



Brasília, DF | Dezembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

LANADELUMABE

para a profilaxia de longo prazo em pacientes com
angioedema hereditário tipo I e II

2024 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

CENTRO DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO EM SAÚDE DA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – CDTs/Fiocruz

Carmen N Phang Romero Casas

Milene Rangel da Costa

Aline do Nascimento

Mariá Gonçalves Pereira da Silva

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Adriana Prates

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado 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.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) 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.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o 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 DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados do desfecho primário do estudo HELP.....	28
Tabela 2. Resultados dos desfechos secundários do estudo HELP.....	28
Tabela 3. Resultados dos desfechos de qualidade de vida do estudo HELP.	29
Tabela 4. Resultados dos desfechos de segurança do estudo HELP.....	32
Tabela 5. Resultados do estudo HELP-OLE.....	34
Tabela 6. Resultados de qualidade de vida do estudo HELP-OLE.....	37
Tabela 7. Resultados da análise de custo-utilidade do demandante.	52
Tabela 8. Participação de mercado estimada pelo demandante.....	55
Tabela 9. Resultado da análise de impacto orçamentário – Caso base (em R\$).....	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica do lanadelumabe.....	17
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante e custo estimado do tratamento por paciente.	20
Quadro 3. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa do demandante.....	21
Quadro 4. Acrônimo PICOT elaborado pelo parecerista.....	22
Quadro 5. Motivos de exclusão dos estudos selecionados pelo demandante.	25
Quadro 6. Motivos de exclusão dos estudos selecionados pelo demandante como evidência adicional.	25
Quadro 7. Avaliação da qualidade metodológica realizada pelo demandante.	38
Quadro 8. Classificação da certeza da evidência realizada pelo demandante.....	39
Quadro 9. Risco de viés dos estudos incluídos na análise dos pareceristas.	40
Quadro 10. Risco de viés com a ferramenta ROBINS-I dos estudos incluídos na análise dos pareceristas....	42
Quadro 11. Avaliação da certeza global da evidência de acordo com o sistema GRADE.....	44
Quadro 12. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	47
Quadro 13. Distribuição percentual das crises de AEH de acordo com gravidade e braço do estudo.....	50
Quadro 14. Medicamentos potenciais para a profilaxia de longo prazo de AEH.....	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma Prisma do processo de seleção do demandante.....	22
Figura 2. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.	24
Figura 3. Proporção de pacientes com restrições relacionadas ao domínio funcional do instrumento AE-QOL nos dias 0 e 182.	30
Figura 4. Pontuações médias de AE-QoL a cada visita durante o período de seguimento.....	31
Figura 5. Mudança percentual média na taxa de ataque mensal em relação à da linha de base ao longo do tempo.....	36
Figura 6. Tempo até o primeiro ataque de AEH.	36
Figura 7. Classificação do risco de viés com a ferramenta RoB 2.0.	42
Figura 8. Estrutura do modelo apresentado pelo demandante.	48

Figura 9. Extrapolação das taxas de crises ao longo do horizonte temporal	49
Figura 10. Análise de sensibilidade determinística univariada	53
Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística.....	53

Relatório preliminar

Sumário

1 APRESENTAÇÃO	9
2 CONFLITO DE INTERESSES	9
3 RESUMO EXECUTIVO	10
4 INTRODUÇÃO	14
4.1 Aspectos clínico e epidemiológicos da doença	14
4.2 Diagnóstico.....	15
4.3 Tratamento recomendado.....	16
5 RECOMENDAÇÕES ANTERIORES DA CONITEC.....	17
6 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
6.1 Preço proposto para incorporação	20
7 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
7.1 Busca na literatura e seleção dos estudos pelo demandante	20
7.2 Busca na literatura e seleção dos estudos pelos pareceristas	22
7.3 Resultados da busca	23
7.4 Descrição dos estudos selecionados pelos pareceristas	26
7.5 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza da evidência do demandante	37
7.6 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza da evidência do parecerista	40
8 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	47
8.1 Avaliação econômica	47
8.1.1 Parâmetros empregados no modelo	48
8.1.2 Resultados	52
8.1.3 Análise crítica do modelo econômico apresentado pelo demandante	54
8.2 Análise de impacto orçamentário	54
8.2.1 População elegível.....	54
8.2.2 Participação no mercado	55
8.2.3 Eficácia	55
8.2.4 Custos.....	55
8.2.5 Resultados	55
8.2.6 Avaliação crítica.....	57
9 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	57
10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	58

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
12 PERSPECTIVA DO PACIENTE	61
13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	62
14 REFERÊNCIAS.....	63

Relatório preliminar

1 APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Takeda Pharma Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do lanadelumab para a profilaxia de longo prazo de angioedema hereditário (AEH) tipo I e II para fins de avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Esta análise crítica foi elaborada pelo Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (CDTS/Fiocruz), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2 CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Lanadelumabe

Indicação: Profilaxia de crises de angioedema hereditário (AEH) tipo I e II para pacientes a partir de 12 anos de idade com falha ou contraindicação ao danazol e três ou mais crises por mês.

Demandante: Takeda Pharma Ltda.

Introdução: O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara e genética comumente relacionada à deficiência ou disfunção do inibidor de C1 esterase. O edema é a principal manifestação do AEH, que pode ocorrer nas extremidades do corpo, face, tronco, trato gastrointestinal, regiões geniturinárias e/ou vias aéreas superiores. As crises de AEH podem se iniciar já na infância e persistir por toda a vida dos pacientes. O diagnóstico precoce e o tratamento oportuno têm potencial de evitar crises, reduzir a carga da doença, levando à menor morbidade e mortalidade, assim como maior qualidade de vida dos pacientes. O tratamento medicamentoso pode ter como objetivo o tratamento de crises ou a profilaxia de curto ou longo prazo. No Brasil, a profilaxia de longo prazo disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde é feita com danazol. No entanto, o uso do danazol está associado a eventos adversos importantes relacionados a sua ação androgénica, como mudança de voz, acne, aumento de pelos, irregularidade menstrual e acúmulo de gordura, entre outros, os quais devem ser acompanhados. O lanadelumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que atua inibindo a calicreína plasmática, limitando assim, a liberação de bradicinina e, consequentemente, reduzindo a permeabilidade vascular e as crises de AEH.

Pergunta: Lanadelumabe é seguro e eficaz para a profilaxia de crises de AEH tipo I e II em pacientes com 12 anos ou mais, com falha ou contraindicação a danazol e que apresentam três ou mais crises por mês, em comparação com o melhor cuidado de suporte?

Evidências clínicas: Após avaliação crítica do dossier do demandante e atualização das buscas por evidências, foram incluídos quatro estudos, sendo dois relativos ao ensaio clínico randomizado HELP e os demais sobre o estudo de extensão do HELP (HELP OLE). O estudo HELP foi avaliado como de baixo risco de viés pela ferramenta RoB 2.0 e o estudo HELP OLE como de risco de viés grave pela ferramenta ROBINS-2 e teve como objetivo avaliar a eficácia do lanadelumabe para a profilaxia a longo prazo em pacientes com AEH tipo I e II a partir de 12 anos de idade e que apresentavam pelo menos uma crise da doença por mês. O uso prévio de profilaxia não foi um critério de elegibilidade do estudo. De acordo com os resultados obtidos, o lanadelumabe tem maior eficácia em relação ao placebo independentemente do esquema terapêutico utilizado (lanadelumabe 150 mg a cada quatro semanas, 300 mg a cada quatro semanas e 300 mg a cada duas semanas, administrados por via subcutânea). Foi observada redução estatisticamente significativa no número médio de ataques a cada 28 dias em todos os grupos tratados com lanadelumabe em comparação ao placebo, sendo a maior redução média observada no grupo lanadelumabe 300 mg a cada duas semanas (0,26; IC 95%: 0,14 a 0,46). Neste grupo também foi observado o maior número de pacientes livres de ataque. Os pacientes tratados com lanadelumabe apresentaram melhora estatisticamente significativa no escore de qualidade de vida medido pelo instrumento AE-QOL, sendo que no grupo tratado com 300 mg de lanadelumabe a cada duas semanas, 81% dos pacientes atingiram a diferença mínima clinicamente importante. Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns foram dor no local da injeção (41,7%), eritema no local da injeção (9,5%), hematomas no local da injeção (6,0%) e dor de cabeça (7,1%). A certeza da evidência foi considerada moderada de acordo com o GRADE, devido à penalização por evidência indireta, já que a população do estudo difere da população alvo da presente demanda. No estudo HELP, a refratariedade à profilaxia com danazol não foi um critério de elegibilidade e menos de 10% dos pacientes

haviam feito uso prévio de profilaxia oral, seja com andrógenos ou antifibrinolíticos. Além disso, foram incluídos no estudo pacientes que apresentavam pelo menos uma crise de AEH por mês, dos quais cerca de metade apresentava três ou mais crises ao mês. O estudo HELP-OLE é um estudo de extensão de braço único do ensaio clínico HELP cujo objetivo primário foi avaliar a segurança do uso do lanadelumabe a longo prazo. O perfil de segurança foi similar ao observado no estudo HELP. Eventos adversos relacionados ao tratamento foram reportados por 54,7% dos pacientes, sendo os mais comuns dores no local da injeção (47,2%), infecção viral do trato respiratório superior (42,0%), infecção do trato respiratório superior (25,9%) e dor de cabeça (24,5%). Não houve relatos de eventos adversos graves relacionados ao tratamento. A média de dias para o primeiro ataque de AEH no grupo tratado com 300 mg de lanadelumabe a cada quatro semanas foi igual a 53 (IC 95%: 16 a 85 dias) e 78 no grupo que recebeu 300 mg de lanadelumabe a cada duas semanas (IC 95%: 41 a 111 dias). Pacientes oriundos do grupo placebo do estudo HELP que iniciaram tratamento com lanadelumabe no HELP OLE apresentaram tempo médio até o primeiro ataque igual a 33 dias (IC 95%: 26 a 45).

Avaliação econômica: De acordo com a avaliação econômica realizada pelo demandante, o lanadelumabe para a indicação proposta é uma tecnologia com maior eficácia e maior custo comparativamente à opção terapêutica disponível no SUS, com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a R\$ 1.040.253 por QALY adicional. Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros que mais influenciaram os resultados foram os custos de aquisição de lanadelumabe e a duração de crises de pacientes sem profilaxia. Na análise de sensibilidade probabilística, 100% das simulações recaíram no primeiro quadrante (maior custo e maior efetividade) e todas acima do limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00. A principal limitação do modelo proposto pelo demandante é o fato de que os dados de eficácia empregados nas análises foram obtidos a partir do estudo HELP, o qual, como mencionado anteriormente, avaliou uma população diferente da população alvo deste estudo.

Análise de impacto orçamentário: No cenário base, a estimativa da população elegível foi realizada pelo método da demanda aferida a partir do número de pacientes em uso de danazol de acordo com dados do DATASUS, sendo estimada em cerca de 70 pacientes tratados por ano. O impacto orçamentário incremental total em cinco anos resultante da incorporação da tecnologia foi estimado em R\$ 55.252.542 (variando de R\$ 10.211.244 no ano 1 a 13.558.886 no ano 2). Considerando-se uma taxa de difusão mais lenta, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos seria de R\$ 39,7 milhões enquanto com a taxa de difusão rápida seria de R\$ 62,6 milhões. Adicionalmente, foram apresentados quatro cenários alternativos, o Cenário alternativo 1, que estimou a população elegível pelo método epidemiológico e resultou em um impacto orçamentário incremental total em cinco anos de R\$ 122,40 milhões; o Cenário alternativo 2 em que os dados de eficácia empregados foram aqueles observados na semana 26 do estudo HELP (impacto de R\$ 62,48 milhões), o Cenário alternativo 3 que considerou dados de eficácia de um estudo observacional (impacto de R\$ 22,54 milhões) e o Cenário alternativo 4 em que assumiu-se que pacientes que não fazem profilaxia apresentam três crises ao mês (R\$ 44,58 milhões). A variação do impacto orçamentário incremental obtido nos diferentes cenários (de R\$ 22,54 milhões a R\$ 122,40 milhões) denota a incerteza sobre qual seria o real impacto orçamentário decorrente da incorporação do lanadelumabe

Recomendações internacionais: No Canadá, o *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) recomendou o uso de lanadelumabe para pacientes com 12 anos ou mais que apresentam até três crises por mês, condicionado à redução do preço do medicamento. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso do lanadelumabe para pacientes com 12 anos ou mais, que apresentem duas ou mais crises semanais clinicamente significativas durante oito semanas, apesar da terapia profilática oral. A menor frequência de dose (lanadelumabe a cada quatro semanas) deve ser utilizada quando houver estabilidade do paciente,

especialmente em pacientes com baixo peso. Na Austrália, o programa *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) recomenda o uso de lanadelumabe para pacientes a partir de 12 anos de idade que tenham apresentado pelo menos 12 crises em um período em seis meses sem tratamento profilático prévio. O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomenda o uso de lanadelumabe para pacientes com 12 anos ou mais, que apresentem pelo menos uma crise a cada quatro semanas. A menor frequência de dose (lanadelumabe a cada quatro semanas) deve ser utilizada quando houver estabilidade do paciente, especialmente em pacientes com baixo peso. Na França, a *Haute Autorité de Santé* (HAS) emitiu parecer favorável ao reembolso do lanadelumabe para tratamento profilático de pacientes com 12 anos ou mais que apresentam crises graves e recorrentes e que sejam intolerantes ou não respondam à profilaxia de primeira linha por pelo menos seis meses. Em 2024, a HAS emitiu parecer favorável ao reembolso do lanadelumabe para profilaxia de rotina de crises de AEH recorrentes em pacientes com idade entre dois e 12 anos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas seis tecnologias para a profilaxia de crises de angioedema hereditário. Berotralstate (inibidora de calicreína), de uso oral e diário, registrada na Anvisa, EMA e FDA. Garadacimabe (anti-FXIIa), em fase de pré-registro na EMA e FDA. Donidalorsen (inibidora de pré-calicreína) e NTLA-2002 (terapia gênica), em fase 3 de pesquisa clínica. Deucricitibanto (antagonista do receptor B2 de bradicinina) e navenibart (inibidora de pré-calicreína), em fase 2 de pesquisa.

Considerações finais: Um ensaio clínico randomizado controlado por placebo de baixo risco de viés demonstrou que o lanadelumabe é eficaz e seguro na redução da taxa de crises em pacientes com AEH tipo I e II que apresentam pelo menos uma crise ao mês, e proporciona benefícios significativos na diminuição do número de ataques da doença, independentemente de sua gravidade. Todos os desfechos foram avaliados como certeza da evidência moderada devido ao rebaixamento no domínio de evidência indireta, já que a população avaliada no estudo difere daquela proposta pelo demandante, que são pacientes que não respondem ou não toleram o tratamento com danazol. Deste modo, não é possível afirmar se os resultados obtidos são generalizáveis para o subgrupo de pacientes refratários à profilaxia com danazol e que apresentam mais crises por mês. Não foram identificadas novas evidências de eficácia e segurança em relação à submissão anterior do demandante apresentada em 2021. As agências internacionais de ATS consultadas recomendam o uso de lanadelumabe para a profilaxia de longo prazo para pacientes a partir de 12 anos de idade, porém as recomendações variam quanto aos critérios de elegibilidade. A análise econômica apresentada pelo demandante resultou em RCEI de R\$ 1.040.253 por QALY adicional, ou seja, o lanadelumabe não é custo-efetivo, considerando um limiar de custo efetividade igual a R\$ 120.000. O impacto orçamentário incremental em cinco anos foi estimado em aproximadamente R\$ 55,2 milhões no caso base.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 65/2024 esteve aberta entre 13 e 23 de setembro de 2024 e 230 pessoas se inscreveram. No relato, a participante relembrou o histórico da doença e do seu sofrimento: a multiplicação e o agravamento das crises ao longo dos anos, as internações que sofreu e como tudo mudou depois que começou a usar o lanadelumabe. Considera que sua vida mudou 100% após o tratamento com o medicamento, não teve mais crises e possui qualidade de vida.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 136ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 05/12/2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do lanadelumabe para profilaxia de crises de angioedema hereditário (AEH) tipo I e II para pacientes a partir de 12 anos de idade com falha ou contraindicação ao danazol e três ou mais crises por mês. Considerou-se os elevados valores

incrementais da razão de custo-efetividade e do impacto orçamentário, diante do total de pacientes que seriam beneficiados.

Relatório preliminar

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínico e epidemiológicos da doença

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara, de origem genética, relacionada à deficiência ou disfunção do inibidor de C1 esterase, uma glicoproteína que age em processos inflamatórios (1,2). Como consequência, ocorre o aumento da produção de bradicinina, levando à vasodilatação, aumento da permeabilidade dos vasos e extravasamento de plasma que culmina em edema. O edema característico do extravasamento é a principal manifestação do AEH, que pode ocorrer na pele e no tecido submucoso de vários órgãos internos (1). Diferentes estímulos podem levar à ocorrência de crises ou ataques de AEH, como traumas, estresse, mudanças de temperatura, tratamento dentário, cirurgias, endoscopia, exercício físico, menstruação ou gestação. Entretanto, em muitos casos não é possível identificar um fator desencadeador das crises (2–5).

Durante as crises, os pacientes são comumente acometidos por edema por um período aproximado de cinco dias. Os inchaços costumam ser dolorosos e debilitantes e podem afetar qualquer parte do corpo, incluindo extremidades, face, tronco, trato gastrointestinal, região geniturinária e vias aéreas superiores. No Brasil, as crises laríngeas acometem mais da metade dos pacientes ao longo da vida, sendo potencialmente fatais devido ao risco de asfixia (2,4). Principalmente nesses casos, é fundamental que os médicos reconheçam a doença e ofereçam tratamento rápido e eficaz para as crises de AEH (6).

Os sintomas dos indivíduos com AEH frequentemente surgem na infância, podendo também se iniciarem no início da fase adulta. O diagnóstico precoce e o tratamento oportuno têm potencial de evitar crises e, consequentemente, reduzir a carga da doença, com menores morbidade e mortalidade. O diagnóstico tardio leva ao aumento da morbidade relacionada à doença, afetando a qualidade de vida dos pacientes (6).

A qualidade de vida dos pacientes é significativamente afetada pelas crises recorrentes de edema, com ônus substancial também para seus familiares e/ou cuidadores. O atraso no diagnóstico, a falta de acesso a opções terapêuticas eficazes para o tratamento da doença, e o medo constante da morte por asfixia como consequência de edema laríngeo, têm grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Adicionalmente, a frequência e imprevisibilidade das crises comprometem as atividades diárias dos pacientes e de seus cuidadores, inclusive com comprometimento financeiro relacionado aos tratamentos e pelo impacto negativo da doença na vida escolar, acadêmica e profissional (7–10).

A prevalência global de AEH foi estimada em 2022 pela Organização Mundial de Alergia (WAO) em colaboração com a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) e acredita-se que seja de aproximadamente 1:50.000, embora essa estimativa possa variar entre 1:10.000 e 1:150.000 (11). Em alguns países da Ásia, estima-se uma prevalência de 0,33 a 1:100.000 (12). Uma revisão da literatura recente que

reuniu dados acerca da prevalência de AEH em diferentes países encontrou resultados que variaram de 1,6:100.000 habitantes na Suécia e na Áustria, 1,4:100.000 na Dinamarca e 0,13:100.000 na Coreia do Sul. Para Bielorrússia, África do Sul e Estados Unidos, a prevalência encontrada foi de 0,7 a 1:100.000 (13).

No Brasil, a Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (Abranghe)¹ possui em seu registro 1.679 indivíduos com a doença, 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 dez 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 ± 17 anos (mediana de 31,3; amplitude de 1 a 89 anos) e a história familiar de AEH estava presente em 78,1% dos casos.

4.2 Diagnóstico

Segundo as Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário, o diagnóstico do AEH é feito a partir de suspeita clínica ou histórico familiar. A triagem para AEH pode ser feita pela dosagem sérica de C4 com confirmação através da avaliação quantitativa e funcional do C1-INH. Em crianças menores de um ano ou em casos de suspeita com resultados de C4 e C1-INH normais, recomenda-se a análise genética para auxiliar no diagnóstico. Os critérios requeridos para o diagnóstico de AEH associado à deficiência do inibidor de C1 esterase são (14):

- história de angioedema recorrente na ausência de urticárias, sem uso de medicamentos que possam desencadear angioedema;
- C1-INH antigênico ou funcional reduzidos (< 50% do normal);
- níveis de C4 reduzidos (valores basais ou dosados na crise).

A detecção de uma variante patogênica no gene *SERPING1*, história familiar de angioedema recorrente e idade de aparecimento antes dos 40 anos são considerados critérios de suporte ao diagnóstico (14) .

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (15) recomenda os seguintes critérios para o diagnóstico AEH associado à deficiência do C1-INH (tipos I e II):

- anamnese, exame físico e quadro clínico compatível com AEH; e
- evidência bioquímica [constatação laboratorial de ausência ou redução (< 50%) ou de defeito funcional do C1-INH (função < 50%); de redução do complemento hemolítico total (CH50); e de diminuição da fração C4 do complemento]. Deve-se ressaltar que C4 e CH50 podem encontrar-se normais fora das crises); OU
- evidência genética (presença de mutação patogênica em *SERPING1*) da doença.

¹ Dados consultados em : <https://www.abranghe.org.br/registro-depacientes-com-aeh/>.

4.3 Tratamento recomendado

O tratamento do AEH envolve aspectos diversos, desde aqueles relacionados à educação em saúde até a farmacoterapia e uso de ferramentas para avaliar o controle, a atividade da doença e a qualidade de vida do paciente. O tratamento medicamentoso tem como objetivo o tratamento de crises e a profilaxia de curto ou longo prazo. A profilaxia de longo prazo é indicada para reduzir a frequência e a gravidade das crises, visando a melhora da qualidade de vida do paciente e a redução da mortalidade (16).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de AEH do Ministério da Saúde (15), o medicamento recomendado para profilaxia de longo prazo é o andrógeno atenuado danazol na dose máxima diária de 200 mg, devido aos seus eventos adversos. De acordo com o documento, o uso do danazol está associado ao ganho de peso, cefaleia, mialgia, depressão, acne, hipertensão arterial e alteração da libido. Em mulheres, pode causar distúrbios menstruais, como amenorreia e hirsutismo. Os andrógenos podem levar à virilização do feto feminino e são, portanto, absolutamente contraindicados durante a gravidez. Em crianças e adolescentes, a terapia com andrógenos pode interferir no crescimento natural e no processo de maturação, podendo ser utilizada apenas após a puberdade. Pacientes em uso de profilaxia com danazol devem ser monitorados com frequência por meio da avaliação do hematócrito, hemoglobina, AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina, colesterol total e frações, triglicerídeos, sendo necessário exame qualitativo de urina a cada seis meses. Também devem ser monitorados efeitos androgênicos, como mudança de voz, acne, aumento de pelos, irregularidade menstrual e acúmulo de gordura corporal. Sugere-se, ainda, a realização anual de ultrassonografia abdominal anual para visualização hepática, considerando o risco de desenvolvimento de adenoma hepático e carcinoma hepatocelular (complicações raras que tendem a ocorrer após dez anos do início do tratamento).

Quanto à saúde suplementar, estão disponíveis no rol de procedimentos e eventos em saúde da Agência Nacional de Saúde suplementar para a profilaxia de crises de angioedema hereditário os medicamentos inibidores de C1 esterase derivado de plasma humano e o lanadelumabe (17,18).

No cenário internacional, a Diretriz da *World Allergy Organization* em colaboração com a *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* recomenda como primeira linha para profilaxia de longo prazo de pacientes com AEH os C1-INH derivados do plasma, lanadelumabe e berotralstate (19). A diretriz da *The International/Canadian Hereditary Angioedema* recomenda os C1-INH derivados do plasma e lanadelumabe para a profilaxia de longo de primeira linha. Andrógenos e antifibrinolíticos não são recomendados para uso em primeira linha, mas esses agentes podem ser considerados para profilaxia de longo prazo naqueles pacientes que já obtiveram benefício de seu uso ou que têm dificuldade em obter opções de primeira linha (20).

A *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board* recomenda a profilaxia de longo prazo para pacientes com AEH com C1-INH e lanadelumabe como primeira linha e andrógenos atenuados

(como danazol) e antifribinolíticos (como ácido tranexâmico e ácido epsilon aminocapróico) em segunda linha. A recomendação dos medicamentos de segunda linha é feita para situações em que os medicamentos de primeira linha não estejam disponíveis ou quando o paciente só tolera a terapia oral (21).

5 RECOMENDAÇÕES ANTERIORES DA CONITEC

Esta é a segunda demanda apresentada pelo demandante para esta mesma tecnologia. Em junho de 2021, a Conitec avaliou a demanda da empresa TAKEDA PHARMA LTDA para incorporação do lanadelumabe para o tratamento de pacientes com angioedema hereditário, a partir de 12 anos de idade, não respondentes à terapia disponível no SUS. Diferentemente da demanda atual, a demanda anterior não restringia a população alvo aos pacientes que apresentassem três crises de AEH ou mais por mês. A recomendação final da Conitec foi proferida na 98ª reunião da Comissão ocorrida em 09 de junho de 2021, sendo desfavorável à incorporação do lanadelumabe para o tratamento profilático de longo prazo do angioedema hereditário em pacientes com 12 anos ou mais não respondedores ao tratamento com danazol devido à elevada razão de custo-efetividade incremental da tecnologia, cerca de R\$ 3,7 milhões/QALY, a qual não foi considerada eficiente para o SUS. O impacto orçamentário foi estimado de R\$ 168.959.616,00 a R\$ 218.644.293,00, dependendo do *market share* considerado.

Quanto às evidências de eficácia, a submissão de 2021 se baseou nos resultados do ensaio clínico HELP, que, como será apresentado na próxima seção, também embasou a submissão atual. A submissão atual não incluiu evidências adicionais que alterassem o conjunto de evidências apresentado na primeira submissão, como será detalhado nas seções seguintes deste relatório.

6 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha técnica do lanadelumabe

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Lanadelumabe
Nome comercial	Takhzyro®
Apresentação	1 seringa preenchida de 2 ml de solução injetável (300 mg/2ml)

Fabricante	Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Indicação aprovada na Anvisa	Prevenção de rotina de crises recorrentes de angioedema hereditário (AEH) em pacientes com 12 anos de idade ou mais.
Indicação proposta	Profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 12 anos ou mais, com falha ou contraindicação a danazol, e com três ou mais crises/mês.
Posologia e forma de administração	A dose inicial recomendada é de 300 mg a cada duas semanas. Em pacientes em tratamento que estão estáveis, sem crises por mais de seis meses, pode-se considerar uma redução da dose para 300 mg a cada quatro semanas, especialmente em pacientes com baixo peso. A administração é subcutânea.

Fonte: Bula Takhzyro®

Segundo descrito na Bula do medicamento (22), seguem informações relativas ao uso do mesmo:

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes do produto. Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

Cuidados e Precauções:

- Reações de hipersensibilidade: Reações de hipersensibilidade foram observadas. No caso de uma reação de hipersensibilidade grave, a administração de TAKHZYRO deve ser interrompida imediatamente e o tratamento apropriado deve ser iniciado. Geral: TAKHZYRO não se destina ao tratamento de crises agudas de AEH. Em caso de uma crise de AEH, o tratamento individualizado deve ser iniciado com uma medicação de resgate aprovada. Não há dados clínicos disponíveis sobre o uso de lanadelumabe em pacientes com AEH com atividade normal de C1-INH.
- Interferência com o teste de coagulação: O lanadelumabe pode aumentar o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) devido a uma interação de lanadelumabe com o teste de aPTT. Os reagentes utilizados no teste laboratorial do aPTT iniciam a coagulação intrínseca através da ativação da calicreína plasmática no sistema de contato. A inibição da calicreína plasmática por lanadelumabe pode aumentar o aPTT neste ensaio. Nenhum dos aumentos no aPTT em pacientes tratados com TAKHZYRO foi associado a eventos adversos hemorrágicos anormais. Não houve diferenças na razão normalizada internacional (INR) entre os grupos de tratamento.
- Teor de sódio: Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.
- Fertilidade, gravidez e lactação: Não existem dados, ou eles são limitados, sobre o uso de lanadelumabe em gestantes. 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. Gravidez - Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-

dentista. Lactação: Não se sabe se o lanadelumabe é excretado no leite humano. Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, e que diminuem para baixas concentrações logo em seguida; consequentemente, um risco para a criança amamentada não pode ser excluído durante este curto período. O desenvolvimento e os benefícios da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de lanadelumabe da mãe e quaisquer potenciais efeitos adversos no lactente. Fertilidade: O efeito de lanadelumabe na fertilidade não foi avaliado em humanos. O lanadelumabe não teve efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina em macacos cynomolgus.

- Idosos: A segurança e eficácia de TAKHZYRO foram avaliadas em um subgrupo de pacientes ($n = 5$) com idade ≥ 65 anos no estudo HELP. Os resultados das análises do subgrupo por idade foram consistentes com os resultados gerais do estudo. Não se espera que a idade afete a exposição ao lanadelumabe. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com idade superior a 65 anos.
- Insuficiência renal: Nenhum estudo foi realizado em pacientes com insuficiência renal grave. Não se espera que a insuficiência renal afete a exposição ao lanadelumabe ou o perfil de segurança. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.
- Pacientes pediátricos: A segurança e eficácia de TAKHZYRO foram avaliadas em um subgrupo de pacientes ($n = 10$) com idade entre 12 e 18 anos no estudo HELP. Os resultados da análise do subgrupo por idade foram consistentes com os resultados gerais do estudo. A segurança e eficácia de TAKHZYRO em crianças com menos de 12 anos não foram estabelecidas. Nenhum dado está disponível.
- Insuficiência hepática: Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática. Não se espera que a insuficiência hepática afete a exposição ao lanadelumabe. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.
- Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas: TAKHZYRO tem influência insignificante na capacidade de dirigir ou usar máquinas.

Eventos adversos: Os eventos adversos descritos em bula são os observados no estudo HELP. São eles: reações no local de injeção como dor, eritema, contusões, desconforto, hematoma, hemorragia, prurido, inchaço, endurecimento, parestesia, reação, calor, edema e erupção cutânea (52%), infecções do trato respiratório superior (29%), dor de cabeça (21%), erupção cutânea (7%), mialgia (5%), tontura (6%) e diarreia (5%). Eventos adversos menos comuns: hipersensibilidade (1%), aumento de transaminases (2%) e aumento de alanina transaminase (2%). Os resultados da análise de subgrupo para a população pediátrica foram consistentes com os resultados gerais do estudo para todos os indivíduos.

Aspectos regulatórios: No Brasil, Ianadelumab foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA em 29/10/2019, mediante Resolução RE nº 3.037, de 24/10/2019 (23).

6.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante e custo estimado do tratamento por paciente.

Apresentação	150 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 2 ML + CONJ INFUS
Preço unitário proposto pelo demandante	R\$ 22.436,22
Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0%¹	R\$ 32.535,81
Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%¹	R\$ 40.770,99
Preço praticado em compras públicas²	R\$ 39.572,01
Custo mensal³ do tratamento por paciente de acordo com o preço proposto pelo demandante (300 mg a cada 2 semanas)	R\$ 44.872,44
Custo anual⁴ do tratamento por paciente de acordo com o preço proposto pelo demandante (300 mg a cada 2 semanas)	R\$ 538.469,28
Custo mensal³ do tratamento por paciente de acordo com o preço proposto pelo demandante (300 mg a cada 4 semanas)	R\$ 22.436,22
Custo anual⁴ do tratamento por paciente de acordo com o preço proposto pelo demandante (300 mg a cada 4 semanas)	R\$ 269.234,64

¹Tabela CEMED de 05 de novembro de 2024.

²Painel de preços do Governo Federal consultado em 13 de novembro de 2024.

³1 mês = 4 semanas;

⁴1 ano = 12 meses;

7 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

7.1 Busca na literatura e seleção dos estudos pelo demandante

O demandante apresentou uma pergunta de pesquisa para a busca e a seleção de evidências com base no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) apresentado no Quadro 3. As estratégias de busca empregadas são apresentadas no Anexo 1.

A pergunta de pesquisa do demandante foi a seguinte: “Lanadelumab é uma alternativa na profilaxia de crises de AEH tipo I/II em pacientes com 12 anos ou mais, com falha ou contraindicação a danazol, e com três ou mais crises/mês, na comparação com o melhor cuidado de suporte?”

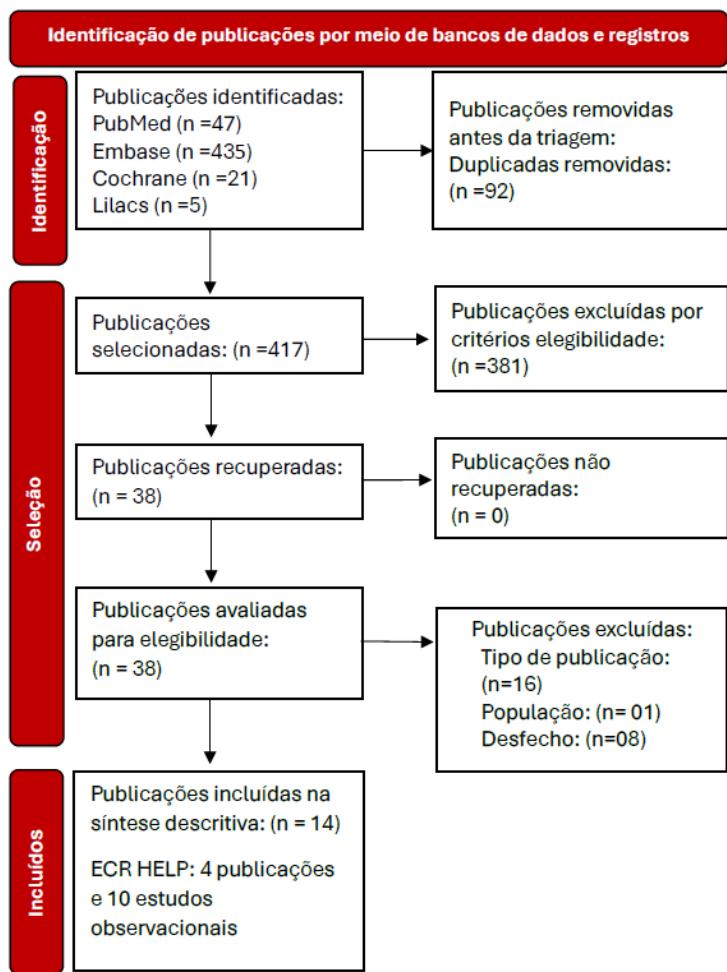
Quadro 3. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa do demandante.

População	Pacientes com angioedema hereditário tipo I/II com 12 anos de idade ou mais
Intervenção	Lanadelumab
Comparador	Placebo, cuidado padrão ou outros tratamentos de profilaxia a longo prazo (andrógenos)
Desfechos	<p>1) Eficácia/efetividade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualidade de vida (avaliada por meio de escala validada) • Crises de AEH • Crises moderadas ou graves de AEH • Crises de AEH com necessidade de tratamento agudo • Tempo livre de crise de AEH por mês <p>2) Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos em geral • Eventos adversos graves mais frequentes relacionados ao tratamento • Eventos adversos mais frequentes relacionados ao tratamento • Descontinuação devido a eventos adversos
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais (com dados de mundo real)

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante

O demandante realizou buscas nas bases de dados do *Medline via Pubmed, Embase, The Cochrane Library* e LILACS. As estratégias de busca utilizadas foram consideradas adequadas e são apresentadas no Anexo 1. Os resultados obtidos durante o processo de seleção do demandante estão apresentados na Figura 1.

A busca do demandante resultou na seleção de 14 publicações, sendo quatro delas relacionadas ao ensaio clínico randomizado HELP, a saber: duas relacionadas ao estudo pivotal, Banerji *et al.* (24) e Lumry *et al.* (25) e duas sobre o estudo de extensão HELP OLE, Banerji *et al.* (26) e Lumry *et al.* (27). Os demais dez estudos incluídos pelo demandante são estudos observacionais, a saber: Fain *et al.* (28), Buttgereit *et al.* (29), Laboni *et al.*, 2021(30), Hahn *et al.*, 2020 (31), Dorr *et al.* (32), Bernardino *et al.*, (33), Martinez *et al.*, (34), Hioki *et al.* (35), Abuzakouk *et al.* (36) e Riedl *et al.* (37).



Fonte: Reproduzido do dossier do demandante

Figura 1. Fluxograma Prisma do processo de seleção do demandante

7.2 Busca na literatura e seleção dos estudos pelos pareceristas

O acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa do demandante foi considerado inadequado pois apresenta uma população diferente daquela da pergunta de pesquisa proposta. A PICOT do demandante não especificou que a população alvo são pacientes com AHE tipo I e II que não respondem ou não toleram a profilaxia com danazol e apresentam pelo menos três crises de AHE por mês. Além disso, o comparador foi amplo e não se restringiu à opção terapêutica oferecidas pelo SUS para pacientes refratários ao danazol, que é o melhor cuidado de suporte já que não há recomendação de segunda linha de profilaxia a longo prazo no PCDT de AEH do Ministério da Saúde (15). Finalmente, o tipo de estudo incluiu estudos observacionais sem braço comparador. Por isso, a PICOT foi refeita pelos pareceristas a fim de espelhar a pergunta de pesquisa proposta pelo demandante conforme apresentada no Quadro 4.

Quadro 4. Acrônimo PICOT elaborado pelo parecerista

População	Pacientes com 12 anos ou mais com AEH tipo 1 e 2, que não respondem ou não toleram a profilaxia a longo prazo com danazol e apresentam pelo menos três crises da doença por mês
Intervenção	Lanadelumabe
Comparador	Placebo ou melhor cuidado de suporte, dado que para pacientes que não respondem ou não toleram o danazol não existe alternativa terapêutica no SUS.
Desfechos	<p>1) Eficácia/efetividade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualidade de vida (avaliada por meio de escala validada) • Crises de AEH • Crises moderadas ou graves de AEH • Crises de AEH com necessidade de tratamento agudo • Tempo livre de crise de AEH por mês <p>2) Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos em geral • Eventos adversos graves mais frequentes relacionados ao tratamento • Eventos adversos mais frequentes relacionados ao tratamento • Descontinuação devido a eventos adversos
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados (fase 2 ou 3), revisões sistemáticas com ou sem metanálise e estudos observacionais com grupo comparador

Critérios de elegibilidade: Estudos que atendessem à estratégia PICOT (Quadro 4).

Com base na nova pergunta PICOT estruturada, os pareceristas realizaram novas buscas nas bases de dados *Medline*, *Embase*, *Lilacs* e *Cochrane Reviews*. Dado que as estratégias de busca do demandante foram consideradas adequadas, elas foram utilizadas pelos pareceristas. Além disso, dado que a estratégia PICOT do demandante é mais ampla que a dos pareceristas, foi realizada apenas a atualização das buscas do demandante. A busca dos pareceristas foi realizada em 28 de agosto de 2024 com aplicação de filtro de data a partir da data de busca do demandante (21/09/2023).

A remoção de duplicatas e triagem dos estudos encontrados foi realizada com o auxílio do software Rayyan® (38). A primeira etapa de triagem consistiu na leitura de títulos e resumos dos registros recuperados. Aquelas referências que se adequaram aos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa de leitura de texto completo. Os estudos que cumpriram com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos tiveram seus dados extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel®. As etapas foram conduzidas por um pesquisador e revisadas por um segundo pesquisador. Potenciais discordâncias foram discutidas e resolvidas em consenso com três pesquisadores do grupo.

7.3 Resultados da busca

A nova busca resultou na identificação de 93 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, foram identificados dois estudos para leitura de texto completo. Nenhum estudo foi

selecionado pois um deles trata-se de resumo de congresso e o segundo é uma revisão sistemática da *Cochrane* que incluiu várias tecnologias para tratamento da AEH e na qual as publicações referentes ao lanadelumabe já estavam presentes no Dossiê do demandante. Com isso, nenhum estudo adicional foi identificado nas buscas dos pareceristas. Os pareceristas, então, analisaram os 14 estudos selecionados pelo demandante, dos quais quatro foram incluídos, sendo duas publicações referentes ao ensaio clínico randomizado HELP (24,25) e duas publicações do estudo de extensão HELP-OLE (26,27). O fluxograma prisma da seleção das evidências dos pareceristas é apresentado na Figura 2.

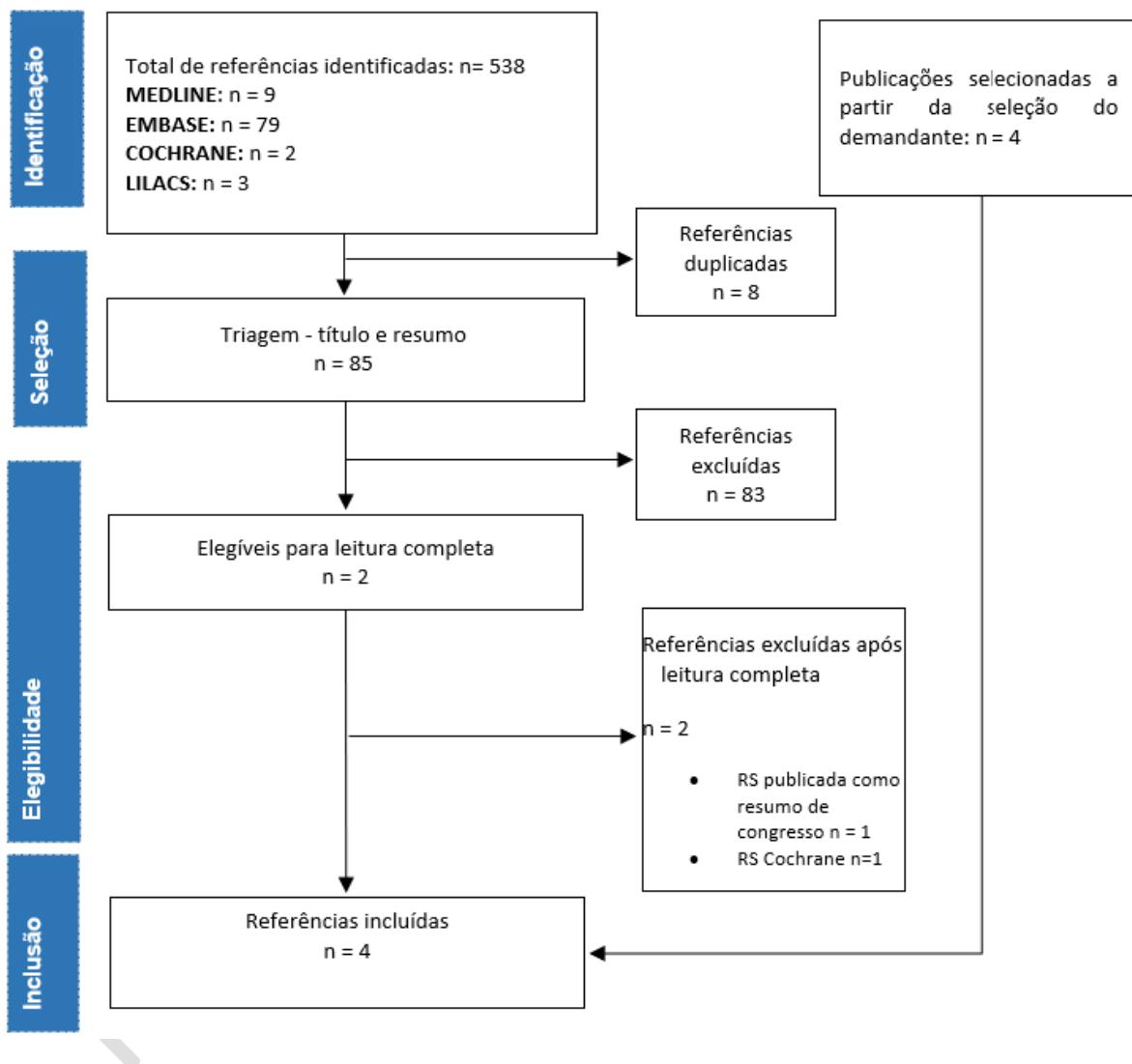


Figura 2. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.

Os motivos de exclusão dos estudos selecionados pelo demandante são apresentados no Quadro 5. O demandante apresentou ainda dois estudos observacionais como evidência adicional, os quais não foram incluídos no presente Relatório pelos motivos apresentados no Quadro 6.

Quadro 5. Motivos de exclusão dos estudos selecionados pelo demandante.

Autor, ano	Motivo da exclusão
Fain, O. et al., 2022 (28)	Não conformidade com a pergunta PICOT: estudo observacional comparando o mesmo paciente antes e depois da intervenção
Buttgereit T. et al., 2021 (29)	Não conformidade com a pergunta PICOT: estudo observacional comparando o mesmo paciente antes e depois da intervenção
Iaboni et al., 2021 (30)	Não conformidade com a pergunta PICOT: estudo de série de casos
Hahn et al., 2020 (31)	Não conformidade com a pergunta PICOT: estudo observacional sem braço comparador
Dorr et al., 2023 (32)	Não conformidade com a pergunta PICOT: Carta científica
Bernardino et al., 2023 (33)	Não conformidade com a pergunta PICOT: estudo de série de casos
Martinez-Saguer et al., 2022 (34)	Não conformidade com a pergunta PICOT: Carta científica
Hioki et al., 2024 (35)	Não conformidade com a pergunta PICOT: estudo de série de casos
Abuzakouk et al., 2022 (36)	Não conformidade com a pergunta PICOT: estudo de série de casos
Riedl et al., 2023 (37)	Não conformidade com a pergunta PICOT: estudo retrospectivo

Quadro 6. Motivos de exclusão dos estudos selecionados pelo demandante como evidência adicional.

Autor, ano	Motivo da exclusão
Wedner et al., 2023 (39)	Não conformidade com a pergunta PICOT: estudo observacional sem braço comparador
Martinez-Saguer et al., 2023 (40)	Não conformidade com a pergunta PICOT: estudo observacional comparando o mesmo paciente antes e depois da intervenção

Cabe ressaltar, no entanto, que os ECR HELP e HELP-OLE não adotaram como critério de elegibilidade a refratariedade ou intolerância à profilaxia com danazol, bem como a ocorrência de três ou mais crises por mês. Portanto, de fato, ambos estão em desconformidade com a população da pergunta de pesquisa e da estratégia PICOT. No entanto, os pareceristas optaram por descrever estes estudos no presente Relatório já que o HELP e o HELP-OLE são os únicos que avaliaram a eficácia e a segurança do lanadelumabe para profilaxia de longo prazo de crises de AEH, sendo o primeiro o estudo pivotal e o segundo um estudo de extensão do pivotal. Esta mesma questão já havia sido apontada pelos pareceristas da Conitec no Relatório de Recomendação nº 633 de junho de 2021, os quais também concluíram que a população considerada na

revisão sistemática do demandante divergia da população proposta na demanda de incorporação (41). Assim, a exemplo do que ocorreu na primeira avaliação do lanadelumabe em 2021, não foram encontradas evidências sobre a eficácia do lanadelumabe para a população alvo da demanda, ou seja, pacientes que não respondem ou toleram o danazol.

7.4 Descrição dos estudos selecionados pelos pareceristas

A seguir será apresentada a descrição dos estudos selecionados pelos pareceristas. Um resumo das principais características dos estudos é apresentado no Anexo 2.

Banerji *et al.* (2018) e Lumry *et al.* (2021) - Estudo HELP (NCT02586805) (24,25)

O estudo pivotal HELP (NCT02586805) foi um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, multicêntrico realizado em 41 locais no Canadá, Europa, Jordânia e Estados Unidos da América. Foi iniciado em 2016 com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do lanadelumabe em prevenir ataques de angioedema hereditário (AEH) em pacientes com 12 anos ou mais com AEH tipo I e II.

Um total de 125 pacientes participaram do estudo, com mediana de idade igual a 40,7 anos (desvio padrão = 14,7 anos), sendo 70,4% mulheres e 90,4% da raça branca. Os pacientes foram alocados para um dos três braços em estudo, a saber: 150 mg de lanadelumabe a cada quatro semanas, 300 mg a cada quatro semanas, 300 mg a cada duas semanas ou placebo. Todos os pacientes receberam injeções a cada duas semanas, sendo que aqueles nos grupos com frequência de administração a cada quatro semanas receberam placebo entre os tratamentos ativos.

O desfecho primário analisado foi número de ataques (crises e AEH) durante o período de seguimento de 26 semanas (182 dias). Os desfechos secundários foram o número de ataques que necessitaram de tratamento imediato, número de ataques moderados ou graves e número de ataques entre os dias 14 e 182. Outros desfechos exploratórios pré-especificados incluíram porcentagem de pacientes livres de ataque, número de dias livre de ataques, pacientes responsivos e número de ataques com alta morbidade. Qualquer paciente que atingisse pelo menos uma redução pré-especificada na taxa de ataque em relação à linha de base foi definido como um responsável; os limites de resposta incluíram reduções de 50% ou mais, 70% ou mais e 90% ou mais. O ataque de alta morbidade foi definido como qualquer ataque grave, laríngeo, hemodinamicamente significativo ou que resultou em hospitalização.

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada utilizando três instrumentos: AE-QOL, EQ-VAS e EQ-5D-5L. O instrumento *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QOL) é um instrumento validado, autoadministrado e específico para angioedema. O instrumento deve ser aplicado no período de recordação

de quatro semanas e consiste em 17 itens, cada um com uma escala de resposta de cinco pontos variando de 1 (nunca) a 5 (muito frequentemente) que é usada para a pontuação global, além de quatro pontuações dos domínios (funcionamento, fadiga/humor, medos/vergonha e nutrição). As pontuações são transformadas linearmente em uma escala variando de 0 a 100, na qual pontuações mais baixas indicam menor comprometimento (ou seja, maior qualidade de vida relacionada à saúde). A diferença clinicamente importante mínima foi definida como a mudança mínima significativa para os pacientes predefinida como sendo uma redução de 6 pontos.

Os pacientes foram submetidos a um período de adaptação de quatro semanas, chamado de *run-in*, no qual houve uma interrupção de pelo menos duas semanas de qualquer terapia profilática de longo prazo, se aplicável, a fim de possibilitar a determinação da taxa de ataques basal do paciente. Cerca de 52% dos pacientes relataram três ou mais ataques ao mês nesse período.

Resultados

Todos os esquemas terapêuticos com lanadelumabe apresentaram maior eficácia em relação ao placebo no desfecho primário (Tabela 1). O número médio de ataques por mês no período de 0 a 182 dias (26 semanas) no grupo com placebo foi maior em relação a todos os esquemas com lanadelumabe (150 mg a cada quatro semanas, 300 mg a cada quatro semanas e 300 mg a cada duas semanas). Houve reduções estatisticamente significativas nas taxas de ataque por mês em todos os regimes em comparação com o placebo, sendo a diferença média maior no grupo com lanadelumabe 300 mg a cada duas semanas, com diferença de -1,71 (IC 95%: -2,09 a -1,33) e uma razão de taxa de 0,13 (IC 95%: 0,07 a 0,24; $p < 0,001$).

O número de ataques que demandaram tratamento agudo e o número de ataques moderados a graves foram maiores no grupo placebo. Todos os esquemas com lanadelumabe apresentaram redução estatisticamente significativa, com destaque para a dose de 300 mg de lanadelumabe a cada duas semanas, que teve a maior diferença de ataques que requerem tratamento agudo em relação ao placebo -1,43 (IC 95% -1,78 a -1,07; $p < 0,001$) e uma razão de taxa de 0,13 (IC95% 0,07 a 0,24; $p < 0,001$) (Tabela 2).

O número médio de ataques foi maior no grupo placebo, cerca de dois ataques a cada 28 dias *versus* uma média de 1 a 2 ataques nos grupos lanadelumabe. Do mesmo modo para os desfechos anteriores, a maior redução foi observada com a dose de 300 mg de lanadelumabe a cada duas semanas (Tabela 2).

Para o desfecho percentual de pacientes livres de ataques, observou-se maior proporção nos grupos lanadelumabe em comparação ao placebo, com destaque para o grupo com lanadelumabe 300 mg a cada duas semanas em que 44,4% dos pacientes ficaram livres de ataque. A média de dias livres de ataques foi igual a 27 dias nos três grupos com lanadelumabe, com uma diferença em média de quatro dias livres de ataques em relação ao placebo.

Tabela 1. Resultados do desfecho primário do estudo HELP.

Desfecho	Intervenções			
	Lanadelumabe 150 mg a cada 4 semanas (n=28)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas (n=29)	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas (n=27)	Placebo (n=41)
Desfechos Primários				
Número de ataques a cada 28 dias (dia 0 a 182) - 26 semanas				
Média (IC 95%)	0,48 (0,31 a 0,73)	0,53 (0,36 a 0,77)	0,26 (0,14 a 0,46)	1,97 (1,64 a 2,36)
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	-1,49 (-1,90 a -1,08); p < 0,001	-1,44 (-1,84 a -1,04); p < 0,001	-1,71 (-2,09 a -1,33); p < 0,001	-
Interpretação	Houve redução na ordem de 1 a 2 no número de ataques a cada 28 dias para as duas doses de lanadelumabe, sendo que a maior redução foi para a dose de 300 mg a cada 2 semanas			
Razão de taxas (IC 95%)	0,24 (0,15 a 0,39); p < 0,001	0,27 (0,18 a 0,41); p < 0,001	0,13 (0,07 a 0,24); p < 0,001	-
Interpretação	A menor taxa de ataques a cada 28 dias foi para a dose de 300 mg a cada 2 semanas			

Tabela 2. Resultados dos desfechos secundários do estudo HELP.

Desfecho	Intervenções			
	Lanadelumabe 150 mg a cada 4 semanas (n=28)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas (n=29)	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas (n=27)	Placebo (n=41)
Desfechos Secundários				
Número de ataques a cada 28 dias que requerem tratamento agudo (dia 0 a 182)				
Média (IC 95% Diferença em relação ao placebo (IC 95%) %)	0,31 (0,18 a 0,53)	0,42 (0,28 a 0,65)	0,21 (0,11 a 0,40)	1,64 (1,34 a 2,00)
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	-1,32 (-1,69 a -0,95); p < 0,001	-1,21 (-1,58 a -0,85); p < 0,001	-1,43 (-1,78 a -1,07); p < 0,001	-
Interpretação	Houve redução na ordem de 1 a 2 no número de ataques a cada 28 dias que necessitaram de tratamento agudo para lanadelumabe, sendo que a maior redução foi para a dose de 300 mg a cada 2 semanas			
Razão de taxas (IC 95%)	0,19 (0,11 a 0,34); p<0,001	0,26 (0,16 a 0,41); p<0,001	0,13 (0,07 a 0,25); p<0,001	-
Interpretação	A menor taxa de ataques a cada 28 dias que requerem tratamento agudo foi para a dose de 300 mg a cada 2 semanas			
Número de ataques a cada 28 dias moderados a graves (dia 0 a 182)				
Média (IC 95%)	0,36 (0,22 a 0,58)	0,32 (0,20 a 0,53)	0,20 (0,11 a 0,39)	1,22 (0,97 a 1,52)
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	-0,86 (-1,18 a -0,53); p<0,001	-0,89 (-1,20 a -0,58); p<0,001	-1,01 (-1,32 a -0,71); p<0,001	-
Interpretação	Houve redução no número médio de ataques moderados a graves a cada 28 dias para lanadelumabe comparado ao placebo, de modo similar entre os grupos, sendo ligeiramente maior para o grupo com dose de 300 mg a cada 2 semanas			
Razão de taxas (IC 95%)	0,30 (0,17 a 0,50); p<0,001	0,27 (0,16 a 0,46); p<0,001	0,17 (0,08 a 0,33); p<0,001	-
Interpretação	A menor taxa de ataques moderados a graves a cada 28 dias foi para a dose de 300 mg a cada 2 semanas			
Número de ataques a cada 28 dias (dia 14 a 182)				
Média (IC 95%)	0,44 (0,28 a 0,70)	0,49 (0,33 a 0,73)	0,22 (0,12 a 0,41)	1,99 (1,65 a 2,39)
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	-1,54 (-1,96 a -1,12); p<0,001	-1,50 (-1,91 a -1,09); p<0,001	-1,77 (-2,16 a -1,38); p<0,001	-
Interpretação	Houve redução na ordem de 1 a 2 no número de ataques a cada 28 dias para as duas doses de lanadelumabe, sendo que a maior redução foi para a dose de 300 mg a cada 2 semanas			

Razão de taxas (IC 95%)	0,22 (0,14 a 0,36); p<0,001	0,25 (0,16 a 0,38); p<0,001	0,11 (0,06 a 0,21); p<0,001	
Interpretação	A menor taxa de ataques a cada 28 dias foi para a dose de 300 mg a cada 2 semanas			
Livres de ataques (182 dias)				
Pacientes livres de ataques; n [%]	11 (39,3%); p<0,001	9 (31%); p=0,001	12 (44,4%); p<0,001	1 (2,4%)
Diferença em relação ao placebo (%) (IC 95%)	36,8 (13,1 a 57,5); p<0,001	28,6 (5,0 a 50,0); p<0,001	42,0 (18,1 a 618); p<0,001	-
Interpretação	Houve aumento no número de pacientes livres de ataques no lanadelumabe, sendo que a maior quantidade ocorreu para a dose de 300 mg a cada 2 semanas			
Dias por mês livre de ataques (média [desvio padrão])	26,9 (1,6)	26,9 (1,3)	27,3 (1,3)	22,6 (4,4)
Diferença de dias por mês livre de ataques (IC 95%)	4,3 (2,7 a 5,8); p<0,001	4,3 (2,8 a 5,8); p<0,001	4,7 (3,2 a 6,2); p<0,001	-
Interpretação	Houve um aumento em média de 4 dias livre de ataques para os grupos com lanadelumabe em relação ao placebo			

Os pacientes apresentaram melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida total nas pontuações do questionário de AE-QOL nos três grupos tratados com lanadelumabe. Uma maior proporção de pacientes nos grupos tratados com lanadelumabe atingiu a diferença mínima clinicamente importante na pontuação total do AE-QOL (redução mínima de 6 pontos), para todos os domínios do AE-QOL comparado ao placebo, sendo o melhor resultado observado no domínio funcional. Destaque-se a melhora no grupo lanadelumabe 300 mg a cada duas semanas em que 81% dos pacientes atingiram a diferença mínima clinicamente importante (Tabela 3).

Uma análise descritiva das respostas indicou maior melhoria com lanadelumabe em relação ao placebo no dia 182 para os domínios trabalho, atividade física, tempo de lazer e relações sociais (Figura 3). Todos os grupos com lanadelumabe apresentaram redução na proporção de pacientes com restrições no dia 182, com destaque para o grupo de 300 mg a cada duas semanas.

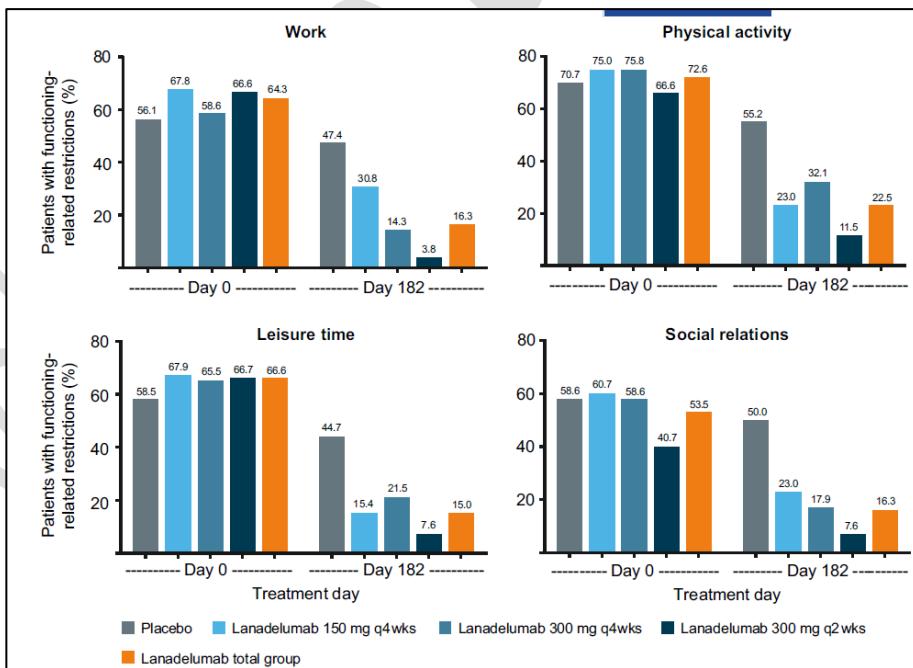
Ao avaliar as pontuações médias do AE-QoL em cada visita programada, foram observadas melhorias na qualidade de vida a partir da oitava semana para todos os grupos de tratamento, incluindo o grupo placebo (Figura 4). As melhores pontuações foram geralmente mantidas durante as visitas subsequentes exceto para o grupo placebo.

A mudança média nos escores EQ-5D-5L e EQ-VAS no período entre os dias 0 e 182 não foi estatisticamente significativa para nenhum dos grupos analisados (Tabela 3). De acordo com os autores, esses instrumentos são limitados para medir o impacto de doenças caracterizadas por sintomas físicos flutuantes e períodos assintomáticos como a condição de AEH.

Tabela 3. Resultados dos desfechos de qualidade de vida do estudo HELP.

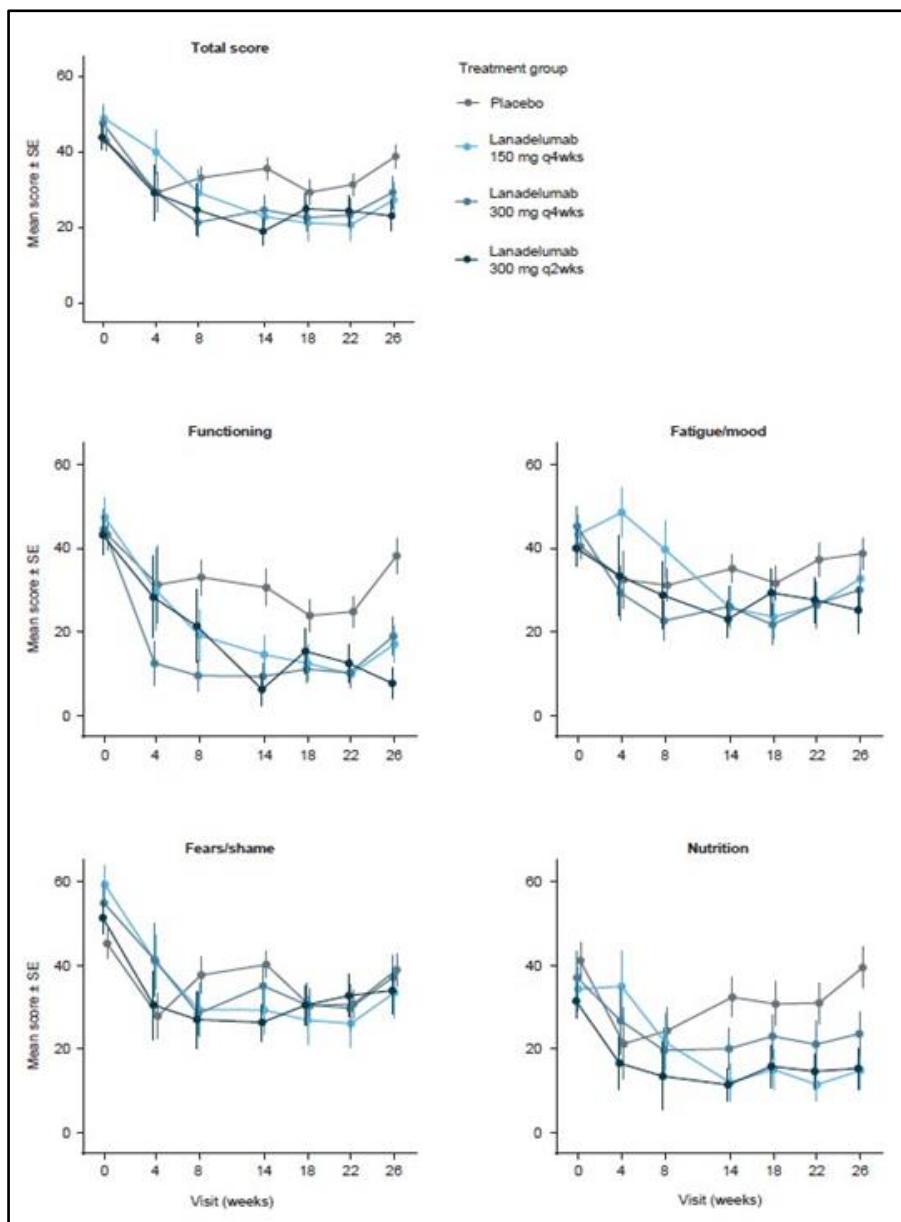
Desfecho	Intervenções			
	Lanadelumabe	Lanadelumabe	Lanadelumabe	Placebo (n=38)

	150 mg a cada 4 semanas (n=26)	300 mg a cada 4 semanas (n=27)	300 mg a cada 2 semanas (n=26)	
Qualidade de Vida Relacionada a Saúde - AE-QoL				
Mudança na pontuação total, do dia 0 ao 182, média (IC 95%)	-19,82 (-26,76 a -12,88)	-17,38 (-24,17 a -10,58)	-21,29 (-28,21 a -14,37)	-4,72 (-10,46 a 1,02)
Mudança em relação ao placebo [média (IC 95%)]	-15,11 (-27,12 a -3,09)	-12,66 (-24,51 a -0,80); $p=0,03$	-16,57 (-28,53 a -4,62); $p=0,003$	-
Proporção de pacientes que alcançaram uma melhora clinicamente significativa na pontuação total de AE-QoL (diferença mínima de 6 pontos) [%(IC 95%)]	65 (44 a 83) $p < 0,047$ vs placebo	63 (42 a 81) $p < 0,07$ vs placebo	81 (61 a 93); $p < 0,001$ vs placebo	37 (22 a 54)
Odds ratio (IC 95%)	3,24 (1,14 a 9,19); $p < 0,03$	2,91 (1,05 a 8,10); $p < 0,04$	7,20 (2,22 a 23,37); $p < 0,01$	-
Odds ratio (IC95%) Lanadelumabe total	3,93 (1,74 a 8,88); $p < 0,01$			-
EQ-5D-5L				
Dia 0	0,84	0,87	0,89	0,89
Dia 182	0,89	0,87	0,88	0,88
VAS (média)				
Dia 0	81,9	78,4	82,8	81,2
Dia 182	84,2	83,3	82,5	83,2



Fonte: Reproduzido de Lumry et al., 2021 (25).

Figura 3. Proporção de pacientes com restrições relacionadas ao domínio funcional do instrumento AE-QOL nos dias 0 e 182.



Legenda: AE-QoL, *Angioedema Quality of Life Questionnaire*; q2wks, a cada duas semanas; q4wks, a cada quatro semanas; SE, erro padrão. Fonte: Reproduzido de Lumry *et al.*, 2021 (25) .

Figura 4. Pontuações médias de AE-QoL a cada visita durante o período de seguimento

Os eventos adversos emergentes relacionados ao tratamento mais comuns nos grupos lanadelumabe foram dor no local da injeção (41,7%), eritema no local da injeção (9,5%), hematomas no local da injeção (6,0%) e dor de cabeça (7,1%). Foram observados poucos eventos adversos relacionados ao tratamento classificados como graves, sendo a maior frequência no grupo com lanadelumabe 300 mg a cada quatro semanas ($n = 3$; 10,3%), incluindo infecção no local do cateter, pielonefrite, lesão de menisco e transtorno bipolar (Tabela 4). A maioria dos eventos adversos comuns (98,5%) foram classificados como leve a moderado e houve descontinuação do tratamento devido a eventos adversos somente para dois pacientes, um no grupo com 300 mg a cada quatro semanas e um no grupo placebo (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados dos desfechos de segurança do estudo HELP

Desfecho	Intervenções				
	Lanadelumabe 150 mg a cada 4 semanas (n=28)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas (n=29)	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas (n=27)	TOTAL com Lanadelumabe (n=84)	Placebo (n=41)
Eventos Adversos Relacionados ao Tratamento					
Qualquer evento adverso relacionado ao tratamento – n (%)	17 (60,7)	14 (48,3)	19 (70,4)	50 (59,5)	14 (34,1)
Dor no local da injeção – n (%)	12 (42,9)	9 (31,0)	14 (51,9)	35 (41,7)	11 (26,8)
eritema no local da injeção – n (%)	4 (14,3)	2 (6,9)	2 (7,4)	8 (9,5)	1 (2,4)
hematomas no local da injeção – n (%)	2 (7,1)	2 (6,9)	1 (3,7)	5 (6,0)	0
dor de cabeça – n (%)	1 (3,6)	2 (6,9)	3 (11,1)	6 (7,1)	1 (2,4)
Evento Adverso que levou a descontinuação do tratamento					
n (%)	0	1 (3,4)	0	1 (3,4)	1 (2,4)
Eventos Adversos Comuns					
Qualquer evento adverso – n (%)	25 (89,3)	25 (86,2)	26 (96,3)	76 (90,5)	31 (75,6)
Dor no local da injeção – n (%)	13 (46,4)	9 (31,0)	14 (51,9)	36 (42,9)	12 (29,3)
Infecção viral do trato respiratório superior – n (%)	3 (10,7)	7 (24,1)	10 (37,0)	20 (23,8)	11 (26,8)
Dor de cabeça – n (%)	3 (10,7)	5 (17,2)	9 (33,3)	17 (20,2)	8 (19,5)
Eritema no local da injeção – n (%)	4 (14,3)	2 (6,9)	2 (7,4)	8 (9,5)	1 (2,4)
Hematomas no local da injeção – n (%)	3 (10,7)	2 (6,9)	1 (3,7)	6 (7,1)	0
Tontura – n (%)	1 (3,6)	3 (10,3)	1 (3,7)	5 (6,0)	0
Qualquer evento adverso grave	0	3 (10,3)	1 (3,7)	4 (4,8)	0

Dentre as limitações do estudo, os autores mencionaram o pequeno número de pacientes em cada grupo de comparação, o que levou ao desequilíbrio em algumas características demográficas e clínicas na linha de base, como maior quantidade de pacientes da raça branca, maior quantidade de pacientes com AEH do tipo I em relação ao tipo II e diferentes quantidades de ataques nos 12 meses que precederam a randomização. Outro ponto discutido foi que o número de ataques nos 12 meses anteriores foi com base no histórico do paciente e não foram confirmados pelo investigador do estudo.

Banerji et al. (2033) e Lumry et al. (2023) - Estudo HELP-OLE (NCT02741596) (26,27)

O estudo de HELP-OLE (NCT02741596) foi um estudo de extensão, no qual os pacientes com AEH tipo I e II que completaram o estudo HELP foram imediatamente incluídos e definidos como *rollovers*. Além deles foram incluídos também pacientes com 12 anos ou mais com AEH tipo I e II que não haviam participado do estudo HELP, definidos como *non-rollovers*.

Todos os pacientes, cuidadores, pesquisadores e funcionários do local do estudo foram cegados em relação à designação de tratamento que os pacientes receberam no estudo HELP até a conclusão do HELP-OLE. A taxa de ataque na linha de base para pacientes *rollover* foi de ≥ 1 ataque a cada 28 dias, que foi uma taxa com base na taxa de ataque observada durante o período de adaptação do estudo HELP. Os pacientes elegíveis *non-rollover* deveriam ter uma taxa de ataque histórica autorrelatada de ≥ 1 ataque em 12 semanas.

O objetivo primário do estudo HELP-OLE foi avaliar a segurança a longo prazo do lanadelumabe. Os desfechos secundários incluíram a avaliação da eficácia a longo prazo na prevenção de ataques. Do mesmo modo que no estudo HELP, a eficácia no estudo HELP-OLE foi avaliada pela análise do número de ataques de AEH confirmados pelo investigador durante o período de tratamento, expresso como uma taxa de ataque de AEH mensal. Outras análises exploratórias pré-definidas também foram realizadas como a avaliação do período livre de ataques, porcentagem de pacientes livre de ataques, duração do período livre de ataques e qualidade de vida.

Resultados

Um total de 212 pacientes foram incluídos no HELP-OLE, incluindo 109 *rollovers* e 103 *non-rollovers*. Destes, 173 (81,6%) completaram o estudo ($n = 56$) ou se retiraram voluntariamente e passaram a utilizar o medicamento uma vez que ele se tornou disponível comercialmente ($n = 117$). Os pacientes utilizaram lanadelumabe em média por 29,6 meses (desvio padrão = 8,2 meses) com mediana de 33,0 meses (intervalo interquartil: 1,4 e 34,2 meses). Cerca de 81% dos pacientes utilizaram o medicamento por um tempo ≥ 30 meses.

Os pacientes foram predominantemente do sexo feminino (67,5%) e com AEH do tipo I (89,2%). A taxa média basal de ataque foi de 3,1 ataques a cada quatro semanas. A maioria dos pacientes (59,4%) havia recebido profilaxia de longo prazo anteriormente (50,0% apenas com C1-INH; 6,1% apenas com terapia oral; 3,3% com C1-INH e terapia oral).

A maioria dos pacientes (97,2%) relatou ter tido um ou mais eventos adversos de qualquer grau (Tabela 5), sendo a maioria deles de gravidade leve ou moderada. Nenhuma morte ocorreu durante o período do estudo. Os eventos adversos relacionados aos medicamentos foram reportados por 54,7% dos pacientes, sendo os mais comuns a dor no local da injeção (47,2%), infecção viral do trato respiratório superior (42,0%),

infecção do trato respiratório superior (25,9%) e dor de cabeça (24,5%). Não houve relatos de eventos adversos relacionados ao tratamento graves. Os eventos adversos que resultaram na descontinuação do tratamento ($n = 6$; 2,8%) foram relacionados à diarreia, *rash* maculopapular, *rash* no local da injeção, leve inchaço sob os olhos, edema, pápulas e dor nas articulações. Destes, três foram considerados como relacionados ao tratamento.

Alguns eventos adversos de interesse especial pré-definidos foram observados em 14 pacientes e incluíram eventos de hipercoagulabilidade e eventos hemorrágicos. A maioria foram eventos únicos relatados por um paciente cada, com exceção de eritema no local da injeção ($n = 2$), hipersensibilidade ($n = 4$) e hemorragia vaginal ($n = 2$); nenhuma anafilaxia ou reações anafilactoides foram relatadas. Sete (3,3%) pacientes relataram 11 eventos adversos de interesse especial que foram considerados relacionados ao lanadelumabe — seis eventos de reação no local da injeção ($n = 4$ pacientes; 1,9%), quatro eventos de reações de hipersensibilidade ($n = 4$ pacientes; 1,9%) e um evento de erupção cutânea maculopapular ($n = 1$ paciente; 0,5%). Nenhum evento de coagulação desordenada foi considerado relacionado ao lanadelumabe. Quatro pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos de interesse especial, sendo três eventos de hipersensibilidade e um evento de sangramento gastrointestinal superior.

Houve redução na taxa de ataques em relação à linha de base para os dois grupos de pacientes (-92,4% para o grupo de *rollovers* e -82,0% para o grupo de *non-rollovers*). O mesmo ocorreu para a taxa de ataques que necessitaram de tratamento agudo (-93,4% para o grupo de *rollovers*), ataques moderados ou graves (-84,3% para o total) e ataques de alta morbidade (96,5% para o grupo de *rollovers*). A maioria dos pacientes (96,6%) atingiu uma redução de ataques de AEH $\geq 50\%$ durante o período de tratamento e 75,5% dos pacientes obtiveram uma redução de $\geq 90\%$.

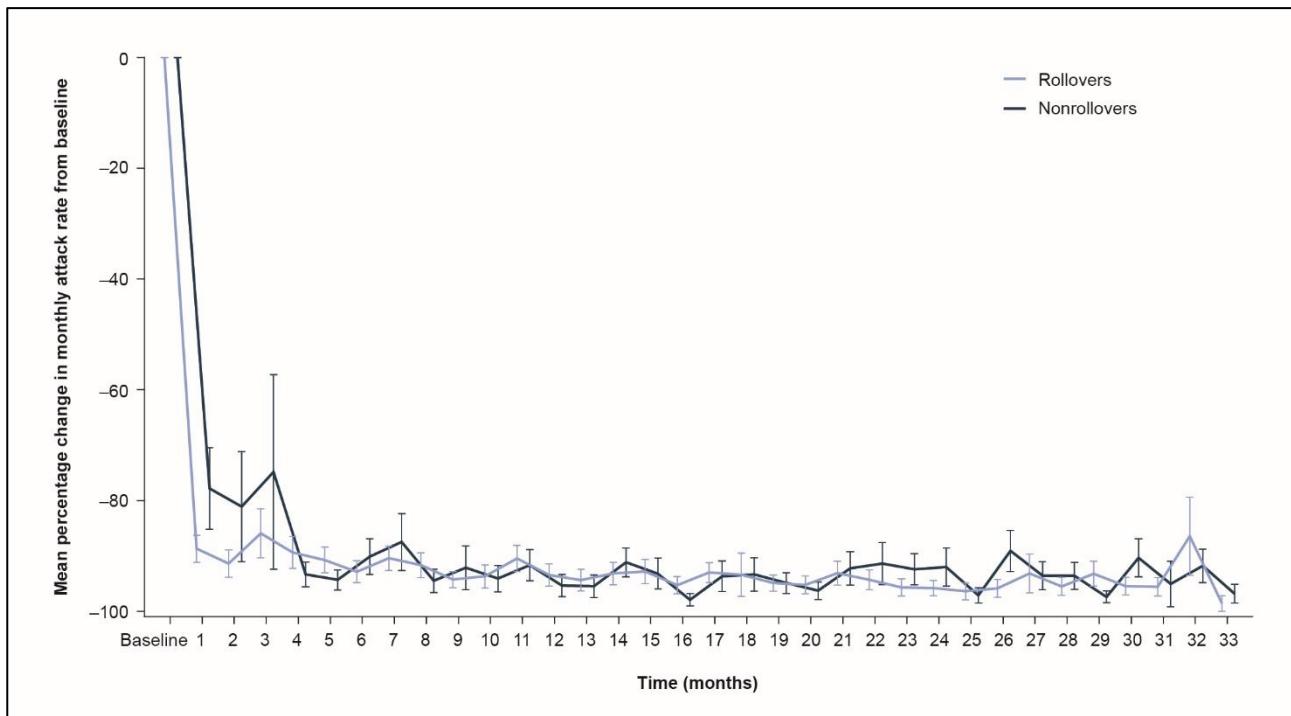
A taxa média de ataque por mês de 3,1 (desvio padrão = 2,7) na linha de base foi reduzida para 0,4 (desvio padrão = 0,9) no período de um mês após o início do tratamento (Figura 5). Entre todos os pacientes, 37,3% deles ficaram livres de ataques durante todo o período do estudo. A duração média do período livre de ataques foi de 14,8 meses (415,0 dias), sendo a duração máxima média do período livre de ataques de 19,4 meses (543,1 dias).

A mediana de tempo até o primeiro ataque foi de 35 (IC 95%: 26 a 45) dias para o grupo com placebo, 31 (IC 95%: 13 a 81) dias para o grupo com 150 mg a cada quatro semanas, 53 (IC 95%: 19 a 85) dias para o grupo com 300 mg a cada quatro semanas e 76 (IC 95%: 41 a 111) dias para o grupo com 300 mg a cada duas semanas (Figura 6).

Tabela 5. Resultados do estudo HELP-OLE.

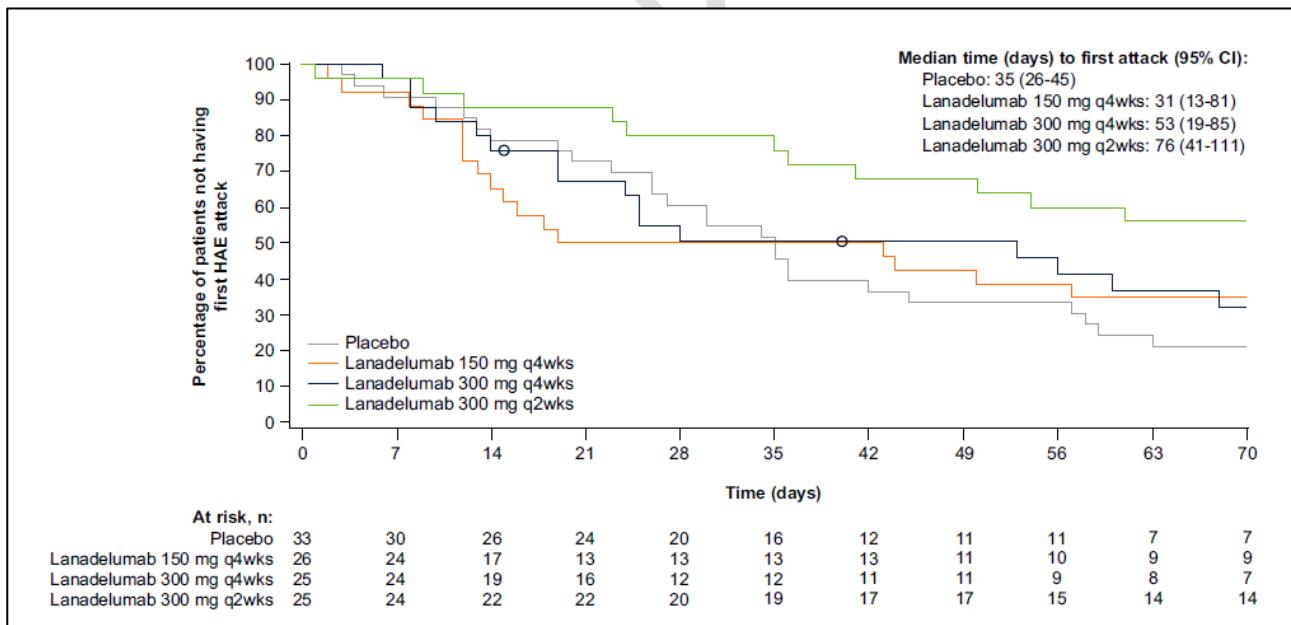
Desfecho	Grupos		
	<i>Rollover</i> (n=109)	<i>Non-rollover</i> (n=103)	Total (n=212)
Desfechos Primários			

Segurança			
Eventos adversos de qualquer grau - n (%)	105 (96,3)	102 (98,1)	206 (97,2)
Eventos adversos relacionados ao tratamento - n (%)	50 (45,9)	66 (64,1)	116 (54,7)
Tipos de Eventos adversos relacionados ao tratamento ($\geq 10\%$ do total dos pacientes) - n (%)	Dor no local da injeção [45 (41,3)]; infecção viral no trato respiratório superior [51 (46,8)]; infecção no trato respiratório superior [30 (27,5)]; dor de cabeça [29 (26,6)]	Dor no local da injeção [55 (53,4)]; infecção viral no trato respiratório superior [38 (36,9)]; infecção no trato respiratório superior [25 (24,3)]; dor de cabeça [23 (22,3)]	Dor no local da injeção [100 (47,2)]; infecção viral no trato respiratório superior [89 (42,0)]; infecção no trato respiratório superior [55 (25,9)]; dor de cabeça [52 (24,5)]
Eventos adversos graves relacionados ao tratamento - n (%)	16 (14,7)	22 (21,4)	38 (17,9)
Hospitalização devido Eventos adversos relacionados ao tratamento - n (%)	12 (11,0)	9 (8,7)	21 (9,9)
Descontinuação devido Eventos adversos relacionados ao tratamento - n (%)	1 (0,9)	5 (4,9)	6 (2,8)
Desfechos Secundários			
Gravidade máxima do ataque - n (%)			
Leve	9 (8,5)	9 (8,7)	18 (8,6)
Moderado	39 (36,8)	32 (31,1)	71 (34,0)
Grave	21 (19,8)	21 (20,4)	42 (20,1)
Número de ataques (n)	649	532	1181
Pacientes livre de ataques [n (%)]	37 (34,9)	41 (39,8)	78 (37,3)
Número de dias sem ataque/4 semanas mediana [média, desvio padrão, intervalo]	27,3 (1,6) (14,4-28,0)	27,4 (1,8) (15,1-28,0)	27,3 (1,7) (14,4-28,0)
Duração dos períodos sem ataque [média, desvio padrão, intervalo]	13,6 (11,4) (0,12-32,5)	16,1 (13,2) (0,15-34,2)	14,8 (12,4) (0,12-34,2)
Duração máxima do período livre de ataque [média, desvio padrão, intervalo]	18,0 (10,3) (0,5-32,5)	20,9 (11,9) (0,46-34,2)	19,4 (11,2) (0,46-34,2)



Fonte: Reproduzido de Banerji *et al.*, 2022 (26).

Figura 5. Mudança percentual média na taxa de ataque mensal em relação à da linha de base ao longo do tempo



Fonte: Reproduzido de Banerji *et al.*, 2022 (26).

Figura 6. Tempo até o primeiro ataque de AEH.

A qualidade de vida, avaliada com o instrumento AE-QoL, melhorou do dia 0 até o final do estudo (Tabela 6). Tanto o grupo *rollover* quanto *non-rollover* atingiram a diferença clinicamente importante mínima para a pontuação total do AE-QoL. A mudança média (desvio padrão) na pontuação total da linha de base foi de -10,2 (17,9) e -19,5 (21,3) para *rollover* e *non-rollover*, respectivamente. A maioria das melhorias nas pontuações AE-QoL que ocorreram durante o HELP-OLE foram observadas durante o período de acompanhamento inicial (do dia 0 ao dia 56) antes de atingirem o padrão de pontuação que foi geralmente mantido durante as visitas subsequentes.

Tabela 6. Resultados de qualidade de vida do estudo HELP-OLE

Desfecho	Grupos	
	Rollover (n=109)	Non-rollover (n=103)
Mudança na pontuação total AE-QoL [média (desvio padrão)]	-10,2 (17,9)	-19,5 (21,3)
Mudança na pontuação total AE-QoL para o grupo que usou placebo no estudo HELP [média (desvio padrão)]	-21,8 (18,0)	-
Mudança na pontuação total AE-QoL para o grupo que usou lanadelumabe 150 mg a cada 4 semanas no estudo HELP [média (desvio padrão)]	-4,9 (16,1)	-
Mudança na pontuação total AE-QoL para o grupo que usou lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas no estudo HELP [média (desvio padrão)]	-5,7 (10,2)	-
Mudança na pontuação total AE-QoL para o grupo que usou lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas no estudo HELP [média (desvio padrão)]	-2,7 (17,8)	-
Mudança nas pontuações do domínio AE-QoL - <u>Fadiga/Humor</u> [média (desvio padrão)]	-7,4 (23,8)	-11,6 (25,8)
Mudança nas pontuações do domínio AE-QoL - <u>Medo/Vergonha</u> [média (desvio padrão)]	-12,9 (19,2)	-22,22 (24,3)
Mudança nas pontuações do domínio AE-QoL - <u>Funcional</u> [média (desvio padrão)]	-11,1 (24,3)	-26,2 (27,7)
Mudança nas pontuações do domínio AE-QoL - <u>Nutrição</u> [média (desvio padrão)]	-7,22 (26,1)	-18,28 (24,4)

7.5 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza da evidência do demandante

O demandante realizou a avaliação do risco de viés com a ferramenta da Cochrane *Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 – RoB 2.0 (42), adequada para ensaio clínico randomizado HELP, sendo classificado como risco de viés global baixo. De acordo com a análise do demandante, à randomização foi adequada com um sistema *web* interativo, o sigilo de alocação foi mantido e os resultados reportados estavam presentes em protocolo pré-especificado (Quadro 8).

Para o estudo HELP-OLE, o demandante utilizou a ferramenta *Risk of bias in the results of non-randomized studies* (ROBINS-I) (43) adequada para estudos não randomizados, obtendo-se os resultados

apresentados no Quadro 7. De acordo com o demandante, o domínio associado ao viés de confundimento foi classificado como grave devido à ausência de controle de variáveis confundidoras e, por isso, o estudo ficou classificado como risco de viés grave.

O demandante realizou avaliação da certeza global do corpo da evidência com a ferramenta GRADE para o estudo HELP, na qual foi avaliado como certeza da evidência alta para os desfechos de eficácia e segurança. Foi destacada a grande magnitude de efeito obtidos para os desfechos razão de taxa média de crises, razão da taxa média de crises que requerem tratamento agudo, razão de taxa média de crises moderadas ou graves e qualidade de vida (Quadro 8).

Quadro 7. Avaliação da qualidade metodológica realizada pelo demandante.

Autor, ano	Tipo de estudo	Ferramenta utilizada	Risco de Viés	Principais limitações do estudo
Banerji et al., 2018 (24)	ECR	RoB 2.0	Baixo	Ensaio clínico randomizado, aberto, com características metodológicas adequadas e baixo risco de viés
Banerji et al., 2022 (26) - HELP OLE	Estudo de extensão	ROBINS-I	Grave	O domínio associado ao viés de confundimento foi classificado como grave, devido à ausência de controle de variáveis confundidoras

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; RoB 2.0: ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados. **Fonte:** Reproduzido do dossier do demandante (páginas 32 e 33).

Quadro 8. Classificação da certeza da evidência realizada pelo demandante.

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

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
I	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Lana 300 mg 2s -21,29 (IC95% -28,21 - -14,37)	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Avaliação da certeza da evidência									
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Impacto	Certeza	Importância
Tempo médio livre de crise em meses – dias									
I	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Lana 300 mg 2s 26,9 (DP 1,3) Lana 300 4s 27,3 (DP 1,3)	⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Crises que requerem tratamento agudo									
I	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Lana 300 mg 2s vs placebo 0,13 (IC 95%, 0,07-0,25) - p<0,001	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Segurança - Proporção (%) de descontinuação do medicamento devido a eventos adversos									
I	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Estudo HELP: 0% Lana 300 mg 2s vs 2.4% placebo	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança - Proporção (%) de eventos adversos graves									
I	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Estudo HELP 3,7% Lana 300 mg 2s vs 0% placebo	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante (páginas 34 a 36).

7.6 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza da evidência do parecerista

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelos pareceristas foram utilizadas as mesmas ferramentas, RoB 2.0 para avaliação do risco de viés do ensaio clínico HELP e o ROBINS-I para avaliação do estudo de extensão observacional HELP OLE.

O risco de viés do estudo HELP foi avaliado como baixo, de acordo com as justificativas do Quadro 9 e Figura 7. Já o risco de viés global do estudo HELP-OLE foi classificado como grave, devido ao domínio sobre viés devido ao confundimento, pelo fato de que a informação sobre a taxa de ataques não foi verificada pelo investigador no caso do grupo *non-rollover*. O risco foi classificado como moderado no viés de seleção dos participantes do estudo, devido ao fato de que o histórico da taxa de ataque na linha de base para o grupo *non-rollover* ter sido auto reportada, diferentemente dos pacientes *rollover* que vieram do estudo HELP e tiveram esse desfecho avaliado e confirmado pelo investigador (Quadro 10).

Quadro 9. Risco de viés dos estudos incluídos na análise dos pareceristas.

Estudo	HELP
Geração da sequência de alocação	Baixo risco Citação: "This was a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial."; "... in a double-blind fashion via an Interactive Web-based Randomization System (IWRS). Subjects" Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e adequado.
Sigilo de alocação	Baixo risco Citação: "The appearance of the placebo will be indistinguishable from DX-2390 (lanadelumab)"; "Subjects, caregivers for subjects under 18 years of age, Investigators and site personnel will be blinded to the treatment administered until the study is complete". Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e adequado.

Mascaramento (participantes/ equipe) (desfecho: ataques)	Baixo risco Justificativa: Estudo duplo-cego. Pacientes, cuidadores de pacientes com menos de 18 anos, investigadores, funcionários do centro e o patrocinador eram cegados para o tratamento até a conclusão do estudo.
Mascaramento (participantes/ equipe) (desfechos: reações adversas e qualidade de vida)	Baixo risco Justificativa: Estudo duplo-cego. Pacientes, cuidadores de pacientes com menos de 18 anos, investigadores, funcionários do centro e o patrocinador eram cegos para o tratamento até a conclusão do estudo.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos) (desfecho: ataques)	Baixo risco <i>Citação: "An independent data and safety monitoring board provided oversight, including review and assessment of unblinded study data."</i> Justificativa: Não está claro no artigo se os avaliadores dos desfechos foram cegados. Entretanto, considerou-se um baixo risco de viés pois a quantificação dos ataques era feito pelo investigador que estava cegado.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos) (desfechos: reações adversas e qualidade de vida)	Baixo risco <i>Citação: "An independent data and safety monitoring board provided oversight, including review and assessment of unblinded study data."</i> Justificativa: Não está claro no artigo se os avaliadores dos desfechos foram cegados. Entretanto, considerou-se um baixo risco de viés pois a quantificação das reações era feita pelo investigador e a qualidade de vida foi avaliada por questionário auto preenchido pelo paciente, e ambos paciente e investigador estavam cegados.
Dados incompletos dos desfechos (desfechos: ataques, eventos adversos e qualidade de vida)	Baixo risco Justificativa: Não houve perdas significativas, somente um participante do grupo com dose de 150 mg
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco Justificativa do baixo risco: Os desfechos planejados em protocolo estão publicados ou com coleta de dados em andamento.
Outros vieses	Alguma Preocupação Justificativa: somente para o desfecho de qualidade de vida há algumas preocupações em relação ao questionário AE-QoL era autoaplicável, podendo haver algum problema na interpretação da pergunta.
GLOBAL	Risco: Baixo Justificativa: O risco global do estudo HELP foi classificado como baixo risco, de acordo com as justificativas acima.



Figura 7. Classificação do risco de viés com a ferramenta RoB 2.0.

Quadro 10. Risco de viés com a ferramenta ROBINS-I dos estudos incluídos na análise dos pareceristas.

Estudo	HELP OLE
Viés devido ao Confundimento	<p>Risco Grave</p> <p>Citação: “baseline attack rate measurements for no rollover patients may be underestimated, given that some patients received concomitant sites long-term prophylaxis (LTP) prior to enrolling in the study.” & “baseline data were not available for non-rollover patients for select efficacy outcomes, such as HAE attack rate for attacks requiring acute treatment and for high-morbidity attacks, limiting the conclusions that can be drawn for those measures in the non-rollover group”.</p> <p>Justificativa: Não há informação sobre controle de confusão na linha de base. Os dados de linha de base não estavam disponíveis para pacientes non-rollover para resultados de eficácia selecionados como taxa de ataque HAE para ataques que requerem tratamento agudo e para ataques de alta morbidade. Assim, não é possível comparar os resultados dos dois grupos.</p>
Viés na seleção dos participantes do estudo	<p>Risco Moderado</p> <p>Citação: “rollover patients with a shorter time to first attack completed the dose-and- wait period more quickly and were able to progress to the regular dosing stage earlier than those with a longer time to first attack. As such, the follow-up period differs for rollover patients, resulting in a potential selection bias for patients with an extended study experience.”</p> <p>Justificativa: Devido à espera dos pacientes rollover para iniciar a intervenção (somente após o primeiro ataque) existe diferença do tempo de seguimento em relação ao grupo de non-rollover. Além disso, o histórico da taxa de ataque na linha de base para o grupo non-rollover foi auto reportada, diferentemente dos pacientes rollover que vieram do estudo HELP e tiveram esse desfecho avaliado pelo investigador.</p>
Viés na classificação das intervenções	<p>Risco Baixo</p> <p>Justificativa: As informações usadas para definir os grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção e estão bem descritas nos métodos.</p>
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	<p>Risco Baixo</p> <p>Justificativa: Não houve desvio das intervenções pretendidas.</p>
Viés devido à falta de dados	<p>Risco Baixo</p> <p>Citação: “The majority of patients (92.5%) completed ≥12 months in the study; 81.6% completed ≥30 months.”</p> <p>Justificativa: A maioria dos pacientes completou o estudo e tem resultados disponíveis.</p>
Viés na mensuração dos resultados	<p>Risco Grave</p>

	Justificativa: O desfecho de ataque era confirmado pelo investigador logo, como esse estudo não tinha mascaramento, pode haver uma alta probabilidade de viés de mensuração.
Viés na seleção do resultado relatado	Risco Baixo Justificativa: Os desfechos planejados em protocolo foram relatados.
VIÉS GLOBAL	Risco Grave Justificativa: O estudo é considerado com risco grave de viés em pelo menos um domínio, mas não possui risco crítico de viés em qualquer domínio.

A avaliação da certeza global do corpo da evidência foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE (44) e foi classificada como moderada (Quadro 11) para os desfechos de eficácia e segurança devido ao rebaixamento no domínio de evidência indireta, pois que a população elegível no estudo HELP diverge da população alvo da demanda. O demandante, por sua vez, não penalizou por evidência indireta e concluiu que a certeza da evidência seria alta.

Quadro 11. Avaliação da certeza global da evidência de acordo com o sistema GRADE.

Lanadelumabe versus Placebo para pacientes com angioedema hereditário (AEH) com 12 anos ou mais

Paciente ou população: pacientes com AEH com 12 anos ou mais.

Intervenção: Lanadelumabe

Comparação: Placebo

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Lanadelumabe	Placebo	Absoluto (95% CI)		
Número de ataques a cada 28 dias (dia 0 a 182) - Lanadelumabe 150 mg a cada 4 semanas											
1 Estudo HELP (24)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	28	41	Média 0,48 (0,31 - 0,73)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Número de ataques a cada 28 dias (dia 0 a 182) - Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas											
1 (24) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	29	41	Média 0,53 (0,36 - 0,77)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Número de ataques a cada 28 dias (dia 0 a 182) - Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas											
1 (24) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	27	41	Média 0,26 (0,14 - 0,46)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Evento adverso de qualquer grau - Lanadelumabe 150 mg a cada 4 semanas											
1 (24) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	25/28 (89,3%)	31/41 (75,6%)	NA	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Evento adverso de qualquer grau - Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas											

1 (24) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	25/29 (86,2%)	31/41 (75,6%)	NA	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eventos adversos de qualquer grau - Lanadelumabe 300 a cada 2 semanas											
1 (24) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	26/27 (96,3%)	31/41 (75,6%)	NA	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eventos Adversos de qualquer grau mais frequentes no estudo											
1 (24) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	- Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas: injeção no local: 9 (31,0%); infecção no trato respiratório superior: 7 (24,1%); dor de cabeça: 5 (17,2%)- Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas: injeção no local: 14 (51,9%); infecção no trato respiratório superior: 10 (37,0%); dor de cabeça: 9 (33,3%)- Placebo: injeção no local: 12 (29,3%); infecção no trato respiratório superior: 11 (26,8%); dor de cabeça: 8 (19,5%)			⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Proporções de pacientes que alcançaram uma melhora clinicamente significativa na pontuação total de AE-QoL (6 pontos) - Lanadelumabe 150 mg a cada 4 semanas											
1 (24) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	28	41	65 % (44 a 83)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Proporções de pacientes que alcançaram uma melhora clinicamente significativa na pontuação total de AE-QoL (6 pontos) - Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas											
1 (24) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	29	41	63 % (42 a 81)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Proporções de pacientes que alcançaram uma melhora clinicamente significativa na pontuação total de AE-QoL (6 pontos) - Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas											
1 (24) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	27	41	81% (61 a 93)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Explicações:

^aPopulação do estudo diverge daquela estabelecida na pergunta de pesquisa.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Relatório preliminar

8 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

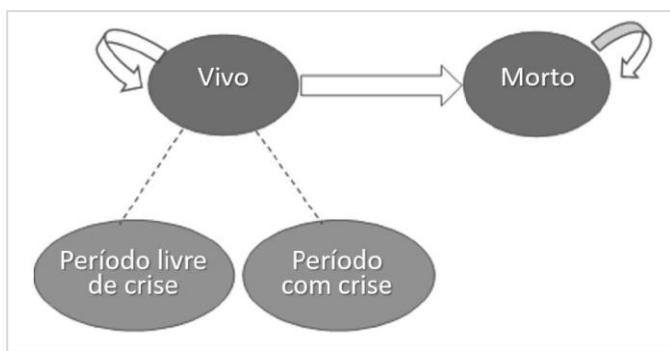
8.1 Avaliação econômica

O demandante elaborou um modelo econômico para avaliar a custo-utilidade do lanadelumabe para profilaxia de crises de angioedema hereditário (AEH) tipo I e II em pacientes com idade a partir de 12 anos e que apresentam três ou mais crises por mês apesar de profilaxia com o medicamento danazol. A análise considerou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de tempo de vida. As principais características da análise são resumidas no Quadro 12.

Quadro 12. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Característica	Demandante	Comentário
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Intervenção e comparadores	Intervenção: Lanadelumabe Comparador: Melhor cuidado de suporte.	Adequado. Atualmente no SUS o medicamento danazol é recomendado para profilaxia de longo prazo de crises de AEH. Não há outros medicamentos disponíveis para profilaxia no caso de falta de resposta ao danazol.
População	Pacientes com angioedema hereditário tipo I/II com idade a partir de 12 anos e que apresentam três ou mais crises por mês apesar de profilaxia com o medicamento danazol.	Adequado
Desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Número de anos sem crise Número de crises evitadas	Adequado. Cabe ressaltar, no entanto, que o desfecho preconizado pelo Ministério da Saúde para fins de incorporação de tecnologias é o QALY
Horizonte temporal	Tempo de vida	Adequado
Taxa de desconto	Taxa de 5% aplicada a custos e benefícios	Adequado
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
Medida de eficácia	Taxa de crises de AEH	Adequado. Cabe ressaltar, no entanto, que a fonte dos dados de eficácia utilizada pelo demandante apresenta limitações como será discutido a seguir.
Custos	Foram considerados os custos diretos médicos relacionados aos tratamentos farmacológicos, manejo de eventos adversos e seguimento dos pacientes. Os recursos necessários foram definidos de acordo com a literatura e opinião de especialistas.	Adequado
Tipo de modelo	Modelo de Markov com dois estados de saúde “vivo”, “morto”.	Adequado
Análise de sensibilidade	Realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado

A análise de custo-utilidade conduzida pelo demandante baseou-se em um modelo de Markov simples para estimar os custos e QALYs resultantes do uso do lanadelumab para a indicação proposta. O modelo tem dois estados de saúde, “vivo” e “morto”, e a cada ciclo no estado “vivo”, os pacientes podem experimentar crises de AEH. A Figura 8 apresenta a estrutura do modelo.



Fonte: Reproduzido do dossier do demandante.

Figura 8. Estrutura do modelo apresentado pelo demandante.

A descrição dos parâmetros empregados no modelo do demandante bem como seus resultados e avaliação crítica serão apresentadas a seguir.

8.1.1 Parâmetros empregados no modelo

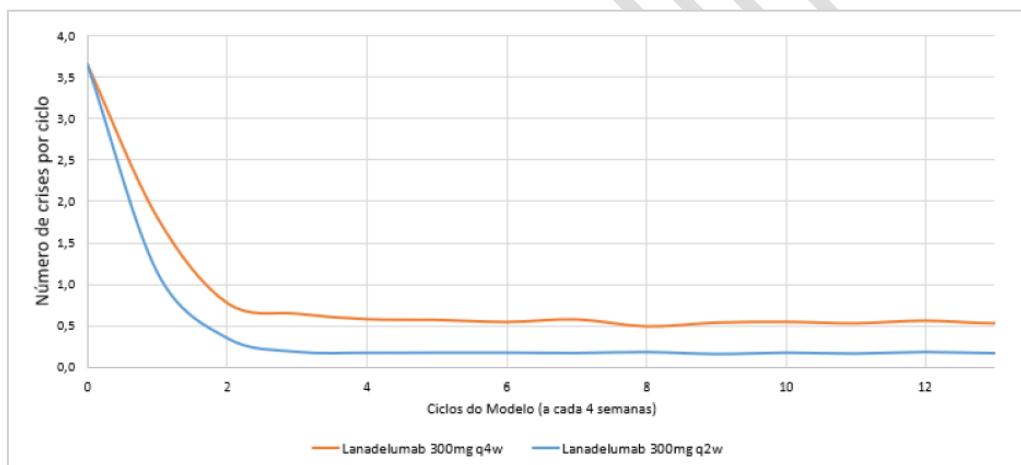
A seguir serão apresentados os parâmetros empregados no modelo. Um quadro resumo pode ser encontrado no Anexo 3.

8.1.1.1 Eficácia do tratamento

A eficácia do tratamento foi expressa como o número de crises de AEH ocorridas a cada ciclo do modelo econômico. Para tal, foi elaborado um modelo de regressão de Poisson que estimou a taxa média de ataques a cada 28 dias a partir dos dados individuais obtidos no estudo HELP e sua extensão HELP-OLE (24,26). Como preditores da taxa de crises foram incluídas no modelo as covariáveis número de ataques no ciclo anterior e o número de ataques na linha de base. A regressão completa, incluindo ambas as covariáveis, foi então aplicada independentemente aos dados de cada braço de tratamento do estudo HELP, e as estimativas dos coeficientes para o risco de ataque na linha de base e a taxa de ataque no ciclo anterior de 28 dias resultantes foram usadas para estimar o número de ataques para pacientes em cada tratamento em cada ciclo do modelo.

Como não há dados observados no estudo HELP além do ciclo 7, uma abordagem de simulação foi usada para estimar a taxa de ataque nos 28 dias anteriores para pacientes individuais a partir do ciclo 8 em diante. Isso foi feito ajustando-se uma distribuição de Poisson à taxa média de ataque prevista no ciclo 7 e, em seguida, amostrando aleatoriamente esta distribuição para gerar um número previsto de ataques para cada indivíduo. Esses valores simulados foram então aplicados aos coeficientes de regressão do modelo de regressão para prever as taxas de ataque individuais no ciclo 8 a partir das quais foi calculada a taxa média de ataques no ciclo 8 do modelo econômico. Esse processo foi então repetido ao longo do horizonte temporal a fim de extrapolar os dados do estudo HELP para todos os ciclos do modelo.

Os modelos de Poisson e as extrações foram empregados independentemente para cada um dos braços comparadores de interesse, ou seja, lanadelumabe (300 mg a cada duas semanas - Q2W e 300 mg a cada 4 semanas – Q4W) e braço placebo. A Figura 9 apresenta a taxa de crise ao longo do primeiro ano para os dois regimes de lanadelumabe (a curva do placebo não foi apresentada).



Fonte: Reproduzido do dossier do demandante.

Figura 9. Extrapolação das taxas de crises ao longo do horizonte temporal.

Como pode ser observado na Figura 9, o modelo de Poisson captura a queda da taxa de ataques nos primeiros 2 a 3 ciclos nos grupos tratados com lanadelumabe, seguida de uma estabilização durante os três ciclos seguintes. O demandante assumiu como pressuposto que esta taxa se manteria constante durante todo o restante do horizonte temporal da análise.

A proporção de crises de acordo com a gravidade foi baseada no estudo HELP (24) de acordo com o tratamento recebido (Quadro 13). Já a duração média das crises foi obtida a partir de um estudo brasileiro (45). De acordo com este estudo, os episódios de crise durariam de três a cinco dias em 59,8% dos casos, de forma que se estimou que a duração das crises de pacientes em profilaxia seria de quatro dias. Para pacientes que não estão em tratamento profilático, adotou-se o pressuposto que as crises durariam cinco dias. Este

pressuposto foi com base em um estudo italiano que observou que pacientes submetidos a profilaxia apresentavam tempo de crises menores em comparação àqueles sem uso de profilaxia (46).

Quadro 13. Distribuição percentual das crises de AEH de acordo com gravidade e braço do estudo

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

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante.

Mortalidade

A taxa de mortalidade empregada no modelo foi estimada a partir da mortalidade geral da população brasileira conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sobre esta mortalidade foi aplicado um fator de ajuste relativo ao risco de mortalidade por crises laríngeas, que segundo um estudo alemão seria igual a 0,0094% ao mês (47). O demandante informa ainda que o risco no braço lanadelumabe seria menor (0,0017%) considerando-se as razões de taxa para ocorrência de ataque em relação ao placebo reportadas pelo HELP. No entanto, o demandante não foi claro sobre como este ajuste foi feito.

8.1.1.2 Custos

Profilaxia com lanadelumabe

O preço proposto pelo demandante para o lanadelumabe na apresentação 300 mg seringa preenchida é de R\$ 22.436,22 condicionado à isenção de impostos na modalidade de importação direta. Existem duas posologias recomendadas para a profilaxia que são 300 mg por via subcutânea a cada 14 dias (Q2W) ou 300 mg a cada 28 dias (Q4W), usada quando se atinge estabilidade no número de crises. Para estimar o custo da profilaxia, o demandante considerou que nos 12 primeiros meses 50% dos pacientes usariam a dose Q2W e 50% Q4W e, após os 12 primeiros meses, estes percentuais seriam de 13% e 87%, respectivamente, percentuais estimados a partir do estudo HELP (24).

Ainda baseando-se no estudo HELP (24), o demandante considerou que um percentual crescente de pacientes descontinuaria o tratamento variando de 1% no primeiro mês a sétimo mês. A partir do oitavo mês nenhum paciente descontinua o tratamento.

Considerou-se ainda um custo de administração do medicamento de acordo com o procedimento código 03.01.10.001-2 do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS no valor de R\$ 0,63 multiplicado pelo valor de 2,8.

Tratamento das crises

Para o tratamento das crises de AEH considerou-se que metade dos pacientes seriam tratados com o medicamento icatibanto e metade com o inibidor de C1 esterase ambos disponíveis no SUS para esta indicação. Os custos foram estimados considerando-se os preços propostos nos respectivos Relatórios de Recomendação (48,48) e a posologia em bula. Além dos medicamentos, foi considerado o uso de outros recursos como atendimento médico, internação em enfermaria e UTI e procedimentos de acordo com a gravidade das crises.

Custos de manejo de eventos adversos

Apesar do demandante ter incluído no modelo custos relacionados ao manejo de eventos adversos, estes são irrelevantes para a análise, dada a sua baixa incidência e custos associados. Foi considerado que 1,09% dos pacientes tratados com lanadelumabe Q4W apresentariam aumento de enzimas hepáticas conforme resultados do estudo HELP. Assumiu-se o custo de uma consulta médica segundo o SIGTAP de código 03.01.01.007-2 (consulta médica em atenção especializada), com valor de R\$ 10,00 ajustado pelo fator de correção (R\$ 28,00).

8.1.1.3 Utilidades

Não foi identificada diferença significativa na qualidade de vida medida com o instrumento EQ-5D-5L entre os braços lanadelumabe e placebo no estudo HELP (25). Os proponentes justificaram a ausência de efeito pelo fato de que o instrumento não foi aplicado em momento oportuno para capturar utilidades durante um ataque da doença. Por isso, optaram por utilizar dados publicados na literatura.

Uma revisão rápida da literatura foi realizada para identificar os valores de utilidade do modelo. Foi selecionado um estudo retrospectivo de registro de pacientes suecos com AEH a partir de dados do censo Sweha-Reg (9). De acordo com este estudo, a utilidade basal de pacientes com AEH seria de 0,825. Durante crises leves, este valor se reduziria para 0,755, em crises moderadas para 0,456 e crises graves 0,339. Estes valores foram empregados no modelo de forma proporcional de acordo com os percentuais de ocorrência de cada tipo de crise e do tempo de duração das crises. Não foram realizados ajustes para as normas brasileiras.

8.1.2 Resultados

De acordo com o modelo, a profilaxia com lanadelumabe apresenta maior custo e é mais eficaz em evitar crises de AEH, levando a uma redução de 1.197 crises no horizonte temporal da análise, comparativamente a não realizar profilaxia. O custo incremental estimado é de R\$ 3.171.559 para um total de 3,05 QALYs ganhos, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a R\$ 1.040.253/QALY. Os resultados são apresentados na Tabela 7.

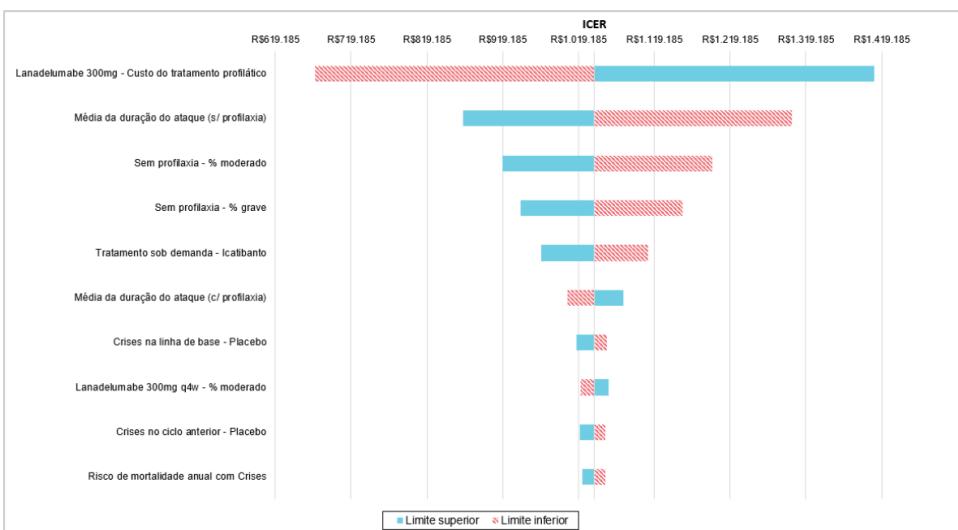
O demandante também apresentou o RCEI por crise evitada (R\$ 2.605) e por ano sem crise (R\$ 159.647), porém estes resultados não podem ser interpretados sob ótica do limiar de custo-efetividade o que limita sua relevância para a tomada de decisão. Além disso, o desfecho recomendado pelo Ministério da Saúde para uso em avaliações econômicas é o QALY (49).

Tabela 7. Resultados da análise de custo-utilidade do demandante.

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

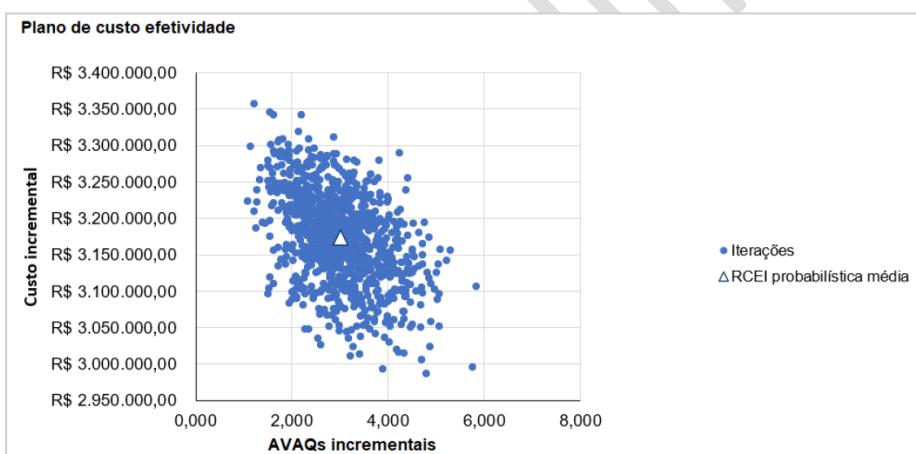
Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante.

Na análise de sensibilidade univariada os parâmetros que mais influenciaram os resultados foram os custos de aquisição de lanadelumabe e a duração de crises de pacientes sem profilaxia (Figura 10). Na análise de sensibilidade probabilística, 100% das simulações recaíram no primeiro quadrante (maior custo e maior efetividade) e todas acima do limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00 (Figura 11).



Fonte: Reproduzido do dossier do demandante.

Figura 10. Análise de sensibilidade determinística univariada



Fonte: Reproduzido do dossier do demandante.

Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística.

O demandante apresentou ainda uma análise de cenário em que empregou no modelo o número médio de crises por mês observado no estudo HELP (24) o que resultou em um RCEI igual a R\$ 736.698/QALY. Porém esta análise foi considerada inadequada pois não reflete a história natural da doença no horizonte temporal do estudo. Além disso, não foi informada a referência para o número de crises do comparador sem profilaxia que foi assumida como igual a três crises ao mês, enquanto no estudo HELP a média de crises do braço placebo foi igual a 1,97 crises ao mês.

8.1.3 Análise crítica do modelo econômico apresentado pelo demandante

O demandante apresentou um modelo de coorte simples para estimar os custos e QALYs do lanadelumabe no tratamento profilático de crises de AEH em pacientes que não respondem ou são intolerantes ao tratamento profilático com danazol e que apresentam pelo menos três crises de AEH por mês em um horizonte temporal *life time*. Como atualmente no SUS não existe opção terapêutica ao danazol, o comparador escolhido foi o melhor cuidado padrão.

A análise do demandante é adequada, porém apresenta algumas limitações. Uma delas diz respeito à evidência indireta sobre a eficácia do medicamento, já que a população alvo da demanda difere da população elegível do estudo HELP (24). Existe incerteza quanto à eficácia da profilaxia a longo prazo, já que ainda não há evidências a esse respeito disponíveis. Há também incerteza quanto ao percentual de pacientes que poderão ter a dose de lanadelumabe reduzida ao longo do tempo, o que pode impactar significativamente o custo do tratamento no horizonte temporal. Ressalta-se, no entanto que, a despeito destas limitações, a RCEI estimada pelo demandante é de cerca de R\$ 1,04 milhão por QALY adicional, valor muito superior ao limiar de custo-efetividade, e que para torná-lo custo-efetivo seria necessária a redução do preço da tecnologia.

8.2 Análise de impacto orçamentário

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário sobre a incorporação do lanadelumabe para tratamento profilático de crises de AEH em pacientes com 12 anos ou mais refratários à profilaxia com danazol e que apresentem três ou mais crises por mês. O comparador adotado foi o melhor cuidado padrão e o horizonte temporal foi de cinco anos. A seguir serão apresentadas as principais características e resultados da análise.

8.2.1 População elegível

A estimativa da população elegível foi realizada pelo método da demanda aferida a partir do número de pacientes em uso de danazol de acordo com dados do DATASUS. O número de pacientes em tratamento por ano foi estimada por interpolação linear a partir da série histórica de pacientes tratados entre os anos de 2011 e 2021. Do total de pacientes em tratamento com danazol a cada ano, considerou-se que 31,4% apresentariam falha ao tratamento com danazol (50), dos quais 51,5% apresentariam três ou mais crises ao mês segundo os dados do estudo HELP (24). Com isso, estima-se que existiriam 70 pacientes elegíveis em 2024, 71 em 2025, 72 em 2026, 72 em 2027 e 73 em 2028.

8.2.2 Participação no mercado

A participação no mercado estimada no cenário base e cenários alternativos é apresentada na Tabela 8.

Tabela 8. Participação de mercado estimada pelo demandante.

Cenários	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário base	50%	60%	70%	80%	90%
Cenário difusão lenta	30%	40%	50%	60%	70%
Cenário difusão rápida	55%	67,5%	80%	92,5%	100%

8.2.3 Eficácia

A análise considerou parâmetros clínicos relacionados às taxas de ocorrência de crises de AEH. No caso base foram consideradas as taxas estimadas com a regressão de Poisson conforme descrito no modelo econômico.

8.2.4 Custos

De acordo com o demandante, os custos empregados na análise foram os mesmos da análise de custo-utilidade e basearam-se nos mesmos pressupostos conforme apresentado na seção 8.1.1.2 deste Relatório e no Anexo 3.

8.2.5 Resultados

A análise de impacto orçamentário no cenário base resultou em um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 9,1 milhões no primeiro ano de incorporação, chegando a R\$ 13,5 milhões no quinto ano. O impacto orçamentário incremental total estimado foi de R\$ 55.252.543 em cinco anos. Os resultados da análise do caso base são apresentados na Tabela 9. Considerando-se um taxa de difusão lenta, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos seria de R\$ 39,7 milhões enquanto com a taxa de difusão rápida seria de R\$ 62,6 milhões.

Tabela 9. Resultado da análise de impacto orçamentário – Caso base (em R\$).

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Sem lanadelumabe	12.294.042	12.469.671	12.645.301	12.645.301	12.820.930	62.875.245
Com lanadelumabe	22.505.286	21.577.309	23.009.449	24.655.927	26.379.816	118.127.787
Incremental	10.211.244	9.107.638	10.364.148	12.010.626	13.558.886	55.252.542

Análise de cenários

O demandante apresentou quatro análises de cenário conforme descrito a seguir.

Cenário alternativo 1:

Neste cenário, a população elegível foi estimada por demanda epidemiológica. A prevalência de AEH na população geral foi estimada em 1,5 a cada 100.000 habitantes (11) e aplicada sobre a projeção populacional com idade a partir de 12 anos segundo o IBGE. Considerou-se que cerca de 48,1% dos pacientes com AEH realizam profilaxia (51) e que destes 31,4% apresentariam falha ao tratamento com danazol (50). Destes pacientes, considerou-se que 51,5% apresentam três ou mais crises, estimativa com base no estudo HELP (24). O demandante também excluiu os pacientes cobertos pela ANS (26,15%). Não foi possível verificar este dado a partir da referência informada pelo demandante. O demandante não explicitou qual a fonte dos parâmetros clínicos empregados, porém supõe-se que seja a mesma do caso base.

Cenário alternativo 2:

Neste cenário, os parâmetros clínicos sobre a taxa de ataques mensal foram obtido diretamente dos resultados de 26 semanas do estudo HELP (24). O demandante não explicitou qual o método empregado para estimar a população elegível, porém supõe-se que seja o mesmo do caso base.

Cenário alternativo 3:

Neste cenário, os parâmetros clínicos sobre a taxa de ataques mensal foram obtidos a partir do estudo observacional ENABLE (40), apresentado em evento científico. O demandante não explicitou qual o método empregado para estimar a população elegível, porém supõe-se que seja o mesmo do caso base.

Cenário alternativo 4:

Neste cenário, os parâmetros clínicos sobre a taxa de ataques mensal foi obtida diretamente dos resultados de 26 semanas do estudo HELP (24) para o lanadelumabe. Para os pacientes sem profilaxia assumiu-se que ocorriam três crises de AEH ao mês. O demandante não apresentou a referência para este dado. O

demandante não explicitou qual o método empregado para estimar a população elegível, porém supõe-se que seja o mesmo do caso base.

O Cenário alternativo 1 que estimou a população elegível pelo método epidemiológico foi o que resultou em maior impacto orçamentário incremental total em cinco anos (R\$ 122,40 milhões), seguido do Cenário 2 (R\$ 62,48 milhões) e Cenário 4 (R\$ 44,58 milhões). O cenário com menor impacto orçamentário Incremental total em cinco anos foi o Cenário 3 (R\$ 22,54 milhões).

8.2.6 Avaliação crítica

No caso base da análise apresentada pelo demandante, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos foi cerca de R\$ 55,2 milhões. É possível que este valor esteja subestimado, dado que o método de demanda aferida partiu do número de pacientes com AEH em tratamento com danazol obtidos a partir das bases de dados do SUS. Como a população alvo da demanda são pacientes refratários ou que não toleram a profilaxia com danazol, seria razoável supor que uma parcela destes pacientes não utilizaria o danazol e, portanto, não estariam incluídos na população estimada a partir dos dados do SUS. Esta suposição é corroborada pelo Cenário alternativo 1 em que a população elegível foi estimada pelo método epidemiológico, e cujo impacto orçamentário incremental total em cinco anos foi estimado em cerca de R\$ 122 milhões. Cabe observar que os resultados do Cenário alternativo 1, por sua vez, podem também estar subestimados, já que foi excluída desta população pacientes que estariam sendo atendidos na saúde suplementar. De forma geral, excluir pacientes que recebem tratamento na saúde suplementar pode trazer incerteza às análises visto que não é possível prever se haverá migração destes pacientes para o sistema público no caso de incorporação da tecnologia. Quanto às estimativas de custo, como estas foram realizadas a partir do modelo econômico, as mesmas limitações discutidas anteriormente também se aplicam à análise de impacto orçamentário, a saber evidência indireta e percentual de pacientes que seriam elegíveis à redução da dose do lanadelumabe.

9 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Canada's Drug Agency (CDA-AMC): recomenda o uso de lanadelumabe para pacientes com 12 anos ou mais que apresentam até três crises por mês, condicionado à redução do preço do medicamento (52).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE): recomenda o uso do lanadelumabe para pacientes com 12 anos ou mais, que apresentem duas ou mais crises semanais clinicamente significativas durante oito semanas, apesar da terapia profilática oral. A menor frequência de dose (lanadelumabe a cada quatro

semanas) deve ser utilizada quando houver estabilidade do paciente, especialmente em pacientes com baixo peso(53).

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS): recomenda o uso de lanadelumabe para pacientes a partir de 12 anos de idade que tenham apresentado pelo menos 12 crises em um período em seis meses sem tratamento profilático prévio (54).

Scottish Medicines Consortium (SMC): recomenda o uso de lanadelumabe para pacientes com 12 anos ou mais, que apresentem pelo menos uma crise a cada quatro semanas. A menor frequência de dose (lanadelumabe a cada quatro semanas) deve ser utilizada quando houver estabilidade do paciente, especialmente em pacientes com baixo peso (55).

Haute Autorité de santé (HAS): emitiu parecer favorável ao reembolso do lanadelumabe para tratamento profilático de pacientes com 12 anos ou mais que apresentam crises graves e recorrentes e que sejam intolerantes ou não respondam à profilaxia de primeira linha por pelo menos seis meses (56). Em 2024, a HAS emitiu parecer favorável ao reembolso do lanadelumabe para profilaxia de rotina de crises de AEH recorrentes em pacientes com idade entre dois e 12 anos (57).

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para a profilaxia de longo prazo de AEH. A busca foi realizada no dia 18 de outubro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) *ClinicalTrials: Angioedemas, Hereditary | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies* (58).
- (ii) *Cortellis: Current Development Status (Indication (Hereditary angioedema) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)* (59).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA) (60 - 62). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) e CDA (*Canada's Drug Agency*).

Foram desconsideradas tecnologias contantes no PCDT vigente, recentemente incorporadas ao SUS (icatibanto) ou avaliadas pela Conitec (inibidor da C1 esterase derivado de plasma para uso subcutâneo) (14,16,63-65).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas as seis tecnologias potenciais para a profilaxia de longo prazo de AEH (Quadro 14):

Quadro 14. Medicamentos potenciais para a profilaxia de longo prazo de AEH.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Berotralstate	Inibição da calicreína plasmática	Oral	Fase 3	Anvisa (2024), FDA (2020) e EMA (2021)	NICE: favorável CDA: favorável
Garadacimabe (CSL-312)	Bloqueio do Fator XIIa, redução de extravasamento e edema	SC	Fase 3	-	-
Donidalorsen	Inibição da pré-calicreína	SC	Fase 3	-	NICE: favorável
NTLA-2002	Terapia gênica anti-calicreína B1	EV	Fase 3	-	-
Navenibart (STAR-0215)	Inibição da calicreína plasmática de ação prolongada	SC	Fase 2	-	-
Deucricitibanto	Antagonista do receptor B2 de bradicinina	Oral	Fase 2	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 23/10/2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; SC - subcutânea; EV – endovenosa; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; NICE - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency

Berotralstate é um inibidor de calicreína plasmática de segunda geração registrado na Anvisa (2024), FDA (ano de 2020), EMA (2021), para maiores de 12 anos de idade, exceto gestantes, com AEH. O mecanismo de ação consiste em inibir a calicreína, assim o quininogênio não é clivado e não há liberação de bradicinina, esta responsável pela vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular que ocasionam o angioedema. Há estudos de fase 3 (NCT05453968, NCT04933721), sendo um de extensão, ativos, avaliando o uso do medicamento para fins de profilaxia oral de longo prazo, que recrutaram participantes maiores de dois anos de idade e de 12kg de peso corporal, e estão previstos para finalização a partir de 2026 (66-69). O NICE faz recomendação de uso do medicamento por maiores de 12 anos que têm mais de dois ataques por mês, desde que haja acordo comercial com o fabricante; e recomenda também a suspensão do tratamento caso não haja

redução dos ataques após 3 meses de uso do produto (70). A CDA recomenda a tecnologia se houver redução de preço (71).

Garadacimabe (CSL-312) é um anticorpo monoclonal anti-FXIIa em fase 3 de desenvolvimento, proposto para a profilaxia do AEH por meio de administrações subcutâneas. Espera-se que o Fator XII ativado seja bloqueado e haja diminuição da produção de outras substâncias da cascata que causam o extravasamento e o edema (62). Ensaios de fase 3 estão em andamento (NCT04739059, NCT05819775), um deles de extensão, com previsão de conclusão a partir do ano de 2025, envolvendo pessoas a partir de 2 anos de idade. Outros dois estudos foram concluídos (NCT04656418, NCT03712228) e os resultados divulgados em 2022 e 2023 (58, 59). Garadacimabe está em fase pré-registro na EMA, FDA e *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) do Japão (59). As agências de avaliação de tecnologia NICE e CDA estão avaliando essa tecnologia para prevenção de ataques de AEH e uso por maiores de 12 anos de idade (72,73).

Donidalorsen é um oligonucleotídeo *antisense* para uso subcutâneo, que inibe a produção de pré-calicreína para potencial profilaxia do AEH. A tecnologia é avaliada em ensaios de fase 3 e 2 (NCT05392114, NCT04307381), de extensão, os quais recrutam ou recrutaram indivíduos a partir de 12 anos de idade, a fim de avaliar a eficácia e segurança do medicamento. Estes estudos têm previsão de conclusão a partir de 2025. Outro ensaio de fase 3 (NCT05139810), concluído em 2023, não publicou os resultados encontrados na pesquisa (58). A tecnologia recebeu designação de droga órfã em 2023 pela FDA (68). Não há registro dessa tecnologia nas agências pesquisadas. Nice aguarda o desenvolvimento do relatório desta tecnologia para prevenção de ataques de AEH maiores de 12 anos de idade, ainda sem estimativa de publicação (74).

A terapia gênica NTLA-2002, cujo alvo é o gene da calicreína B1, está em fase 3 de pesquisa clínica (NCT06634420) para o potencial para tratamento do AEH, através de administração venosa única da terapia (58, 59). O estudo está recrutando adultos e tem previsão de início em outubro/2024 e de conclusão em 2026 (58, 59). Essa tecnologia foi designada droga órfã pela FDA (68) em 2022 e pela EMA em 2023 (62).

Navenibart (STAR-0215) é um anticorpo monoclonal humanizado anti-calicreína plasmática de ação prolongada para uso subcutâneo na prevenção de ataques desencadeados por AEH. A tecnologia é avaliada em estudo de fase 2 (NCT06007677), de extensão, aberto, em recrutamento de maiores de 18 anos, iniciado em 2023, com previsão de conclusão em 2031. Os desfechos incluem: tempo até o primeiro ataque de angioedema após a última dose do medicamento, número de dias livres de ataques, entre outros. Recebeu designação de *fast track* pela FDA em 2023; e de medicamento órfão pela EMA e FDA em 2024 (59, 75).

Deucrictibanto é um antagonista do receptor B2 de bradicinina, desenvolvido para administração oral e potencial profilaxia do AEH. O ensaio NCT05047185, de fase 2, ativo, recrutou 34 pessoas maiores de 18 anos de idade, com o objetivo de avaliar o uso do medicamento. A previsão de conclusão do estudo é no ano de 2026. A tecnologia recebeu a designação de droga órfã pela FDA em 2022 (68).

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências de eficácia e segurança são oriundas de um ensaio clínico randomizado com baixo risco de viés que demonstrou que a profilaxia de longo prazo com o lanadelumabe para os pacientes com AEH apresenta benefícios significativos na redução do número de crises de AEH quando comparada ao placebo, ou seja, não realizar profilaxia. Durante o estudo, também foi verificada melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes mensurada com o instrumento AE-QOL. Os eventos adversos observados foram manejáveis indicando um perfil de segurança aceitável. No entanto, a certeza sobre esta evidência foi classificada como moderada, já que a população incluída nos estudos difere da população alvo da demanda que são pacientes refratários ou intolerantes à profilaxia com danazol. Desta forma, existe incerteza se estes resultados podem ser generalizados para o subgrupo de pacientes que são alvo desta demanda, ou seja, pacientes que não respondem ao danazol. Esta limitação já havia sido apontada pelos pareceristas na demanda apresentada em 2021, porém nenhuma evidência adicional foi apresentada pelo demandante, assim como ele não menciona ou discute essa limitação em seu Dossiê.

Diferentes agências de ATS internacionais recomendam o uso de lanadelumabe para a profilaxia de longo prazo para pacientes a partir de 12 anos de idade, porém os critérios de elegibilidade variam, não havendo um consenso quanto a tratamentos profiláticos prévios ou à frequência de crises.

Apesar do desconto no preço do lanadelumabe oferecido pelo demandante, a análise econômica mostrou que o lanadelumabe não é custo-efetivo, com uma RCEI igual a R\$ 1.040.253, superior ao limiar de custo efetividade de R\$ 120.000. Além do desconto no preço, o proponente sugere ainda uma restrição da população elegível em relação à população proposta em 2021, para pacientes com três ou mais crises de AEH ao mês. Com isso, o impacto orçamentário incremental em cinco anos foi de cerca de R\$ 55 milhões no caso base. Este valor é significativamente menor que o apresentado pelo demandante em 2021, o que pode ser explicado, ao menos em parte, pela restrição da população alvo e pela redução do preço da tecnologia proposto pelo demandante.

12 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 65/2024 esteve aberta entre 13 e 23 de setembro de 2024 e 230 pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todas as pessoas inscritas.

A participante relatou inicialmente a trajetória da doença. Contou que teve a primeira crise por conta do angioedema aos dois anos, quando apresentou inchaço no rosto e na glote. Disse que nessa época as crises não eram muito graves e aconteciam cerca de duas vezes ao ano.

Aos sete anos teve a primeira crise grave. Ficou internada durante uma semana, sentiu muitas dores e necessitou usar morfina. Disse que, na época, não tinha conhecimento do medicamento danazol. Aos 15 anos, após a primeira menstruação, relatou que as crises se agravaram bastante. Tinha cerca de três a cinco crises por mês, sempre muito intensas. Começou a usar danazol, que reduzia pela metade a quantidade de crises, porém não diminuía as dores que sentia. Nessa época, vivia “entrando e saindo” do hospital e com isso, chegou a apresentar ataques de pânico.

Aos 22 anos teve uma crise muito grave e precisou permanecer em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) por três dias. Apresentou edema de glote e necessitou ficar internada até ela desinchar. Aos 25 anos teve outra crise semelhante, precisando permanecer na UTI, entubada, durante três dias e depois permaneceu dois dias em observação.

Começou a usar o lanadelumabe há três anos e considera que hoje tem uma qualidade de vida muito superior. Mencionou que conseguiu até mesmo voltar a fazer atividade física, sendo que antes apresentava inchaços nos membros quando levantava pesos. Segundo ela, a doença fez com que deixasse vários projetos de lado. Não podia, por exemplo, fazer viagens pois seu plano de saúde só atende perto da região onde mora. Afirma que depois que começou a usar lanadelumabe, sua vida mudou 100 por cento, a ponto de não precisar mais usar medicamentos para controlar os ataques de pânico, ansiedade e depressão que sentia.

Finalizou seu relato contando que desde que começou a usar a tecnologia em avaliação teve apenas uma crise, causada por um atraso no recebimento do medicamento, ao qual tem acesso por meio de ação judicial. Neste sentido, explicou que obtém o lanadelumabe pelo plano de saúde, porém paga uma co-participação e isso compromete muito o seu orçamento. Mencionou que não tem perspectiva de como irá manter o uso do lanadelumabe caso o mesmo não seja incorporado ao SUS.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 136ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 05 de dezembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do lanadelumabe para profilaxia de crises de angioedema hereditário (AEH) tipo I e II para pacientes a partir de 12 anos de idade com falha ou contraindicação ao danazol e três ou mais crises por mês.

O Comitê compreendeu as limitações das evidências clínicas apresentadas, como o número de participantes e a identificação dos refratários ao danasol nos estudos, que podem estar relacionadas com a

condição rara da AEH, e a necessidade de opções terapêuticas no SUS para a profilaxia das crises. Contudo, refletindo sobre os indicadores de eficiência, o Comitê destacou a elevada razão de custo-efetividade incremental e as incertezas da estimativa populacional e do resultado incremental do impacto orçamentário, que pode ser considerando alto diante do total de pacientes que seriam beneficiados.

14 REFERÊNCIAS

1. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário – 2017. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia [Internet]. 2017 [citado 10 de março de 2023];1(1). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2526-5393.20170005>
2. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. janeiro de 2008;100(1):S30–40.
3. Bernstein JA. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. Am J Manag Care. agosto de 2018;24(14 Suppl):S292–8.
4. Agostoni A, Aygorenpur E, Binkley K, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. Journal of Allergy and Clinical Immunology. setembro de 2004;114(3):S51–131.
5. Beard N, Frese M, Smertina E, Mere P, Katelaris C, Mills K. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. Cochrane Vascular Group, organizador. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 3 de novembro de 2022 [citado 10 de março de 2023];2022(11). Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013403.pub2>
6. Moldovan D, Bara N, Nădășan V, Gábos G, Mihály E. Consequences of Misdiagnosed and Mismanaged Hereditary Angioedema Laryngeal Attacks: An Overview of Cases from the Romanian Registry. Case Reports in Emergency Medicine. 22 de outubro de 2018;2018:1–6.
7. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. allergy asthma proc. 1o de novembro de 2020;41(6):S08-S13.
8. Gomide MACMS, Toledo E, Valle SOR, Campos RA, França AT, Gomez NP, et al. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. Clinics. 2013;68(1):81–3.
9. Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Björkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. allergy asthma proc. 30 de novembro de 2017;38(6):447–55.
10. Sánchez MD, Cuervo J, Rave D, Clemen G, Yepes JJ, Ortiz-Reyes B, et al. Angioedema hereditario en Medellín, Colombia: evaluación clínica y de la calidad de vida. biomédica [Internet]. 13 de maio de 2015 [citado 10 de março de 2023];35(3). Disponível em: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2417>

11. Honda D, Li PH, Jindal AK, Katelaris CH, Zhi YX, Thong BYH, et al. Uncovering the true burden of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: A focus on the Asia-Pacific region. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1o de janeiro de 2024;153(1):42–54.
12. Li PH, Pawankar R, Thong BYH, Fok JS, Chantaphakul H, Hide M, et al. Epidemiology, Management, and Treatment Access of Hereditary Angioedema in the Asia Pacific Region: Outcomes From an International Survey. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1o de abril de 2023;11(4):1253–60.
13. Guan X, Sheng Y, Liu S, He M, Chen T, Zhi Y. Epidemiology, economic, and humanistic burden of hereditary angioedema: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 8 de julho de 2024;19(1):256.
14. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. 2022 Brazilian guidelines for hereditary angioedema - Part 1: definition, classification, and diagnosis. *AAAI*. 2022;6(2):151–69.
15. Ministério da Saúde. Relatório Preliminar - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Angioedema Hereditário associado à deficiência de inibidor de C1-esterase.
16. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. 2022 Brazilian guidelines for hereditary angioedema - Part 2: therapy. *AAAI*. 2022;6(2):170–96.
17. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS No 542 [Internet]. 2022. Disponível em: https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2022/res0542_01_09_2022.html
18. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Saúde Suplementar. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS No 550 [Internet]. nov 4, 2022. Disponível em: <https://portal.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-normativa-ans-n-550-de-4-de-novembro-de-2022-442482603>
19. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy*. julho de 2022;77(7):1961–90.
20. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. dezembro de 2019;15(1):72.
21. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. janeiro de 2021;9(1):132-150.e3.
22. Takeda Pharma Ltda. Bula TAKHZYRO® Solução injetável - seringa preenchida 150 mg/mL. 2022.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parecer Público de Avaliação do Medicamento - Takhzyro (lanadelumab) [Internet]. 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=TAKHZYRO&substancia=26510>
24. 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*. 27 de novembro de 2018;320(20):2108.
25. 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*. abril de 2021;76(4):1188–98.

26. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, Lumry WR, Magerl M, Maurer M, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy*. março de 2022;77(3):979–90.
27. Lumry WR, Maurer M, Weller K, Riedl MA, Watt M, Yu M, et al. Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1o de julho de 2023;131(1):101-108.e3.
28. Fain O, Du-Thanh A, Gobert D, Launay D, Inhaber N, Boudjemia K, et al. Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: authorization for temporary use in France. *Allergy Asthma Clin Immunol*. dezembro de 2022;18(1):30.
29. Buttgereit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. outubro de 2021;9(10):3744–51.
30. Iaboni A, Kanani A, Lacuesta G, Song C, Kan M, Betschel SD. Impact of lanadelumab in hereditary angioedema: a case series of 12 patients in Canada. *Allergy Asthma Clin Immunol*. dezembro de 2021;17(1):78.
31. Hahn J, Trainotti S, Wigand M, Schuler P, Hoffmann T, Greve J. Prospective Analysis in Patients With HAE Under Prophylaxis With Lanadelumab: A Real-life Experience. *JDD*. 1o de outubro de 2020;19(10):978–83.
32. Dorr AD, Chopra C, Coulter TI, Dempster J, Dziadzio M, El-Shanawany T, et al. Lanadelumab for the prevention of hereditary angioedema attacks: A real-world UK audit. *Allergy*. maio de 2023;78(5):1369–71.
33. Bernardino AG, Ferreira MB, Costa C, Caiado J, Pedro E, Santos AS. Experience of lanadelumab administration in hereditary angioedema: a case series of 4 patients in Portugal. *Asia Pacific Allergy [Internet]*. 6 de junho de 2023 [citado 11 de outubro de 2024]; Disponível em: <https://journals.lww.com/10.5415/apallergy.0000000000000102>
34. Martinez-Saguer I, Knop J, Flemming A, Thomann M, Maurer M. Real World treatment patterns of hereditary angioedema with lanadelumab in Germany: A prescription data analysis. *J Deutsche Dermatol Gesell*. agosto de 2022;20(8):1127–9.
35. Hioki C, Oda Y, Moriwaki S, Fukunaga A. Effect of lanadelumab on attack frequency and QoL in Japanese patients with hereditary angioedema: Report of five cases. *The Journal of Dermatology*. junho de 2024;51(6):873–7.
36. Abuzakouk M, Ghorab O, Al-Hameli H, Salvo F, Grandon D, Maurer M. Using an extended treatment regimen of lanadelumab in the prophylaxis of hereditary angioedema: a single-centre experience. *World Allergy Organization Journal*. julho de 2022;15(7):100664.
37. Riedl MA, Hinds DR, Prince PM, Alvord TM, Dosenovic S, Abdelhadi JF, et al. Healthcare utilization of patients with hereditary angioedema treated with lanadelumab and subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *allergy asthma proc*. 16 de julho de 2023;44(4):275–82.
38. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. dezembro de 2016;5(1):210.

39. Wedner HJ, Bernstein J, Betschel S, Manning M, Stepan DN, Fei K, et al. Effectiveness, Safety, and Patient-Reported Outcomes (PROs) in Patients With Hereditary Angioedema (HAE) From the United States and Canada Treated With Lanadelumab: 24-Month Data From the EMPOWER Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 10 de fevereiro de 2023;151(2):AB131.
40. Martinez -Saguer Cancian M Kinaciyan T et al. Abstracts T: Real-World Effectiveness and Safety of Lanadelumab for Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacs: 2-Year interim Results from the ENABLE Study. European Academy of Allergy and Clinical mmunology (EAAC) Annual Congress. 2023;
41. Relatório de Recomendação no 633 - Lanadelumabe para profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário. 2021.
42. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;i4898.
43. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 12 de outubro de 2016;i4919.
44. GRADE. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. 2004;(328):1490–4.
45. 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: Hereditary angioedema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. março de 2013;27(3):e338–44.
46. Federici C, Perego F, Borsoi L, Crosta V, Zanichelli A, Gidaro A, et al. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients. *BMJ Open*. julho de 2018;8(7):e022291.
47. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. setembro de 2012;130(3):692–7.
48. Ministério Da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Relatório de recomendação no 860: Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa para o tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos ou mais de idade. 2023.
49. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. (último). Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
50. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. fevereiro de 2008;100(2):153–61.
51. Maurer M, Caballero T, Aberer W, Zanichelli A, Bouillet L, Bygum A, et al. Variability of disease activity in patients with hereditary angioedema type 1/2: longitudinal data from the Icatibant Outcome Survey. *Acad Dermatol Venereol*. dezembro de 2021;35(12):2421–30.
52. Canada's Drug Agency. Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final) LANADELUMAB [Internet]. 2019. (CADTH COMMON DRUG REVIEW). Disponível em: https://www.cadt.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0618%20Takhzyro%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%202022%2C%202019_for%20posting.pdf

53. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/resources/lanadelumab-for-preventing-recurrent-attacks-of-hereditary-angioedema-pdf-82608899683525>
54. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Public Summary Document - Dupilumab [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/dupilumab-atopic-dermatitis-psd-nov-2020.pdf>
55. Scottish Medicines Consortium (SMC). lanadelumab 300mg solution for injection (Takhzyro®) [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4947/lanadelumab-takhzyro-final-november-2019-for-website.pdf>
56. Haute Autorité de Santé. lanadelumab TAKHZYRO 300 mg, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18742_TAKHZYRO_PIS_INS_AvisDef_CT18742.pdf
57. Haute Autorité de Santé. ASSESSING HEALTH TECHNOLOGIES - Summary of opinion lanadelumab TAKHZYRO 150 mg solution for injection in pre-filled syringe - [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/takhzyro_14022024_summary_ct20548.pdf
58. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 20 de outubro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
59. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 20 de outubro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
60. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 20 de outubro de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
61. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 20 de outubro de 2024. Disponível em: www.fda.gov.
62. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 20 de outubro de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea para profilaxia de crises de angioedema hereditário. [Internet]. Brasília, DF: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; 2023. [acesso em 22/10/2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/relatorio_inibidor_c1_subcutaneo_aeh.pdf
64. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa para o tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com dois anos ou mais de idade. [Internet]. Brasília, DF: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; 2023. [acesso em 22/10/2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/relatorio_inibidor_c1_subcutaneo_aeh.pdf
65. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação para Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento do angioedema hereditário. [Internet]. Brasília, DF: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos

Estratégicos; 2024. [acesso em 22/10/2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/relatórios/2024/relatório-preliminar-pcdt-angioedema-hereditário-cp50>

66. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 23 de outubro de 2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=897622>.
67. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 23 de outubro de 2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=961723>.
68. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 23 de outubro de 2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=809521>.
69. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 23 de outubro de 2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=944723>.
70. Nice - National Institute for health and care excellence [Internet]. Acessado em 23 de outubro de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta738/chapter/1-Recommendations>.
71. CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em 23 de outubro de 2024. <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0723%20Orladeyo%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf>.
72. CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em 23 de outubro de 2024. <https://www.cda-amc.ca/garadacimab>.
73. Nice - National Institute for health and care excellence [Internet]. Acessado em 23 de outubro de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11452>.
74. Nice - National Institute for health and care excellence [Internet]. Acessado em 23 de outubro de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11576>.
75. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 23 de outubro de 2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=944723>.

Anexo 1. Estratégia de busca do demandante

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados em 21/09/2023
MedLine via PubMed	(((((((((((("Angioedemas, Hereditary"[MeSH Terms]) OR ("Hereditary Angioedema Types I and II"[MeSH Terms])) OR ("Hereditary Angioedema"[Text Word])) OR ("Angioedema, Hereditary"[Text Word])) OR ("C1 Inhibitor Deficiency"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioedemas"[Text Word])) OR ("Angioneurotic Edema, Hereditary"[Text Word])) OR ("Angioneurotic Edemas, Hereditary"[Text Word])) OR ("Edema, Hereditary Angioneurotic"[Text Word])) OR ("Edemas, Hereditary Angioneurotic"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioneurotic Edemas"[Text Word])) OR ("C1 Esterase Inhibitor Deficiency"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioneurotic Edema"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioedema Types I and II"[Text Word])) OR ("C1 Esterase Inhibitor, Deficiency Of"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioedema Type 1"[Text Word])) OR ("Angioedema, Hereditary, Types I and II"[Text Word])) OR ("Deficiency of C1 Esterase Inhibitor"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioedema Type I"[Text Word])) OR ("Angioedema, Hereditary, Type I"[Text Word])) OR ("Hereditary Angioedema Type II"[Text Word])) OR ("Angioedema, Hereditary, Type II"[Text Word])) AND (((("lanadelumab"[Supplementary Concept]) OR ("DX-2930"[Text Word])) OR ("SHP-643"[Text Word])) OR ("Takhzyro"[Text Word])))	53
Embase	'acute circumscribed edema'/exp OR 'acute circumscribed edema' OR 'acute circumscribed oedema'/exp OR 'acute circumscribed oedema' OR 'acute essential edema'/exp OR 'acute essential edema' OR 'acute essential oedema'/exp OR 'acute essential oedema' OR 'angio oedema'/exp OR 'angio oedema' OR 'angio-oedema'/exp OR 'angio-oedema' OR 'angioedema'/exp OR 'angioedema' OR 'angioedema, hereditary'/exp OR 'angioedema, hereditary' OR 'angioedemas, hereditary'/exp OR 'angioedemas, hereditary' OR 'angioedematus urticaria'/exp OR 'angioedematus urticaria' OR 'angioneurotic oedema'/exp OR 'angioneurotic oedema' OR 'angioneurotic swelling'/exp OR 'angioneurotic swelling' OR 'angioneurotic syndrome'/exp OR 'angioneurotic syndrome' OR 'angioneurotic urticaria'/exp OR 'angioneurotic urticaria' OR 'angioedema'/exp OR 'angioedema' OR 'angioedema, hereditary'/exp OR 'angioedema, hereditary' OR 'angioedemas, hereditary'/exp OR 'angioedemas, hereditary' OR 'angioedemas, hereditary' OR 'edema, angioneurotic'/exp OR 'edema, angioneurotic' OR 'edema, quincke'/exp OR 'edema, quincke' OR 'giant hives'/exp OR 'giant hives' OR 'giant urtica'/exp OR 'giant urtica' OR 'giant urticaria'/exp OR 'giant urticaria' OR 'hereditary angioedema'/exp OR 'hereditary angioedema' OR 'hereditary angioedema type iii'/exp OR 'hereditary angioedema type iii' OR 'hereditary angioedema types i and ii'/exp OR 'hereditary angioedema types i and ii' OR 'hereditary angioedemas'/exp OR 'hereditary angioedemas' OR 'hereditary angioneurotic edema'/exp OR 'hereditary angioneurotic edema' OR 'hereditary angioneurotic oedema'/exp OR 'hereditary angioneurotic oedema' OR 'hereditary angioedema'/exp OR 'hereditary angioedema' OR 'hereditary angioedema type iii'/exp OR 'hereditary angioedema type iii' OR 'hereditary angioedema types i and ii'/exp OR 'hereditary angioedema types i and ii' OR 'hereditary angioedemas'/exp OR 'hereditary angioedemas' OR 'milton urticaria'/exp OR 'milton urticaria' OR 'neurogenic edema'/exp OR 'neurogenic edema' OR 'neurogenic oedema'/exp OR 'neurogenic oedema' OR 'oedema, angioneurotic'/exp OR 'oedema, angioneurotic' OR 'oedema, quincke'/exp OR 'oedema, quincke' OR 'quincke edema'/exp OR 'quincke edema' OR 'quincke oedema'/exp OR 'quincke oedema' OR 'urtica gigantea'/exp OR 'urtica gigantea' OR 'urticaria edematosa'/exp OR 'urticaria edematosa' OR 'urticaria gigantea'/exp OR 'urticaria gigantea' OR 'urticaria oedematosa'/exp OR 'urticaria oedematosa' OR 'wandering edema'/exp OR 'wandering edema' OR 'wandering oedema'/exp OR 'wandering oedema' OR 'angioneurotic edema'/exp OR 'angioneurotic edema' AND 'dx 2930' OR 'dx2930' OR 'lanadelumab flyo' OR 'lanadelumab-flyo' OR 'shp 643' OR 'shp643' OR 'tak 743' OR 'tak743' OR 'takhzyro' OR 'lanadelumab' AND [embase]/lim	489
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees 151 #2 ("Hereditary Angioedema"):ti,ab,kw OR ("Angioedema, Hereditary"):ti,ab,kw OR ("C1 Inhibitor Deficiency"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioedemas"):ti,ab,kw OR ("Angioneurotic Edema, Hereditary"):ti,ab,kw OR ("Angioneurotic Edemas, Hereditary"):ti,ab,kw OR ("Edema, Hereditary Angioneurotic"):ti,ab,kw OR ("Edemas, Hereditary Angioneurotic"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioneurotic Edemas"):ti,ab,kw OR ("C1 Esterase Inhibitor Deficiency"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioneurotic Edema"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioedema Types I and II"):ti,ab,kw OR ("C1 Esterase Inhibitor, Deficiency Of"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioedema Type 1"):ti,ab,kw OR ("Angioedema, Hereditary, Types I and II"):ti,ab,kw OR ("Deficiency of C1 Esterase Inhibitor"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioedema Type I"):ti,ab,kw OR ("Angioedema, Hereditary, Type I"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioedema Type II"):ti,ab,kw OR ("Angioedema, Hereditary, Type II"):ti,ab,kw OR ("Angioedemas, Hereditary"):ti,ab,kw OR ("Hereditary Angioedema Types I and II") 450 #3 ("lanadelumab"):ti,ab,kw OR ("DX-2930"):ti,ab,kw OR ("SHP-643"):ti,ab,kw OR ("Takhzyro") 68 #4 #1 OR #2 450 #5 #4 AND #3 21	21

Lilacs	("Hereditary Angioedema") OR ("Hereditary Angioedema") OR ("C1 Inhibitor Deficiency") OR ("Hereditary Angioedemas") OR ("Angioneurotic Edema, Hereditary") OR ("Angioneurotic Edemas, Hereditary") OR ("Edema, Hereditary Angioneurotic") OR ("Edemas, Hereditary Angioneurotic") OR ("Hereditary Angioneurotic Edemas") OR ("C1 Esterase Inhibitor Deficiency") OR ("Hereditary Angioneurotic Edema") OR ("Hereditary Angioedema Types I and II") OR ("C1 Esterase Inhibitor, Deficiency Of") OR ("Hereditary Angioedema Type 1") OR ("Angioedema, Hereditary, Types I and II") OR ("Deficiency of C1 Esterase Inhibitor") OR ("Hereditary Angioedema Type I") OR ("Angioedema, Hereditary, Type I") OR ("Hereditary Angioedema Type II") OR ("Angioedema, Hereditary, Type II") AND ("lanadelumab") OR ("Takhzyro") OR (dx-2930) OR (shp-643) AND (db:("LILACS"))	5
--------	--	---

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante

Relatório preliminar

Anexo 2. Quadro resumo das principais características dos estudos incluídos pelos pareceristas

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação
ESTUDO HELP (NCT02586805) Banerji et al., 2018 (24) Lumry et al., 2021 (25)	41 locais entre os países: Alemanha, Canadá, Estados Unidos da América, Itália, Jordânia e Porto Rico	ECR de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo	Pacientes com 12 anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário tipo I ou II N=125	1) Lanadelumabe 150 mg a cada 4 semanas (N=28) 2) Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas (N=29) 2) Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas (N=27)	Placebo (n = 41)	<u>PRIMÁRIO</u> Número de ataques de AEH confirmados pelo investigador durante o período de tratamento [Período: 182 dias] <u>SECUNDÁRIO</u> Número de ataque de AEH confirmado pelo investigador que requer tratamento agudo [Período: 182 dias] Número de ataques de AEH moderados ou graves confirmados pelo investigador [Período: 182 dias] Número de ataques de AEH entre os dias 14 e 182 [Período: de 14 a 182 dias] A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada por meio do questionário específico de Qualidade de Vida de Angioedema Desfechos exploratórios pré-especificados adicionais: - porcentagem de pacientes que estavam livres de ataques - número de dias livre de ataques - Pacientes com responsivos ao tratamento - número de ataques de alta morbidade
ESTUDO HELP OLE (NCT02741596) Referências: Banerji et al., 2022 (26) Lumry et al., 2023 (27)	43 locais entre os países: Alemanha, Canadá, Estados Unidos da América, Itália, Jordânia, Porto Rico e Reino Unido	EC não randomizado de extensão ao estudo HELP	Pacientes com 12 anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário tipo I ou II Grupo de pacientes que participaram do estudo HELP (<i>Rollover</i>) e outro grupo que não participou (<i>nonrollover</i>)	Pacientes <i>rollover</i> : lanadelumabe 300mg no dia 0 (que é o dia 182 do estudo HELP) e espera até ter o primeiro ataque confirmado. Em seguida inicia o esquema de 300 mg a cada duas semanas Pacientes <i>nonrollover</i> : lanadelumabe 300 mg no dia 0 e a cada duas semanas	Sem comparador (estudo de braço único)	<u>PRIMÁRIO</u> Número de participantes com eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) [período: dia 0 ao dia 952] <u>SECUNDÁRIO</u> Taxa de ataques de AEH confirmados pelo investigador durante o período de tratamento [Período: até o dia 924] Taxa de ataques de AEH confirmados pelo investigador que requerem tratamento agudo durante o período de tratamento [Período: até o dia 924] Ataques moderado ou grave de AEH durante o período de tratamento [Período: até o dia 924]

						Taxa de ataques de AEH de alta morbidade durante o período de tratamento [Período: até o dia 924]
						Tempo para os primeiros ataques de AEH confirmados pelo investigador em participantes do grupo <i>rollover</i> [Período: até o dia 924]

Relatório preliminar

Anexo 3. Quadro resumo dos parâmetros empregados na análise de custo utilidade.

Parâmetro	Média	Limite inferior	Limite superior	Distribuição da incerteza
Características dos pacientes				
Peso	65,78	52,62	78,94	Normal
Idade	21	16,80	25,20	Normal
Proporção de mulheres	0,63	0,37	0,85	Beta
Eficácia				
<i>Poisson (Lana 300 Q2W)</i>				
Intercepto - Lanadelumabe 300mg Q2W	-1,8062	-2,41	-1,21	Normal multivariada
Crises no ciclo anterior - Lanadelumabe 300mg Q2W	0,3437	0,21	0,48	Normal multivariada
Crises na linha de base - Lanadelumabe 300mg Q2W	-0,0137	-0,18	0,15	Normal multivariada
<i>Poisson (Lana 300 q4w)</i>				
Intercepto - Lanadelumabe 300mg Q4W	-1,6702	-2,10	-1,24	Normal multivariada
Crises no ciclo anterior - Lanadelumabe 300mg Q4W	0,1943	0,12	0,27	Normal multivariada
Attacks na linha de base - Lanadelumabe 300mg Q4W	0,1592	0,07	0,24	Normal multivariada
Efeito do tratamento - Lanadelumabe 300mg Q4W	0,0000	0,00	0,00	Normal
300mg Q4W				multivariada
<i>Placebo</i>				
Intercepto – Placebo	0,1499	0,01	0,29	Normal
Crises no ciclo anterior - Placebo	0,1033	0,06	0,15	Normal
Crises na linha de base - Placebo	0,0766	0,04	0,11	Normal
<i>Número médio de crises na linha de base</i>				
Risco de crises na linha de base:	3,661	0,84	1,76	Log-normal
<i>RR taxa de ataque</i>				
RR dia 0 Lanadelumabe 300mg Q4W	0,267	0,18	0,40	Gamma
RR dia 0 Lanadelumabe 300mg Q2W	0,131	0,07	0,24	Gamma
RR dia 70 Lanadelumab 300mg Q4W	0,194	0,12	0,33	Gamma
RR dia 70 Lanadelumab 300mg Q2W	0,085	0,04	0,19	Gamma
Risco de mortalidade anual com crises	0,0011	0,00	0,00	Beta
Custo do tratamento profilático				
Lanadelumabe 300mg - Custo do tratamento profilático	22.436	17.948,9	26.923,46	Normal

Sem tratamento profilático 500IU	5.148,7	4.118,97	6.178,45	Normal
Custo de tratamento de crises agudas				
Percentual de crises tratadas	0,850	0,680	1,000	Beta
Tratamento sob demanda - Icatibanto	5.148,7	4.118,97	6.178,45	Normal
Tratamento sob demanda - Berlinert IV	1.908,6	1.526,94	2.290,40	Normal
Tratamento sob demanda - Berlinert IV	5.726,0	4.580,81	6.871,21	Normal
Custo de administração e recursos				
Custo de administração IV	1,76	1,41	2,12	Normal
Custo de administração SC	1,76	1,41	2,12	Normal
Custo de administração oral	-	0,00	0,00	Normal
Custo de hospitalização	292,41	233,93	350,89	Normal
Custo de visita à emergência (médico)	28,00	22,40	33,60	Normal
Custo de visita à emergência (não médico)	28,00	22,40	33,60	Normal
Custo visita médica	28,00	22,40	33,60	Normal
Custo plasmaferese	1.165,5	932,46	1398,69	Normal
Custo ventilação mecânica	7.340,8	5872,69	8809,03	Normal
Custo traqueostomia	1.553,2	1242,60	1863,89	Normal
Percentual de hospitalização	40,90%	0,33	0,49	Beta
Percentual de cricotomia	28,38%	0,23	0,34	Beta
Percentual de intubação orotraqueal	16%	0,13	0,20	Beta
Tempo até cessar a profilaxia	20,00	16,00	24,00	Normal
Média da duração do ataque (c/ profilaxia)	4,00	3,00	5,00	Normal
Média da duração do ataque (s/ profilaxia)	5,00	4,00	6,00	Normal
Custo de evento adverso				
Custo - Aumento de enzimas hepáticas	28,00	22,40	33,60	Normal
Custo - Desconforto torácico	28,00	22,40	33,60	Normal
Utilidades				
Nordenfelt (2014) - Utilidade: sem ataque	0,83	0,74	0,90	Beta
Nordenfelt (2014) - Utilidade: ataque leve	-0,07	-0,07	-0,07	Beta
Nordenfelt (2014) - Utilidade: ataque moderado	-0,37	-0,37	-0,37	Beta
Nordenfelt (2014) - Utilidade: ataque grave	-0,51	-0,51	-0,51	Beta
Gravidade dos Crises				
Lanadelumabe 300mg Q4W - % leve	0,21	0,16	0,25	Beta
Lanadelumabe 300mg Q4W – % moderado	0,24	0,19	0,29	Beta
Lanadelumabe 300mg Q4W - % grave	0,55	0,44	0,66	Beta
Lanadelumabe 300mg Q2W - % leve	0,21	0,16	0,25	Beta
Lanadelumabe 300mg Q2W – % moderado	0,24	0,19	0,29	Beta
Lanadelumabe 300mg Q2W - % grave	0,55	0,44	0,66	Beta
Sem profilaxia - % leve	0,21	0,16	0,25	Beta

Sem profilaxia - % moderado	0,24	0,19	0,29	Beta
Sem profilaxia - % grave	0,55	0,44	0,66	Beta

Relatório preliminar



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**