

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

04/2021

**Lanadelumabe para profilaxia de longo prazo em  
pacientes com angioedema hereditário**

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

## MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1-** Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

## QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	34
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante. ....	35
Quadro 2. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante .....	43

## FIGURAS

Figura 1. Registro por estado e região da Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (abrange).....	30
Figura 2. Algoritmo para diagnóstico do angioedema hereditário proposto por Giavina-Bianchi e col. na Diretriz Brasileira para diagnóstico e tratamento - 2017(2).....	31
Figura 3. Resultados dos desfechos primários e secundários do estudo HELP .....	38
Figura 4. Melhora do escores de qualidade de vida mensurados pelo instrumento Ae-QoL(27).....	39
Figura 5. Avaliação do risco de viés pela ferramenta Risk of Bias da Cochrane .....	42
Figura 6. Análise de sensibilidade univariada determinística .....	45
Figura 7. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística.....	46

## TABELAS

Tabela 1. Eventos adversos relatados na bula do medicamento .....	35
Tabela 2. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. ....	36
Tabela 3. Sumário dos eventos adversos do estudo de extensão HELP(29) .....	41
Tabela 4. Resultados da avaliação econômica conduzida .....	45
Tabela 5. Previsão do número de pacientes com AEH a serem tratados com danazol por ano, utilizando linha de tendência linear e o número de pacientes elegíveis ao tratamento com Lanadelumabe. ....	47
Tabela 6. Market-share, cenário base e mais dois cenários alternativos.....	47
Tabela 7. Proporção de gravidade da crise de pacientes com AEH.....	48
Tabela 8. Impacto orçamentário em 5 anos (cenário principal).....	48
Tabela 9. Impacto orçamentário em 5 anos de 2 cenários alternativos .....	48

## Sumário

1. APRESENTAÇÃO.....	25
2. CONFLITOS DE INTERESSE .....	25
3. RESUMO EXECUTIVO.....	26
4. INTRODUÇÃO .....	28
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	28
4.2 Tratamento recomendado .....	32
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	34
5.1 Preço proposto para incorporação.....	35
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	35
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	36
6.2 Evidência Clínica .....	37
6.2.1 Conclusões sobre a evidência clínica .....	41
6.3 Certeza geral das evidências .....	42
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	43
7.1 Avaliação econômica .....	43
7.2 Impacto orçamentário.....	46
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	49
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	49
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR .....	51
12. REFERÊNCIAS .....	53



## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação do lanadelumabe para profilaxia de longo prazo para pacientes com angioedema hereditário, que tenham 12 anos de idade ou mais, e que não obtiveram redução da frequência de crises ou que apresentaram intolerância à profilaxia atualmente disponível, demandada pela empresa Takeda Pharmaceutical Company Limited. Foi realizada a avaliação crítica por colaborador externo da Secretaria-Executiva da Conitec dos estudos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** lanadelumabe (Takhzyro®).

**Indicação:** Angioedema hereditário, a partir de 12 anos de idade, não respondentes a terapia disponível.

**Demandante:** Takeda Pharmaceutical Company Limited.

**Contexto:** O angioedema hereditária (AEH) é uma doença genética, autossômica hereditária, que apresenta edema súbito e pronunciado da subderme ou das membranas mucosas, localizado, não inflamatório, assimétrico, desfigurante e autolimitado, decorrente da vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Considerada uma doença rara com prevalência de 1:50.000 habitantes. O tratamento profilático de longo prazo, disponível no SUS, é o uso do danazol, mas devido aos efeitos colaterais e a ineficácia, 30%, em parte dos pacientes, um tratamento adicional é necessário.

**Pergunta:** A terapia com lanadelumabe é eficaz/efetiva e segura no tratamento profilático de pacientes com 12 anos de idade ou mais com angioedema hereditário após a falha com o uso do danazol?

**Evidências científicas:** Foi encontrado um ensaio clínico randomizado, com alta qualidade metodológica, e mostrou que o uso do lanadelumabe diminuiu, significativamente, o número de ataques leves, moderados e graves, sendo em média de 1,97 ataques por mês (IC95% 1,64 a 2,36) para 0,14 a 0,77 ataques por mês dependendo da posologia. Os efeitos adversos foram frequentes, >90% dos pacientes, mas foram leve/moderados. Não houve eventos adversos graves ou morte nos estudos analisados.

**Avaliação econômica:** Foi realizado uma análise de custo-utilidade (ACU), comparando o lanadelumabe com cuidado padrão (acompanhamento) com uma RCEI de R\$ 5.129.661,00 por QALY ganho. Dentre as limitações mais importantes está a descrição da metodologia utilizada para a ACU apresentada e o pressuposto dos dados de eficácia de populações com chance de resposta diferente ao proposto para a incorporação.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** A avaliação do impacto orçamentário (AIO) foi apresentado um cenário base e mais dois cenários alternativos com difusão da tecnologia de forma mais rápida e mais lenta. Os valores da AIO variaram de R\$205.653.639,50 até R\$ 268.277.004,50, sendo a variação o resultado de mais ou menos pacientes fazendo uso da tecnologia a cada ano da projeção.

**Experiência Internacional:** *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* e o *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, fizeram uma recomendação favorável, com alguns critérios clínicos. A *Scottish Medicines Consortium (SMC)* recomendou a incorporação, sem critérios específicos. Na *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* e *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* e na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), não foram encontradas avaliações sobre a tecnologia.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Após busca estruturada nas bases ClinicalTrials.gov e Cortellis foram detectados 3 tecnologias potenciais para indicação terapêutica em questão: garadacimab (CSL312) com administração via subcutânea, em fase 3 de estudo, vertralstat (BCX7353) com administração via oral, também em fase 3 de estudo e IONIS-PKK-LRx com administração subcutânea, em fase 2 de estudo.

**Recomendação preliminar:** O Plenário da Conitec, em sua 96ª Reunião Ordinária, no dia 08 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do lanadelumabe para o tratamento profilático de longo prazo para pacientes com angioedema hereditário de pacientes com mais de 12 anos de idade que falharam ao tratamento atualmente disponível no SUS. Os membros da Conitec consideraram que apesar da magnitude da eficácia apresentada por um único ensaio clínico, de boa qualidade



metodológica, a população do estudo não é a mesma que a solicitada para incorporação, colocando incerteza do real benefício da tecnologia, sobre a perspectiva do alto custo da tecnologia, verificada pela análise econômica com razão de custo-efetividade incremental de R\$ 5.129.661,00/QALY. Nesta perspectiva, uma população identificada de forma mais específica poderia melhorar a eficiência da tecnologia para o atual cenário do sistema de saúde brasileiro - SUS.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O angioedema hereditária (AEH) é uma doença genética, autossômica hereditária, que apresenta edema súbito e pronunciado da subderme ou das membranas mucosas, localizado, não inflamatório, assimétrico, desfigurante e autolimitado, decorrente da vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Pode ser doloroso, em vez de pruriginoso, e durar até 72 horas. O termo AEH é aplicado para o angioedema recorrente causado por excesso de bradicinina cuja forma de herança é autossômica dominante. O angioedema pode ser mediado por histamina ou por bradicinina:

O angioedema mediado por bradicinina é o mecanismo predominante responsável pelo AEH. Apresenta-se como um defeito quantitativo ou qualitativo do C1-INH, enzima da superfamília SERPINA. Subsequentemente, o C1-INH também reconhecido como um inibidor de várias proteases, incluindo a calicreína do plasma, fatores de coagulação XII (FXII) e XI e plasmina. O fator de coagulação XII é ativado e converte a pré-calicreína plasmática em calicreína, e a calicreína transforma cininogênio de alto peso molecular em bradicinina. A bradicinina causa vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, e o extravasamento de plasma, causando o angioedema.(1,2)

Embora muitas das crises ocorram espontaneamente, inúmeros fatores podem ser desencadeadores, como traumas (mesmo que de pouca intensidade), estresse, mudanças de temperatura extremas, infecção, menstruação, gravidez, consumo de álcool, exercício, uso de inibidores da ECA e uso de estrogênio (anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal). Na adolescência, pode haver aumento substancial da atividade da doença, em particular, nas jovens do sexo feminino, devido aos ciclos menstruais e à utilização de contraceptivos orais contendo estrogênio.(3)

Os inchaços podem afetar qualquer parte do corpo, incluindo extremidades, face, tronco, trato gastrointestinal, regiões geniturinárias e/ou vias aéreas superiores. Os sintomas abdominais podem mimetizar cólica infantil, apendicite aguda ou outras formas de dor abdominal aguda. Os sintomas incluem náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia pós surto. Em geral, as manifestações são muito dolorosas e debilitantes, e a doença pode levar à morte por asfixia, caso se manifeste nas vias aéreas superiores. No entanto, estudo retrospectivo que analisou 131.110 crises em 221 pacientes com AEH mostrou que o edema de laringe ocorreu em menos de 1% dos episódios analisados.(4)

A frequência e a gravidade das crises variam entre os pacientes. Episódios de AEH que não recebem tratamento específico duram geralmente de 48 a 72 horas e não melhoram com anti-histamínicos, corticosteroides ou epinefrina. (4)

No entanto, os edemas cutâneos geralmente se espalham e desfiguram o local afetado, privando-o temporariamente da sua função. Em contraste com o edema de outras etiologias, o edema associado ao AEH não se manifesta principalmente na região perioral. Os sintomas abdominais, como dor abdominal recorrente, são consequência do edema da parede gastrointestinal.(5) Essa é uma característica distintiva da deficiência de C1-INH, porque o

envolvimento abdominal é raramente observado no angioedema de outras origens. Os sintomas abdominais podem variar de um leve desconforto à dor intensa, acompanhada de vômito e/ou diarreia.

Na experiência brasileira, um estudo com 210 pacientes do registro brasileiro de AEH, mostrou que 41,9% dos angioedema foram desencadeados por trauma, seguido por estresse em 26,7% dos casos. A maioria dos pacientes, 80,9%, apresentaram edema subcutâneo e 21,4% edemas das vias aéreas superiores. Somente 5,7% necessitaram de cuidados intensivos na hospitalização.(6)

Em outro estudo realizado no Brasil, com 107 pacientes com 12 anos de idade ou mais, acompanhados no ambulatório de Imunologia do Hospital Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, revelou que o edema cutâneo foi a principal manifestação, 95,8%, principalmente das extremidades, seguido de dor abdominal, 88,5%, e o edema laríngeo ocorreu em 65,6%.(7)

Em ambos os estudos acima, as taxas de acometimento respiratórios diferem significativamente do estudo de Bork e cols.(4), no entanto, parece que os estudos brasileiros acompanharam uma coorte de pacientes mais graves da doença que estavam sob acompanhamento constante.

A prevalência da AEH é considerado uma doença rara, estima-se que o AEH tipo I e II seja de 1 em 50.000 indivíduos(8). No entanto, na Itália em 2013 foi encontrado uma prevalência de 0,65 em 100.000(9), na Dinamarca em 2009 foi de 1,41 em 100.000(10) e na Espanha em 2005 de 1,09 em 100.000(11) pessoas.

Uma pesquisa, na Itália, identificou que de 776 pacientes com angioedema, 197 (25%) casos eram hereditários, 85 (11%) são causados pelo tratamento de enzimas inibidores da angiotensina, 55 (7%) estavam associados com doença autoimune ou infecções, 124 (16%) são causados por medicamentos, picadas de insetos ou alimentos; e a maioria 315 (41%) eram idiopáticos.(12).

No Brasil, a Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (Abranghe) tem no seu registro, 1.679 indivíduos, sendo a maioria do sexo feminino, 68,3%. Entre todos os pacientes do registro, 81% são do tipo I e II, sendo destes 96,2% do Tipo I. Nos últimos 10 anos, a associação registrou em média 154 casos por ano. Em uma coorte de 210 pacientes, deste mesmo registro brasileiro de AEH, de janeiro de 2006 a dezembro de 2010, a média de idade foi  $30 \pm 17$  anos (mediana 31,3; amplitude de 1 a 89 anos) e a história familiar de AEH estava presente em 78,1%.(13).

Na Figura 1 podemos observar a distribuição no Brasil por estado e região de portadores de AEH registrados na Abranghe (Associação Brasileira de Angioedema Hereditário) .



Figura 1. Registro por estado e região da Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (Abranghe)(14)

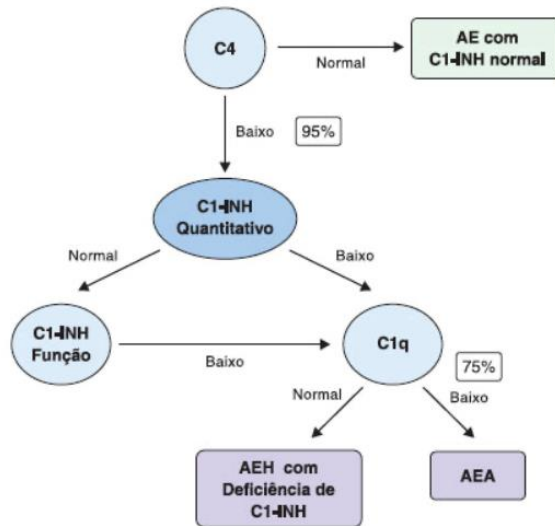
### Diagnóstico e classificação

Para o diagnóstico do AEH, a história do paciente, o exame físico e investigações laboratoriais são dados utilizados para o diagnóstico do Angioedema hereditário.

Como a doença é autossômica dominante, história familiar de AEH é forte preditor para a doença.

Sinais de angioedema sem urticárias, devem ter exame com direcionamento específico para determinar se o angioedema foi induzido por medicamentos, hereditário ou adquirido. No exame físico, principalmente quando angioedema apresenta-se na cabeça e/ou no pescoço, exame da laringe deve ser realizado para manuseio adequado de uma possível evolução para fechamento de vias aéreas superiores.(15)

Exames laboratoriais devem verificar se o nível de C4 está diminuído, e se o nível de inibidor de C1 esterase também está reduzido, função de inibidor de C1 esterase alterado e o nível de C1q. O rastreamento inicial deve incluir apenas o nível de C4, a menos que haja forte história familiar de angioedema hereditário.(2,16). Figura 22 mostra o algoritmo para exames laboratoriais.



AE = angioedema, AEH = angioedema hereditário, AEA = angioedema adquirido.  
Se o nível de C4 for normal e a suspeita clínica permanecer, a dosagem de C4 deve ser repetida, preferencialmente durante uma crise de angioedema.

Figura 2. Algoritmo para diagnóstico do angioedema hereditário proposto por Giavina-Bianchi e col. na Diretriz Brasileira para diagnóstico e tratamento - 2017(2)

Os critérios para diagnóstico do AEH devem apresentar critérios clínicos como angioedema subcutâneo não inflamatório com duração superior a 12 horas, e/ou dor abdominal de etiologia orgânica indefinida com duração superior a 6 horas, e/ou edema de faringe, e/ou histórico familiar de AEH, além de critérios bioquímicos, como a deficiência quantitativa de C1-INH, a deficiência funcional de C1-INH e a mutação no gene codificador do C1-INH (SERPIG1).(2)

Consenso internacional de especialistas em AEH propôs uma classificação, que se baseou principalmente na presença ou ausência de deficiência de C1-INH.

Foram definidos três tipos de AEH:

1. AEH com deficiência quantitativa de C1-INH (anteriormente designado como AEH C1-INH Tipo I). AEH caracterizado por diminuição quantitativa do C1-INH, com níveis inferiores a 50% dos valores normais, e consequente diminuição da atividade funcional. Este fenótipo é a forma mais prevalente de todos os casos de AEH (80-85% dos casos associados à deficiência de C1-INH).

2. AEH com disfunção de C1-INH (anteriormente designado como AEH C1-INH Tipo II). AEH com níveis normais ou elevados de C1-INH, mas com comprometimento de sua função, por ser uma proteína anômala.

3. AEH com C1-INH normal (anteriormente designado como AEH Tipo III). Doença muito rara.

## Impacto da doença



Devido às crises de edema, o AEH gera uma carga substancial para os pacientes, com morbidade, mortalidade(4) e redução da qualidade de vida.(17,18) O ponto central da abordagem da doença, devido a sua variabilidade na apresentação clínica, é frequência e a gravidade das crises, para que assim o manejo da doença seja adequado. Depressão e ansiedade podem afetar de forma considerável o estado clínico do paciente(19).

Há alguns estudos realizados no Brasil, um deles estudou uma coorte de 210 pacientes, 21% foram hospitalizados pelo menos 1 vez, 27% estiveram em unidade intensiva e 6,2% necessitaram de laparotomia(6). Em outra coorte da Faculdade de Medicina do ABC, foram acompanhados 51 pacientes com AEH, sendo que 65,2% dos pacientes necessitaram de hospitalização durante as crises, sendo que destes 30 indivíduos hospitalizados 13,3% necessitaram de cuidados da unidade de terapia intensiva (UTI).(20) Já no Hospital Clementino Fraga Filho, o grupo de pesquisadores, estudaram uma coorte de 107 pacientes e identificaram que 24% deles necessitaram de internação na unidade de terapia intensiva e 8,3% foram submetidos a traqueostomia ou intubação.(7)

A mortalidade está presente nos casos de asfixia e/ou complicações cirúrgicas relacionadas a doença. No entanto, o ótimo manejo da crise(21), o paciente que tem conhecimento da doença e boa orientação tem uma chance de morte por asfixia bastante diminuída(4).

A qualidade de vida relacionado a saúde (QVRS) está prejudicada em pacientes com AEH. Estudo com 133 pacientes, entre 18 e 91 anos com AEH realizado na Suécia, identificou com a combinação dos diferentes instrumentos, que a dor, a ansiedade, a depressão, a fadiga e as alterações no humor são aspectos importantes do AEH. Resultado, que chama atenção, é que os questionários não puderam identificar que a qualidade de vida foi afetada pelo tratamento profilático quando comparados os pacientes que faziam profilaxia e não faziam.(17)

No Brasil, estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, revelou que 90,4% dos pacientes com AEH apresentaram pontuação abaixo de 70 no questionário SF-36, indicando baixa qualidade de vida. Os domínios mais afetados foram aqueles relacionados à vitalidade e características sociais.(18)

## 4.2 Tratamento recomendado

O Angioedema hereditário (AEH) não tem cura, mas há tratamento para controle das crises.

O tratamento é dividido em tratamento das crises agudas e a profilaxia das crises.

O tratamento das crises agudas visa a proteção das vias aéreas. A Organização Mundial de Alergia (WOA), em sua última diretriz de 2017, recomenda tratamentos como o inibidor de calicreína plasmática, ecalantide, ou o antagonista de receptor de bradicinina, ou icatibanto. Além destes, também se recomenda o uso de terapia de reposição de C1-INH, recombinante ou derivado de plasma.(8). No Brasil, o icatibanto, o ácido tranexâmico e o concentrado de inibidores de C1 esterase derivados de plasma apresentam registro, mas não estão disponíveis no SUS para o tratamento do AEH. O Ecalantide não apresenta registro no Brasil.



A profilaxia pode ser realizada com dois objetivos, a de curto prazo quando se há previsão de fatores desencadeantes como cirurgias e traumas, nestes casos, o tratamento mais recomendado é a terapia de reposição do C1-INH. Esta terapia apresenta resultados relevantes, com um bom perfil de segurança.(8) Por fim, o tratamento de profilaxia de longo prazo que se refere ao uso de terapias de forma regular para profilaxia de crises relacionadas à doença. A terapia de reposição de C1-INH é considerada eficaz e segura para o tratamento da doença a longo prazo, ou medicamentos hormonais andrógenos, é, normalmente, a mais utilizada para o AEH do tipo I e II, pois mostrou-se efetivo e, devido ser administrado via oral, possui maior conveniência para o paciente. No entanto, o tratamento com andrógenos pode ter como consequência muitos eventos adversos, como a virilização do paciente, distúrbios menstruais, diminuição da libido, ganho de peso, cefaleia, depressão, entre outros.(8)

Para o tratamento de profilaxia, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do angioedema associado a deficiência de C1 esterase (C1-INH) do Ministério da Saúde, recomenda o uso de andrógenos atenuados, sendo o mais utilizado o danazol e os agentes antifibrinolíticos, que ainda apresenta limitações na evidência científica.(22)

No entanto, um consenso médico, realizado através de um painel Delphi e, organizado pela demandante, recomenda que a profilaxia seja realizada pelo uso de o concentrado do inibidor de C1 esterase derivado do plasma, se não houver acesso, uso dos andrógenos atenuados (danazol) e na falta do concentrado de C1-INH derivado do plasma, usar o plasma fresco congelado. Além disso, foi apontado que as opções de tratamento profilático são limitadas, apenas com andrógenos (danazol), agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico) e reposição com concentrado de C1-INH derivado de plasma. O SUS atualmente fornece o danazol.

Estudo com pacientes alemães e dinamarqueses avaliou a tolerância e a efetividade de danazol no mundo real. 118 pessoas utilizaram danazol como tratamento profilático, por uma média de 11 anos (dp 7,9 anos). O número médio de crises por paciente antes do tratamento foi de 33,3 por ano (dp 26 por ano) durante 3 anos. Foi observado que 45,8% (54/118) dos pacientes passaram a não apresentar sintomas da doença ou passaram a apresentar uma crise ou menos por ano. Resultados de eficácia boa, mas ainda com subgrupo de paciente não respondedores.(23)

Entretanto, eventos adversos ocorreram em 93 dos 118 pacientes e levaram à descontinuação da terapia com danazol em 30 pacientes, além disso, mais 28 pessoas descontinuaram o tratamento, totalizando 49,15% de descontinuação. As razões para isso foram: (1) ocorrência de eventos adversos (n= 30), (2) medo de eventos adversos (n= 11), (3) não havia mais necessidade (n= 8), e (4) inefetividade do tratamento (n= 7). Dois pacientes interromperam o uso do medicamento por outras razões, mostrando um perfil desfavorável de segurança.(23)

Os medicamentos utilizados atualmente para a profilaxia de longo prazo no AEH apresentam preocupações de segurança importantes, impactando na qualidade de vida do paciente. Além disso, sua efetividade no país é incerta.(24) Dessa forma, parece haver limitações no tratamento profilático para novas tecnologias que possuam eficácia e principalmente que sejam seguros, garantindo melhora na qualidade de vida do paciente.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	lanadelumabe
<b>Nome comercial</b>	TAKHZYRO®
<b>Apresentação</b>	1 frasco-ampola de 2 mL de solução injetável (300 mg/2 mL) e conjunto de infusão
<b>Detentor do registro</b>	Takeda Pharmaceutical Company Limited.
<b>Fabricante</b>	Takeda Pharmaceutical Company Limited.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	lanadelumabe é indicado para a prevenção de rotina de crises recorrentes de angioedema hereditário (AEH) em pacientes com 12 anos de idade ou mais
<b>Indicação proposta</b>	profilaxia de longo prazo para pacientes com 12 anos ou mais que não obtiveram redução da frequência de crises ou apresentaram intolerância à profilaxia atualmente disponível
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose inicial recomendada é de 300 mg a cada 2 semanas. Em pacientes em tratamento que estão estáveis, sem crises por mais de 6 meses, pode-se considerar uma redução da dose para 300 mg a cada 4 semanas, especialmente em pacientes com baixo peso. Administração é subcutânea
<b>Preços unitários propostos</b>	R\$ 62.883,21 (ICMS 18%)

Fonte: Bula do medicamento TAKHZYRO® aprovada pela Anvisa.

**Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes do produto. Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos. Não foram realizados estudos específicos para avaliar a farmacocinética de lanadelumabe em populações especiais de pacientes, incluindo sexo, idade, gestantes ou a presença de comprometimento renal ou hepático. Numa análise farmacocinética populacional, após a correção do peso corporal, não se verificou influência do sexo ou da idade (12 a 75 anos) no clearance ou volume de distribuição do lanadelumabe. Embora o peso corporal tenha sido identificado como uma covariável importante descrevendo a variabilidade do clearance, um regime de dose de 300 mg a cada 2 semanas forneceu exposição suficiente para a indicação. Não existem dados, ou eles são limitados, sobre o uso de lanadeluma e em gestantes e em lactantes. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de lanadelumabe durante a gravidez e na lactação.

**Cuidados e Precauções:** Como os anticorpos monoclonais IgG são eliminados principalmente através do catabolismo intracelular, não se espera que a insuficiência renal ou a insuficiência hepática influenciem no clearance do lanadelumabe. Por conseguinte, numa análise farmacocinética populacional, a insuficiência renal (TFG estimada: 60 a 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup> [leve, N=98] e 30 a 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup> [moderada, N=9]) não teve efeito sobre o clearance ou volume de distribuição de lanadelumabe.

**Eventos adversos:** Tabela 1 resume os eventos adversos mais comuns (>10%) que ocorreram nos pacientes

Tabela 1. Eventos adversos relatados na bula do medicamento

Reação Adversa	Placebo (N=41)	TAKHZYRO			
		150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)	Total (N=84)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Reações no local de injeção *	14 (34)	16 (57)	13 (45)	15 (56)	44 (52)
Infecções do Trato Respiratório Superior†	13 (32)	3 (11)	9 (31)	12 (44)	24 (29)
Dor de Cabeça‡	9 (22)	3 (11)	6 (21)	9 (33)	18 (21)
Erupção cutânea§	2 (5)	2 (7)	3 (10)	1 (4)	6 (7)
Mialgia	0	1 (4)	0	3 (11)	4 (5)
Tontura	0	1 (4)	3 (10)	1 (4)	5 (6)
Diarreia	2 (5)	3 (11)	0	1 (4)	4 (5)

N = número de pacientes; n = número de pacientes que vivenciam o evento; q2wks = a cada 2 semanas; q4wks = a cada 4 semanas

\* As reações no local da injeção incluem: dor, eritema, contusões, desconforto, hematoma, hemorragia, prurido, inchaço, endurecimento, parestesia, reação, calor, edema e erupção cutânea.

† Inclui infecção do trato respiratório superior, infecção viral do trato respiratório superior

‡ Inclui dor de cabeça, dor de cabeça de tensão, dor de cabeça localizada no seio da face

§ Inclui erupção cutânea, erupção maculopapular, erupção eritematosa

## 5.1 Preço proposto para incorporação

O Quadro 2 apresenta o valor unitário, sendo o custo anual para o primeiro ano de R\$ 1.131.897,78 e a partir do segundo ano R\$ 817.481,73.

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante <sup>1</sup>	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>3</sup>
1 frasco-ampola de 2 mL de solução injetável (300 mg/2 mL)	R\$ 62.883,21 por unidade, incluindo impostos	R\$ 82.834,26	Não foi encontrado, em 20/03/2021

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

<sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

<sup>3</sup> Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Takeda Pharmaceutical Company Limited sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do lanadelumabe, para o tratamento profilático de pacientes com angioedema hereditário que falharam ao uso do danazol, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

## 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 2. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

<b>População</b>	<b>Pacientes com Angioedema hereditário com 12 anos de idade ou mais.</b>
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	lanadelumabe
<b>Comparação</b>	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Quaisquer desfechos de eficácia e segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado fase II, ensaio clínico randomizado fase III e estudos de efetividade comparada (coortes concorrentes ou não)

**Pergunta:** O uso do lanadelumabe é eficaz e seguro em pacientes com angioedema hereditário no tratamento profilático de pacientes que não responderam ao uso de danazol?

O demandante realizou busca ampla nas principais bases de dados (Pubmed (via Medline), Scopus, Bireme e Cochrane – ANEXO I) em 23 de junho de 2020 e foi reproduzida pelo avaliador técnico deste documento, em 27 de fevereiro de 2020. O demandante identificou 186 artigos, que após a remoção de duplicidades, foram obtidos 151 títulos. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram dois artigos para leitura na íntegra. Busca atualizada pelo revisor não identificou novas evidências que fossem relevantes a pergunta deste documento.

Após a recuperação dos artigos, a avaliação do risco de viés do ECR foi conduzida utilizando os critérios de avaliação pela ferramenta *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0).(25)

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou a avaliação crítica e encontrou inconsistência com a estrutura do PICO e a pergunta do dossiê. A estratégia de busca apresentada foi ampla, mas com critérios de inclusão e exclusão inadequados a solicitação de incorporação. A população, dos estudos identificados não é a mesma da solicitação da incorporação.

Desta forma, além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A

estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na pergunta da demanda, na procura por população mais específica de pacientes que falharam ao uso do danazol.

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante selecionou e referências, sendo 1 ensaio clínico randomizado (*pivot study*), e mais 1 estudo de extensão aberto do mesmo ensaio clínico com introdução de novos pacientes e três publicações separadas advindas destes mesmos estudos. A nova busca, usando a mesma estrutura de pesquisa, identificou nova publicação do mesmo ensaio clínico randomizado, com resultados de desfecho específico.

Logo, com base nos critérios de inclusão descritos e na busca por população mais específica à demanda, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

## 6.2 Evidência Clínica

### **Estudo HELP (Banerji e cols., 2018)(26)**

Ensaio clínico randomizado, fase III, duplo cego, controlado por placebo, multicêntrico, conduzido em 41 locais, envolvendo o Canadá, a Europa, Jordânia e os Estados Unidos da América (EUA). Os pacientes com diagnóstico de angioedema hereditário foram randomizados em quatro grupos. Um grupo recebeu placebo e três receberam tratamento com lanadelumabe em doses diferentes, a saber: 150 mg a cada 2 semanas, 300 mg a cada 2 semanas e 300 mg a cada 4 semanas, por um período de tratamento foi de 26 semanas. O desfecho primário foi o número de crises de angioedema confirmados pelo investigador sobre o período de tratamento, normalizados para cada 4 semanas.

Para serem incluídos os pacientes passaram por um período de duas semanas de *wash-out* de qualquer terapia profilática de longo prazo. Para determinar o número de ataques sem o medicamento, os indivíduos foram monitorados por quatro semanas antes do início do protocolo de tratamento e o número de crises deste período foi utilizado como linha de base de comparação. Além disso, para serem incluídos, os indivíduos precisavam ter tido pelo menos um ataque de angioedema neste período.

O desfecho primário foi o número de ataques durante o período de tratamento de 26 semanas (182 dias).

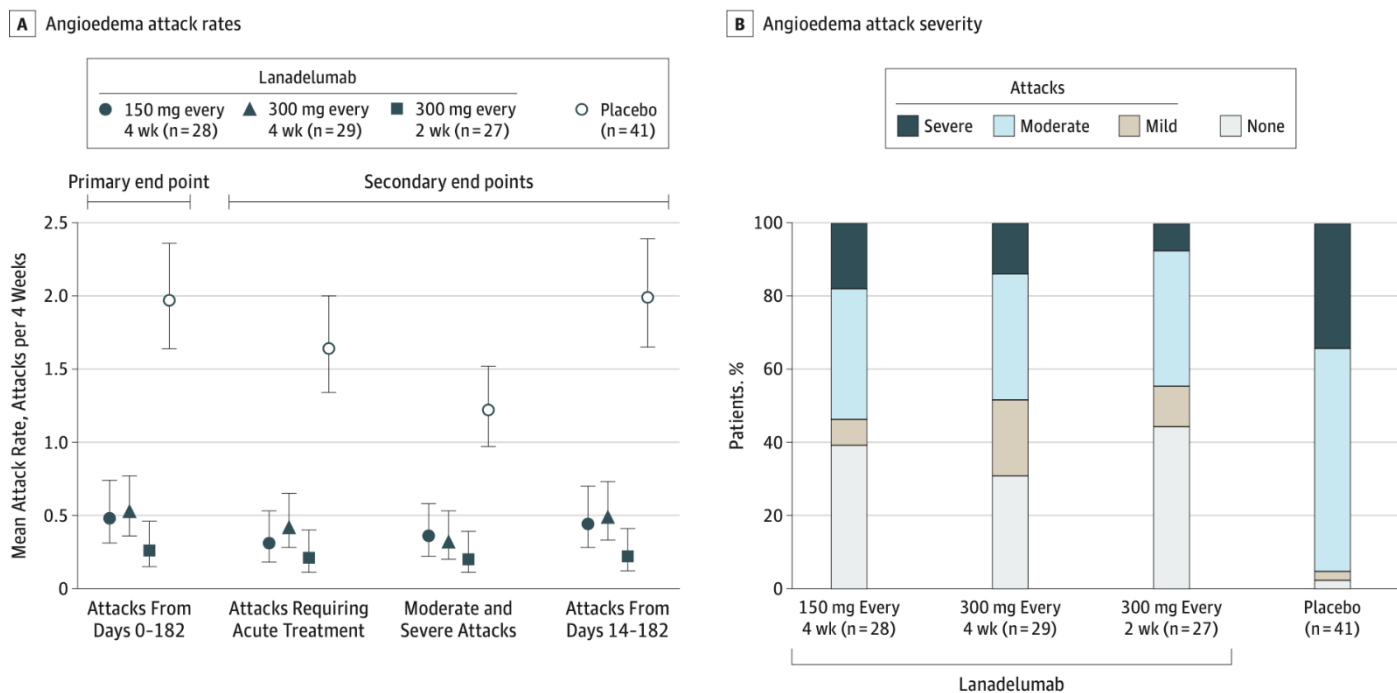
Os desfechos secundários incluíram o número de ataques que necessitaram de tratamento agudo, número de ataques moderados, graves e número de ataques.

Os desfechos exploratórios incluíram a porcentagem de pacientes que estavam livres de ataque, o número de dias livres de ataque, respondedores (qualquer paciente que alcançou pelo menos uma redução pré-especificada na taxa de ataque em relação à linha de base, definido com reduções de  $\geq 50\%$ ,  $\geq 70\%$  ou  $\geq 90\%$  e o número de ataques de alta morbidade (definida como qualquer crise que foi grave, laríngea, hemodinamicamente significativa ou que resultou em hospitalização). Além disso, a qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada usando o *Angioedema Quality of Life Questionnaire* e o EQ-5D-5L

Nas 4 semanas de monitoramento das crises sem uso de medicamento, o número foi de  $3,7 \pm 2,6$  ataques por mês. Após o início do protocolo de tratamento a média de crises diminuiu significativamente, entre o dia 0 e o dia 182, em todos os grupos, 1,97 ataques/mês (IC95% 1,64 a 2,36) no grupo placebo, 0,48 ataques por mês (IC95% 0,31 a 0,73) no



grupo de 150mg/4 semanas, 0,53 ataques por mês (IC95% 0,36 a 0,77) no grupo 300mg/4 semanas e 0,26 ataques por mês (IC95% 0,14 a 0,46) no grupo 300mg/2 semanas). Na comparação entre os grupos de lanadelumabe e o grupo placebo a diferença foi estatisticamente significativa; -1,49 ataques/mês (IC95% -1,90 a -1,08) no grupo de 150mg/4 semanas, -1,44 ataques/mês (IC95% -1,84 a -1,04) no grupo 300mg/4 semanas e -1,71 ataques/mês (IC95% -2,09 a -1,33) no grupo 300mg/2 semanas, com  $p < 0,001$  entre todas as comparações com o grupo placebo, os resultados podem ser visualizados na Figura 3, abaixo.



A: As taxas de crise são crises médias por mês baseadas em modelo, com um mês definido como 4 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.  
Fonte: Extraído de Banerji et al.(2018)

Figura 3. Resultados dos desfechos primários e secundários do estudo HELP

Entre os resultados, dos desfechos de número de ataques/mês, no qual todos foram significativos, podemos destacar como de maior relevância clínica, os de ataques classificados como grave (limitação marcada na atividade, assistência necessária; intervenção médica/terapia necessária, hospitalizações possíveis), apresentou-se em número reduzido e estatisticamente significativo somente na comparação entre o grupo placebo vs o grupo 300 mg/2 semanas,  $p=0,02$ , e o desfecho que apresentasse alto risco de morbidade (definida como qualquer crise grave, laríngea, hemodinamicamente significativa, ou que resultou em hospitalização), que apesar de terem sido estatisticamente significativos, o tamanho do efeito foi pequeno, -0,17 ataques/mês (IC95% -0,29 a -0,06) no grupo de 150mg/4 semanas, -0,19 ataques/mês (IC95% -0,3 a -0,07) no grupo 300mg/4 semanas e -0,19 ataques/mês (IC95% -0,3 a -0,07) no grupo 300mg/2 semanas. O desfecho com risco de vida (limitação extrema na atividade, assistência significativa necessária, intervenção médica / terapia significativa necessária, hospitalização ou cuidados paliativos provável), estes dados não foram publicados. O desfecho combinado, de ataques graves + moderado (limitação de atividade leve a moderada;



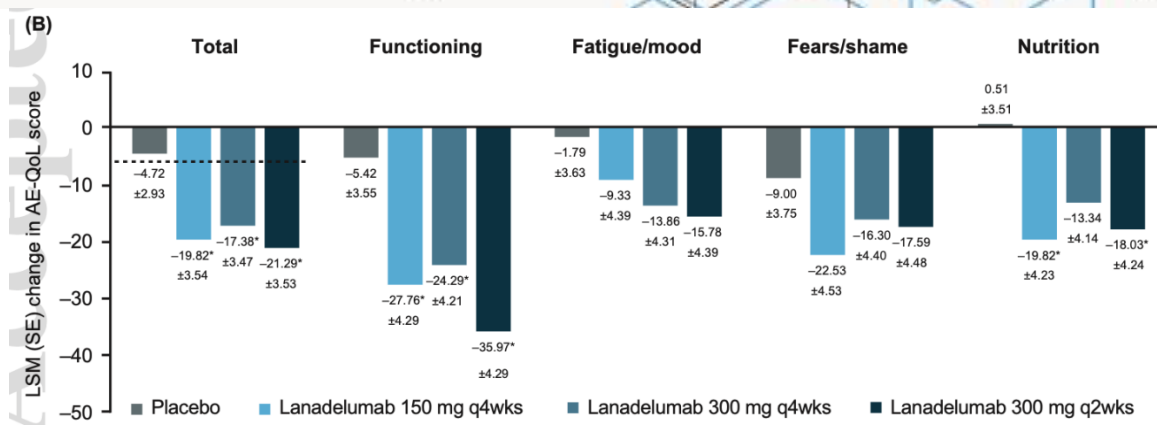
alguma assistência necessária; nenhuma ou mínima intervenção médica / terapia necessária), enfatizado pelo demandante, apresentou uma diminuição média de -1 ataque por mês entre os grupos de lanadelumabe e o grupo placebo; -0,86 ataques/mês (IC95% -1,18 a -0,53) no grupo de 150mg/4 semanas, -0,89 ataques/mês (IC95% -1,2 a -0,58) no grupo 300mg/4 semanas e -1,01 ataques/mês (IC95% -1,32 a -0,71) no grupo 300mg/2 semanas, que foram estatisticamente significativo. Os dados de ataques severos foram apresentados em uma análise de um período específico em uma análise de sensibilidade, 3,6% (P = 0,02) no grupo de 150 mg/4 semanas, 6,9% (P = 0,05) no grupo de 300 mg/4 semanas e 3,8% (P = 0,02) no grupo de 300 mg/4 semanas em comparação com o placebo, 27,0%, não foram apresentados com valores de precisão e os dados com risco de morte também não estavam explícitos.

Dado interessante, dos desfechos exploratórios, é o número médio de dias livre de qualquer ataque de angioedema, apesar de estatisticamente significativa, o tamanho do efeito foi pequeno. Pacientes em todos os 3 grupos que fizeram uso de lanadelumabe ficaram 26,9 dias no grupo de 150 mg/4 semanas,  $p < 0,001$ , 26,9 dias no grupo de 300 mg/4 semanas,  $p < 0,001$ , e 27,3 dias no grupo de 300 mg/2 semanas livre de qualquer ataque vs. placebo que ficou em média 22,6 dias livres de ataques,  $p < 0,001$ .

Em relação a análise da qualidade de vida, somente foi analisado na fase de estabilidade, em uma análise post-hoc, apesar de ser considerado um desfecho bastante relevante. Os grupos que fizeram uso do Lanadelumabe mostraram diferença estatisticamente significativa. A análise considerou uma mudança de 6 pontos na escala, *Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL, 0 – 100)* como corte para classificar os pacientes como melhora da qualidade de vida e os resultados foram o seguinte: Pacientes tratados com lanadelumabe, 65,4% no grupo de 150 mg/4 semanas,  $p = 0,047$ , 63,0% no grupo de 300 mg/4 semanas,  $p = 0,07$ , e 80,8% no grupo de 300 mg/2 semanas,  $p = 0,001$ , atingiram a diferença mínima clinicamente importante no escore total de qualidade de vida ( $\geq 6$  pontos) em comparação com o grupo placebo, 36,8%. Nesta análise não foi relatado mudanças médias do valor total do questionário de qualidade de vida.

Em uma outra publicação, do estudo HELP que analisou os resultados da qualidade de vida, apresentaram os seguintes resultados: Pontuações, médias $\pm$ dp do escore total do AE-QoL para os grupos de lanadelumabe 150 mg/4 semanas, 300 mg/4 semanas, 300 mg/2 semanas, e placebo, respectivamente, foram 48,8 $\pm$ 20,3, 47,5 $\pm$ 21,9, 43,7 $\pm$ 16,8 e 42,8 $\pm$ 17,5, na linha de base antes do protocolo de tratamento iniciar. Durante o período de tratamento de 26 semanas, a os pacientes tratados com lanadelumabe experimentaram melhorias em comparação com o grupo placebo, no escore total de AE-QoL e em todos os domínios (funcionamento, fadiga/humor, medos/vergonha e nutrição).

Figura 4. Melhora do escores de qualidade de vida mensurados pelo instrumento Ae-QoL(27)



A qualidade de vida medida pelo instrumento não específico EQ-5D-5L não mostrou alteração em relação a linha de base e também entre os grupos.

Em relação à segurança do tratamento, a maioria dos eventos adversos relacionados ao tratamento foi de reações no local de aplicação. Além deste, os mais comuns foram infecção viral das vias respiratórias superiores e dor de cabeça. Grande parte desses eventos adversos relacionados ao tratamento foi de intensidade leve ou moderada (98,5%). No estudo não foram observados eventos de morte ou eventos adversos sérios relacionados ao medicamento. No entanto, o seguimento deste ensaio clínico, de 26 semanas, não é suficiente para entendermos o perfil de segurança deste medicamento.

### Estudos HELP Open-Label Extension (NCT 02741596)

Foi conduzido um estudo de extensão aberto do estudo HELP (HELP OLE) para avaliar a segurança e a eficácia do uso de lanadelumabe em longo prazo. Participaram deste estudo 109 pacientes do estudo HELP e foram adicionados mais 103 pacientes, que apresentavam histórico de uma crise ou mais em 12 semanas na linha de base. Os 109 pacientes do estudo HELP receberam uma única aplicação de lanadelumabe 300mg e, depois da primeira crise de angioedema, recebiam uma segunda dose e continuavam o tratamento com lanadelumabe 300mg a cada duas semanas. Os 103 pacientes novos, que somente participaram da fase de extensão do estudo HELP, receberam lanadelumabe 300mg a cada duas semanas desde o início.(28) Ao final do estudo, dos 212 indivíduos que participaram do estudo, 193 (91%) completaram 1 ano de tratamento e 27 (12,7%) completaram 2 anos. Os resultados foram apresentados no *Annual Scientific Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology* de 2019(29)

A eficácia verificada neste estudo de extensão aberta, usou como comparador o número de crises contabilizados 4 semanas antes de receber a intervenção, período sem intervenção para os pacientes novos, mas o histórico de crises em períodos anteriores não pôde ser confirmado, comprometendo o resultado de eficácia, devido não haver grupo de comparação. No entanto, a manutenção na redução das crises foi similar aos efeitos vistos no ensaio clínico randomizado HELP(30).

O estudo de extensão do HELP também monitorou a qualidade de vida dos pacientes, com a ferramenta *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL). Para pacientes que já estavam envolvidos no estudo HELP, a redução média  $\pm$  desvio padrão (dp) no dia 518 foi  $-9\pm 17$  (total),  $-10\pm 23$  (parte de função),  $-7\pm 21$  (fadiga/humor),  $-11\pm 20$  (medos / vergonha) e  $-7\pm 27$  (nutrição). Para os pacientes que participaram só da extensão, a redução média  $\pm$  dp no dia 518 foi observada no geral  $-23\pm 18$ , sendo na função, fadiga/humor, medos/vergonha e nutrição,  $-27\pm 25$ ,  $-17\pm 20$ ,  $-27\pm 23$  e  $-17\pm 23$ , respectivamente(31). No entanto, este resultado tem um claro viés de seleção de reporte, pois no ensaio clínico HELP foi utilizado o EQ-5D-5L e ao final do estudo, a qualidade de vida mensurado pelo EQ-5D-5L não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos(27).

O estudo de extensão do HELP tem seu maior valor para verificar os dados de segurança do uso do lanadelumabe em período mais longo, que o ensaio clínico randomizado HELP, embora, somente 12,7% completaram  $\geq 2$  anos de tratamento. Ao longo do estudo, houve uma perda de 12,3% dos pacientes e aproximadamente 95% dos indivíduos tiveram efeitos adversos relacionados ao tratamento e foram leves/moderados. No entanto, não houve efeitos adversos graves ou morte. Anticorpos antilanelumabe foram detectados em 21 (9,9%) pacientes, incluindo 6 (2,8%) positivos para anticorpos neutralizantes sem impacto clínico discernível.(29)

<b>N (%)</b>	<b>Pacientes anteriores (n= 109)</b>	<b>Pacientes novos (n=103)</b>	<b>Total (n=212)</b>
<b>EAETs</b>	104 (95,4)	98 (95,1)	202 (95,3)
<b>Dor no local da aplicação</b>	42 (38,5)	49 (47,6)	91 (42,9)
<b>Infecção viral do trato respiratório superior</b>	40 (36,7)	32 (31,1)	72 (34,0)
<b>Dor de cabeça</b>	26 (23,9)	21 (20,4)	47 (22,2)
<b>Eritema no local da aplicação</b>	15 (13,8)	16 (15,5)	31 (14,6)
<b>Contusão no local da aplicação</b>	11 (10,1)	12 (11,7)	23 (10,8)
<b>Infecção do trato respiratório superior</b>	26 (23,9)	19 (18,4)	23 (10,8)
<b>Dores nas costas</b>	16 (14,7)	7 (6,8)	19 (70,4)
<b>EAET relacionado ao tratamento</b>	46 (42,2)	60 (58,3)	106 (50,0)
<b>Dor no local da aplicação</b>	37 (33,9)	44 (42,7)	81 (38,2)
<b>Eritema no local da aplicação</b>	13 (11,9)	16 (15,5)	29 (13,7)
<b>Contusão no local da aplicação</b>	5 (4,6)	10 (9,7)	15 (7,1)

Tabela 3. Sumário dos eventos adversos do estudo de extensão HELP(29)

### 6.2.1 Conclusões sobre a evidência clínica

O demandante, solicitou a incorporação para o uso do lanadelumabe como tratamento de segunda linha, após falha do uso do danazol, e o único ensaio clínico apresentado não tem como critério de inclusão pacientes em falha do

tratamento profilático de primeira linha. A justificativa de não delimitar a população com relação à falha ao danazol, é devido as diretrizes internacionais e da Organização Mundial de Alergia (OMA) não consideram esse medicamento como profilaxia de longo prazo do AEH, apesar desse medicamento ser utilizado de maneira *off-label* no Brasil, e também, não haver disponível no SUS tratamento de segunda linha estabelecido para comparação.

O estudo HELP mostra evidência, metodologicamente de alta qualidade, na eficácia do medicamento em relação ao desfecho de número de ataques de angioedema a cada 4 semanas, no entanto, o estudo tem um número pequeno em cada grupo estudado, o seguimento do estudo foi limitado em 26 semanas. Quando observamos os ataques de maior gravidade e o impacto da qualidade de vida, a eficácia observada, tem magnitude reduzida significativamente. Em relação a segurança, um estudo de extensão aberto foi realizado, sem grupo comparador, com todos os indivíduos recebendo lanadelumabe por pelo menos 1 ano e alguns recebendo por até 2 anos, e os resultados mostraram um perfil de segurança aceitável, apesar da maioria dos indivíduos apresentarem efeitos adversos leves ou moderados. Desta forma, o ponto a ser considerado é se a melhora no número de qualquer ataque de angioedema hereditário justifica o elevado número de qualquer efeito colateral, enquanto o benefício na melhora de ataques relevantes foi de pequena magnitude.

### 6.3 Certeza geral das evidências

A avaliação do risco de viés, pela ferramenta da cochrane (RoB 2.0)(25) demonstrou que o estudo HELP apresentou baixo risco de viés para quase todos os itens avaliados, mas o desfecho de qualidade de vida não foi reportado no estudo inicial, com publicação posterior, mas sem dados completos dos questionários utilizados, Figura 5. A avaliação do nível da evidência pelo GRADE deste único ensaio clínico, apesar de única, mostra-se como evidência de alta qualidade, para todos os desfechos, pois não apresentou risco de viés elevado, evidências indiretas, imprecisão, apesar do pequeno número de pacientes envolvidos no estudo.

Figura 5. Avaliação do risco de viés pela ferramenta Risk of Bias da Cochrane

AUTOR/ANO	Geração da sequência de alocação	Sigilo da alocação	Cegamento de participantes e pessoal	Cegamento na mensuração do desfecho	Dados de desfechos incompletos	Seleção do resultado reportado
Banerji e cols. 2018 (HELP study)	+	+	+	+	+	●

● = baixo risco; ● = alto risco; ● = risco incerto.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. (Quadro 3)

*Quadro 3. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante*

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-utilidade	Adequado, segue a diretriz metodológica do Ministério da Saúde
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Lanadelumabe 300 mg/4 semanas ou 2 semanas X Cuidado padrão	O PCDT ainda não traz alternativas para tratamento para pacientes que falham ao tratamento de 1ª linha (Danazol)
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Angioedema hereditário tipo I ou II, > 12 anos de idade, que tenham interrompido o tratamento profilático (Danazol).	A idade é a indicada em bula. No entanto o subgrupo de pacientes que falharam ao tratamento de 1ª linha, foi indicado no modelo, mas a evidência não tem esta mesma população.
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	nº de crises moderadas/graves e nº de crises que requerem tratamento e anos de vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado, seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde
<b>Horizonte temporal</b>	Vida toda, expectativa de 65 anos (lifetime)	Adequado, seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde
<b>Taxa de desconto</b>	5%	Adequado, seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado, seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde
<b>Medidas da efetividade</b>	Porcentagem de pacientes em estado de crises moderada/grave ou que requerem tratamento.	Adequado, no entanto, a referência utilizada não é de pacientes que falharam ao tratamento de Danazol
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	EQ-5D-5L	A referência utilizada, foi por conveniência (Nordenfelt e cols.,2016), aumentando o benefício do tratamento, o ECR HELP também traz estes dados sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custos médicos diretos: medicamentos, consultas (atendimentos ambulatoriais e hospitalares) e custo de tratamento de crises leves, moderadas e graves.  Cuidado padrão por mês: R\$18,78	Adequado, segundo a perspectiva do SUS. Com referências adequadas (Estudo Ferraro e cols. 2017 e SIGTAP)



	<p>Crises leves: R\$0,00</p> <p>Custo de uma crise moderadas/gravas: R\$1.385,00</p> <p>Custo do medicamento por mês: R\$125.766,42</p>	
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Real (R\$) (15/12/2020)	Data da solicitação da avaliação do dossiê do demandante. Valores verificados e atualizados em 19/03/2021
<b>Método de modelagem</b>	Não foi descrito de forma explícita	O modelo utilizado foi enviado em Excel® e contém todos os dados utilizados na modelagem
<b>Pressupostos do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso de outro medicamento profilático de longo prazo;</li> <li>- Taxa mensal de crise do estudo HELP (seguimento de 26 semanas) foi mantida constante para o horizonte temporal de 65 anos;</li> </ul>	O maior problema no pressuposto é que o estudo HELP não incluiu pacientes que falharam no tratamento ao danazol. Há alto grau de incerteza, se pacientes que falharam ao tratamento com danazol teriam as mesmas taxas de diminuição de ataques, como apresentado pelo estudo HELP.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Univariada e Probabilística	Adequado.

Os dados e os valores dos custos utilizados no modelo estão claros e com referência, no entanto, os dados de eficácia que são de um ensaio clínico randomizado, utiliza o pressuposto que os pacientes que falharam ao uso do danazol teriam a mesma taxa de resposta que os resultados demonstrados pelo estudo HELP. Além disso, outro pressuposto utilizado no modelo é que as taxas de ataque contabilizadas em 26 semanas do estudo HELP, seriam as mesmas ao longo dos 65 anos e apesar da doença apresentar características que teriam o número de ataques constantes ao longo do tempo, uma mudança no comportamento deste paciente, entendendo os seus fatores de predisposição aos ataques, poderiam ser modificados e o número de ataques poderia ser mais controlado ao longo da vida e, adicionalmente, a eficácia ao uso da tecnologia foi verificada nas 26 semanas no estudo HELP e não se sabe se as taxas dos benefícios se manteriam ao longo dos 65 anos, como foi projetado no modelo apresentado. Desta forma, grau de incerteza importante deve ser considerado ao resultados do modelo apresentado, para entendermos se realmente a projeção consegue se aproximar minimamente ao comportamento na vida dos pacientes alvos e aos valores monetários gastos ao longo do tempo.

O dossiê apresenta o resultado de R\$ 5.129.681,00 por QALY, e apesar de não haver descrição metodológica do modelo realizado pelo demandante, foi encaminhado o modelo em Excel®. O demandante construiu um modelo com o cenário proposto do uso do lanadelumabe vs melhor suporte, e como desfecho das alternativas comparadas, ter ou não um episódio de ataque de angioedema hereditário, pela taxa mensal. O modelo é simples e objetivo, com fácil



identificação dos custos por ataque e o número de ataques evitados ao longo do tempo até 65 anos de idade. Os custos do tratamento, a efetividade em QALY e a RCEI pode ser vista na Tabela 4.

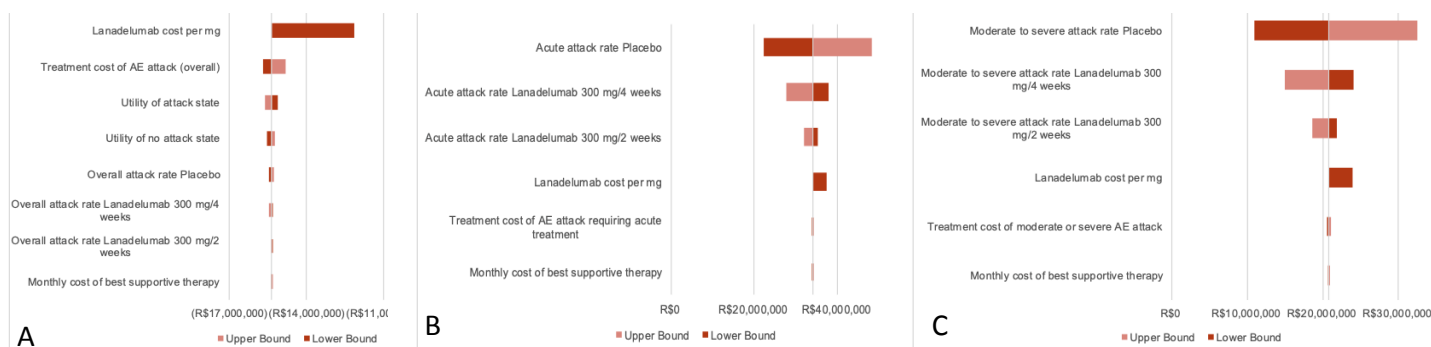
Tabela 4. Resultados da avaliação econômica conduzida

Tecnologia	Custo do tratamento	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Cuidado padrão	R\$ 422.563,00	10,627	-	-	-
Lanadelumabe	R\$ 16.059.151,00	13,675	R\$ 15.636.588	3,048	R\$ 5.129.661,00/QALY

O custo por crise moderada e grave evitada foi de R\$ 21.478,00 por mês e o custo por crise que requer tratamento agudo evitado, foi de R\$ 15.883,00 por mês. Mas não há descrição dos custos dos efeitos colaterais, mesmo que considerados leves/moderados, são muito frequentes, como relatada pelo estudo HELP(26) e o estudo de extensão(29)

Há um ponto importante a ser levado em consideração, nos anos ajustados por qualidade (QALY) o demandante fez o cálculo utilizando um utility advindo de um estudo que analisa a qualidade de vida quando o pacientes está em crise e quando não está em crise, mas este valor de utilidade utilizado deve ser revisto, pois o ajuste deve levar em consideração os pacientes no estado geral, com no ensaio clínico HELP(26), e este não mostrou diferença na qualidade de vida pelo instrumento EQ-5D.

Demandante realizou análise de sensibilidade univariada determinística e identificou que ao RCEI teve variação, quando o valor do Lanadelumabe, as taxas de ataque, o custo do ataque e o estado de utilidade do paciente com e sem crise, variaram. Estes últimos preocupantes haja a inconsistência no dado utilizado, de utilidade, no modelo.



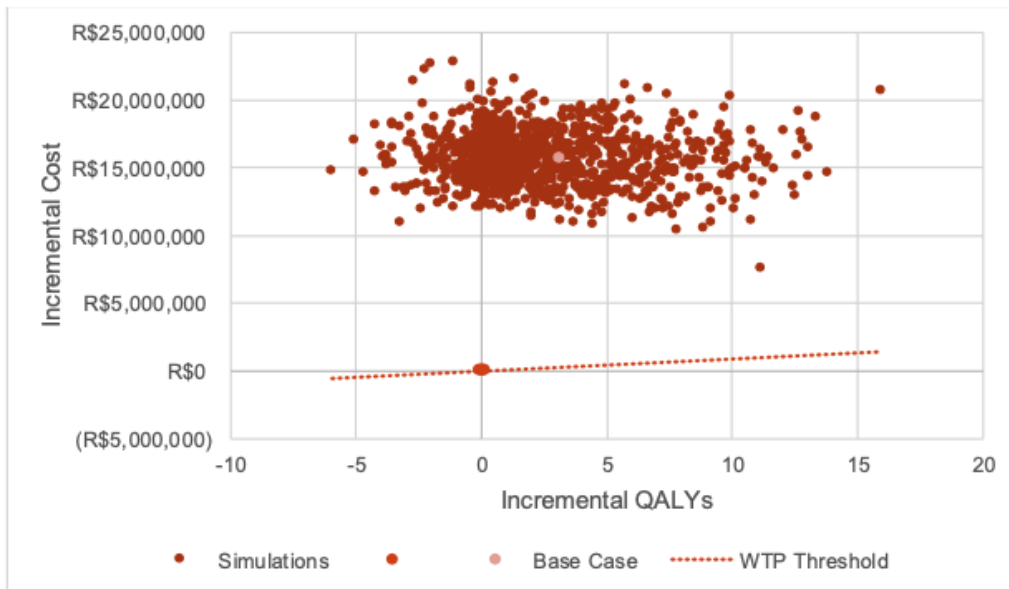
Análise de sensibilidade determinística. A= Custo-utilidade. B=Crisis moderadas/graves. C=Crisis que requerem tratamento de crise aguda

Fonte: Dossiê do demandante, página 59 a 60, figura 14 a 16.

Figura 6. Análise de sensibilidade univariada determinística

Além da análise de sensibilidade univariada, o demandante também apresentou uma análise de sensibilidade probabilística. A análise de sensibilidade probabilística foi realizada com 1.000 simulações e os resultados da análise indicam que 79,7% das simulações pertenceram ao quadrante I (mais custosas e mais efetivas), 20,3% no quadrante II (mais custosas e menos efetivas e 0% nos quadrantes III e IV).

Figura 7. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística



Fonte: Dossiê do demandante, página 62, figura 17

## 7.2 Impacto orçamentário

O impacto orçamentário apresentado pelo demandante, tem o objetivo de estimar a incorporação do lanadelumabe no tratamento de pacientes com angioedema hereditário, tipo I e II, com idade >12 anos de idade, que interromperam o tratamento do danazol devido a resposta inadequada (inefetividade ou eventos adversos).

O cenário base é a melhor terapia de suporte e o impacto incremental é o uso do lanadelumabe com posologia de 300 mg/2 semanas nos primeiros meses e se as crises estabilizarem 300 mg/4 semanas de manutenção, no modelo foi considerado para o primeiro ano, 18 doses e no segundo ano em diante 13 doses por ano.

Para determinar o número de pacientes com AEH elegíveis ao tratamento com lanadelumabe, o demandante extraiu da base de medicamentos do DATASUS informações sobre pacientes que receberam atendimento sob o código CID-10 D84.1 (Defeitos no sistema complemento) entre 2016 e 2019. Esse dado está disponível nos arquivos dissemináveis do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). Esses arquivos contém os registros anonimizados das Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APACs) referentes ao fornecimento de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Desta base, foi identificado o número de pacientes que fizeram

uso do Danazol, nos anos de 2016 a 2019 e para a previsão no número de pacientes para os anos 1 a 5, foi utilizado a linha de tendência linear, a Tabela 5 mostra a base de cálculo do número de pacientes. Para definir a população elegível ao tratamento com lanadelumabe, foi considerado que os pacientes seriam aqueles que descontinuaram o tratamento com danazol, seja por eventos adversos (ganho de peso, virilização, irregularidade menstrual, dor de cabeça, depressão e/ou adenoma de fígado) ou por ineficácia do tratamento na redução da taxa de crises. A taxa de pacientes que descontinuam o tratamento com danazol foi assumida como sendo 31,5%, de acordo com um estudo realizado em 2008, Bork et al.(23), realizado com 118 pacientes. Os dados da população elegível estão representados na Tabela 5.

Ano	Nº de pacientes	Referência	Nº de pacientes que falharam ao Danazol
1	268	DATASUS	85
2	273	DATASUS	86
3	277	DATASUS	87
4	282	DATASUS	89
5	287	DATASUS	90

Tabela 5. Previsão do número de pacientes com AEH a serem tratados com danazol por ano, utilizando linha de tendência linear e o número de pacientes elegíveis ao tratamento com Lanadelumabe.

O demandante estima uma market-share com um cenário base, e mais dois cenários possíveis. O primeiro com um com difusão inicial da tecnologia iniciando em 45%, no segundo com mais 5% e depois um aumento de 10% nos outros anos. Nos outros dois cenários, uma mais lenta, iniciando com 30% e outra mais rápida, iniciando com 45%, mas ambas com aumento anual da demanda em 10%, Tabela 6.

Tratamento	Ano 1 (% , n)		Ano 2 (% , n)		Ano 3 (% , n)		Ano 4 (% , n)		Ano 5 (% , n)	
	Cenário base									
Lanadelumabe	45%	38	50%	43	60%	52	70%	62	80%	72
Cuidado padrão	55%	47	50%	43	50%	44	30%	27	20%	18
	Cenário com difusão mais lenta da tecnologia									
Lanadelumabe	30%	26	40%	34	50%	44	60%	53	70%	63
Cuidado padrão	70%	59	60%	52	50%	43	40%	36	30%	27
	Cenário com difusão mais rápida da tecnologia									
Lanadelumabe	45%	38	55%	47	65%	57	75%	67	85%	77
Cuidado padrão	55%	47	45%	39	35%	30	25%	22	15%	14

Tabela 6. Market-share, cenário base e mais dois cenários alternativos

Dado a eficácia do Lanadelumabe, foi calculado o valor para tratamento da crise leve, moderada e grave, utilizando os valores de eficácia do Lanadelumabe, do estudo HELP(26).

Parâmetro	Libre de crise	Crises leves	Crises moderadas	Crises graves	Total
Lanadelumabe 300mg/4 semanas	31,00%	20,70%	34,50%	13,80%	100,00%
Lanadelumabe 300mg/2semanas	44,40%	11,10%	37,00%	7,50%	100,00%

Placebo 2,40% 2,40% 61,00% 34,20% 100,00%

Tabela 7. Proporção de gravidade da crise de pacientes com AEH

O valor do tratamento com lanadelumabe no primeiro ano é de R\$ 1.131.897,78 por paciente e a partir do segundo ano é de R\$ 817.481,73 por paciente. O tratamento de cuidado padrão por ano foi estimado em R\$ 24.323,45 por paciente. Após o desconto de 5% anual, o demandante chegou ao valor de impacto orçamentário incremental de R\$ 251.893.571,00 em 5 anos. O demandante enviou a planilha do impacto orçamentário e está de acordo com a descrição do dossiê e seguem as diretrizes do Ministério da Saúde. Os valores de impacto orçamentário ano a ano, do cenário principal, podem ser observados na tabela abaixo:

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em 5 anos
Lanadelumabe	R\$ 42.406.476,24	R\$ 45.189.745,50	R\$ 51.714.330,19	R\$ 58.305.165,30	R\$ 63.553.589,33	R\$ 261.169.306,55
Cuidado padrão	R\$ 1.987.284,72	R\$ 1.914.918,61	R\$ 1.844.938,20	R\$ 1.797.476,73	R\$ 1.731.117,24	R\$ 9.275.735,50
Impacto incremental	R\$ 40.419.192,00	R\$ 43.274.827,00	R\$ 49.869.392,00	R\$ 56.507.689,00	R\$ 61.822.472,00	R\$ 251.893.571,00

Tabela 8. Impacto orçamentário em 5 anos (cenário principal)

Abaixo estão os valores do impacto orçamentário dos dois cenários alternativos, um com menor difusão e outro com maior difusão.

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em 5 anos
<b>Cenário com difusão mais rápida</b>						
Lanadelumabe	R\$ 42.406.476,00	R\$ 49.517.228,00	R\$ 55.870.113,00	R\$ 62.341.429,00	R\$ 67.417.494,00	R\$ 277.552.740,00
Cuidado padrão	R\$ 1.987.284,72	R\$ 1.914.918,61	R\$ 1.844.938,20	R\$ 1.797.476,73	R\$ 1.731.117,24	R\$ 9.275.735,50
Impacto incremental	R\$ 40.419.191,28	R\$ 47.602.309,39	R\$ 54.025.174,80	R\$ 60.543.952,27	R\$ 65.686.376,76	R\$ 268.277.004,50
<b>Cenário com difusão mais lenta</b>						
Lanadelumabe	R\$ 28.933.412,00	R\$ 36.534.780,00	R\$ 43.402.765,00	R\$ 50.232.638,00	R\$ 55.825.780,00	R\$ 214.929.375,00
Cuidado padrão	R\$ 1.987.284,72	R\$ 1.914.918,61	R\$ 1.844.938,20	R\$ 1.797.476,73	R\$ 1.731.117,24	R\$ 9.275.735,50
Impacto incremental	R\$ 26.946.127,28	R\$ 34.619.861,39	R\$ 41.557.826,80	R\$ 48.435.161,27	R\$ 54.094.662,76	R\$ 205.653.639,50

Tabela 9. Impacto orçamentário em 5 anos de 2 cenários alternativos

Apesar da metodologia de busca por demanda aferida, não estar incorreta, o impacto orçamentário pode estar subestimado. Pela estimativa epidemiológica de prevalência no mundo, de 1:50.000 a 1000.000, teríamos no Brasil de 2.000 a 4.000 casos. Número este, mais próximo do mostrado pelo registro da Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (Abranghe), 1679 registros de pacientes no Brasil. Mesmo considerando que o SUS não atinge 100% da população brasileira (70%) e que há subdiagnóstico de parte dos portadores (50%) e que alguns não procurariam o tratamento por diversos motivos (20%), e aceitando que o market-share estimado pelo demandante seja correto, o número utilizado nesta análise de impacto orçamentário parece bastante subestimado e teríamos que trabalhar com a possibilidade de que o impacto poderia chegar à pelo menos a 2,5x o valor estimado, chegando à valores de R\$ 514.000.000,00 a R\$ 671.000.000,00.

Além disso, há o pressuposto de que os pacientes do ensaio clínico terão a mesma resposta que os pacientes que falharam ao uso do danazol, pode aumentar ainda mais o grau de incerteza nos valores de impacto orçamentário de forma considerável.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*

*Recomenda o reembolso, com critério clínico (pacientes que apresentam pelo menos 3 ataques em 1 mês)*

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Recomendou a incorporação, com critério clínico para 2 ou mais ataques, clinicamente significativos, por semana durante 8 semanas.

- *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*

Não foi encontrada avaliação

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*

Recomendou a incorporação. Não há critérios específicos.

- *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)*

Não foi encontrada avaliação

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário.

Utilizaram-se os termos “*angio edema hereditary*” e “*hereditary angioedema*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status ( Indication ( Hereditary angioedema ) Status ( Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical ) Link to highest status ).*

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.



Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Detectaram-se três medicamentos potenciais para a indicação terapêutica em questão: garadacimab (CSL312), berotralstat (BCX7353) e IONIS-PKK-LRx (Quadro 4).

Quadro 4. Medicamentos potenciais para profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário

Medicamentos potenciais para profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para angioedema hereditário
Garadacimab (CSL312)	Antagonista de Fator XIIa	Subcutânea	Fase 3 <sup>a,b</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro
Berotralstat (BCX7353)	Inibidor de caliceína	Oral	Fase 3	<b>Anvisa</b> Sem registro <b>EMA</b> Droga órfã (2018) <b>FDA</b> Registrado (2020)
IONIS-PKK-LRx	Inibidor de caliceína	Subcutânea	Fase 2 <sup>c</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro

**Fontes:** [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov). **Atualizado em:** 23/03/2021.

**Legenda:** ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

<sup>a</sup>Recrutando

<sup>b</sup>Ativo, ainda não recrutando

<sup>c</sup>Ativo, não recrutando

O garadacimab (CSL312) é um anticorpo monoclonal humanizado que antagoniza a ação do fator de coagulação XIIa. O estudo clínico de fase 3 NCT04656418, teve início em janeiro de 2021 e tem o objetivo de testar a eficácia e a segurança do garadacimab em pacientes a partir de 12 anos de idade.(32) A companhia farmacêutica que desenvolve o medicamento espera lançá-lo no mercado entre 2023 e 2025 para o tratamento do angioedema hereditário.(33)

O berotralstat (BCX7353; Orladeyo®) é um inibidor da caliceína. Foi registrado nos Estados Unidos da América para profilaxia de ataques de angiodema hereditário em pacientes a partir dos 12 anos de idade. A posologia que consta em bula é de uma cápsula de 150 mg por via oral ao dia, sendo previstos ajustes de dose em pacientes com comprometimento hepático moderado ou severo; em tratamento crônico com inibidores de Pg-P ou BCRP (como por exemplo, a ciclosporina) e aqueles com reações gastrintestinais persistentes.(34)

A eficácia, a segurança e a tolerabilidade do oligonucleotídeo antisense IONIS-PKK-LRx no tratamento do angioedema hereditário estão sendo avaliadas em ensaio clínico de fase 2 (NCT04030598). O IONIS-PKK-LRx se dirige à inibição da expressão da pré-caliceína (PKK) plasmática, via RNA mensageiro, tendo o potencial de reduzir a atividade da caliceína e a redução de bradicinina.(35) São admitidos, no referido estudo, pacientes com os tipos 1, 2 e com atividade

normal de C1-INH. Os participantes receberão uma dose do medicamento (ou de placebo), por via subcutânea a cada quatro semanas<sup>5</sup>. A empresa desenvolvedora do IONIS-PKK-LRx tem a expectativa de solicitar sua aprovação de uso no FDA entre os anos de 2022 e 2024.<sup>(36)</sup>

O lanadelumabe possui o pedido de patente BR112013017080-8, depositado no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI), no dia 06/01/2012 e ainda está em análise.<sup>(37)</sup>

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência de eficácia, como tratamento profilático de angioedema hereditário, é de um único ensaio clínico randomizado, com alta qualidade metodológica, mas com tamanho de amostra pequeno e também com seguimento de curto prazo, 26 semanas. Assim há incerteza se os benefícios serão mantidos em longo período de tempo. No entanto, uma extensão do ensaio clínico já foi realizada, mas somente uma pequena parte da amostra foi exposta a mais de 2 anos ao medicamento. A segurança mostrou perfil aceitável, sem incidência de eventos adversos graves ou morte. Na avaliação econômica apresentada, a análise de custo-efetividade/utilidade não trouxe dados metodológicos suficientes, tornando os resultados com alto grau de incerteza sobre os valores apresentados. Já o impacto orçamentário, foi apresentado o modelo em Excel<sup>®</sup> e as estimativas e o métodos puderam ser avaliados com critério, mas a estimativa de potenciais usuários pode estar subestimada.

Há 2 pontos a serem observados com atenção. O primeiro é o pressuposto assumido, que os pacientes que deixam o uso do Danazol, por ineficiência terão resultados similares aos do ensaio clínico HELP, utilizado como referência dos dados de eficácia, podendo estes ter características da doença de não resposta ao tratamento. O segundo ponto, é que apesar do benefício do medicamento, ele é bastante oneroso, mas considerando que os ataques são autolimitados e não apresentam risco de alta morbidade em todos os pacientes, para minimizar o impacto orçamentário do SUS, um subgrupo específico poderia se beneficiar de forma mais custo-efetiva se critérios específicos fossem utilizados na sua indicação, em relação a gravidade dos ataques.

## 11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 96<sup>a</sup> Reunião Ordinária, no dia 08 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do lanadelumabe para o tratamento profilático de longo prazo para pacientes com angioedema hereditário de pacientes com mais de 12 anos de idade que falharam ao tratamento atualmente disponível no SUS. Os membros da Conitec consideraram que apesar da magnitude da eficácia apresentada por um único ensaio clínico, de boa qualidade metodológica, a população do estudo não é a mesma que a solicitada para incorporação, colocando incerteza do real

benefício da tecnologia, sobre a perspectiva do alto custo da tecnologia, verificada pela análise econômica com razão de custo-efetividade incremental de R\$ 5.129.661,00/QALY. Nesta perspectiva, uma população identificada de forma mais específica poderia melhorar a eficiência da tecnologia para o atual cenário do sistema de saúde brasileiro - SUS.

## 12. REFERÊNCIAS

1. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2021 Mar 13];382(12):1136–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1808012>
2. Giavina-Bianchi P, Arruda L, Aun M, Campos R, Chong-Neto H C-SR. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. *Braz J Allergy Immunol*. 2017;1.
3. Bernstein JA. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations [Internet]. Vol. 24, *The American journal of managed care*. 2018 [cited 2021 Feb 27]. p. S292–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132643/>
4. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* [Internet]. 2006 Mar [cited 2021 Mar 13];119(3):267–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490473/>
5. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Med (United States)* [Internet]. 1992 [cited 2021 Feb 28];71(4):206–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1518394/>
6. 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 Dermatology Venereol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Feb 27];27(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22882421/>
7. 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* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Feb 27];59(3):341–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631315/>
8. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Feb 27];73(8):1575–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318628/>
9. Zanichelli A, Arcoletto F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy [Internet]. Vol. 10, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. BioMed Central Ltd.; 2015 [cited 2021 Feb 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758562/>
10. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: A nationwide survey. *Br J Dermatol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2021 Mar 14];161(5):1153–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19709101/>
11. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: Patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2005 [cited 2021 Mar 14];94(4):498–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15875532/>
12. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: A large clinical survey. *CMAJ* [Internet]. 2006 Oct 24 [cited 2021 Mar 13];175(9):1065–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060655/>
13. Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário. Mapas Informativos [Internet]. [cited 2020 Mar 1]. Available from: [https://www.abranghe.org.br/mapas\\_informativos/](https://www.abranghe.org.br/mapas_informativos/)
14. Associação Brasileira dos Portadores de Angioedema Hereditário. Mapas Informativos - Abranghe. 2020.

15. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA, et al. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2014 [cited 2021 Mar 13];21(4):469–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24730413/>
16. Craig T, Pürsün EA, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2012 [cited 2021 Mar 13];5(12):182–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23282420/>
17. Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Bjorkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Feb 27];38(6):447–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28855002/>
18. Gomide MACMS, Toledo E, Valle SOR, Campos RA, França AT, Gomez NP, et al. Hereditary angioedema: Quality of life in Brazilian patients. *Clinics* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Feb 27];68(1):81–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23420162/>
19. Fouche AS, Saunders EFH, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 27];112(4):371–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24428960/>
20. Fragnan NTML, Tolentino ALN, Borba GB, Oliveira AC, Simões JA, Palma SMU, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor (C1-INH) deficit: The strength of recognition (51 cases). *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 27];51(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30462774/>
21. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* [Internet]. 2001 Mar 12 [cited 2021 Feb 28];161(5):714–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11231704/>
22. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH). 2016.
23. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: A long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2008 [cited 2021 Feb 28];100(2):153–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18320917/>
24. Pathria M, Krishnaswamy G, Guarderas JC. Hereditary Angioedema: Implications of Management [Internet]. Vol. 110, *Southern Medical Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017 [cited 2021 Feb 27]. p. 101–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158879/>
25. Higgins JP, Savović J, Page MJ SJ. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0) [Internet]. 2016. p. 52. Available from: <https://training.cochrane.org/resource/rob-20-webinar>
26. 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: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2018 Nov 27 [cited 2021 Feb 28];320(20):2108–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480729/>
27. 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 Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 19]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33258114/>
28. Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, Banerji A, Magerl M, Cicardi M, et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: Design



- of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 2017 Oct 6 [cited 2021 Mar 18];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29043014/>
29. Johnston D, Banerji A, Nurse C, Lu P, Aygören-Pürsün E, Kiani-Alikhan S, et al. P158 LONG-TERM SAFETY OF LANADELUMAB IN HEREDITARY ANGIOEDEMA (HAE): INTERIM RESULTS FROM THE HELP OLE STUDY. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Feb 28];123(5):S30. Available from: <http://www.annallergy.org/article/S1081120619308518/fulltext>
  30. Riedl M, Cicardi M, Hao J, Lu P, Li H, Manning M, et al. P159 LONG-TERM EFFICACY OF LANADELUMAB: INTERIM RESULTS FROM THE HELP OPEN-LABEL EXTENSION STUDY. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Feb 28];123(5):S30–1. Available from: <http://www.annallergy.org/article/S108112061930852X/fulltext>
  31. Lumry W, Maurer M, Magerl M, Jain G, Devercelli G, Regnault A, et al. P156 LONG-TERM LANADELUMAB TREATMENT IMPROVES HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE: HELP OPEN-LABEL EXTENSION STUDY INTERIM FINDINGS. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Feb 28];123(5):S29. Available from: <http://www.annallergy.org/article/S108112061930849X/fulltext>
  32. CSL312 (Garadacimab) in the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cited 2021 Mar 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04656418>
  33. Clarivate Analytics. Cortellis [Internet]. [cited 2021 Mar 26]. Available from: <https://clarivate.com/cortellis/>
  34. Biocryst. berotralstat.
  35. Cohn DM, Viney NJ, Fijen LM, Schneider E, Alexander VJ, Xia S, et al. Antisense Inhibition of Prekallikrein to Control Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Sep 24 [cited 2021 Mar 26];383(13):1242–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877578/>
  36. Monia BP. IONIS.
  37. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual. Página Inicial do INPI [Internet]. [cited 2021 Mar 26]. Available from: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>

