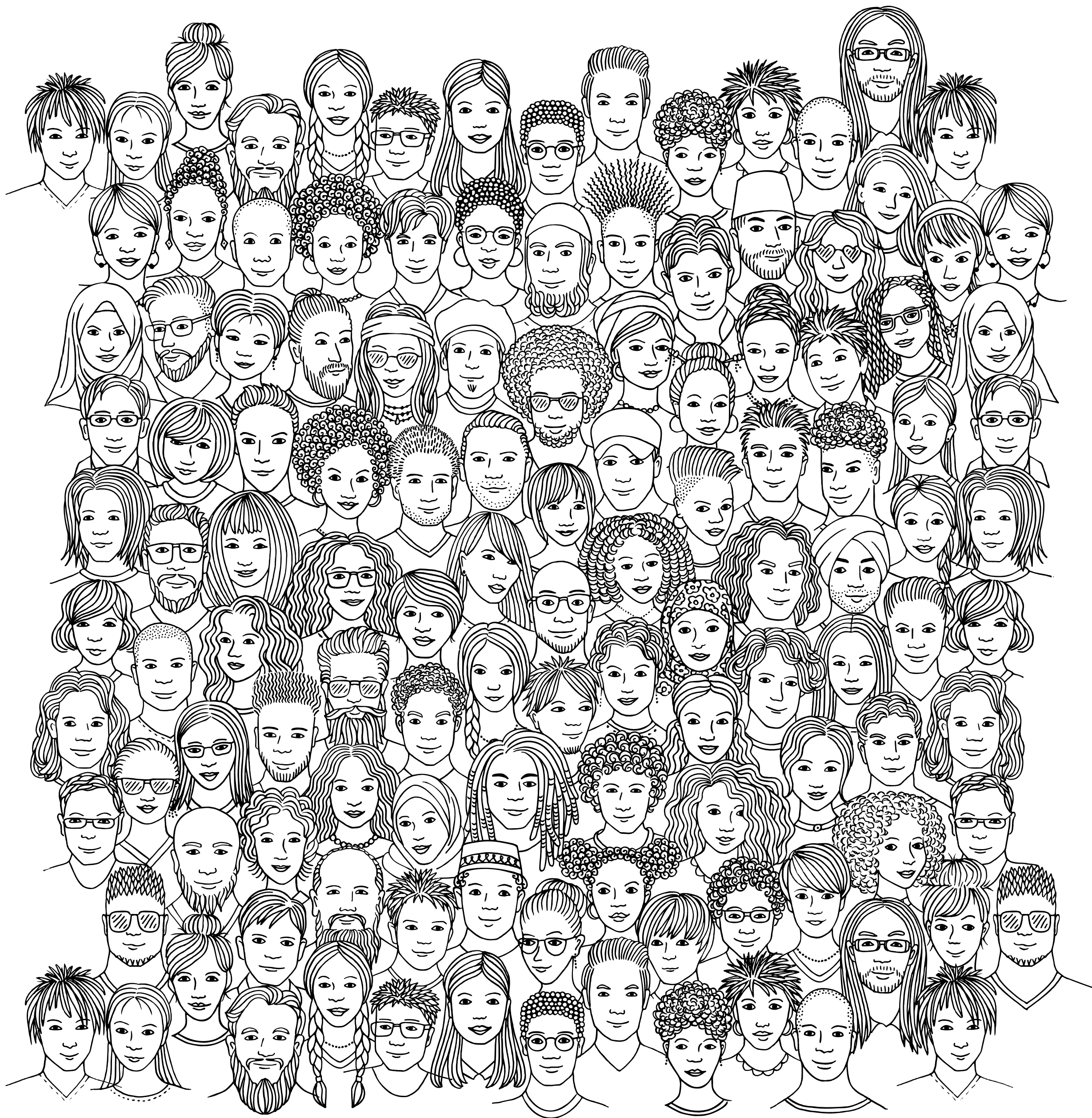




RELATÓRIO PARA SOCIEDADE

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

LANADELUMABE PARA PROFILAXIA DE
LONGO PRAZO EM PACIENTES COM
ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração do texto

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Odete Amaral da Silva

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Élida Lúcia Carvalho Martins

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

José Octávio Beutel

Marina Ongaratto Fauth

Patrícia Mandetta Gandara

Tatiane Araújo Costa

Layout e diagramação

Leo Galvão

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este documento é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

As recomendações da Comissão são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação, exclusão ou alteração da tecnologia analisada.

A recomendação final é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/MS, que decide sobre quais tecnologias em saúde serão disponibilizadas no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

conitec.gov.br

LANADELUMABE PARA PROFILAXIA DE LONGO PRAZO EM PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

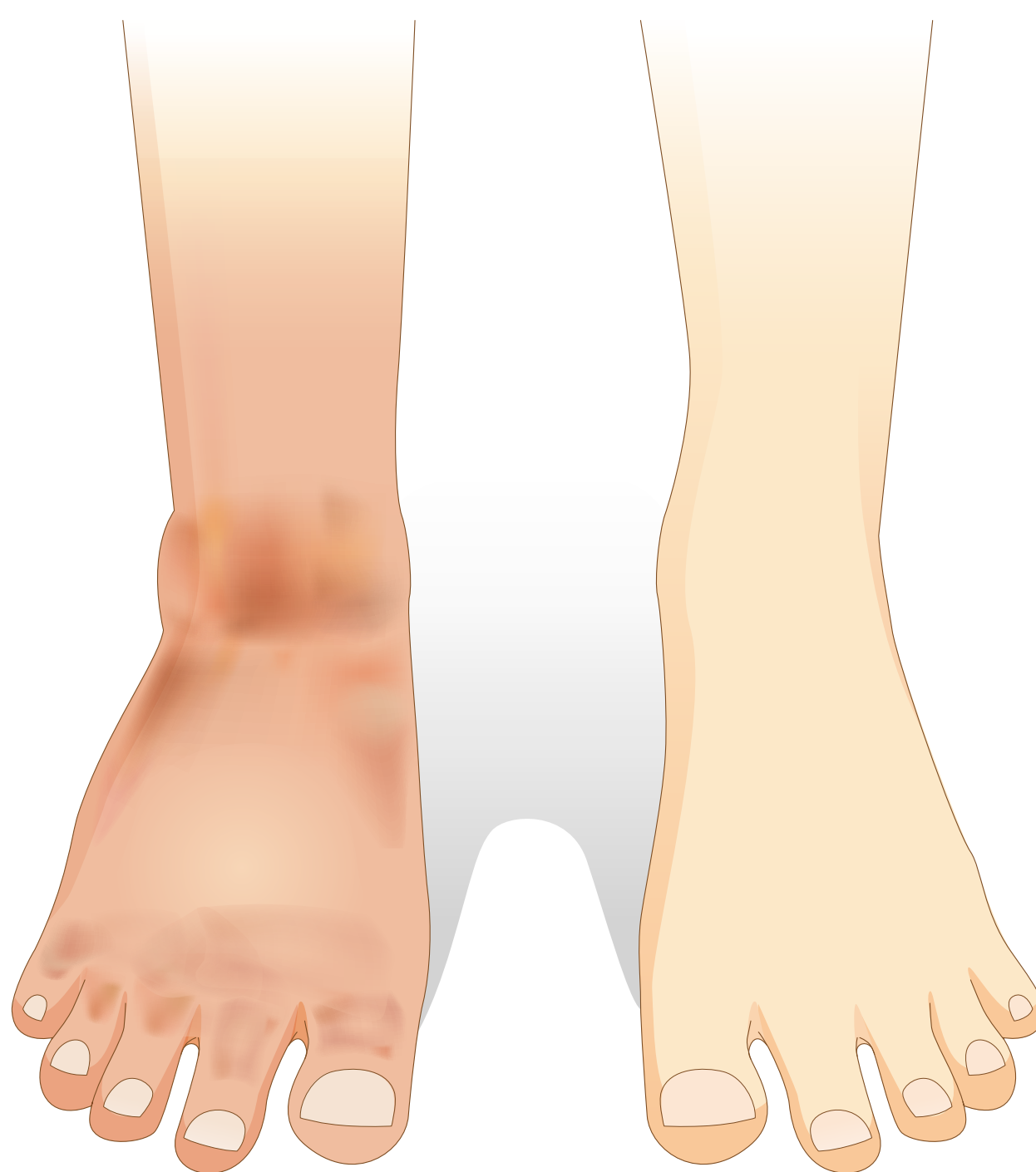
O que é o angioedema hereditário?

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença transmitida por meio dos genes de pais para filhos. Ela se caracteriza pelo surgimento súbito e acentuado de edemas (inchaços) na camada entre a derme e a fáscia (tecido fibroso que cobre os músculos, ossos, nervos e vasos sanguíneos). Esse edema costuma ser localizado, não inflamar ou coçar, e ter formato irregular, pois é causado pela dilatação dos vasos e aumento da sua permeabilidade.

Os inchaços aparecem com frequência e podem afetar qualquer parte do corpo, incluindo extremidades, face, tronco, trato gastrointestinal, regiões geniturinárias e/ou vias aéreas superiores (narinas, seios nasais e faringe). Os edemas mais proeminentes na pele geralmente se espalham e afetam significativamente a forma do local afetado, o que prejudica (ou mesmo impede) o seu funcionamento normal durante o momento da crise, por exemplo, a locomoção.

Essa condição clínica é causada pelo excesso de bradicinina, que se deve a um defeito quantitativo ou qualitativo no gene da C1 esterase (C1-INH), que é uma enzima que inibe várias proteases (enzimas que quebram ligações

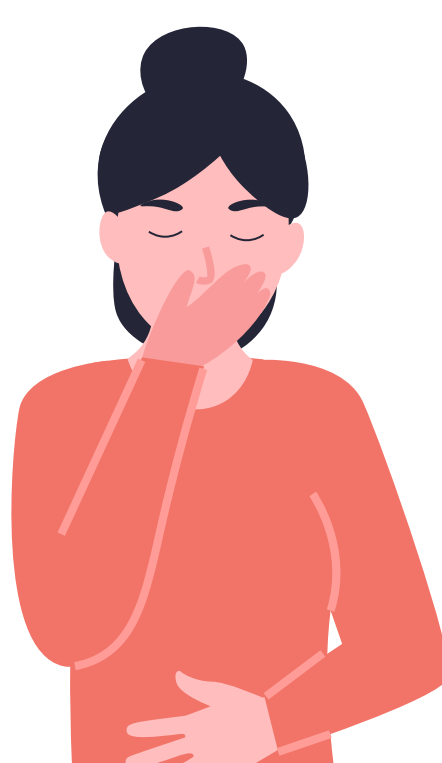
Inchaço nas extremidades



entre aminoácidos das proteínas, atuando sobre diversos processos celulares e fisiológicos). Isso faz com que a bradicinina se acumule, causando o aumento dos vasos sanguíneos

O surgimento de sintomas abdominais (relacionados ao edema da parede gastrointestinal) é uma característica que permite diferenciar a deficiência de C1-INH, pois outras formas de angioedema dificilmente incluem manifestações abdominais. Quando os sintomas ocorrem nessa região podem ser confundidos com outras causas de dor

Sintomas abdominais



Náusea e vômito



Diarréia

abdominal aguda, como apendicite e cólicas infantis. Os sintomas incluem náuseas, vômitos e diarreia pós-surto. Em geral, as crises são muito dolorosas e a doença pode levar à morte por asfixia, caso se manifeste nas vias aéreas superiores.

Muitas crises ligadas a essa condição ocorrem de forma espontânea, contudo, diversos fatores podem desencadeá-las: traumas (ainda que leves), estresse, mudanças de temperatura extremas, infecção, menstruação, gravidez, consumo de álcool, exercício, uso de alguns medicamentos anti-hipertensivos, anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal. A frequência e a gravidade das crises variam entre os pacientes.

Há três tipos de AEH: o AEH com deficiência quantitativa de C1-INH (anteriormente designado como AEH C1-INH Tipo I), que se caracteriza pela diminuição dos níveis de C1-INH, chegando a 50% ou menos dos valores normais. É a forma mais frequente de todos os casos de AEH, correspondendo de 80 a 85% dos casos. Já na AEH com disfunção de C1-INH (anteriormente designado como AEH C1-INH Tipo II), os níveis de C1-INH são considerados normais ou elevados, mas há comprometimento de sua função, devido à sua condição de proteína irregular. Por fim, existe o AEH com C1-INH normal (anteriormente designado como AEH Tipo III), que é a forma menos frequente dessa condição clínica.

O AEH é considerado uma doença rara. No mundo, estima-se que haja 1 caso de AEH tipo I e II para cada 50.000 indivíduos. No entanto, esses valores podem variar, a depender da região. Na Itália, em 2013, verificou-se a ocorrência de 0,65 caso em 100.000 habitantes, enquanto na Dinamarca, em 2009, esse quantitativo foi de 1,41 casos em 100.000 habitantes e na Espanha, em 2005, de 1,09 em 100.000 pessoas.

No Brasil, a Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (Abranghe) tem no seu registro 1.679 associados, sendo a maioria do sexo feminino (68,3%). Entre todos os pacientes do registro, 81% são do tipo I e II, dos quais 96,2% são do tipo I. Nos últimos 10 anos, a associação registrou em média 154 casos por ano.

Como os pacientes de angioedema hereditário são tratados no SUS?

O angioedema hereditário não tem cura, mas há tratamento disponível para controle e prevenção (profilaxia) das crises.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde recomenda, para o tratamento preventivo das crises, o uso de andrógenos atenuados, que são compostos metabolizados mais lentamente pelo fígado e que se conectam aos receptores do hormônio testosterona, ligado ao desenvolvimento e manutenção, características

masculinas das células. Mais especificamente no caso do SUS, é fornecido atualmente o danazol.

Todavia, os medicamentos utilizados atualmente para a profilaxia de longo prazo no AEH apresentam preocupações importantes em relação aos efeitos adversos e incertezas quanto aos benefícios obtidos com o seu uso.

Medicamento analisado: lanadelumabe

Um estudo clínico considerado de alta qualidade mostrou que o uso do lanadelumabe diminuiu o número de ataques leves, moderados e graves. A redução observada foi, em média, de 1,97 ataques por mês para 0,14 a 0,77 ataques por mês, a depender da dose e da frequência de utilização. No entanto, esse resultado não foi tão significativo em se tratando de crises graves. Além disso, os efeitos adversos foram frequentes, tendo ocorrido em cerca de 95% dos pacientes, ainda que leves ou moderados. Sendo assim, o que está em jogo é perceber se essa queda no número de crises justifica a alta ocorrência de efeitos adversos, já que o medicamento não se mostrou tão bem sucedido na prevenção de crises agudas.

No que diz respeito aos aspectos econômicos, o demandante propôs um modelo de análise que mede os gastos de uso do medicamento em relação à sua repercussão sobre a quantidade e à qualidade de vida. Por esse modelo, chegou-se a um valor aproximado de R\$ 5,1 milhões por

ano de vida ganho com qualidade.

Essa análise, porém, possui duas limitações importantes: em primeiro lugar, ela partiu do princípio de que a taxa de resposta ao lanadelumabe, dos pacientes que não responderam bem ao danazol, seria na mesma proporção daquela alcançada em um estudo clínico que comparou três grupos que receberam diferentes dosagens do medicamento em avaliação, com um que recebeu placebo (substância sem efeito farmacológico). Em segundo lugar, a análise tomou os resultados obtidos em um período de 26 semanas (tempo de duração do estudo) para estabelecer uma projeção de 65 anos. Em outras palavras, os resultados obtidos por meio desse modelo mostram um grau importante de incerteza.

Quanto ao impacto da incorporação no orçamento público, verificou-se que essas cifras variam de R\$205.653.639,50 até R\$ 268.277.004,50. A variação nos resultados deve-se ao quantitativo de pacientes estimado por ano em cada um dos cenários propostos. Contudo, vale lembrar que os dados que embasaram esse cálculo foram extraídos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), que são bastante inferiores às estimativas mundiais de AEH e mesmo ao total de cadastrados atualmente na Abranghe. Dessa forma, é possível que o impacto orçamentário esteja subestimado.

Perspectiva do Paciente

A chamada pública para participar da Perspectiva do Paciente no tema em questão ficou aberta no período de 19/01/2021 a 02/02/2021. Cento e setenta e nove pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da sua experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma online, gravado e enviado a todos os inscritos.

A participante declarou não ter nenhum tipo de vínculo com a indústria e se identificou como portadora de angioedema hereditário do tipo 3. As primeiras manifestações da doença ocorreram na sua primeira gestação, em 2013. Em 2015, recebeu o diagnóstico, que, segundo ela, foi muito rápido, já que a média de tempo do tempo decorrente entre o início dos sintomas e o diagnóstico dessa condição de saúde costuma ser em torno de 13 anos.

As crises vividas por ela envolvem principalmente inchaços nas extremidades dos braços e pernas. Quando fora de controle, podem ocorrer diariamente. Ela disse já ter tido episódios em outras partes do corpo, como barriga, genitais e face (em especial, olhos e boca). Também acontecem, de forma não tão frequente, as crises na garganta, que provocam falta de ar e, se não tratadas com urgência, podem levar à asfixia e óbito. Ela nunca teve crise nos intestinos, mas contou que conhece outros pacientes que passaram por isso e que relatam dores terríveis e incapa-

citantes quando a crise se dá nesses órgãos.

Ressaltou, porém, que até crises mais leves, como as de pés e mãos, se gerarem um inchaço um pouco maior, podem ser temporariamente incapacitantes, já que causam dificuldades para realizar atividades cotidianas. Já as crises de face gerariam vergonha de aparecer em público, de forma que, com o tempo, os pacientes se tornam (como ela própria experienciou) mais reclusos. Além disso, uma crise, por mais simples que seja, traz uma sensação de cansaço e esgotamento físico e mental. Ele afirmou ter tido esse cansaço rotineiramente, inclusive com o uso de medicamentos, pois quando o controle não está adequado, a sensação permanece.

A paciente contou que as crises geram um ciclo em que as pessoas com angioedema se tornam amedrontadas e até depressivas. Ela assinalou que os maiores “gatilhos” das crises são de fundo emocional. Para a paciente, isso deve explicar a repercussão do efeito placebo observado no estudo apresentado pelo técnico, já que a mera possibilidade de estar sob tratamento poderia gerar um conforto que tem efeitos positivos sobre a ocorrência de crises.

Com relação aos principais medicamentos voltados para a prevenção das crises, ela citou o ácido tranexâmico, o danazol (mencionado no relatório técnico) e a oxandrolona. Esta é muito usada pelos pacientes de forma manipulada, já que não tem produção industrial. Ela expôs, a seguir,

uma hipótese de que a queda no uso do danazol observada no estudo poderia se dever ao fato de que a produção desse medicamento de tempos em tempos é descontinuada, o que gera angústia e a busca por outra opção terapêutica. Ela contou que observa esse fato nos grupos de pacientes de angioedema hereditário em redes sociais dos que participa. Justamente por isso muitos médicos utilizam a oxandrolona manipulada como alternativa, mas como o medicamento não foi fabricado por uma indústria farmacêutica, os pacientes costumam duvidar se a manipulação foi adequada, se a dosagem está correta etc.

Ela fez referência a outros dois medicamentos de custo bastante elevado (Berinert[®] e Cinryze[®]), que se colocam como possibilidades no caso de não controle ou contraindicação dos outros medicamentos. Atualmente, ela faz uso somente da oxandrolona. Relatou ainda que já chegou a fazer uso do ácido tranexâmico, mas não obteve com ele o controle das crises. À época também amamentava sua segunda filha. Por isso, só pôde começar a usar a oxandrolona depois do desmame da criança. O danazol também era contraindicado nesse caso. Ainda assim, ocorrem períodos em que a dosagem deve ser ajustada, pois, sem qualquer motivo aparente, as crises voltam a surgir, o que reforça a dúvida sobre a qualidade do manipulado obtido.

Ela contou que mantém um controle hepático semestral com exames de sangue e ecografia total do abdome, tendo

em vista os riscos existentes ligados ao uso da oxandrolona. Pontuou ainda que, além dos riscos, alguns pacientes podem apresentar diversos efeitos adversos ligados ao uso da oxandrolona, como o crescimento exagerado de pêlos (inclusive na face) e acne. De todo modo, essa ainda é a sua melhor alternativa. Ela colocou também que, mesmo com a aprovação do lanadelumabe pela Anvisa, permanece utilizando a oxandrolona, tendo em vista a relação custo-benefício existente, já que o valor do lanadelumabe é extremamente elevado.

Ademais, ela assinalou que ainda que alguns pacientes consigam o controle das crises com o ácido tranexâmico, muitos só obtêm esse resultado com o danazol ou a oxandrolona — que é contraindicada para diversos grupos, como hipertensos, diabéticos, adolescentes, gestantes, entre outros —, não tendo outras alternativas para além deles.

A paciente pontuou que, em termos de custo, é melhor prevenir do que tratar a crise, pois a crise leva à hospitalização, internações e faltas no trabalho, o que gera prejuízos econômicos não só para o SUS, mas também para a economia familiar do paciente. A respeito disso, ela conta que já foi internada duas vezes, sendo que uma delas foi durante sua segunda gravidez. Nas duas vezes, ela recebeu o Berinert® e diz ter tido sorte de tê-lo obtido, já que não se trata de um medicamento incorporado pela Conitec. Ela, então, afirma que uma recomendação desfavorável da

Conitec não indica apenas que o SUS não fornecerá determinado medicamento, já que os serviços privados também se amparam nesse parecer para justificar os obstáculos de acesso a esse medicamento.

Inclusive, durante a sua segunda gravidez, de tempos em tempos ela precisava telefonar para hospitais para saber se eles tinham estoque do Berinert[®]. Nesse período, quando ela teve uma crise, ela já havia obtido a informação de que um hospital tinha o medicamento, mas ela ressalta que poucos pacientes têm acesso a esse tipo de recurso. Isso porque é pouco frequente os pacientes terem essa persistência e mesmo o conhecimento necessário para adotar esse tipo de tática. Além disso, os planos estabelecem critérios mais rígidos para que um medicamento não incorporado pela Conitec seja liberado. No caso do Berinert[®], é necessária a internação para que ele seja administrado, mesmo que a condição de saúde do paciente não justifique o internamento.

Afora isso, mesmo que o Berinert[®] fosse incorporado pela Conitec, a sua aplicação é endovenosa, o que dificulta a autoaplicação. Já o lanadelumabe possui aplicação intramuscular (injeção no músculo) e tem um espaçamento entre as aplicações maior do que o Berinert[®], o que poderia favorecer a diminuição dos custos decorrentes de hospitalização para aplicá-lo.

Ela frisou que o angioedema hereditário é uma doença rara, com pouquíssimos pacientes em todo o Brasil, como também trazido na apresentação técnica. Ela fez, nesse momento, uma observação: o número pequeno de pacientes que fazem uso de medicamento pode se dever ao fato de que muitos não foram diagnosticados, já que as crises podem ser leves e de fácil manejo, sendo mesmo tratadas como uma alergia. Aqueles que chegam ao diagnóstico, de acordo com a paciente, seriam aqueles que buscaram assistência, seja ela particular ou pública, já que é na rede pública que se encontra o atendimento de ponta. Ela afirmou ainda que a maior parte dos pacientes só obtém o controle das crises com o uso de algum medicamento, geralmente com alguma das medicações já citadas a que comumente se tem acesso.

Destacou, no entanto, que o ácido tranexâmico não tem indicação em bula para uso em angioedema hereditário e que a ausência da oxandrolona nos dados pode se dever ao fato de que ela é obtida apenas em farmácias de manipulação. Contudo, como o seu custo é reduzido, isso facilita o acesso. Sendo assim, de fato o controle da grande maioria dos pacientes é conseguido com o que já é oferecido, de maneira que, apesar do custo de aquisição do lanadelumabe, a participante crê que vai ser difícil que muitas pessoas o utilizem. Além disso, ela afirmou que a maior parte deles não tem os efeitos adversos que justifi-

quem a contraindicação ao uso de alguma dessas opções terapêuticas. Ela finalizou seu testemunho reforçando quão imprescindível é garantir que todos aqueles acometidos por essa condição tenham uma alternativa terapêutica quando nenhuma opção se mostra efetiva no controle preventivo das crises. Segundo ela, isso é bastante frequente.

A seguir, a participante foi questionada se os medicamentos Berinert[®] e Cinryze[®] são usados tanto no tratamento quanto na prevenção das crises. A paciente respondeu que o Berinert[®] é usado para ambos os fins, tanto que ela mesma tomou o medicamento no momento de uma crise. Ela relembrou o episódio e disse que, naquele momento, já estava bastante asfixiada e destaca o problema da demora do atendimento quando acontece a crise. Com respeito a isso, afirmou que até que o medicamento seja localizado e que os profissionais compreendam o quadro clínico que ali se apresenta, pode se passar um intervalo de tempo “precioso” em se tratando de uma crise que envolve vias aéreas. Ela foi, então, perguntada se teve alguma crise antes desses medicamentos estarem disponíveis no Brasil. A resposta foi a de que o único tratamento que acessou no momento de crise foi o Berinert[®].

Ela reforçou que faz controle preventivo das crises e coloca que, na maior parte do tempo, ele é bem-sucedido. Todavia, mesmo assim ocorriam crises que ela “não controlava, mas aguentava”. Ela trouxe que a vida de vários

pacientes é aguentar as crises, já que de 48 a 72 horas (como colocado na apresentação técnica) o edema tende a regredir. Dessa forma, quando se trata de um inchaço mais leve e que não gera prejuízo na vida cotidiana, mesmo com dor, o paciente não procura o hospital. Essa decisão se explica pela constatação de que todo o processo de ir até o hospital gera ainda mais estresse, o que piora a crise.

De acordo com a participante, é constante a procura por medicamentos que reduzam o número de crises. No caso dela, em alguns momentos ela não poderia fazer uso de qualquer das alternativas, como quando estava planejando engravidar. Naquele momento, ela optou por “aguentar” e se manter sem medicamentos. Já durante a fase de amamentação, passou a fazer uso do ácido tranexânico. Medicamento este que, segundo ela, diminui a ocorrência, mas não cessa de todo as crises. Ela lembrou que devido às frequentes descontinuações de produção do danazol, os pacientes geralmente passam do ácido tranexâmico diretamente para a oxandrolona.

Questionam ainda há quantos anos ela usa a oxandrolona, bem como a dosagem prescrita. Ela respondeu que usa a medicação há 2 anos. Sobre a dosagem, referiu que, inicialmente, tomava 7,5 mg por dia. Posteriormente, com o maior controle das crises, passou a usar 5 mg diários e manteve essa dosagem durante cerca de seis meses. Após

esse período, houve ainda mais uma diminuição para 4 mg diários. Com essa redução, houve um descontrole, de forma que ela voltou a usar 5 mg por dia e acabou tendo de voltar à dosagem inicial, que é a atual.

O vídeo da 96ª Reunião pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação no SUS do lanadelumabe para profilaxia de longo prazo em pacientes com angiodema hereditário com 12 anos ou mais que não obtiveram redução da frequência de crises ou que apresentaram intolerância à profilaxia atualmente disponível. Esse tema foi discutido durante a 96ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 7 e 8 de abril de 2021.

Na ocasião, o Plenário considerou que, apesar da magnitude da eficácia do medicamento apresentada por um único estudo (com boa qualidade metodológica), a população investigada não é a mesma que a solicitada para incorporação. Isso acabou por gerar incertezas quanto ao real benefício da tecnologia, sobretudo quando se considera o seu alto custo. Nesta perspectiva, uma população identificada de forma mais específica poderia melhorar a eficiência desse medicamento para o atual cenário do SUS.

O assunto está disponível na consulta pública nº 33, durante 20 dias, no período de 10/05/2021 a 31/05/2021, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Para participar com experiências ou opiniões ou com contribuições técnico-científicas, clique [aqui](#).

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210510_Relatorio_Lanadelumabe_Angioedema_Hereditario_CP33.pdf.