisson foi realizada a partir dos dados individuais do ECR HELP (36) para estimar o número médio de crises por ciclo, considerando que os pacientes teriam no mínimo 3 crises/mês na linha de base. - A gravidade das crises foi utilizada para informar tanto a utilidade de pacientes como o custo derivado do episódio agudo, com percentuais informados segundo os reportados no ECR HELP (36) e utilidades segundo Nordenfelt et al. (2014) (59). Custos - Os custos por gravidade de crises foram valorados com base nas premissas usadas pela Conitec (2023) (55). - Dados obtidos via SIGTAP em reais (BRL,R\$): custos médicos/hospitalares, conforme gravidade da crise + tratamento medicamentoso sob demanda + administração + eventos adversos.
Resultados caso base	- A profilaxia com lanadelumabe resultou em ganhos de 3,05 AVAQ (com desconto) e de 8,55 AVAQ (sem desconto) em relação à não profilaxia. - Em relação a crises evitadas, a profilaxia com lanadelumabe proporcionou uma redução de cerca de 1.196 crises ao longo do horizonte de tempo da análise, reduzindo em cerca de 75,4% este número. - Calculando-se o tempo em crise, a profilaxia com lanadelumabe proporcionou uma redução de 80,4% deste tempo, poupando aproximadamente 20 anos de crises (7.256 dias) que seriam efetivados ao longo do horizonte de tempo, na ausência da profilaxia. - A RCEI vs a conduta sem profilaxia foi de R\$ 1,040M/ por AVAQ, R\$ 2.650 por crise evitada e R\$ 159.647 por ano de vida sem crises.

Legenda: SUS, Sistema Único de Saúde; AVAQ, anos de vida ajustados por qualidade; Q2W, uma administração a cada duas semanas; Q4W, uma administração a cada quatro semanas; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

i.Pressupostos

Uma análise sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil foi realizada considerando um horizonte temporal de 56 anos (expectativa de vida do brasileiro [77 anos] (58) subtraída a idade média de diagnóstico de AEH [21 anos] (5). O comparador foi a conduta sem profilaxia, uma vez que o paciente que falha ao danazol não tem alternativas terapêuticas no SUS.

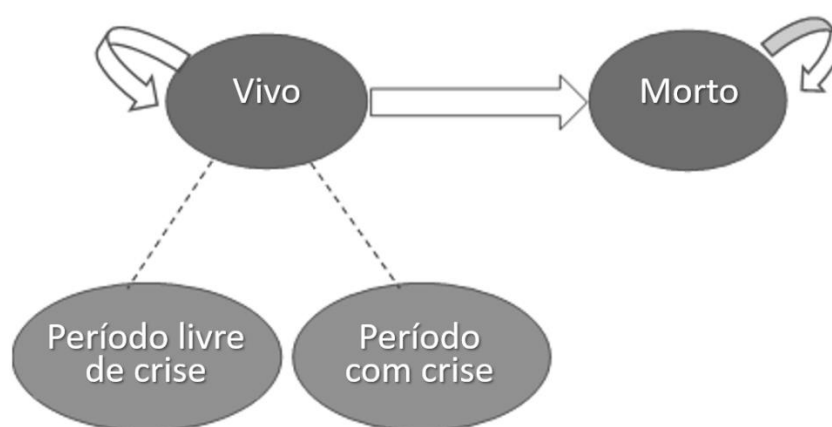
Os desfechos de efetividade considerados foram: ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ), anos sem crise de AEH e número de crises. O AVAQ é o desfecho de utilidade de escolha da Conitec; entretanto, para doenças como o AEH que incorrem em quadros agudos em que a utilidade é impactada somente no momento da crise, esse desfecho pode não ser o preferível. Apesar da utilidade se aproximar de zero em quadros graves como asfixia por crise laríngea, ou dor intensa de crises abdominais, o quadro é transitório. Assim, desfechos alternativos como crises evitadas, apresentados no Relatório Técnico Conitec do Inibidor da CI esterase derivado de plasma via subcutânea para profilaxia de crises de AEH (2023), são esperados nesse caso e foram utilizados em avaliações anteriores dessa mesma doença (55). Com o intuito de extrapolar os dados para um horizonte de tempo maior, com grande impacto na qualidade de vida, foi apresentado, além do desfecho de “Crises evitadas”, o desfecho alternativo de “Anos livre de crise” ou “Anos sem Crise”, que entendemos estar diretamente relacionado à qualidade de vida desses pacientes.

O modelo foi baseado no ensaio clínico randomizado HELP, que compara a intervenção (lanadelumabe) e o comparador (sem profilaxia/placebo), sendo a fonte para os parâmetros de eficácia, segurança, descontinuação e os dados utilizados para estimar o número médio de crises através de uma regressão de Poisson (Anexo 2). Nas análises, foi considerado um risco de crise na linha de base de três crises/mês, dada a característica da população submetida.

Para a simulação do curso clínico, considerou-se um modelo de Markov com dois estados de saúde, “vivo com AEH” e “morto”, nos quais os pacientes podem transitar em cada ciclo, com duração de 28 dias cada um. O estado “vivo com AEH” ainda se subdivide entre período sem crise e período com crise, no qual são atribuídos os custos e os respectivos parâmetros clínicos associados ao tratamento agudo das crises (Figura 8). A probabilidade de ocorrência de crises foi calculada a partir dos desfechos clínicos da intervenção e comparadores. A transição entre o estado “vivo com AEH” e “morte” foi calculada a partir da mortalidade geral da população brasileira, ajustada para o risco específico para crises laríngeas. A duração média assumida de cada crise foi utilizada para estimar o tempo que os pacientes passariam vivenciando

uma crise ou ficando livres de crises em cada ciclo. As crises poderiam ser categorizadas como leves, moderadas ou graves, tendo seus respectivos impactos nos desfechos de custo e efetividade. Um modelo semelhante foi utilizado em análises independentes da Conitec (2023) (55) e do ICER (2021) (56,57) e esse foi o modelo aceito na submissão por outras agências de ATS no mundo.

Figura 8. Estrutura do Modelo de Markov



A gravidade das crises, classificadas como leves, moderadas ou graves (graves laríngeas ou não laríngeas), foi utilizada no modelo para orientar a utilidade nos estados de saúde e estimar o custo necessário para o seu manejo (55). A proporção da gravidade das crises utilizadas no caso base do modelo foram estimadas a partir de um estudo reportado por Banerji et al (36) (Tabela 9).

Tabela 9. Distribuição de gravidade da crise no estudo de Banerji et al (2018)

Características dos pacientes com AEH	Lanadelumabe 300mg Q4W	Lanadelumabe 300mg Q2W	Sem profilaxia
Crises leves	30%	20%	3%
Crises moderadas	50%	67%	63%
Crises graves	20%	13%	35%
Laríngeas	90,0%	85,0%	94,3%
Não laríngeas	10,0%	15,0%	5,7%

A duração média das crises foi baseada no artigo do registro brasileiro de AEH publicado por Grumach et al. (2013) (5), que reportou que os episódios de crise duraram cerca de três a cinco dias em 59,8% dos casos, sendo considerada para fins de análise a média de quatro dias

por crise para pacientes em profilaxia (5). Para pacientes que não estão em tratamento profilático foi considerada uma duração de cinco dias (um dia a mais do que nos pacientes em profilaxia) por crise, segundo trabalho conduzido por Federici et al. (2018) (60), que observou que pacientes submetidos a profilaxia apresentavam tempo de crises menores em relação àqueles sem uso de profilaxia.

O preço proposto para o lanadelumabe foi de R\$ 22.436,22, considerando a prática de importação direta sem impostos, conforme outros contratos da Takeda com o Ministério da Saúde.

Conforme indicado em bula, o caso base do modelo considerou duas posologias, uma aplicação a cada duas semanas (Q2W) e uma aplicação a cada quatro semanas (Q4W), e a distribuição da utilização dessas posologias foi baseada na indicada em bula e extrapolada a partir de dados do estudo HELP (36) (Tabela 10).

Tabela 10. Ajuste dos percentuais das posologias Q2W e Q4W com base 100%

Posologias	Percentuais ajustados	
	Início do tratamento	12 meses
Lanadelumabe 300mg Q2W, %	50%	13%
Lanadelumabe 300mg Q4W, %	50%	87%

Legenda: Q2W, a cada duas semanas; Q4W, a cada quatro semanas.

Na ausência de taxas de mortalidade publicadas, na perspectiva brasileira, específicas para AEH, foi assumido que a taxa de mortalidade seria semelhante à da população geral, conforme publicado pelo IBGE (58). Foram identificados estudos que destacam o risco de mortalidade relacionado ao desenvolvimento de crises laríngeas; para a estimativa de mortalidade por esse tipo de crise foi considerado um estudo de coorte realizado na Alemanha que relatou uma razão de 7 casos de asfixia para 6.186 pacientes sintomáticos, equivalente a uma probabilidade mensal de asfixia de aproximadamente 0,0094%. Como esse estudo investigou pacientes com opções limitadas ou sem tratamento profilático, esse risco de morte foi aplicado apenas para o braço sem profilaxia. Para o braço lanadelumabe, esse parâmetro foi reduzido considerando-se razões de taxa de ocorrência de crise em relação ao placebo, reportadas no estudo HELP (36), considerando assim uma taxa de 0,0017%.

Os custos diretos considerados no modelo incluem administração da profilaxia e custo relacionados ao tratamento de crises (médicos/hospitalares + tratamento medicamentoso), conforme relatório da Conitec para inibidor de CI SC (Tabela 11). Para o tratamento sob demanda das crises foram consideradas a utilização de icatibanto e inibidores de CI endovenoso

(50% cada) e os preços propostos para incorporação disponíveis no relatório da Conitec para cada uma das tecnologias (17,18).

Tabela 11. Custeio de crises por gravidade em pacientes

Legenda: SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde

Recurso médico, ambulatorial ou hospitalar	Uso do recurso (%)	Custo SIGTAP	Referência
Crise leve			
Consulta médica	100%	R\$ 11,00	Conitec 2023 – CI SC (55)
Crise moderada			
Consulta média	100%	R\$ 11,00	Conitec 2023 – CI SC (55)
Internação em enfermaria por aparelho digestivo	50%	R\$ 173,58	Conitec 2023 – CI SC (55)
Internação em enfermaria por aparelho respiratório	50%	R\$ 240,44	Conitec 2023 – CI SC (55)
Crise grave (não laríngea)			
Consulta média	100%	R\$ 11,00	Conitec 2023 – CI SC (55)
Internação em enfermaria por aparelho digestivo	100%	R\$ 347,15	Conitec 2023 – CI SC (55)
Internação em enfermaria por aparelho respiratório	-	-	Conitec 2023 – CI SC (55)
UTI sem suporte respiratório	100%	R\$ 600	Conitec 2023 – CI SC (55)
Crise grave (laríngea)			
Consulta média	100%	R\$ 11,00	Conitec 2023 – CI SC (55)
Internação em enfermaria por aparelho digestivo	-	-	Conitec 2023 – CI SC (55)
Internação em enfermaria por aparelho respiratório	100%	R\$ 480	Conitec 2023 – CI SC (55)
UTI sem suporte respiratório	-	-	Conitec 2023 – CI SC (55)
Traqueostomia + ventilação mecânica	17%	R\$ 1.427,41	ICER 2021 (56)
Intubação orotraqueal + ventilação mecânica	6,5%	R\$ 495,69	ICER 2021 (56)

Análise de sensibilidade

As incertezas do modelo foram analisadas por meio de análise de sensibilidade determinística univariada, representada por diagrama de tornado. Os valores mínimos e máximos definidos para as variáveis empregadas na análise, a fim de verificar quais delas influenciam a razão de custo-efetividade incremental e do custo por ano sem crise do cenário base, estão descritos no final do Anexo 2. Foi considerada uma variação de +/- 20% para as variáveis incluídas na análise, exceto naquelas com medida de dispersão descritas na literatura. Além disso, também foi realizada análise de sensibilidade probabilística, por meio de simulação de Monte Carlo de segunda ordem, e 1.000 iterações foram simuladas.

Análise de cenário

Na análise de cenários, simulamos uma abordagem em que os dados de eficácia utilizavam a média de crises por mês do ECR HELP obtida para o braço tratado com lanadelumabe na dose Q2W (0,26 crises por mês) e Q4W (0,53 crises por mês) (Banerji 2018 (36)). Nessa análise, foi considerado que o grupo comparador apresentaria a quantidade de crises da população submetida, três por mês.

ii. Resultados

O lanadelumabe, comparado com o tratamento sem profilaxia, apresentou um custo incremental de R\$ 3.171.559 para um ganho de 3,05 AVAQ e 1.197 crises evitadas (redução de 75%), representando aproximadamente 20 anos de Crises Evitadas, resultando em um RCEI de R\$ 1.040.253 por AVAQ e um custo por Ano Sem Crise de R\$ 159.647,47 (Tabela 2).

Tabela 12. Resultados da avaliação econômica em saúde no caso base

Tecnologias	Custo total (R\$)	Nº de crises	Anos em crise	AVAQ total	RCEI (R\$/crise evitada)	RCEI (R\$/anos sem crise)	RCEI (R\$/AVAQ)
Sem profilaxia	3.197.179	1.587	25	11,09	-	-	-
Lanadelumabe	6.368.739	390	5	14,14	R\$ 2.650/ Crise Evitada	R\$ 159.647/ Anos Sem Crise	R\$1.040.253 / AVAQ
Incremental	3.171.559	1.197	20	3,05			

A análise de sensibilidade univariada de lanadelumabe versus a conduta sem profilaxia apresentou RCEIs de R\$ 671.197 até R\$ 1.409.309 por AVAQ ganho (maior efetividade e maior custo) e custo por ano sem crise de R\$ 103.008 até R\$ 216.286. Os dois parâmetros que mais influenciaram os resultados para ambas as análises foram os custos de aquisição de lanadelumabe e a média de duração de crises para a conduta sem profilaxia. O primeiro parâmetro, por ser o preço do medicamento, afeta diretamente o custo do tratamento profilático com lanadelumabe, e o segundo afeta a duração das crises, que influenciam a quantidade de procedimentos sob demanda. Já para a análise considerando o RCEI/AVAQ, o terceiro e quarto parâmetro mais sensíveis são relacionados à gravidade das crises, enquanto para o RCEI/Ano Sem Crise, está relacionado ao custo do tratamento para as crises (Figuras 9 e 10).

Na análise de cenário apresentada na Tabela 13 com dados da razão de taxas de crises do ECR de Banerji 2018 (36), o RCEI por AVAQ foi de R\$ 736.698 e por Ano Sem Crise foi de R\$ 110.110.

Tabela 13. Resultados da avaliação econômica em saúde na análise de cenário.

Tecnologias	Custo total (R\$)	Número de crises	Anos sem crise	AVA Q Total	RCEI (R\$/crise evitada)	RCEI (R\$/anos sem crise)	RCEI (R\$/AVAQ)
Sem profilaxia	3.858.349	1.924	30	10,42	-	-	-
Lanadelumabe	6.518.039	469	6	14,03	R\$ 1.827/ Crise Evitada	R\$ 110.110 / Anos Sem Crise	R\$736.698/ AVAQ
Incremental	2.659.689	1.455	24	3,61			

Figura 9. Análise de sensibilidade univariada de lanadelumabe versus sem profilaxia para RCEI/AVAQ

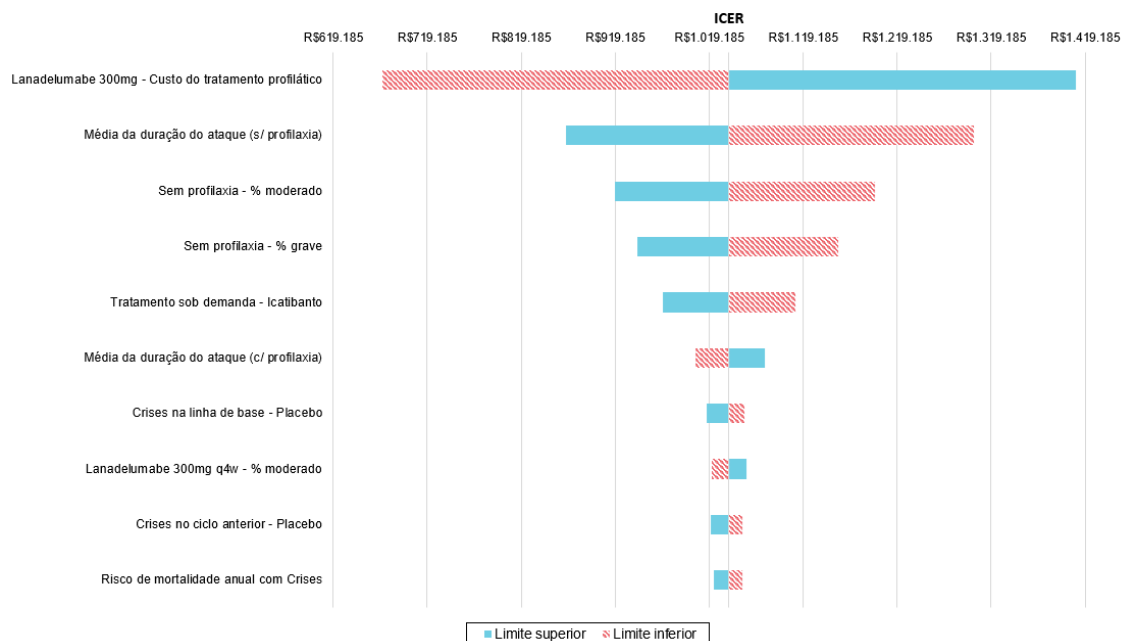
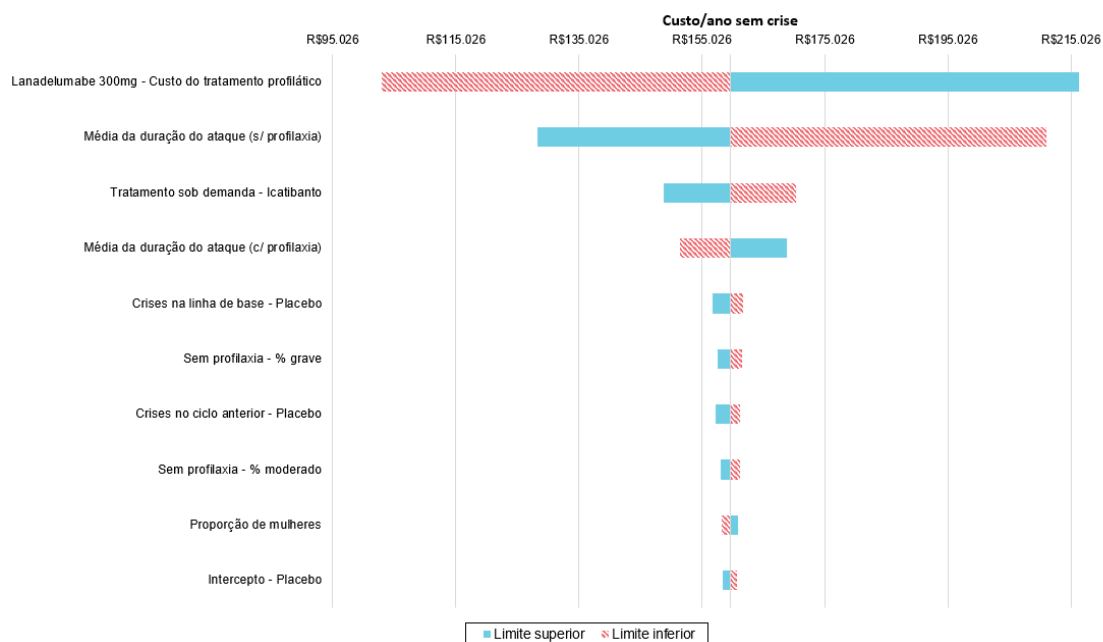


Figura 10. Análise de sensibilidade univariada de lanadelumabe versus sem profilaxia para RCEI/Ano Sem Crise



Na análise de sensibilidade probabilística da profilaxia com lanadelumabe versus conduta sem profilaxia, todas as iterações se posicionaram no quadrante direito superior, demonstrando maior custo e maior efetividade (AVAQ para o RCEI e Ano Sem Crise no caso do custo por Ano Sem Crise), com RCEI probabilística de R\$ 1.040.027 por AVAQ e custo por Ano Sem Crise de R\$ 161.688 (Figuras 11 e 12), mostrando que há consistência no modelo econômico.

Figura 11. Resultados da análise de sensibilidade probabilística de lanadelumabe versus sem tratamento profilático para RCEI/AVAQ

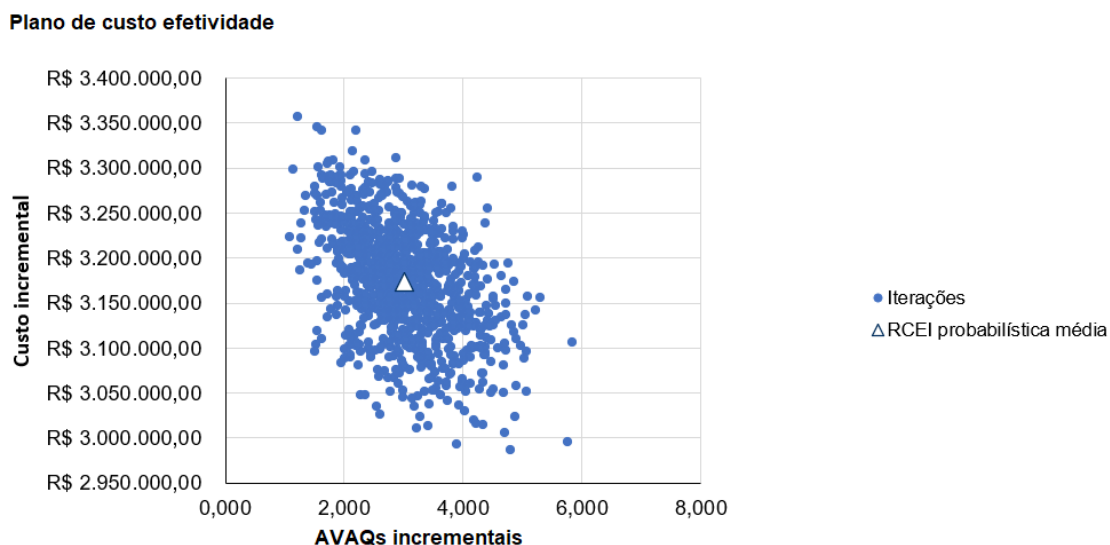
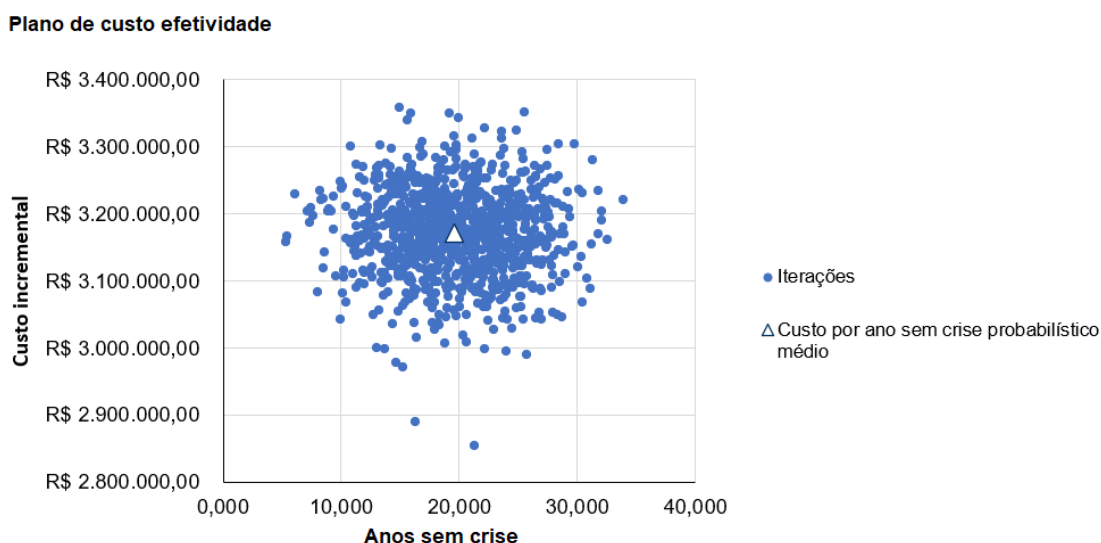


Figura 12. Resultados da análise de sensibilidade probabilística de lanadelumabe versus sem tratamento profilático para custo por ano sem crise



iii. Discussão

Nesta ACE verificou-se que a profilaxia com lanadelumabe é mais efetiva em relação à conduta sem profilaxia, trazendo ganhos de 3,05 AVAQ (com desconto 5%) e de 8,55 AVAQ (sem desconto 5%) em relação à não profilaxia. Os dados do modelo mostram uma redução de até 75,4% no número de crises (1.197 crises prevenidas) e de mais de 80% no tempo em crise,

sendo capaz de poupar quase 20 anos de tempo em crise até o fim do horizonte temporal, com uma RCEI de R\$ 159.647 por ano sem crise e R\$ 1.040M por AVAQ.

Durante a apreciação da Conitec a respeito do uso de inibidor de CI esterase subcutâneo (55), foi mencionada a importância da adoção de desfechos que pudessem traduzir o benefício da profilaxia no longo prazo em pacientes com AEH. A resolução da crise não é um desfecho cujo benefício é cumulativo e, dessa forma, o AVAQ pode não ser o melhor parâmetro de avaliação, justificando-se a apresentação de desfechos alternativos de efetividade. Na ocasião, o relatório técnico trouxe o desfecho alternativo de custo por crise evitada (55), com resultado de R\$ 423.937,99 por Crise Evitada. Na análise desse dossiê, o nosso desfecho de crise evitada foi estimado em R\$ 2.650/ Crise Evitada. Além desse desfecho, foi apresentado um desfecho que consideramos crítico e amplamente relacionado à qualidade de vida: o desfecho de Anos Sem Crise. No caso base, a RCEI foi de R\$ 159.647/Ano Sem Crise e na análise de cenário foi de R\$ 110.110. Esses valores estão próximos do limiar de custo efetividade estabelecido pela Conitec para doenças raras (3 PIB/per capita), sobretudo se considerarmos a atualização do valor do PIB em 2024.

Lanadelumabe é capaz de reduzir os custos da terapia sob demanda e do manejo do paciente, podendo diminuir o custo desses parâmetros em mais de 75%, com economia potencial superior a R\$ 2,4 milhões na comparação com a não profilaxia para esses custos. Nesse aspecto, é importante ressaltar que, de modo geral, o tempo de crise é superior em pacientes com AEH não submetidos a profilaxia, o que é um ponto sensível nesta análise.

Em conclusão, dado o desfecho alternativo de anos sem crise, o qual tem impacto direto na qualidade de vida dos pacientes, lanadelumabe foi uma alternativa com maior efetividade e custo aceitável, dado que o cenário sem profilaxia incorre em custos e carga de crises frequentes de AEH.

VI. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi desenvolvida de acordo com as diretrizes brasileiras (61) e com as boas práticas da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (62). Foi adotada a perspectiva do SUS em um horizonte temporal de cinco anos. A intervenção avaliada foi o tratamento profilático com o lanadelumabe, e o comparador considerado foi o padrão de tratamento, sem profilaxia. Os principais parâmetros e resultados para a análise de impacto orçamentário estão resumidos na Tabela 4. Cada tópico será discutido em detalhes em sua respectiva seção.

Tabela 14. Resumo da avaliação de impacto orçamentário

Componente	Descrição
População	Pacientes com AEH tipo I/II com falha ou contraindicação a danazol e com três ou mais crises /mês.
Tratamento	Profilaxia com lanadelumabe.
Comparadores	Sem profilaxia (padrão de tratamento atual).
Tipo de avaliação econômica	Análise de impacto orçamentário
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS).
Resultados	Custo incremental ano a ano e custo incremental cumulativo.
Horizonte temporal	5 anos.
Análise de sensibilidade	Univariada + cenários
Principais fontes de dados	População elegível - O caso base utilizou dados de demanda aferida do DATASUS para pacientes com angioedema hereditário em uso de danazol entre 2011-2021, que falharam ao danazol (Bork 2008) (63,64) e tinham três ou mais crises por mês (ECR HELP) (36). Custos - Os dados de custo e premissas são provenientes do caso base de custo-efetividade. Taxa de difusão

	Foram consideradas as mesmas taxas de difusão da tecnologia discutidas na avaliação CIINH SC (2023) (55).
Resultados caso base	- A demanda aferida segundo o DATASUS sugere que há 70 pacientes elegíveis para o ano de 2024, atingindo 73 pacientes até 2028. - O impacto anual variou entre R\$ 9,1 e R\$ 13,6 milhões, com acumulado em cinco anos de R\$ 55,4 milhões.

Legenda: AEH, angioedema hereditário; SUS, Sistema Único de Saúde; ANS, Agência Nacional de Saúde Suplementar; ABRANGHE, Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

i.Pressupostos

População elegível

Para o caso base foi considerada uma avaliação da população por demanda aferida, a partir de dados do DATASUS. Para essa estimativa foram considerados os pacientes que faziam uso de danazol de 2011 a 2021 e tinham CID associado ao AEH (D84.1 – Defeito no sistema complemento). Para estimar o número anual de pacientes com profilaxia de longo prazo no SUS, foi realizada uma projeção linear, como se vê na Tabela 15. Os dados dessas estimativas e de uso de recursos do SUS por esses pacientes serão publicados em um estudo observacional que foi aprovado para publicação na revista *Frontiers In Medicina (QUALIS A1) [no prelo]* (23).

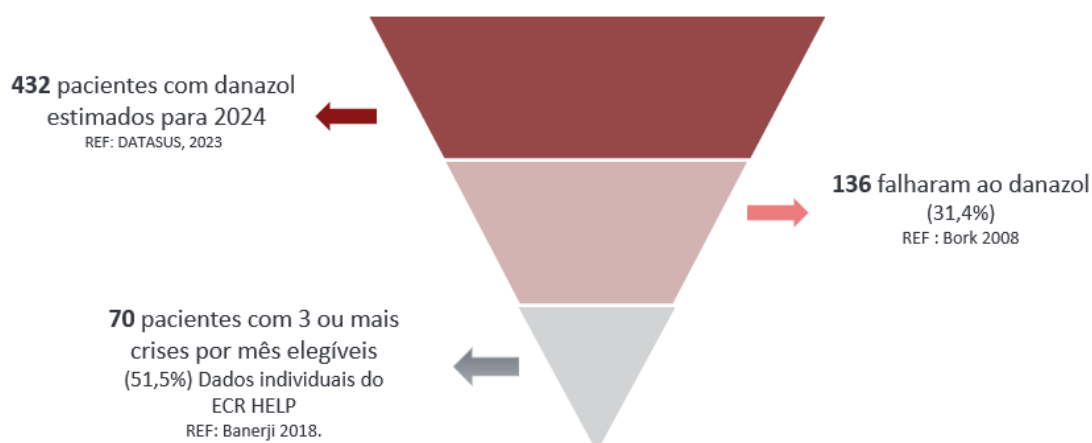
Tabela 15. Estimativa do número de pacientes com AEH em uso de danazol, segundo o DATASUS, e ajuste por linha de tendência

Ano	Número de pacientes em uso de danazol	Metodologia
2011	281	Extração via DATASUS (23)
2012	280	
2013	345	
2014	439	
2015	509	
2016	480	
2017	446	
2018	437	
2019	417	
2020	347	
2021	313	
2022	422	Projeção por linha de tendência
2023	427	

2024	432	
2025	437	
2026	443	
2027	448	
2028	453	

A partir do número de pacientes estimados para cada ano em uso de profilaxia de longo prazo no SUS, foram aplicados os filtros para falha ao danazol (Bork et al 2008) (63) que utiliza a mesma referência do impacto orçamentário analisado pela Conitec em 2021 para avaliação de lanadelumabe (64). Além disso, para atender ao grupo com maior impacto na qualidade de vida devido a crises, consideramos que 51,4% desses pacientes teriam três ou mais crises por mês. Esse dado foi obtido dos dados individuais do ECR HELP (36). No final, em 2024, haveria 70 pacientes elegíveis (Figura 13). Em 2025, 2026, 2027 e 2028 esse número seria de 71, 72, 72 e 73, respectivamente.

Figura 13: Funil de pacientes incluídos no estudo de impacto orçamentário, caso base por demanda aferida.



Além do cenário sem a utilização do lanadelumabe, foram explorados três cenários diferentes de difusão, um caso base, um cenário com difusão lenta de lanadelumabe e um cenário com difusão rápida de lanadelumabe. A taxa de difusão anual por cenário está descrita na Tabela 16, usando a mesma premissa da avaliação de inibidor de CI subcutâneo (55).

Tabela 16. Taxas de difusão para o cenário atual e futuro no início de cada ano do período entre 2024-2028

Tratamento	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual					
Lanadelumabe	0	0	0	0	0
Sem profilaxia	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário futuro – Caso base					
Lanadelumabe	50%	60%	70%	80%	90%
Sem profilaxia	50%	40%	30%	20%	10%
Cenário futuro – Difusão lenta de lanadelumabe					
Lanadelumabe	30%	40%	50%	60%	70%
Sem profilaxia	70%	60%	50%	40%	30%
Cenário futuro – Difusão rápida de lanadelumabe					
Lanadelumabe	55%	67,5%	80%	92,5%	100%
Sem profilaxia	45%	32,5%	20%	7,5%	0%

Uma análise de cenário adicional considerou a estimativa de população elegível usando a demanda epidemiológica, descrita em detalhes no Anexo 3.

Parâmetros clínicos

Os parâmetros clínicos utilizados na análise de custo-efetividade foram também aplicados a essa AIO, considerando o caso base que utiliza a regressão de Poisson com dados individuais do ECR HELP (36), para calcular os dados de eficácia. Na análise de cenários, simulamos novos dados de eficácia, considerando os dados da publicação do ECR HELP (dado que inclui uma população mais abrangente, que pode não ter três ou mais crises por mês). Na análise de cenários ainda foi simulada uma avaliação em que os dados de eficácia utilizavam a média de crises por mês do ECR HELP obtida para o braço tratado com lanadelumabe nas doses Q2W (0,26) e Q4W (0,53), com o grupo comparador considerando a quantidade de crises da população submetida, três por mês. Na análise que incluiu os dados do estudo de mundo real ENABLE, foi considerada uma redução de crise no estado de equilíbrio de 0,31 crise/mês para o grupo tratado.

Tabela 17: Dados clínicos de crises/ano (52 semanas) para análise de cenários.

Referência do dado clínico	Crises/ano Lanadelumabe Q2W	Crises/ano Lanadelumabe Q4W	Crises/ano Padrão de tratamento atual
Regressão de Poisson, dados de ECR HELP (caso base)	3	8	32
ECR HELP (63)	3	7	26
ENABLE (mundo real steady state) (53)	4	4	53
Premissa população elegível 3 crises/mês	~*	~*	39

*Para a premissa “Dados do HELP + placebo (3 crises/mês)”, foi considerado o número de crises de lanadelumabe do ECR HELP e para o grupo comparador, a média de 39 crises/ano (dados característicos da população elegível).

Estimativa de custos

Para a estimativa de custos foram consideradas as mesmas premissas do estudo de custo efetividade: profilaxia com lanadelumabe; tratamento sob demanda para crises (custo de aquisição do medicamento icatibanto ou inibidor de CI EV – custo médio de R\$ 4.831,32); tratamento médico/hospitalar segundo a gravidade das crises, conforme ECR HELP descrito em detalhes no estudo de custo efetividade. O preço proposto para o lanadelumabe é de R\$ 22.436,22, considerando a prática de importação direta sem impostos.

A média dos custos médios médicos/hospitalares para cada um dos esquemas posológicos está apresentada a seguir, sendo estimado um custo médico/hospitalar de R\$ 442,43 para os pacientes em uso de lanadelumabe Q2W, R\$436,57 para Q4W e R\$ 630,40 para pacientes sem profilaxia. Esses dados consideram a frequência da gravidade de crises de cada braço de tratamento do ECR HELP.

Usando a mesma premissa do estudo de custo efetividade, consideramos que no primeiro ano o paciente usaria em média 19,5 frascos de lanadelumabe (50% Q2W e 50% Q4W) e nos anos subsequentes a média de frascos seria de 14,7 frascos (17% Q2W e 87% Q4W) – premissa com base no dado de eficácia de HELP, que mostra redução das crises em até 87%. Para todas as estimativas de custos foi considerado que o ano tem em média 52 semanas.

Análise de cenários

Na análise de cenários, consideramos a alteração da população elegível e dados de eficácia:

- i. Demanda epidemiológica (Anexo 3);
- ii. Dados de taxa de crises do estudo HELP (que inclui uma população mais abrangente, que pode não ter três ou mais crises por mês);
- iii. Dados de mundo real do estudo ENABLE;
- iv. Cenário da publicação HELP + padrão de tratamento com três ou mais crises/mês.

Na demanda epidemiológica foi considerada a população Brasileira com 12 anos ou mais. Assim, foi aplicada a prevalência de AEH na, estimada em 1,5 a cada 100.000 habitantes. Em seguida, foram considerados apenas os pacientes que realizariam profilaxia, estimada em 48,1% segundo estudo longitudinal internacional multicêntrico, com 56 centros, incluindo o Brasil, conduzido por Maurer 2021 (64). Nesse estudo, verificou-se que 292 dos 607 pacientes com AEH realizavam profilaxia de longo prazo.

Desse montante, foram considerados apenas aqueles que falhariam ao danazol, com percentual aproximado de 31,4% segundo trabalho realizado por Bork 2008 (63). Em seguida foi considerado que 51,5% dos pacientes apresentam três ou mais crises pré-profilaxia, segundo os dados do estudo HELP, e, por fim, excluíram-se os pacientes cobertos pela ANS (26,15%) (66).

Adicionalmente, incorporamos uma análise de sensibilidade univariada, utilizando os mesmos parâmetros e variações aplicados na ACE. Além destes, outros parâmetros incluídos somente na AIO também foram explorados, conforme se vê na Tabela 8. Fonte de referência não encontrada..

Tabela 18. Parâmetros adicionais da análise de sensibilidade univariada da AIO

Parâmetro	Valor base	Limite inferior	Limite superior
Pacientes com AEH que falham ao danazol – DATASUS	31%	25%	38%

ii. Resultados

Os resultados da AIO para o caso base do lanadelumabe na comparação com o cenário atual sem profilaxia estão resumidos na Tabela 9. O impacto ano a ano variou de R\$ 9,1 a R\$ 13,5 milhões, com acumulado em cinco anos de R\$ 55,38 milhões. Com a taxa de difusão lenta,

o impacto ano a ano apresentou variação entre R\$ 6,1 e 10,7 milhões, com impacto acumulado em cinco anos de R\$ 39,7 milhões, enquanto a difusão rápida variou ano a ano de R\$ 10 a 14,7 milhões, com impacto acumulado de R\$ 62,6 milhões em cinco anos (Anexo 3).

Tabela 19. Resultado resumido da AIO – caso base, demanda aferida

Impacto orçamentário	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário Atual					
Lanadelumabe	-	-	-	-	-
Sem profilaxia	12.294.042	12.469.671	12.645.301	12.645.301	12.820.930
Total	12.294.042	12.469.671	12.645.301	12.645.301	12.820.930
Cenário futuro					
Lanadelumabe	16.358.265	16.659.692	19.145.607	22.197.118	25.150.412
Sem profilaxia	6.147.021	4.917.617	3.863.842	2.458.808	1.229.404
Total	22.505.286	21.577.309	23.009.449	24.655.927	26.379.816
Impacto orçamentário anual	10.211.244	9.107.638	10.364.148	12.010.626	13.558.886
Impacto orçamentário acumulado	10.211.244	19.318.882	29.683.030	41.693.657	55.252.543

Em relação às análises de cenário, o impacto em cinco anos foi maior para o primeiro cenário, com a estimativa por demanda epidemiológica chegando a R\$ 122 milhões em cinco anos (Anexo 3 e Tabela 20). No segundo cenário, utilizando os dados do ECR HELP, o custo foi de R\$ 62,4 milhões em cinco anos (Tabela 20). Já no cenário compatível com a população submetida, que considera três crises/mês para o grupo comparador, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R\$ 44,5 milhões.

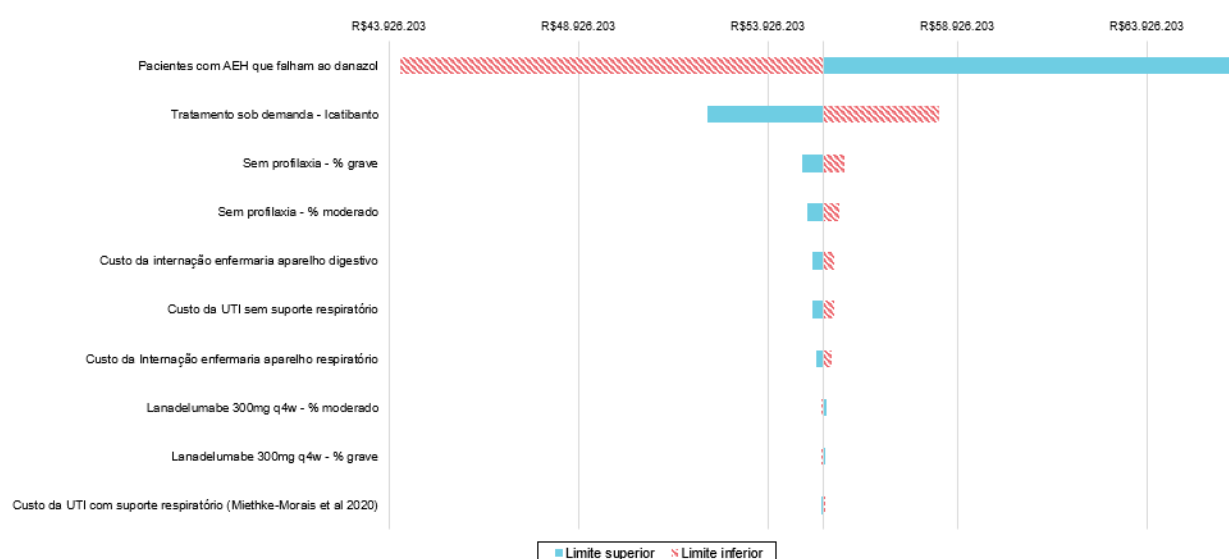
Tabela 20. Análises de cenário – Impacto orçamentário ano a ano e acumulado

Impacto orçamentário	2024	2025	2026	2027	2028
[1] Estimativa epidemiológica					
Impacto ano a ano	23.223.866	19.957.069	23.053.589	26.441.860	29.731.913
Impacto acumulado	23.223.866	43.180.935	66.234.524	92.676.384	122.408.298

[2] Dados do HELP					
Impacto ano a ano	11.264.752	10.335.063	11.786.988	13.660.890	15.434.665
Impacto acumulado	11.264.752	21.599.815	33.386.802	47.047.693	62.482.357
[3] Dados do ENABLE (mundo real)					
Impacto ano a ano	5.919.162	3.494.672	3.815.090	4.412.553	4.902.089
Impacto acumulado	5.919.162	9.413.834	13.228.924	17.641.476	22.543.565
[4] Dados do HELP + placebo (três crises/mês)					
Impacto ano a ano	8.779.673	7.281.967	8.236.876	9.542.761	10.748.517
Impacto acumulado	8.779.673	16.061.641	24.298.517	33.841.277	44.589.795

A análise de sensibilidade univariada indicou que os parâmetros que mais influenciam os resultados da AIO são o percentual de pacientes que falham ao danazol, o custo com o tratamento de crises e a gravidade da crise, com impacto reduzido nas demais variáveis. O resultado em cinco anos teve variação de R\$ 43-64 milhões (Figuras 14 e 15).

Figura 14. Análise de sensibilidade univariada de lanadelumabe versus sem profilaxia



iii. Discussão

No AIO, o caso base se baseou na demanda aferida de pacientes que utilizam danazol no SUS. Essa estimativa considerou os dados do DATASUS de pacientes individuais e uma projeção para os anos subsequentes. Nessa análise, o impacto acumulado em cinco anos foi de R\$ 55 milhões. Entre os diferentes cenários de difusão da tecnologia explorados, esse impacto foi atenuado para R\$ 39,7 milhões no cenário de difusão lenta e incrementado e para R\$ 62,6 milhões em uma adoção mais célere da profilaxia com lanadelumabe.

No cenário alternativo, considerando a demanda epidemiológica para encontrar o número de pacientes, foi observado um impacto de R\$ 121 milhões em cinco anos, tratando 157 pacientes no primeiro ano e 161 no quinto ano. Esse cenário pode ser amplamente impactado pela ausência de dados epidemiológicos brasileiros precisos. A prevalência utilizada como referência de 1 para 67 mil, daria uma média de 3 mil pacientes diagnosticados; entretanto o levantamento da Abranghe sugere que há em torno de 1.700 casos. Adicionalmente, na avaliação de 2021 de lanadelumabe, foi computado um número de diagnósticos em torno de 30% (65). Os dados de subdiagnóstico não foram computados neste dossiê, de forma conservadora, porém isso deve ser considerado na avaliação crítica dos resultados.

Nas análises de cenários, exploramos alternativas de premissas que podem afetar o resultado ao final, uma premissa que exploramos foi considerar que os dados de eficácia de lanadelumabe de acordo, com o melhor nível de evidência, o ECR e os dados do comparador seriam de acordo com o número de crises previsto na população de interesse, 3 ou mais por mês, nesse contexto, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 44,6 milhões, variando de R\$ 8,8 milhões a R\$ 10,7 milhões por ano. O que mostra que o impacto orçamentário pode ser ainda menor, do o que previsto no caso base.

Considera-se ainda que o AEH é uma doença com grande impacto na qualidade de vida do paciente e de seu cuidador, particularmente durante as crises e que, além disso, pode representar um elevado custo ao sistema de saúde.

VII. AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS INTERNACIONAIS

National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra e País de Gales) (67)

Em 2019, o lanadelumabe foi analisado pelo NICE para prevenção de crises recorrentes de AEH em pessoas com 12 anos ou mais no sistema de saúde do Reino Unido. A recomendação foi positiva, com as seguintes restrições: o paciente deve apresentar duas ou mais crises significativas por semana durante oito semanas e a menor frequência de dose deve ser utilizada quando em condição de estabilidade do paciente.

The Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS (Austrália) (68)

O lanadelumabe foi avaliado pelo PBS para pacientes com AEH que utilizaram terapia sob demanda 12 vezes ou mais em um período de seis meses. Foi submetido um modelo de custo-minimização com base em uma análise de comparação indireta informal entre os estudos HELP, CHANGE-B (CI-INH IV, Cinryze® IV) e COMPACT (CI-INH IV, Berinert® SC). Em 2021, lanadelumabe foi incluído na lista de medicamentos subsidiados pelo governo australiano para pacientes com AEH.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH (Canadá) (69)

Em 2020, o lanadelumabe foi analisado pelo CADTH para pacientes com AEH com 12 anos ou mais que necessitam de cuidados profiláticos. A empresa submeteu uma análise de custo utilidade, utilizando como comparador o CI-INH, por meio de um estudo de comparação indireta entre os estudos HELP e CHANGE (Cinryze® IV). Com base nisso, o CADTH publicou recomendação favorável ao uso de lanadelumabe para pacientes com 12 anos ou mais que apresentam até três crises por mês, sob condição de redução do preço do medicamento.

Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia) (70)

A avaliação da viabilidade de tratamento com lanadelumabe por pacientes com AEH com 12 anos ou mais e que necessitam de cuidados profiláticos na Escócia foi realizada pelo SMC. Foi submetido um modelo de análise de custo-utilidade, que utilizou estudos de comparação indireta com o HELP e o CHANGE (CI-INH IV, Cinryze® IV). Em 2019, a agência apresentou uma recomendação favorável a lanadelumabe para pacientes com AEH.

VIII. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O AEH é uma doença ultrarrara que acomete uma em cada 67 mil pessoas e é caracterizado por crises de edema recorrentes, que acontecem devido ao acúmulo de bradicinina. As crises podem ocorrer em diferentes locais do corpo, e o quadro mais grave é o edema de laringe, que pode levar a asfixia e óbito.

Atualmente, o danazol é o único medicamento para profilaxia no AEH fornecido pelo SUS. Os médicos relatam que um número significativo de pacientes responde ao danazol para controle das crises, entretanto, as diretrizes ASBAI/GEBAEH esclarecem que uma parcela desses pacientes “com crises graves e muito frequentes, e que não melhoram mesmo com o uso de andrógenos atenuados, necessitam ter acesso a eles (inibidor de CI esterase ou lanadelumabe)” como alternativa para o tratamento profilático. Nessa submissão, **a população sugerida para uso de lanadelumabe foi de pacientes com AEH tipo I/II, com necessidade de tratamento profilático de longo prazo, em que o mesmo apresentou falha ou contraindicação a danazol, e três ou mais crises /mês.** Esse subgrupo, entende-se que é o que teria maior prejuízo da qualidade de vida, devido a alta frequência de crises mensais e também, por atualmente, não haver alternativa terapêutica no SUS.

Lanadelumabe é um anticorpo monoclonal com ação específica na prevenção de crises. O dossiê clínico incluiu um ECR e mais de 10 estudos observacionais, com resultados consistentes de redução de grande magnitude no risco de crises de AEH, bom perfil de segurança e melhoria na qualidade de vida.

O estudo de custo-efetividade, a RCEI no caso base foi de R\$ 159.647/Ano Sem Crise e na análise de cenário foi de R\$ 110.110. Valores que estão próximos do limiar de custo efetividade estabelecido pela Conitec para doenças raras (3 PIB/per capita), sobretudo se considerarmos a atualização do valor do PIB em 2024. Apesar do RCEI por AVAQ ultrapassar o limiar de custo-efetividade, deve-se considerar as dificuldades de utilizar nessa doença que incorre com quadros agudos e causam grande incapacidade transitoriamente, conforme discutido em reunião da Conitec na ocasião da avaliação do inibidor de CI subcutâneo.

Por fim, a análise de impacto orçamentário que avaliou a população elegível a partir da demanda aferida de usuários de danazol no SUS (via DATASUS), identificou que o impacto acumulado em cinco anos foi de R\$ 55 milhões. Nos diferentes cenários os valores variaram de R\$ 22 milhões a R\$ 122 milhões.

REFERÊNCIAS

1. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther*. 2023;40(3):814-827.
2. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. *Arq Asma Alerg. Imunol*. 2022;6(2):151-169.
3. Alonso MLO, Valle SOR, Tórtora RP, Grumach AS, França AT, Ribeiro MG. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol*. 2020 Mar;59(3):341-4.
4. Gutierrez M, Veronez CL, Rodrigues Valle SO, Gonçalves RF, Ferriani MPL, Moreno AS, et al. Unnecessary Abdominal Surgeries in Attacks of Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Aug 1;61(1):60-5.
5. Grumach AS, Valle SOR, Toledo E, de Moraes Vasconcelos D, Villela MMS, Mansour E, et al. Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Mar;27(3):e338-44.
6. Minafra, et al. Investigation of Mortality of Hereditary Angioedema in a Reference Center in Brazil. *Allergy Clin Immunol Pract*. 10, 2022, Vol. 7, 1805-1812.
7. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Garcia JFB, Gomes LS, Ribeiro AJ, Takejima P, et al. Clinical features of hereditary angioedema and warning signs (H4AE) for its identification. *Clinics*. 2022 May 13;77:100023.
8. Bork, Konrad, Jochen Hardt, and Günther Witzke. "Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 130.3 (2012): 692-697.
9. Minafra FG, Gonçalves TR, Alves TM, Pinto JA. The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide: a Review of the Real-World Data Literature. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Feb 23;62(1):232-9.
10. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961-1990.
11. Banerji A, Davis KH, Brown TM, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(6):600-607.
12. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Feb 18;16(1):94.
13. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 2007 Jul 23;149(3):513-6.
14. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S08-S13.
15. Brasil. Resolução CNS no 563, de 10 de novembro de 2017. 2017.
16. Associação Brasileira dos Portadores de Angioedema Hereditário. Mapas Informativos - Abranghe. [acesso em 12 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.abranghe.org.br/registro-de-pacientes-com-ae/h/>.
17. Brasil. Portaria SECTICS/MS no 68, de 20 de dezembro de 2023. 2023.
18. Brasil. Portaria SECTICS/MS no 69, de 20 de dezembro de 2023. 2023.
19. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 - Parte 2: terapêutica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):170-196.
20. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):132-150.e3.
21. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15(1):1-29.

22. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH). 2016.
23. Ritter et al. Real-World Study of Hereditary Angioedema Patients due to C1 inhibitor deficiency Treated with Danazol in the Brazilian Public Health System. Aprovado para publicação em 15 julho 2024. [no prelo].
24. Grumach AS, Henriques MT, Bardou MLD, et al. Icatibant use in Brazilian patients with hereditary angioedema (HAE) type 1 or 2 and HAE with normal C1-INH levels: findings from the Icatibant Outcome Survey Registry Study. *An Bras Dermatol*. 2022 Jul;97(4):448–57.
25. Grumach AS, et al. Long-term prophylaxis for Hereditary angioedema in Brazilian patients with long-term prophylaxis: A post-hoc analysis from the global Icatibant Outcome Survey (IOS) registry. [dataonfile] to be published.
26. DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR – ANS. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS Nº 586, DE 30 DE AGOSTO DE 2023. Regulamenta a cobertura obrigatória do medicamento imunobiológico Lanadelumabe, para a profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário (AEH). [acesso em 12 de julho de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN606_RN607.pdf.
27. ANVISA, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de Preços (Abril 2024) [Internet]. 2024. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
28. Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais. Banco de Preços em Saúde. Preço de lanadelumabe praticado em compras públicas. 2024;
29. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4a edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.
31. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
32. Sterne JA, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019.
33. Sterne JA, Hernan MMA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;355:i4919.
34. Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Tools | Case Series [Internet]. 2023. Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
35. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada decisão.
36. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2108.
37. Lumry WR, Weller K, Magerl M, Banerji A, Longhurst HJ, Riedl MA, et al. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. *Allergy*. 2021 Apr 24;76(4):1188–98.
38. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, Lumry WR, Magerl M, Maurer M, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy*. 2022 Mar 13;77(3):979–90.
39. Lumry WR, Maurer M, Weller K, Riedl MA, Watt M, Yu M, et al. Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023 Jul;131(1):101-108.e3.
40. Fain O, Du-Thanh A, Gobert D, Launay D, Inhaber N, Boudjemia K, et al. Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: authorization for temporary use in France. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022 Dec 1;18(1):30.
41. Buttgerit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Oct;9(10):3744–51.
42. Iaboni A, Kanani A, Lacuesta G, Song C, Kan M, Betschel SD. Impact of lanadelumab in hereditary angioedema: a case series of 12 patients in Canada. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021 Dec 23;17(1):78.

43. Hahn J, Trainotti S, Wigand M, Schuler P, Hoffmann T, Greve J. Prospective Analysis in Patients With HAE Under Prophylaxis With Lanadelumab: A Real-life Experience. *J Drugs Dermatol*. 2020 Oct 1;19(10):978–83.
44. Dorr AD, Chopra C, Coulter TI, Dempster J, Dziadzio M, El-Shanawany T, et al. Lanadelumab for the prevention of hereditary angioedema attacks: A real-world <sc>UK</sc> audit. *Allergy*. 2023 May 21;78(5):1369–71.
45. Bernardino A, Ferreira M, Costa C, Caiado J, Pedro E, Santos A. Experience of lanadelumab administration in hereditary angioedema: A case series of 4 patients in Portugal. *Asia Pac Allergy*. 2023;
46. Martinez-Saguer I, Knop J, Flemming A, Thomann M, Maurer M. Real World treatment patterns of hereditary angioedema with lanadelumab in Germany: A prescription data analysis. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2022 Aug;20(8):1127–9.
47. Hioki C, Oda Y, Moriwaki S, Fukunaga A. Effect of lanadelumab on attack frequency and QoL in Japanese patients with hereditary angioedema: Report of five cases. *J Dermatol [Internet]*. 2023 [cited 2024 Jun 3]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1346-8138.17106>
48. Abuzakouk M, Ghorab O, Al-Hameli H, Salvo F, Grandon D, Maurer M. Using an extended treatment regimen of lanadelumab in the prophylaxis of hereditary angioedema: a single-centre experience. *World Allergy Organ J [Internet]*. 2022 Jul 1 [cited 2024 Jun 3];15(7). Available from: [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(22\)00040-0/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(22)00040-0/fulltext)
49. Riedl MA, Hinds DR, Prince PM, Alvord TM, Dosenovic S, Abdelhadi JF, et al. Healthcare utilization of patients with hereditary angioedema treated with lanadelumab and subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy Asthma Proc*. 2023 Jul 1;44(4):275–82.
50. Beard N, Frese M, Mere P, Katelaris C, Mills K, Smertina E, et al. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Nov 3;2022(11).
51. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;j4008.
52. Wedner HJ, Bernstein J, Betschel S, Manning M, Estepan DN, Fei K, et al. Effectiveness, Safety, and Patient-Reported Outcomes (PROs) in Patients With Hereditary Angioedema (HAE) From the United States and Canada Treated With Lanadelumab: 24-Month Data From the EMPOWER Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Feb;151(2):AB131.
53. Martinez-Saguer I, Cancian M, Kinaciyan T, et al. Abstracts FT: Real-World Effectiveness and Safety of Lanadelumab for Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks: 2-Year Interim Results From the ENABLE Study. *Allergy*. 2023. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Annual Congress, 9–11 June 2023.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 2014.
55. Conitec. Relatório Técnico de Recomendação nº 862. Inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea para profilaxia de crises de angioedema hereditário. [acesso em 13 de julho de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/relatorio_inibidor_c1_subcutaneo_aeh.pdf.
56. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Hereditary Angioedema: An assessment of lanadelumab and two C1 esterase inhibitors. 2018.
57. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Observational Real-World Evidence Update: Prophylaxis of Hereditary Angioedema with Takhyzo and C1 Inhibitors: Effectiveness and Value. 2021.
58. IBGE. Expectativa de vida em 2019 (pré-pandemia). [acesso em 13 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/todos-os-produtos-estatisticas/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
59. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc*. 2014 Mar;35(2):185–90.
60. Federici C, Perego F, Borsoi L, Crosta V, Zanichelli A, Gidaro A, et al. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients. *BMJ Open*. 2018 Jul 1;8(7):e022291.

61. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014.
62. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Budget Impact Analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336–47.
63. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema : a long-term survey of 118 patients. 2008;100(2):153–61.
64. Maurer M, Caballero T, Aberer W, Zanichelli A, Bouillet L, Bygum A, et al. Variability of disease activity in patients with hereditary angioedema type 1/2: longitudinal data from the Icatibant Outcome Survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Dec 1;35(12):2421–30.].
65. Conitec. Relatório Técnico de Recomendação nº 633. Lanadelumabe para profilaxia de crises de angioedema hereditário. [acesso em 13 de julho de 2024]. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210712_relatorio_633_lanadelumabe_angioedema_hereditario_final.pdf
66. ANS. ANS - Dados e Indicadores do Setor - Número de beneficiário - Setembro/2023. 2023.
67. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. 2019.
68. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBAC). Lanadelumab: Solution for injection 300 mg in 2 mL; Takhzyro®. 2019.
69. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Lanadelumab. 2020.
70. Scottish Medicines Consortium (SMC). lanadelumab 300mg solution for injection (Takhzyro®). 2019.

MATERIAL SUPLEMENTAR

ANEXO I – Revisão sistemática – informações adicionais

ANEXO IA - Pesquisa nas bases de dados e triagem das publicações

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (41). As buscas eletrônicas foram realizadas até 21/09/2023 nas seguintes bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE.

Na construção das estratégias de busca foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH específicos para cada base de dados (Tabela 1). Não foram utilizados limites temporais ou de idioma; porém, na análise dos resultados, foram incluídos apenas estudos reportados em inglês ou português. Não foram inseridos critérios para comparadores e desfechos na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica.

Tabela 1. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados em 21/09/2023
MedLine via PubMed	((((((((((((((((((("Angioedemas, Hereditary"[MeSH Terms]) OR ("Hereditary Angioedema Types I and II"[MeSH Terms])) OR ("Hereditary Angioedema"[Text Word])) OR ("Angioedema, Hereditary"[Text Word])) OR ("CI Inhibitor Deficiency"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioedemas"[Text Word])) OR ("Angioneurotic Edema, Hereditary"[Text Word])) OR ("Angioneurotic Edemas, Hereditary"[Text Word])) OR ("Edema, Hereditary Angioneurotic"[Text Word])) OR ("Edemas, Hereditary Angioneurotic"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioneurotic Edemas"[Text Word])) OR ("CI Esterase Inhibitor Deficiency"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioneurotic Edema"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioedema Types I and II"[Text Word])) OR ("CI Esterase Inhibitor, Deficiency Of"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioedema Type I"[Text Word])) OR ("Angioedema, Hereditary, Types I and II"[Text Word])) OR ("Deficiency of CI Esterase Inhibitor"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioedema Type I"[Text Word])) OR ("Angioedema, Hereditary, Type I"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioedema Type II"[Text Word])) OR ("Angioedema, Hereditary, Type II"[Text Word])) AND (((("Ilanadelumab"[Supplementary Concept]) OR ("DX-2930"[Text Word])) OR ("SHP-643"[Text Word])) OR ("Takhzyro"[Text Word]))	53
Embase	'acute circumscribed edema'/exp OR 'acute circumscribed edema' OR 'acute circumscribed oedema'/exp OR 'acute circumscribed oedema' OR 'acute essential edema'/exp OR 'acute essential edema' OR 'acute essential oedema'/exp OR 'acute essential oedema' OR 'angio	489

	oedema'/exp OR 'angio oedema' OR 'angio-oedema'/exp OR 'angio-oedema' OR 'angioedema'/exp OR 'angioedema' OR 'angioedema, hereditary'/exp OR 'angioedema, hereditary' OR 'angioedemas, hereditary'/exp OR 'angioedemas, hereditary' OR 'angioedematous urticaria'/exp OR 'angioedematous urticaria' OR 'angioneurotic oedema'/exp OR 'angioneurotic oedema' OR 'angioneurotic swelling'/exp OR 'angioneurotic swelling' OR 'angioneurotic syndrome'/exp OR 'angioneurotic syndrome' OR 'angioneurotic urticaria'/exp OR 'angioneurotic urticaria' OR 'angiooedema'/exp OR 'angiooedema' OR 'angiooedema, hereditary'/exp OR 'angiooedema, hereditary' OR 'angiooedemas, hereditary'/exp OR 'angiooedemas, hereditary' OR 'edema, angioneurotic'/exp OR 'edema, angioneurotic' OR 'edema, quincke'/exp OR 'edema, quincke' OR 'giant hives'/exp OR 'giant hives' OR 'giant urtica'/exp OR 'giant urtica' OR 'giant urticaria'/exp OR 'giant urticaria' OR 'hereditary angioedema'/exp OR 'hereditary angioedema' OR 'hereditary angioedema type iii'/exp OR 'hereditary angioedema type iii' OR 'hereditary angioedema types i and ii'/exp OR 'hereditary angioedema types i and ii' OR 'hereditary angioedemas'/exp OR 'hereditary angioedemas' OR 'hereditary angioneurotic edema'/exp OR 'hereditary angioneurotic edema' OR 'hereditary angioneurotic oedema'/exp OR 'hereditary angioneurotic oedema' OR 'hereditary angiooedema'/exp OR 'hereditary angiooedema' OR 'hereditary angiooedema type iii'/exp OR 'hereditary angiooedema type iii' OR 'hereditary angiooedema types i and ii'/exp OR 'hereditary angiooedema types i and ii' OR 'hereditary angiooedemas'/exp OR 'hereditary angiooedemas' OR 'milton urticaria'/exp OR 'milton urticaria' OR 'neurogenic edema'/exp OR 'neurogenic edema' OR 'neurogenic oedema'/exp OR 'neurogenic oedema' OR 'oedema, angioneurotic'/exp OR 'oedema, angioneurotic' OR 'oedema, quincke'/exp OR 'oedema, quincke' OR 'quincke edema'/exp OR 'quincke edema' OR 'quincke oedema'/exp OR 'quincke oedema' OR 'urtica gigantea'/exp OR 'urtica gigantea' OR 'urticaria edematosa'/exp OR 'urticaria edematosa' OR 'urticaria gigantea'/exp OR 'urticaria gigantea' OR 'urticaria oedematosa'/exp OR 'urticaria oedematosa' OR 'wandering edema'/exp OR 'wandering edema' OR 'wandering oedema'/exp OR 'wandering oedema' OR 'angioneurotic edema'/exp OR 'angioneurotic edema' AND 'dx 2930' OR 'dx2930' OR 'lanadelumab flyo' OR 'lanadelumab-flyo' OR 'shp 643' OR 'shp643' OR 'tak 743' OR 'tak743' OR 'takhzyro' OR 'lanadelumab' AND [embase]/lim	
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees 151 #2 ("Hereditary Angioedema"):ti,ab,kw OR ("Angioedema, Hereditary"):ti,ab,kw OR ("CI Inhibitor Deficiency"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioedemas"):ti,ab,kw OR ("Angioneurotic Edema, Hereditary"):ti,ab,kw OR ("Angioneurotic Edemas, Hereditary"):ti,ab,kw OR ("Edema, Hereditary Angioneurotic"):ti,ab,kw OR ("Edemas, Hereditary Angioneurotic"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioneurotic Edemas"):ti,ab,kw OR ("CI Esterase Inhibitor Deficiency"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioneurotic Edema"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioedema Types I and II"):ti,ab,kw OR ("CI Esterase Inhibitor, Deficiency Of"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioedema Type I"):ti,ab,kw OR ("Angioedema, Hereditary, Types I and II"):ti,ab,kw OR ("Deficiency of CI Esterase Inhibitor"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioedema Type I"):ti,ab,kw OR ("Angioedema, Hereditary, Type I"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioedema Type II"):ti,ab,kw OR ("Angioedema, Hereditary, Type II"):ti,ab,kw OR ("Angioedemas, Hereditary"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioedema Types I and II ") 450 #3 ("lanadelumab"):ti,ab,kw OR ("DX-2930"):ti,ab,kw OR ("SHP-643"):ti,ab,kw OR ("Takhzyro") 68 #4 #1 OR #2 450 #5 #4 AND #3 21	21
Lilacs	("Hereditary Angioedema") OR ("Hereditary Angioedema") OR ("CI Inhibitor Deficiency") OR ("Hereditary Angioedemas") OR ("Angioneurotic Edema, Hereditary") OR ("Angioneurotic Edemas, Hereditary") OR ("Edema, Hereditary Angioneurotic") OR ("Edemas, Hereditary Angioneurotic") OR ("Hereditary Angioneurotic Edemas") OR ("CI Esterase Inhibitor	5

	Deficiency") OR ("Hereditary Angioneurotic Edema") OR ("Hereditary Angioedema Types I and II") OR ("C1 Esterase Inhibitor, Deficiency Of") OR ("Hereditary Angioedema Type I") OR ("Angioedema, Hereditary, Types I and II") OR ("Deficiency of C1 Esterase Inhibitor") OR ("Hereditary Angioedema Type I") OR ("Angioedema, Hereditary, Type I") OR ("Hereditary Angioedema Type II") OR ("Angioedema, Hereditary, Type II") AND ("lanadelumab") OR ("Takhzyro") OR (dx-2930) OR (shp-643) AND (db:"LILACS"))	
--	--	--

ANEXO IB – Estudos excluídos na etapa de triagem.

Tabela 2: Estudos excluídos após triagem por leitura texto completo.

Título	Ano	Autores	DOI	Motivo da exclusão
Lanadelumab as treatment for acquired angioedema with low C1-inhibitor, a 3-patient case series	2021	Afshan, T.; et al.	10.1016/j.jaci.2020.12.114	População
Lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: Results from the phase 3 help study	2017	Banerji, A. et al.	10.1016/j.anai.2017.08.040	Tipo de publicação
Effectiveness of lanadelumab in the real-world setting: Findings from a temporary authorization of use (ATU) in France for the treatment of hereditary angioedema type 1/2	2020	Bouillet, L. et al.	10.1111/all.14506	Tipo de publicação
Effectiveness of lanadelumab in patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and FXII mutation	2021	Bouillet, L. et al.	10.1016/j.anai.2021.05.028	Tipo de publicação
Impact of lanadelumab on patient-reported outcomes in hereditary angioedema in the US and Canada: Interim findings from the EMPOWER Study	2022	Busse, P. et al.	10.1016/j.jaci.2021.12.549	Tipo de desfecho
Pro65 Indirect Comparison Between Human C1-Inhibitor (C1-INH) Subcutaneous Treatment and Lanadelumab for Routine Prevention of Hereditary Angioedema (HAE) Attacks	2020	Fridman, M.; et al.	10.1016/j.jval.2020.04.1287	Tipo de publicação
Prescription patterns for patients with hereditary angioedema in the United States	2022	Hatchell, N. et al.	10.18553/jmcp.2022.28.3-a.s1	Tipo de desfecho
THE CHANGING LANDSCAPE OF HEREDITARY ANGIOEDEMA MANAGEMENT IN	2022	Hettiarachchi, A.; et al.	10.1111/imj.15894	Tipo de desfecho

AUSTRALIA: A RETROSPECTIVE SINGLE CENTRE ANALYSIS				
Efficacy of lanadelumab, a monoclonal antibody to plasma kallikrein, in patients with Hereditary Angioedema Type I and II, outside of controlled clinical trials	2022	Jens, G.; et al.	10.1055/s-0042-1746537	Tipo de publicação
Frequency of HAE attacks, clinical outcomes, and quality of life for patients prescribed lanadelumab and other prophylaxis: Analysis of real-world patient data	2023	Juethner, S.; et al.	10.1111/all.15616	Tipo de publicação
LANADELUMAB EFFICACY AND SAFETY REGARDLESS OF BASELINE ATTACK RATE IN PATIENTS WITH PREVIOUS LONG TERM PROPHYLAXIS OF HEREDITARY ANGIOEDEMA: A POST HOC SUBANALYSIS OF HELP OLE	2022	Katellaris, C. H. et al.	10.1111/imj.15894	Tipo de desfecho
Preliminary results of a non-interventional single-center study evaluating the efficacy of long-term use of lanadelumab in routine clinical practice in the Russian Federation	2023	Latysheva, E. A. et al.	10.36691/RJA5493	Tipo de publicação
Attack rate reduction after switching to Lanadelumab therapy in patients with hereditary angioedema (HAE): Interim findings from EMPOWER	2023	Lumry, W. et al.	10.1111/all.15616	Tipo de desfecho
Prophylactic therapy with lanadelumab in patients with clinically severe HAE-C1-INH- real life data	2020	Martinez Saguer, I. et al.	10.1111/all.14508	Tipo de publicação
Breakthroughs in hereditary angioedema management: A systematic review of approved drugs and those under research	2019	Nicola, S.; Rolla, G.; Brussino, L.;	10.7573/dic.212605	Tipo de publicação

Real-World Effectiveness of Lanadelumab in Patients With Normal C1-Inhibitor Hereditary Angioedema: A Multicenter Chart Review	2023	Soteres, D. et al.	10.1016/j.jaci.2018.12.138	Tipo de publicação
Sustained Improvement In Health-Related Quality Of Life With Continued Lanadelumab Treatment In Hereditary Angioedema	2022	Watt, M. et al.	10.1016/j.anai.2022.08.583	Tipo de publicação
Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison Between Lanadelumab And Berotralstat For Hereditary Angioedema Prophylaxis	2022	Watt, M et al.	10.1016/j.anai.2022.08.580	Comparador
Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema (HAE) Receiving Lanadelumab: Exploratory Results From the SPRING Study	2023	Watt, M et al.	10.1016/j.jaci.2022.12.435	População
Indirect Comparison of Lanadelumab and Intravenous C1-INH Using Data from the HELP and CHANGE	2021	Mendivil, J.	10.1007/s40268-021-00337-4	Desfecho
Patient-level indirect treatment comparison of lanadelumab versus pdC1-INH i.v. in hereditary angioedema patients: PATCH study	2023	Magerl, et al.	10.1111/all.15861	Desfecho

ANEXO IC - Descrição dos estudos selecionados

Ensaio clínico HELP

O estudo HELP (NCT02586805) foi um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo cego, de grupos paralelos e controlado por placebo para determinar o perfil de eficácia e segurança do tratamento com lanadelumabe, comparado ao placebo, na prevenção de crises relacionadas ao AEH. Para serem incluídos no estudo, os participantes atendiam aos seguintes critérios de inclusão: idade maior ou igual a 12 anos e diagnóstico confirmado de AEH tipo I ou II. Os pacientes foram submetidos a um período de indução de quatro semanas antes

de iniciar o tratamento, para determinar a taxa basal de crises. Aqueles com uma ou mais crises confirmadas pelo investigador por quatro semanas foram considerados elegíveis ao tratamento. Em seguida, foi realizado um período de duas semanas de *wash-out* de qualquer terapia profilática de longo prazo.

Os elegíveis foram randomizados 2:1 para receberem administração subcutânea de lanadelumabe ou placebo, respectivamente. Os pacientes randomizados para o tratamento experimental foram alocados na proporção de 1:1:1 em diferentes regimes de lanadelumabe: 150 mg a cada quatro semanas, 300 mg a cada quatro semanas e 300 mg a cada duas semanas. A randomização foi feita eletronicamente e estratificada de acordo com a taxa de crises apresentada no período de indução, em blocos de nove participantes.

O tratamento de crises foi realizado de acordo com o padrão ouro utilizado pelo investigador, podendo ser icatibanto ou ecalantide. Outros tratamentos de longo prazo não foram permitidos. O período de tratamento do estudo foi de 26 semanas e, após esse período, os pacientes foram convidados a participar de um estudo de extensão ou de apenas do período de seguimento de oito semanas, para avaliação do perfil de segurança.

O desfecho primário de eficácia foi o número de crises relacionadas ao AEH no período de 26 semanas de tratamento. Os desfechos secundários de eficácia incluíram o número de crises que necessitaram de tratamento agudo e o número de crises moderadas ou graves, além dos desfechos exploratórios pré-especificados, a porcentagem de pacientes que completaram o estudo sem crises, o número de dias sem crise, respondedores e número de crises com alta morbidade. Também foram avaliados desfechos de segurança, por meio dos eventos adversos. Além disso, avaliaram-se os anticorpos antidroga.

Um total de 125 pacientes foram randomizados e tratados: 28 com 150 mg a cada quatro semanas, 29 com 300 mg a cada quatro semanas, 27 com 300 mg a cada duas semanas e 41 com placebo. Dentre os participantes, 90,4% completaram o estudo e, destes, 96,5% optaram por continuar no estudo de extensão. Dos pacientes que foram excluídos do estudo, seis eram do braço placebo e seis do braço experimental. Os pacientes tiveram uma média de 3,7 crises durante o período de indução; 52% apresentaram três crises ou mais por mês. As características dos pacientes incluídos são apresentadas na Tabela I.

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo HELP^a

	Lanadelumabe			Placebo (n= 41)
	A cada 4 semanas		A cada 2 semanas	
	150 mg (n= 28)	300 mg (n= 29)	300 mg (n= 27)	
Idade, média (DP), anos	43,4 (14,9)	39,5 (12,8)	40,3 (13,3)	40,1 (16,8)
<18	1 (3,6)	3 (10,3)	2 (7,4)	4 (9,8)
18 a <65	24 (85,7)	26 (89,7)	25 (92,6)	35 (85,4)
≥65	3 (10,7)	0	0	2 (4,9)
Sexo feminino	20 (71,4)	19 (65,5)	15 (55,6)	34 (82,9)
Sexo masculino	8 (28,6)	10 (34,5)	12 (44,4)	7 (17,1)
Raça^b				
Branca	25 (89,3)	23 (79,3)	26 (96,3)	39 (95,1)
Preta	1 (3,6)	6 (20,7)	1 (3,7)	2 (4,9)
Asiática	2 (7,1)	0	0	0
IMC, média (DP)^c	26,9 (4,7)	28,1 (5,1)	31,0 (7,8)	27,5 (7,7)
Tipo de AEH				
Tipo I	25 (89,3)	27 (93,1)	23 (85,2)	23 (85,2)
Tipo II	3 (10,7)	2 (6,9)	4 (14,8)	3 (7,3)
Idade no surgimento dos sintomas, média (DP), anos	12,0 (8,8)	14,6 (11,2)	15,0 (8,7)	11,2 (8,2)
História de crises laríngeas	17 (60,7)	17 (58,6)	20 (74,1)	27 (65,9)
Nº de crises nos 12 meses anteriores à triagem, mediana (IIQ)	34 (12-55)	24 (12-50)	20 (8-36)	30 (17-59)
Uso de profilaxia de longo prazo nos 3 meses anteriores à triagem				
CI-INH concentrado^d	9 (32,1)	18 (62,1)	11 (40,7)	22 (53,7)
Terapia oral^e	2 (7,1)	1 (3,4)	0	1 (2,4)
Terapia combinada^f	1 (3,6)	1 (3,4)	3 (11,1)	1 (2,4)
Não profilaxia	16 (57,1)	9 (31,0)	13 (48,1)	17 (41,5)
Taxa de crise de angioedema hereditário inicial, média (DP), crises por mês^g	3,2 (1,8)	3,7 (2,5)	3,5 (2,3)	4,0 (3,3)
Categoria da taxa normalizada de crise de angioedema hereditário inicial, crises por mês^h				

1-<2	10 (35,7)	9 (31,0)	7 (25,9)	12 (29,3)
2-<3	3 (10,7)	5 (17,2)	6 (22,2)	8 (19,5)
≥3	15 (53,6)	15 (51,7)	14 (51,9)	21 (51,2)

IMC, índice de massa corporal; IIQ, intervalo interquartil; DP, desvio padrão.

^a Todos os pacientes receberam injeções a cada duas semanas, e os grupos a cada quatro semanas receberam placebo entre os tratamentos ativos.

^b Os dados de raça/etnia foram autorrelatados por pacientes usando categorias fixas e coletados por equipe qualificada em cada local, de acordo com os regulamentos da Food and Drug Administration dos EUA para patrocinadores de New Drug Applications.

^c O índice de massa corporal foi calculado como peso em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados.

^d Inclui pacientes que usaram apenas inibidor de C1 derivado de plasma.

^e Inclui pacientes que usaram apenas terapia oral, como andrógenos e antifibrinolíticos.

^f Pacientes em uso de inibidor de C1 e terapia oral para profilaxia a longo prazo.

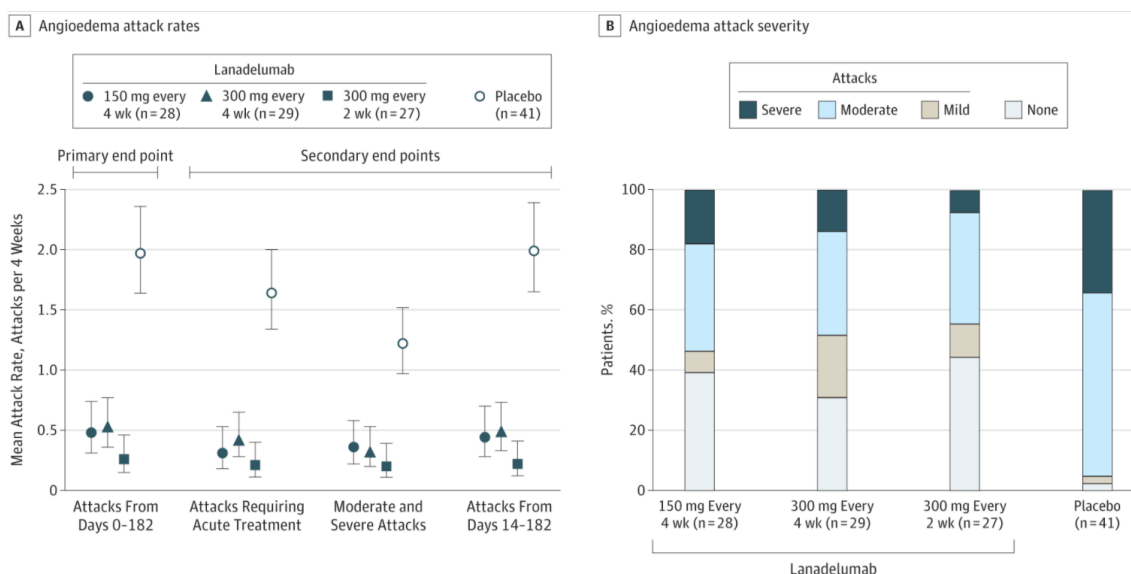
^g Mês foi definido como 28 dias.

^h A duração do período de indução foi de quatro semanas. Pacientes que sofreram três ou mais crises confirmadas pelo investigador antes do final das quatro semanas podem ter saído do período de triagem mais cedo e prosseguido para a inscrição e a randomização. Pacientes sem um ou mais crises confirmadas pelo investigador após quatro semanas de indução podem ter prolongado sua indução por mais quatro semanas, período durante o qual precisavam ter duas ou mais crises confirmadas pelo investigador para prosseguir com a inscrição e a randomização.

Fonte: Banerji et al. (2018).

Durante o período anterior ao estudo, a média do número de crises entre os quatro grupos transitou de 3,2 a 4 crises por mês. Quanto ao desfecho primário, todos os grupos que receberam tratamento com lanadelumabe apresentaram resultados que indicaram maior efetividade do que o grupo placebo (Figura 1).

Figura 1. Descrição dos resultados dos desfechos primário e secundário e da gravidade das crises da doença avaliados pelo investigador durante o período de tratamento no estudo HELP



Todos os pacientes receberam injeções a cada duas semanas; pacientes do grupo de quatro semanas receberam placebo entre os tratamentos ativos.

A: As taxas de crise são crises médias por mês baseadas em modelo, com um mês definido como quatro semanas. A taxa de crise média para cada grupo é apresentada com barras de erro representando IC95%.

B: A gravidade máxima da crise de angioedema hereditário é a crise mais grave relatada pelo paciente. Para os pacientes que não completaram o estudo, todos os dados disponíveis foram usados para classificação.

Adaptado de: Banerji et al. (2018).

A média de crises entre o dia 0 e o dia 182 de tratamento foi de 1,97 no grupo placebo (IC 95% 1,64 a 2,36) 0,48 no grupo de 150 mg a cada quatro semanas (IC 95% 0,31 a 0,73), 0,53 no grupo 300 mg a cada quatro semanas (IC 95% 0,36 a 0,77), e 0,26 no grupo 300 mg a cada duas semanas (IC 95% 0,14 a 0,46).

Além disso, observou-se redução significativa com grande magnitude do efeito do risco de crise de AEH com lanadelumabe em relação ao placebo. A razão de taxa para dose de 150 mg a cada quatro semanas em relação ao placebo foi de 0,24 (IC 95%, 0,15 a 0,39), 0,27 (IC 95%, 0,18 a 0,41) para 300 mg a cada quatro semanas e 0,13 (IC 95%, 0,07 a 0,24) para o grupo que recebeu 300 mg a cada duas semanas (Tabela 2).

Grande magnitude de efeito também foi observada para outros desfechos secundários e exploratórios analisados, como o número de crises que necessitam de intervenção, o número de crises moderadas ou graves e o número de crises por mês (Tabela 2).

Dessa forma, observou-se que todos os grupos tratados com lanadelumabe apresentaram uma pequena razão de taxa média em relação ao placebo. Dentre os três grupos analisados, o grupo de tratamento com lanadelumabe 300 mg a cada duas semanas apresentou menor razão de taxa média dentre os demais grupos de tratamento, demonstrando redução de 87% do risco de crises de AEH e do número de crises que necessitaram intervenção, além de uma redução de 83% no risco de crises moderadas ou graves em relação ao placebo (Tabela).

Tabela 2. Descrição dos resultados dos desfechos primário e secundário durante o período de tratamento no estudo HELP

	Lanadelumabe			Placebo (n=41)
	A cada 4 semanas		A cada 2 semanas	
	150 mg (n=28)	300 mg (n=29)	300 mg (n=27)	
Desfecho primário				
Nº de crises por mês, 0-182 dias				
Média (IC 95%) b,c	0,48 (0,31 a 0,73)	0,53 (0,36 a 0,77)	0,26 (0,14 a 0,46)	1,97 (1,64 a 2,36)
Diferença (IC 95%)^d	-1,49 (-1,90 a -1,08)	-1,44 (-1,84 a -1,04)	-1,71 (-2,09 a -1,33)	
Valor de p	<,001	<,001	<,001	
Razão da taxa (IC 95%)^c	0,24 (0,15 a 0,39)	0,27 (0,18 a 0,41)	0,13 (0,07 a 0,24)	
Valor de p^e	<,001	<,001	<,001	
Desfechos secundários				
Nº de crises que requerem intervenção, 0-182 dias				
Média (IC 95%) b,c	0,31 (0,18 a 0,53)	0,42 (0,28 a 0,65)	0,21 (0,11 a 0,40)	1,64 (1,34 a 2,00)
Diferença (IC 95%)^d	-1,32 (-1,69 a -0,95)	-1,21 (-1,58 a -0,85)	-1,43 (-1,78 a -1,07)	

Valor de p	<,001	<,001	<,001	
Razão da taxa (IC 95%)^c	0,19 (0,11 a 0,34)	0,26 (0,16 a 0,41)	0,13 (0,07 a 0,25)	
Valor de p^e	<,001	<,001	<,001	
Nº de crises moderadas ou graves por mês, 0-182 dias				
Média (IC 95%) b,c	0,36 (0,22 a 0,58)	0,32 (0,20 a 0,53)	0,20 (0,11 a 0,39)	1,22 (0,97 a 1,52)
Diferença (IC 95%)^d	-0,86 (-1,18 a -0,53)	-0,89 (-1,20 a -0,58)	-1,01 (-1,32 a -0,71)	
Valor de p^e	<,001	<,001	<,001	
Razão da taxa (IC 95%)^c	0,30 (0,17 a 0,50)	0,27 (0,16 a 0,46)	0,17 (0,08 a 0,33)	
Valor de p^e	<,001	<,001	<,001	
Nº de crises por mês, 14-182 dias				
Média (IC 95%) b,c	0,44 (0,28 a 0,70)	0,49 (0,33 a 0,73)	0,22 (0,12 a 0,41)	1,99 (1,65 a 2,39)
Diferença (IC 95%)^d	-1,54 (-1,96 a -1,12)	-1,50 (-1,91 a -1,09)	-1,77 (-2,16 a -1,38)	
Valor de p^e	<,001	<,001	<,001	
Razão da taxa (IC 95%)^c	0,22 (0,14 a 0,36)	0,25 (0,16 a 0,38)	0,11 (0,06 a 0,21)	
Valor de p^e	<,001	<,001	<,001	

^a Todos os pacientes receberam injeções a cada duas semanas; pacientes do grupo de quatro semanas receberam placebo entre os tratamentos ativos.

^b As taxas de crise são crises médias por mês baseadas em modelo, sendo o mês definido como quatro semanas.

^c Os resultados são de um modelo de regressão de Poisson responsável pela dispersão; grupo de tratamento e taxa de crise normalizada basal foram efeitos fixos.

O logaritmo do tempo (dias) que cada paciente foi observado durante o período de tratamento foi uma variável de desvio. Todos os valores de p (teste de Wald) foram em relação ao grupo placebo.

^d Estimado de uma função não linear dos parâmetros do modelo. Todos os valores de p (teste de Wald) foram em relação ao grupo placebo.

^e Valor p ajustado para múltiplos testes.

Adaptado de: Banerji et al. (2018) .

Ademais, a Tabela 3 apresenta os resultados dos desfechos exploratórios obtidos no estudo HELP. Observa-se que os três grupos tratados com lanadelumabe apresentaram uma taxa de resposta superior a 90% no número de crises de AEH em relação ao placebo. Quanto à gravidade máxima das crises de AEH, notou-se que o número de crises moderadas e graves dos grupos de tratamentos com lanadelumabe foi menor do que no grupo placebo; 25 (61,0%) e 14 (34,1%) pacientes do grupo placebo apresentaram crises de AEH de gravidade moderada e grave, respectivamente. Em contrapartida, dez (34,5%) e quatro (13,8%) do grupo de 300 mg a cada quatro semanas apresentaram crises moderadas e graves de AEH. Por fim, dez (37,0%) e quatro

(7,4%) dos pacientes tratados com lanadelumabe 300 mg a cada duas semanas apresentaram crises de AEH moderadas e graves, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3. Descrição dos resultados de desfechos exploratórios em pacientes com crises de AEH que utilizaram Lanadelumabe versus Placebo, no estudo HELP

	Lanadelumabe			Placebo (n=41)
	a cada 4 semanas		a cada 2 semanas	
	150 mg (n=28)	300 mg (n=29)	300 mg (n=27)	
Taxa de respondedores, n (%) ^b				
≥ 50% de redução	25 (89,3)	29 (100)	27 (100)	13 (31,7)
Diferença (IC 95%)	57,6 (35,2 a 75,5)	68,3 (48,1 a 82,9)	68,3 (47,9 a 83,8)	
Valor de p ^c	<,001	<,001	<,001	
≥ 70% de redução	22 (78,6)	22 (75,9)	24 (88,9)	4 (9,8)
Diferença (IC 95%)	68,8 (48,0 a 84,1)	66,1 (45,2 a 82,1)	79,1 (60,0 a 91,6)	
Valor de p ^c	<,001	<,001	<,001	
≥ 90% de redução	18 (64,3)	16 (55,2)	18 (66,7)	2 (4,9)
Diferença (IC 95%)	59,4 (37,9 a 76,7)	50,3 (27,7 a 68,8)	61,8 (39,5 a 78,8)	
Valor de p ^c	<,001	<,001	<,001	
Gravidade máxima da crise, n (%)				
Sem crise	11 (39,3)	9 (31,0)	12 (44,4)	1 (2,4)
Diferença (IC 95%)	36,8 (13,1 a 57,5)	28,6 (5,0 a 50,0)	42,0 (18,1 a 61,8)	
Valor de p ^c	<,001	<,001	<,001	
Leve	2 (7,1)	6 (20,7)	3 (11,1)	1 (2,4)
Diferença (IC 95%)	4,7 (-19,3 a 27,9)	18,3 (-5,4 a 40,6)	8,7 (-15,6 a 32,0)	
Valor de p ^c	0,56	0,02	0,29	
Moderada	10 (35,7)	10 (34,5)	10 (37,0)	25 (61,0)
Diferença (IC 95%)	-25,3 (-47,2 a -0,9)	-26,5 (-48,2 a -2,5)	-23,9 (-46,7 a 0,7)	
Valor de p ^c	0,05	0,05	0,08	
Grave	5 (17,9)	4 (13,8)	2 (7,4)	14 (34,1)
Diferença (IC 95%)	-16,3 (-39,1 a 7,8)	-20,4 (-42,5 a 3,5)	-26,7 (-48,9 a -2,8)	
Valor de p ^c	0,18	0,09	0,02	

Sem crise por mês, n (%)	26,9 (1,6)	26,9 (1,3)	27,3 (1,3)	22,6 (4,4)
Diferença (IC 95%)	4,3 (2,7 a 5,8)	4,3 (2,8 a 5,8)	4,7 (3,2 a 6,2)	
Valor de p^d	<,001	<,001	<,001	
Número de crises com alta morbidade por mês, n (%)^h				
Média (IC 95%) e,f	0,05 (0,01 a 0,15)	0,03 (0,01 a 0,12)	0,03 (0,01 a 0,13)	0,22 (0,14 a 0,35)
Diferença (IC 95%)^g	-0,17 (-0,29 a -0,06)	-0,19 (-0,30 a -0,08)	-0,19 (-0,30 a -0,07)	
Valor de p	0,004	<,001	0,001	
Razão da taxa^f	0,21 (0,06 a 0,75)	0,14 (0,03 a 0,58)	0,15 (0,04 a 0,65)	
Valor de p	0,02	0,007	0,01	

^a Os valores de p apresentados para os desfechos exploratórios não foram ajustados para multiplicidade. Todos os pacientes receberam injeções a cada duas semanas; pacientes do grupo quatro semanas receberam placebo entre os tratamentos ativos.

^b Obtenção de redução pré-especificada do período de indução na taxa de crises do angioedema hereditário. A redução percentual foi calculada como a taxa de crise do período de indução menos a taxa de crise do período de tratamento dividida pela taxa de crise do período de indução, multiplicada por 100.

^c A diferença vs placebo foi analisada usando o teste exato de Fisher.

^d A diferença vs placebo foi analisada usando um teste t.

^e As taxas de crises são crises médias por mês baseadas em modelo, sendo o mês definido como quatro semanas.

^f Os resultados são de um modelo de regressão de Poisson responsável pela dispersão; grupo de tratamento e a taxa de crise normalizada basais foram efeitos fixos. O logaritmo do tempo (dias) em que cada paciente foi observado durante o período de tratamento foi uma variável de desvio.

^g Estimado de uma função não linear dos parâmetros do modelo. Todos os valores de p (teste de Wald) foram em relação ao grupo placebo.

^h Uma crise de alta morbidade foi definida como qualquer crise grave, laringea, hemodinamicamente significativa ou que resultou em hospitalização.

Adaptado de: Banerji et al. (2018)

Em relação à segurança do tratamento, a maioria dos eventos adversos relacionados ao tratamento se refere a reações no local de aplicação. Sem contar com esses eventos, os mais comuns foram infecção viral das vias respiratórias superiores e dor de cabeça. Grande parte dos eventos adversos relacionados ao tratamento foi de intensidade leve ou moderada (98,5%). No estudo não foram observados eventos de morte ou eventos adversos graves relacionados ao medicamento. Os resultados do perfil de segurança do medicamento estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Descrição dos eventos adversos do estudo HELP^a

Eventos adversos ^b	Lanadelumabe			Total (n=84)	Placebo (n=41)
	A cada 4 semanas		A cada 2 semanas		
	150 mg (n=28)	300 mg (n=29)	300 mg (n=27)		
Qualquer evento adverso	25 (89,3)	25 (86,2)	26 (96,3)	76 (90,5)	31 (75,6)
Dor no local da aplicação	13 (46,4)	9 (31,0)	14 (51,9)	36 (42,9)	12 (29,3)

Infecção viral no trato respiratório superior	3 (10,7)	7 (24,1)	10 (37,0)		11 (26,8)
Dor de cabeça	3 (10,7)	5 (17,2)	9 (33,3)	17 (20,2)	8 (19,5)
Eritema no local da aplicação	4 (14,3)	2 (6,9)	2 (7,4)	8 (9,5)	1 (2,4)
Contusão no local da aplicação	3 (10,7)	2 (6,9)	1 (3,7)	6 (7,1)	0
Tontura	1 (3,6)	3 (10,3)	1 (3,7)	5 (6,0)	0
Qualquer reação adversa relacionada ao tratamento^c	17 (60,7)	14 (48,3)	19 (70,4)	50 (59,5)	14 (34,1)
Dor no local da aplicação	12 (42,9)	9 (31,0)	14 (51,9)	35 (41,7)	11 (26,8)
Eritema no local da aplicação	4 (14,3)	2 (6,9)	2 (7,4)	8 (9,5)	1 (2,4)
Contusão no local da aplicação	2 (7,1)	2 (6,9)	1 (3,7)	5 (6,0)	0
Dor de cabeça	1 (3,6)	2 (6,9)	3 (11,1)	6 (7,1)	1 (2,4)
Qualquer evento adverso sério	0	3 (10,3)	1 (3,7)	4 (4,8)	0
Qualquer evento adverso sério relacionado ao tratamento	0	0	0	0	0
Qualquer evento adverso levando à descontinuação	0	1 (3,4)	0	1 (1,2)	1 (2,4) ^d

^a Todos os pacientes receberam injeções a cada duas semanas; pacientes do grupo de quatro semanas receberam placebo entre os tratamentos ativos.

^b Reações adversas do tratamento que foram relatadas em 5% ou mais dos pacientes no grupo tratado com lanadelumabe total e excluem eventos relatados de crise de angioedema hereditário. Eventos adversos foram coletados durante todo o período de tratamento e foram atribuídos ao grupo de tratamento sem levar em consideração o tipo de injeção (placebo ou droga ativa nos grupos de 150 mg a cada quatro semanas e de 300 mg a cada quatro semanas).

^c Eventos adversos julgados pelo investigador como relacionados ao uso do produto sob investigação.

^d Um paciente retirou-se devido a uma crise de angioedema hereditário e não está incluído.

Adaptado de: Banerji et al. (2018).

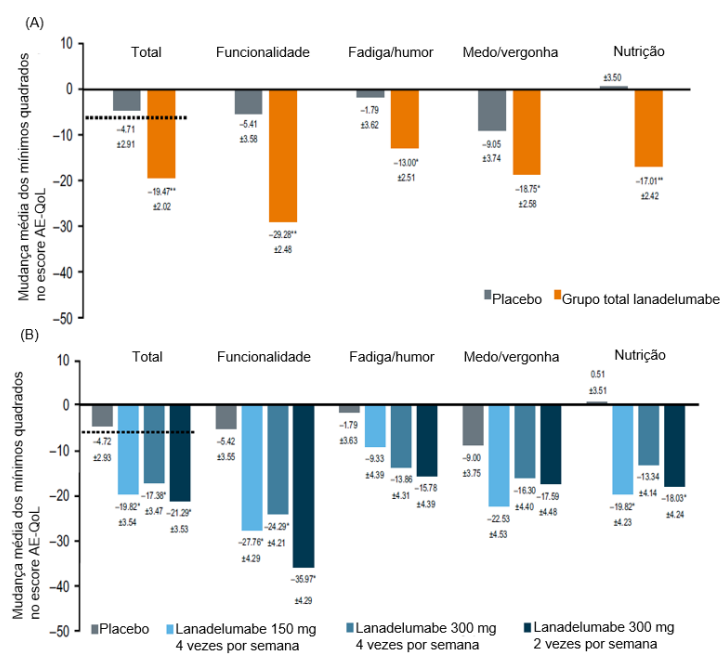
Análise exploratória da qualidade de vida do estudo HELP

Ainda como parte do estudo HELP, Lumry et al. (2021) realizaram uma avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde por meio dos questionários AE-QoL e EuroQoL 5-dimensional (EQ-5D-5L) no estudo HELP. O AE-QoL é um questionário de 17 itens que inclui quatro domínios: funcional, fadiga/humor, medo/vergonha e nutrição, que ao final resultam em uma pontuação em escala linear variando de 0 a 100, nos quais os valores mais baixos indicam

melhor qualidade de vida. Nesse caso, a diferença mínima clinicamente significativa representa a mínima alteração considerada significativa para os pacientes; no caso da AE-QoL essa redução foi de 6 pontos. O instrumento EQ-5D-5L também foi utilizado para medir o estado geral de saúde dos pacientes, com pontuações mais altas indicando melhor estado de saúde. Esse instrumento inclui cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão, que atribuem um escore de utilidade de 0 a 1. A qualidade de vida foi analisada do dia 0 ao dia 182, de acordo com a análise de intenção por tratar para os braços de tratamento (placebo, lanadelumabe 150mg/4 semanas, 300mg/2 semanas e 300mg/4 semanas. Adicionalmente, uma análise exploratória foi realizada para investigar a correlação entre a mudança no escore AE-QoL (do dia 0 ao 182) e os desfechos primários e secundários deste estudo. Pacientes com redução de crises de AEH de > 50% durante o período de tratamento em relação ao período inicial foram definidos como respondentes.

Durante as 26 semanas de tratamento (dias 0-182), os pacientes tratados com lanadelumabe apresentaram melhora na QVRS na comparação com o placebo, de acordo com a avaliação do AE-QoL. Além disso, foram observadas reduções significativas na pontuação total do AE-QoL, na comparação com a linha de base e em todos os domínios avaliados (função, fadiga/humor, medos/vergonha e nutrição) (Figura 2). A maior melhora ocorreu no domínio funcionalidade.

Figura 2. Mudança média da linha de base nos escores totais e de domínio do AE-QoL do dia 0 ao dia 182 para o grupo total de (A) lanadelumabe versus o grupo placebo (B), grupos de tratamento individual de lanadelumabe versus grupo placebo, do estudo HELP



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. O grupo total de lanadelumabe e o grupo placebo foram comparados usando análise de covariância, ajustando para escores de linha de base. A linha pontilhada indica a diferença mínima clinicamente importante (-6) no escore total do AE-QoL. AE-QoL, Questionário de Qualidade de Vida de Angioedema; LSM, média de mínimos quadrados.

Adaptado de Lumry et al (2020).

A redução da taxa de crises no dia 182 em comparação com o dia 0 foi associada à melhora de todas as pontuações do AE-QoL. Foram observadas correlações positivas fracas entre a mudança no AE-QoL e a redução da taxa de crises de AEH entre o primeiro e último dia em relação à pontuação total ($r = 0.25$, $p = 0.006$), em todos os domínios, exceto no de fadiga/humor. Ademais, também foi observada correlação entre a redução do escore AE-QoL e o número de crises de AEH, crises moderadas/graves e as crises que requereram tratamento agudo durante o período de tratamento.

No dia 0, ambos os grupos apresentaram altas pontuações do EQ-5D-5L, indicando um pequeno comprometimento da qualidade de vida. As pontuações médias do índice no dia 0 foram 0,89, 0,84, 0,87 e 0,89 no grupo placebo, e nos grupos que utilizaram lanadelumabe 150 mg a cada quatro semanas, 300 mg a cada quatro semanas e 300 mg a cada duas semanas, respectivamente; as pontuações médias no dia 182 foram 0,88, 0,89, 0,87 e 0,88, respectivamente. Com isso, não foi observada diferença estatística entre as alterações da pontuação EQ-5D-5L. Sabe-se que o EQ-5D-5L é um instrumento inespecífico utilizado para avaliar a utilidade em saúde, e nesse contexto, sua aplicação pode ser limitada e não capturar a transitoriedade dos estados de saúde do paciente em uma doença como AEH, caracterizada pela flutuação entre os sintomas físicos (crises) e a fase assintomática. Os resultados ainda mostraram que, comparado com o grupo placebo, os pacientes que receberam lanadelumabe 300mg a cada duas semanas tinham uma chance sete vezes maior de alcançar uma melhora clinicamente relevante no escore AE-QoL de 0 a 182 (OR: 7,20 IC95% 1,74 a 8,88) (Tabela 5).

Tabela 5. Modelo de regressão logística para cada grupo de tratamento, alcançando uma melhora clinicamente significativa na pontuação total de AE-QoL do dia 0 ao 182

Resultados do modelo de regressão logística para pacientes em cada grupo de tratamento, alcançando uma melhora clinicamente significativa na pontuação total de AE-QoL (MCID = 6) do dia 0 ao 182			
	OR	IC 95%	Valor-p
Lanadelumabe 150 mg 4w	3,24	1,14 a 9,19	0,03
Lanadelumabe 300 mg 4w	2,91	1,05 a 8,10	0,04
Lanadelumabe 300 mg 2w	7,20	2,22 a 23,37	<0,01
Lanadelumabe – Total	3,93	1,74 a 8,88	<0,01

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; 2w: duas semanas; 4w: quatro semanas; AE-QoL, Questionário de Qualidade de Vida de Angioedema

Adaptado de: Lumry et al. (2020) (48).

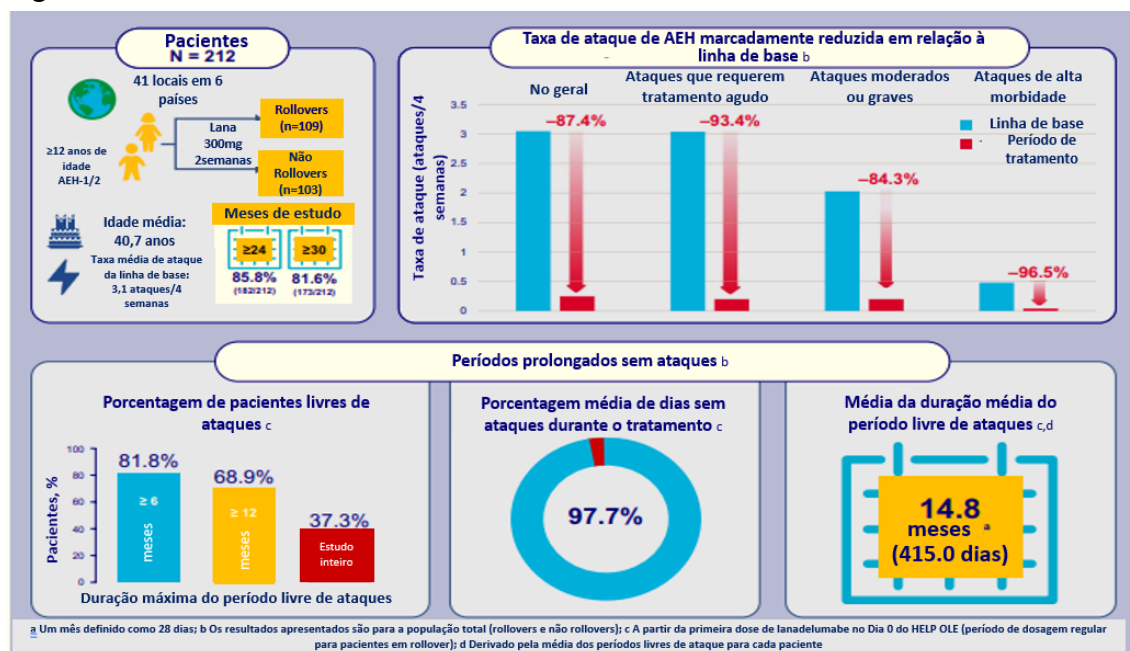
HELP OLE, estudo de extensão aberta do estudo HELP

O estudo de extensão aberto do HELP, intitulado HELP OLE: HELP *open-label extension*, teve o objetivo de avaliar a segurança, a eficácia e a qualidade de vida do uso de lanadelumabe no longo prazo. O estudo avaliou 212 pacientes: 109 que participaram do HELP, 19 provenientes do ensaio clínico de fase Ib e 84 considerados novos participantes que iniciaram o uso de lanadelumabe 300 mg a cada duas semanas. Todos os pacientes que participaram do HELP OLE tinham diagnóstico confirmado de AEH do tipo I ou II e mais de 12 anos de idade. Pacientes do HELP receberam uma única aplicação de lanadelumabe 300 mg e, depois da primeira crise de AEH, receberam uma segunda dose e continuaram o tratamento com lanadelumabe 300 mg a cada duas semanas. Os pacientes que somente participaram do HELP OLE receberam lanadelumabe 300 mg a cada duas semanas desde o início. Grande parte dos participantes completaram > 12 meses de estudo, e 81,6% deles completaram > 30 meses no estudo. Os pacientes eram predominantemente do sexo feminino (67,5%) com diagnóstico de AEH tipo I (89,2%). Em média, os participantes foram expostos a lanadelumabe durante 29,6 meses (desvio padrão: +- 8,2 meses e mediana de 33 meses; intervalo interquartil: 1,4 – 34,2).

Para os desfechos de segurança no longo prazo, grande parte dos participantes (97,2%) apresentou ao menos um evento adverso durante o tratamento, a maioria deles de severidade leve ou moderada. Além disso, 54,7% tiveram eventos adversos relacionados ao medicamento, destacando-se dor no local de aplicação (47,2%), infecção viral do trato respiratório superior (42,0%), infecção do trato respiratório superior (25,9%) e dor de cabeça (24,5%).

Em relação à quantidade de crises de AEH, observou-se uma redução considerável no grupo lanadelumabe. Na linha de base, a média de crises de AEH era de 3,1 a cada quatro semanas. Após o tratamento com lanadelumabe, houve uma redução de 87,4% em comparação com o período de linha de base, redução observada também em relação às taxas de crises que requereram tratamento agudo (93,4%), crises moderadas ou graves (84,3%) e crises de alta morbidade (96,5%) (Figura3).

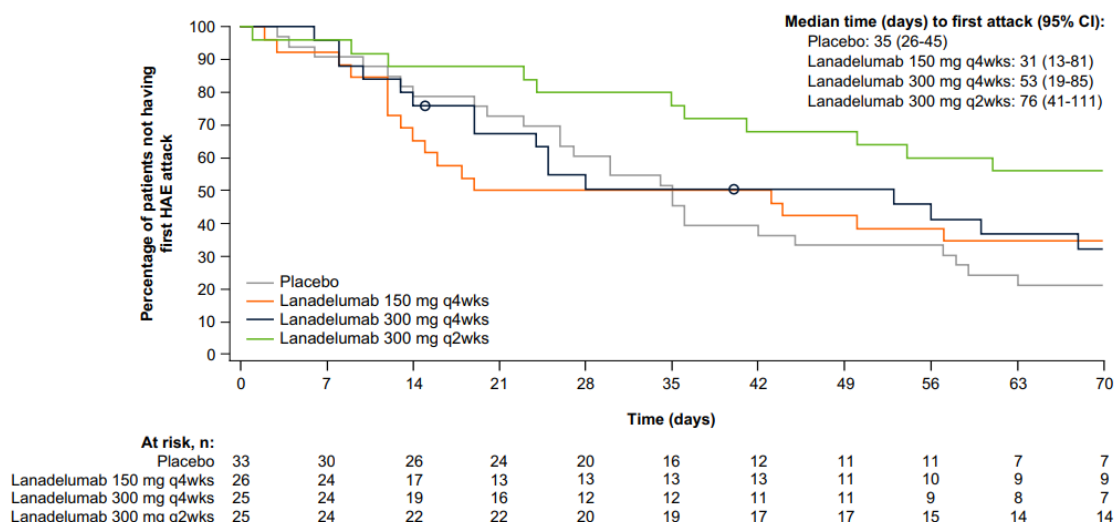
Figura 3. Resumo dos achados do estudo HELP OLE



Adaptado de: Banerji, A. et al. (2020).

Entre os pacientes oriundos do estudo HELP, a porcentagem estimada dos que apresentaram a primeira crise de AEH durante o período da semana 10 (dia 70) é apresentada na Figura 4. Com base nos resultados, foi possível observar que o grupo tratado previamente com 300 mg de lanadelumabe a cada duas semanas demonstrou melhores resultados em relação aos outros grupos avaliados; no final do período de acompanhamento, 44,0% dos pacientes do grupo haviam tido a primeira crise de AEH, seguidos de 67,8% e 65,4% para os participantes tratados com 300 mg a cada quatro semanas e 150 mg a cada quatro semanas, respectivamente. Além disso, aqueles pacientes tratados com 300 mg de lanadelumabe a cada duas semanas que tiveram crise de AEH apresentaram o evento mais tardiamente, com a mediana de 76 (41-111) dias para o aparecimento do evento. Esses dados também reforçam a eficácia de lanadelumabe em prevenir e retardar a ocorrência de crises de AEH em relação ao placebo, em que 78,8% dos pacientes apresentaram sua primeira crise de AEH durante esse período e com a mediana de tempo para ocorrência do evento de 35 (26-45) dias (Figura 4).

Figura 4. Tempo para a primeira crise de AEH do estudo HELP OLE



Adaptado de: Banerji, A. et al. (2020)

A ferramenta AE-QoL foi utilizada na avaliação da qualidade de vida e demonstrou que os pacientes atingiram uma diferença mínima clinicamente importante no escore total (entre o dia 0 e o período final de acompanhamento); os pacientes oriundos do HELP apresentaram uma alteração de -10,2 (DP 17,9) e outros pacientes alcançaram -19,5 (21,3). Essa tendência também foi demonstrada nos outros domínios analisados, como fadiga/humor, medo/vergonha, funcionalidade e nutrição. Ambos apresentaram grandes alterações no domínio medo/vergonha -12,9 (19,2) e -22,22 (24,3) nos pacientes oriundos do estudo HELP e para o outro grupo de pacientes, respectivamente, assim como para o domínio funcionalidade, com valores de -11,1 (24,3) e -26,2 (27,7), respectivamente.

Estudo de longo prazo de qualidade de vida do HELP OLE – Lumry 2023

Os participantes do estudo completaram os seguintes instrumentos de relato de desfecho de qualidade de vida: AE-QoL, EQ-5D-5L, *Work Productivity and Activity Impairment – General Health Questionnaire* (WPAI-GH), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *2-Item Short Form Health Survey version 2* (SR-12v2), *Angioedema Control Test* (AECT), *Abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM-9) e *Global Impression of Treatment Response*.

No estudo HELP OLE, 109 participaram previamente do estudo HELP e 103 eram novos participantes. Para o caso dos participantes do estudo HELP, a pontuação média (DP) do escore

AE-QoL foi reduzida de 30,7 (23,0) no início do estudo HELP OLE para 20,6 (18,5) no fim do estudo (mudança de -10,2 [17,9]), o que indica menos comprometimento da qualidade de vida. A melhora clinicamente significativa dos valores do escore AE-QoL entre o início e o fim do estudo foi observada em ambos os grupos, independentemente da taxa de crises dos participantes no início do acompanhamento e da utilização prévia de terapia de profilaxia de longo prazo.

O teste de AECT foi administrado pela primeira vez no estudo na semana 52, para mensurar a percepção dos doentes a respeito do controle da doença. Na semana 52, 87,4% dos pacientes previamente tratados no estudo HELP e 95,7% dos novos participantes tinham um resultado total AECT superior a 10, indicando que sentiam maior controle da doença. Além disso, 44,6% dos pacientes tratados previamente e 51,4% dos novos alcançaram um resultado total máximo de 16 no final do acompanhamento do estudo.

Em relação ao escore HAD, as pontuações médias (DP) de ansiedade e depressão total para os participantes previamente tratados no HELP foram de 6,0 (4,0) e 3,0 (2,8), respectivamente, indicando que não sentiram ansiedade ou depressão. Ao final do estudo, a pontuação para ansiedade apresentou uma leve melhora, para 4,6 (4,7), e ficou estável para depressão, com um intervalo que variou de 2,6 a 3,3. Entre os novos participantes, houve um leve quadro de ansiedade 7,1 (4,1) e níveis normais de depressão 3,5 (3,1). Ao final do acompanhamento, foi observado uma melhora nos níveis de ansiedade para 4,6 (3,9) e de depressão para 2,6 (3,6).

Quanto ao escore TSQM-9, foi observado que os pacientes apresentaram um alto nível de satisfação em relação à efetividade do tratamento e à conveniência na utilização do medicamento. Além disso, apresentaram uma excelente resposta ao tratamento por meio da escala *Global Impression of Treatment Response*. Por fim, a média do índice EQ-5D-5L foi alta para ambos os grupos no início do estudo e houve pouca diferença em relação ao fim do estudo. E a maioria dos participantes reportou que não houve problemas de mobilidade, cuidados pessoais, atividades diárias, dor/desconforto e ansiedade/depressão. Ademais, as escalas SF-12v2 e WPAI-GH indicaram estabilidade nos componentes mental e físico e aumento da capacidade laboral, respectivamente.

Estudos observacionais (com dados de mundo real)

Fain et al. (2022)

O estudo conduzido por Fain e colaboradores (2022) avaliou o programa de autorização de uso temporário de lanadelumabe para profilaxia de longo prazo de crises de AEH na França. Os pedidos foram realizados entre 12/10/2018 e 13/03/2019 e os pacientes elegíveis foram acompanhados até 23/09/2019. Para utilizar o medicamento, os pacientes precisavam atender os seguintes critérios do programa: diagnóstico de AEH tipo I ou II, idade > 12 anos, indisponibilidade de tratamento ou no caso de os medicamentos de prevenção utilizados previamente não terem se mostrado efetivos. Todos os participantes receberam lanadelumabe subcutâneo 300 mg a cada duas semanas, e o ajuste de dose poderia ser feito após seis meses de tratamento. 72 de 77 pacientes faziam uso de profilaxia de longo antes do início do estudo, e 11 desses, utilizavam danazol.

As medidas dos desfechos relatados pelos pacientes incluíram questionário AE-QoL e Angioedema Activity Score (AAS), coletadas prospectivamente. Pequenas pontuações do questionário AEH-QoL indicam menor comprometimento da qualidade de vida. Além disso, a diferença mínima clinicamente importante para a pontuação de AE-QoL total foi de 6 pontos. O questionário AAS foi registrado diariamente em ciclos de 28 dias (AAS28) e permite avaliar a gravidade da doença e a carga associada às crises recorrentes de AEH. Baixos valores de AAS28 indicam baixa atividade da doença.

O estudo incluiu 77 pacientes que utilizaram mais de uma dose de lanadelumabe. Nos seis meses anteriores ao estudo, estes pacientes tiveram uma média de 13,5 (1-99) crises, e 33% dos pacientes tiveram entre 13 e 24 crises de AEH. As características dos participantes estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6. Características demográficas da linha de base no momento da solicitação de acesso ao tratamento para a população total que recebeu > 1 dose de lanadelumabe

Características	N = 77
Sexo feminino, n (%)	53 (68,8)
Idade média em anos (faixa)	42,4 (11,7-78,9)
< 18 anos, n (%)	6 (7,8)
18-64 anos, n (%)	63 (81,8)
≥ 65 anos, n (%)	8 (10,4)

Peso (kg) – média (DP)	75,8 (20,6)
Idade média no diagnóstico em anos (faixa)	10,0 (1-48)
Tipo AEH, n (%)	
Tipo I	68 (88,3)
Tipo II	7 (9,1)
AEH nC1-INH ^a	1 (1,3)
Angioedema adquirido	1 (1,3)
Histórico familiar positivo para AEH, n (%)	52 (67,5%)
Proporção de crises na região da laringe para as três crises mais graves nos seis meses anteriores à entrada no estudo, n (%)	
Número total de crises graves	149
Proporção de crises faríngeo-laríngeas	12 (8,1)
Número de crises de AEH nos seis meses anteriores ao estudo, mediana (faixa) (n = 70)	13,5 (1-99)
Uso prévio de PLP antes do início do estudo, n (%) ^b	72 (93,5)
Uso concomitante de PLP antes do início do estudo, n (%)	60 (77,9)
Único agente oral ^c	20 (26,0)
Único agente C1-INH ^d	23 (29,9)
Combinação de agentes de PLP	17 (22,1)
Número de crises nos seis meses anteriores à entrada no estudo por uso de PLP em andamento, média (DP)	
C	n = 13 20,0 (8,8)
Único agente oral de PLP	n = 18 12,9 (8,7)
Único agente C1-INH de PLP	n = 17 17,4 (13,3)
Combinação de agentes de PLP	n = 17 15,4 (23,4)

C1-INH Inibidor de C1 esterase, AEH Angioedema hereditário, PLP Profilaxia de longo prazo, HAE nC1-INH AEH com níveis de C1-INH normais, DP desvio padrão.

^a Um paciente com AEH com níveis normais de C1-INH (HAE Tipo III) recebeu erroneamente o acesso ao tratamento

^b Refere-se à exposição a qualquer momento durante a vida do paciente

^c Os agentes orais incluíram danazol (n = 11), ácido tranexâmico (n = 3), progestinas (n = 5) e rituximabe (n = 1 [paciente nominativo ATU com angioedema adquirido]); três pacientes estavam recebendo C1-INH em combinação com danazol

^d Concentrado de pdC1-INH IV dose fixa (n = 11); Concentrado de pdC1-INH IV com base no peso (n = 4); Concentrado de C1-INH recombinante IV (n = 8)

Adaptado de: Fain et al. (2022).

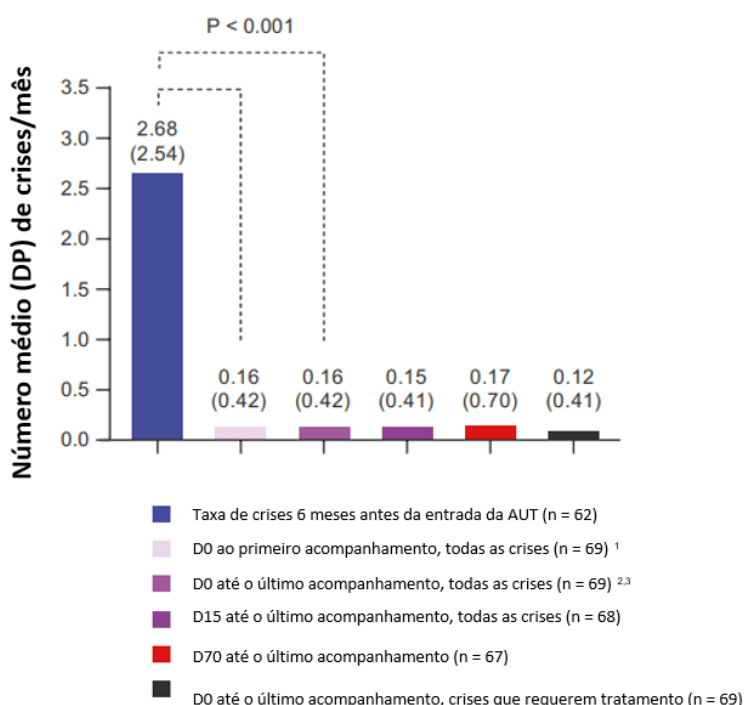
Houve redução no número médio de crises de AEH por mês na comparação com o período de seis meses anteriores à entrada no estudo, passando de 2,68 [DP 2,54] para 0,16 [DP 0,42]; P <0,001, após o uso de lanadelumabe e a primeira visita de acompanhamento e também o último dia de visita. Além disso, o número médio de crises que requereram tratamento sob demanda entre o D0 e o último dia de acompanhamento do estudo também foi

menor (0,12 [DP 0,41]) quando comparado com o número de crises que os pacientes relataram antes da entrada no estudo.

Os valores obtidos de escore total e para cada domínio do questionário AE-QoL foram significativamente maiores no início do tratamento, na comparação com os três e seis meses de acompanhamento, o que reflete melhora na qualidade de vida. Ao todo, 55,5% dos pacientes alcançaram uma diferença mínima clinicamente importante de 6 pontos entre o D0 e o terceiro mês, e 64,5% indivíduos alcançaram essa alteração de 6 pontos entre o D0 e o sexto mês, o que indica melhora na qualidade de vida.

Os resultados completos do questionário AAS28 de 49, 39 e 24 pacientes em D0, no terceiro mês e no sexto mês, estavam disponíveis (Figura 5). A proporção de pacientes com pontuação zero no escore AAS28 foi maior no terceiro e no sexto mês de tratamento com lanadelumabe, em relação ao momento de início do acompanhamento, o que sugere redução da carga da doença.

Figura 5. Crises de angioedema hereditário (população analisada) no estudo observacional de Fain et al. (2022)



A população analisada se refere a todos os pacientes que tiveram ≥ 1 visita de acompanhamento (n=69). I- Duração mediana (intervalo interquartil) de acompanhamento: 84,0 (61–182) dias. O último acompanhamento se refere à primeira ou à segunda visita de acompanhamento, que ocorreu antes do congelamento de dados de 23 de setembro de 2019. A duração mediana (intervalo) de acompanhamento foi de 160 (63–232).

Durante o período de tratamento com lanadelumabe, 96 eventos adversos foram reportados por 46 pacientes. Nenhum evento adverso grave e óbito foram reportados durante o período de análise. Dentre os eventos mais comumente relatados, destacam-se dor de cabeça e dor no local de aplicação.

Buttgereit, T. et al. (2021)

Buttgereit e colaboradores (2021) conduziram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de investigar o resultado do lanadelumabe no tratamento do angioedema na Alemanha. A coorte foi composta por 34 pacientes, 21 mulheres e 13 homens, sendo que 30 pacientes tinham AEH tipo I/II (idade mediana: 44 anos; DP±16,3) e quatro tinham angioedema devido com inibidor de CI normal (idade mediana: 64 anos; DP±4.05).

Antes de mudar para o tratamento com lanadelumabe, dez pacientes utilizavam profilaxia de longo prazo CI-INH por via intravenosa, 11 pacientes utilizavam profilaxia CI-INH por via subcutânea e um paciente recebia ácido tranexâmico profilático por via oral (seis crises por mês). Todos esses pacientes apresentaram doença não controlada, comprometimento da qualidade de vida e/ou relataram uma alta carga de doença com o tratamento anterior.

O tratamento com lanadelumabe foi iniciado em todos os pacientes entre 4 de fevereiro de 2019 e 1º de abril de 2020. O objetivo da mudança do tratamento foi alcançar o controle completo, avaliado pelo teste de controle de angioedema (TCA), que corresponde a um escore de 16 pontos, ausência de sinais e sintomas (zero crises) e normalização da qualidade de vida que corresponde a um escore do questionário AE-QoL menor ou igual a 24 pontos. Durante a transição, os pacientes foram monitorados com o TCA e o questionário AE-QoL.

Após a primeira injeção de lanadelumabe, a segunda foi administrada pelos próprios pacientes 14 dias depois. Pacientes que sofreram uma crise durante as primeiras quatro semanas de tratamento com lanadelumabe foram aconselhados a continuar em intervalos de 14 dias. Aos pacientes que estavam assintomáticos por um período de pelo menos dois meses, foi oferecida uma extensão do intervalo de administração, com aumento de três dias. O intervalo entre as doses foi aumentado gradualmente.

Os pacientes foram tratados por um período mediano de 29,9 semanas (intervalo interquartil 3,3-65,3) com lanadelumabe. A pontuação média do TCA em pacientes em tratamento com lanadelumabe (n = 34) foi de 14,8, e 22 pacientes registraram controle total do angioedema. Em média, os valores do TCA melhoraram de 7,5 (doença mal controlada) para 14,9 (doença bem controlada) ($p < 0,001$) e todos os pacientes apresentaram controle adequado

da doença. A melhora na pontuação do TCA não dependeu dos pacientes terem ou não recebido profilaxia.

Em relação ao desfecho da qualidade de vida, com exceção de um paciente, todos preencheram o questionário. Em 24 pacientes, o AE-QoL foi medido antes e durante o tratamento com lanadelumabe e houve redução significativa no domínio “vergonha” e uma redução de 22,73 (IC 95%: 7,9-37,6; $p = 0,004$) no domínio “nutrição”. Vinte e quatro pacientes não tiveram eventos adversos com o uso do lanadelumabe. Quatro pacientes descreveram uma sensação desagradável ou dor na injeção. Outros três pacientes relataram vermelhidão, pápulas e coceira e dois pacientes relataram hematomas no local da injeção. Um paciente também relatou urticária no local, tontura e dor de cabeça após a injeção.

laboni, A. et al. (2021)

laboni e colaboradores (2021) conduziram uma revisão retrospectiva de prontuário realizada em três hospitais acadêmicos no Canadá, com o intuito de descrever os achados clínicos de uma série de casos de pacientes adultos com AEH tipo 1/2 que utilizaram lanadelumabe. A maioria dos pacientes (10 de 12) tinham recebido profilaxia de longo prazo anteriormente (inibidor de CI endovenoso ou subcutâneo)

Foram incluídos pacientes com AEH 1/2 que estavam recebendo lanadelumabe por pelo menos seis meses antes do início do estudo. Todos os dados clínicos foram extraídos dos prontuários dos pacientes. Os dados foram avaliados em períodos pré e pós-tratamentos com lanadelumabe. Além disso, o impacto social (IS) do AEH foi avaliado pelo médico assistente em uma escala de 1 a 5 (1 = não houve impacto, 3=algum impacto, 5=muito impacto). No total, 12 pacientes tinham idade média de 43 anos, e grande parte dos inscritos na série de casos apresentavam poucas comorbidades.

Os dados de pacientes da série de casos de frequência de crises de AEH, número de crises tratadas, dias de trabalho perdidos e IS por AEH foram extraídos e avaliados da maneira mostrada na Tabela 7.

Tabela 7. Dados de séries de casos e do número de crises de AEH totais/laríngeos no ano anterior ao início do lanadelumabe, na comparação com o ano após o início de lanadelumabe

Ca so	Transição pré-lanadelumabe	Transição pós-lanadelumabe
----------	----------------------------	----------------------------

	Crises /ano	Crises laríngea s/ano	Crises tratada s/ano	Dias de trabalh o perdido s/ano	I S	Cri ses /an o	Crises laríngea s/ano	Crises tratada s/ano	Dias de trabalh o perdido s/ano	I S
1	10	4	6	6	2	2	0	2	0	1
2	12	0	6	20	2	4	0	0	0	1
3	8	2	8	0	4	2	1	2	0	2
4	6	0	6	0	3	0	0	0	0	1
5	50	0	25	0	5	20	0	20	0	2
6	300	50	50	Offa	5	100	40	40	Offa	1
7	15	0	0	Offb	4	12	0	0	Offb	1
8	6	0	6	0	3	2	0	2	0	2
9	10	0	6	0	2	0	0	0	0	1
10	30	0	12	Aposent ado	3	6	0	6	Aposent ado	1
11	12	0	12	Off3	2	6	0	6	Offc	1
12	3	0	3	Off4	3	0	0	0	Offd	3

Offa: esta paciente é incapaz de trabalhar devido à frequência dos ataques; Offb: esta paciente é dona de casa e não está empregado; Offc: este paciente está afastado do trabalho devido a um acidente automobilístico anterior, em 1999, que causou estenose cervical e mielopatia progressiva, Offd: este paciente está afastado do trabalho devido a comorbidades crônicas (DM1, insuficiência adrenal, IS: Impacto social. Adaptado de Iaboni et al. (2021) (53)(2021) (53)

Os resultados demonstraram que, na comparação com o período pré-lanadelumabe, os pacientes apresentaram redução de 72% e 62% na taxa de crises e na taxa de crises tratadas, respectivamente. Três pacientes relataram remissão completa de crises após iniciar lanadelumabe. Adicionalmente, pós-lanadelumabe, oito de 12 pacientes não relataram qualquer impacto social devido ao AEH. Apenas um paciente permaneceu afastado do trabalho devido ao AEH.

Hahn et al. (2020)

Hahn e colaboradores (2020) conduziram uma avaliação prospectiva do uso no longo prazo de lanadelumabe 300 mg a cada duas semanas nos seis meses antes e nos seis meses depois do início do tratamento com o medicamento. Foram incluídos pacientes insuficientemente controlados e com crises de AEH e pacientes com um número significativo de crises sob tratamento anterior de profilaxia de longo prazo. Os pacientes com AEH tipo I ou II foram recrutados no centro de angioedema do Hospital Universitário de Ulm, na Alemanha. O estudo

tinha o objetivo de avaliar a qualidade de vida de pacientes em tratamento com lanadelumabe em condições de mundo real.

No total, 12 pacientes com AEH tipo I foram incluídos no estudo. A média de idade era de 45,4 (DP 18,2) anos, e eles foram tratados com 300 mg de lanadelumabe a cada duas semanas.

Durante o período anterior do uso de lanadelumabe, foram relatadas 24 crises de AEH. Entretanto, após o início do tratamento a frequência global de crises se reduziu significativamente. A frequência média de crises caiu de 6,4 para 0,3 por mês ($P < 0,0001$) e por paciente. Além disso, não foram relatados casos de crises severas durante o tratamento com lanadelumabe.

Quanto à qualidade de vida, foi observada uma melhora significativa e uma redução na pontuação do escore total de AE-QoL após o início do tratamento. Registrou-se uma diferença de 57,4% (DP 18,75%, $P = 0,0002$) no escore total, 65,2% (DP 16,9%, $P < 0,0001$) no domínio funcionalidade, 49,3% (DP 37,4%, $P = 0,01$) em fadiga/humor, 56,0% (DP 23,7%, $P = 0,0008$) para medo/vergonha e 17,9% (DP 27,82%, $P = 0,14$) no domínio nutrição.

Dorr et al. (2023)

Dorr e colaboradores coletaram dados sobre crises, tratamento e profilaxia antes e depois do início do lanadelumabe na primeira auditoria nacional de lanadelumabe no Reino Unido. Dezesesseis centros retornaram dados de 62 pacientes por meio de questionários. A maioria dos pacientes tinha AEH tipo I e 56 (90,3%) receberam terapia de profilaxia prévia, predominantemente, concentrado de CI. 8 de 62 pacientes usavam andrógenos atenuados em monoterapia e outros 8 usavam em combinação, totalizando 26 % (16 de 62) em uso de andrógeno atenuado previamente.

Análises de modelo de efeito misto demonstraram reduções estatisticamente significativas nas crises mensais totais e graves em todos os pontos de tempo em relação ao início do estudo ($p < 0,0001$). Houve uma redução no número de crises de 87,7% e 93,5% em 6 e 12 meses, respectivamente ($0,89 \pm 1,96$ e $0,47 \pm 1,02$ crises versus média mensal do início do estudo, de $7,23 \pm 7,19$), e reduções de 92,1% e 94,1% em crises graves aos 6 e 12 meses, respectivamente ($0,35 \pm 1,37$ e $0,26 \pm 0,73$ crises versus $4,44 \pm 4,08$ no início do estudo).

Isto também foi verificado nos pacientes que tomaram inibidor de CI prévio (83,6% e 91,4% de redução no total nas crises graves e 87,5% e 89,8% para crises graves aos 6 e 12 meses ($n = 27, 11$), respectivamente).

As crises que necessitaram de inibidor de CI para tratamento do episódio agudo registraram uma redução de 85,7% em 6 meses e 97,2% em 12 meses ($p < 0,001$), assim como o uso de icatibanto (redução de 94,7% e 93,7% aos 6 e 12 meses, respectivamente; $p < 0,01$). Houve redução de 95,2% ($n = 45$) e 100% ($n = 19$) nas crises agudas que necessitaram de duas doses de inibidor de CI aos 6 e 12 meses, respectivamente ($p < 0,01$ para 12 meses).

Bernardino et al. (2023)

Desde 2020, o uso de lanadelumabe para o tratamento a longo prazo foi autorizado pela Autoridade de Saúde Portuguesa sob um programa de acesso antecipado para pacientes com AEH que apresentam contraindicação ou eficácia insuficiente do tratamento a longo prazo com concentrado de inibidor CI intravenoso (56). Este estudo retrospectivo de dois anos incluiu quatro pacientes com HAE inscritos no programa entre junho de 2020 e setembro de 2021. O objetivo era descrever os primeiros pacientes com HAE que receberam lanadelumabe por meio desse programa de acesso antecipado.

Foram incluídos quatro pacientes (três mulheres, um homem): dois com HAE tipo I e dois com AEH tipo 2. A idade média foi de 51 anos; a idade média dos primeiros sintomas de AEH foi de 11 anos e a idade média no momento do diagnóstico foi de 24 anos. Antes do uso do lanadelumabe, os quatro pacientes sofriam de crises agudas graves recorrentes de HAE que afetavam principalmente o abdômen (100%), extremidades (100%), laringe (75%), face (50%), órgãos genitais (50%) e área do tronco e cervical (25%). A média do número de crises agudas durante o ano antes do uso do lanadelumabe foi de 23,5, e vários desses foram tratados sob demanda com icatibanto ou CI-INB. Todos os pacientes usaram andrógenos com eventos adversos associados (dois pacientes) ou com pouca eficácia (dois pacientes). O CI-INH também foi usado como tratamento de longo prazo em todos os pacientes, apenas com eficácia parcial.

Antes do uso do lanadelumabe, todos os pacientes tinham baixo controle da doença, com pontuações de AECT < 8 (média de 3,25), e alto impacto na qualidade de vida, pelo menos para três pacientes (média de pontuação AE-QoL de 41,25 pontos).

No final de junho de 2022, a duração da terapia com lanadelumabe variou entre 10 e 25 meses, sem relatos de eventos adversos graves. Nenhum paciente interrompeu o uso do lanadelumabe. Nenhum paciente precisou ser tratado em serviço de urgência. A redução média do número de ataques de AEH foi de 94,75%.

Martinez-Saguer et al. (2022)

O estudo de Martinez-Saguer e colaboradores avaliou retrospectivamente dados anonimizados de prescrições de todos os pacientes da Alemanha com AEH com pelo menos uma prescrição de lanadelumabe a partir de janeiro de 2019. A data da primeira prescrição foi utilizada como data índice, e o período inicial incluiu os 12 meses anteriores à primeira prescrição de lanadelumabe. Os intervalos de dose foram calculados pelo número de frascos prescritos dividido pelo tempo até a prescrição seguinte.

Com base no número total de frascos prescritos, foram identificados 144 pacientes com pelo menos uma prescrição de lanadelumabe, dos quais 106 receberam o medicamento durante pelo menos quatro meses, 87 pacientes durante pelo menos seis meses e 44 pacientes durante pelo menos 12 meses.

Dos 144 pacientes, 6,25% não receberam qualquer prescrição de medicamento para AEH, como concentrados inibidores de CI ou antagonistas do receptor de bradicinina, antes do tratamento com lanadelumabe. Cerca de 63% dos pacientes já haviam recebido prescrições apenas para tratamento sob demanda, enquanto 9% receberam prescrição de tratamento profilático e 21,53% receberam ambos (medicamentos profiláticos e sob demanda) (Tabela 8).

Durante os primeiros 12 meses de tratamento com lanadelumabe, os pacientes receberam uma quantidade consideravelmente menor de outros medicamentos para AEH, na comparação com os 12 meses anteriores ao tratamento com lanadelumabe (Tabela 9). O total de prescrições de injetáveis diminuiu mais de 90% durante 12 meses de tratamento com lanadelumabe.

Tabela 08. Número de pacientes e tempo médio até a extensão do intervalo de dose de lanadelumabe

Período mínimo de tratamento	4 meses	6 meses	12 meses
Número de pacientes, n	106	87	44
Número de pacientes com extensão do intervalo entre doses (1 frasco/> 17 dias), n (%)	33 (31)	32 (37)	21 (48)
Tempo até a extensão do intervalo de dose em pacientes com extensões de intervalo, dias $\pm$ desvio padrão	110 $\pm$ 91	113 $\pm$ 90,2	144 $\pm$ 95,4

Fonte: Martinez-Saguer et al., 2022 (57).

Tabela 09. Pacientes com medicação aguda para AEH e quantidade de prescrição 4, 6 e 12 meses antes vs. depois de iniciar o lanadelumabe

	Medicamento	4 meses			6 meses			12 meses		
		Antes	Depois	Mudança	Antes	Depois	Mudança	Antes	Depois	Mudança (%)
		(n)	(n)	(%)	(n)	(n)	(%)	(n)	(n)	(%)
Pacientes	Cinryze® – agudo	21	14	–33	28	10	–64	22	6	–73
	Beriner® IV	41	24	–41	30	18	–40	19	10	–47
	Firazyr®	39	36	–8	40	31	–23	23	22	–4
Prescrições	Cinryze® – agudo	728	300	–59	982	164	–83	1.068	62	–94
	Beriner® IV	1.561	244	–84	1.247	208	–83	1.929	120	–94
	Firazyr®	437	202	–54	513	176	–66	465	150	–68
	Total	2.726	746	–73	2.742	548	–80	3.462	332	–90

Nota: pode haver múltiplas prescrições por paciente.

Fonte: Martinez-Saguer et al., 2022 .

Hioki et al. (2023)

Hioki e colaboradores avaliaram cinco pacientes com AEH, incluindo quatro com AEH tipo I e um no tipo INB-CI normal, que iniciaram terapia de longo prazo com lanadelumabe 300 mg a cada duas semanas, acompanhados em duas instituições de saúde japonesas até junho de 2023.

A frequência e o número de crises mensais que necessitaram de tratamento sob demanda foram avaliadas seis meses antes e depois da administração de lanadelumabe. A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada antes e após a administração de lanadelumabe, usando o *Angioedema Quality of Life (AE-QoL) Questionnaire*.

Os cinco pacientes eram mulheres com idade média de $43,2 \pm 11,3$ anos e apenas um paciente não apresentava história familiar de AEH. O principal local de ataque foi o abdômen, em todos os pacientes. As cinco pacientes receberam tratamento sob demanda para ataques antes da administração do lanadelumabe e nenhuma recebeu medicamento para terapia de longo prazo aprovado antes da administração de lanadelumabe, que foi iniciada devido a um aumento na frequência dos ataques.

O tratamento com lanadelumabe foi continuado por mais de seis meses em todos os casos, exceto um, para o qual o tratamento foi interrompido após um mês, devido a efeitos adversos como dor de cabeça e tontura. Para duas pacientes, a frequência de crises e de tratamento sob demanda diminuiu acentuadamente logo depois do tratamento com lanadelumabe. Uma paciente teve crises contínuas quase todos os dias durante um mês antes de iniciar o tratamento com lanadelumabe, mantendo crises frequentes, mas não mais diárias, até 20 semanas após o tratamento com o medicamento, quando ficou livre de crises. Outra paciente não teve crises até 12 semanas de tratamento com lanadelumabe, apresentando crises mensais a partir de então. A paciente que interrompeu o lanadelumabe após um mês de uso teve um aumento na frequência das crises após a descontinuação do medicamento.

Os autores também compararam as frequências médias de crises mensais e de tratamento sob demanda antes e depois de seis meses de tratamento com lanadelumabe. A frequência média mensal dos ataques diminuiu de $2,6 \pm 1,9$ para $1,0 \pm 1,2$ ataques após o tratamento com lanadelumabe; da mesma forma, a média dos crises mensais que necessitaram de tratamento sob demanda diminuiu de $0,7 \pm 0,4$ para $0,3 \pm 0,3$ ataques após o tratamento com o medicamento.

Em relação ao AE-QoL, a pontuação média total para todos os pacientes diminuiu de 44,7 para 26,9 pontos (alteração média geral do AE-QoL -17,8 pontos), com reduções médias

de 23,7 pontos no domínio funcionamento, 12 pontos em fadiga/humor, 19,1 pontos em medo/vergonha e 17,5 pontos em nutrição. Todos os casos, exceto aquele que descontinuou o tratamento, apresentaram redução nos escores totais e individuais dos domínios.

Abuzakouk et al. (2022)

Este estudo analisou retrospectivamente os prontuários de todos os pacientes com AEH em uso de lanadelumabe em um centro de saúde. Foram identificados nove pacientes – cinco mulheres e quatro homens –, com média de idade de 31 anos (IQR 20,7). O número médio de crises por mês antes do início do lanadelumabe era de $5,9 \pm 6,3$. Os pacientes iniciaram com 300 mg de lanadelumabe por via subcutânea, a cada duas semanas (grupo padrão, $n = 5$) ou a cada quatro semanas (grupo estendido, $n = 4$).

Os pacientes foram tratados por 36 semanas (IQR 24), com melhora estatisticamente significativa no número de crises de angioedema em todos após um mês de tratamento ($p = 0,01$), dois meses ($p = 0,01$), três meses ($p = 0,009$) e no final do período de estudo ($p = 0,007$). Cinco dos nove pacientes (56%) alcançaram remissão completa das crises após iniciar o lanadelumabe. Além disso, houve uma melhora estatisticamente significativa no número de crises que exigiram visitas ao departamento de emergência, de 1,4 para 0,11 visitas ($p = 0,04$). Todos os pacientes relataram uma melhora significativa na qualidade de vida após receberem lanadelumabe. Não foram relatados crises graves com profilaxia prolongada com lanadelumabe. Além disso, todos os pacientes permaneceram bem e não foram relatados efeitos adversos, nem mesmo reações no local da injeção, após nove meses de tratamento.

Entre os pacientes em uso da dose padrão, houve uma redução estatisticamente significativa no número de crises por mês após o lanadelumabe ($p = 0,01$), e dois pacientes alcançaram remissão completa dos ataques no final do período do estudo. O tempo de tratamento foi prolongado em três pacientes que estavam com a doença bem controlada durante três meses desde o início da terapia, dos quais dois mudaram com sucesso para lanadelumabe a cada quatro semanas, enquanto um teve que voltar a receber o medicamento a cada duas semanas, devido ao controle inadequado das crises de angioedema.

No grupo sob tratamento estendido, houve uma melhora estatisticamente significativa no número de crises por mês após o lanadelumabe ($p = 0,03$). Três pacientes alcançaram remissão dos ataques no final do período do estudo e nenhum deles necessitou de redução do intervalo de tratamento, pois a doença estava bem controlada. Ademais, dois pacientes que

perderam as doses programadas em sete e oito semanas não sofreram quaisquer ataques durante esse período e foram reiniciados com um regime de quatro semanas.

Riedl et al. (2023)

Riedl et al. analisaram dados administrativos de pacientes com AEH entre 18 e 64 anos nos Estados Unidos, inscritos no MarketScan. Foram identificadas duas coortes mutuamente exclusivas de novos usuários de lanadelumabe ou SC-CI-INH com 180 dias de uso contínuo. Os desfechos do uso de recursos de saúde, custos e padrões de tratamento foram avaliados no período de 180 dias antes da data do índice (novo uso do tratamento) e até 365 dias após a data do índice.

O estudo incluiu 47 novos usuários de lanadelumabe e 38 de SC-CI-INH. Não houve diferenças demográficas entre os dois grupos no ano índice. O ano índice variou devido às diferentes datas de aprovação de cada medicamento, sendo que a maioria dos novos usuários de lanadelumabe iniciou o tratamento em 2019 (57,4%) e a maioria dos novos usuários de SC-CI-INH iniciou o tratamento em 2018 (57,9%) (Tabela 10).

Tabela 10. Dados demográficos entre novos usuários de lanadelumabe ou SC-CI-INH

	Lanadelumabe (n = 47)		SC-CI-INH (n = 38)	
	n	%	N	%
Idade				
Média ± desvio padrão	39,81 ± 13,32		40,55 ± 13,11	
Mediana (intervalo interquartil)	41,00 (29,00–49,00)		39,50 (30,25–51,50)	
Sexo				
Masculino	13	27,7	9	23,7
Feminino	34	72,3	29	76,3
Região				
Nordeste	9	19,1	7	18,4
Central Norte	7	14,9	5	13,2
Sul	21	44,7	21	55,3
Oeste	10	21,3	5	13,2
Desconhecida	0	0	0	0
Ano de entrada na coorte				
2017	0	0	6	15,8
2018	13	27,7	22	57,9
2019	27	57,4	7	18,4
2020	7	14,9	3	7,9

O número médio de visitas ao pronto-socorro e/ou internações durante o período inicial foi baixo e diminuiu após o início do tratamento, esse número foi similar entre os grupos. As visitas ao pronto-socorro e as hospitalizações associadas ao AEH diminuíram mais de 50% no acompanhamento, com os pacientes em uso de lanadelumabe e SC-CI-INH realizando em média 0,6 e 0,5 visita por ano no acompanhamento, respectivamente. O número médio de visitas ambulatoriais anuais diminuiu de 26,0 para 19,7 após o início do lanadelumabe e de 21,4 para 14,6 após o início do SC-CI-INH (Tabela 11).

As solicitações de tratamento sob demanda diminuíram após o início do tratamento profilático, de 9,8 para 3,7 solicitações anuais nos pacientes que receberam lanadelumabe e de 9,8 para 3,1 solicitações anuais nos pacientes que receberam SC-CI-INH. Mais de 33% dos pacientes continuaram a tomar medicamentos sob demanda após o início do tratamento.

Entre os pacientes com 365 dias de acompanhamento, 63,0% daqueles que receberam lanadelumabe ($n = 17/27$) e 72,7% dos que receberam INB-CI subcutâneo ($n = 16/22$) tiveram pelo menos uma solicitação de tratamento sob demanda no ano seguinte ao índice. Essas solicitações foram mais frequentes nos 90 dias após o início do tratamento, entre ambas as coortes. Excluindo os primeiros 30 dias após o início do tratamento, nos quais as solicitações sob demanda podem ter ocorrido em conjunto com o início da profilaxia de longo prazo, 59,3% dos pacientes em lanadelumabe ($n = 16/27$) e 63,6% dos pacientes em SC-CI-INH ($n = 14/22$) tiveram pelo menos uma solicitação sob demanda no ano seguinte ao índice.

Tabela 11. Uso de recursos de saúde entre novos usuários de lanadelumabe ou SC-CI-INH

Medidas anuais	Lanadelumabe (n = 47)				SC-CI-INH (n = 38)			
	Linha de base		Acompanhamen to		Linha de base		Acompanhamen to	
	N	%	n	%	n	%	n	%
Uso de recursos de saúde, média e desvio padrão								
Internações	0,4 ± 0,5		0,2 ± 0,4		0,1 ± 0,2		0,0 ± 0,1	
Consultas ambulatoriais	26,0 ± 9,1		19,7 ± 5,4		21,4 ± 8,3		14,6 ± 5,0	
Visitas ao pronto-socorro	2,4 ± 2,1		0,8 ± 0,7		2,0 ± 0,9		1,0 ± 0,5	
Prescrições de farmácia	38,8 ± 12,7		40,7 ± 9,7		33,4 ± 9,2		38,2 ± 6,7	
Total de consultas médicas	27,7 ± 9,7		20,2 ± 5,5		22,6 ± 8,2		15,1 ± 5,0	
Uso de recursos de saúde associado à doença, média e desvio padrão								
Visitas ao pronto-socorro e hospitalizações associadas ao AEH	1,8 ± 1,7		0,6 ± 0,6		1,3 ± 0,6		0,5 ± 0,3	
Padrões de tratamento								
Reivindicações de tratamento sob demanda	9,8 ± 5,2		3,7 ± 1,5		9,8 ± 3,7		3,1 ± 1,2	
Reivindicações de tratamento de longo prazo	3,1 ± 1,8		13,0 ± 0,7		6,1 ± 3,6		17,4 ± 1,6	
Reivindicações para uso de terapia com inibidor de CI	7,0 ± 4,6		0,8 ± 0,8		10,0 ± 4,0		17,6 ± 1,7	

Pacientes com solicitações de outras classes de tratamento								
Qualquer tratamento	33	70,2	47	100,0	30	78,9	38	100,0
Andrógenos	3	6,4	0	0,0	8	21,1	4	10,5
Antifibrinolíticos	1	2,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Inibidor CI	19	40,4	5	10,6	22	57,9	38	100,0
SC-CI-INH	7	14,9	1	2,1	0	0,0	38	100,0
Não-SC-CI-INH (Ruconest ou Berinert)	14	29,8	5	10,6	22	57,9	13	34,2
Inibidor de calicreína	3	6,4	4	8,5	1	2,6	1	2,6
Antagonista do receptor de bradicinina B2	23	48,9	19	40,4	20	52,6	20	52,6
Inibidor de calicreína monoclonal	0	0,0	47	100,0	0	0,0	0	0,0

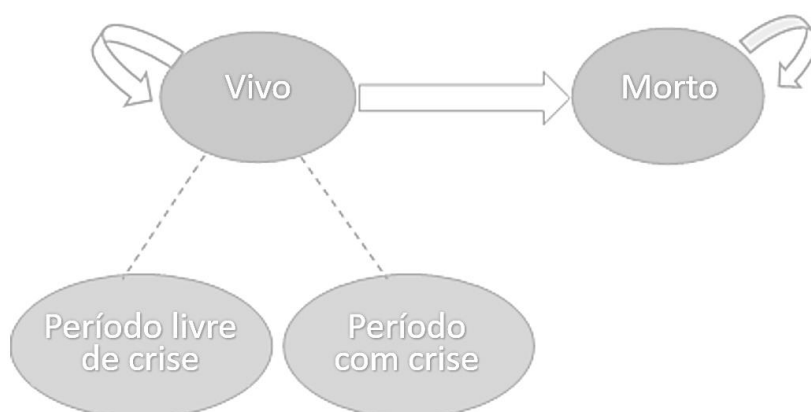
Fonte: Riedl et al., 2023.

ANEXO 2 – Metodologia completa da avaliação de custo-efetividade

Estrutura do modelo e expressão dos resultados

Para simulação do curso clínico de um paciente com AEH, adotou-se um Modelo de Markov com dois estados de saúde: “vivo com AEH” e “morte”. O estado “vivo com AEH” subdivide-se conforme a ocorrência de crise. Na ausência de crise, assume-se que os pacientes apresentarão os cuidados de manutenção e farão o tratamento profilático; enquanto na ocorrência de uma crise serão incididos os respectivos parâmetros clínicos e de custos associados a este evento (Figura 1). A cada ciclo, os pacientes podem transitar entre os estados.

Figura 1. Estrutura do Modelo de Markov



A probabilidade da ocorrência de crises foi calculada a partir dos desfechos clínicos da intervenção e comparadores. A transição entre o estado “vivo com AEH” e “morte” foi calculada a partir da mortalidade geral da população brasileira, ajustada para o risco específico para crises laríngeas. A duração média assumida de cada crise foi utilizada para estimar o tempo que os pacientes passariam vivenciando uma crise ou ficando livres de crises em cada ciclo. As crises poderiam ser categorizadas como leves, moderadas ou graves, tendo seus respectivos impactos nos desfechos de custo e efetividade.

Esse modelo foi considerado adequado para tomada de decisão pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE), pelo Scottish Medicines Consortium (SMC) e pela Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).

Para o desfecho da ACE, adotou-se os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Além disso, foi também avaliado o número de crises evitadas e o tempo ajustado em crise, estimado em anos. O desfecho ano sem crise foi estimado por meio do modelo que calcula a quantidade de crises que ocorreram durante o horizonte temporal (baseado no output de número de crises por ciclo da regressão de Poisson) e multiplica o número de crises pela duração das crises (duração baseada na literatura), considerando se o paciente está ou não em profilaxia. Com isso, calcula-se o tempo em crise por número de dias, e com esse número é calculado o número de anos em crise (365 dias).

Os resultados foram expressos por meio da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), calculada a partir da divisão da diferença de AVAQs (ou outra medida de efetividade) pela diferença de custos entre os braços, e também por crises evitadas e tempo de crise poupado.

Parâmetros de eficácia/efetividade

O objetivo da profilaxia de crises recorrentes de AEH é diminuir e postergar a ocorrência de crises. Os parâmetros de eficácia e segurança de lanadelumabe e placebo foram extraídos do ECR HELP (1).

Ocorrência de crises

Lanadelumabe e placebo

O estudo HELP (1) demonstrou grande magnitude na taxa média de crise de AEH para todos os grupos tratados com lanadelumabe (0,53 e 0,26 nos regimes de 300 mg a cada quatro semanas e 300 mg a cada duas semanas, respectivamente), na comparação com placebo. Além disso, grande parte dos pacientes ficou livre de crises durante todos os regimes posológicos de lanadelumabe. A porcentagem de pacientes que ficaram livres de crises durante o tratamento (dia 0 ao dia 182, 26 semanas) foi de 31% com lanadelumabe 300 mg a cada quatro semanas e de 44% com lanadelumabe 300 mg a cada duas semanas, na comparação com 2% no grupo placebo (1).

Uma regressão de Poisson foi selecionada como o método mais apropriado para estimar o número médio de crises por ciclo, dada a sua adequação para modelar dados de contagem, como o número de eventos em um determinado período; por exemplo, a cada ciclo do modelo. A distribuição de Poisson expressa a probabilidade de um determinado número de eventos ocorrer em um intervalo fixo de tempo.

Outras técnicas de regressão que também são adequadas para modelar dados de contagem, como o binomial negativo, foram consideradas. No entanto, dado que a regressão de

Poisson forneceu um bom ajuste aos dados do estudo observado, foi considerado um benefício mínimo na inclusão de parâmetros adicionais introduzidos em outros modelos de regressão, como o binomial negativo.

As análises de regressão de Poisson foram conduzidas independentemente para cada tratamento, com duas covariáveis incluídas na regressão:

Risco de linha de base: o risco de crises de AEH na linha de base foi medido como uma variável contínua com base no número de crises de AEH no mês anterior ao tratamento do estudo (durante o período inicial). A inclusão do risco de crise de linha de base também permitiu que o modelo explorasse os resultados para diferentes grupos de pacientes com base em seu risco de crise.

Número de crises no ciclo anterior: o número de crises experimentadas no ciclo anterior.

Nenhum fator adicional foi identificado como sendo particularmente importante para o prognóstico, conforme validado por especialistas clínicos entrevistados durante o desenvolvimento do modelo. Ainda, os resultados da análise de subgrupos apresentados no estudo HELP não indicam que outros fatores sejam os principais impulsionadores do efeito do tratamento.

Os coeficientes de regressão de Poisson foram aplicados no modelo, para prever o número médio de crises experimentadas por paciente em cada ciclo do modelo, utilizando-se a fórmula abaixo.

$$\begin{aligned} \text{No. de crises} = & EXP(\text{Intercepto} + (\text{coeficiente da baseline} \\ & * \text{no. de ataques na baseline}) + (\text{coeficiente de ataques prévios} \\ & * \text{no. de ataques no ciclo prévio})) \end{aligned}$$

A análise de regressão de Poisson foi realizada para permitir que o número médio de crises experimentadas pelos pacientes em cada ciclo do modelo fosse estimado com base no tratamento que receberam.

Os dados do estudo HELP mostraram que todos os pacientes sofreram entre 0 e 10 crises de AEH por mês (máximo de oito para pacientes com lanadelumabe). Para placebo, a distribuição de crises de AEH permaneceu aproximadamente estável ao longo do tempo. Para lanadelumabe, o número de crises de AEH pareceu diminuir ao longo do tempo.

Modelos independentes foram gerados para estimar a eficácia de cada regime de lanadelumabe e placebo.

Foi considerado um total de três regressões de Poisson:

- M1: modelo completo incluindo todas as covariáveis;
- M2: considerando apenas o número de crises de AEH nos últimos 28 dias;
- M3: considerando apenas o risco de linha de base.

Cada um dos coeficientes foi examinado pela primeira vez em modelos de regressão univariada, utilizando-se os dados em todos os braços de tratamento, para avaliar a significância estatística de sua associação com o resultado. Os resultados da análise de regressão univariada apresentados na Tabela 1 sugerem que tanto o risco de crise inicial de um paciente quanto o número de crises que eles experimentaram no ciclo anterior de 28 dias foram fortes preditores do risco de crise de um paciente.

Tabela 1. Análise de regressão de Poisson univariada.

Variável	Estimativas univariadas	SD univariada	P-valor univariado	IC inferior univariado	C superior univariado
Risco de crise de linha de base	0,2649	0,0168	<0,01	0,2321	0,2977
Crises no ciclo anterior	0,3358	0,0120	<0,01	0,3122	0,3594

Legenda: IC: intervalo de confiança; SD: desvio padrão

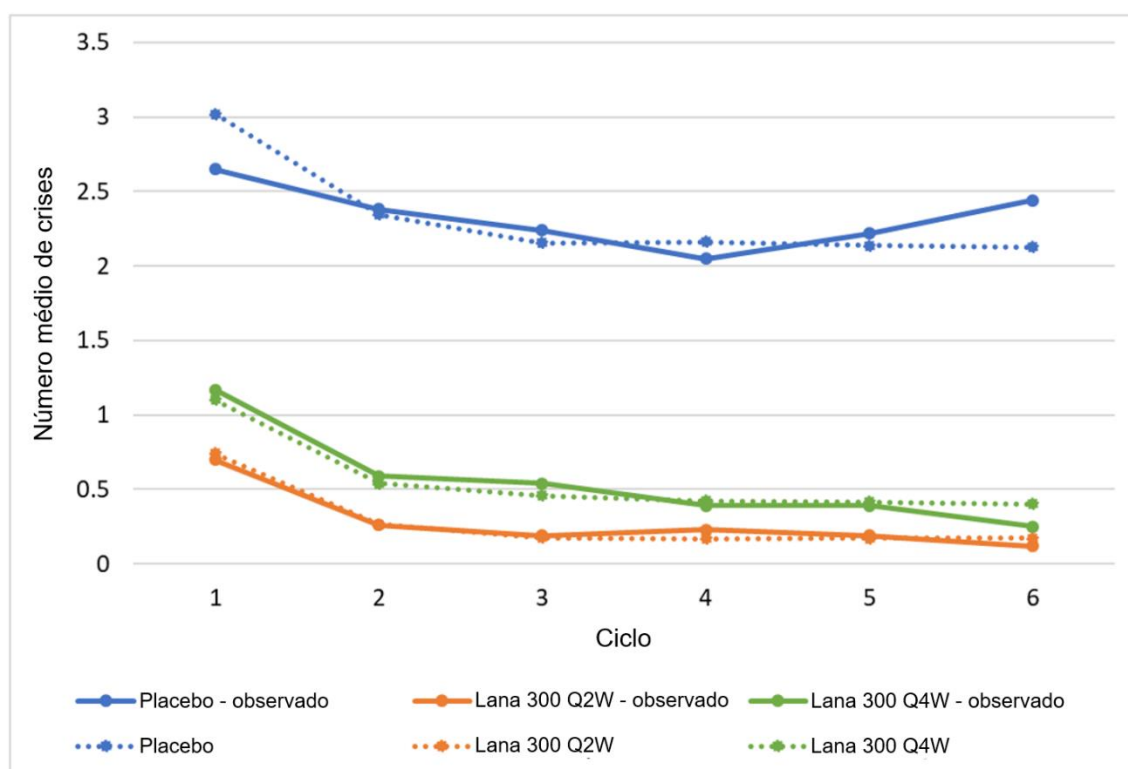
O ajuste do número médio de crises por ciclo estimado pela regressão completa, incluindo ambas as covariáveis, foi então avaliado em relação aos dados observados do estudo HELP. O modelo completo fornece resultados médios mais próximos dos dados observados (Figura 2) e produz a melhor pontuação do critério de informação de Akaike (AIC) em termos de ajuste estatístico (Tabela 2). O modelo completo foi, portanto, utilizado nesta ACE.

Tabela 2. Medidas de ajuste estatístico: valores de AIC por braço de tratamento

Modelo	AIC por tratamento			
	Lanadelumabe 300 mg Q4W	Lanadelumabe 300 mg Q2W	Placebo	AIC Total
Modelo completo	325,11	217,94	776,08	1.319,13
Apenas risco de linha de base	373,22	236,57	811,18	1.420,97
Nº de crises apenas no ciclo anterior	325,02	216,16	780,96	1.322,14

AIC: critério de informação Akaike; Q2W: a cada duas semanas; Q4W: a cada quatro semanas.

Figura 2. Valores observados e previstos - Modelo por braço de tratamento



Legenda: AEH: angioedema hereditário; Lana: lanadelumabe; Q2W: a cada duas semanas; Q4W: a cada quatro semanas.

Modelos de regressão de Poisson independentes foram estimados separadamente para cada regime de dosagem de lanadelumabe e braço placebo (Tabela 3). Informações sobre os coeficientes de covariáveis aplicados no modelo econômico, valores de p e intervalos de confiança de 95%.

Tabela 3. Estimativas de regressão de Poisson

Coeficiente	Estimativa	P-valor	Limite inferior	Limite superior
Lanadelumabe 300 mg Q4W				
Intercepto	-1,6702	<0,0001	-2,0964	-1,2440
Crises no ciclo anterior	0,1943	<0,0001	0,1152	0,2733
Crises na linha de base	0,1592	0,0002	0,0749	0,2434
Lanadelumabe 300 mg Q2W				
Intercepto	-1,8062	<0,0001	-2,4069	-1,2056
Crises no ciclo anterior	0,3437	<0,0001	0,2075	0,4799
Crises na linha de base	-0,0137	0,8711	-0,1797	0,1522
Placebo				
Intercepto	0,1499	0,0392	0,0074	0,2924
Crises no ciclo anterior	0,1033	<0,0001	0,0594	0,1473
Crises na linha de base	0,0766	0,0001	0,0386	0,1145

Legenda: Q4W, a cada quatro semanas; Q2W, a cada duas semanas. Notas: quanto maior o valor do coeficiente, maior o impacto que ele tem na previsão; um número negativo não mostra mudança na direção da correlação, apenas impacto reduzido; um coeficiente de 0 resultaria em uma proporção de impacto de 1:1.

Os modelos de regressão de Poisson foram ajustados com a utilização da taxa de crise relatada em cada período de 28 dias do ensaio clínico. A taxa de crise foi calculada como o número de crises ocorridas durante o período, dividido pelo número de dias que o paciente contribuiu para o período, multiplicado por 28 dias. Esse método contabiliza o número de dias que cada paciente contribuiu para o período e está alinhado com o método aplicado no estudo HELP (1).

A inclusão da taxa de crise da linha de base no modelo de regressão de Poisson permite que os resultados sejam estimados para diferentes grupos de risco. No caso base, a taxa média de crise da linha de base do estudo HELP, conforme observado no período inicial, de 3,66, é utilizada nos braços de tratamento.

Os coeficientes de regressão de Poisson foram aplicados no modelo utilizando-se a seguinte abordagem para estimar o número médio de crises experimentadas em cada ciclo do modelo:

- Para cada paciente individual do estudo HELP, em cada período de 28 dias do estudo (ciclos 1-6), foi registrado o número de crises que um paciente experimentou durante o período inicial e no ciclo anterior de 28 dias.
- A cada observação individual registrada, foi aplicada a regressão de Poisson para prever o número de crises que os pacientes experimentariam ao longo dos primeiros sete ciclos de 28 dias. Os coeficientes de regressão de Poisson aplicados foram selecionados com base no grupo de tratamento alocado.
- Para o cálculo dos sete primeiros ciclos, foram considerados apenas os pacientes que apresentaram três ou mais ataques em um ciclo.
- Uma média dessas previsões individuais foi então obtida para cada tratamento em cada ciclo do modelo durante o período de teste, para estimar o número médio de crises experimentados nos primeiros sete ciclos do modelo em toda a coorte de pacientes. Essas previsões são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Número previsto de crises por tratamento

Ciclo (28 dias)	Tratamentos		
	Lanadelumabe Q2W	Lanadelumabe Q4W	Placebo
1	1,81	1,15	4,40
2	0,78	0,35	3,09
3	0,64	0,18	2,75
4	0,58	0,17	2,85
5	0,57	0,17	2,86
6	0,54	0,17	2,73
7	0,58	0,16	2,79

Legenda: Q4W, a cada quatro semanas; Q2W, a cada duas semanas.

Como o valor do número de crises ocorridas nos 28 dias anteriores necessários para preencher a regressão de Poisson muda ao longo do tempo, foram necessárias estimativas para a extrapolação ao horizonte de tempo *lifetime*. O número de crises por paciente a partir do ciclo 8 foi calculado aplicando-se a distribuição ao número médio de crises experimentados pela coorte de pacientes no ciclo 7 e amostrando aleatoriamente essa distribuição para prever um valor para cada paciente da coorte.

O número final de crises previsto para cada paciente no ciclo 8 é estimado aplicando-se a equação de regressão de Poisson a cada observação individual, como antes e, em seguida, obtendo-se uma média dessas previsões individuais.

Este método é então repetido ao longo do número total de ciclos no modelo. Considerando que os valores para o número de crises experimentadas no ciclo anterior para cada paciente no longo prazo são extraídos de uma distribuição, os valores foram variados ao longo de 100 iterações, e uma média foi obtida entre essas iterações para estimar os números finais de crise em cada ciclo.

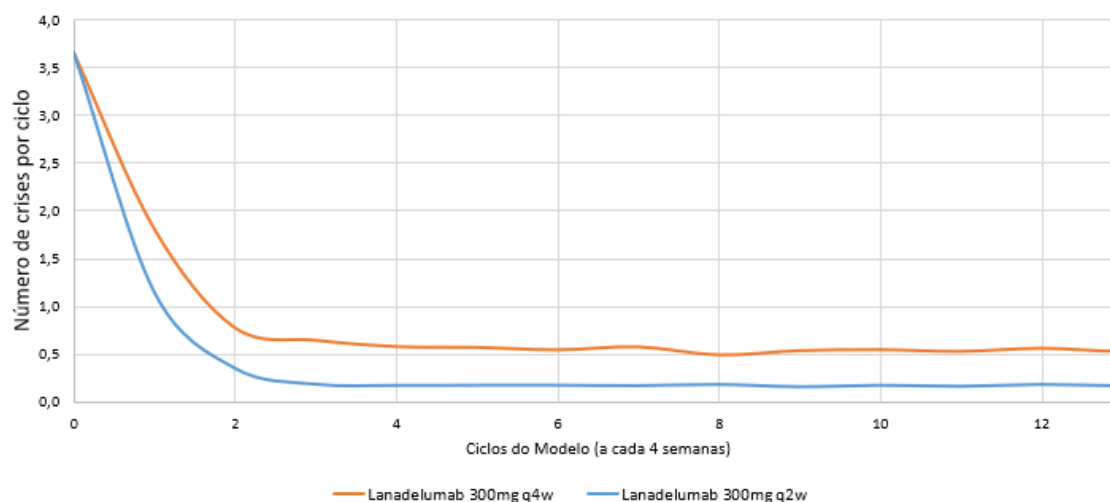
Esse método de aplicação dos coeficientes de regressão aos dados no nível de paciente foi utilizado para permitir uma estimativa mais precisa da taxa de crise ao longo do tempo, na comparação com a simples aplicação dos coeficientes de regressão ao risco de crise de linha de base médio em toda a coorte de pacientes.

Para pacientes que alternam os dois regimes de dosagem de lanadelumabe (300 mg Q2W e 300 mg Q4W), os coeficientes de regressão para cada regime serão aplicados com base na proporção de pacientes que recebem cada regime ao longo do tempo.

A Figura 3 apresenta a taxa de crise ao longo do primeiro ano para os dois regimes de dosagem de lanadelumabe (300 mg Q2W e 300 mg Q4W). Isso demonstra que o número de crises deverá diminuir antes de se estabilizar e permanecer em uma taxa constante no longo

prazo. Essas extrapolações foram validadas por médicos especialistas em AEH, que consideraram adequado que o tratamento fosse mais eficaz nos primeiros meses e continuasse a ser eficaz indefinidamente. Além disso, o estudo de extensão de seis meses HELP destaca como a taxa de crise permanece constante além do período de acompanhamento do estudo randomizado.

Figura 3. Extrapolação de regressão de Poisson



Legenda: Q4W, a cada quatro semanas; Q2W, a cada duas semanas.

Gravidade das crises

Uma crise é definida como leve quando há desconforto transitório ou leve, como moderada quando há limitação leve a moderada na atividade, com alguma assistência necessária, e grave quando há limitação acentuada na atividade, com necessidade de assistência. A gravidade das crises é utilizada para orientar tanto a utilidade de pacientes do modelo como o custo necessário para o manejo de crises.

A proporção de crises consideradas leves, moderadas ou graves foi estimada a partir do estudo reportado por Banerji et al (1), no qual foi observada a frequência de ocorrência de crises em pacientes em tratamento com lanadelumabe em frequência de Q4W, em frequência de Q2W e em pacientes sem profilaxia, e categorizadas em crises leves, moderadas e graves (laringeas e não laringeas) (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição de gravidade da crise no estudo de Banerji et al (2018) (1)

Características dos pacientes com AEH	Lanadelumabe 300mg Q4W	Lanadelumabe 300mg Q2W	Sem profilaxia
Crises leves	30%	20%	3%
Crises moderadas	50%	67%	63%
Crises graves	20%	13%	35%
Laríngeas	90,0%	85,0%	94,3%
Não laríngeas	10,0%	15,0%	5,7%

Dessa forma, para fins de cálculo no modelo, considerou-se a distribuição da gravidade das crises segundo estudo de Banerji (1) para o cálculo do uso de recursos para o manejo de crises.

Duração das crises

A duração média das crises foi extraída do primeiro reporte do registro brasileiro de AEH publicado por Grumach et al. (2013) (2), que reportou que, entre os 210 pacientes incluídos, os episódios de crise duraram de três a cinco dias em 59,8% dos casos. Além disso, segundo trabalho conduzido na Itália por Federici et al. (3) com 167 pacientes com AEH, observou-se que pacientes submetidos a profilaxia apresentavam tempo de crises menores em relação àqueles sem uso de profilaxia.

Assim, assumiu-se que os pacientes não submetidos a profilaxia teriam um dia a mais de crise em relação àqueles sob profilaxia com lanadelumabe. Em linha com essa suposição, a análise de custo-efetividade da profilaxia de lanadelumabe e inibidores de CI conduzida pelo *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) nos Estados Unidos em 2018 (4) para lanadelumabe também seguiu com o acréscimo de um dia para pacientes sem profilaxia.

Dessa forma, utilizando-se o limite superior para dias em crise reportado por Grumach et al. (2013), de cinco dias, para informar pacientes sem profilaxia, retirou-se um dia para calcular a quantidade de dias em crise de pacientes sob profilaxia com lanadelumabe, estimada, assim, em quatro dias.

Eventos adversos

Eventos adversos (EAs) graves (grau ≥ 3) associados ao tratamento (excluindo eventos relatados como crises de AEH), com ocorrência $>2\%$ em qualquer braço do estudo HELP (1), foram incluídos no modelo. Para os demais comparadores, os EAs iguais ou semelhantes relatados nas publicações dos respectivos ensaios clínicos também foram incluídos no modelo.

A probabilidade de EAs por ciclo foi calculada com base na probabilidade de ocorrência de um EA durante os respectivos estudos clínicos e na duração da exposição ao tratamento.

Assumiu-se que os EAs são experimentados a cada ciclo ao longo da duração do tratamento. As probabilidades por ciclo dos EAs incluídas no modelo são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Probabilidade de ocorrência de EAs moderados ou graves relacionados ao tratamento (grau ≥ 3) por ciclo

Tratamento	Aumento das enzimas hepáticas	Desconforto no peito
Lanadelumabe 150 mg Q4W	0,00%	0,00%
Lanadelumabe 300 mg Q4W	1,09%	0,00%
Lanadelumabe 300 mg Q2W	0,00%	0,00%
Sem tratamento profilático	0,00%	0,00%

EA: evento adverso; IV: por via intravenosa; SC: por via subcutânea; Q2W: a cada duas semanas; Q4W: a cada quatro semanas.

Mortalidade

Na ausência de taxas de mortalidade específicas de AEH publicadas na perspectiva brasileira, foi assumido que as taxas de mortalidade seriam semelhantes às da população geral. Assim, foi empregada a tábua de mortalidade da população brasileira para 2020, conforme publicado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Apesar de não haver dados de mortalidade correlacionados diretamente ao AEH, foram identificados estudos que destacam a existência de um risco de mortalidade relacionado ao desenvolvimento de crises laríngeas, cenário no qual os pacientes morrem por asfixia. Um estudo de coorte realizado com 728 pacientes na Alemanha relatou que a razão do número de casos de asfixia em relação ao número de anos sintomáticos foi de 7 para 6.186. Essa estimativa equivale a uma probabilidade mensal de óbito de aproximadamente 0,0094%.

Dado que esse estudo investigou pacientes com opções limitadas ou sem tratamento profilático, esse risco de morte foi aplicado ao braço sem profilaxia. Para lanadelumabe, este parâmetro foi reduzido, considerando-se razões de taxa para ocorrência de ataque em relação ao placebo reportadas pelo HELP (1). Os valores calculados estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Ajuste de mortalidade por crise laríngea

Tratamento	Risco de morte por mês
Sem profilaxia	0,0094%
Lanadelumabe 300 mg Q4W	0,0017%
Lanadelumabe 300 mg Q2W	0,0017%

Descontinuação e tratamentos subsequentes

A descontinuação do tratamento com lanadelumabe foi calculada a partir do número de pacientes em tratamento em qualquer um dos braços com lanadelumabe no estudo HELP. As proporções de pacientes em tratamento durante o estudo estão descritas na tabela a seguir. Assumiu-se que todas as descontinuações ocorrem nos primeiros seis ciclos e que, após a descontinuação, os pacientes deixariam de receber qualquer profilaxia.

Tabela 8. Proporção de pacientes em tratamento com lanadelumabe por ciclo

Ciclo	% de pacientes em tratamento
0	100%
1	99%
2	96%
3	95%
4	95%
5	94%
6	93%
7	91%

Uso de recursos e custos

Profilaxia

O custo com a profilaxia de lanadelumabe foi calculado a partir da posologia indicada em bula e o preço praticado sem impostos por importação direta. Os preços unitários e regimes posológicos recomendados estão apresentados na Tabela 9.

No cenário em que ocorra a incorporação de lanadelumabe ao SUS, o preço proposto para a distribuição de *Takhzyro*® (lanadelumabe) é de R\$ 22.436,22 para a apresentação de 300 mg de lanadelumabe (seringa preenchida), que considera o preço praticado sem impostos por importação direta.

Tabela 9. Posologia do medicamento, forma, administração, tamanho da unidade, tamanho da embalagem e custo da embalagem – tratamentos profiláticos

Tratamento	Posologia		Dose por unidade	Unidades	Custo com desconto por apresentação
	Dose	Via/Frequência			
Lanadelumabe	300 mg	SC / 28 dias SC / 14 dias	300 mg	I	R\$ 22.436,22(300 mg)

Legenda: IU, unidades internacionais; SC, subcutâneo.

Conforme indicado em bula, as administrações de lanadelumabe podem ocorrer a cada duas ou a cada quatro semanas. No estudo HELP, 44,4% e 76,9% dos pacientes atingiram estabilidade de crises após seis e 12 meses no regime Q2W, respectivamente.

Para fins de custo, no caso base há um momento de ajuste da posologia após o início do modelo, considerando apenas os custos da profilaxia com regime Q2W e Q4W. O tempo até o ajuste é de 12 meses após o início do tratamento, com base na posologia determinada em bula, ajustado com os dados do estudo HELP para determinar os percentuais de Q2W e Q4W (Tabela 10).

Tabela 10. Ajuste dos percentuais das posologias Q2W e Q4W com base 100%

Posologias	Percentuais ajustados	
	Início do tratamento	12 meses
Lanadelumabe 300mg Q2W, %	50%	13%
Lanadelumabe 300mg Q4W, %	50%	87%

Legenda: Q2W, a cada duas semanas; Q4W, a cada quatro semanas.

Dessa forma, em essência, os pacientes seguem distribuídos igualmente entre Q2W e Q4W até a primeira avaliação de ajuste em 12 meses, a partir do qual 13% dos pacientes seguem em Q2W e 87% em Q4W, mantendo essa configuração até o fim do horizonte temporal.

Administração

Os custos referentes à administração SC de lanadelumabe foram considerados no modelo. Para tanto, assumiu-se o custo segundo o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS (SIGTAP), para a administração de medicamentos na atenção especializada, referente ao código 03.01.10.001-2, no valor de R\$ 0,63.

Além disso, conforme será ajustado para outros recursos do SIGTAP no modelo, um fator de correção estimado em 2,8 foi aplicado a esses valores, uma vez que os custos de procedimentos no SIGTAP refletem apenas os custos em esfera federal.

Tratamento de crises agudas

Tratamento medicamentoso

Como padrão, assumiu-se que todas as crises seriam tratadas independentemente do tratamento profilático recebido.

Como opções ao tratamento das crises agudas, foram incluídos o icatibanto e um inibidor de CI esterase ambos com recomendação favorável para a incorporação ao SUS para o tratamento de crises de AEH (6,7).

Os percentuais de tratamento das crises em pacientes que estão em tratamento profilático foram estimados na distribuição proveniente do estudo HELP (I). Pacientes sem tratamento profilático receberam o tratamento sob demanda definido como 50% icatibanto e 50% inibidores de CI esterase.

A distribuição dos tratamentos recebidos no cenário agudo para cada regime profilático está apresentada na Tabela 11 e seus custos estão na Tabela 12. Os custos apresentados na Tabela 12 foram baseados nos valores propostos na avaliação realizada pela Conitec para a incorporação de inibidores de CI e icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II.

Tabela 11. Tratamentos agudos recebidos por regime profilático

Tratamento agudo	Lanadelumabe	Sem tratamento profilático
	%	%
Icatibanto (Firazyr®)	50%	50%
CI-INH IV (Berinert® IV)	50%	50%

IV: por via intravenosa.

Tabela 12. Posologia do medicamento, forma, administração, tamanho da unidade, tamanho da embalagem e custo da embalagem – sob demanda

Medicamento	Posologia	Dose por pcte/comp	Unidades por caixa	Custo por caixa
Firazyr®	SC 30 mg/dia	30 mg	I	R\$ 4.817,63
Berinert® IV	20 IU/kg	1500 IU	I	R\$ 4.847,28
		500 IU	I	R\$ 1.615,76

IV: por via intravenosa; IU: unidades internacionais.

Tratamento segundo a gravidade das crises

Além dos custos do tratamento medicamentoso associado a uma crise, os pacientes também podem exigir uma visita ao médico, uma visita ao pronto-socorro ou hospitalização, internação em UTI e até mesmo uso de ventilação mecânica invasiva, para o manejo das crises.

De maneira geral, o modelo foi baseado nos recursos considerados para a avaliação de inibidores de CI-esterase realizada pela Conitec com complemento do reporte pelo ICER nos Estados Unidos, no qual uma série de recursos foram considerados para orientar o uso de recursos em pacientes sob profilaxia de acordo com a gravidade da crise. Os custos ajustados pelos percentuais de uso e duração, onde aplicável, estão disponíveis na Tabela 13.

Tabela 13. Custeio de crises por gravidade em pacientes

Recurso médico, ambulatorial ou hospitalar	Uso do recurso (%)	Custo	Referência
Crise leve			
Consulta médica	100%	R\$ 11,00	CONITEC 2023 – CI SC
Crise moderada			
Consulta média	100%	R\$ 11,00	CONITEC 2023 – CI SC
Internação em enfermaria por aparelho digestivo	50%	R\$ 173,58	CONITEC 2023 – CI SC
Internação em enfermaria com por aparelho respiratório	50%	R\$ 240,44	CONITEC 2023 – CI SC
Crise grave (não laríngea)			
Consulta média	100%	R\$ 11,00	CONITEC 2023 – CI SC
Internação em enfermaria por aparelho digestivo	100%	R\$ 347,15	CONITEC 2023 – CI SC
Internação em enfermaria por aparelho respiratório	-	-	CONITEC 2023 – CI SC
UTI sem suporte respiratório	100%	R\$ 600	CONITEC 2023 – CI SC
Crise grave (laríngea)			
Consulta média	100%	R\$ 11,00	CONITEC 2023 – CI SC
Internação em enfermaria por aparelho digestivo	-	-	CONITEC 2023 – CI SC
Internação em enfermaria por aparelho respiratório	100%	R\$ 480	CONITEC 2023 – CI SC
UTI sem suporte respiratório	-	-	CONITEC 2023 – CI SC
Traqueostomia + ventilação mecânica	17%	R\$ 1.427,41	ICER 2021
Intubação orotraqueal + ventilação mecânica	6,5%	R\$ 495,69	ICER 2021

Legenda: SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde.

Eventos Adversos

Tanto para o evento de elevação de enzimas hepáticas como para o desconforto torácico, assumiu-se o custo de uma consulta médica segundo o SIGTAP de código 03.01.01.007-2 (consulta médica em atenção especializada), com valor de R\$ 10,00 ajustado pelo fator de correção (R\$ 28,00). Os custos de cada evento adverso estão dispostos na Tabela 14.

Tabela 14. Custos de eventos adversos considerados no modelo

Evento adverso	Custo	Referência
Custo - Elevação de enzimas hepáticas	R\$ 28,00	SIGTAP
Custo - Desconforto torácico	R\$ 28,00	SIGTAP

Utilidades

Utilidades associadas à ocorrência de crises

Esperava-se que a redução observada na frequência de crises e o aumento no tempo até a primeira crise reduzissem a necessidade e o custo de tratamentos agudos e melhorassem a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e os valores de utilidade dos pacientes incluídos no estudo HELP. No entanto, a avaliação da QVRS pelo instrumento EQ-5D-5L não forneceu pontos de tempo de avaliação suficientes para capturar utilidades durante uma crise, nem mostraram diferenças entre pacientes com diferentes riscos de crise de linha de base, por terem sido coletados apenas nos dias 0, 98 e 182. Assim, optou-se por realizar uma revisão de literatura para detectar estudos que reportassem utilidades associadas à ocorrência de crises. Duas referências foram identificadas:

- Nordenfelt *et al.* (2014): estudo retrospectivo de registro de pacientes suecos com AEH capturados pelo censo Sweha-Reg (8). Os pacientes preencheram questionários EQ-5D-5L para o estado livre de crise e a última crise de AEH. Um total de 103 respostas foram analisadas de 139 pesquisas (taxa de resposta de 74%). Os valores de utilidade deste estudo são apresentados na Tabela 15.
- Aygören-Pürsün *et al.* (2016): estudo AEH-BIOS-Europe, que inclui 111 pacientes da Alemanha, Dinamarca e Espanha (9). Usa uma abordagem não validada e assume que os domínios de autocuidado e mobilidade não são afetados (130). Os valores de utilidade deste estudo são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Valores de utilidade (literatura)

Estado de saúde	Aygören-Pürsün (2016) (9)	Nordenfelt (2014) (8)
Linha de base	0,722	0,825
Crise leve	0,613	0,755
Crise moderada	0,467	0,456
Crise severa	0,080	0,339
Utilidade média para crises	0,444	0,540

Idade (por ano)	-0,02205	N/A
Número anterior de crises	-0,0043	N/A

N/A: não aplicável.

Para o caso base, aplicaram-se as utilidades reportadas por Nordenfelt *et al.* (2014) como valores absolutos. Esses valores foram ponderados por gravidade de crise e, assim como aplicado aos custos, a distribuição por gravidade foi extraída do estudo de Banerji *et al.* (2018) (36).

Análise de sensibilidade probabilística

Uma análise de sensibilidade probabilística foi realizada por meio de 1.000 iterações de Monte Carlo para avaliar a robustez do modelo. Os parâmetros descritos abaixo foram variados aleatoriamente, conforme suas respectivas distribuições.

Análise de sensibilidade univariada

A análise de sensibilidade é realizada para estimar as variáveis mais influentes do modelo e caracterizar a incerteza em torno dos resultados. Na análise univariada, consideraram-se como limites superior e inferior os intervalos de confiança do valor adotado como padrão, quando disponível, ou uma variação de $\pm 20\%$.

Tabela 16: Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade

Parâmetro	Média	Limite inferior	Limite superior	Distribuição da incerteza
Características dos pacientes				
Peso	65,78	52,62	78,94	Normal
Idade	21	16,80	25,20	Normal
Proporção de mulheres	0,63	0,37	0,85	Beta
Eficácia				
<i>Poisson (Lana 300 Q2W)</i>				
Intercepto - Lanadelumabe 300mg Q2W	-1,8062	-2,41	-1,21	Normal multivariada
Crises no ciclo anterior - Lanadelumabe 300mg Q2W	0,3437	0,21	0,48	Normal multivariada
Crises na linha de base - Lanadelumabe 300mg Q2W	-0,0137	-0,18	0,15	Normal multivariada
<i>Poisson (Lana 300 q4w)</i>				
Intercepto - Lanadelumabe 300mg Q4W	-1,6702	-2,10	-1,24	Normal multivariada
Crises no ciclo anterior - Lanadelumabe 300mg Q4W	0,1943	0,12	0,27	Normal multivariada

Attacks na linha de base - Lanadelumabe 300mg Q4W	0,1592	0,07	0,24	Normal multivariada
Efeito do tratamento - Lanadelumabe 300mg Q4W	0,0000	0,00	0,00	Normal multivariada
<i>Placebo</i>				
Intercepto – Placebo	0,1499	0,01	0,29	Normal multivariada
Crises no ciclo anterior - Placebo	0,1033	0,06	0,15	Normal multivariada
Crises na linha de base - Placebo	0,0766	0,04	0,11	Normal multivariada
<i>Número médio de crises na linha de base</i>				
Risco de crises na linha de base: HELP-03	3,661	0,84	1,76	Log-normal
<i>RR taxa de ataque</i>				
RR dia 0 Lanadelumabe 300mg Q4W	0,267	0,18	0,40	Gamma
RR dia 0 Lanadelumabe 300mg Q2W	0,131	0,07	0,24	Gamma
RR dia 70 Lanadelumab 300mg Q4W	0,194	0,12	0,33	Gamma
RR dia 70 Lanadelumab 300mg Q2W	0,085	0,04	0,19	Gamma
Risco de mortalidade anual com crises	0,0011	0,00	0,00	Beta
3				
Administração				
Proporção de autoadministração - Lanadelumabe 300mg Q2W	0	0,00	0,00	Beta
Custo do tratamento profilático				
Lanadelumabe 300mg - Custo do tratamento profilático	22.436,22	17.948,98	26.923,46	Normal
Sem tratamento profilático 500IU - Custo do tratamento profilático	5.148,71	4.118,97	6.178,45	Normal
Frequência de dose de lanadelumabe - Q4W	1			None
Frequência de dose de lanadelumabe - Q2W	2			None
Custo de tratamento de crises agudas				
Percentual de crises tratadas	0,850	0,680	1,000	Beta
Tratamento sob demanda - Icatibanto	5.148,71	4.118,97	6.178,45	Normal
Tratamento sob demanda - Berinert IV 500IU	1.908,67	1.526,94	2.290,40	Normal

Tratamento sob demanda - Berinert IV 1500IU	5.726,0 1	4.580,81	6.871,21	Normal
Custo de administração e recursos				
Custo de administração IV	1,76	1,41	2,12	Normal
Custo de administração SC	1,76	1,41	2,12	Normal
Custo de administração oral	-	0,00	0,00	Normal
Custo de hospitalização	292,41	233,93	350,89	Normal
Custo de visita à emergência (médico)	28,00	22,40	33,60	Normal
Custo de visita à emergência (não médico)	28,00	22,40	33,60	Normal
Custo visita médica	28,00	22,40	33,60	Normal
Custo plasmaferese	1.165,5 7	932,46	1398,69	Normal
Custo ventilação mecânica	7.340,8 6	5872,69	8809,03	Normal
Custo traqueostomia	1.553,2 4	1242,60	1863,89	Normal
Percentual de hospitalização	40,90%	0,33	0,49	Beta
Percentual de cricotomia	28,38%	0,23	0,34	Beta
Percentual de intubação orotraqueal	16%	0,13	0,20	Beta
Tempo até cessar a profilaxia	20,00	16,00	24,00	Normal
Média da duração do ataque (c/ profilaxia)	4,00	3,00	5,00	Normal
Média da duração do ataque (s/ profilaxia)	5,00	4,00	6,00	Normal
Custo de evento adverso				
Custo - Aumento de enzimas hepáticas	28,00	22,40	33,60	Normal
Custo - Desconforto torácico	28,00	22,40	33,60	Normal
Frequência de aumento de enzimas hepáticas - Lanadelumabe 300mg Q4W	6,9%	0,06	0,08	Beta
Frequência de desconforto torácico - Lanadelumabe 300mg Q4W	0,0%	0,00	0,00	Beta
Frequência de aumento de enzimas hepáticas - Lanadelumabe 300mg Q2W	0,0%	0,00	0,00	Beta
Frequência de desconforto torácico - Lanadelumabe 300mg Q2W	0,0%	0,00	0,00	Beta
Frequência de aumento de enzimas hepáticas - Sem tratamento	0,0%	0,00	0,00	Beta
Frequência de desconforto torácico - Sem tratamento	4,2%	0,03	0,05	Beta
Utilidades				
<i>Nordenfelt (2014)</i>				

Nordenfelt (2014) - Utilidade: sem ataque	0,83	0,74	0,90	Beta
Nordenfelt (2014) - Utilidade: ataque leve	-0,07	-0,07	-0,07	Beta
Nordenfelt (2014) - Utilidade: ataque moderado	-0,37	-0,37	-0,37	Beta
Nordenfelt (2014) - Utilidade: ataque grave	-0,49	-0,49	-0,49	Beta
Nordenfelt (2014) - Média de utilidade	0,51	0,38	0,64	Beta
Nordenfelt (2014) - Desutilidade por idade	-0,02	-0,02	-0,02	Beta
Nordenfelt (2014) - Desutilidade por risco de ataque	0,00	0,00	0,00	Beta
Gravidade dos Crises				
Lanadelumabe 300mg Q4W - % leve	0,21	0,16	0,25	Beta
Lanadelumabe 300mg Q4W – % moderado	0,24	0,19	0,29	Beta
Lanadelumabe 300mg Q4W - % grave	0,55	0,44	0,66	Beta
Lanadelumabe 300mg Q2W - % leve	0,21	0,16	0,25	Beta
Lanadelumabe 300mg Q2W – % moderado	0,24	0,19	0,29	Beta
Lanadelumabe 300mg Q2W - % grave	0,55	0,44	0,66	Beta
Sem profilaxia - % leve	0,21	0,16	0,25	Beta
Sem profilaxia - % moderado	0,24	0,19	0,29	Beta
Sem profilaxia - % grave	0,55	0,44	0,66	Beta

Referências Anexo 2

1. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2108.
2. Grumach AS, Valle SOR, Toledo E, de Moraes Vasconcelos D, Villela MMS, Mansour E, et al. Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Mar;27(3):e338–44.
3. Federici C, Perego F, Borsoi L, Crosta V, Zanichelli A, Gidaro A, et al. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients. *BMJ Open*. 2018 Jul 1;8(7):e022291.
4. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Hereditary Angioedema: An assessment of lanadelumab and two C1 esterase inhibitors. 2018.
5. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):692–7.
6. Ministério da Saúde (Brasil) S de CT e IEstratégicosCN de I de T no S (CONITEC). Relatório de recomendação no 860: Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa para o tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos ou mais de idade. 2023.
7. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc*. 2014 Mar;35(2):185–90.
8. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, et al. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence*. 2016;Volume 10:1699–707.

ANEXO 3 – Análise de cenário da Análise de Impacto

Orçamentário – Metodologia e resultados

Estimativa populacional segundo demanda epidemiológica

Neste cenário, uma abordagem clássica foi adotada para estimativa segundo funil epidemiológico para pacientes com AEH após falha ao danazol.

O ponto inicial da análise foram as projeções populacionais, segundo o IBGE, para cada ano da análise da AIO, entre 2024-2028, a partir dos 12 anos de idade, segundo a indicação da profilaxia com lanadelumabe (Tabela 1).

Tabela 1. Número de indivíduos com 12 anos ou mais para os anos de 2024-2028 - IBGE

Parâmetro	2024	2025	2026	2027	2028
População 12+	182.621.814	184.061.233	185.510.636	186.989.761	188.375.699

A partir deste ponto, aplicou-se a prevalência de AEH na população geral, estimada em 1,5 a cada 100.000 habitantes. Em seguida, foram considerados apenas os pacientes que realizariam profilaxia, estimada em 48,1% segundo estudo longitudinal internacional multicêntrico, com 56 centros, incluindo o Brasil, conduzido por Maurer *et al.* (2021) (1). Nesse estudo, verificou-se que 292 dos 607 pacientes com AEH realizavam profilaxia de longo prazo.

Desse montante, foram considerados apenas aqueles que falhariam ao danazol, com percentual aproximado de 31,4% segundo trabalho realizado por Bork *et al* (2008) (2). Em seguida foi considerado que 51,5% dos pacientes apresentam três ou mais crises pré-profilaxia, segundo os dados do estudo HELP (3), e, por fim, excluíram-se os pacientes cobertos pela ANS (26,15%) (4).

Não foram encontrados dados robustos de incidência da AEH. Dessa forma, o crescimento ano a ano da população elegível da AIO foi ajustado apenas pelo crescimento populacional projetado pelo IBGE (5), realizando-se este filtro para cada ano da análise. O resultado final dos cálculos ano a ano, com a estimativa da população elegível segundo a estimativa epidemiológica, está disposto nas Tabela 2 e 3. Adicionalmente, as Tabelas 4 e 5 demonstram os cenários de difusão lenta e rápida no caso base.

Tabela 2. Número de pacientes elegíveis ano a ano, segundo estimativa epidemiológica de 2024-2028

Número de pacientes	2024	2025	2026	2027	2028
Total (elegíveis)	157	158	159	160	161
Novos (já inclusos na prevalência)	157	1	1	1	1

Tabela 3. Resultado resumido da AIO – Cenário demanda epidemiológica

Impacto orçamentário	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual					
Lanadelumabe	-	-	-	-	-
Sem profilaxia	27.573.781	27.749.410	27.925.039	28.100.668	28.276.297
Total	27.573.781	27.749.410	27.925.039	28.100.668	28.276.297
Cenário futuro					
Lanadelumabe	37.013.510	36.686.324	42.598.206	48.978.613	55.259.988
Sem profilaxia	13.874.705	11.064.638	8.430.200	5.620.134	2.810.067
Total	50.888.215	47.750.962	51.028.407	54.598.747	58.070.055
Impacto orçamentário anual	23.314.435	20.001.553	23.103.368	26.498.079	29.793.758
Impacto orçamentário acumulado	23.314.435	43.315.987	66.419.355	92.917.434	122.711.191

Tabela 4. Resultado resumido da AIO – Cenário caso base, difusão lenta

Impacto orçamentário	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário Atual					
Lanadelumabe	-	-	-	-	-
Sem profilaxia	12.294.042	12.469.671	12.645.301	12.645.301	12.820.930
Total	12.294.042	12.469.671	12.645.301	12.645.301	12.820.930
Cenário futuro					
Lanadelumabe	9.839.034	11.039.023	14.093.997	16.581.412	19.636.386
Sem profilaxia	8.605.830	7.552.055	6.322.650	5.093.246	3.863.842
Total	18.444.864	18.591.078	20.416.647	21.674.659	23.500.228
Impacto orçamentário anual	6.150.822	6.121.406	7.771.347	9.029.358	10.679.298
Impacto orçamentário acumulado	6.150.822	12.272.228	20.043.575	29.072.933	39.752.231

Tabela 5. Resultado resumido da AIO – Cenário caso base, difusão rápida

Impacto orçamentário	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário Atual					
Lanadelumabe	-	-	-	-	-
Sem profilaxia	12.294.042	12.469.671	12.645.301	12.645.301	12.820.930
Total	12.294.042	12.469.671	12.645.301	12.645.301	12.820.930
Cenário futuro					
Lanadelumabe	18.272.492	18.626.941	22.420.900	25.647.301	27.567.158
Sem profilaxia	5.620.134	4.039.471	2.458.808	878.146	0
Total	23.892.626	22.666.412	24.879.709	26.525.447	27.567.158
Impacto orçamentário anual	11.598.584	10.196.741	12.234.408	13.880.146	14.746.228
Impacto orçamentário acumulado	11.598.584	21.795.325	34.029.733	47.909.879	62.656.107

Referências Anexo 3

1. Maurer M, Caballero T, Aberer W, Zanichelli A, Bouillet L, Bygum A, et al. Variability of disease activity in patients with hereditary angioedema type 1/2: longitudinal data from the Icatibant Outcome Survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Dec 1;35(12):2421–30.].
2. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema : a long-term survey of 118 patients. 2008;100(2):153–61.
3. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2108.
4. ANS. ANS - Dados e Indicadores do Setor - Número de beneficiário - Setembro/2023. 2023.
5. IBGE. Expectativa de vida em 2019 (pré-pandemia). [acesso em 13 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/todos-os-produtos-estatisticas/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>