

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Lanadelumabe para Profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 (UAT 87)

No dia 18 de abril de 2023, na 15ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Lanadelumabe para Profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 14.307/2022 e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente TAKEDA PHARMA LTDA seguida da apresentação do Relatório de Análise Crítica pela ANS e de contrapontos por representantes da União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde – Unidas.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- AMB, NUDECON, Procon SP, COFEN, Conselho Nacional de Saúde, Federação Brasileira de Hemofilia e Federação Brasileira de Hospitais - FBH manifestaram posicionamento favorável à incorporação;
- UNIDAS, ABRAMGE, CMB, FenaSaúde e Unimed do Brasil manifestaram posicionamento desfavorável à incorporação.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença



Proposta de atualização de Rol – UAT 87

LANADELUMABE (TAKHZYRO®) PARA A PROFILAXIA DE LONGO PRAZO EM PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO COM DEFICIÊNCIA DO INIBIDOR DE C1 (C1-INH)



Natália Carvalho – Farmacêutica, Gerente de Estratégia de Acesso e Economia da Saúde na Takeda

Dra Solange Oliveira R. Valle – Médica alergista e imunologista, MD, PhD, UFRJ. Coordenadora do ACARE – Ga2len/HAEi Centro de Referência e Excelência em Angioedema. Chefe do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ

Abril de 2023
15ª Reunião Técnica da COSAÚDE

Better Health, Brighter Future



1. INSTITUCIONAL TAKEDA



2. ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO



3. TRATAMENTO DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO



4. DOSSIÊ CLÍNICO



5. DOSSIÊ ECONÔMICO



Institucional



Better Health, Brighter Future

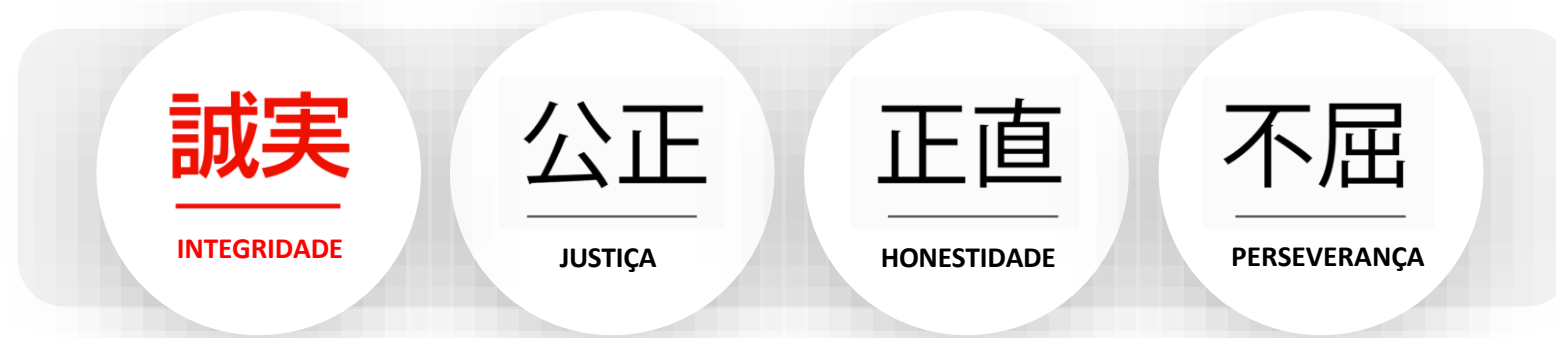
A TAKEDA É GUIADA POR VALORES SÓLIDOS E FOCO NO PACIENTE HÁ MAIS DE 240 ANOS

Com a missão de proporcionar uma saúde melhor e um futuro mais brilhante



Takedaísmo e nossas prioridades

Somos guiados pelos nossos valores do **Takedaísmo**, estabelecido pelos princípios dos nossos fundadores e presente de forma integral em todas as partes do negócio.



NOSSAS PRIORIDADES

Nossas decisões e ações têm como foco as seguintes prioridades, nesta ordem:





Angioedema hereditário



Better Health, Brighter Future

Declaração de conflito de interesse



Empresas	Atividades educativas	Consultoria	Pesquisa
CSL Behring	X	X	
Takeda	X	X	
Novartis	X	X	X
GSK			X

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética rara, caracterizada por crises recorrentes de edema



O AEH com deficiência do **inibidor de C1 esterase (C1-INH)** é uma doença, autossômica dominante, que está associada a **deficiência quantitativa** (tipo I) ou **funcional** (tipo II) do C1-INH^{1,2}

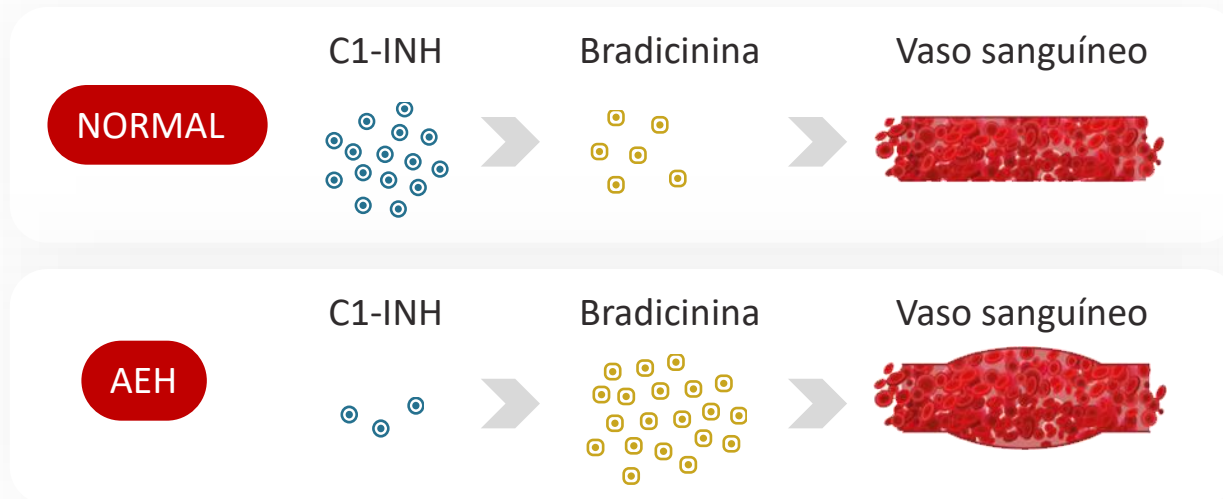


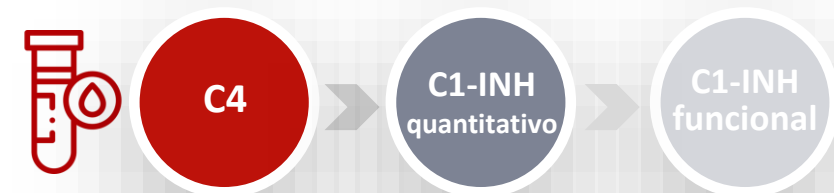
Figura adaptada de Giavina-Bianchi P, Arruda L, Aun M, Campos R, Chong-Neto H, Constantino-Silva R. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. Braz J Allergy Immunol. 2017;1.

A produção insuficiente ou inadequada de C1-INH resulta na desregulação do sistema caliceína-cinina, que leva ao **aumento da produção de bradicinina**, causando os **edemas e dores** característicos da doença²

DIAGNÓSTICO CLÍNICO³

- **Suspeita clínica**
 - angioedema subcutâneo não inflamatório com duração superior a 12 horas;
 - angioedema recorrente sem urticas;
 - presença de dor abdominal, com duração superior a seis horas;
 - edema de laringe;
 - ausência de resposta a anti-histamínicos;
 - associação com estrogênio.
- **Histórico familiar**

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL³



1. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, 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. J Allergy Clin Immunol. 2004 Sep;114(3 Suppl):S51-131.
2. Giavina-Bianchi P, Arruda L, Aun M, Campos R, Chong-Neto H, Constantino-Silva R. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. Braz J Allergy Immunol. 2017;1.
3. Campos RA, Serpa FS, Mansur E, Alonso MLO, Valle SOR. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 – Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. Arq asma, alergia e Imunol. 2022.

As crises de AEH são imprevisíveis, desfigurantes, incapacitantes e potencialmente fatais



FREQUÊNCIA

A atividade da doença pode variar¹⁻⁴



DURAÇÃO

O edema pode durar de 3 a 5 dias^{3,4}



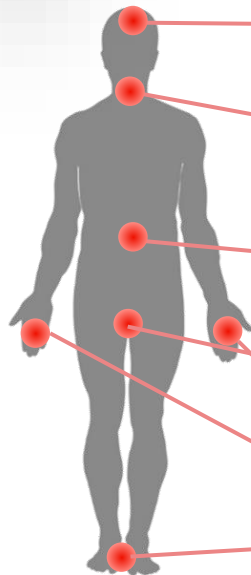
GRAVIDADE

Em um estudo brasileiro, a maioria das crises foi moderada (55%) ou grave (24%)³



LOCALIZAÇÃO CRISE

A crise pode iniciar em qualquer lugar do corpo¹



FACE



VIAS RESPIRATÓRIAS



ABDOMEM

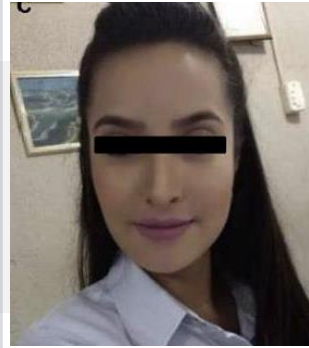


GENITAIS

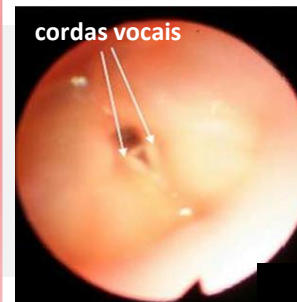
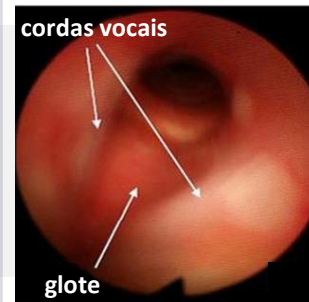


EXTREMIDADES

Fora da crise



Durante a crise



dos pacientes **apresentam crises localizadas na face**⁵

Fonte: Arruda, L. K., & Leme Ferriani, M. P. (2021)



dos **pacientes brasileiros** ao longo da vida **apresentam crises abdominais**^{3,4}

Acervo pessoal cedido pela paciente



dos **pacientes apresentam crises laringeas** pelo menos uma vez durante suas vidas^{1,3,4}

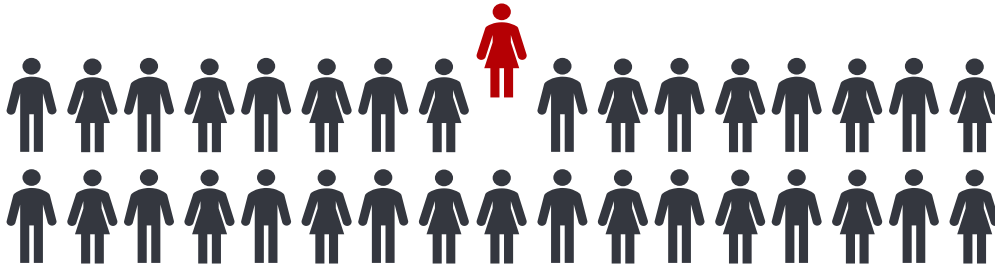
Greve J, Bas M, Hoffmann TK, Schuler PJ, Weller P, Kojda G, et al. Effect of C1-Esterase-inhibitor in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. Laryngoscope. 2015;125(6):E198-202.

1. Maurer et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jul;77(7):1961-1990. 2. Campos et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 - Parte 2: terapêutica. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):170-196. 3. Alonso et al. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. Int J Dermatol. 2020 Mar;59(3):341-344. 4. Grumach et al. Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.2012; 27.3: e338-e344. 5. Giavina-Bianchi et al., 2022. Clinical features of hereditary angioedema and warning signs (H4AE) for its identification

O AEH é subdiagnosticado e impacta negativamente a vida do paciente e cuidadores



Estima-se uma prevalência de **1,5 : 100.000**¹



Idade de início dos sintomas
7 anos³



Idade de diagnóstico
21 anos^{1,4}



~14 anos
anos para diagnóstico^{1,4}



Mais propensos a sofrer de depressão e ansiedade

2,6 vezes mais em relação a população saudável - $p < 0,001$ ⁵



Impacto social e econômico negativo

dos pacientes e cuidadores nas crises e períodos livres da manifestação⁶

No Brasil, isso corresponderia a **~3.200 pacientes**

No entanto, no levantamento da Abranghe há **~1.700 pacientes**²

1. Campos RA, Serpa FS, Mansur E, Alonso MLO, Valle SOR. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 – Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. Arq asma, alergia e Imunol. 2022. 2. Associação Brasileira dos Portadores de Angioedema Hereditário (Abranghe). Registro de pacientes com AEH - dezembro 2021. 2022. 3. Araújo-Simões J, Boanova AGP, Constantino-Silva RN, Fragnan NTML, Pinto JA, Minafra FG, et al. The Challenges in the Follow-Up and Treatment of Brazilian Children with Hereditary Angioedema. Int Arch Allergy Immunol. 2021;182(7):585–91. 4. Grumach et al. Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012; 27.3: e338-e344. 5. Lumry WR et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. Allergy Asthma Proc. 2010;31(5):407–1. 6. Caballero T, Prior N. Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. Immunol Allergy Clin North Am. 2017 Aug;37(3):597–616.

Os pacientes sintomáticos têm alta utilização de recursos avançados em saúde



Dados brasileiros



86%
pacientes
sintomáticos¹



11,2
Média de crises
por ano²



Nos Estados Unidos, o **AEH é responsável por 15.000 a 30.000 consultas em setores de emergência por ano**, que muitas vezes levam à hospitalização e internação em unidades de saúde.⁴

Estudo do ambulatório do HC FMUSP (2010 – 2020)



61,3%*
dos pacientes foram **hospitalizados** ao menos uma vez³



30%*
foram para a UTI pelo menos uma vez³



21%*
intubados durante a hospitalização³

*Estudo em centro brasileiro localizado em São Paulo (n= 98), de 01/2010 a 12/2020
Porcentagem em relação ao total

1. Grumach et al. Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012; 27.3: e338-e344.
2. Fragnan et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor (C1-INH) deficit: The strength of recognition (51 cases). Brazilian J Med Biol Res [Internet]. 2018; 51(12).
3. Giavina-Bianchi et al. Clinical features of hereditary angioedema and warning signs (H4AE) for its identification. Clinics. 2022; 77 (online).
4. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. Allergy, Asthma Clin Immunol. 2010 Dec;6(1):15.



Manejo clínico do angioedema hereditário



Better Health, Brighter Future

O principal objetivo da profilaxia de longo prazo é melhorar a qualidade de vida do paciente e reduzir mortalidade



LINHA DE CUIDADE DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

O tratamento deve ser **PERSONALIZADO** e a tomada de decisão **COMPARTILHADA**

TRATAMENTO DAS CRISES



As crises devem ser tratadas **o mais precocemente possível** com o uso do antagonista do receptor de bradicinina, **icatibanto**, ou concentrado de **C1-INH derivado do plasma**.¹

TRATAMENTO PROFILÁTICO



CURTO PRAZO

Reduzir o **risco de crise** em pacientes submetidos a **procedimentos** médicos ou odontológicos de risco.¹



LONGO PRAZO (PLP)

Reduzir a frequência e a gravidade das crises.¹



MEDICAMENTOS APROVADOS NO BRASIL¹

Lanadelumabe e inibidores de C1 esterase derivados do plasma



MEDICAMENTOS OFF LABEL¹

Danazol, oxandrolona e ácido tranexâmico

DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS



Diretrizes internacionais/canadenses para HAE de 2019²



Diretriz de tratamento da **Organização Mundial de Alergia** (do inglês, World Allergy Organization – WAO)⁴



US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board (US HAEA MAB)³



Diretrizes **brasileiras** de tratamento de AEH¹

Lanadelumabe ou inibidores de C1 são a primeira linha de escolha para profilaxia a longo prazo

A INDICAÇÃO DE PLP DEVE SER BASEADA NA:



frequência das crises;



gravidade das crises;



qualidade de vida;



acesso aos medicamentos.



Dossiê clínico lanadelumabe



Better Health, Brighter Future

A revisão sistemática foi baseada em desfechos clinicamente relevantes e resultou na seleção de 9 publicações



Acrônimo	Definição
P	População Pacientes com AEH com 12 anos ou mais
I	Intervenção Lanadelumabe
C	Comparador Placebo, cuidado padrão ou outros tratamentos de profilaxia a longo prazo como os inibidores de C1
O	<p>Desfechos</p> <p>Desfechos Primários:</p> <p>Eficácia/ Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade • Qualidade de vida avaliada por meio de escala validada • Crises de angioedema hereditário • Crises graves de angioedema hereditário • Crises moderadas ou graves de angioedema hereditário <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos graves mais frequentes relacionados ao tratamento <p>Desfechos secundários:</p> <p>Eficácia/ Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crises com necessidade de tratamento agudo • Tempo livre de crise por mês <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos mais frequentes relacionados ao tratamento • Descontinuação devido a eventos adversos
T	Tipo de estudos Estudos clínicos randomizados; Estudos clínicos não randomizados; Estudos observacionais (retrospectivo ou prospectivo) com dados de mundo real; Estudos com método de comparação indireta (ex.: matching-adjusted indirect comparison, indirect treatment comparison)



PUBLICAÇÕES IDENTIFICADAS

MEDLINE (n = 60); Embase (n = 232); Cochrane (n = 54); Lilacs (n = 0)

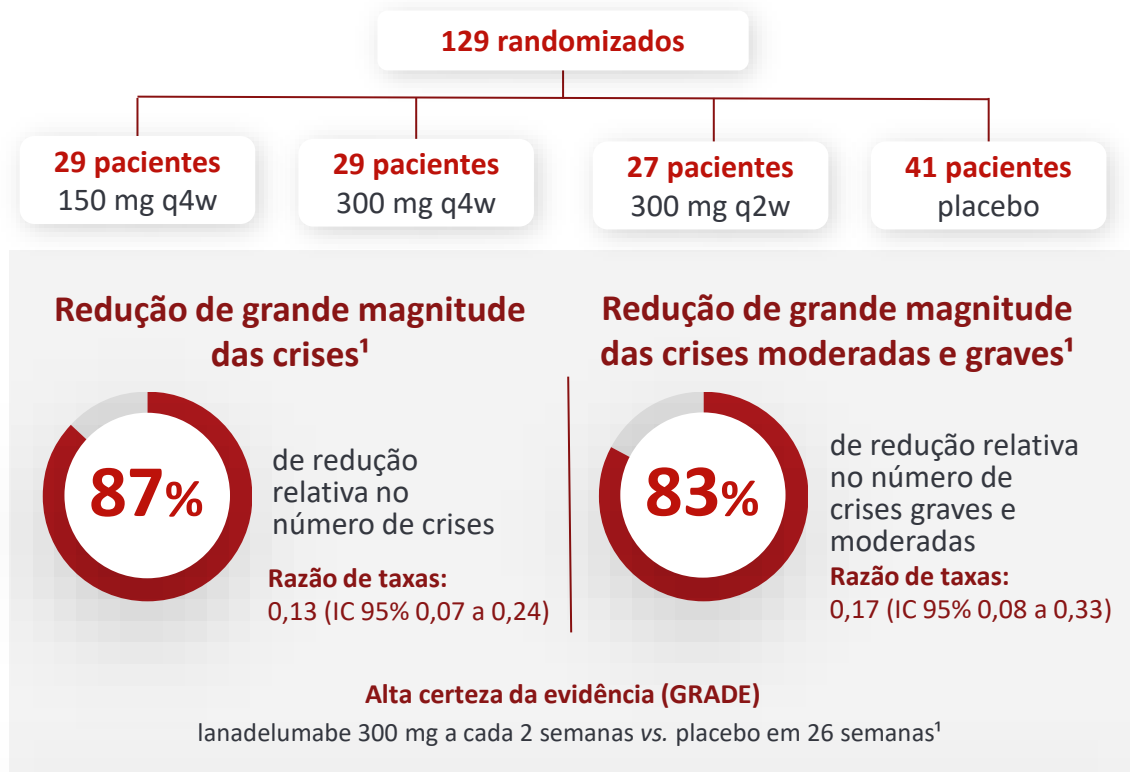
PUBLICAÇÕES SELECIONADAS:

AUTOR (ANO)	Tipo de estudo	
Banerji, A. <i>et al.</i> (2017)	Ensaio clínico randomizado, fase 1b	ECR Fase 1b
Banerji, A. <i>et al.</i> (2018)	Ensaio clínico randomizado, fase 3 (HELP)	ECR HELP
Lumry, W.R. <i>et al.</i> (2021)	Análise exploratória do ensaio clínico randomizado de fase 3 (HELP)	
Banerji, A. <i>et al.</i> (2021)	Estudo de extensão do ECR (HELP OLE)	Extensão ECR HELP
Mendivil, J. (2021)	Estudo de comparação indireta (usando dados dos ensaios clínicos HELP e CHANGE)	Comparação indireta
Fain, O. <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional	Evidência de mundo real
Buttgereit T. <i>et al.</i> (2021)	Estudo observacional	
Iaboni <i>et al.</i> (2021)	Estudo observacional	
Hahn <i>et al.</i> (2020)	Estudo observacional	

A eficácia de lanadelumabe na redução de crises foi comprovada por um ECR fase 3, multicêntrico, duplo-cego, paralelo e controlado por placebo, com baixo risco de viés



Desenho do estudo HELP



A maioria dos eventos adversos **estavam relacionados a administração do tratamento**, sendo em sua maioria eventos leves.



Aprovado OUT/2019

Lanadelumabe (Takhzyro®) é o **primeiro anticorpo monoclonal inibidor da atividade proteolítica** da caliceína plasmática ativa.

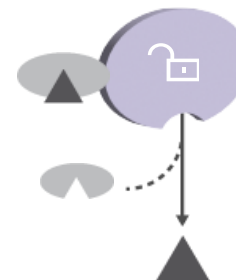
Indicação: prevenção de rotina de crises recorrentes de angioedema hereditário em pacientes com 12 anos de idade ou mais.

Apresentação: frasco-ampola ou seringa preenchida de 2 mL de solução injetável (300 mg/2 mL).

Via subcutânea.

Posologia: dose inicial de 300 mg a cada 2 semanas. Em pacientes em tratamento estáveis, sem crises por mais de 6 meses, redução da dose para 300 mg a cada 4 semanas.

Mecanismo da doença

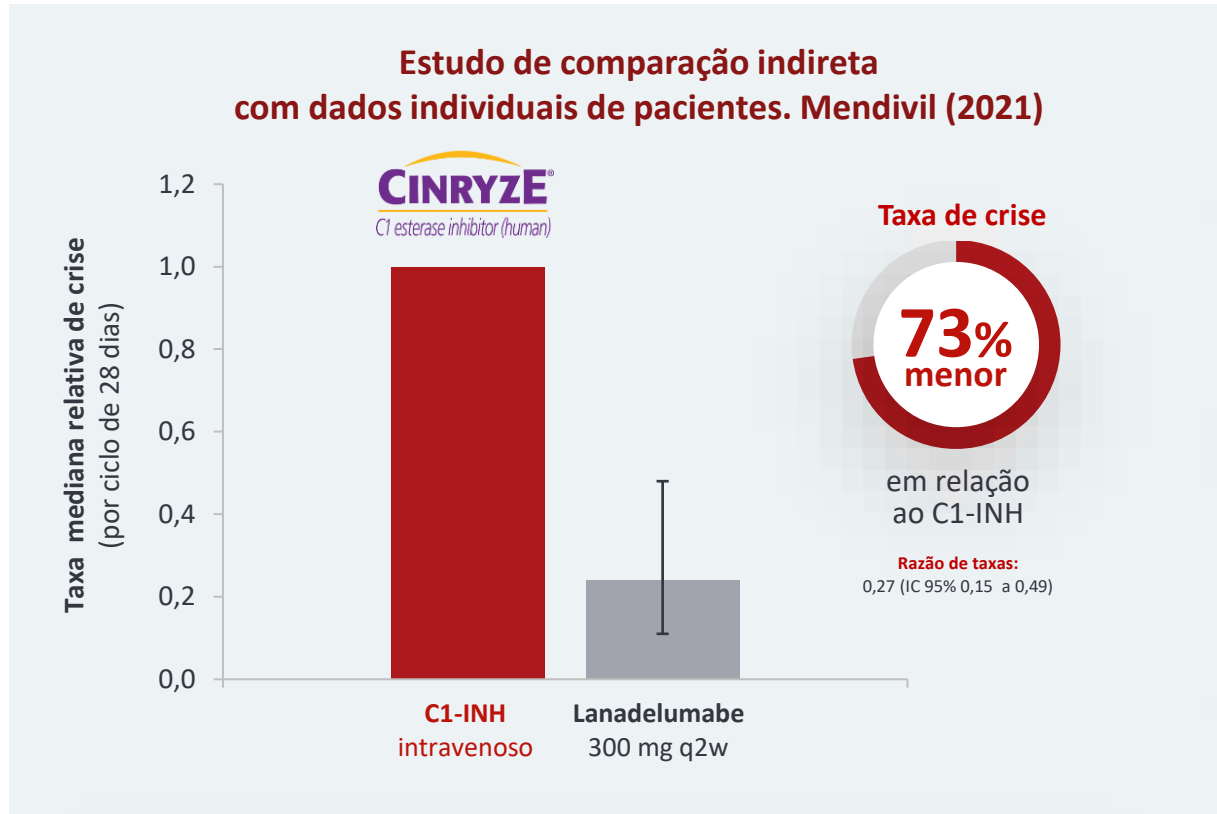


Mecanismo de ação



- Caliceína plasmática
- Cininogênio de alto peso molecular
- Cininogênio de alto peso molecular clivado
- Bradicina
- Lanadelumabe

Lanadelumabe foi superior ao inibidor de C1 em um estudo de comparação indireta



As evidências de mundo real corroboram os dados de efetividade relacionados a redução de crises



Fain (2022) [n=77] demonstrou que 66% dos pacientes estavam livres de crises ao longo do período completo de acompanhamento de 11 meses¹



Buttgereit (2021) [n=34] demonstrou a melhora nos resultados do teste de controle do angioedema de 7,5 (doença mal controlada) para 14,9 (doença bem controlada) ($P < 0,001$) durante um período de 29,9 semanas²



laboni (2021) [n=12] demonstraram que os pacientes apresentaram reduções de 72% e 62% na taxa de crises e taxa de crises tratadas, respectivamente, em um período de 18 meses³



Hahn (2020) [n=12] indicaram que o tratamento com lanadelumabe promoveu uma redução da frequência média de crises de 6,4 para 0,3 por mês ($P < 0,0001$) e não foram observadas crises graves o acompanhamento⁴



Extensão de ECR (HELPOLE) [n=212] a redução média das crises foi de 87,4% de crises e de 84,3% de crises moderadas ou graves.

% em relação ao valor basal em um período de em média 30 meses⁵

1. Fain O et al. Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: authorization for temporary use in France. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2022 Dec;18(1):30. 2. Buttgereit T, et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Oct;9(10):3744–51. 3. laboni A, et al. Impact of lanadelumab in hereditary angioedema: a case series of 12 patients in Canada. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2021 Dec;17(1):78. 4. Hahn J, et al.. Prospective Analysis in Patients With HAE Under Prophylaxis With Lanadelumab: A Real-life Experience. *J Drugs Dermatology.* 2020 Oct;19(10):978–83. 5. Banerji A, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy.* 2022 Mar;77(3):979–90. 6. Mendivil J, Malmenäs M, Haeussler K, Hunger M, Jain G, Devercelli G. Indirect Comparison of Lanadelumab and Intravenous C1-INH Using Data from the HELP and CHANGE Studies: Bayesian and Frequentist Analyses. *Drugs R D.* 2021 Mar;21(1):113–21.



Dossiê econômico lanadelumabe



Better Health, Brighter Future

Os comparadores eleitos foram os inibidores de C1 esterase por estarem cobertos como hemoterapia na saúde suplementar e terem a mesma indicação do lanadelumabe



COMPARADORES ELEITOS

Princípio ativo	Nome comercial	Fabricante	Via de administração
Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano	Cinryze®	Takeda Pharma Ltda.	Via intravenosa
Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano	Beriner SC®	CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.	Via subcutânea

INIBIDORES DE C1-ESTERASE e LANADELUMABE

são recomendados em primeira linha da profilaxia em longo prazo de AEH nas Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário

REGULAÇÃO ANS



INIBIDORES DE C1

Inibidores de C1-esterase são **hemoderivados** da classe dos inibidores de enzimas proteolíticas



HEMODERIVADOS

Hemoderivados utilizados para fins de hemoterapia têm **cobertura obrigatória** no âmbito da **Saúde Suplementar**, quando prescritos pelo médico assistente para as **indicações de uso previstas na bula do medicamento**



RN nº 465 de 2021

O acesso à hemoterapia está regulamentado na Resolução Normativa (“RN”) nº 465 de 2021, que atualizou o ROL de Procedimentos. No inciso XIII do artigo 18 e no inciso X do artigo 19 desta RN, é explicitada a **garantia da cobertura da hemoterapia nos planos ambulatorial e hospitalar**, respectivamente

Dois estudos econômicos completos foram desenhados para compôr o dossiê



1. Mendivil J, Malmenäs M, Haeussler K, Hunger M, Jain G, Devercelli G. Indirect Comparison of Lanadelumab and Intravenous C1-INH Using Data from the HELP and CHANGE Studies: Bayesian and Frequentist Analyses. *Drugs R D*. 2021 Mar;21(1):113–21. 2. Jserf. 3. Banerji et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *JAMA*. 2018 Nov;320(20):2108. 3. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 2017/03/23. 2017;376(12):1131–40.

A Takeda reduziu o preço CMED do lanadelumabe em 36% para que ele fosse posicionado como terapia DOMINANTE na análise de custo utilidade *versus* o inibidor de C1 intravenoso



VALORES E PRIORIDADES TAKEDA



Redução do preço lista do lanadelumabe (Takhzyro®) de **36%**, alinhado com os valores e prioridades da empresa



Lanadelumabe vs. C1-INH IV

Tecnologias	Custo total (R\$)*	Número de crises	AVAQ total	Custo incremental (R\$)	AVAQ incremental	RCEI (R\$/crise evitada)	RCEI (R\$/AVAQ)
Lanadelumabe	19.731.650	231	14,51	-	-	-	-
C1-INH IV	19.753.263	611	13,56	-21.613	0,95	Dominante	Dominante

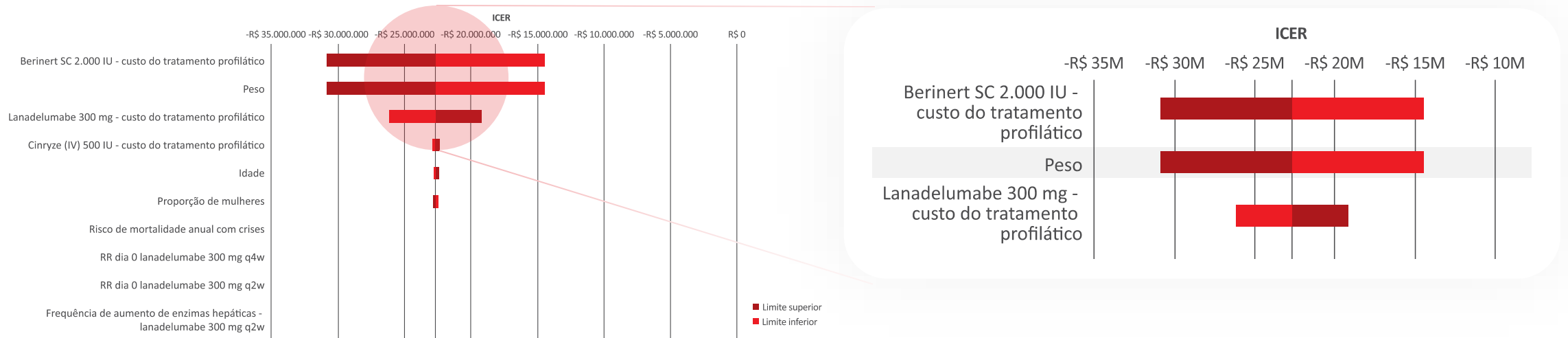


Lanadelumabe apresenta uma economia de mais de R\$ 22,6 milhões quando comparado ao inibidor de C1 SC (Berinert® SC)

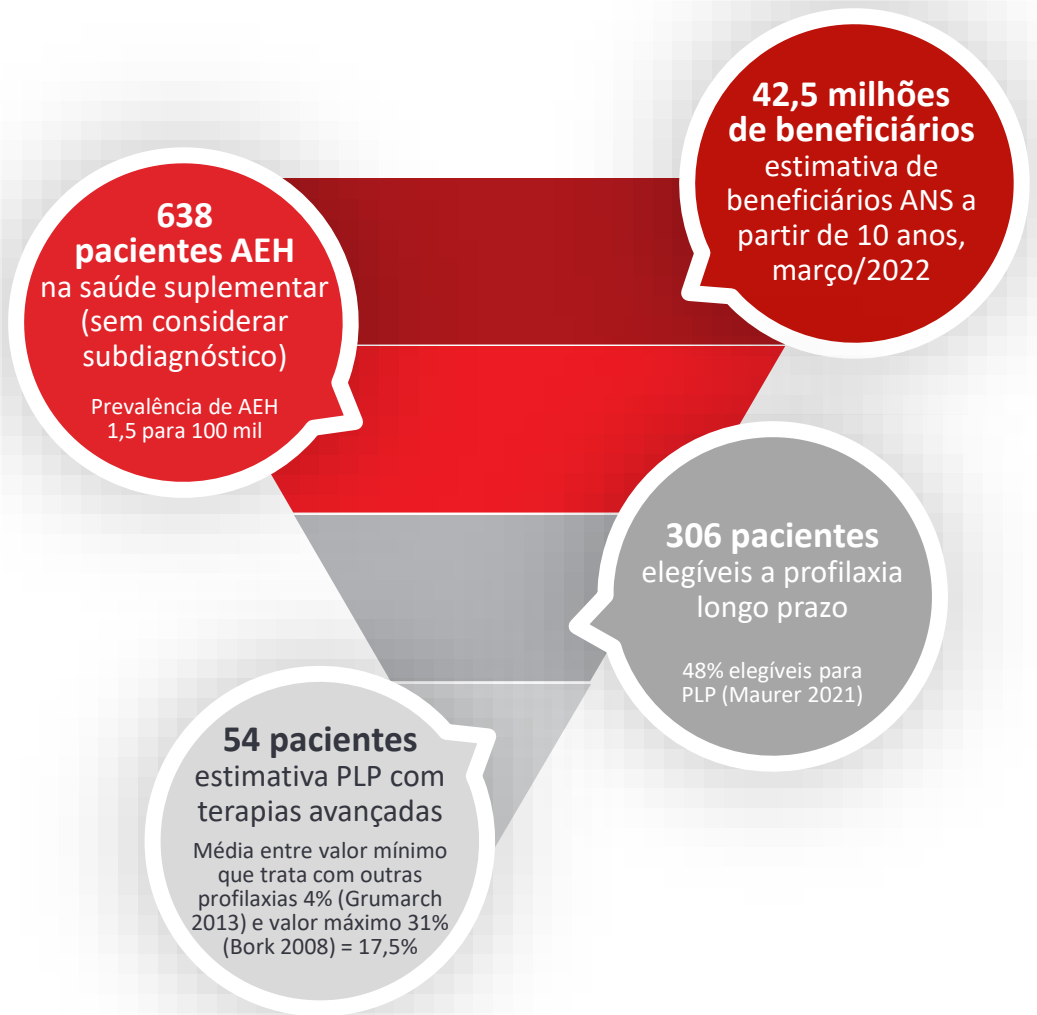


Lanadelumabe vs. C1-INH SC

Tecnologias	Custo total (R\$)*	Número de crises	AVAQ total	Custo incremental (R\$)	AVAQ incremental	RCEI (R\$/crise evitada)	RCEI (R\$/AVAQ)
Lanadelumabe	19.731.650	231	14,51	-	-	-	-
C1-INH SC	42.368.566	231	14,51	-22.636.916	0,00	Análise de custo-minimização	



Na análise de impacto orçamentário foram estimados 54 pacientes elegíveis à profilaxia de longo prazo com tecnologias avançadas



Pacientes por tratamento no cenário atual e futuro

Tratamento	2023	2024	2025	2026	2027
Cenário atual					
Lanadelumabe	0	0	0	0	0
C1-INH IV (Cinryze®)	87,9% (n=48)	80,8% (n=46)	70,3% (n=41)	68,9% (n=41)	66,3% (n=41)
C1-INH SC (Berinert® SC)	12,1% (n=7)	19,2% (n=11)	29,7% (n=17)	31,1% (n=19)	33,7% (n=21)
Cenário futuro – caso base					
Lanadelumabe	40% (n=22)	60% (n=34)	80% (n=46)	80% (n=48)	80% (n=49)
C1-INH IV (Cinryze®)	50% (n=27)	32% (n=18)	14% (n=8)	16% (n=10)	18% (n=11)
C1-INH SC (Berinert® SC)	10% (n=5)	8% (n=5)	6% (n=3)	4% (n=2)	2% (n=1)

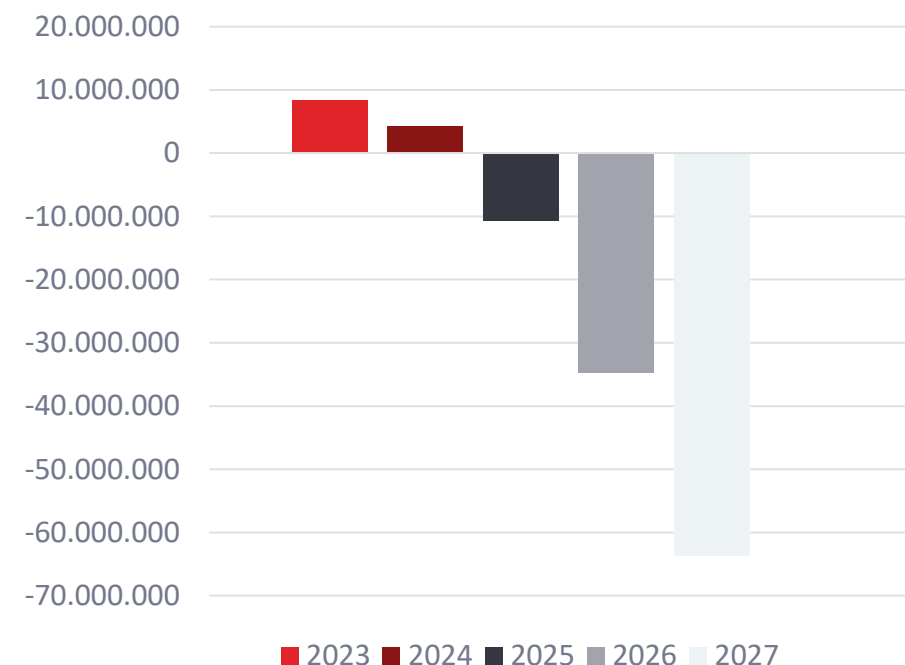
Lanadelumabe diminuiu o impacto orçamentário na saúde suplementar em todos os cenários analisados e demonstrou uma economia de R\$ 63,6 milhões em 5 anos no caso base



Impacto orçamentário*	2023	2024	2025	2026	2027
Cenário atual					
Lanadelumabe	0	0	0	0	0
C1-INH IV (Cinryze®)	52.384.896	49.186.915	44.112.064	44.619.572	44.325.037
C1-INH SC (Berinert® SC)	16.620.052	27.171.790	43.471.275	46.953.459	52.468.592
Total	69.004.948	76.358.705	87.583.339	91.573.031	96.793.630
Cenário futuro					
Lanadelumabe	33.737.435	41.425.755	55.137.701	51.144.614	52.783.176
C1-INH IV (Cinryze®)	29.799.791	19.469.626	8.785.269	10.357.880	12.025.685
C1-INH SC (Berinert® SC)	13.729.608	11.355.079	8.787.480	6.044.205	3.118.742
Total	77.266.834	72.250.460	72.710.450	67.546.698	67.927.603

Impacto orçamentário anual	8.261.886	-4.108.245	-14.872.889	-24.026.333	-28.866.027
Impacto orçamentário acumulado	8.261.886	4.153.641	-10.719.248	-34.745.581	-63.611.608

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ACUMULADO



CONCLUSÃO



O angioedema hereditário é uma doença **genética rara**, caracterizada por **crises recorrentes** de edema



As recomendações da diretriz brasileira e das diretrizes internacionais sugerem o **uso de lanadelumabe ou inibidor de C1 na primeira linha** para profilaxia a longo prazo.



O ECR HELP mostrou grande magnitude de efeito do lanadelumabe com uma **redução de 87% do risco de crises de AEH e redução de 83% do risco de crises moderadas ou graves.**



Os dados dos estudos de mundo real e do estudo de extensão de seguimento prolongado são **consistentes com o ECR e corroboram a efetividade e segurança do lanadelumabe.**



No estudo de custo-utilidade, lanadelumabe comparado ao inibidor de C1 IV é **mais efetivo e menos custoso**, com RCEI **dominante.**



Na análise de custo minimização, em comparação ao inibidor de C1 SC, o lanadelumabe resultou em uma **redução de R\$ 22.636.916,16** ao longo do tempo horizonte.



O lanadelumabe **diminui o impacto orçamentário na Saúde Suplementar** em aproximadamente **R\$ 63,6 milhões** em 5 anos.

Obrigada!



Better Health, Brighter Future

© 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. All rights reserved

ORIGIN

H E A L T H

Lanadelumabe (Takhzyro[®]) para a profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 - Análise crítica UAT N^o 87

Tecnologia proposta

Tipo	Medicamento
Nome comercial	Takhzyro®
Nome técnico	Lanadelumabe
Demandante	Takeda
Indicação ANVISA	Prevenção de rotina de crises recorrentes de AEH em pacientes com 12 anos de idade ou mais
Posologia	Injeção subcutânea de 300 mg a cada 2 semanas. Após 6 meses de estabilidade do paciente nesta dose, o regime poderá ser alterado para 300 mg a cada 4 semanas



Proposta de Diretriz de Utilização

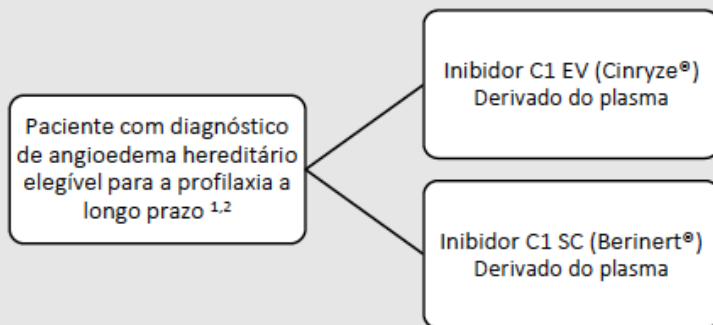
- A indicação proposta está de acordo com a bula do produto:

TERAPIA PARA PROFILAXIA DE CRISES DE ANGIOEDEMA EM PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO ASSOCIADO À DEFICIÊNCIA DE C1 ESTERASE (C1-INH)

Cobertura obrigatória de lanadelumabe na profilaxia de crises de angioedema hereditário associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH).

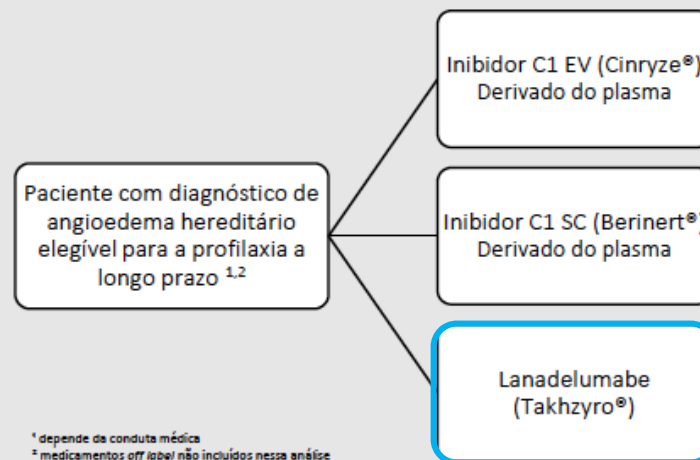
Linha de cuidado apresentada pelo demandante

Fluxograma atual: Cenário assistencial atual no âmbito da Saúde Suplementar



¹ depende da conduta médica
² medicamentos *off label* não incluídos nessa análise
EV: endovenoso, SC: subcutâneo

Fluxograma futuro: Cenário assistencial futuro no âmbito da Saúde Suplementar



¹ depende da conduta médica
² medicamentos *off label* não incluídos nessa análise
EV: endovenoso, SC: subcutâneo

Considerações sobre os comparadores

JUSTIFICATIVA DO DEMANDANTE: *“De acordo com a Lei 9.656 de junho de 1998, alterada pela Lei 12.880 de novembro de 2013, e estabelecido no inciso XIII do Artigo 18 e no inciso X do Artigo 19 da Resolução Normativa nº 465 de 2021.”*

inciso XIII do Artigo 18

Art. 18. O **Plano Ambulatorial** compreende os atendimentos realizados em consultório ou em ambulatório, definidos e listados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, e os atendimentos caracterizados como de urgência e emergência, conforme definições constantes na Lei n.º 9.656 de 1998 e regulamentação infralegal específica vigente, não incluindo internação hospitalar ou procedimentos para fins de diagnóstico ou terapia que, embora prescindam de internação, demandem o apoio de estrutura hospitalar por período superior a doze horas, ou serviços como unidade de terapia intensiva e unidades similares, e devendo **garantir cobertura para:**

XIII - **hemoterapia ambulatorial**

inciso X do Artigo 19

Art. 19. O **Plano Hospitalar** compreende os atendimentos realizados em **todas as modalidades de internação hospitalar** e os atendimentos caracterizados como de urgência e emergência, conforme Resolução específica vigente, **não incluindo atendimentos ambulatoriais** para fins de diagnóstico, terapia ou recuperação, **ressalvado o disposto no inciso X** deste artigo e, devendo garantir cobertura para:

X - procedimentos ambulatoriais, previstos nesta Resolução Normativa e seus anexos, cuja necessidade esteja relacionada à **continuidade da assistência prestada durante a internação hospitalar:**

e) **hemoterapia;**

§2º Para fins do disposto no inciso X do caput, a **cobertura do procedimento será obrigatória uma vez atendida a diretriz de utilização descrita no Anexo II**, quando houver.



Considerações sobre os comparadores

- Escolha dos comparadores:
 - **Cinryze IV terá sua comercialização suspensa** a partir de dezembro/2023, sem reposição de estoque no período anterior a esta data, o que pode levar a insegurança quanto a disponibilidade futura do produto¹;
 - A bula do **Berinert SC** diz que ele é destinado à **autoadministração**².

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Berinert® SC é destinado à autoadministração por injeção subcutânea. O paciente ou cuidador deve ser devidamente treinado para a administração de **Berinert® SC**, conforme o necessário.

1. Comunicado Takeda, de 19 de dezembro de 2022. Disponível em <https://assets-dam.takeda.com/raw/upload/v1675191266/legacy-dotcom/siteassets/pt-br/home/what-we-do/produtos/carta-descontinua%C3%A7%C3%A3o-cinryze-vf-promomats.pdf>
2. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q?nomeProduto=berinert>



Revisão Sistemática da Literatura

Revisão Sistemática da Literatura

Pergunta de Pesquisa

Acrônimo		Definição
P	População	Pacientes com AEH com 12 anos ou mais
I	Intervenção	Lanadelumabe
C	Comparador	Placebo, cuidado padrão ou outros tratamentos de profilaxia a longo prazo como os inibidores de C1 e andrógenos
O	Desfechos	<p>Desfechos Primários:</p> <p><i>Eficácia/ Efetividade</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidade Qualidade de vida avaliada por meio de escala validada Crises de angioedema Crises graves de angioedema Crises moderadas ou graves de angioedema <p><i>Segurança</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos graves mais frequentes relacionados ao tratamento <p>Desfechos secundários:</p> <p><i>Eficácia/ Efetividade</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Crises com necessidade de tratamento agudo Tempo livre de crise por mês <p><i>Segurança</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos mais frequentes relacionados ao tratamento Descontinuação devido a eventos adversos
S	Estudos	Estudos clínicos randomizados; Estudos clínicos não randomizados; Estudos de coorte (retrospectiva ou prospectiva) com dados de mundo real; Estudos com método de comparação indireta (p. ex. Matching-adjusted indirect comparison, indirect treatment comparison)

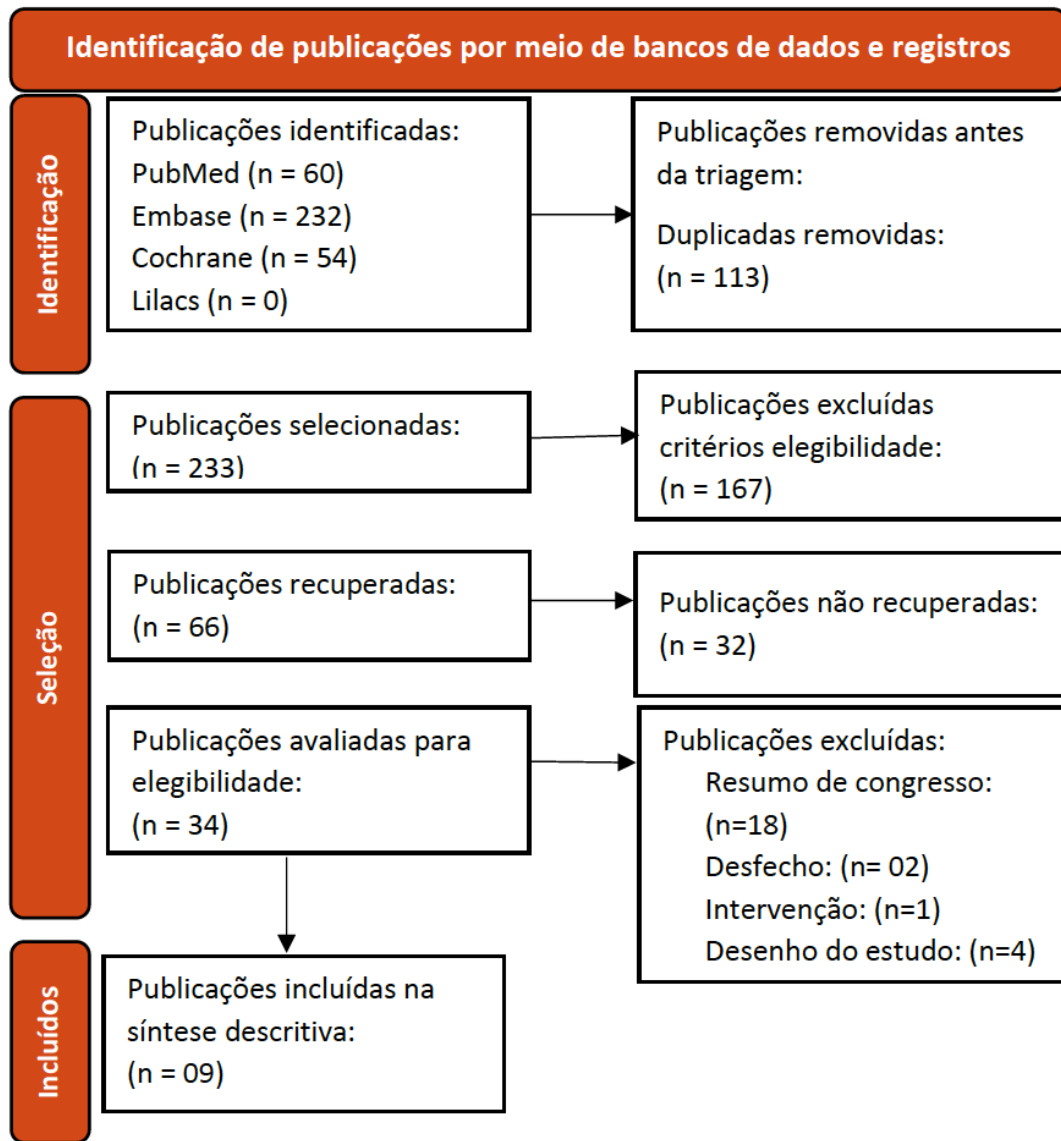
Tabela 2. Medicamentos disponíveis na saúde suplementar para profilaxia a longo prazo de AEH.

Princípio ativo	Nome comercial	Via de administração	Cobertura ANS
Concentrado de inibidor de C1 esterase derivado de plasma	Cinryze®	Via intravenosa	Sim
Concentrado de inibidor de C1 esterase derivado de plasma	Berinertr®	Via subcutânea	Sim
Lanadelumabe	Takhzyro®	Via subcutânea	Não

Fontes: Bulas dos medicamentos Cinryze® (48), Berinertr® (49) e Takhzyro® (50).



Resultados

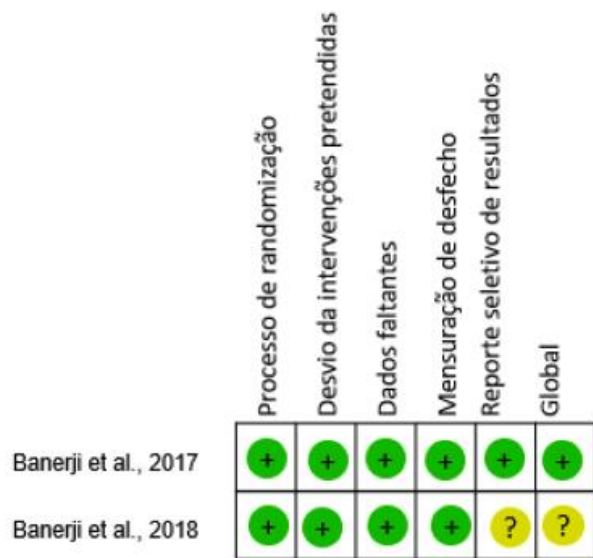


Estudos incluídos pelo demandante	Desenho do estudo	População	Comparador
Banerji, 2017	ECR fase 1b	Pacientes de 18 anos ou mais com AEH I e II	Placebo
Banerji, 2018	ECR fase 3 (HELP)	Pacientes de 12 anos ou mais com AEH I e II	Placebo
Lumry, 2021	ECR fase 3 (HELP)	Pacientes de 12 anos ou mais com AEH I e II	Placebo
Mendivil, 2021	Comparação indireta	Pacientes de 12 anos ou mais com AEH I e II	Placebo C1-INH 1000 U IV
Banerji, 2021	Estudo observacional do tipo antes-depois com pacientes que participaram do estudo HELP	Pacientes de 12 anos ou mais com AEH I e II	-
Fain, 2022	Estudo observacional do tipo antes-depois	Pacientes de 12 anos ou mais com AEH I e II	-
Buttgereit, 2021	Estudo observacional do tipo antes-depois	Pacientes diagnosticados com angioedema em função da deficiência C1-INH (HAE-C1-INH) e pacientes com angioedema adquirido que causa deficiência de C1-INH (AAE-C1-INH)	-
Iaboni, 2021	Estudo observacional do tipo antes-depois	Pacientes de 12 anos ou mais com AEH I e II	-
Hahn, 2020	Estudo observacional do tipo antes-depois	Pacientes de 12 anos ou mais com AEH I e II	-



Estudo HELP (Banerji, 2018)

- ECR fase III – 26 semanas de tratamento com lanadelumabe
- Os pacientes tiveram uma média de 3,7 crises durante o período de indução (52% \geq 3 crises por mês)
- Todos os grupos que receberam tratamento com lanadelumabe apresentaram resultados significativos indicando maior eficácia em relação ao placebo.
- Pequeno tamanho amostral nos braços estudados e dados limitados para 26 semanas.



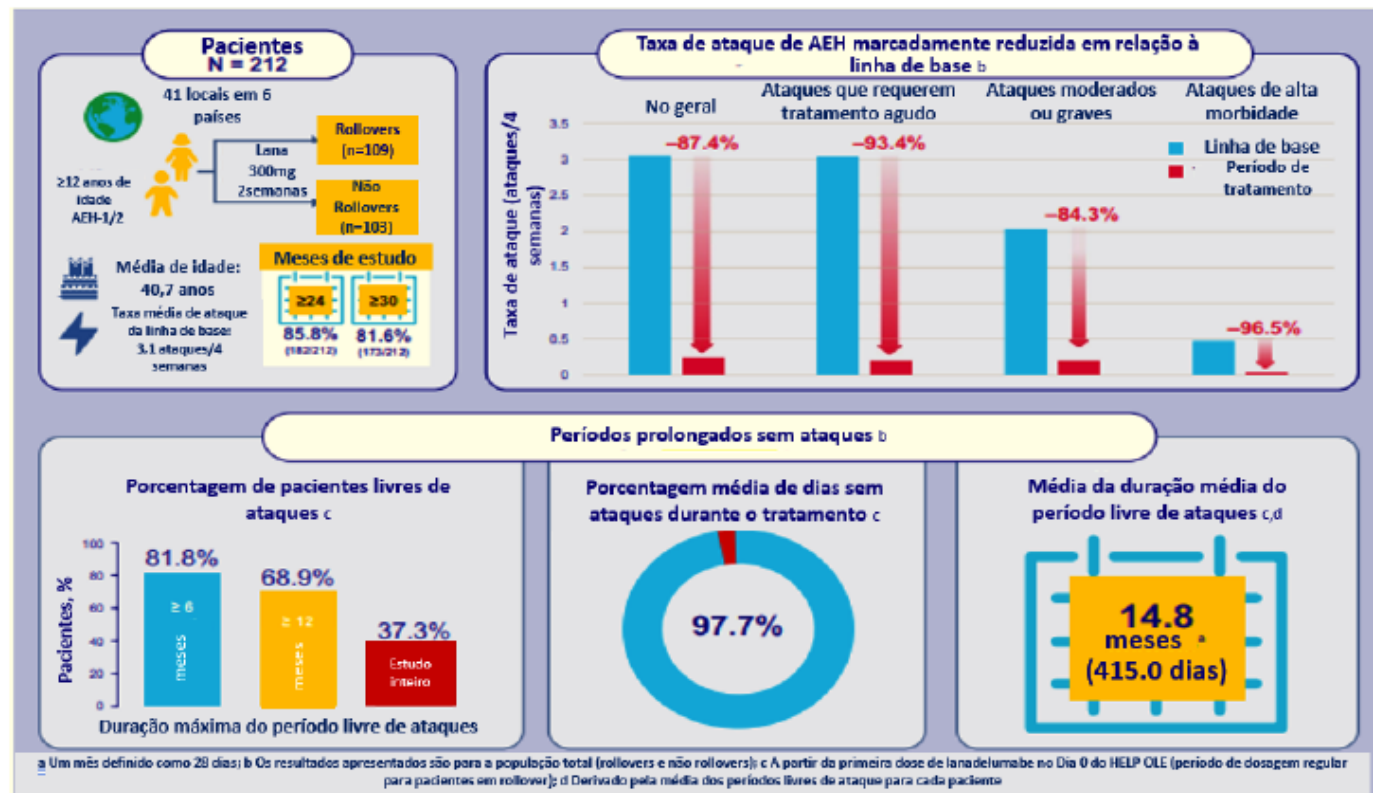
	Lanadelumab		300 mg Every 2 Weeks (n = 27)	Placebo (n = 41)
	Every 4 Weeks			
	150 mg (n = 28)	300 mg (n = 29)		
Primary End Point				
No. of attacks per mo, d 0-182				
Mean (95% CI) ^{b,c}	0.48 (0.31 to 0.73)	0.53 (0.36 to 0.77)	0.26 (0.14 to 0.46)	1.97 (1.64 to 2.36)
Difference (95% CI) ^d	-1.49 (-1.90 to -1.08)	-1.44 (-1.84 to -1.04)	-1.71 (-2.09 to -1.33)	
P value	<.001	<.001	<.001	
Rate ratio (95% CI) ^c	0.24 (0.15 to 0.39)	0.27 (0.18 to 0.41)	0.13 (0.07 to 0.24)	
P value ^e	<.001	<.001	<.001	
Secondary End Points				
No. of attacks requiring acute treatment per mo, d 0-182				
Mean (95% CI) ^{b,c}	0.31 (0.18 to 0.53)	0.42 (0.28 to 0.65)	0.21 (0.11 to 0.40)	1.64 (1.34 to 2.00)
Difference (95% CI) ^d	-1.32 (-1.69 to -0.95)	-1.21 (-1.58 to -0.85)	-1.43 (-1.78 to -1.07)	
P value	<.001	<.001	<.001	
Rate ratio (95% CI) ^c	0.19 (0.11 to 0.34)	0.26 (0.16 to 0.41)	0.13 (0.07 to 0.25)	
P value ^e	<.001	<.001	<.001	
No. of moderate or severe attacks per mo, d 0-182				
Mean (95% CI) ^{b,c}	0.36 (0.22 to 0.58)	0.32 (0.20 to 0.53)	0.20 (0.11 to 0.39)	1.22 (0.97 to 1.52)
Difference (95% CI) ^d	-0.86 (-1.18 to -0.53)	-0.89 (-1.20 to -0.58)	-1.01 (-1.32 to -0.71)	
P value	<.001	<.001	<.001	
Rate ratio (95% CI) ^c	0.30 (0.17 to 0.50)	0.27 (0.16 to 0.46)	0.17 (0.08 to 0.33)	
P value ^e	<.001	<.001	<.001	
No. of attacks per mo, d 14-182				
Mean (95% CI) ^{b,c}	0.44 (0.28 to 0.70)	0.49 (0.33 to 0.73)	0.22 (0.12 to 0.41)	1.99 (1.65 to 2.39)
Difference (95% CI) ^d	-1.54 (-1.96 to -1.12)	-1.50 (-1.91 to -1.09)	-1.77 (-2.16 to -1.38)	
P value	<.001	<.001	<.001	
Rate ratio (95% CI) ^c	0.22 (0.14 to 0.36)	0.25 (0.16 to 0.38)	0.11 (0.06 to 0.21)	
P value ^e	<.001	<.001	<.001	



Estudo HELP OLE (Banerji 2021)

- Extensão aberta: média de exposição 29,6 meses
- Dos 212 indivíduos que participaram do estudo, 92,5% completaram ≥ 12 meses e 81,6% completaram ≥ 30 meses.
- Segurança: 97,2% apresentaram ao menos um evento adverso ocorrido durante o tratamento (maioria classificado como leve ou moderada).

	Rollovers (n = 109)	Nonrollovers (n = 103)	Total (N = 212)
Any treatment-related TEAEs	50 (45.9)	66 (64.1)	116 (54.7)
Treatment-related TEAEs reported in $\geq 3\%$ of total patients			
Injection site pain	40 (36.7)	50 (48.5)	90 (42.5)
Injection site erythema	14 (12.8)	20 (19.4)	34 (16.0)
Injection site bruising	8 (7.3)	11 (10.7)	19 (9.0)
Injection site swelling	3 (2.8)	9 (8.7)	12 (5.7)
Injection site pruritus	4 (3.7)	6 (5.8)	10 (4.7)
Serious TEAEs ^a	12 (11.0)	9 (8.7)	21 (9.9)
Severe TEAEs	16 (14.7)	22 (21.4)	38 (17.9)
Treatment-related severe TEAEs	0	3 (2.9)	3 (1.4)
Investigator-reported AESIs ^b	8 (7.3)	5 (4.9)	13 (6.1)
Deaths due to TEAEs	0	0	0
Hospitalizations due to TEAEs	12 (11.0)	9 (8.7)	21 (9.9)
Discontinuations due to TEAEs	1 (0.9)	5 (4.9)	6 (2.8)



Adaptado de: Banerji, A. et al. (2020) (72)

Análise de agências de ATS

País	Status	Indicação
Reino Unido	Incorporar – avaliação em 2019	Prevenção de crises recorrente de AEH em pessoas com 12 anos ou mais, segundo os critérios: <ul style="list-style-type: none">➤ Duas ou mais crises significativas por semana durante 8 semanas, apesar do tratamento oral preventivo ou quando o tratamento oral é contraindicado ou não tolerado➤ A menor frequência de dose deve ser utilizada quando em condição de estabilidade do paciente➤ Acordo comercial
Canadá	Incorporar – avaliação em 2020	Pacientes com AEH tipo I ou II com ≥ 12 anos que apresentam até 3 crises por mês, sob condição de redução do preço do medicamento.
Austrália	Incorporar – avaliação em 2021	Pacientes ≥ 12 anos com AEH tipo I ou II tratados por um imunologista ou alergista especialista, que não estejam em profilaxia de longo prazo com C1-INH e apresentem ≥ 12 crises tratadas nos últimos 6 meses, ou que estejam trocando da profilaxia com C1-INH.

Avaliação econômica em saúde

Análise crítica

Resumo

Parâmetro	Especificação
1. Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade (ACU) e custo-minimização (ACM)
2. Tecnologia/intervenção	Lanadelumabe
3. Comparador	Cinryze (IV) e Berinert (SC)
4. População alvo	Pacientes com angioedema hereditário (AEH) com deficiência do inibidor de C1 com 12 anos de idade ou mais
5. Desfecho	ACU: Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) e crises evitadas ACM: redução de custo
6. Horizonte temporal	Toda vida (acompanhamento de 56 anos, conforme a expectativa de vida do brasileiro)
7. Duração do ciclo	Ciclos de 28 dias, conforme a posologia da intervenção e comparadores
8. Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos
9. Perspectiva	Sistema suplementar de saúde
10. Modelo	Modelo de Markov com 2 estados de saúde (Vivo, subdividido em período com/sem crise), e morto)



Parâmetro	Especificação
11. Tipos de custo	Custos médicos diretos (profilaxia, administração de medicamentos, tratamento das crises (medicamentoso e internação) e eventos adversos)
12. Posologia adequada	<ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumabe: 300 mg a cada 2 semanas podendo ser reduzida para 300 mg a cada 4 semanas após 6 meses livres de crise; • C1-INH IV (Cinryze): 1000 UI a cada 3-4 dias • C1-INH SC (Berinert SC): 60 UI/kg a cada 3-4 dias
13. Origem dos dados de eficácia	<ul style="list-style-type: none"> • ACU: Os dados de eficácia basearam-se no estudo HELP e na comparação indireta conduzida por Mendivil <i>et al.</i>, 2021 • ACM: pela ausência de comparação de lanadelumabe com C1-INH SC, adotou-se a premissa de equivalência de eficácia entre os medicamentos
14. Origem dos dados econômicos	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos: CMED – PF 18% (valores adequados para 03/2023) • Procedimentos: Tabela CBHPM 2020 • Diárias de internação: Planserv, 2022

Parâmetro	Especificação
16. Razão de custo-utilidade incremental/Redução de custo (ACM)	<ul style="list-style-type: none"> • ACU (vs. C1-INH IV): <ul style="list-style-type: none"> • AVAQ e crises evitadas: Dominante • ACM (vs. C1-INH SC): <ul style="list-style-type: none"> • Economia de R\$ 23 milhões (em 56 anos)
17. Análise de sensibilidade	Conduzidas análises de sensibilidade determinística e probabilística
18. Resultados da análise de sensibilidade	<ul style="list-style-type: none"> • ACU (vs. C1-INH IV): <ul style="list-style-type: none"> • Principais Parâmetros: custo de lanadelumabe e C1-INH IV, % de crises tratadas, RR de C1-INH IV (redução de crises) e % de pacientes com redução de dose (lanadelumabe) • ACM (vs. C1-INH SC): : <ul style="list-style-type: none"> • Principais Parâmetros: custo de lanadelumabe e C1-INH IV e peso do paciente
19. Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Foi apresentada planilha em Microsoft Excel Modelo editável e passível de verificação

- Caso os inibidores de C1 esterase não sejam considerados válidos sob a perspectiva da ANS, o comparador ideal seria o placebo.
- A tabela abaixo apresenta o resultado da comparação de lanadelumabe com placebo (sem tratamento profilático):

Parâmetro	Lanadelumabe	Sem profilaxia	Incremental
Custo total	R\$ 19.731.650	R\$ 3.928.377	R\$ 15.803.273
AVAQ	14,51	13,17	1,34
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 11.813.588

Considerações sobre a avaliação econômica em saúde

- Foram levantadas dúvidas quanto a **ilegibilidade dos inibidores de C1 esterase como comparadores** para esta análise.
- Estas dúvidas estão relacionadas **especialmente**:
 1. **Suspensão da comercialização de Cinryze**, a partir de dezembro/2023, associada a **falta de indicação de Berinert IV para o tratamento profilático** ¹.
 2. Bula do **Berinert SC** diz que ele é destinado à **autoadministração** ².
- Além disso, existem dúvidas quanto a **viabilidade da utilização de inibidores de C1 esterase sem a existência de uma DUT** para o tratamento do angioedema hereditário.
- A comparação de **Ianadelumabe com a não profilaxia** resultou em uma RCUI de aproximadamente **R\$ 12 milhões por AVAQ ganho** ³.

1. Comunicado Takeda, de 19 de dezembro de 2022. Disponível em <https://assets-dam.takeda.com/raw/upload/v1675191266/legacy-dotcom/siteassets/pt-br/home/what-we-do/produtos/carta-descontinua%C3%A7%C3%A3o-cinryze-vf-promomats.pdf>
2. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/g/?nomeProduto=berinert>
3. Modelo econômico submetido pelo demandante



Análise de impacto orçamentário

Análise crítica

Parâmetro	Especificação
1. Tipo de modelo	Dinâmico: Os custos foram obtidos a partir do modelo econômico
2. Perspectiva	Sistema suplementar de saúde
3. Horizonte temporal	5 anos
4. Tecnologia/intervenção	Lanadelumabe
5. Comparador	Cinryze (IV) e Berinert (SC)
6. Cenários	<ul style="list-style-type: none">• Cenário atual: C1-INH IV e SC (com ganho gradual de mercado da apresentação SC)• Cenário proposto: lanadelumabe inicia com 40% do mercado atingindo 80% no terceiro ano após a incorporação. Essa taxa é mantida constante até o quinto ano.
7. Cálculo da população elegível	Foi utilizada uma abordagem epidemiológica
8. Análise de sensibilidade	Foi realizada análise de sensibilidade determinística, bem como, análise de cenários
9. Resultado no caso base	A incorporação de lanadelumabe resultou em uma economia de recursos de R\$ 64 milhões acumulados em 5 anos
10. Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Foi apresentada planilha em Microsoft Excel A Modelo editável e passível de verificação



População elegível

População ANS (03/2022)

- Pacientes com 12 anos ou mais*: 42.507.912

Prevalência AEH (1,5/100 mil): Campos, 2022.

- Pacientes com AEH: 638

Pacientes em uso de profilaxia (48%): Maurer, 2021.

- Pacientes em uso de profilaxia: 306

Uso profilático de agentes androgênicos (4%-31%): Iqvia – Bork, 2008

- Pacientes elegíveis a lanadelumabe: 12-95 (utilizado a média: 54)

Análise de impacto orçamentário

População elegível

- **A população elegível considera apenas os pacientes potenciais que estariam trocando de tratamento** (de um agente androgênico ou outro medicamento sintético para lanadelumabe ou um inibidor de C1 esterase).
- **Esta população pode ser criticada, pois os agentes androgênicos são considerados como segunda linha de tratamento**, enquanto lanadelumabe e os inibidores de C1 esterase são tratamentos profiláticos de primeira linha.
- Assim, **é possível que a população elegível seja maior** do que a proposta.

População ANS (03/2022)

- Pacientes com 12 anos ou mais*: 42.507.912

Prevalência AEH (1,5/100 mil): Campos, 2022.

- Pacientes com AEH: 638

Pacientes em uso de profilaxia (48%): Maurer, 2021.

- Pacientes em uso de profilaxia: 306



- A tabela abaixo apresenta o resultado da análise de impacto orçamentário tendo como **comparador a não profilaxia**.
- **Taxa de participação de mercado utilizada no caso base** (40%, 60%, 80%, 80%, 80%) para os anos de 1 a 5.
- Neste cenário, o **impacto incremental acumulado em 5 anos seria de R\$ 197 milhões**.

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Com lanadelumabe	40.560.758	45.639.478	57.302.110	53.374.067	55.088.592	251.965.005
Sem lanadelumabe	11.372.205	10.534.308	10.820.493	11.146.697	11.527.933	55.401.635
Incremental	29.188.553	35.105.171	46.481.617	42.227.370	43.560.659	196.563.370

Considerações sobre a análise de impacto orçamentário

- **A incorporação de lanadelumabe, quando comparado a não profilaxia, proporcionou um impacto incremental de aproximadamente de R\$ 197 milhões acumulados em 5 anos.**
- **Levando em consideração a nova população elegível de 306 pacientes, adequada a solicitação de DUT proposta, teríamos um incremento de custo ainda maior.**

OBRIGADA

Camila Pepe

Diretora

camila.pepe@originhealth.com.br



ORIGIN
H E A L T H

originhealth.com.br

UAT 87

**LANADELUMABE PARA A PROFILAXIA DE LONGO PRAZO EM PACIENTES COM ANGIOEDEMA
HEREDITÁRIO COM DEFICIÊNCIA DO INIBIDOR DE C1**

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

15ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

18/04/2023

- **Protocolo:** 2022.2.000112
- **Nº UAT:** 87
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Lanadelumabe
- **Indicação de uso:** Profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1

PERGUNTA DE PESQUISA

Qual a eficácia, efetividade e segurança de Lanadelumabe na prevenção a longo prazo das de crises em pacientes com diagnóstico de angioedema hereditário (AEH) com idade igual ou superior a 12 anos?

P (População)	Pacientes com AEH com 12 anos ou mais
I (Intervenção)	Lanadelumabe
C (Comparador)	Placebo, cuidado padrão ou outros tratamentos de profilaxia a longo prazo como os inibidores de C1 e andrógenos
O (Desfechos)	Primários: número de ataques a cada 28 dias Secundários: eventos adversos, número de ataques moderados e graves, e qualidade de vida
T (Tipos de estudo)	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise; ensaios clínicos randomizados (fase 2 ou 3), estudos observacionais com grupo comparador e estudos de comparação indireta

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS (CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS)

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e time point de avaliação	Financiamento
<p>ESTUDO HELP (NCT02586805) Banerji et al., 2018 (84) Lumry et al., 2021 (85)</p>	<p>41 locais entre os países: Alemanha, Canadá, Estados Unidos da América, Itália, Jordânia e Porto Rico</p>	<p>ECR de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo</p>	<p>Pacientes com 12 anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário tipo I ou II</p> <p>N=125</p>	<p>1) Lanadelumabe 150 mg a cada 4 semanas (N=28)</p> <p>2) Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas (N=29)</p> <p>2) Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas (N=27)</p>	<p>Placebo (n = 41)</p>	<p><u>PRIMÁRIO</u> Número de ataques de AEH confirmados pelo investigador durante o período de tratamento [Período: 182 dias]</p> <p><u>SECUNDÁRIO</u> Número de ataque de AEH confirmado pelo investigador que requer tratamento agudo [Período de tempo: 182 dias]</p> <p>Número de ataques de AEH moderados ou graves confirmados pelo investigador [Período de tempo: 182 dias]</p> <p>Número de ataques de AEH entre os dias 14 e 182 [Período de tempo: de 14 a 182 dias]</p> <p>A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada por meio do questionário específico de Qualidade de Vida de Angioedema</p> <p>Desfechos exploratórios pré-especificados adicionais: - porcentagem de pacientes que estavam livres de ataques - número de dias sem ataques - Pacientes com resposta^a - número de ataques de alta morbidade</p> <p>Observação: esses dados exploratórios não serão descritos neste RAC</p>	<p>Dyax Corp (now Shire Human Genetic Therapies)</p> <p>Shire Human Genetic Therapies, Inc., a Takeda company</p>

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS (CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS)

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e time point de avaliação	Financiamento
Mendivil et al., 2021 (87)	NA	Metanálise em rede	<p>Método bayesiano e frequentista</p> <p>O HELP foi um ECR de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo com duração do tratamento do estudo de 26 semanas. Os pacientes foram randomizados para receber lanadelumabe: 150 mg a cada 4 semanas, 300 mg a cada 4 semanas, 300 mg a cada 2 semanas ou placebo.</p> <p>O estudo CHANGE foi um ECR de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, no horizonte temporal de 24 semanas. Os pacientes foram randomizados para receber IV C1-INH 1000 U a cada 3-4 dias ou placebo.</p>	A rede de evidências para esta comparação indireta compreende o tratamento com lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas e a cada 4 semanas do estudo HELP ancorados ao braço com inibidor de C1 (C1-INH) do estudo CHANGE por um comparador comum (placebo)	NA	<p>Taxa de ataque AEH [Período: até o dia 28]</p> <p>Tempo para o primeiro ataque AEH [Período de tempo: no dia 0 e no dia 70]</p>	Shire Human Genetic Therapies, Inc., a Takeda company

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS, POR DESFECHO, NA ANÁLISE DOS PARECERISTAS

Desfecho	Intervenção	Estudo (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]
		Banerji et al., 2018 (84) – Estudo HELP [182 dias de seguimento]
Desfechos Primários		
Eficácia		
Número de ataques a cada 28 dias (dia 0 a 182)		
Média (IC 95%)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	0,53 (0,36 a 0,77)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	0,26 (0,14 a 0,46)
	Placebo	1,97 (1,64 a 2,36)
	Interpretação	Houve redução no número médio de ataques a cada 28 dias para as duas doses de lanadelumabe comparado ao placebo, sendo que a maior redução foi para o grupo com dose de 300 mg a cada 2 semanas
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	-1,44 (-1,84 a -1,04); p < 0,001
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	-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

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – RESULTADOS - POR DESFECHO (HELP)

Desfecho		
Desfechos Secundários		
Número de ataques a cada 28 dias que requerem tratamento agudo (dia 0 a 182)		
Média (IC 95%)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	0,42 (0,28 a 0,65)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	0,21 (0,11 a 0,40)
	Placebo	1,64 (1,34 a 2,00)
	Interpretação	Houve redução no número médio de ataques a cada 28 dias que requerem tratamento agudo para as duas doses de lanadelumabe comparado ao placebo, sendo que a maior redução foi para o grupo com dose de 300 mg a cada 2 semanas
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	-1,21 (-1,58 a -0,85)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	-1,43 (-1,78 a -1,07)
	Interpretação	Houve redução na ordem de 1 a 2 no número de ataques a cada 28 dias que requerem tratamento agudo para as duas doses de lanadelumabe, sendo que a maior redução foi para a dose de 300 mg a cada 2 semanas

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS, POR DESFECHO, NA ANÁLISE DOS PARECERISTAS

Número de ataques a cada 28 dias moderados a graves (dia 0 a 182)

Média (IC 95%)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	0,32 (0,20 a 0,53)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	0,20 (0,11 a 0,39)
	Placebo	1,22 (0,97 a 1,52)
	Interpretação	Houve redução no número médio de ataques moderados a graves a cada 28 dias para as duas doses de lanadelumabe comparado ao placebo, sendo que a maior redução foi para o grupo com dose de 300 mg a cada 2 semanas
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	-0,89 (-1,20 a -0,58); p<0,001
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	-1,01 (-1,32 a -0,71); p<0,001
	Interpretação	Houve redução abaixo de 2 no número de ataques moderados a graves 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

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS, POR DESFECHO, NA ANÁLISE DOS PARECERISTAS

Número de ataques a cada 28 dias (dia 14 a 182)		
Média (IC 95%)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	0,49 (0,33 a 0,73)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	0,22 (0,12 a 0,41)
	Placebo	1,99 (1,65 a 2,39)
	Interpretação	Houve redução no número médio no número de ataques a cada 28 dias para as duas doses de lanadelumabe comparado ao placebo, sendo que a maior redução foi para o grupo com dose de 300 mg a cada 2 semanas
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	-1,50 (-1,91 a -1,09); p<0,001
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	-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

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS, POR DESFECHO, NA ANÁLISE DOS PARECERISTAS

Segurança		
Evento adverso de qualquer grau [n, %]	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	25 (86,2)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	26 (96,3)
	Placebo	31 (75,6)
Eventos Adversos de qualquer grau mais frequentes no estudo [n, %]	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	Dor no local da injeção: 9 (31,0); infecção no trato respiratório superior: 7 (24,1); dor de cabeça: 5 (17,2)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	Dor no local da injeção: 14 (51,9); infecção no trato respiratório superior: 10 (37,0); dor de cabeça: 9 (33,3)
	Placebo	Dor no local da injeção: 12 (29,3); infecção no trato respiratório superior: 11 (26,8); dor de cabeça: 8 (19,5)

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS, POR DESFECHO, NA ANÁLISE DOS PARECERISTAS

Segurança		
Evento adversos relacionado ao tratamento [n,%]	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	14 (48,3)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	19 (70,4)
	Placebo	14 (34,1)
Eventos Adversos Grave [n, %]	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	3 (10,3)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	1 (3,7)
	Placebo	0
Descontinuação do tratamento devido EA [n, %]	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	1 (3,4)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	0
	Placebo	1 (2,4)

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS, POR DESFECHO, NA ANÁLISE DOS PARECERISTAS

Desfechos	Intervenções/Grupos	Estudo (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]	
		Lumry et al., 2021 (85) – Estudo HELP [182 dias de seguimento]	Banerji et al., 2018 (84) – Estudo HELP [182 dias de seguimento]
Qualidade de Vida relacionada a Saúde ^a			
Mudança na pontuação total, do dia 0 ao 182, média (IC95%)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	NA	-17,38 (-24,17 a -10,58)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas		-21,29 (-28,21 a -14,37)
	Placebo		-4,72 (-10,46 a 1,02)
Mudança em relação ao placebo [média (IC95%)]	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	NA	-12,66 (-24,51 a -0,80); p=0,03
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas		-16,57 (-28,53 a -4,62); p=0,003
AE-QoL (do dia 0 ao 182)			
Proporção de pacientes que alcançaram uma melhora clinicamente significativa na pontuação total de AE-QoL (6 pontos) [% (IC95%)]	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	63 (42–81)	NA
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	81* (61–93); *p < 0,05 vs placebo	
	Placebo	37 (22–54)	

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS, POR DESFECHO, NA ANÁLISE DOS PARECERISTAS

		Estudo (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]	
Desfechos	Intervenções/Grupos	Lumry et al., 2021 (85) – Estudo HELP [182 dias de seguimento]	Banerji et al., 2018 (84) – Estudo HELP [182 dias de seguimento]
EQ-5D-5L			
index médio - Dia 0	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	0,87	NA
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	0,89	
	Placebo	0,89	
index médio - Dia 182	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	0,87	NA
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	0,88	
	Placebo	0,88	
	Interpretação	Não houve diferença na média de pontuações do índice entre o dia 0 e 182 para nenhum dos grupos em tratamento com lanadelumabe, comparado ao placebo	

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS, POR DESFECHO, NA ANÁLISE DOS PARECERISTAS

		Estudo (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]	
Desfechos	Intervenções/Grupos	Lumry et al., 2021 (85) – Estudo HELP [182 dias de seguimento]	Banerji et al., 2018 (84) – Estudo HELP [182 dias de seguimento]
escala visual analógica (VAS) para avaliar a saúde geral variando de 0 a 100 - dia 0	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	82,8	NA
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	81,2	
	Placebo	81,9	
escala visual analógica (VAS) para avaliar a saúde geral variando de 0 a 100 - dia 182	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	82,5	NA
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	83,2	
	Placebo	84,2	
	Interpretação	Não houve diferença na média de pontuações do VAS entre o dia 0 e 182 para nenhum dos grupos em tratamento com lanadelumabe, comparado ao placebo	

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS, POR DESFECHO, NA ANÁLISE DOS PARECERISTAS

Desfecho	Intervenção	Estudo (Autor, ano)
		Mendivil et al., 2021 (87) (comparação indireta)
Razão da Taxa de ataque em 28 dias [intervalo de credibilidade 95%] – comparado ao placebo	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	Bayesiana 0,27 (ICr 95% 0,18 a 0,40) Frequentista: 0,27 (IC 95% 0,18 a 0,40)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	Bayesiana: 0,13 (ICr 95% 0,07 a 0,24) Frequentista: 0,13 (IC 95% 0,07 a 0,23)
	Inibidor C1 esterase (C1-INH)	Bayesiana: 0,49 (ICr 95% 0,40 a 0,60) Frequentista: 0,49 (IC 95% 0,40 a 0,61)
Razão da Taxa de ataque AEH [intervalo de credibilidade 95%] – comparado ao Inibidor C1 esterase IV (C1-INH IV)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	Bayesiana: 0,54 (ICr 95% 0,34 a 0,86) Bucher: 0,54 (IC 95% 0,35 a 0,85)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	Bayesiana: 0,27 (ICr 95% 0,14 a 0,51) Bucher: 0,27 (IC 95% 0,15 a 0,49)
Tempo para ataque AEH depois do dia 0; [HR intervalo de credibilidade 95% - (ICr) ou intervalo de confiança 95% - (IC)] – comparado com Inibidor C1 esterase IV (C1-INH IV)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	Bayesiana: 0,73 (ICr 95% 0,26 a 2,09) Bucher: 1,05; (IC 95% 0,43 a 2,52)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	Bayesiana: 0,51 (ICr 95% 0,22 a 1,32) Bucher: 0,73 (IC 95% 0,29 a 1,84)
Tempo para ataque AEH depois do dia 70; [HR intervalo de credibilidade 95% - (ICr) ou intervalo de confiança 95% - (IC)] – comparado com Inibidor C1 esterase IV (C1-INH IV)	Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas	Bayesiana: 0,51 (ICr 95% 0,18 a 1,49) Bucher: 0,62 (IC 95% 0,23 a 1,64)
	Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas	Bayesiana: 0,17 (ICr 95% 0,05 a 0,57) Bucher: 0,19 (IC 95% 0,06 a 0,62)

QUALIDADE METODOLÓGICA - Risco de viés dos estudos incluídos

Ferramenta RoB 2.0 – estudo HELP.

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Ataques		Banerji 2018	Lanadelumabe	Placebo	Número de ataques	1	!	+	+	+	+	!	+ Low risk
QV		HELP	Lanadelumabe	Placebo	Qualidade d Vida	1	!	+	+	+	+	!	! Some concerns
EA		HELP	Lanadelumabe	Placebo	Eventos Adversos	1	!	+	+	+	+	!	- High risk

D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

Os **PARECERISTAS** classificaram este estudo como “algumas preocupações” pelo fato de que não foi encontrado em nenhuma publicação do estudo HELP ou em seu protocolo o relato dos métodos utilizados para a randomização e a manutenção do sigilo de alocação.

QUALIDADE METODOLÓGICA - Risco de viés dos estudos incluídos

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reason(s) for downgrading
Mixed evidence									
IV-C1-INH vs Placebo	1	Major concerns	Some concerns	Some concerns	--	--	--	Low	Within-study bias Reporting bias Indirectness
Lanadelumabq2w vs Lanadelumabq4w	1	No concerns	Some concerns	No concerns	--	--	--	Moderate	Reporting bias
Lanadelumabq2w vs Placebo	1	No concerns	Some concerns	No concerns	--	--	--	Moderate	Reporting bias
Lanadelumabq4w vs Placebo	1	No concerns	Some concerns	No concerns	--	--	--	Moderate	Reporting bias
Indirect evidence									
IV-C1-INH vs Lanadelumabq2w	--	Some concerns	Some concerns	No concerns	--	--	--	Low	Within-study bias Reporting bias
IV-C1-INH vs Lanadelumabq4w	--	Some concerns	Some concerns	No concerns	--	--	--	Low	Within-study bias Reporting bias

- **Ferramenta CINeMA** (Confidence in network meta-analysis): citada pela colaboração Cochrane como uma abordagem para a avaliação da confiança de metanálises em rede.
- A metanálise em rede incluiu dois ECR (HELP e CHANGE): havia somente um ECR para cada comparação par a par direta ou indireta, não sendo possível avaliar as dimensões “imprecisão”, “heterogeneidade” e “incoerência”.
- A **classificação do risco de viés global foi moderada a baixa**, de acordo somente com a avaliação das dimensões: risco de viés dentro de cada estudo incluído, viés de publicação (*reporting bias and publication bias*) e evidência indireta.
- O estudo HELP foi classificado com risco de viés com algumas preocupações (conforme mencionado anteriormente) e o estudo CHANGE foi classificado como risco alto de viés devido ao *crossover* que ocorreu entre os dois grupos em avaliação.
- Por se tratar de estudo de comparação indireta com poucas publicações para as intervenções, a avaliação da dimensão “*reporting bias*” foi classificada como “algumas preocupações”. Do mesmo modo, a dimensão “evidência indireta” foi classificada como “algumas preocupações” devido ao estudo CHANGE incluir população a partir de seis anos, diferentemente do estudo HELP que incluiu crianças a partir de 12 anos de idade.

CERTEZA DA EVIDÊNCIA – GRADE - ESTUDO HELP

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 300 a cada 4 semanas											
1 (84) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	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 (84) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	27	41	Média 0,26 (0,14 a 0,46)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Evento adverso de qualquer grau - Lanadelumabe 300 a cada 4 semanas											
1 (84) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	25/29 (86,2%)	31/41 (75,6%)	NA	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

CERTEZA DA EVIDÊNCIA – GRADE - ESTUDO HELP

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)		
Eventos adversos de qualquer grau - Lanadelumabe 300 a cada 2 semanas											
1 (84) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	26/27 (96,3%)	31/41 (75,6%)	NA	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eventos Adversos de qualquer grau mais frequentes no estudo											
1(84) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	- Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas – dor no local da injeção: 9 (31,0); infecção no trato respiratório superior: 7 (24,1); dor de cabeça: 5 (17,2) - Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas – dor no local da injeção: 14 (51,9); infecção no trato respiratório superior: 10 (37,0); dor de cabeça: 9 (33,3) - Placebo – dor no local da injeção: 12 (29,3); infecção no trato respiratório superior: 11 (26,8); dor de cabeça: 8 (19,5)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO	

CERTEZA DA EVIDÊNCIA – GRADE - ESTUDO HELP/MENDIVIL

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)		
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(84) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	grave ^a _d	não grave	não grave	não grave	nenhum	29	41	63 % (42 a 81)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANT E
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(84) Estudo HELP	ensaios clínicos randomizados	grave ^a _d	não grave	não grave	não grave	nenhum	27	41	81% (61 a 93)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANT E
Taxa de ataque - Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas - método Bayesiano (comparação indireta)											
1 (87)	Comparação indireta de ensaios clínicos randomizados	muito grave ^b	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	29	22	RR 0,54 (0,34 a 0,86)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Taxa de ataque - Lanadelumabe 300 mg a cada 4 semanas - método Bucher (comparação indireta)											
1 (87)	Comparação indireta de ensaios clínicos randomizados	muito grave ^b	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	29	22	RR 0,54 (0,35 0,85)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

CERTEZA DA EVIDÊNCIA – GRADE - ESTUDO MENDIVIL

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)		
Taxa de ataque - Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas - método Bayesiano (comparação indireta)											
1 (87)	Comparação indireta de ensaios clínicos randomizados	muito grave ^b	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	27	22	RR 0,27 (ICr 95% 0,14 a 0,51)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Taxa de ataque - Lanadelumabe 300 mg a cada 2 semanas - método Bucher (comparação indireta)											
1 (87)	Comparação indireta de ensaios clínicos randomizados	muito grave ^b	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	27	22	RR 0,27 (ICr 95% 0,15 a 0,49)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

Legenda: IC: Intervalo de confiança; HR: *Hazard Ratio*; Lana: Lanadelumabe.

Explicações:

- O risco global do estudo HELP foi classificado como “algumas preocupações” devido à falta de descrição do método de geração de sequência randômica e dos métodos para manutenção do sigilo de alocação.
- A classificação do risco de viés global foi moderada a baixa, de acordo somente com a avaliação das dimensões: risco de viés dentro de cada estudo incluído, viés de publicação (reporting bias and publication bias) e evidência indireta. O estudo HELP foi classificado com risco de viés com algumas preocupações (conforme mencionado anteriormente) e o estudo CHANGE foi classificado como risco alto devido ao crossover que ocorreu entre os dois grupos em avaliação. Por se tratar de estudo de comparação indireta com poucas publicações para as intervenções, a avaliação da dimensão “reporting bias” foi classificada como “algumas preocupações”. Do mesmo modo a dimensão “evidência indireta” foi classificada como “algumas preocupações” devido o estudo CHANGE incluir população a partir de seis anos, diferente do estudo HELP que incluiu crianças a partir de 12 anos de idade.
- Estudo de comparação indireta.
- O questionário AE-QoL era autoaplicável, podendo haver algum problema na interpretação da pergunta.

Evidência atualmente disponível:

Estudo HELP:

- ❑ Existem evidências sobre a eficácia do lanadelumabe na prevenção de ataques em pacientes com AEH a longo prazo em comparação ao placebo que mostram uma redução significativa da taxa de ataques em pacientes tratados (Certeza da evidência moderada). Também houve redução nos ataques para subgrupos que requerem tratamento agudo e ataques moderado a graves.
- ❑ Desfechos de segurança: os eventos adversos de qualquer grau mais comuns foram dor no local da injeção, infecção no trato respiratório superior e dor de cabeça, que apresentaram maiores frequências nos pacientes tratados com lanadelumabe, especialmente no esquema terapêutico QW2) (certeza da evidência moderada).
- ❑ Desfecho qualidade de vida relacionada à saúde mensurado com o instrumento específico AE-QoL: foram observados scores iguais ou maiores do que a diferença mínima clinicamente importante (-6 pontos) para os dois esquemas terapêuticos com lanadelumabe. A proporção de pacientes que alcançaram uma melhora clinicamente significativa na pontuação total de AE-QoL foi maior para o esquema QW2 (certeza desta evidência moderada).

Mendivil et al., 2021 :

- ❑ A evidência sobre a eficácia comparativa entre o lanadelumabe e as opções terapêuticas atualmente disponíveis no Rol para a profilaxia de ataques a longo prazo (C1-INH IV e C1-INH SC) é escassa e limita-se a um único estudo de comparação indireta, considerado cuja certeza da evidência foi considerada muito baixa e que incluiu apenas o C1-INH IV.
- ❑ A comparação indireta entre lanadelumabe e C1-INH IV incluiu os ECR HELP e CHANGE e sugere maior redução na taxa de ataques em pacientes tratados com lanadelumabe em comparação ao placebo do que o C1-INH IV [razão da taxa de ataques versus placebo no método Bayesiano: lanadelumabe 300 mg QW4: 0,54 (ICr 95% 0,34 a 0,86); lanadelumabe 300 mg QW2: 0,27 (ICr 95% 0,14 a 0,51), C1-INH IV: 0,49 (IC 95% 0,40 a 0,60)].
- ❑ Certeza desta evidência muito baixa: risco de viés dos ECR incluídos e à evidência indireta, já que o estudo CHANGE incluiu pacientes a partir de seis anos, enquanto no estudo HELP os pacientes apresentavam idade igual ou maior que 12 anos.

Agências de ATS:

- CONITEC: recomendação contrária à incorporação do Lanadelumabe para profilaxia de ataques em pacientes com AEH em 2021.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Scottish Medicines Consortium (SCM) recomendam o uso do medicamento para uma população de 12 anos ou mais, em uma dose inicial de 300 mg a cada duas semanas.

- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade
- **Comparador:** C1 esterase intravenoso
- **Razão de custo-utilidade incremental (RCUI):** Dominante (menor custo e maior efetividade)
- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:**

O modelo apresenta algumas limitações, dentre elas o fato de que os dados sobre eficácia comparativa entre as tecnologias foram obtidos a partir de um estudo de comparação indireta considerado de baixa certeza da evidência. A análise de sensibilidade probabilística evidenciou que é possível que a tecnologia não seja dominante, visto que 44% das simulações recaíram no primeiro quadrante do plano de custo-efetividade (tecnologia mais efetiva e de maior custo).


Em relação ao comparador C1 esterase subcutâneo não foi apresentada avaliação de custo-utilidade, apenas uma análise de custo minimização, considerada inadequada, pois não há evidências de que as tecnologias sejam equivalentes terapêuticos

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:


- **População-alvo calculada pelo método epidemiológico:** 639 pacientes em 5 anos, média anual de 128
- **Comparadores:** C1 esterase intravenoso e C1 esterase subcutâneo
- **Difusão:** Evolução de 40% a 80% em 5 anos
- **Impacto orçamentário incremental:**
 - Cenário 1: -R\$ 56,5 milhões, com média anual de -R\$ 11,3 milhões (com redução de dose)
 - Cenário 2: R\$ 159,5 milhões, com média anual de R\$ 31,9 milhões (sem redução de dose)
- **Observações:**
 - 1) O cenário de economia ocorreria apenas caso pelo menos 56,1% dos pacientes migrassem para o esquema de redução de doses;
 - 2) O pressuposto de que apenas pacientes que descontinuem a profilaxia com danazol seriam elegíveis ao lanadelumabe pode não representar a realidade de uso do medicamento já que o danazol não tem cobertura no Rol e a DUT proposta não prevê linhas de tratamento.






Obrigado!

 DISQUE ANS
0800 701 9656

 Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

 Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)

15ª Reunião da COSAÚDE

18/04/2023

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANDRÉA DANTAS MOTA	ANS
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANETE SEVCIOVIC GRUMACH	ASBAI ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA ALERGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA
5	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS
6	ANNE KARIN BORGES	ANS
7	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CAMILA PEPE	ORIGIN
10	CARLA VALERIAMARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
16	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
17	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
18	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	ANS
19	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE
20	EDUARDO PAULINO	SBOC
21	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
22	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
23	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

24	FRANCISCO JOSE DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
25	HELENA ESTEVES	ONCOGUIA
26	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAUDE
27	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
28	JOÃO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
29	JOAO PAULO REIS NETO	JOAO PAULO REIS NETO
30	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
31	LUCAS OKUMURA	ASTRAZENECA
32	LUIS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
33	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
34	MARIA FEITOSA LACERDA	PROCON SP
35	MARIANA SASSE	ASTRAZENECA
36	MARTA SUNDFELD	ANS
37	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
38	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
39	NATÁLIA CALDEIRA DE CARVALHO	TAKEDA
40	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
41	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
42	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
43	RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA	ANS
44	RICARDO SAAD HENRIQUES	BAYER
45	RILDO PINTO DA SILVA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA (CNI)
46	RUBENS PARK	BAYER
47	SILVANA M B KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
48	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
49	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
50	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE