



**LANADELUMABE (TAKHZYRO[®]) PARA A
PROFILAXIA DE LONGO PRAZO EM PACIENTES
COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO COM 12
ANOS OU MAIS QUE NÃO OBTIVERAM
REDUÇÃO DA FREQUÊNCIA DE CRISES OU QUE
APRESENTARAM INTOLERÂNCIA À PROFILAXIA
ATUALMENTE DISPONÍVEL**

DOCUMENTO PRINCIPAL

Solicitação de incorporação de tecnologia em saúde
no SUS

Dezembro 2020

Lanadelumabe (Takhzyro®) para a profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário com 12 anos ou mais que não obtiveram redução da frequência de crises ou que apresentaram intolerância à profilaxia atualmente disponível

Preparado por: IQVIA

Revisado por: TAKEDA

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	3
LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Caracterização da doença	11
1.2 Sinais e sintomas	13
1.3 Diagnóstico.....	15
1.4 Epidemiologia.....	16
1.5 Ônus da doença.....	18
1.6 Tratamentos disponíveis no Brasil.....	21
1.7 Diretrizes e protocolos clínicos de tratamento.....	23
1.7.1 Diretriz de tratamento da Organização Mundial de Alergia (WAO – <i>World Allergy Organization</i>).....	23
1.7.2 Diretriz da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH).....	25
1.7.3 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH) do Ministério da Saúde.....	26
1.7.4 Consenso de especialistas – Painel Delphi	26
1.8 Necessidades médicas não atendidas no Angioedema hereditário	31
2. INFORMAÇÕES SOBRE O TAKHZYRO® (LANADELUMABE).....	33
2.1 Características do medicamento.....	33
2.2 Modo de ação	33
2.3 Indicação	34

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

3. DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA	34
3.1 Objetivo	34
3.2 Questão do estudo.....	34
3.3 Critérios de elegibilidade para os estudos.....	35
3.3.1 Critérios de inclusão	35
3.3.2 Critérios de exclusão.....	35
3.4 Bases de dados e estratégia de busca	35
3.5 Avaliação de qualidade	36
3.6 Resultados.....	36
3.6.1 Seleção dos artigos.....	36
3.6.2 Estudo HELP.....	37
3.6.3 Evidência adicional: HELP OLE, estudo de extensão aberta do estudo HELP (NCT02741596).....	47
3.7 Avaliação da qualidade metodológica e nível de evidência.....	51
4. ANÁLISE ECONÔMICA	52
4.1 Objetivo do Modelo.....	52
4.2 Principais parâmetros do modelo	52
4.2.1 População.....	52
4.2.2 Intervenção.....	52
4.2.3 Comparadores	52
4.2.4 Desfechos.....	52
4.2.5 Perspectiva.....	52
4.2.6 Horizonte de tempo	53
4.2.7 Desconto	53
4.3 Estrutura do modelo	53
4.4 Dados	53

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

4.4.1	Eficácia.....	53
4.4.2	Utilidade.....	54
4.4.3	Custo.....	54
4.5	Resultados.....	57
4.5.1	Caso Base.....	57
4.5.2	Análise de sensibilidade univariada determinística.....	58
4.5.3	Análise de sensibilidade probabilística.....	62
5.	ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	62
5.1	Objetivo do modelo.....	62
5.2	Principais parâmetros do modelo	62
5.2.1	População.....	62
5.2.2	Intervenção.....	63
5.2.3	Comparadores	63
5.2.4	Desfechos.....	63
5.2.5	Perspectiva.....	63
5.2.6	Horizonte de tempo.....	63
5.2.7	Desconto.....	63
5.3	Estrutura do modelo	63
5.4	Dados	64
5.4.1	Funil populacional.....	64
5.4.2	Market share.....	65
5.4.3	Eficácia.....	66
5.4.4	Custo.....	67
5.5	Resultados.....	67
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
APÊNDICE A.....	77
APÊNDICE B.....	78
BULA.....	80

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Caracterização do AEH.....	12
Figura 2. Sintomas do Angioedema hereditário	13
Figura 3. Face, alças intestinais e mãos antes e durante a crise de AEH.....	14
Figura 4. Crise laríngea vista através de laringoscopia.....	15
Figura 5. Registro de portadores de angioedema hereditário por estado (atualizado em junho de 2020)	17
Figura 6. Mecanismo de ação do lanadelumabe.....	33
Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos clínicos	37
Figura 8. Descrição dos resultados dos desfechos primário e secundário, e da gravidade das crises da doença avaliados pelo investigador durante o período de tratamento.....	40
Figura 9. Taxa de crises de angioedema hereditário confirmadas pelo investigador durante os dias 0 a 69 do tratamento.....	46
Figura 10. Taxa de crises de angioedema hereditário durante os dias 0 a 69 de tratamento e durante o período de estabilidade	46
Figura 11. Redução na taxa de crise durante o período de tratamento com lanadelumabe em relação à linha de base.....	48
Figura 12. Média e desvio padrão dos escores do AE-QoL na linha de base para pacientes anteriores e pacientes novos	49
Figura 13. Mudança média e desvio padrão no escore AE-QoL a partir da linha de base até o dia 518 para pacientes anteriores e pacientes novos	50
Figura 14. Análise univariada determinística de custo-utilidade.....	59
Figura 15. Análise univariada determinística de crises moderadas a graves	59
Figura 16. Análise univariada determinística de crises que requerem tratamento agudo ..	60
Figura 17. Plano de custo-efetividade.....	62
Figura 18. Impacto orçamentário incremental em 5 anos.....	67

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Medicamentos para profilaxia de longo prazo	22
Tabela 2. Medicamentos para profilaxia de curto prazo	22
Tabela 3. Medicamentos para tratamento das crises de AEH	23
Tabela 4. Tratamento profilático utilizado pelos pacientes acompanhados na Faculdade de Medicina do ABC, 2009-2017	32
Tabela 5. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	34
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca	36
Tabela 7. Caracterização do estudo HELP	37
Tabela 8. Características dos pacientes incluídos no estudo HELP ^a	39
Tabela 9. Descrição dos resultados dos desfechos primário e secundário durante o período de tratamento	41
Tabela 10. Descrição dos resultados de desfechos exploratórios durante o período de tratamento ^a	42
Tabela 11. Descrição dos resultados <i>post-hoc</i> e de qualidade de vida relacionada à saúde durante o período de tratamento ^a	43
Tabela 12. Descrição dos eventos adversos ^a	45
Tabela 13. Sumário dos eventos adversos emergentes do tratamento em HELP OLE	51
Tabela 14. Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da Cochrane	51
Tabela 15. Classificação da qualidade da evidência pelo GRADE	51
Tabela 16. Número de crises por mês por gravidade	54
Tabela 17. Utilidade do paciente com AEH	54
Tabela 18. Preço do medicamento lanadelumabe	54
Tabela 19. Custo mensal da melhor terapia de suporte	55
Tabela 20. Custo de uma crise moderada	56
Tabela 21. Custo de uma crise grave	56
Tabela 22. Custos dos diferentes tipos de crise	57
Tabela 23. Resultados de custo-utilidade do caso base	57
Tabela 24. Custo por crise evitada	57
Tabela 25. Resultados da análise univariada determinística	58
Tabela 26. Parâmetros da análise de sensibilidade	61

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 27. Número de pacientes com AEH que receberam tratamento com danazol no SUS por ano, de 2016 a 2019.....	64
Tabela 28. Previsão do número de pacientes com AEH a serem tratados com danazol por ano, utilizando linha de tendência linear	65
Tabela 29. Previsão da população elegível ao tratamento com lanadelumabe	65
Tabela 30. Distribuição de Market Share – Cenário principal com lanadelumabe	66
Tabela 31. Distribuição de Market Share – Cenários alternativos com lanadelumabe	66
Tabela 32. Proporção de gravidade máxima da crise em pacientes com AEH.....	67
Tabela 33. Impacto orçamentário em 5 anos (cenário principal).....	67
Tabela 34. Impacto orçamentário em 5 anos (cenários alternativos).....	68
Tabela 35. Artigos excluídos pela leitura na íntegra	77
Tabela 36. Descrição dos ensaios clínicos de medicamentos para tratamento de longo prazo de AEH.....	78

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE-QoL	<i>Angioedema quality of life questionnaire</i>
AEH	Angioedema hereditário
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASBAI	Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
C1-INH	Inibidor de C1 esterase
CHO	<i>Chinese Hamster Ovary</i>
cHMWK	Cininogênio de alto peso molecular clivado
DP	Desvio padrão
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
GEBRAEH	Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário
HAE-QoL	<i>Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults</i>
HMWK	Cininogênio de alto peso molecular
IC	Intervalo de confiança
IIQ	Intervalo interquartil
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RS	Revisão sistemática
SF-36	<i>Short-Form Health Survey</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
WAO	Organização Mundial de Alergia (<i>World Allergy Organization</i>)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Caracterização da doença

PONTOS-CHAVE

- O Angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética rara de herança autossômica dominante.
- No AEH há deficiência ou função inadequada do inibidor de C1 esterase (C1-INH), que leva ao aumento da produção de bradicinina.
- A principal manifestação da doença é a ocorrência de crises de edema, com duração de aproximadamente cinco dias.
- As crises podem ser desencadeadas por inúmeros estímulos, como traumas, estresse, mudança de temperatura, procedimentos cirúrgicos e alterações hormonais.
- O edema pode afetar qualquer parte do corpo, incluindo extremidades, face, tronco, trato gastrointestinal, regiões geniturinárias e/ou vias aéreas superiores. Em geral, as manifestações são dolorosas e debilitantes.
- A doença pode levar à morte por asfixia, caso se manifeste nas vias aéreas superiores e não seja tratada.

Fontes: Agostoni et al. (1992) (1); Bernstein et al (2018) (2); Bowen et al. (2008) (3); Giavina-Bianchi et al. (2017) (4)

O Angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética rara, que tem como causa a deficiência ou função inadequada do inibidor de C1 esterase (C1-INH), uma glicoproteína que age em processos inflamatórios. O AEH é uma doença de herança autossômica dominante e, dessa forma, um casal em que um dos membros tem AEH tem probabilidade de 50% de ter um filho com a doença (5,6).

A deficiência ou função inadequada do C1-INH leva ao aumento da produção de bradicinina que, por sua vez, leva à vasodilatação, aumento da permeabilidade dos vasos e extravasamento de plasma. Esse extravasamento caracteriza-se pelo edema, principal manifestação da doença, que pode ocorrer na pele e no tecido submucoso de vários órgãos (4). As crises de edema têm duração de aproximadamente cinco dias, podendo ser causadas por inúmeros estímulos, como traumas, estresse, mudança de temperatura, tratamento dentário, cirurgias, endoscopia, exercício físico, e menstruação ou gestação no caso de indivíduos do sexo feminino (2,5) (Figura 1).

O edema no AEH é incurável, não pruriginoso e geralmente não aliviado por anti-histamínicos, sugerindo que a histamina não está envolvida em sua indução (5). Os inchaços podem afetar qualquer parte do corpo, incluindo extremidades, face, tronco, trato gastrointestinal, regiões geniturinárias e/ou vias aéreas superiores. Os sintomas abdominais podem mimetizar cólica infantil, apendicite aguda ou outras formas de dor

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

abdominal aguda. Os sintomas incluem náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia pós surto. Em geral, as manifestações são muito dolorosas e debilitantes, e a doença pode levar à morte por asfixia, caso se manifeste nas vias aéreas superiores (3,5).

É essencial que se faça a distinção etiológica entre o angioedema de origem alérgica, histaminérgica e o angioedema não-alérgico, mais raro, associado à deficiência de C1-INH, ou não-alérgico. Quando o angioedema alérgico é descartado, o angioedema não-alérgico deve ser identificado como hereditário ou adquirido. O AEH é usualmente caracterizado de acordo com a deficiência ou mal funcionamento do C1-INH (2,5).

Figura 1. Caracterização do AEH

Fatores precipitadores	Traumas, estresse, mudança de temperatura, tratamento dentário, cirurgias, endoscopia, exercício físico, menstruação ou gestação. Fatores desconhecidos.		
CRISE DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO			
Locais afetados	Acometimento abdominal, subcutâneo e respiratório		
	Trato gastrointestinal (54,3%)	Qualquer parte do corpo (extremidades, face, tronco) 80,9%	Vias aéreas superiores (35,7%)
Sintomas e consequências	Distensão abdominal Cólicas Náusea	Vômito Diarreia Perda de função	Obstrução da laringe (asfixia) Morte (25-40%)
	Dor intensa, hospitalização Ansiedade, depressão, perda de dias de trabalho		
Duração	Até cinco dias		
Periodicidade	Variável e imprevisível (em média 26,9 crises por ano)		

Elaboração própria. Fontes: Bork et al. (2006) (7); Ferraro et al (2017) (8); Grumach et al. (2013) (9); Tosi et al. (1989) (10)

Há três tipos de AEH: o tipo I é caracterizado por uma diminuição quantitativa do C1-INH, que resulta em diminuição da atividade funcional (AEH C1-INH tipo I); o tipo II é caracterizado por AEH com disfunção de C1 -INH, com níveis normais ou elevados de C1-INH; e o tipo III foi identificado mais recentemente como AEH com C1 -INH normal, caracterizado por uma mutação (AEH-FXII) de origem desconhecida. O tipo I é a forma mais prevalente de todos os casos de AEH, representando de 80% a 85% dos casos associados à deficiência de C1 -INH (4).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

1.2 Sinais e sintomas

PONTOS-CHAVE

- O padrão clínico completo do AEH presente em cerca de 50% dos pacientes adultos é a recorrência de angioedema cutâneo, dor abdominal e asfixia causada por edema de laringe (que pode levar à morte).
- Os sintomas cutâneos geralmente se espalham e desfiguram o local afetado, privando-o temporariamente de sua função.
- Os sintomas abdominais, como dor abdominal recorrente, são consequência do edema da parede gastrointestinal, relatado por 70% a 80% dos pacientes com AEH. A manifestação pode variar de leve desconforto à dor intensa, acompanhada de vômito e/ou diarreia.

Fontes: Agostoni et al. (1992) (1); Grumach et al. (2013) (9); Patel et al. (2015) (11); Winnewisser et al (1997) (12) Wuthrich 1999 (13)

A recorrência de angioedema cutâneo, dor abdominal e asfixia causada por edema de laringe é o padrão clínico completo do AEH, presente em cerca de 50% dos pacientes adultos. As crises geralmente aparecem em um único local, mas não é incomum que alguns pacientes tenham acometimento cutâneo e abdominal simultaneamente. Alguns pacientes relatam reconhecer, com poucas horas de antecedência, a chegada de uma crise. Nesse processo, podem ter alterações súbitas de humor, ansiedade ou exaustão completa (1). Os sintomas do AEH são mostrados na

Figura 2.

Figura 2. Sintomas do Angioedema hereditário



Elaboração própria

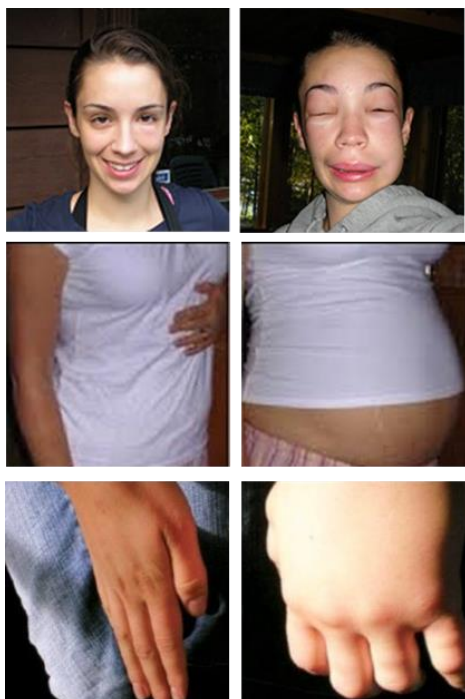
CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Os sintomas cutâneos geralmente se espalham e desfiguram o local afetado, privando-o temporariamente da sua função. Na maioria das vezes, um único local é afetado por um edema prolongado, que cresce e regride dentro de 2 a 5 dias. Alternativamente, o edema pode persistir, embora reduzido em tamanho, e migrar para diferentes locais cutâneos. Em contraste com o edema de outras etiologias, o edema associado ao AEH não se manifesta principalmente na região perioral (1,12).

Os sintomas abdominais, como dor abdominal recorrente, são consequência do edema da parede gastrointestinal (1). Essa é uma característica distintiva da deficiência de C1-INH, porque o envolvimento abdominal é raramente observado no angioedema de outras origens. Os sintomas abdominais podem variar de um leve desconforto à dor intensa, acompanhada de vômito e/ou diarreia. Nesse cenário, a hipovolemia pode resultar de uma combinação de perda de líquido, extravasamento de plasma e vasodilatação, e pode evoluir para choque hipovolêmico. Ascite resultante de extravasamento para a cavidade peritoneal, edema da parede do intestino e alterações no calibre do eixo esplenoportal têm sido descritos durante crises abdominais, detectados por ultrassonografia ou tomografia computadorizada (11–13).

Figura 3. Face, alças intestinais e mãos antes e durante a crise de AEH



Fonte: US Hereditary Angioedema Association (14)

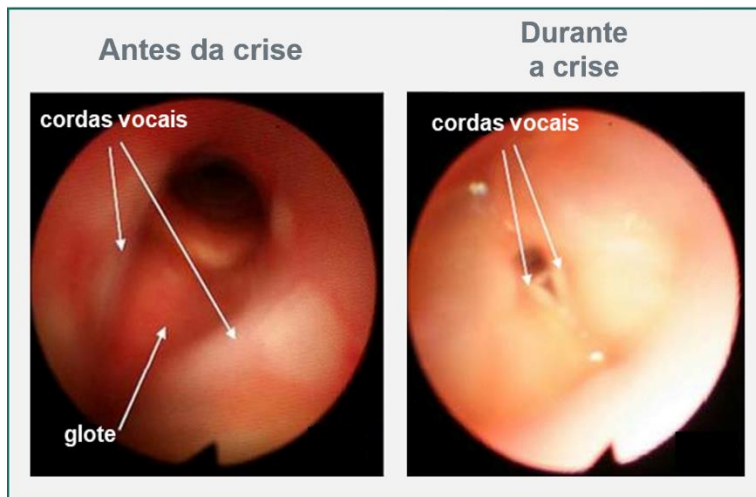
Sintomas laríngeos são os mais dramáticos para os pacientes com AEH (Figura 4). Metade deles tem pelo menos uma vez na vida, porém uma história de episódios recorrentes de sufocamento causados por edema laríngeo não é incomum, o que pode

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

resultar em morte em alguns casos. No passado, 25% a 40% dos pacientes com AEH foi a óbito devido ao edema laríngeo (1,15).

Figura 4. Crise laríngea vista através de laringoscopia



Fonte: Greve et al. (2015) (16)

Estudo com 210 pacientes do registro brasileiro de AEH, incluídos de janeiro de 2006 a dezembro de 2010, revelou que os episódios de edema foram frequentemente desencadeados por trauma (41,9%). A maioria dos pacientes (80,9%) apresentou edema subcutâneo, 54,3% apresentaram sintomas gastrointestinais e 35,7% apresentaram sintomas respiratórios, sendo 21,4% edemas laríngeos. Os episódios foram relatados com duração de 3-5 dias em 59,8% dos pacientes, com intensidade moderada em 56% e ocorrendo pelo menos 4 vezes por ano em 42,4%. Vinte e nove (13,8%) pacientes eram assintomáticos e foram identificados pela história familiar (9).

Estudo com 107 pacientes com 12 anos de idade ou mais, acompanhados entre 1989 e 2016 no Ambulatório de Imunologia do Hospital Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, revelou que edema cutâneo (95,8%), principalmente das extremidades, dor abdominal (88,5%) e edema laríngeo (65,6%) foram os sintomas mais frequentes. Os episódios de angioedema foram mais graves no sexo feminino do que no masculino ($p=0,021$) (17).

1.3 Diagnóstico

O AEH ainda é subdiagnosticado por muitos profissionais de saúde, de forma que os pacientes com a doença consultaram em média 4,4 médicos antes de terem o diagnóstico correto. Além disso, muitas vezes os pacientes são equivocadamente diagnosticados, resultando em intervenções e cirurgias desnecessárias. O longo período transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico faz com que aumente a

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

morbidade relacionada à doença, afetando a qualidade de vida dos pacientes. Ademais, pacientes não fazendo a profilaxia e o tratamento necessário têm mortalidade estimada de 25% a 40% devido ao angioedema da laringe, que pode resultar em asfixia (8). De acordo com o PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) do Angioedema associado à deficiência do C1-INH (tipos 1 e 2) (18), o diagnóstico da doença é feito por meio de:

- Anamnese, exame físico e quadro clínico compatível com AEH;
- Evidência bioquímica: constatação laboratorial de ausência ou redução (<50%) ou de defeito funcional do C1-INH (com função <50%); de redução do complemento hemolítico total (CH50); e de diminuição da fração C4 do complemento;
- Ou também pode ser feito através de uma evidência genética da doença, como a presença de mutação patogênica em SERPING1.

1.4 Epidemiologia

PONTOS-CHAVE

- A prevalência estimada de AEH no Brasil é de 1:50.000 (variando de 1:10.000 a 1:150.000).
- Estudo italiano revelou prevalência semelhante, e que a expectativa de vida dos pacientes é mais curta que a da população geral.
- A idade média de 210 pacientes quando incluídos no registro brasileiro de AEH (entre janeiro de 2006 a dezembro de 2010) era de 30±17 anos. 63% eram do sexo feminino.
- Dados atualizados da Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (Abranghe) revelam que, dos 1.679 pacientes registrados, a maioria reside no Sudeste do país (Figura 5), é do sexo feminino (68,3%) e apresenta AEH com deficiência do C1-INH (81%), sendo que a maioria destes apresenta o tipo I da doença (96,2%).
- Estudo do registro brasileiro de AEH revelou grande diferença entre a idade mediana de aparecimento dos sintomas (6,5 anos) e a idade mediana no diagnóstico (21 anos), revelando grande atraso para o diagnóstico da doença.

Fontes: Abranghe (19); Giavina-Bianchi et al. 2017 (4); Grumach et al. (2013) (9); Zanichelli et al. (2015) (20)

A diretriz brasileira para o diagnóstico e tratamento do Angioedema hereditário de 2017 aponta prevalência de 1:50.000 (variando de 1:10.000 a 1:150.000). Novos

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

subgrupos de pacientes têm sido descritos, tornando a doença mais comum do que se pensava anteriormente (4). Os dados no Brasil são semelhantes ao encontrado em pesquisa nacional italiana, que mostra uma prevalência de 1:64.935. Além disso, aponta que pacientes tiveram uma expectativa de vida mais curta que a população geral (20).

A idade média dos 210 pacientes, quando foram incluídos no registro brasileiro de AEH entre janeiro de 2006 e dezembro de 2010, foi de 30±17 anos (mediana 31,3; variação de 1 a 89 anos) e 63% eram do sexo feminino. A história familiar de AEH estava presente em 78,1%, e 37 famílias diferentes foram identificadas em 110 pacientes. Trinta e três dos cem pacientes não tinham histórico familiar (9).

Dados atualizados da Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (Abranghe) revelam que, dos 1.679 pacientes registrados, a maioria reside no Sudeste do país (**Error! Reference source not found.**), é do sexo feminino (68,3%) e apresenta AEH com deficiência de C1-INH (81%), sendo que a maioria destes tem o tipo I da doença (96,2%) (19).

Figura 5. Registro de portadores de angioedema hereditário por estado (atualizado em junho de 2020)



Extraído de: Abranghe (19)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Pacientes com AEH podem apresentar sintomas de cólica ou inchaço com menos de um ano de idade. As crises laríngeas são incomuns antes dos 3 anos de idade e tendem a ocorrer mais tarde do que outros sintomas. As crises frequentemente pioram durante a puberdade, bem como com o uso de estrogênios e pílulas anticoncepcionais ou terapia de reposição hormonal (5,11,15). No estudo do registro brasileiro de AEH referido anteriormente, idade mediana de início dos sintomas foi de 6,5 anos (variação de 1 mês a 64 anos) e a idade mediana no diagnóstico foi de 21 anos (variação de 1 mês a 70 anos), revelando grande atraso para o diagnóstico da doença.

O diagnóstico precoce e o tratamento oportuno do AEH têm potencial de evitar crises de edema e, conseqüentemente, de reduzir a carga da doença, com menores morbidade e mortalidade e melhora da qualidade de vida. É vital que os médicos reconheçam a doença e ofereçam tratamento rápido e eficaz para as crises de AEH, especialmente nos casos de edema laríngeo, quando há risco à vida, e tratamento profilático para prevenir a ocorrência de crises (21).

1.5 Ônus da doença

PONTOS-CHAVE

- Diversos estudos demonstraram que o AEH afeta de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes.
- A carga da doença sobre os pacientes é aumentada pelo atraso no diagnóstico, tratamento inadequado, seguimento do paciente abaixo do ideal e limitação de conhecimento do paciente.
- Sintomas de depressão e ansiedade são frequentes nos pacientes com AEH.
- Estudos brasileiros revelaram que muitos pacientes (até 65%) precisaram de internação devido à crise e, desses, uma parcela necessitou ser transferida à unidade de terapia intensiva. Além disso, os estudos mostraram que os pacientes são submetidos a procedimentos cirúrgicos desnecessários durante a investigação diagnóstica.
- Em um estudo brasileiro (n= 107), 4% dos pacientes apresentaram síncope associada a dor abdominal intensa.

Fontes: Alonso et al. (2020) (17); Bygum 2017 (6); Caballero et al. (2017/0) (22); Fragnan et al. (2018) (23); Gomide et al (2013) (24); Nordenfelt 2017 (25)

Devido às crises recorrentes de edema, o AEH gera uma carga substancial para os pacientes, com morbidade, mortalidade e redução da qualidade de vida. Essa carga é aumentada pelo atraso no diagnóstico, tratamento inadequado, acompanhamento do

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

paciente abaixo do ideal e limitação de conhecimento do paciente. Como uma tentativa de atenuar essas necessidades não atendidas, nos últimos anos foram aprovados diversos tratamentos para a prevenção das crises, e outros estão em fase de avaliação (26).

O AEH é uma doença variável e onerosa. Todos os pacientes devem ser avaliados quanto à atividade da doença, frequência e gravidade das crises, impacto da doença em suas atividades diárias e qualidade de vida, bem como quanto ao manejo da doença (6).

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é a percepção individual sobre o impacto de uma doença, incapacidade ou sintoma físico, psicológico, social e somático de funcionamento e bem-estar. Para sua avaliação, instrumentos específicos, como o *Angioedema quality of life questionnaire* (AE-QoL) e o *Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults* (HAE-QoL), e instrumentos genéricos, como *Short-Form Health Survey* (SF-36), estão disponíveis (6).

Segundo a literatura, a QVRS está prejudicada em pacientes com AEH. Um estudo com 133 pacientes entre 18 e 91 anos com AEH na Suécia utilizou os instrumentos genérico e específico de qualidade de vida. Os achados em qualidade de vida com a combinação dos diferentes instrumentos mostram que a dor, ansiedade, depressão, fadiga e alterações no humor são aspectos importantes do AEH. Este estudo também mostrou que a qualidade de vida não foi significativamente afetada pela profilaxia utilizada (andrógeno, ácido tranexâmico, concentrado de inibidor de c1 esterase derivado de plasma), pois a atividade da doença se mostrou semelhante em pacientes em uso ou não do tratamento. Além disso, o aumento da atividade da doença foi associado à qualidade de vida prejudicada. Estas evidências sugerem uma limitação das terapias atuais e justificam uma gestão mais ativa da doença (25).

Estudo realizado com 35 pacientes com AEH e idade média de 40,7 anos ($\pm 16,6$ anos), acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, revelou que 90,4% deles apresentaram pontuação abaixo de 70 no SF-36, indicando baixa qualidade de vida; e 9,6% tiveram pontuação igual ou superior a 70. Os domínios mais afetados foram aqueles relacionados à vitalidade e características sociais. Não foi descrito o uso atual ou prévio de profilaxia pelos pacientes (24).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Outro estudo, realizado na Colômbia, teve o objetivo de analisar as características clínicas e determinar o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes com AEH. O estudo acompanhou 26 membros de uma família, e estes foram avaliados com os instrumentos SF-36 e KIDSCREEN-27 para a qualidade de vida em adultos e crianças/adolescentes, respectivamente. Os resultados mostram que a qualidade de vida em termos de bem-estar psicológico e desempenho emocional dos pacientes foi consideravelmente afetada devido aos sintomas do AEH (27).

Níveis mais elevados de depressão e ansiedade foram observados em pacientes com angioedema devido à urticária espontânea crônica e em pacientes com AEH com deficiência de C1-INH, em comparação com a população em geral. Um impacto social e econômico negativo importante foi verificado em estudos sobre a carga do AEH com deficiência de C1-INH, através de comprometimento durante as crises de angioedema e em períodos livres, em pacientes e cuidadores (22).

Estas evidências mostram que o AEH tem um impacto grande na qualidade de vida dos pacientes, afetando de maneira relevante o aspecto psicológico. Corroborando essas evidências, um estudo mostrou que o AEH está associado ao aumento da prevalência de depressão e ansiedade. Os sintomas de depressão e ansiedade foram avaliados em uma amostra de 26 participantes com diagnóstico de AEH tipo 1 ou 2, de uma coorte de 60 pacientes adultos. Os resultados sustentam que a depressão e os sintomas de ansiedade são comuns em pacientes com AEH e podem ser secundários à carga de doenças crônicas, às características fisiopatológicas associadas ou a ambos, sendo o tratamento que aborda a saúde psicossocial e mental essencial para o cuidado dos pacientes com AEH (28).

Além disso, pacientes que não são tratados adequadamente têm uma mortalidade estimada de 25% a 40% devido ao angioedema da laringe, que pode resultar em asfixia. 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 (29). No Brasil, no estudo de 210 pacientes do registro brasileiro de AEH, 44 (21,0%) foram hospitalizados alguma vez devido a doença, dos quais 27% estiveram em unidade de terapia intensiva. Treze pacientes (6,2%) foram submetidos à laparotomia devido à doença (9).

Estudo com um total de 51 pacientes com AEH, acompanhados no ambulatório especializado da Faculdade de Medicina do ABC entre dezembro de 2009 e novembro de 2017, revelou que durante a investigação diagnóstica, 10 (21,7%) pacientes foram

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

submetidos a procedimentos cirúrgicos para sintomas semelhantes aos do AEH: apendicectomia (n= 6); laparotomia exploradora (n= 2); colecistectomia (n= 1) e histerectomia (n= 1). A frequência inicial de crises sintomáticas de uma ou mais por mês foi reportada em 28/41 (68,3%), uma a cada 2-3 meses em 4/41 (9,8%), uma a cada 4-6 meses em 8/41 (19,5%) e menos de uma crise por ano em 1/41 (2,4%). Um total de 30/46 (65,2%) dos pacientes necessitaram hospitalização durante as crises, dos quais 4/30 (13,3%) foram transferidos para a unidade de terapia intensiva pelo menos uma vez (23).

Estudo com 107 pacientes com 12 anos de idade ou mais, acompanhados entre 1989 e 2016 no Ambulatório de Imunologia do Hospital Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, revelou que cinco pacientes (5,2%) foram submetidos a laparotomia desnecessária e que outros quatro (4,2%) apresentaram síncope associada a dor abdominal intensa. Vinte e três pacientes (24%) precisaram ser internados em uma unidade de terapia intensiva. Oito (8,3%) necessitaram intubação ou traqueostomia (17).

A qualidade de vida relacionada à saúde de indivíduos acometidos pelo Angioedema hereditário é intensamente comprometida. Durante sua trajetória com a doença, os pacientes enfrentam dificuldades importantes no que diz respeito ao diagnóstico, sendo muitas vezes submetidos a procedimentos desnecessários. Além disso, os pacientes têm que enfrentar as crises e as dificuldades a elas associadas, como a necessidade de internação, e conviver com a imprevisibilidade inerente ao curso da doença, bem como com o medo relacionado à ocorrência de edema laríngeo.

1.6 Tratamentos disponíveis no Brasil

Atualmente não há cura para o AEH, mas há tratamento para controle das crises agudas e para profilaxia das crises. Ao contrário do angioedema alérgico, as crises do AEH não respondem ao tratamento com medicamentos anti-histamínicos, corticosteroides ou epinefrina. De qualquer maneira, as opções atuais de tratamento para AEH visam propiciar rápido alívio durante as crises e prevenir sintomas em pacientes que têm alta frequência de crises (mais de uma por mês), ou que serão submetidos a procedimentos odontológicos ou cirúrgicos, que podem desencadear uma crise (30). O tratamento do AEH é dividido em: tratamento das crises, profilaxia de curto prazo e profilaxia de longo prazo. As Tabelas Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 3 a seguir apresentam os tratamentos disponíveis.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 1. Medicamentos para profilaxia de longo prazo

Medicamento	Nome comercial	Registro no Brasil	Disponível no SUS para AEH	Indicação para AEH em bula	Principais eventos adversos
Ácido épsilon-aminocapróico	Ipsilon®	Sim	Não	Não	Náuseas, vômitos, dor epigástrica, diarreia, vertigem, cefaleia, hipotensão arterial, eventos tromboembólicos.
Ácido tranexâmico	Transamin®	Sim	Não	Não	Náuseas, vômitos, tonteira, cefaleia, alterações da visão, hipotensão arterial, trombose.
Danazol	Ladogal®	Sim	Sim	Não	Ganho de peso, dor de cabeça, acne, alterações na libido, ansiedade, transtornos de humor, hipertensão, miopatia.
Concentrado de inibidor de c1 esterase derivado de plasma	Cinryze®	Sim	Não	Sim	Náusea, disgeusia, dor abdominal, vômito, diarreia, dor de cabeça.
Lanadelumabe	Takhzyro®	Sim	Não	Sim	Reações no local da injeção, dor de cabeça.

Fontes: Bulas dos medicamentos (31–35)

Tabela 2. Medicamentos para profilaxia de curto prazo

Medicamento	Nome comercial	Registro no Brasil	Disponível no SUS para AEH	Indicação para AEH em bula	Principais eventos adversos
Danazol	Ladogal®	Sim	Sim	Não	Ganho de peso, dor de cabeça, acne, alterações na libido, ansiedade, transtornos de humor, hipertensão, miopatia.
Concentrado de inibidor de c1 esterase derivado de plasma	Cinryze®	Sim	Não	Sim	Náusea, disgeusia, dor abdominal, vômito, diarreia, dor de cabeça.

Fontes: Bulas dos medicamentos (33,34)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 3. Medicamentos para tratamento das crises de AEH

Medicamento	Nome comercial	Registro no Brasil	Disponível no SUS para AEH	Indicação para AEH em bula	Principais eventos adversos
Icatibanto	Firazyr®	Sim	Não	Sim	Tontura, dor de cabeça, náusea, eritema, reações no local da injeção, pirexia.
Ecalantide	Kalbitor®	Não	Não	Sim	Dor de cabeça, náusea, fadiga, diarreia, vômito, pirexia, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite e dor abdominal
Concentrado de inibidor de c1 esterase derivado de plasma	Cinryze® Berinert®	Sim	Não	Sim	Náusea, disgeusia, dor abdominal, vômito, diarreia, dor de cabeça.
Ácido tranexâmico	Transamin®	Sim	Não	Não	Náuseas, vômitos, tonteira, cefaleia, alterações da visão, hipotensão arterial, trombose.

Fontes: Bulas dos medicamentos (32,34,36,37)

1.7 Diretrizes e protocolos clínicos de tratamento

As diretrizes e protocolos clínicos de tratamento atualmente disponíveis não consideram o lançamento de lanadelumabe, o inibidor de calicreína plasmática indicado para a profilaxia de longo prazo de crises de AEH objeto deste documento.

1.7.1 Diretriz de tratamento da Organização Mundial de Alergia (WAO – *World Allergy Organization*)

A Organização Mundial de Alergia (WAO) é uma associação que promove, dentre outras atividades, ações de orientação para o gerenciamento de doenças da área, incluindo o Angioedema hereditário. Em sua última diretriz, publicada em 2017, a WAO forneceu orientações sobre como deve ser o tratamento da doença, dividindo-o em três regimes: tratamento das crises (agudo), tratamento de profilaxia de curto prazo e tratamento de profilaxia de longo prazo (38).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Entre as manifestações agudas mais graves, está o edema de vias aéreas superiores que, se não tratado, pode levar à morte. Nestes casos, a WAO recomenda tratamentos como o inibidor de caliceína plasmática, ecalantide, ou o antagonista de receptor de bradicinina, icatibanto. Além destes, também se recomenda o uso de terapia de reposição de C1-INH, recombinante ou derivado de plasma (38).

Os tratamentos de profilaxia de curto prazo são tratamentos utilizados quando há exposição do paciente a fatores de risco como, por exemplo, procedimentos cirúrgicos, traumas, entre outros. Nestes casos, o tratamento mais recomendado é a terapia de reposição do C1-INH. Esta terapia apresenta resultados relevantes, com um bom perfil de segurança (38).

Por fim, o tratamento de profilaxia de longo prazo se refere ao uso de terapias de forma regular para profilaxia de crises relacionadas à doença. Nestes casos, o tratamento normalmente vem acompanhado de eventos adversos importantes, que reduzem a qualidade de vida do paciente. Portanto, deve ser levada em consideração não só a eficácia do produto, mas também outros aspectos como a qualidade de vida, disponibilidade de recursos médicos, segurança, entre outros; sendo o tratamento personalizado para cada paciente. Para esse tratamento, os principais medicamentos são a terapia de reposição de C1-INH ou medicamentos hormonais andrógenos. A terapia de reposição com C1-INH concentrado, disponível quando da elaboração da Diretriz, foi considerada a mais eficaz e segura para o tratamento da doença a longo prazo. A terapia hormonal é, normalmente, a mais utilizada para o Angioedema hereditário do tipo 1 e 2, uma vez que o tratamento se mostrou efetivo e, pelo fato de ser administrado via oral, possui maior conveniência para o paciente. Porém, o tratamento com andrógenos está associado a muitos eventos adversos, contraindicações e interações medicamentosas. Entre as reações adversas mais comuns estão a virilização do paciente, distúrbios menstruais, diminuição da libido, ganho de peso, cefaleia, depressão, entre outros. Por isso, para o tratamento de profilaxia de longo prazo, principalmente para o Angioedema hereditário do tipo 1 e 2, é necessário intenso monitoramento da condição de saúde do paciente e de sua qualidade de vida (38).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

1.7.2 Diretriz da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH)

A Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e o Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH) desenvolveram uma diretriz de diagnóstico e tratamento de AEH no contexto do sistema de saúde brasileiro, publicada em 2017. Essa diretriz divide o tratamento em três esferas: profilaxia de longo prazo, profilaxia de curto prazo e tratamento das crises (4).

A profilaxia de longo prazo deve ser levada em consideração de acordo com o perfil da doença de cada paciente. Entre as terapias de longo prazo disponíveis à época estão os andrógenos atenuados, agentes antifibrinolíticos e concentrado de C1-INH derivado de plasma (C1-INH). Os andrógenos atenuados são mais eficazes que agentes antifibrinolíticos no controle do AEH e, no Brasil, o andrógeno atenuado mais utilizado é o danazol. Mesmo o danazol não estando aprovado para profilaxia das crises de AEH no Brasil, esse medicamento é amplamente utilizado *off-label*, apesar de seus diversos eventos adversos, como hepatotoxicidade, virilização, ansiedade, hipertensão, ganho de peso, entre outros. Já as terapias de reposição de C1-INH possuem boa eficácia e um perfil de segurança melhor, com menos eventos adversos se comparadas aos andrógenos atenuados. Assim, deve ser levado em consideração o perfil da doença – por exemplo o número de crises, gravidade etc. – bem como o impacto na qualidade de vida e no estado de saúde geral do paciente.

A profilaxia de curto prazo é indicada para pacientes que serão submetidos a procedimentos médicos ou cirúrgicos que envolvam principalmente a região cervicofacial, com risco de angioedema das vias aéreas superiores, como tratamento dentário mais invasivo (extração dentária), amigdalectomia, cirurgia facial, endoscopia, entre outros. Se o procedimento tiver baixo risco e o tratamento para crise não estiver disponível, recomenda-se o uso de andrógenos atenuados. Já se o procedimento tiver alto risco ou requerer intubação, recomenda-se o uso de concentrado de C1-INH derivado de plasma ou, se este não estiver disponível, andrógenos atenuados e/ou plasma fresco congelado.

Para o tratamento das crises, assim como na diretriz da WAO, os tratamentos recomendados são a reposição de C1-INH e icatibanto. Apesar de ser mencionado o ecalantide, este não foi considerado pois ainda não está disponível no Brasil (4).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

1.7.3 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH) do Ministério da Saúde

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas é o documento oficial do Ministério da Saúde sobre o tratamento do angioedema relacionado a deficiência de C1-INH no Brasil. Nessa diretriz são descritas as terapias utilizadas pelo Sistema Único de Saúde para o manejo da doença. Os tratamentos são divididos entre terapia de profilaxia de crises e no manejo da crise aguda (18).

Para terapia de profilaxia, são utilizados os agentes antifibrinolíticos e os andrógenos atenuados, que possuem maior eficácia. Entre os andrógenos atenuados, o mais frequentemente utilizado é o danazol. Devido a sua eficácia para a profilaxia de crises, a diretriz o recomenda como a primeira escolha de tratamento. Porém, este tratamento exige monitoramento próximo do paciente, devido ao impacto do medicamento na qualidade de vida e à ocorrência de eventos adversos associados. Apesar de recomendada para profilaxia de crises, há pouca evidência científica sobre a eficácia da utilização de agentes antifibrinolíticos, com estudos pouco robustos (18).

O tratamento de crises é basicamente realizado em ambiente hospitalar. Para casos em que há risco de asfixia, o tratamento recomendado é a utilização de plasma fresco. O icatibanto foi avaliado para o tratamento de crises e não foi incorporado ao SUS (18).

1.7.4 Consenso de especialistas – Painel Delphi

Frente aos diferentes tipos de tratamento do AEH, bem como às datas de última atualização dos guias de prática clínica anteriormente citados, foi identificada a necessidade de se realizar um painel Delphi com especialistas para o estabelecimento de consenso sobre o tratamento de AEH no contexto brasileiro. O painel Delphi é uma metodologia eficiente para que diversos especialistas cheguem a um acordo sobre questões que são alvos de incerteza. Neste painel, os especialistas respondem aos questionários em duas ou mais rodadas e, após cada rodada, um coordenador fornece um resumo anônimo das opiniões dadas na rodada anterior, assim como das razões fornecidas para seu julgamento. Após cada rodada, as respostas tendem a convergir para uma resposta comum (39–52).

Na primeira rodada, cinco especialistas responderam às perguntas relacionadas ao tratamento do AEH e avaliaram seu grau de segurança em relação à sua respectiva resposta. Na segunda rodada, após a análise de todas as respostas anonimadas, os

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

especialistas tiveram a opção de alterar ou não a sua resposta da primeira rodada e, depois das respostas serem compiladas em uma única sentença pelo coordenador, eles avaliaram o quanto concordam com aquela afirmação por meio de uma escala Likert, que vai de “discordo fortemente” até “concordo fortemente”, descrevendo também com o que concorda e do que discorda. Na terceira rodada, foram apresentadas as respostas compiladas para cada pergunta e os médicos especialistas avaliaram uma última vez o quanto concordam com cada afirmação. Os resultados da terceira rodada são apresentados a seguir.

1) Como o AEH deve ser classificado em termos de gravidade?

Resposta compilada: Com aplicação de um escore, que considera a frequência de crises e a gravidade das crises de acordo com a intensidade, classifica-se a gravidade da doença em: leve, moderada ou grave. Também é possível avaliar de forma mais ampla a intensidade da doença através de um questionário de Qualidade de Vida (dois especialistas concordaram e três concordaram fortemente com essa afirmação).

2) Como o AEH deve ser diagnosticado?

Resposta compilada: Inicialmente, avalia-se o quadro clínico e a história familiar. O exame de triagem a ser solicitado é dosagem de C4. Caso C4 esteja abaixo do valor de referência, é solicitada a dosagem quantitativa e funcional do C1-INH. Para resultado de C1-INH quantitativo abaixo do valor de referência, tem-se o diagnóstico de AEH com deficiência do inibidor de C1; se o quantitativo estiver dentro dos valores de referência e a atividade funcional abaixo de 50%, trata-se de AEH com disfunção do inibidor de C1. Se houver clínica (sintomas sugestivos) e tanto C4 quanto C1-INH forem normais, deverá ser realizada pesquisa de mutações genéticas, como nos genes do Fator XIII da coagulação, plasminogênio, angioepoietina, cininogênio, entre outros. Em alguns casos específicos, a genética do SERPING1 também auxilia (quatro especialistas concordaram e um concordou fortemente com essa afirmação).

3) Os pacientes devem receber tratamento profilático e/ou tratamento das crises? Quando?

Resposta compilada: O tratamento das crises deve ser disponibilizado a todos os pacientes. Sugere-se o uso de profilaxia de longo prazo aos pacientes identificados em pelo menos um destes cenários: 1) crises frequentes (pelo menos uma vez ao trimestre), 2) histórico de crises graves, 3) onde há impacto no cotidiano avaliado por questionário de Qualidade de Vida 4) dificuldade de acesso aos serviços de saúde de emergência

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

que tenham a medicação específica para tratamento das crises. A profilaxia de longo prazo deve ser reavaliada periodicamente, pois pode ocorrer mudança nos fatores desencadeantes aos quais o paciente se expõe. Caso o paciente tenha acesso ao inibidor de C1 ou icatibanto para uso domiciliar, essa forma de tratamento poderá ser adotada, desde que de comum acordo entre médico e paciente (um especialista discordou, dois concordaram e dois concordaram fortemente com essa afirmação).

- 4) Quais mudanças na prática clínica são necessárias para adequar o tratamento ao perfil do paciente? Quais os perfis de paciente mais relevantes para essas alterações?

Resposta compilada: Para melhor adequar o tratamento ao perfil do paciente, quando houver opção terapêutica, deve-se avaliar:

- problemas relacionados com a adesão ao tratamento. A comunicação do médico com o paciente é fundamental. Os pacientes devem ser muito bem orientados, com informações e plano de tratamento por escrito;
- cronicidade da doença, pois os pacientes com crises mais frequentes e graves devem receber tratamento profilático a longo prazo;
- se há dificuldade ao acesso venoso;
- maior exposição a fatores desencadeantes de crises;
- histórico de reações adversas aos tratamentos vigentes.

Para que o paciente tenha melhores tratamentos, é preciso ter medicamentos mais eficazes, com maior perfil de segurança (menos eventos adversos), facilidade de administração, com posologia mais cômoda, além de fácil acesso. Há vantagens no tratamento domiciliar por trazer comodidade e maior segurança para o paciente. Além disso, recomenda-se o atendimento por equipe multidisciplinar, principalmente com apoio psicológico, para auxiliar o paciente na aceitação de sua doença e promover a adesão ao tratamento. O monitoramento médico dos pacientes deve ser baseado tanto em diário das crises, quanto em resultados de questionários de Qualidade de Vida aplicados periodicamente (todos os cinco especialistas concordaram fortemente com essa afirmação).

- 5) Quais opções de tratamentos devem ser usadas? E opções de tratamento farmacológico?

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Resposta compilada: O tratamento inclui medidas para prevenção das crises, medicamentos para profilaxia (curto e longo prazo) e tratamento de crises (sob demanda).

Dentre as medidas de prevenção para possíveis fatores desencadeantes de crises estão: o tratamento precoce de infecções, controle do estresse, orientações quanto ao uso de fármacos que podem desencadear crises, vacinação para prevenção de infecções, entre outras.

Para profilaxia de curto prazo, antes de processos traumáticos como o tratamento dentário ou endoscopia, pode ser utilizado o concentrado do inibidor de C1 esterase derivado do plasma. Se não houver acesso, os andrógenos atenuados (como danazol) são sugeridos. Na falta do concentrado de C1-INH derivado do plasma, usar o plasma fresco congelado.

Para a profilaxia de longo prazo, atualmente, o Brasil possui disponíveis os andrógenos atenuados, medicamentos antifibrinolíticos, o concentrado do inibidor de C1 esterase por via venosa e o anticorpo monoclonal anticalicreína (lanadelumabe) para ser aplicado a cada 2 semanas por via subcutânea.

Recomenda-se a avaliação clínico-laboratorial para critério de escolha do tratamento. Considerar as contraindicações para o uso de andrógenos atenuados, como gravidez, amamentação, insuficiência hepática, renal ou cardíaca graves; porfiria; tumor androgênio-dependente; sangramento vaginal anormal ainda não diagnosticado, trombose ativa ou doença tromboembólica, histórico de ambos eventos e uso concomitante com sinvastatina. Inicialmente, visando a sustentabilidade do sistema de saúde brasileiro, sugere-se o uso de andrógeno – na dose máxima recomendada (200 mg/dia) pelos consensos internacionais – e de antifibrinolíticos. De acordo com a resposta ao tratamento, obrigatoriamente avaliada por centros de referência, considera-se o uso de inibidor de C1 esterase derivado de plasma e de lanadelumabe. A resposta ao tratamento é avaliada pelo controle da doença, tempo de redução de sinais e sintomas e aparecimento de eventos adversos.

Para tratamento sob demanda em crises: icatibanto (antagonista do receptor B2 da bradicinina) e concentrado do inibidor de C1 esterase derivado do plasma. O Brasil não possui disponível o concentrado do inibidor de C1 esterase recombinante para tratamento de crise. Todas as crises devem ser tratadas; entretanto, as crises que acometem extremidades têm menor risco. Apesar do avanço no tratamento do AEH nos

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

últimos anos, o acesso ao tratamento é muito limitado no Brasil (um especialista concordou e quatro concordaram fortemente com essa afirmação).

- 6) O manejo do AEH deve ser diferente ou especial em algum grupo específico de paciente (por exemplo gestantes, lactantes, crianças etc.)?

Resposta compilada: Dever ser diferencial nas gestantes, lactantes, crianças com idade inferior a dois anos, mulheres em idade fértil, pacientes com comorbidades (hepatopatias, dislipidemias e fenômenos tromboembólicos) e pacientes com menor adesão. O tratamento de preferência em gestantes, lactantes e crianças deve ser o concentrado do inibidor de C1 esterase derivado de plasma. Em gestantes, lactantes e crianças está contraindicada a profilaxia de longo prazo com andrógenos atenuados, como danazol. Outra contraindicação para gestantes, lactantes e crianças abaixo de dois anos é o uso de icatibanto para crises. Entretanto, apesar do uso de icatibanto não ser liberado em gestantes, existem relatos de seu uso sem efeitos no feto ou na gravidez. Além disso, gestantes sem acesso ao inibidor de C1 esterase derivado de plasma podem usar o ácido tranexâmico eventualmente, se necessário. Em crianças acima de 2 anos, o icatibanto pode ser usado nas crises, em doses de acordo com o peso. Adolescentes púberes podem receber os outros medicamentos profiláticos (todos concordaram fortemente com essa afirmação).

- 7) O manejo do AEH deve incluir terapias autoadministráveis? Quais as alterações no acompanhamento do paciente causadas por este tipo de medicações?

Resposta compilada: Sim. A autoadministração permite que o paciente utilize os medicamentos na fase inicial das crises, permitindo uma redução do tempo de resolução. Além disso, há mais autonomia do paciente para manter sua rotina de estudo/trabalho e/ou atividades. O tratamento domiciliar de autoadministração traz comodidade, proporciona maior adesão e segurança ao paciente, por saber que haverá tratamento imediato disponível em caso de crise. O paciente deverá manter o acompanhamento, entretanto o intervalo entre as consultas pode ser maior.

Quanto a autoadministração de medicamentos profiláticos, verifica-se o mesmo benefício descrito para as crises. Entretanto, as terapias autoadministráveis só são aplicadas para os pacientes com maior adesão. Alguns não conseguem fazer as autoaplicações e solicitam treinamento de um familiar. A administração domiciliar pode diminuir a adesão ao acompanhamento médico, como observado em outras doenças que utilizam medicamentos domiciliares (todos os especialistas concordaram fortemente com essa afirmação).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

1.8 Necessidades médicas não atendidas no Angioedema hereditário

PONTOS-CHAVE:

- Não há cura para o AEH atualmente, mas há tratamento para controle das crises agudas e para sua profilaxia.
- As opções de tratamento profilático são limitadas, apenas com andrógenos (ex. danazol), agentes antifibrinolíticos (ex. ácido tranexâmico) e reposição com concentrado de C1-INH derivado de plasma. O SUS fornece o danazol.
- Em estudo brasileiro, após tratamento contínuo com danazol, oxandrolona, ácido tranexâmico ou ácido épsilon-aminocapróico (em monoterapia ou combinados), apenas 37,5% dos pacientes não apresentaram novas crises.
- Existe a necessidade médica não atendida de uma terapia profilática para os pacientes que apresentam problemas de segurança ou que não conseguem controlar a doença com os medicamentos disponíveis.

Fontes: Fragnan et al. 2018 (23); Giavina-Bianchi et al. (2017) (4); Pathria et al. (2017) (30) PCDT de Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH) (18)

Os medicamentos utilizados atualmente para a profilaxia de longo prazo de AEH estão relacionados a preocupações de segurança importantes, impactando na qualidade de vida do paciente. Além disso, sua efetividade no país é incerta. Dessa forma, existe espaço para novos tratamentos que possuam eficácia para o controle da doença e que sejam seguros para o uso, garantindo a qualidade de vida do paciente. Recentemente, novos medicamentos aprovados para AEH têm sido eficazes na redução da morbidade e mortalidade (30).

Estudo com 51 pacientes com AEH acompanhados no ambulatório especializado da Faculdade de Medicina do ABC entre dezembro de 2009 e novembro de 2017 revelou que dos 40 dos 46 pacientes sintomáticos (87%) foram submetidos a algum tipo de tratamento profilático contínuo (Tabela 4). Após tratamento profilático contínuo, 15/40 (37,5%) pacientes não apresentaram novas crises, entretanto esse estudo não relatou qual o tempo médio/mediano de acompanhamento (23).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 4. Tratamento profilático utilizado pelos pacientes acompanhados na Faculdade de Medicina do ABC, 2009-2017

Tratamento	% (n)
Não utilizou tratamento profilático	13 (6/46)
Monoterapia	57,5 (23/40)
Ácido tranexâmico	34,8 (8/23)
Oxandrolona	34,8 (8/23)
Danazol	26,1 (6/23)
Ácido épsilon-aminocapróico	4,3 (1/23)
Combinações	42,5 (17/40)
Ácido tranexâmico + Oxandrolona	41,2 (7/17)
Ácido tranexâmico + Danazol	29,4 (5/17)
Danazol + Oxandrolona	23,5 (4/17)
Ácido épsilon-aminocapróico + Oxandrolona	1/17

Extraído de Fragnan et al. (2018) (23)

Estudo com pacientes alemães e dinamarqueses avaliou a tolerância e a efetividade de danazol no mundo real. Foram incluídas 118 pessoas que fizeram profilaxia com danazol por uma média de 11 anos (desvio-padrão 7,9 anos; variação 2 meses a 30 anos). Dos 118 pacientes, 58 receberam danazol por 2 meses a 10 anos, 46 por 11 a 20 anos, e 14 por 21 a 30 anos. O número médio de crises por paciente antes do tratamento foi de 33,3 por ano (DP 26,0 por ano) durante 3 anos. Foi observado que 45,8% (54/118) dos pacientes passaram a não apresentar sintomas da doença ou passaram a apresentar uma crise ou menos por ano (53).

Entretanto, eventos adversos ocorreram em 93 dos 118 pacientes e levaram à descontinuação da terapia com danazol em 30 pacientes. Os eventos adversos mais comumente reportados foram: ganho de peso, virilização, irregularidades menstruais, dor de cabeça, depressão e/ou adenomas hepáticos. Descontinuação do tratamento foi reportada para 58 pessoas. As razões para isso foram: (1) ocorrência de eventos adversos (n= 30), (2) medo de eventos adversos (n= 11), (3) não havia mais necessidade (n= 8), e (4) inefetividade do tratamento (n= 7). Dois pacientes interromperam o uso do medicamento por outras razões. Os autores concluíram que há benefício do uso de danazol para a profilaxia, mas que o monitoramento dos pacientes deve ser intensivo devido ao perfil desfavorável de segurança (53).

Portanto, existe a necessidade médica não atendida de uma terapia profilática eficaz e segura para os pacientes que apresentam problema de segurança ou que não conseguem controlar a doença com os medicamentos disponíveis.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

2. INFORMAÇÕES SOBRE O TAKHZYRO® (LANADELUMABE)

2.1 Características do medicamento

O lanadelumabe é um anticorpo humano monoclonal (IgG1/cadeia leve) recombinante, produzido em células *Chinese Hamster Ovary* (CHO), que se liga à calicreína plasmática e inibe a sua atividade proteolítica. O lanadelumabe é comercializado em um volume de 2 mL, na concentração de 150mg/mL, para 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.

2.2 Modo de ação

A calicreína plasmática é uma protease que cliva o cininogênio de alto peso molecular (HMWK) para gerar HMWK clivado (cHMWK) e bradicinina, um potente vasodilatador que aumenta a permeabilidade vascular. O aumento da permeabilidade vascular resulta em inchaço e dores, sinais e sintomas característicos associados ao Angioedema hereditário.

Em pacientes com AEH, há deficiência nos níveis do inibidor de C1 esterase (C1-INH) ou disfunção de sua atividade. O C1-INH é uma proteína da classe das serpinas, que inibe a atividade da calicreína plasmática. A deficiência ou disfunção do inibidor leva ao aumento descontrolado da atividade da calicreína plasmática, resultando nas crises características da doença. O anticorpo lanadelumabe se liga à calicreína plasmática, diminuindo a sua atividade para controlar a geração de bradicinina em pacientes com AEH. Lanadelumabe é o primeiro anticorpo monoclonal indicado para profilaxia de longo prazo de AEH com um mecanismo de ação direcionado, como mostra a Figura 6.

Figura 6. Mecanismo de ação do lanadelumabe



Traduzido da apresentação do produto Takhzyro® (54)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

2.3 Indicação

O lanadelumabe é indicado para a prevenção de rotina de crises recorrentes de angioedema hereditário (AEH) em pacientes com 12 anos de idade ou mais. O medicamento não é indicado para tratamento de crises da doença.

Propõe-se a incorporação de lanadelumabe para a profilaxia de longo prazo para pacientes com 12 anos ou mais que não obtiveram redução da frequência de crises ou apresentaram intolerância à profilaxia atualmente disponível

3. DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

3.1 Objetivo

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança da terapia com lanadelumabe para a profilaxia de crises relacionadas ao Angioedema hereditário.

3.2 Questão do estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

P – População	Pacientes com angioedema hereditário com 12 anos ou mais
I – Intervenção	Lanadelumabe
C – Comparador	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
O – Desfechos	Quaisquer desfechos de eficácia e segurança
Desenho de Estudo	Ensaio clínico randomizado fase II, ensaio clínico randomizado fase III e estudos de efetividade comparada (coortes concorrentes ou não)

Pergunta: A terapia com lanadelumabe é eficaz/efetiva e segura no tratamento profilático de Angioedema hereditário?

Não se delimitou a população com relação à falha ao danazol, porque as evidências geradas internacionalmente não consideram esse medicamento como profilaxia de longo prazo do AEH. Como demonstrado na seção de “Diretrizes e

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

protocolos clínicos de tratamento”, apesar desse medicamento ser utilizado de maneira *off-label* no país, ele não é recomendado pela Organização Mundial de Alergia.

3.3 Critérios de elegibilidade para os estudos

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios:

- Ensaios clínicos randomizados fase II, ensaios clínicos randomizados fase III e estudos de efetividade comparada (coortes concorrentes ou não) envolvendo pacientes que utilizassem lanadelumabe para o tratamento do Angioedema hereditário;
- Publicações que avaliem a eficácia/efetividade e segurança da terapia com lanadelumabe de acordo com a apresentação e esquema posológico apresentado na bula aprovada pela Anvisa.

3.3.2 Critérios de exclusão

- Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise), revisões narrativas, estudos de casos e estudos observacionais não especificados nos critérios de inclusão;
- Estudos publicados como resumo ou anais de eventos científicos;
- Estudos conduzidos em grupos étnicos específicos;
- Estudos realizados em outros idiomas além do inglês e português.

3.4 Bases de dados e estratégia de busca

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. As buscas eletrônicas foram realizadas em 23 de julho de 2020 nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scopus.

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 3). Para busca não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Porém, na análise dos resultados foram incluídos apenas estudos reportados em inglês e português. Não foram inseridos

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

critérios para comparadores e desfechos na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica.

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca

Base de Dados	Endereço
PUBMED (((Takhzyro) OR (lanadelumabe)) OR (lanadelumab) OR (DX-2930)) AND (((Angioedemas, Hereditary [MeSH Terms]) OR (hereditary angioedema)) OR (HAE)) Resultados: 33 títulos	www.pubmed.gov
Scopus (lanadelumab OR takhzyro OR lanadelumabe OR dx- 2930) AND ("hereditary angioedema" OR hae) Resultados: 116 títulos	https://www.scopus.com
LILACS (tw:(lanadelumab)) AND (tw:(hereditary angioedema)) Resultado: 0 títulos	www.bireme.br
COCHRANE "lanadelumab" AND "hereditary angioedema" Resultados: 37 títulos	www.thecochranelibrary.com

3.5 Avaliação de qualidade

A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos foi realizada de acordo com os indicadores recomendados nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (55). A avaliação do risco de viés do ECR foi conduzida utilizando os critérios de avaliação pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) (56). Foi programado utilizar a ferramenta de *Newcastle-Ottawa* (57) para os estudos não randomizados.

3.6 Resultados

3.6.1 Seleção dos artigos

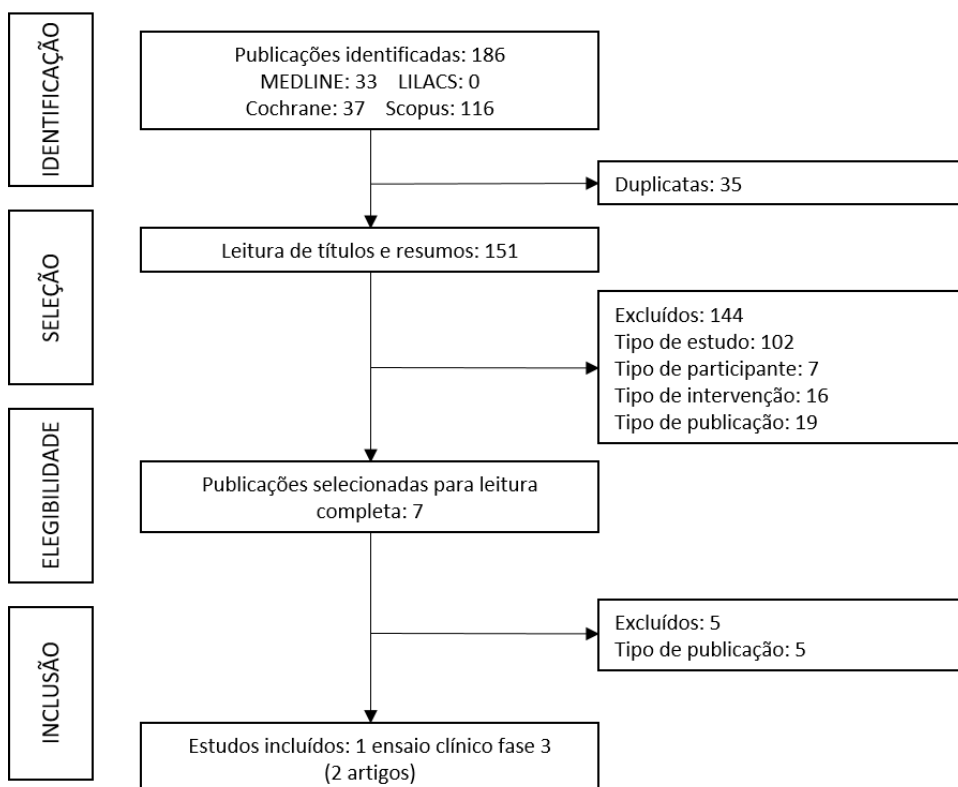
Após a realização da busca nas bases de dados, 186 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicidades, foram obtidos 151 títulos. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 2 artigos para leitura na íntegra. Estes artigos, referentes a um ensaio clínico fase III denominado *Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks* (HELP), foram

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 2). Os estudos excluídos na fase de leitura na íntegra são apresentados no Apêndice A. O estudo incluído está descrito com mais detalhes na próxima seção.

Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos clínicos



3.6.2 Estudo HELP

Este estudo teve o objetivo de determinar o perfil de eficácia e segurança do tratamento com lanadelumabe, comparado ao placebo, para prevenção de crises relacionadas ao Angioedema hereditário. O estudo foi classificado como um ensaio clínico randomizado de fase III, duplo cego, multicêntrico, paralelo, conduzido em 41 centros de pesquisa distribuídos na Europa, Canadá, Jordânia e Estados Unidos da América (58). Uma visão geral do estudo é apresentada na Tabela 4.

Tabela 7. Caracterização do estudo HELP

Autor, ano	População	Duração	Intervenção	Comparador	Desfechos primários
Banerji, A. et al. (2018) (58)	Pacientes de 12 anos ou mais com diagnóstico de AEH tipo I e II	26 semanas	lanadelumabe 150mg/4 semanas;	Placebo	Eficácia
Riedl et al. (2020) (59)			300mg/4 semanas; 300mg/2 semanas		Número de crises moderadas ou graves
					Segurança Taxa de EA

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Para serem incluídos no estudo, os pacientes precisavam ter 12 anos ou mais e diagnóstico confirmado de Angioedema hereditário tipo I ou II. Os pacientes foram submetidos a um período de indução de 4 semanas antes de iniciar o período de tratamento para determinar qual a taxa basal de crises. Pacientes com uma ou mais crises confirmadas pelo investigador por 4 semanas foram considerados elegíveis ao tratamento (58).

Foi realizado o cegamento dos cuidadores, investigadores, pacientes e patrocinador. Os pacientes considerados elegíveis foram randomizados 2:1 para receberem administração subcutânea de lanadelumabe ou placebo, respectivamente. Os pacientes randomizados para o tratamento experimental foram alocados na proporção de 1:1:1 em diferentes regimes de lanadelumabe: 150 mg a cada 4 semanas, 300 mg a cada 4 semanas e 300 mg a cada 2 semanas. A randomização foi feita eletronicamente e estratificada de acordo com a taxa de crises apresentada no período de indução, em blocos de 9 participantes. As taxas de crises observadas no período de indução foram normalizadas pelo tempo na fase de indução, pois foi permitida uma variação no período de participação na fase de indução. O tratamento de crises foi realizado de acordo com o padrão ouro utilizado pelo investigador, podendo ser icatibanto ou ecalantide. Outros tratamentos de longo prazo não foram permitidos. O período de tratamento do estudo foi de 26 semanas e, após esse período, os pacientes foram convidados a participar de um estudo de extensão ou participar apenas do período de seguimento de 8 semanas para avaliar o perfil de segurança (58).

O desfecho primário de eficácia foi o número de crises relacionadas ao angioedema hereditário no período de 26 semanas de tratamento. Os desfechos secundários de eficácia incluíram o número de crises necessitando tratamento agudo, número de crises moderadas ou graves, porcentagem de pacientes que completaram o estudo sem crises, número de dias sem crise, entre outros. Também foram avaliados desfechos de segurança; os eventos adversos foram analisados e foi realizada a avaliação de anticorpos antidroga. Além disso, foi avaliada também a qualidade de vida dos participantes através de um questionário (58).

Ao todo, 125 pacientes foram randomizados e tratados com os medicamentos do estudo (placebo = 41 e lanadelumabe = 84); 90,4% dos pacientes completaram o estudo e, destes, 96,5% optaram por continuar no estudo de extensão. Dos pacientes que foram excluídos do estudo, 6 eram do braço placebo e 6 do braço experimental. Os

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

pacientes tiveram uma média de 3,7 crises durante o período de indução; 52% apresentaram 3 crises ou mais por mês (58). As características dos pacientes incluídos são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 8. Características dos pacientes incluídos no estudo HELP ^a

	Lanadelumabe			Placebo (n= 41)
	A cada 4 semanas		A cada 2 semanas	
	150 mg (n= 28)	300 mg (n= 29)	300 mg (n= 27)	
Idade, média (DP), anos	43,4 (14,9)	39,5 (12,8)	40,3 (13,3)	40,1 (16,8)
<18	1 (3,6)	3 (10,3)	2 (7,4)	4 (9,8)
18 a <65	24 (85,7)	26 (89,7)	25 (92,6)	35 (85,4)
≥65	3 (10,7)	0	0	2 (4,9)
Sexo feminino	20 (71,4)	19 (65,5)	15 (55,6)	34 (82,9)
Sexo masculino	8 (28,6)	10 (34,5)	12 (44,4)	7 (17,1)
Raça ^b				
Branca	25 (89,3)	23 (79,3)	26 (96,3)	39 (95,1)
Preta	1 (3,6)	6 (20,7)	1 (3,7)	2 (4,9)
Asiática	2 (7,1)	0	0	0
IMC, média (DP) ^c	26,9 (4,7)	28,1 (5,1)	31,0 (7,8)	27,5 (7,7)
Tipo de AEH				
Tipo I	25 (89,3)	27 (93,1)	23 (85,2)	23 (85,2)
Tipo II	3 (10,7)	2 (6,9)	4 (14,8)	3 (7,3)
Idade no surgimento dos sintomas, média (DP), anos	12,0 (8,8)	14,6 (11,2)	15,0 (8,7)	11,2 (8,2)
História de crises laríngeas	17 (60,7)	17 (58,6)	20 (74,1)	27 (65,9)
Nº de crises nos 12 meses anteriores à triagem, mediana (IIQ)	34 (12-55)	24 (12-50)	20 (8-36)	30 (17-59)
Uso de profilaxia de longo prazo nos 3 meses anteriores à triagem				
C1-INH concentrado ^d	9 (32,1)	18 (62,1)	11 (40,7)	22 (53,7)
Terapia oral ^e	2 (7,1)	1 (3,4)	0	1 (2,4)
Terapia combinada ^f	1 (3,6)	1 (3,4)	3 (11,1)	1 (2,4)
Não profilaxia	16 (57,1)	9 (31,0)	13 (48,1)	17 (41,5)
Taxa de crise de AEH inicial, média (DP), crises por mês ^g	3,2 (1,8)	3,7 (2,5)	3,5 (2,3)	4,0 (3,3)
Categoria da taxa normalizada de crise de angioedema hereditário inicial, crises por mês ^h				
1-<2	10 (35,7)	9 (31,0)	7 (25,9)	12 (29,3)
2-<3	3 (10,7)	5 (17,2)	6 (22,2)	8 (19,5)
≥3	15 (53,6)	15 (51,7)	14 (51,9)	21 (51,2)

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

^a Todos os pacientes receberam injeções a cada 2 semanas, e os grupos a cada 4 semanas receberam placebo entre os tratamentos ativos.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

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

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

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

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

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

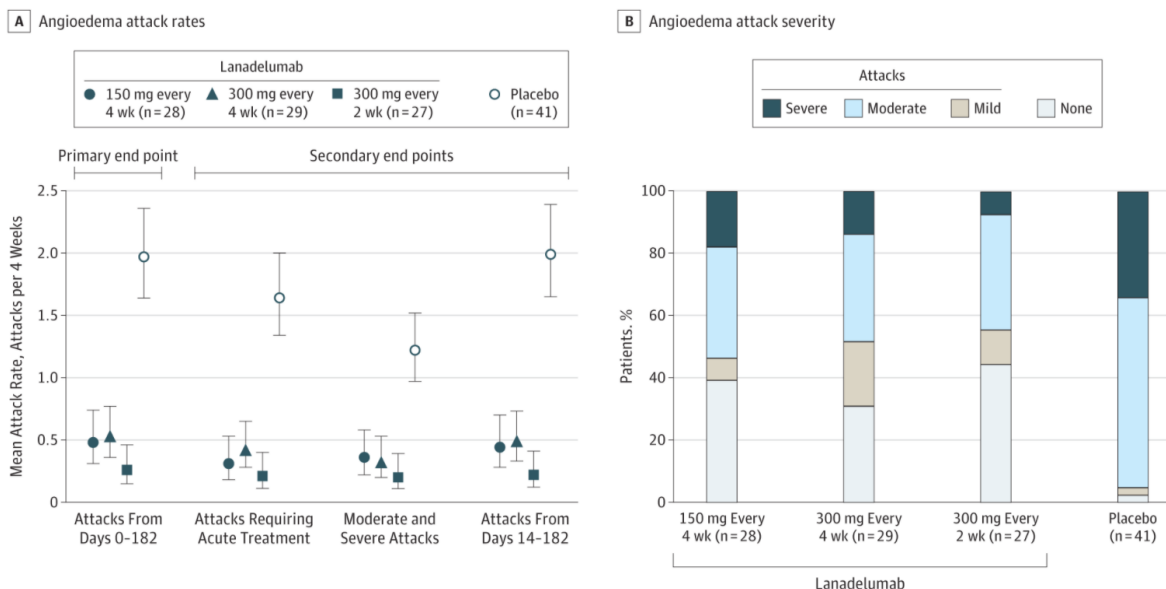
^g Mês foi definido como 28 dias.

^h A duração do período de indução foi de 4 semanas. Pacientes que sofreram 3 ou mais crises confirmadas pelo investigador antes do final das 4 semanas podem ter saído do período de triagem mais cedo e prosseguido para a inscrição e à randomização. Pacientes sem 1 ou mais crises confirmadas pelo investigador após 4 semanas de indução podem ter prolongado sua indução por mais 4 semanas, período durante o qual precisavam ter 2 ou mais crises confirmadas pelo investigador para prosseguir com a inscrição e à randomização.

Fonte: Extraído de Banerji et al. (2018) (58)

Durante o período de indução, a média do número de crises entre os 4 grupos transitou de 3,2 a 4 crises por mês. A média de crises entre o dia 0 e o dia 182 de tratamento foi de 1,97 no grupo placebo (IC95% 1,64 a 2,36), 0,48 no grupo de 150mg/4 semanas (IC95% 0,31 a 0,73), 0,53 no grupo 300mg/4 semanas (IC95% 0,36 a 0,77), e 0,26 no grupo 300mg/4 semanas (IC95% 0,14 a 0,46). A diferença das médias entre os grupos de lanadelumabe e o grupo placebo foi estatisticamente significativa; -1,49 no grupo de 150mg/4 semanas (IC95% -1,90 a -1,08), -1,44 no grupo 300mg/4 semanas (IC95% -1,84 a -1,04), e -1,71 no grupo 300mg/4 semanas (IC95% -2,09 a -1,33) com $p < 0,001$ entre todas as comparações (Figura 3). As tabelas 6 e 7 apresentam os resultados de eficácia do estudo (58).

Figura 8. Descrição dos resultados dos desfechos primário e secundário, e da gravidade das crises da doença avaliados pelo investigador durante o período de tratamento



Todos os pacientes receberam injeções a cada 2 semanas; pacientes do grupo 4 semanas receberam placebo entre os tratamentos ativos.

A: As taxas de crise são crises médias por mês baseadas em modelo, com um mês definido como 4 semanas. A taxa de crise média para cada grupo é apresentada com barras de erro representando IC95%.

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

Fonte: Extraído de Banerji et al. (2018) (58)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 9. Descrição dos resultados dos desfechos primário e secundário durante o período de tratamento

	Lanadelumabe			Placebo (n=41)
	a cada 4 semanas		a cada 2 semanas	
	150mg (n=28)	300mg (n=29)	300mg (n=27)	
Desfecho primário				
<i>N de crises por mês, 0-182 dias</i>				
Média (IC 95%)^{b,c}	0,48 (0,31 a 0,73)	0,53 (0,36 a 0,77)	0,26 (0,14 a 0,46)	1,97 (1,64 a 2,36)
Diferença (IC 95%)^d	-1,49 (-1,90 a -1,08)	-1,44 (-1,84 a -1,04)	-1,71 (-2,09 a -1,33)	
Valor de p	<,001	<,001	<,001	
Razão da taxa (IC 95%)^c	0,24 (0,15 a 0,39)	0,27 (0,18 a 0,41)	0,13 (0,07 a 0,24)	
Valor de p^e	<,001	<,001	<,001	
Desfechos secundários				
<i>N de crises necessitando intervenção, 0-182 dias</i>				
Média (IC 95%)^{b,c}	0,31 (0,18 a 0,53)	0,42 (0,28 a 0,65)	0,21 (0,11 a 0,40)	1,64 (1,34 a 2,00)
Diferença (IC 95%)^d	-1,32 (-1,69 a -0,95)	-1,21 (-1,58 a -0,85)	-1,43 (-1,78 a -1,07)	
Valor de p	<,001	<,001	<,001	
Razão da taxa (IC 95%)^c	0,19 (0,11 a 0,34)	0,26 (0,16 a 0,41)	0,13 (0,07 a 0,25)	
Valor de p^e	<,001	<,001	<,001	
<i>N de crises moderadas ou graves por mês, 0-182 dias</i>				
Média (IC 95%)^{b,c}	0,36 (0,22 a 0,58)	0,32 (0,20 a 0,53)	0,20 (0,11 a 0,39)	1,22 (0,97 a 1,52)
Diferença (IC 95%)^d	-0,86 (-1,18 a -0,53)	-0,89 (-1,20 a -0,58)	-1,01 (-1,32 a -0,71)	
Valor de p^e	<,001	<,001	<,001	
Razão da taxa (IC 95%)^c	0,30 (0,17 a 0,50)	0,27 (0,16 a 0,46)	0,17 (0,08 a 0,33)	
Valor de p^e	<,001	<,001	<,001	
<i>N de crises por mês, 14-182 dias</i>				
Média (IC 95%)^{b,c}	0,44 (0,28 a 0,70)	0,49 (0,33 a 0,73)	0,22 (0,12 a 0,41)	1,99 (1,65 a 2,39)
Diferença (IC 95%)^d	-1,54 (-1,96 a -1,12)	-1,50 (-1,91 a -1,09)	-1,77 (-2,16 a -1,38)	
Valor de p^e	<,001	<,001	<,001	
Razão da taxa (IC 95%)^c	0,22 (0,14 a 0,36)	0,25 (0,16 a 0,38)	0,11 (0,06 a 0,21)	
Valor de p^e	<,001	<,001	<,001	

^a Todos os pacientes receberam injeções a cada 2 semanas; pacientes do grupo 4 semanas receberam placebo entre os tratamentos ativos.

^b As taxas de crise são crises médias por mês baseadas em modelo, sendo mês definido como 4 semanas.

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

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

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

^e Valor p ajustado para múltiplos testes.

Fonte: Extraído de Banerji et al. (2018) (58)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 10. Descrição dos resultados de desfechos exploratórios durante o período de tratamento ^a

	Lanadelumabe			Placebo (n=41)
	a cada 4 semanas		a cada 2 semanas	
	150mg (n=28)	300mg (n=29)	300mg (n=27)	
Taxa de respondedores, n (%) ^b				
≥ 50% de redução	25 (89,3)	29 (100)	27 (100)	13 (31,7)
Diferença (IC 95%)	57,6 (35,2 a 75,5)	68,3 (48,1 a 82,9)	68,3 (47,9 a 83,8)	
Valor de p ^c	<,001	<,001	<,001	
≥ 70% de redução	22 (78,6)	22 (75,9)	24 (88,9)	4 (9,8)
Diferença (IC 95%)	68,8 (48,0 a 84,1)	66,1 (45,2 a 82,1)	79,1 (60,0 a 91,6)	
Valor de p ^c	<,001	<,001	<,001	
≥ 90% de redução	18 (64,3)	16 (55,2)	18 (66,7)	2 (4,9)
Diferença (IC 95%)	59,4 (37,9 a 76,7)	50,3 (27,7 a 68,8)	61,8 (39,5 a 78,8)	
Valor de p ^c	<,001	<,001	<,001	
Gravidade máxima da crise, n (%)				
Sem crise	11 (39,3)	9 (31,0)	12 (44,4)	1 (2,4)
Diferença (IC 95%)	36,8 (13,1 a 57,5)	28,6 (5,0 a 50,0)	42,0 (18,1 a 61,8)	
Valor de p ^c	<,001	<,001	<,001	
Leve	2 (7,1)	6 (20,7)	3 (11,1)	1 (2,4)
Diferença (IC 95%)	4,7 (-19,3 a 27,9)	18,3 (-5,4 a 40,6)	8,7 (-15,6 a 32,0)	
Valor de p ^c	0,56	0,02	0,29	
Moderada	10 (35,7)	10 (34,5)	10 (37,0)	25 (61,0)
Diferença (IC 95%)	-25,3 (-47,2 a -0,9)	-26,5 (-48,2 a -2,5)	-23,9 (-46,7 a 0,7)	
Valor de p ^c	0,05	0,05	0,08	
Grave	5 (17,9)	4 (13,8)	2 (7,4)	14 (34,1)
Diferença (IC 95%)	-16,3 (-39,1 a 7,8)	-20,4 (-42,5 a 3,5)	-26,7 (-48,9 a -2,8)	
Valor de p ^c	0,18	0,09	0,02	
Sem crise por mês, n (%)	26,9 (1,6)	26,9 (1,3)	27,3 (1,3)	22,6 (4,4)
Diferença (IC 95%)	4,3 (2,7 a 5,8)	4,3 (2,8 a 5,8)	4,7 (3,2 a 6,2)	
Valor de p ^d	<,001	<,001	<,001	
Número de crises com alta morbidade por mês, n (%) ^h				
Média (IC 95%) ^{e,f}	0,05 (0,01 a 0,15)	0,03 (0,01 a 0,12)	0,03 (0,01 a 0,13)	0,22 (0,14 a 0,35)
Diferença (IC 95%) ^g	-0,17 (-0,29 a -0,06)	-0,19 (-0,30 a -0,08)	-0,19 (-0,30 a -0,07)	
Valor de p	0,004	<,001	0,001	
Razão da taxa ^f	0,21 (0,06 a 0,75)	0,14 (0,03 a 0,58)	0,15 (0,04 a 0,65)	
Valor de p	0,02	0,007	0,01	

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

^a Os valores de P apresentados para os desfechos exploratórios não foram ajustados para multiplicidade. Todos os pacientes receberam injeções a cada 2 semanas; pacientes do grupo 4 semanas receberam placebo entre os tratamentos ativos.

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

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

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

^e As taxas de crises são crises médias por mês baseadas em modelo, sendo o mês definido como 4 semanas.

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

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

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

Fonte: Extraído de Banerji et al. (2018) (58)

Além disso, foi observada uma redução mais brusca do número de crises no período de estabilidade do medicamento, entre os dias 70 e 182. Por esse motivo, foi realizada uma análise de sensibilidade (*post-hoc*) para verificar as taxas de crise nesse período. Também foi verificada a qualidade de vida dos pacientes. Essa análise mostrou um aumento estatisticamente significativo da qualidade de vida no grupo de lanadelumabe em relação ao grupo placebo. As análises estão descritas na tabela 8 (58).

Tabela 11. Descrição dos resultados *post-hoc* e de qualidade de vida relacionada à saúde durante o período de tratamento ^a

	Lanadelumabe			Placebo (n=41)
	a cada 4 semanas		a cada 2 semanas	
	150mg (n=28)	300mg (n=29)	300mg (n=27)	
Análise <i>post-hoc</i>^b				
<i>N de crises por mês durante o período de estabilidade^c</i>				
Número de pacientes	28	29	26	37
Média (IC 95%)^{d,e}	0,42 (0,26 a 0,68)	0,37 (0,22 a 0,60)	0,16 (0,07 a 0,35)	1,88 (1,54 a 2,30)
Diferença (IC 95%)^f	-1,46 (-1,89 a -1,03)	-1,52 (-1,93 a -1,11)	-1,72 (-2,12 a -1,33)	
Valor de p	<,001	<,001	<,001	
Razão da taxa^e	0,22 (0,13 a 0,38)	0,19 (0,12 a 0,33)	0,09 (0,04 a 0,19)	
Valor de p	<,001	<,001	<,001	
<i>Gravidade das crises durante o período de estabilidade, n (%)^c</i>				
Sem crise	15 (53,6)	13 (44,8)	20 (76,9)	1 (2,7)
Diferença (IC 95%)	50,9 (28,0 a 69,9)	42,1 (18,6 a 62,2)	74,2 (53,6 a 88,6)	
Valor de p^g	<,001	<,001	<,001	
Leve	3 (10,7)	4 (13,8)	2 (7,7)	2 (5,4)
Diferença (IC 95%)	5,3 (-19,0 a 29,3)	8,4 (-16,0 a 31,7)	2,3 (-22,6 a 26,9)	

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Valor de p^a	0,64	0,39	>,99	
Moderada	9 (32,1)	10 (34,5)	3 (11,5)	24 (64,9)
Diferença (IC 95%)	-32,7 (-54,3 a -8,0)	-30,4 (-52,2 a -5,9)	-53,3 (-72,1 a -29,8)	
Valor de p^a	0,01	0,03	<,001	
Grave	1 (3,6)	2 (6,9)	1 (3,8)	10 (27,0)
Diferença (IC 95%)	-23,5 (-45,9 a 1,2)	-20,1 (-42,9 a 4,2)	-23,2 (-46,3 a 2,1)	
Valor de p^a	0,02	0,05	0,02	
Qualidade de vida				
N de pacientes	26	27	26	38
Mudança total do score, 0-182 dias, média (IC 95%)^h	-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)
Valor de pⁱ				
Mudança vs placebo	-15,11 (-27,12 a -3,09)	-12,66 (-24,51 a -0,80)	-16,57 (-28,53 a -4,62)	
Valor de p^j	0,008	0,03	0,003	
Responderam a terapia, %^k	65,38	62,96	80,77	36,84
Valor de p	0,047	0,07	0,001	
Taxa de chance (IC 95%)	3,24 (1,14 a 9,19)	2,91 (1,05 a 8,10)	7,20 (2,22 a 23,37)	
Valor de p	0,03	0,04	0,001	

^a Todos os pacientes receberam injeções a cada 2 semanas; pacientes do grupo 4 semanas receberam placebo entre os tratamentos ativos.

^b Os valores de p apresentados para os desfechos exploratórios não foram ajustados para multiplicidade.

^c O período de estabilidade de 16 semanas incluiu os dias 70 a 182.

^d As taxas de crise são crises médias por mês baseadas em modelo, sendo o mês definido como 4 semanas.

^e Os resultados são de um modelo de regressão de Poisson responsável pela dispersão; grupo de tratamento e taxa de crise normalizada basal foram efeitos fixos. O logaritmo do tempo (dias) que cada paciente foi observado durante o período de tratamento foi uma variável de desvio. Todos os valores de p (teste de Wald) foram em relação ao grupo placebo.

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

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

^h A mudança nos escores de Qualidade de Vida do Angioedema hereditário é controlada para os escores da linha basal e são *least square means*.

ⁱ Esse é um valor único de p <0.001 para a análise do teste de covariância, que mostra a diferença entre os 4 grupos.

^j Análise de comparação de pares de covariâncias posthoc (Tukey-Kramer) vs placebo.

^k Os pacientes considerados respondedores à terapia foram definidos como obtendo uma melhora maior ou igual à diferença mínima clinicamente importante de -6 para os escores totais dos dias 0 a 182. O questionário consistia em 4 domínios (funcionamento, fadiga e humor, medos e vergonha e nutrição) e 17 questões que foram tomadas em conjunto para uma pontuação total. Os escores totais foram transformados em uma escala linear de 0 a 100, com menores escores indicando menor comprometimento ou maior qualidade de vida relacionada à saúde. A razão das possibilidades (*odds ratio*) representa as possibilidades (vs. não) para obter uma definição de resposta em comparação com o placebo.

Fonte: Extraído de Banerji et al. (2018) (58)

Em relação à segurança do tratamento, a maioria dos eventos adversos relacionados ao tratamento foi de reações no local de aplicação. Sem contar com esses eventos, os mais comuns foram infecção viral das vias respiratórias superiores e dor de cabeça. Grande parte desses eventos adversos relacionados ao tratamento foi de

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

intensidade leve ou moderada (98,5%). No estudo não foram observados eventos de morte ou eventos adversos sérios relacionados ao medicamento. Os resultados do perfil de segurança do medicamento estão descritos na tabela 9 (58).

Tabela 12. Descrição dos eventos adversos ^a

Eventos Adversos ^b	Lanadelumabe			Total (n=84)	Placebo (n=41)
	a cada 4 semanas		a cada 2 semanas		
	150mg (n=28)	300mg (n=29)	300mg (n=27)		
Qualquer evento adverso	25 (89,3)	25 (86,2)	26 (96,3)	76 (90,5)	31 (75,6)
Dor no local da aplicação	13 (46,4)	9 (31,0)	14 (51,9)	36 (42,9)	12 (29,3)
Infecção viral do trato respiratório superior	3 (10,7)	7 (24,1)	10 (37,0)	20 (23,8)	11 (26,8)
Dor de cabeça	3 (10,7)	5 (17,2)	9 (33,3)	17 (20,2)	8 (19,5)
Eritema no local da aplicação	4 (14,3)	2 (6,9)	2 (7,4)	8 (9,5)	1 (2,4)
Contusão no local da aplicação	3 (10,7)	2 (6,9)	1 (3,7)	6 (7,1)	0
Tontura	1 (3,6)	3 (10,3)	1 (3,7)	5 (6,0)	0
Qualquer reação adversa relacionada ao tratamento ^c	17 (60,7)	14 (48,3)	19 (70,4)	50 (59,5)	14 (34,1)
Dor no local da aplicação	12 (42,9)	9 (31,0)	14 (51,9)	35 (41,7)	11 (26,8)
Eritema no local da aplicação	4 (14,3)	2 (6,9)	2 (7,4)	8 (9,5)	1 (2,4)
Contusão no local da aplicação	2 (7,1)	2 (6,9)	1 (3,7)	5 (6,0)	0
Dor de cabeça	1 (3,6)	2 (6,9)	3 (11,1)	6 (7,1)	1 (2,4)
Qualquer evento adverso sério	0	3 (10,3)	1 (3,7)	4 (4,8)	0
Qualquer evento adverso sério relacionado ao tratamento	0	0	0	0	0
Qualquer evento adverso levando à descontinuação	0	1 (3,4)	0	1 (1,2)	1 (2,4) ^d

^a Todos os pacientes receberam injeções a cada 2 semanas; pacientes do grupo 4 semanas receberam placebo entre os tratamentos ativos.

^b Reações adversas do tratamento que foram relatadas em 5% ou mais dos pacientes no grupo tratado com lanadelumabe total e excluem eventos relatados de crise de angioedema hereditário. Eventos adversos foram coletados durante todo o período de tratamento e foram atribuídos ao grupo de tratamento sem levar em consideração o tipo de injeção (placebo ou droga ativa nos grupos de 150mg a cada 4 semanas e 300mg a cada 4 semanas).

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

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

Fonte: Extraído de Banerji et al. (2018) (58)

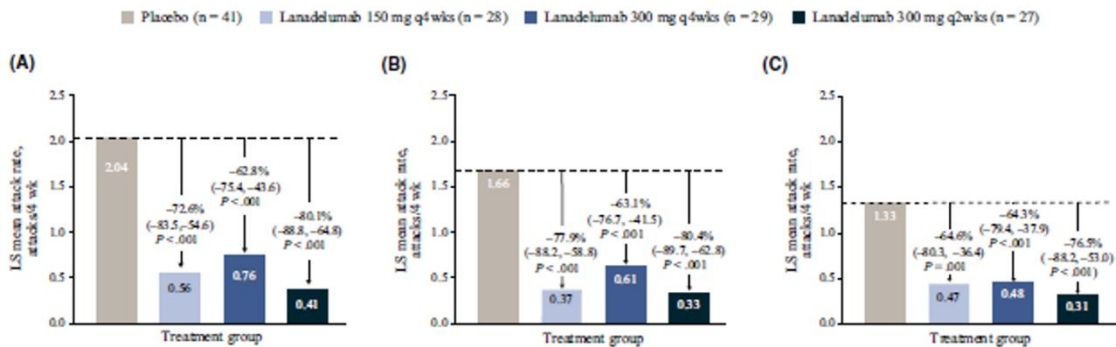
Outra análise *post-hoc* revelou que a taxa média mensal de crises de AEH foi significativamente mais baixa com lanadelumabe em comparação com placebo desde o início do tratamento (Figura 8A), incluindo crises que necessitaram de tratamento agudo (Figura 8B) e crises moderadas/graves (Figura 8C); $p \leq 0,001$ para todos. É importante ressaltar que a menor taxa de crises de AEH em pacientes tratados com

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

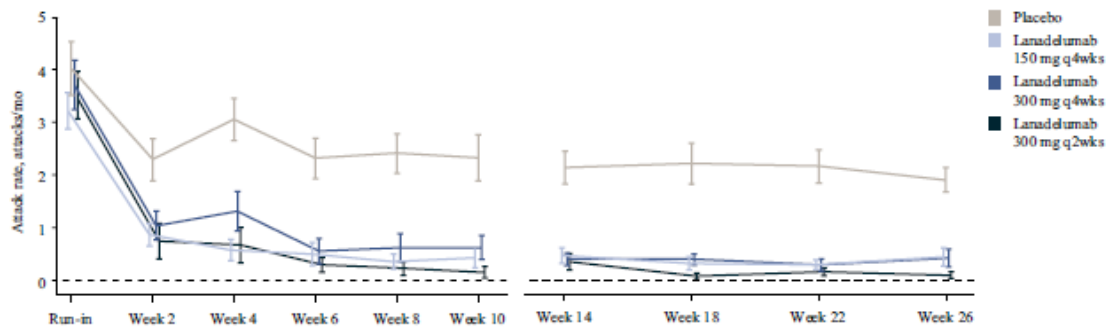
lanadelumabe foi evidente a partir das primeiras 2 semanas de tratamento e continuou durante todo o estudo (Figura 9) (59).

Figura 9. Taxa de crises de angioedema hereditário confirmadas pelo investigador durante os dias 0 a 69 do tratamento



A: taxa mensal de crises (desfecho primário).
 B: taxa mensal de crises que necessitaram de tratamento agudo.
 C: taxa mensal de crises moderadas/graves.
 Fonte: Extraído de Riedl et al. (2020) (59)

Figura 10. Taxa de crises de angioedema hereditário durante os dias 0 a 69 de tratamento e durante o período de estabilidade



As taxas de crise foram baseadas em crises que ocorreram dentro de 2 semanas antes de cada ponto no tempo. Um mês é definido como 28 dias. As barras de erro indicam o erro padrão da média
 Fonte: Extraído de Riedl et al. (2020) (59)

Com base nesses resultados, o estudo conclui que o tratamento com lanadelumabe foi eficaz e seguro para o tratamento de angioedema hereditário tipo I e II. O estudo mostrou que o medicamento reduziu o número de crises em relação ao placebo, apresentou poucos eventos adversos e ainda mostrou boa satisfação dos pacientes com o tratamento.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

3.6.3 Evidência adicional: HELP OLE, estudo de extensão aberta do estudo HELP (NCT02741596)

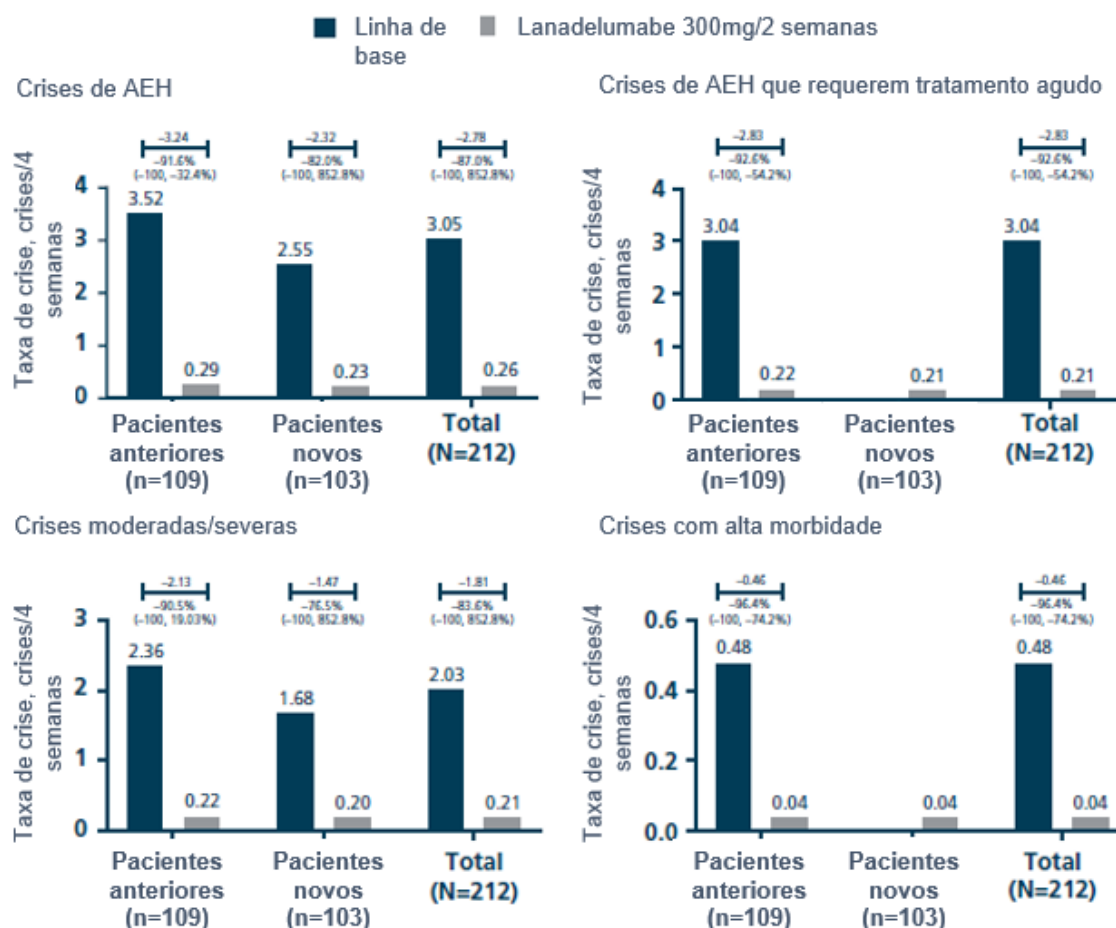
Foi conduzido um estudo de extensão aberto do estudo HELP (HELP OLE: HELP *open-label extension*) para avaliar a segurança, eficácia e qualidade de vida do uso de lanadelumabe em longo prazo. Foram incluídos 109 pacientes do HELP e 103 pacientes novos que apresentavam histórico de uma crise ou mais em 12 semanas na linha de base. Todos os pacientes que participaram do HELP OLE tinham diagnóstico de AEH do tipo I ou II confirmado e mais de 12 anos de idade. Pacientes do HELP receberam uma única aplicação de lanadelumabe 300mg e, depois da primeira crise de AEH, recebiam uma segunda dose e continuavam o tratamento com lanadelumabe 300mg a cada duas semanas. Os pacientes que somente participaram do HELP OLE receberam lanadelumabe 300mg a cada duas semanas desde o início. Os resultados interinos foram apresentados no *2019 Annual Scientific Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology* (60–62)

Em relação à avaliação de eficácia em longo prazo do lanadelumabe, o número de crises durante o período de tratamento foi comparado com a linha de base e foram analisados dados coletados de 26/05/2016 a 31/08/2018. Dos 212 pacientes, 193 (91,0%) e 27 (12,7%) completaram 1 ano e 2 anos de tratamento, respectivamente (mediana 20,7 meses no estudo, variação 0 a 26,1). A taxa de crises, número de crises que requerem tratamento agudo e de crises moderadas/graves foram reduzidos de forma significativa durante o tratamento (Figura 11) (60).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 11. Redução na taxa de crise durante o período de tratamento com lanadelumabe em relação à linha de base



Os valores acima das barras são taxas médias de crise. Mudança média a partir da linha de base e média (mínimo, máximo) mudança percentual em relação à linha de base são mostradas. Crises com alta morbidade foram definidas como qualquer crise que tivesse ≥ 1 das seguintes características: grave, resultou em hospitalização (exceto hospitalização por observação <24 horas), hemodinamicamente significativa (pressão arterial sistólica <90, requer hidratação intravenosa, ou associada a síncope ou quase síncope), ou envolvimento laríngeo.

A taxa média de crise (crises/mês) foi de 0,29 para os pacientes que participaram do estudo HELP (91,6% de redução) e 0,23 para os pacientes novos (82,0% redução). A taxa de crise foi reduzida em 70% em 99 (93,4%) pacientes do HELP e 91 (88,3%) pacientes novos; 39 (36,8%) pacientes do HELP e 45 (43,7%) pacientes novos ficaram livres de crise durante uma média de 19 meses de período de tratamento; e 50% dos pacientes em ambos os grupos estavam livres de crises durante 3 meses após a primeira dose no período de tratamento. Desse modo, o lanadelumabe na dose 300mg a cada duas semanas preveniu crises durante a extensão aberta do estudo HELP e uma grande proporção de pacientes estavam livres de crises (60).

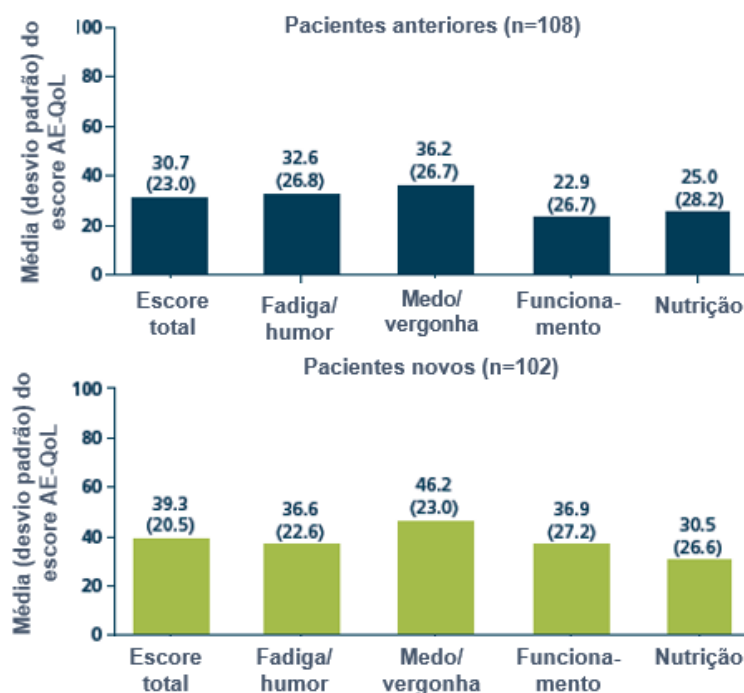
Além disso, no HELP OLE também foi avaliado o impacto na qualidade de vida do tratamento em longo prazo com lanadelumabe. A qualidade de vida relacionada à saúde

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

foi medida por meio do *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL), uma ferramenta validada e específica para avaliar os sintomas de angioedema recorrente, incluindo AEH, que foi administrada mensalmente até o dia 182, depois a cada 6-8 semanas até o dia 518. As pontuações variam de 0 (menor deficiência) a 100 (maior deficiência), sendo que uma maior pontuação representa uma pior qualidade de vida. Pacientes do HELP relataram manutenção de melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde enquanto os pacientes novos observaram melhoria na qualidade de vida após receber lanadelumabe (Figura 12 e Figura 13) (61).

Figura 12. Média e desvio padrão dos escores do AE-QoL na linha de base para pacientes anteriores e pacientes novos

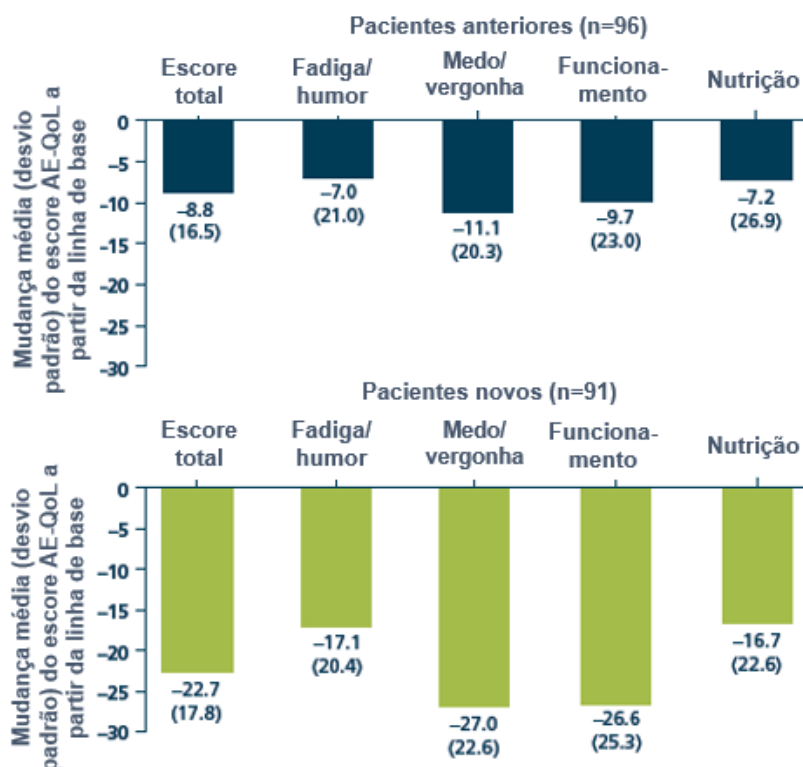


AE-QoL = *Angioedema Quality of Life Questionnaire*. Pacientes anteriores (que participaram do estudo HELP) tiveram escores maiores no dia 0 da linha de base no estudo HELP.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 13. Mudança média e desvio padrão no escore AE-QoL a partir da linha de base até o dia 518 para pacientes anteriores e pacientes novos



AE-QoL = Angioedema Quality of Life Questionnaire.

O perfil de segurança do lanadelumabe no HELP OLE foi consistente com os resultados do estudo HELP. Dados sobre os parâmetros de segurança, incluindo eventos adversos emergentes do tratamento (EAET) e imunogenicidade, foram coletados de 26/05/2016 a 31/08/2018. Do total de 212 pacientes recebendo lanadelumabe, 186 (87,7%) permanecem no estudo; 193 (91,0%) e 27 (12,7%) completaram pelo menos 12 e 24 meses de tratamento, respectivamente. Os EAETs relatados em 95% dos pacientes foram, em sua maioria, de intensidade leve/moderada. O EAET relacionado ao tratamento mais frequente foi dor no local da injeção; a maioria foi de grau leve e não houve nenhum evento grave. Seis (2,8%) pacientes descontinuaram o estudo devido a EAETs, um dos quais foi relacionado ao tratamento (pápulas nos locais de injeção). Não ocorreram EAETs graves ou mortes relacionadas com o tratamento. Anticorpos antilanelumabe foram detectados em 21 (9,9%) pacientes, incluindo 6 (2,8%) positivos para anticorpos neutralizantes sem impacto clínico discernível (62,63).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 13. Sumário dos eventos adversos emergentes do tratamento em HELP OLE

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

3.7 Avaliação da qualidade metodológica e nível de evidência

A avaliação do risco de vieses demonstrou que o estudo HELP apresentou baixo risco de viés para viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrição e viés de relato (Tabela 14). A avaliação do nível da evidência pelo GRADE revelou que os resultados obtidos para os desfechos de eficácia e segurança são confiáveis e possuem alta qualidade, representando alto nível de evidência (Tabela 15).

Tabela 14. Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da Cochrane

AUTOR/ANO	Geração da sequência de alocação	Sigilo da alocação	Cegamento de participantes e pessoal	Cegamento na mensuração do desfecho	Dados de desfechos incompletos	Seleção do resultado reportado
HELP (58,59)	+	+	+	+	+	+

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

Tabela 15. Classificação da qualidade da evidência pelo GRADE

Desfecho	Classificação da evidência
Desfechos de eficácia (taxa de crises, taxa de crises moderadas/graves)	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfechos de segurança e outros (eventos adversos)	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

4. ANÁLISE ECONÔMICA

4.1 Objetivo do Modelo

Realizar uma análise econômica para avaliar a relação custo-efetividade do lanadelumabe na profilaxia de crises de Angioedema hereditário.

4.2 Principais parâmetros do modelo

4.2.1 População

A população considerada nesta análise é de pacientes de 12 anos ou mais, diagnosticados com Angioedema hereditário tipo I ou II e que tenham interrompido o tratamento com a profilaxia atualmente disponível no SUS (danazol), seja por ineficácia na redução da frequência de crises ou por intolerância.

4.2.2 Intervenção

A intervenção considerada na análise de custo-efetividade é lanadelumabe 300mg a cada quatro semanas ou 300mg a cada duas semanas, conforme orientações da bula do produto descritas no item 4.4.

4.2.3 Comparadores

O comparador escolhido nesse modelo foi o cuidado padrão¹, que consiste no acompanhamento do paciente conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (18).

4.2.4 Desfechos

O desfecho avaliado pelo modelo são os anos de vida ajustados por qualidade (QALY, do inglês "*quality-adjusted life years*").

4.2.5 Perspectiva

Esta análise econômica foi realizada da perspectiva do sistema único de saúde (SUS), avaliando os custos médicos diretos ligados ao tratamento dos pacientes, como medicamentos, consultas médicas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares e custo de tratamento de crises leves, moderadas e graves.

¹ Na ferramenta de custo-efetividade o cuidado padrão está descrito como melhor cuidado de suporte, do inglês, *Best Supportive Care – BSC*

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

4.2.6 Horizonte de tempo

Esta análise econômica considerou um horizonte de 65 anos (*lifetime*).

4.2.7 Desconto

Nesse modelo foi adotada uma taxa de desconto de 5% (64).

4.3 Estrutura do modelo

O modelo levou em consideração dois cenários: um cenário de referência, somente com o cuidado padrão como opção de tratamento, e um cenário projetado com a incorporação de lanadelumabe ao SUS. Também foi considerado que o paciente receberá 9 doses de lanadelumabe 300mg/2 semanas e 9 doses de lanadelumabe 300mg/4 semanas no primeiro ano e, no segundo ano, o tratamento será somente com lanadelumabe 300mg/4 semanas (totalizando 13 doses por ano).

Algumas premissas foram assumidas no modelo:

- Os seguintes critérios de exclusão considerados no ensaio HELP também foram considerados neste modelo: uso de terapia profilática de longo prazo para AEH (C1-INH, andrógenos atenuados, ou antifibrinolíticos) dentro de 2 semanas antes de entrar no período de *washout*, e uso de profilaxia de curto prazo para AEH dentro de 7 dias antes de entrar no período de *washout*. A profilaxia de curto prazo é definida como C1-INH, andrógenos atenuados ou antifibrinolíticos usados para evitar complicações de angioedema por procedimentos medicamente indicados.
- Presumiu-se que a taxa mensal de crise de AEH encontrada no estudo HELP num horizonte de 26 semanas seria mantida num horizonte de 65 anos (*lifetime*) (29).
- Devido à esporadicidade das crises de AEH, foi assumido que os pacientes terão a mesma linha de base de risco de crise ao longo do horizonte de tempo, portanto a probabilidade mensal foi sempre constante.

4.4 Dados

4.4.1 Eficácia

A proporção de distribuição da dose no período de dois anos foi definida com base na informação presente na bula do profissional de saúde do lanadelumabe (Takhzyro®) de forma que, do total de 31 doses ao longo de dois anos, são 9 doses de lanadelumabe

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

300mg/2 semanas (29%) e 22 doses (9 doses no primeiro ano e 13 doses no segundo ano) de lanadelumabe 300mg/4 semanas (71%).

Em relação à eficácia do tratamento, tomou-se como referência o número total de crises mensais, o número de crises mensais moderadas ou graves e o número de crises mensais que requerem tratamento agudo, analisando o tratamento com lanadelumabe e placebo. Um resumo dos valores é apresentado na Tabela 16.

Tabela 16. Número de crises por mês por gravidade

Tratamento	Nº total de crises	Nº de crises moderadas ou graves	Nº de crises que requerem tratamento agudo	Referência
Lanadelumabe 300mg/4 semanas	0,53	0,32	0,42	Banerji, A. et al. (2018) (29)
Lanadelumabe 300mg/2 semanas	0,26	0,2	0,21	Banerji, A. et al. (2018) (29)
Placebo	1,97	1,22	1,64	Banerji, A. et al. (2018) (29)

4.4.2 Utilidade

A tabela a seguir resume os dados de utilidade do paciente durante a crise e sem crise, com base no estudo de Nordenfelt, P. et al. (2016) (65) (Tabela 17).

Tabela 17. Utilidade do paciente com AEH

Qualidade de vida	Utilidade (caso base)	Referência
Utilidade no estado sem crise	0,83	Nordenfelt, P. et al. (2016) (31)
Utilidade no estado com crise	0,51	Nordenfelt, P. et al. (2016) (31)

4.4.3 Custo

O PF ICMS 18% de lanadelumabe 300 mg é R\$ 82.834,26, utilizando como base a lista de preços de medicamentos da CMED. Adicionando-se um desconto comercial proposto pelo demandante, o preço do frasco a ser considerado é R\$ 62.883,21 (ICMS 18%). Como esse medicamento possui 300 mg em cada frasco, o preço calculado por mg é R\$ 209,61 (Tabela 18).

Tabela 18. Preço do medicamento lanadelumabe

Medicamento	Custo	Referência
Lanadelumabe (150 mg/mL SOL INJ CT 1 FA VD INC X 2 ML)	R\$ 82.834,26	Lista de preços de medicamentos da CMED (66)
	R\$ 209,61	Preço calculado por mg, incluindo desconto comercial proposto pelo demandante

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Em relação ao custo da melhor terapia de suporte, o custo mensal é composto por consultas e exames de monitoramento, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (Tabela 19) (18). Considerou-se a frequência como indicado no PCDT e o valor dos procedimentos conforme a Tabela do SUS.

Tabela 19. Custo mensal do cuidado padrão

Parâmetro	Custo por procedimento	Frequência mensal	Referência
Consulta em atenção especializada	R\$ 10,00	1	SIGTAP (67) ²
Hemograma completo	R\$ 4,11	1	Ministério da Saúde (18) SIGTAP (67) ³
Dosagem de colesterol total	R\$ 1,85	0,16	Ministério da Saúde (18) SIGTAP (67) ⁴
Dosagem de triglicerídeos	R\$ 3,51	0,16	Ministério da Saúde (18) SIGTAP (67) ⁵
Exame de urina	R\$ 3,70	0,16	Ministério da Saúde (18) SIGTAP(67) ⁶
Ultrassonografia abdominal	R\$ 37,95	0,083	Ministério da Saúde (18) SIGTAP (67) ⁷
Custo mensal total	R\$ 18,78		

Dessa forma, o custo mensal do cuidado padrão, considerando que um mês equivale a 30 dias, é de R\$ 18,78.

Além disso, as crises se diferenciam em crises leves, moderadas e graves. A crise leve foi considerada uma crise de resolução espontânea, já que geralmente ocorre no tronco e extremidades. De acordo com as diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do Angioedema hereditário, na crise moderada, por ter maior gravidade, é necessário tratamento com transfusão de plasma fresco e que um medicamento seja utilizado em caso de dor enquanto a crise durar. As crises podem durar de 2 a 5 dias e, por isso, assumiu-se que uma crise moderada dura 2 dias e uma crise grave 3 dias. Para manejo da dor, foi utilizada a morfina no cálculo da crise moderada e grave (Tabela 20) (8).

² Procedimento: 03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada

³ Procedimento: 02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO

⁴ Procedimento: 02.02.01.029-5 - Dosagem de colesterol total

⁵ Procedimento: 02.02.01.067-8 - DOSAGEM DE TRIGLICERÍDEOS

⁶ Procedimento: 02.02.05.001-7 - ANÁLISE DE CARACTERES FÍSICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA

⁷ Procedimento: 02.05.02.004-6 - ULTRASSONOGRAFIA DE ABDOMEN TOTAL

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 20. Custo de uma crise moderada

Crise moderada	Custo	Referência
Plasma fresco	R\$ 282,94	Ferraro, M. et al. (2017) (8) Costa, 2018 (68) (69) ⁸
Custo de transfusão de plasma fresco	R\$ 8,09	SIGTAP (67) ⁹
Sulfato de morfina pentaidratado (180 mg/dia por 2 dias)	R\$ 13,31	Ferraro, M. et al. (2017) (8) (70) (71) ¹⁰
Custo total	R\$ 304,34	

Para as crises graves, também foi considerado que serão tratadas com transfusão de plasma fresco, manejo da dor com morfina e traqueostomia, já que muitas vezes os episódios considerados graves são relacionados à crises laríngeas e necessitam de traqueostomia, fazendo com que o paciente permaneça na UTI por 3 dias (Tabela 21) (8).

Tabela 21. Custo de uma crise grave

Crise grave	Custo	Referência
Plasma fresco	R\$ 282,94	Ferraro, M. et al. (2017) (8) Costa, 2018 (68) (69) ¹¹
Custo de transfusão de plasma fresco	R\$ 8,09	SIGTAP (67) ¹²
Sulfato de morfina pentaidratado (180 mg/dia por 3 dias)	R\$ 19,96	Ferraro, M. et al. (2017) (8) (70) (71) ¹³
Traqueostomia	R\$ 554,73	Ferraro, M. et al. (2017) (8) SIGTAP (67) ¹⁴
Diária UTI (3 dias)	R\$ 1.599,97	Ferraro, M. et al. (2017) (8) Auditasus (72) ¹⁵
Custo total	R\$ 2.465,69	

Dessa forma, para calcular o custo total de tratamento das crises, foi considerada a média de custo das crises leves, moderadas e graves, utilizando o custo de tratamento de crises leves como limite inferior e de crises graves como limite superior. Já para

⁸ Valor corrigido pela inflação: inflação acumulada no período de 18,0635%

⁹ Procedimento: 03.06.02.010-6 - TRANSFUSAO DE PLASMA FRESCO

¹⁰ Preço médio de morfina por mg utilizado foi de R\$0,04, calculado com base nas compras do Ministério da Saúde em 2020 obtidos do Painel de Preços (acessado em 24/07/2020). O medicamento utilizado como base para a posologia da morfina foi o sulfato de morfina pentaidratado (Dimorf), foi utilizado o modelo de bula para o profissional de saúde.

¹¹ Valor corrigido pela inflação: inflação acumulada no período de 18,0635%

¹² Procedimento: 03.06.02.010-6 - TRANSFUSAO DE PLASMA FRESCO

¹³ Preço médio de morfina por mg utilizado foi de R\$0,04, calculado com base nas compras do Ministério da Saúde em 2020 obtidos do Painel de Preços (acessado em 24/07/2020). O medicamento utilizado como base para a posologia da morfina foi o sulfato de morfina pentaidratado (Dimorf), foi utilizado o modelo de bula para o profissional de saúde.

¹⁴ Procedimento: 04.04.01.037-7 - TRAQUEOSTOMIA

¹⁵ <https://auditasus.com.br/>

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

definir o custo de tratamento de uma crise que requer tratamento agudo, foi considerado o custo de uma crise moderada. Por fim, para determinar o custo de tratamento de uma crise moderada ou grave, foi utilizada a média do custo de tratamento de crises moderadas e graves, considerando os custos de crises moderadas como limite inferior e de crises graves como limite superior (Tabela 22).

Tabela 22. Custos dos diferentes tipos de crise

Apresentação	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Custo total das crises	R\$ 923,3	R\$ 0,0	R\$ 2.465,7
Custo de crises que requerem tratamento agudo	R\$ 304,3	R\$ 243,5	R\$ 365,2
Custo das crises moderadas ou graves	R\$ 1.385,0	R\$ 304,3	R\$ 2.465,7

4.5 Resultados

4.5.1 Caso Base

A partir dos parâmetros mostrados, são apresentados na Tabela 23 os resultados de custo e de QALY do caso base. Dessa maneira, considerando os valores apresentados e uma disposição a pagar de R\$ 90.000, obtêm-se um RCEI (razão custo-efetividade incremental) de R\$ 5.129.681 por QALY obtido.

Tabela 23. Resultados de custo-utilidade do caso base

Apresentação	Lanadelumabe	Cuidado padrão	Incremental
Custo total	R\$ 16.059.151	R\$ 422.563	R\$ 15.636.588
QALY total	13,675	10,627	3,048
Custo/QALY			R\$ 5.129.681

Também foi calculado o custo por crise moderada a grave evitada e o custo por crise que requer tratamento agudo evitada (**Error! Not a valid bookmark self-reference.**). É importante ressaltar que a análise de custo por crise evitada não considera a qualidade de vida do paciente.

Tabela 24. Custo por crise evitada

Parâmetro	Diferença de custo (lanadelumabe – cuidado padrão)	Número de crises evitadas	Custo por crise evitada
Crise moderada a grave	R\$ 15.661.243	729,174	R\$ 21.478

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Crise que requer tratamento agudo	R\$ 15.869.314	999,155	R\$ 15.883
-----------------------------------	----------------	---------	------------

4.5.2 Análise de sensibilidade univariada determinística

Os resultados dos parâmetros mais influentes identificados pela análise de sensibilidade univariada do VPL (valor presente líquido) são apresentados na Tabela 25 e nas Figura 14, Figura 15, e Figura 16. Os parâmetros avaliados nesta análise e seus limites superiores e inferiores são descritos na Tabela 26.

Tabela 25. Resultados da análise univariada determinística

Parâmetro	Caso base	Mínimo	Máximo	Varição
CUSTO-UTILIDADE				
Custo mensal do cuidado padrão	-R\$ 15.362.244,98	-R\$ 15.363.108,72	-R\$ 15.361.381,23	R\$ 1.727,49
Taxa de ataque com lanadelumabe 300mg/2 semanas	-R\$ 15.362.244,98	-R\$ 15.342.393,93	-R\$ 15.394.389,67	R\$ 51.995,74
Taxa de ataque com lanadelumabe 300mg/4 semanas	-R\$ 15.362.244,98	-R\$ 15.291.585,82	-R\$ 15.453.421,87	R\$ 161.836,05
Taxa de ataque com placebo	-R\$ 15.362.244,98	-R\$ 15.462.394,18	-R\$ 15.254.592,42	R\$ 207.801,76
Utilidade do estado “nenhuma crise”	-R\$ 15.362.244,98	-R\$ 15.542.282,70	-R\$ 15.216.500,16	R\$ 325.782,54
Utilidade do estado “crise”	-R\$ 15.362.244,98	-R\$ 15.105.048,24	-R\$ 15.610.868,49	R\$ 505.820,26
Custo do tratamento de crise de AEH	-R\$ 15.362.244,98	-R\$ 15.684.608,65	-R\$ 14.823.769,42	R\$ 860.839,23
Custo de lanadelumabe por mg	-R\$ 15.362.244,98	-R\$ 12.169.590,87	-R\$ 15.362.244,98	R\$ 3.192.654,11
CRISES MODERADAS A GRAVES				
Custo mensal da melhor terapia de suporte	R\$ 20.797.466,54	R\$ 20.796.602,80	R\$ 20.798.330,29	R\$ 1.727,49
Custo do tratamento de crise de AEH moderada ou grave	R\$ 20.797.466,54	R\$20.565.174,81	R\$ 21.029.758,28	R\$ 464.583,48
Custo de lanadelumabe por mg	R\$ 20.797.466,54	R\$ 23.990.120,66	R\$ 20.797.466,54	R\$ 3.192.654,11
Taxa de crise moderada a grave com lanadelumabe 300mg/2 semanas	R\$ 20.797.466,54	R\$ 21.824.819,85	R\$ 18.628.609,56	R\$ 3.196.210,29
Taxa de crise moderada a grave com lanadelumabe 300mg/4 semanas	R\$ 20.797.466,54	R\$24.145.877,33	R\$ 14.937.747,67	R\$ 9.208.129,66
Taxa de crise moderada a grave com placebo	R\$ 20.797.466,54	R\$10.967.851,55	R\$ 32.593.004,54	R\$ 21.625.152,98
CRISES QUE REQUEREM TRATAMENTO				
Custo mensal da melhor terapia de suporte	R\$ 34.088.428,05	R\$ 34.087.564,30	R\$ 34.089.291,79	R\$ 1.727,49
Custo da crise de AEH que requer tratamento	R\$ 34.088.428,05	R\$ 34.070.500,46	R\$ 34.106.355,64	R\$ 35.855,18
Custo de lanadelumabe por mg	R\$ 34.088.428,05	R\$ 37.281.082,16	R\$ 34.088.428,05	R\$ 3.192.654,11
Taxa de crise com e lanadelumabe 300mg/2 semanas	R\$ 34.088.428,05	R\$ 35.222.717,69	R\$ 31.933.277,72	R\$ 3.289.439,98
Taxa de crise com lanadelumabe 300mg/4 semanas	R\$ 34.088.428,05	R\$ 37.970.219,28	R\$ 27.711.199,58	R\$ 10.259.019,70

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Taxa de crise com placebo	R\$ 34.088.428,05	R\$ 22.367.435,02	R\$ 48.153.619,67	R\$ 25.786.184,65
---------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

Figura 14. Análise univariada determinística de custo-utilidade

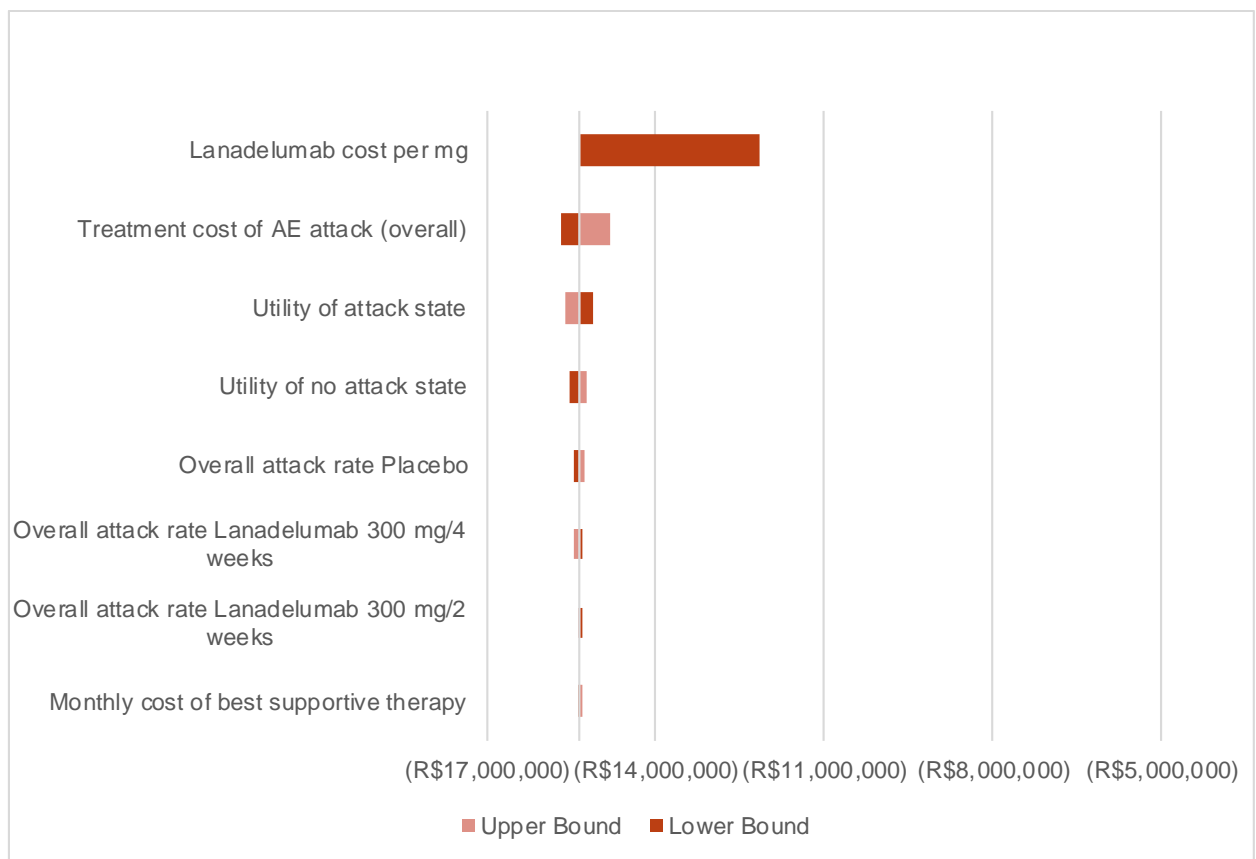


Figura 15. Análise univariada determinística de crises moderadas a graves

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

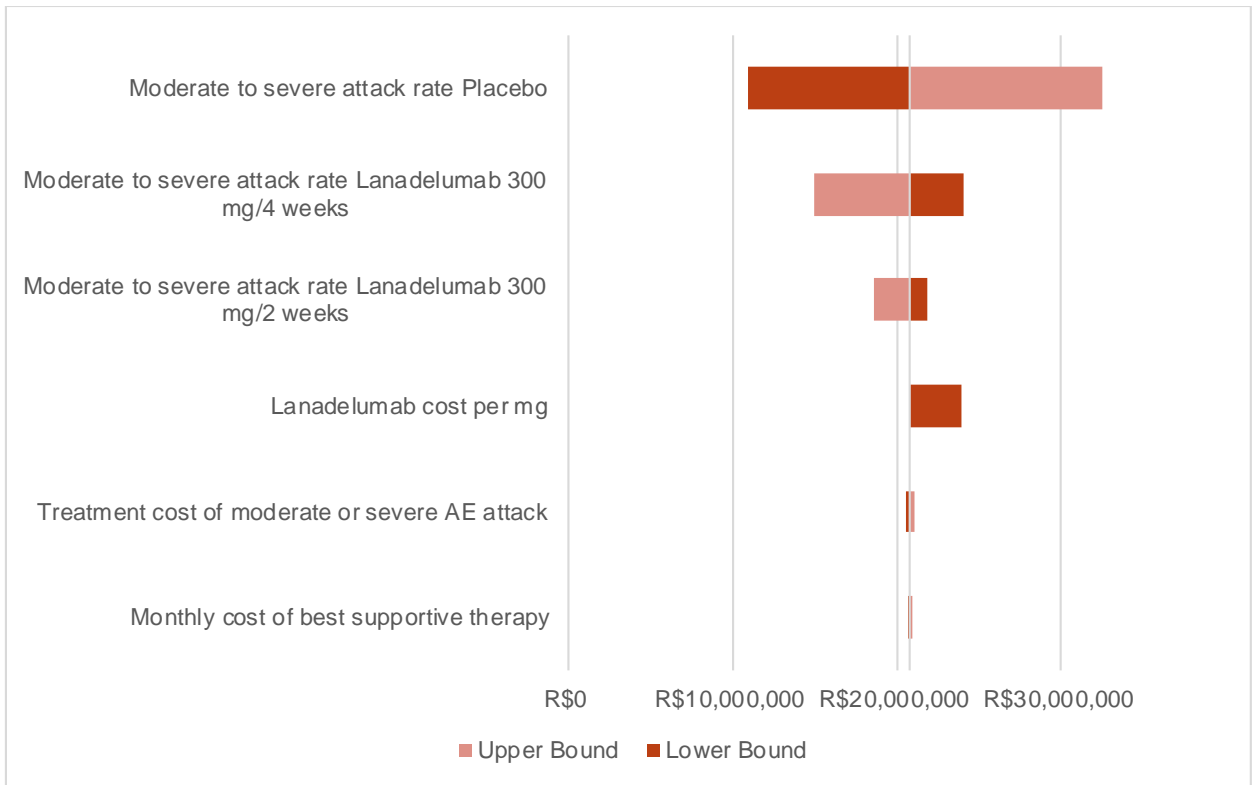
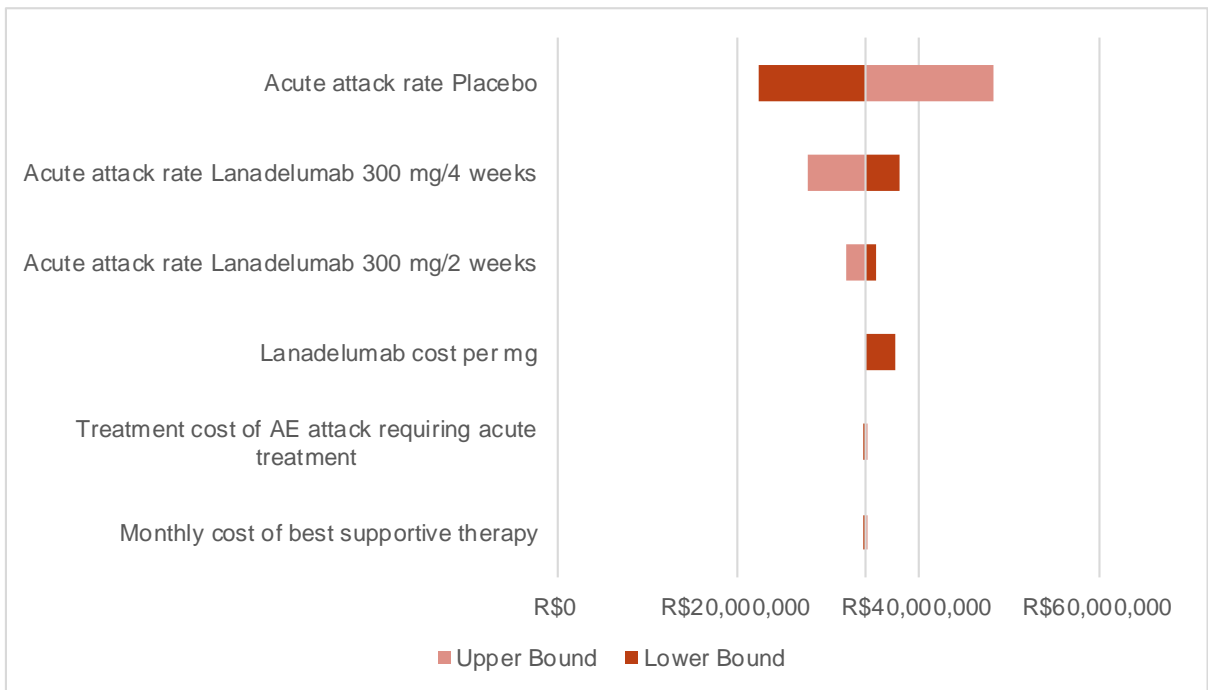


Figura 16. Análise univariada determinística de crises que requerem tratamento agudo



CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 26. Parâmetros da análise de sensibilidade

Parâmetro	Caso base	Limite Inferior	Limite Superior	Referência limite inferior	Referência limite superior
Custo mensal do cuidado padrão	R\$ 18,8	R\$ 15,0	R\$ 22,5	Caso base *0,8	Caso base*1,2
Taxa de crises com lanadelumabe 300mg/2 semanas	0,26	0,14	0,46	Banerji et al. (2018) (58)	Banerji et al. (2018) (58)
Taxa de crises com lanadelumabe 300mg/4 semanas	0,53	0,36	0,77	Banerji et al. (2018) (58)	Banerji et al. (2018) (58)
Taxa de crises com placebo	1,64	1,34	2	Banerji et al. (2018) (58)	Banerji et al. (2018) (58)
Utilidade do estado “nenhuma crise”	0,83	0,62	1	Nordenfelt et al. (2016) (65)	Nordenfelt et al. (2016) (65)
Utilidade do estado “crise”	0,51	0,21	0,8	Nordenfelt et al. (2016) (65)	Nordenfelt et al. (2016) (65)
Custo do tratamento de crise de AEH	R\$ 923,3	R\$ 0,0	R\$ 2.465,7	Ferraro et al. (2017) (4)	Ferraro et al. (2017) (4)
Custo de lanadelumabe por mg	R\$ 209,6	R\$ 167,7	R\$ 209,6	Caso base*0,8	Caso base*1,2
Custo do tratamento de crise de AEH moderada ou grave	R\$ 1.385,0	R\$ 304,3	R\$ 2.465,7	Ferraro et al. (2017) (4)	Ferraro et al. (2017) (4)
Taxa de crise moderada a grave com lanadelumabe 300mg/2 semanas	0,2	0,11	0,39	Banerji et al. (2018) (58)	Banerji et al. (2018) (58)
Taxa de crise moderada a grave com lanadelumabe 300mg/4 semanas	0,32	0,2	0,53	Banerji et al. (2018) (58)	Banerji et al. (2018) (58)
Taxa de crise moderada a grave com placebo	1,22	0,97	1,52	Banerji et al. (2018) (58)	Banerji et al. (2018) (58)
Custo da crise de AEH que requer tratamento	R\$ 304,3	R\$ 243,5	R\$ 365,2	Ferraro et al. (2017) (4)	Ferraro et al. (2017) (4)

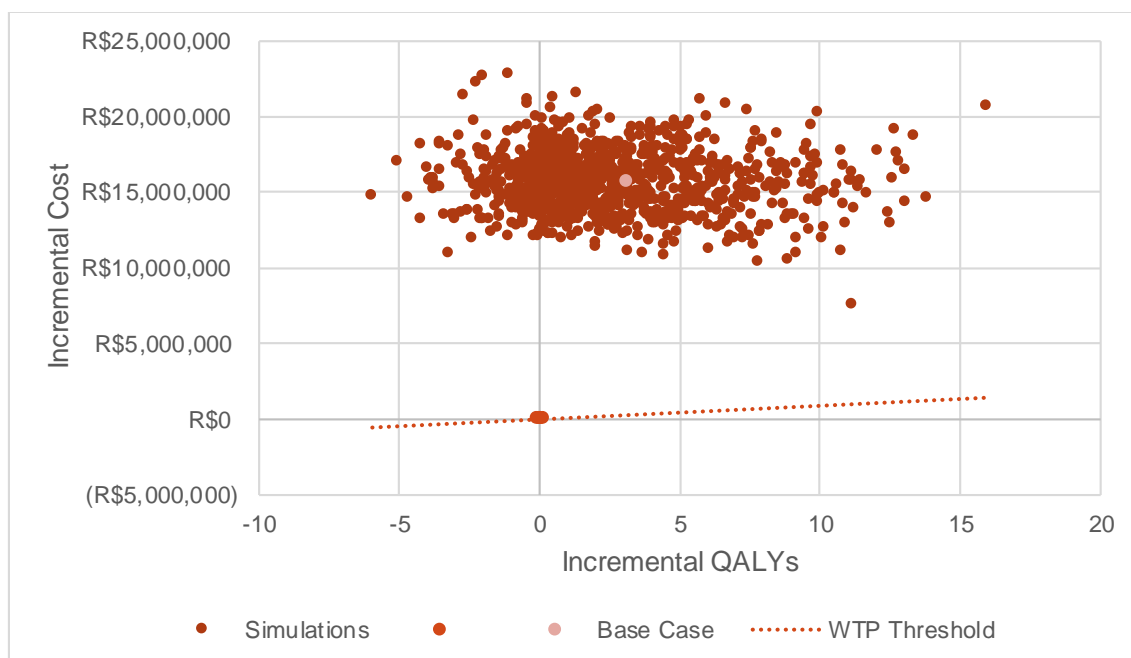
CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

4.5.3 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada com 1.000 simulações e os resultados da análise indicam que 79,7% das simulações pertenceram ao quadrante I, 20,3% no quadrante II e 0% no quadrante III e IV. Isso indica que a maior parte das simulações (79,7%) são mais custosas e mais efetivas e apenas 20,3% das simulações foram mais custosas e menos efetivas (Figura 17).

Figura 17. Plano de custo-efetividade



5. ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

5.1 Objetivo do modelo

Realizar uma análise econômica para avaliar o impacto orçamentário da incorporação do lanadelumabe (Takhzyro®) no tratamento de pacientes com angioedema hereditário (AEH).

5.2 Principais parâmetros do modelo

5.2.1 População

A população considerada nesta análise é de pacientes de 12 anos ou mais diagnosticados com angioedema hereditário tipo I ou II que interromperam o tratamento com danazol devido a resposta inadequada (inefetividade ou eventos adversos).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

5.2.2 Intervenção

A intervenção considerada na análise de impacto orçamentário é de lanadelumabe 300mg a cada quatro semanas ou lanadelumabe 300 mg a cada duas semanas, conforme orientações da bula do produto descritas no item 5.3

5.2.3 Comparadores

O comparador escolhido nesse modelo foi o cuidado padrão¹⁶, que consistiu no acompanhamento do paciente segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (18).

5.2.4 Desfechos

O desfecho avaliado pelo modelo é o impacto orçamentário relacionado aos custos incrementais devido à incorporação de lanadelumabe no SUS.

5.2.5 Perspectiva

Esta análise econômica é realizada da perspectiva do sistema único de saúde (SUS), avaliando os custos médicos diretos ligados ao tratamento dos pacientes, como medicamentos, consultas médicas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares e custo de tratamento de crises leves, moderadas e graves.

5.2.6 Horizonte de tempo

O modelo considerou um período de 5 anos como horizonte de tempo (73).

5.2.7 Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos (64).

5.3 Estrutura do modelo

O modelo leva em consideração dois cenários: um cenário com uso de lanadelumabe e terapia de suporte e outro cenário considerando somente a melhor terapia de suporte. Também foi considerado que o paciente receberá 9 doses de lanadelumabe 300mg/2 semanas e 9 doses de lanadelumabe 300mg/4 semanas no primeiro ano e, a partir do segundo ano, o tratamento será somente com lanadelumabe 300mg/4 semanas (totalizando 13 doses por ano).

Algumas premissas foram assumidas no modelo:

¹⁶ Na ferramenta de impacto orçamentário o cuidado padrão está descrito como melhor cuidado de suporte, do inglês, *Best Supportive Care – BSC*

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- A eficácia do tratamento observada durante um período de 26 semanas foi assumida para durar todo o horizonte de tempo analisado.
- A proporção de gravidade das crises foi assumida como sendo a mesma ao longo do horizonte temporal analisado.
- Nenhuma interrupção de tratamento foi considerada.
- Presumiu-se que não haveria mudança de tratamento durante o horizonte temporal analisado.

5.4 Dados

5.4.1 Funil populacional

Para determinar o número de pacientes com AEH elegíveis ao tratamento com lanadelumabe, foram extraídas da base de medicamentos do DATASUS informações sobre pacientes que receberam atendimento sob o código CID-10 D84.1 (Defeitos no sistema complemento) entre 2016 e 2019. Esse dado está disponível nos arquivos dissemináveis do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)¹⁷. Esses arquivos contêm os registros anonimizados das Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APACs) referentes ao fornecimento de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Assim, foram identificados os números de pacientes anuais que receberam tratamento com danazol 100 mg ou 200 mg nos últimos anos, como mostra a Tabela 27 (74). Segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas atual, danazol é fornecido como profilaxia para pacientes com Angioedema associado à deficiência do C1-INH com 12 anos de idade ou mais (18), mesma faixa etária atualmente atendida pelo lanadelumabe.

Para o modelo, foi utilizada uma linha de tendência linear para prever o número de pacientes com AEH a serem tratados com danazol pelo SUS nos próximos 5 anos (Tabela 28).

Tabela 27. Número de pacientes com AEH que receberam tratamento com danazol no SUS por ano, de 2016 a 2019

Ano	Nº de pacientes	Referência
2016	277	DATASUS (74)
2017	186	DATASUS (74)
2018	259	DATASUS (74)
2019	254	DATASUS (74)

¹⁷ <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901>

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 28. Previsão do número de pacientes com AEH a serem tratados com danazol por ano, utilizando linha de tendência linear¹⁸

Ano	Nº de pacientes	Referência
Ano 1	268	DATASUS (74)
Ano 2	273	DATASUS (74)
Ano 3	277	DATASUS (74)
Ano 4	282	DATASUS (74)
Ano 5	287	DATASUS (74)

Para definir a população elegível ao tratamento com lanadelumabe, foi considerado que os pacientes seriam aqueles que descontinuaram o tratamento com danazol, seja por eventos adversos (ganho de peso, virilização, irregularidade menstrual, dor de cabeça, depressão e/ou adenoma de fígado) ou por ineficácia do tratamento na redução da taxa de crises, quando comparada à taxa de crises antes de iniciar o tratamento com danazol. A taxa de pacientes que descontinuam o tratamento com danazol foi assumida como sendo 31%, de acordo com um estudo de Bork et al. (2008) realizado com 118 pacientes, no qual 30 pacientes descontinuaram tratamento com danazol por eventos adversos e 7 por ineficácia do tratamento (53). Os dados da população elegível estão representados na Tabela 29.

Tabela 29. Previsão da população elegível ao tratamento com lanadelumabe

Ano	Nº de pacientes	Referência
Ano 1	85	Bork et al. (2008) (53)
Ano 2	86	Bork et al. (2008) (53)
Ano 3	87	Bork et al. (2008) (53)
Ano 4	89	Bork et al. (2008) (53)
Ano 5	90	Bork et al. (2008) (53)

5.4.2 Market share

Segundo a Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (Abranghe), há 17 centros de serviços de saúde especializados no atendimento de pacientes com AEH no Brasil: 11 no Sudeste, 3 no Nordeste, 1 no Centro-Oeste e 2 no Sul. Com base nas informações do registro de pacientes por estado da Abranghe

¹⁸ Fórmula da linha de tendência linear utilizada: $y = 0,4x + 243$, sendo que y é o número de pacientes com AEH tratados com danazol pelo SUS e a variável x é o número de meses decorridos desde 2016.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

(Figura 5), sabe-se que a maioria deles está localizada nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste (19); entretanto, nem todos os pacientes residem em cidades que possuem um centro de saúde especializado. Além disso, espera-se que os pacientes precisem ir até um centro de referência para utilizar o medicamento.

Assim, o market share das duas opções de tratamento (lanadelumabe e cuidado padrão) para os próximos 5 anos foi estimado considerando-se o tempo para difusão da tecnologia entre os pacientes com mais difícil acesso aos centros de referência, como mostra a Tabela 30. Já no outro cenário, considerando somente o cuidado padrão, foi determinado que ele terá 100% de market share durante todo o período.

Tabela 30. Distribuição de Market Share – Cenário principal com lanadelumabe

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Lanadelumabe	45%	50%	60%	70%	80%
Cuidado padrão	55%	50%	40%	30%	20%

Adicionalmente, são apresentados dois cenários alternativos, um com disseminação mais rápida, e outro com disseminação mais lenta da tecnologia em comparação ao cenário principal apresentado. Optou-se por apresentar tais cenários devido às incertezas existentes quanto a demanda reprimida pelo lanadelumabe, bem como aos fatores inerentes à disseminação da tecnologia (Tabela 31).

Tabela 31. Distribuição de Market Share – Cenários alternativos com lanadelumabe

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário com difusão mais rápida da tecnologia (em comparação ao cenário principal)					
Lanadelumabe	45%	55%	65%	75%	85%
Cuidado padrão	55%	45%	35%	25%	15%
Cenário com difusão mais lenta da tecnologia (em comparação ao cenário principal)					
Lanadelumabe	30%	40%	50%	60%	70%
Cuidado padrão	70%	60%	50%	40%	30%

5.4.3 Eficácia

Foi utilizada no modelo a taxa de crises por mês, conforme descrito na Tabela 16 na seção 4.4.1. Foi definida, também, a proporção de gravidade máxima da crise (em 26 semanas de acompanhamento), com base no estudo de Banerji, A. et al. (2018) (58) (Tabela 32).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 32. Proporção de gravidade máxima da crise em pacientes com AEH

Parâmetro	Livre de crise	Crises leves	Crises moderadas	Crises graves	Referência
Lanadelumabe 300mg/4 semanas	31,0%	20,7%	34,5%	13,8%	Banerji, A. et al. (2018) (29)
Lanadelumabe 300mg/2 semanas	44,4%	11,1%	37,0%	7,5%	Banerji, A. et al. (2018) (29)
Placebo	2,4%	2,4%	61,0%	34,2%	Banerji, A. et al. (2018) (29)

5.4.4 Custo

Os dados dos custos de lanadelumabe, do cuidado padrão e de tratamento de crises leves, moderadas e graves foram descritos na seção 4.4.3.

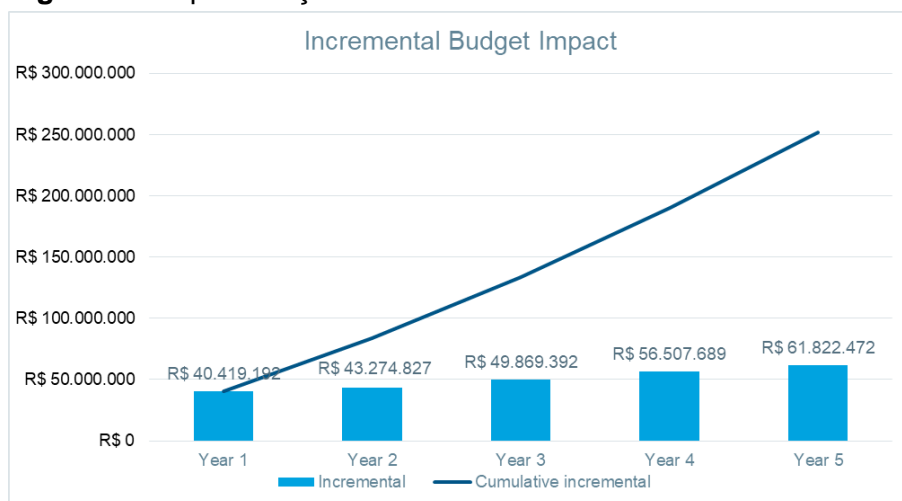
5.5 Resultados

A incorporação de lanadelumabe para profilaxia de pacientes com AEH com 12 anos ou mais, tendo resposta inadequada ao tratamento com andrógenos atenuados (danazol), resultou no impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 251.893.571 em 5 anos (Tabela 33 e Figura 18).

Tabela 33. Impacto orçamentário em 5 anos (cenário principal)

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário sem lanadelumabe	R\$ 1.987.285	R\$ 1.914.919	R\$ 1.844.938	R\$ 1.797.477	R\$ 1.731.117	R\$ 9.275.735
Cenário com lanadelumabe	R\$ 42.406.476	R\$ 45.189.746	R\$ 51.714.330	R\$ 58.305.165	R\$ 63.553.589	R\$ 261.169.307
Incremental	R\$ 40.419.192	R\$ 43.274.827	R\$ 49.869.392	R\$ 56.507.689	R\$ 61.822.472	R\$ 251.893.571

Figura 18. Impacto orçamentário incremental em 5 anos



CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Considerando o cenário com difusão mais rápida da tecnologia, o impacto orçamentário incremental acumulado é de R\$ 268.277.004 em 5 anos. O impacto orçamentário incremental no cenário de difusão mais lenta da tecnologia é de 205.653.641 (Tabela 34).

Tabela 34. Impacto orçamentário em 5 anos (cenários alternativos)

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário com difusão mais rápida da tecnologia (em comparação ao cenário principal)						
Cenário sem lanadelumabe	R\$ 1.987.285	R\$ 1.914.919	R\$ 1.844.938	R\$ 1.797.477	R\$ 1.731.117	R\$ 9.275.735
Cenário com lanadelumabe	R\$ 42.406.476	R\$ 49.517.228	R\$ 55.870.113	R\$ 62.341.429	R\$ 67.417.494	R\$ 277.552.740
Incremental	R\$ 40.419.192	R\$ 47.602.310	R\$ 54.025.175	R\$ 60.543.952	R\$ 65.686.377	R\$ 268.277.004
Cenário com difusão mais lenta da tecnologia (em comparação ao cenário principal)						
Cenário sem lanadelumabe	R\$ 1.987.285	R\$ 1.914.919	R\$ 1.844.938	R\$ 1.797.477	R\$ 1.731.117	R\$ 9.275.735
Cenário com lanadelumabe	R\$ 28.933.412	R\$ 36.534.780	R\$ 43.402.765	R\$ 50.232.638	R\$ 55.825.780	R\$ 214.929.376
Incremental	R\$ 26.946.128	R\$ 34.619.862	R\$ 41.557.827	R\$ 48.435.162	R\$ 54.094.663	R\$ 205.653.641

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para investigar os benefícios relacionados à profilaxia de crises de AEH com lanadelumabe, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. Apenas um estudo de fase III foi identificado e incluído na análise – o estudo HELP. É importante ressaltar que o medicamento é recente, tendo sido aprovado pelo *Food and Drug Administration* em 23/08/2018 (75), pela *European Medicines Agency* em 22/11/2018 (76) e pela Anvisa em 29/10/2019 (77). O estudo HELP demonstrou que o tratamento com lanadelumabe reduziu significativamente a taxa de crises da doença em relação ao placebo, além de reduzir a taxa de crises que necessitam de tratamento agudo, reduzir crises moderadas e graves, entre outros. Estes desfechos mostram o benefício do medicamento na profilaxia de crises de AEH.

Em relação ao desfecho primário, o estudo mostrou uma diminuição significativa da média de crises por mês, principalmente entre o grupo placebo e o grupo lanadelumabe 300mg a cada 2 semanas (1,97 e 0,26, respectivamente), durante os 182 dias de tratamento. Uma análise *post-hoc* verificou a taxa de crises no período de estabilidade (do dia 0 ao 69), que demonstrou haver similaridade entre o período total (do dia 0 ao 182) e o de estabilidade (do dia 70 ao dia 182). Esta análise mostra que o

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

medicamento apresenta seu benefício clínico de maneira imediata, já na fase inicial do tratamento. Além dos desfechos de eficácia, o tratamento com lanadelumabe foi associado a ganho relevante de qualidade de vida e se mostrou seguro para uso em longo prazo.

Adicionalmente, foram relatados os resultados de análise interina do estudo de extensão aberta HELP OLE, que demonstraram manutenção em longo prazo dos benefícios observados no estudo HELP com relação à prevenção de crises, qualidade de vida e segurança.

Outros medicamentos também já mostraram eficácia para a profilaxia de longo prazo de AEH (78–80), porém o estudo com lanadelumabe apresentou uma redução mais acentuada da taxa de crises e os pacientes foram seguidos por um tempo mais prolongado. Além disso, a maioria dos estudos de outros medicamentos possuem um desenho de estudo cruzado, ou seja, os pacientes alternavam a terapia ao longo do tempo, enquanto o estudo com lanadelumabe possui um desenho paralelo (Apêndice B). Não foi encontrado estudo comparativo entre lanadelumabe e danazol, opção atualmente disponível no SUS para a profilaxia de longo prazo. Isso provavelmente se deve ao fato de que o danazol não possui aprovação regulatória das principais agências, como Anvisa, FDA e EMA, para uso em pacientes com AEH.

O AEH é uma doença debilitante, de curso imprevisível e relacionada a risco súbito de morte. Atualmente o SUS disponibiliza danazol como profilaxia de longo prazo, embora esse medicamento não possua indicação em bula para AEH e apresente perfil de segurança desfavorável. De acordo com o estudo de mundo real desenvolvido por Bork et al. (2008), 79% (93/118) dos pacientes em uso de danazol apresentaram eventos adversos e, desses, 32% (n=30) descontinuaram o tratamento devido à problemas de segurança.

Desta forma, faz-se necessária uma alternativa segura e eficaz, na falha terapêutica ou intolerância à essa medicação. A incorporação de lanadelumabe, nesse contexto, ofereceria a esses pacientes alta probabilidade de viverem longos períodos sem crises da doença e com baixa incidência de eventos adversos, melhorando sua qualidade de vida e reduzindo os riscos inerentes das crises de AEH.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992 Jul;71(4):206–15.
 2. Bernstein JA. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *Am J Manag Care*. 2018 Aug;24(14 Suppl):S292–8.
 3. 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. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Jan;100(1 Suppl 2):S30-40.
 4. 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.
 5. 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.
 6. Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Front Med*. 2017;4:212.
 7. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):619–27.
 8. Ferraro MF, Ferriani MPL, França AT, Fusaro G, Garcia JFB, Komninakis S, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário – 2017. 2017;23–48.
 9. Grumach AS, Valle SOR, Toledo E, de Moraes Vasconcelos D, Villela MMS, Mansour E, et al. Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. *J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]*. 2013 Mar 1 [cited 2020 Jul 22];27(3):e338–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2012.04670.x>
 10. Tosi M. Hereditary angioedema. *Biomed Pharmacother*. 1989;43(2):145.
-

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

11. Patel N, Suarez LD, Kapur S, Bielory L. Hereditary Angioedema and Gastrointestinal Complications: An Extensive Review of the Literature. *Case reports Immunol.* 2015;2015:925861.
12. Winnewisser J, Rossi M, Spath P, Burgi H. Type I hereditary angio-oedema. Variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med.* 1997 Jan;241(1):39–46.
13. Wuthrich B, Devay J, Spath P. [Hereditary or acquired angioedema caused by functional deficiency of C1 inhibitor--a still unfamiliar disease picture]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999 Feb;129(7):285–91.
14. US Hereditary Angioedema Association - HAEA. Hereditary Angioedema [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://www.haea.org/page/disease>
15. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med.* 2001 Mar;161(5):714–8.
16. 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.
17. Alonso MLO, Valle SOR, Tórtora RP, Grumach AS, França AT, Ribeiro MG. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2020 Jul 24];59(3):341–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631315/>
18. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH). 2016;
19. Associação Brasileira dos Portadores de Angioedema Hereditário. Mapas Informativos - Abranghe [Internet]. [cited 2020 Sep 4]. Available from: https://www.abranghe.org.br/mapas_informativos/
20. Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Feb;10:11.
21. Moldovan D, Bara N, Nadasan V, Gabos G, Mihaly E. Consequences of Misdiagnosed and Mismanaged Hereditary Angioedema Laryngeal Attacks: An Overview of Cases from the Romanian Registry. *Case Rep Emerg Med.* 2018;2018:6363787.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

22. 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.
23. Fragnan NTML, Tolentino ALN, Borba GB, Oliveira AC, Simões JA, Palma SMU, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor (C1-INH) deficit: The strength of recognition (51 cases). *Brazilian J Med Biol Res [Internet]*. 2018 [cited 2020 Jul 22];51(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20187813>
24. Gomide MACS, Toledo E, Valle SOR, Campos RA, França AT, Gomez NP, et al. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. *Clinics [Internet]*. 2013 [cited 2020 Jul 21];68(1):81–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm>.
25. Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren C-F, Bjorkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy asthma Proc*. 2017 Nov;38(6):447–55.
26. Lumry WR. Current and emerging therapies to prevent hereditary angioedema attacks. *Am J Manag Care*. 2018 Aug;24(14 Suppl):S299–307.
27. Sanchez MD, Cuervo J, Rave D, Clemen G, Yepes-Nunez JJ, Ortiz-Reyes B, et al. [Hereditary angioedema in Medellin (Colombia): Clinical evaluation and quality of life appraisal]. *Biomedica*. 2015;35(3):419–28.
28. Fouche AS, Saunders EFH, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Apr;112(4):371–5.
29. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010 Jul;6(1):15.
30. Pathria M, Krishnaswamy G, Guarderas JC. Hereditary Angioedema: Implications of Management. *South Med J*. 2017 Feb;110(2):101–6.
31. Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda. Ipsilon Comprimidos 500 mg [Internet]. 2013. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351527086201173/?nomeProduto=Ipsilon>
32. Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda. Transamin Comprimidos/Solução [Internet]. 2012. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351526479201170/?nomeProduto=Transamin>
33. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Ladogal Cápsulas [Internet]. 2019. Available from:

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351190431201918/?nomeProduto=Ladogal>
34. Shire Farmacêutica Brasil Ltda. Cinryze Solução Injetável [Internet]. 2019. Available from:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351733342201715/?nomeProduto=Cinryze>
 35. Shire Farmacêutica Brasil Ltda. Takhzyro Solução Injetável [Internet]. 2019. Available from:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351234353201971/?nomeProduto=Takhzyro>
 36. Shire Farmacêutica Brasil Ltda. Firazyr Solução Injetável [Internet]. 2009. Available from:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351050142200914/?nomeProduto=Firazyr>
 37. Dyax Corp. Kalbitor Injection [Internet]. 2014 [cited 2020 Sep 4]. Available from:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
 38. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):5.
 39. Goodman MS, Ackermann N, Bowen DJ, Panel D, Thompson VS. Reaching Consensus on Principles of Stakeholder Engagement in Research. *Prog Community Health Partnersh.* 2020 Mar;14(1):117–27.
 40. Milholland A V., Wheeler SG, Heieck JJ. Medical Assessment by a Delphi Group Opinion Technic. *N Engl J Med.* 1973;288(24):1272–5.
 41. Borger van der Burg BLS, Kessel B, DuBose JJ, Hörer TM, Hoencamp R. Consensus on resuscitative endovascular balloon occlusion of the Aorta: A first consensus paper using a Delphi method. *Injury.* 2019;50(6):1186–91.
 42. Gale RP, Park RE, Dubois R, Bitran JD, Buzdar A, Hortobagyi G, et al. Delphi-panel analysis of appropriateness of high-dose chemotherapy and blood cell or bone marrow autotransplants in women with breast cancer. *Clin Transplant.* 2000;14(1):32–41.
 43. Jones J, Hunter D. Qualitative Research: Consensus methods for medical and health services research. *BMJ.* 1995 Aug;311(7001):376.
-

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

44. Hohmann E, Brand JC, Rossi MJ, Lubowitz JH. Expert Opinion Is Necessary: Delphi Panel Methodology Facilitates a Scientific Approach to Consensus. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg*. 2018;34(2):349–51.
45. Ozier W. 85-10-10 The Delphi/Modified Delphi Technique: A Consensus Approach to Information Valuation.
46. McKenna HP. The Delphi technique: a worthwhile research approach for nursing? *J Adv Nurs*. 1994;19(6):1221–5.
47. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs*. 2000;32(4):1008–15.
48. Miller KA, Collada B, Tolliver D, Audi Z, Cohen A, Michelson C, et al. Using the Modified Delphi Method to Develop a Tool to Assess Pediatric Residents Supervising on Inpatient Rounds. *Acad Pediatr*. 2020;20(1):89–96.
49. Turoff MUP. The Design of a Policy Delphi.
50. Marchau V, van de Linde E. The Delphi method. *Foresight Organ Methods Tools*. 2016;(September):59–79.
51. Helmer O. *Analysys of the future*. Rand Corporation. 1967. p. 1–11.
52. Akins RB, Tolson H, Cole BR. Stability of response characteristics of a Delphi panel: Application of bootstrap data expansion. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:1–12.
53. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema : a long-term survey of 118 patients. 2008;100(2):153–61.
54. TAKHZYRO™ (lanadelumab injection) Now Approved [Internet]. [cited 2020 Sep 4]. Available from: <https://www.int.takhzyro.com/#reimagine-quality-of-life>
55. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
56. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
57. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
58. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *JAMA*. 2018 Nov;320(20):2108.
59. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, Banerji A, Longhurst HJ, Li HH, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy* [Internet]. 2020 Jul 6 [cited 2020 Jul 23];all.14416. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14416>
60. Riedl M, Cicardi M, Hao J, Lu P, Li H, Manning M, et al. P159 LONG-TERM EFFICACY OF LANADELUMAB: INTERIM RESULTS FROM THE HELP OPEN-LABEL EXTENSION STUDY. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Aug 21];123(5):S30–1. Available from: <http://www.annallergy.org/article/S108112061930852X/fulltext>
61. Lumry W, Maurer M, Magerl M, Jain G, Devercelli G, Regnault A, et al. LONG-TERM LANADELUMAB TREATMENT IMPROVES HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE : HELP OPEN-LABEL EXTENSION STUDY INTERIM FINDINGS. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 123(5):S29.
62. Johnston D, Banerji A, Nurse C, Lu P, Aygören-Pürsün E, Kiani-Alikhan S, et al. P158 LONG-TERM SAFETY OF LANADELUMAB IN HEREDITARY ANGIOEDEMA (HAE): INTERIM RESULTS FROM THE HELP OLE STUDY. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Aug 21];123(5):S30. Available from: <http://www.annallergy.org/article/S1081120619308518/fulltext>
63. Long -term safety and efficacy of lanadelumab: INTERIM RESULTS FROM THE HELP OPEN-LABEL EXTENSION STUDY. 123(2019):2019.
64. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
65. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren C, Ph D, Lindfors A, Ph D, et al. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. 2016;(c):185–90.
66. Listas de preços de medicamentos - Anvisa.
67. SIGTAP. Consultar Procedimentos. 2019. p. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/>.
68. Costa EP da SR, Arrais A da R, Governo do Distrito Federal. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Brasília DB, Governo do Distrito Federal. Secretaria

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- de Estado de Saúde do Distrito Federal. Brasília DB. Custos da doação de sangue e dos hemocomponentes de um hemocentro público brasileiro: do doador ao receptor. 2018;
69. BCB - Calculadora do cidadão.
 70. Dimorf ® sulfato de morfina pentaidratado.
 71. Ministério da Economia do Brasil. Painel de Preços.
 72. Auditoria Analítica em Internações SUS - Custo paciente dia UTI e não-UTI, por uf, no mês.
 73. DIRETRIZES METODOLÓGICAS de avaliação econômica - Ministério da Saúde.
 74. Transferência de Arquivos - DATASUS.
 75. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs - Takhzyro [Internet]. [cited 2020 Jul 24]. Available from:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
 76. Takhzyro | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2020 Jul 24]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro>
 77. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Takhzyro [Internet]. [cited 2020 Jul 24]. Available from:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351234353201971/?substancia=26510>
 78. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2010 Aug;363(6):513–22.
 79. Riedl MA, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D, Baker J, Yang WH, Giannetti BM, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2017 Sep;390(10102):1595–602.
 80. 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 Mar;376(12):1131–40.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

APÊNDICE A

Tabela 35. Artigos excluídos pela leitura na íntegra

Autores	Ano	Título	Revista	V	Pag	Motivo de exclusão			
						Estudo	Tratamento	População	Publicação
Riedl, MA; Tachdjian, R; Schranz, J; Nurse, C; Bernstein, JA	2018	Consistent lanadelumab treatment effect in patients with hereditary angioedema (HAE) regardless of baseline attack frequency in the phase 3 HELP study	Journal of allergy and clinical immunology	141 (2)	AB4 7				X
Maurer, M; Riedl, MA; Bernstein, JA; Banerji, A; Longhurst, HJ; Li, HH; Lu, P; Hao, J; Juethner, S; Lumry, WR	2019	Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema (HAE) attacks in the phase 3 HELP study: findings for days 0-69 and at steady state	Allergy: european journal of allergy and clinical immunology	74 (0)	209				X
Maurer, M; Gierer, S; Hebert, J; Hao, J; Lu, P; Bruelle, J; Banerji, A	2018	Lanadelumab is highly efficacious at steady-state in hereditary angioedema (HAE): results of the phase 3 HELP Study	Swiss medical weekly	148 (0)	36S				X
Maurer, M; Davis-Lorton, M; Schranz, J; Hao, J; Busse, PJ	2018	High responder rates in lanadelumab-treated patients in the phase 3 HELP study	Allergy	73 (0)	289 - 290				X
Banerji, A; Manning, ME; Martinez-Saguer, I; Schwartz, LB; Smith, AM; Yang, WH; Lu, P; Hao, J; Zuraw, BL	2019	Subgroup Analyses From the Phase 3 HELP Study of Lanadelumab for the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks	Journal of allergy and clinical immunology	143 (2)	AB4 2				X

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

APÊNDICE B

Tabela 36. Descrição dos ensaios clínicos de medicamentos para tratamento de longo prazo de AEH

Ensaio clínico	Desenho do estudo	Braços de tratamento	Perfil dos pacientes	Período de seguimento	Desfechos	Resultados (média de surtos)
Zuraw, 2010; Cinryze - C1-INH derivado de plasma, intravenoso	Fase III, Crossover, randomizado	1000 UI Cinryze; placebo	N de pacientes: 11 no placebo, 11 grupo Cinryze; Idade média: 34,5 anos; sexo: 86% feminino; N de surtos basais/mês: NR; terapia androgênica basal: 14%	12 semanas	Surtos de AEH reportado pelo paciente	1000 UI Cinryze: 6,26 surtos/12 semanas; Placebo: 12,73 surtos/12 semanas; -6.47 surtos/12semanas (IC 95%, 4,21 a 8,73; p<0,001); redução estimada de 50,5%.
Riedl, 2017; Ruconest - C1-INH recombinante, intravenoso	Fase II, Crossover, randomizado	Ruconest (2x semana); Ruconest (semanal); placebo	N de pacientes: 10 no placebo, 11 grupo Ruconest (x semana); 11 grupo Ruconest (semanal); Idade média: 45,9 anos; sexo: 81% feminino; N de surtos basais/mês: 6; terapia androgênica basal: 19%	Três períodos de 4 semanas (um período para cada tratamento)	Surtos de AEH reportado pelo paciente	Placebo: 7,2 surtos/mês; Ruconest (2x semana): 2,7 surtos/mês; Ruconest (semanal): 4,4 surtos/mês; -4,4 (p<0,0001) e -2,8 (p=0,0004) surtos/mês; redução estimada de 63% e 35%.
Longhurst, 2017 (COMPACT); Haegarda - C1-INH derivado de plasma, subcutâneo	Fase III, Crossover, randomizado	Haegarda (40 UI); Hargarda (60 UI); placebo	N de pacientes: 45 grupo Haegarda (40 UI) e placebo; 45 grupo Haegarda (60 UI) e placebo; Idade média: 39,6 anos; sexo: 67% feminino; N de surtos basais/mês: 3,3; terapia androgênica basal: 21%	Dois períodos de 16 semanas (um período para cada medicação)	Surtos de AEH confirmado pelo investigador	Haegarda (40 UI): 1,19 surtos/mês; placebo: 3,61 surtos/mês (-2,42 (IC 95% - 3,38 a -1,46; p<0,001)); Hargarda (60 UI): 0,52 surtos/mês; placebo: 4,03 surtos/mês (-3,51 (IC 95% -4,21 a -2,81; p<0,001)); redução estimada 55% e 84%.
Banerji, 2018; Lanadelumabe -	Fase III, paralelo, randomizado	Lanadelumabe 300mg (a cada 2 semanas); Lanadelumabe 300mg (a	N de pacientes: 27 Lanadelumabe 300mg (a	26 semanas	Surtos de AEH confirmado	Placebo: 1,97 surtos/mês; Lanadelumabe 300mg (a cada 2 semanas): 0,26

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

<p>anticorpo monoclonal, subcutâneo</p>	<p>cada 4 semanas); Lanadelumabe 150mg (a cada 4 semanas); placebo</p>	<p>cada 2 semanas); 29 Lanadelumabe 300mg (a cada 4 semanas); 28 Lanadelumabe 150mg (a cada 4 semanas); 41 placebo; Idade média: 41 anos; sexo: 64% feminino; N de surtos basais/mês: 3,5; terapia androgênica basal: 56%</p>	<p>pelo investigador</p>	<p>surtos/mês (-1,71 (IC 95% -2,09 a -1,33; p<0,001); Lanadelumabe 300mg (a cada 4 semanas): 0,53 surtos/mês (-1,44 (IC 95% -1,84 a -1,04; p<0,001); Lanadelumabe 150mg (a cada 4 semanas): 0,48 surtos/mês (-1,49 (IC 95% -1,90 a -1,08; p<0,001); redução estimada de 87%, 73% e 76%.</p>
---	--	---	--------------------------	--

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

TAKHZYRO[®]
lanadelumabe

Shire Farmacêutica Brasil Ltda.

Solução injetável 150 mg/mL

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TAKHZYRO®

lanana delumabe

APRESENTAÇÕES

TAKHZYRO 150 mg/mL, solução injetável é fornecida nas seguintes apresentações:

1 fração de 2 mL de solução injetável (300 mg/2 mL) e conjunto de infusão.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com 2 mL contém 300 mg de lanana delumabe.

Excipientes: fosfato de sódio dibásico di-hidratado; ácido cítrico monohidratado; histidina; cloreto de sódio; polissorbato 80; água para injetáveis.

II – INFORMAÇÃO TÉCNICA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

TAKHZYRO é indicado para a prevenção de rotina de crises recorrentes de angioedema hereditário (AEH) em pacientes com 12 anos de idade ou mais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo HELP

O estudo HELP foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos em 125 indivíduos (115 adultos e 10 adolescentes) com AEH sintomático tipo I ou II. Os indivíduos foram randomizados em 1 de 4 grupos de tratamento paralelos, estratificados pela taxa basal de crises, na proporção 3:2:2:2 (placebo, lanana delumabe 150 mg a cada 4 semanas, lanana delumabe 300 mg a cada 4 semanas, ou lanana delumabe 300 mg a cada 2 semanas por injeção SC) para o período de tratamento de 26 semanas.

A mediana (intervalo) de idade da população do estudo foi de 42 (12 a 73) anos, com 88 mulheres (70%). Foi reportada uma história de crises de angioedema na laringe em 65% (81/125) dos indivíduos e 56% (70/125) dos pacientes estavam recebendo profilaxia prévia de longo prazo (LTP). Durante o período de execução do estudo, a taxa média de crise foi de 3,7 crises / mês, com 52% (65/125) dos participantes com ≥ 3 crises / mês.

Todos os grupos de tratamento com TAKHZYRO apresentaram reduções estatisticamente significativas na taxa média de crise de AEH em comparação com o placebo em todos os desfechos primários e secundários na população de intenção de tratamento (ITT) (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados das Medidas de Eficácia Primária e Secundária - População ITT⁴				
Estatísticas de desfecho^a	Placebo (N=41)	lanadelumabe		
		150 mg a cada 4 semanas (N=28)	300 mg a cada 4 semanas (N=29)	300 mg a cada 2 semanas (N=27)
Desfecho primário - Número de crises de AEH do dia 0 ao dia 182				
Taxa de crise mensal média dos MQ (IC de 95%) ^b	1,97 (1,64, 2,36)	0,48 (0,31, 0,73)	0,53 (0,36, 0,77)	0,26 (0,14, 0,46)
% de redução em relação ao placebo (IC de 95%) ^c		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
Valores p ajustados ^d		<0,001	<0,001	<0,001
Desfecho Secundário - Número de Crises de AEH que necessitaram Tratamento Agudo do Dia 0 ao Dia 182				
Taxa de crise mensal média dos MQ (IC de 95%) ^b	1,64 (1,34, 2,00)	0,31 (0,18, 0,53)	0,42 (0,28, 0,65)	0,21 (0,11, 0,40)
% De redução em relação ao placebo (IC de 95%)		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
Valores p ajustados ^d		<0,001	<0,001	<0,001
Desfecho secundário - Número de Crises de AEH Moderadas ou Graves do Dia 0 ao Dia 182				
Taxa de crise mensal média dos MQ (IC de 95%) ^c	1,22 (0,97, 1,52)	0,36 (0,22, 0,58)	0,32 (0,20, 0,53)	0,20 (0,11, 0,39)
% de redução em relação ao placebo (IC de 95%) ^c		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
Valores p ajustados ^d		<0,001	<0,001	<0,001
<p>Nota: IC = intervalo de confiança; MQ = quadrados mínimos.</p> <p>^a Os resultados são de um modelo de regressão de Poisson calculado através de dispersão com efeitos fixos para o grupo de tratamento (categórico) e taxa de crise basal normalizada (contínua). O logaritmo de tempo em dias de cada indivíduo foi observado durante o período de tratamento como uma variável de compensação no modelo.</p> <p>^b Período de tratamento baseado no modelo de taxa de crise de AEH (ataques/4 semanas).</p> <p>^c A % de redução em relação ao placebo corresponde a 100% * (taxa de razão de 1). A razão da taxa é a razão das taxas de crise de AEH no período de tratamento baseado no modelo de taxa de crise de AEH</p> <p>^d Valores p ajustados para testes múltiplos.</p>				

A redução média na taxa de crise de AEH foi consistentemente mais alta entre os grupos de tratamento com TAKHZYRO em comparação com placebo, independentemente do histórico basal de LTP, ataques laríngeos ou taxa de crise durante o período do estudo. A porcentagem de indivíduos sem crises é fornecida na Tabela 2.

Tabela 2. Porcentagem de Indivíduos que Não Apresentaram Crises Durante o Tratamento				
Critério	Placebo	Ianadelumabe		
		150 mg a cada 4 semanas	300 mg a cada 4 semanas	300 mg a cada 2 semanas
Período de tratamento(Dia 0 ao Dia 182, 26 semanas)				
n	41	28	29	27
Sem crise	2%	39%	31%	44%

A porcentagem de pacientes que estavam sem crises nas últimas 16 semanas (Dia 70 ao Dia 182) do estudo foi de 77% no grupo de 300 mg a cada 2 semanas, em comparação com 3% dos pacientes no grupo placebo.

100% dos indivíduos no grupo 300 mg a cada 2 semanas ou a cada 4 semanas e 89% no grupo 150 mg a cada 4 semanas alcançaram uma redução de pelo menos 50% na taxa de crise de AEH em comparação com o período de recrutamento.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

Todos os grupos de tratamento TAKHZYRO mostraram uma melhoria nas pontuações total e de domínio (funcionamento, fadiga/humor, medo/vergonha e nutrição) do Questionário de Qualidade de Vida no Angioedema (AE-QoL) em comparação com o grupo placebo; a maior melhoria foi observada na pontuação de funcionamento, como mostrado na Tabela 3. Uma redução de 6 pontos é considerada uma melhoria clinicamente significativa. A porcentagem de indivíduos que alcançaram uma melhoria clinicamente significativa na pontuação total do AE-QoL foi de 65% (*Razão de chances* vs placebo, [IC de 95%] = 3,2 [1,1, 9,2]), 63% (2,9 [1,1, 8,1]), e 81% (7,2 [2,2, 23,4]), nos grupos TAKHZYRO 150 mg a cada 4 semanas, 300 mg a cada 4 semanas e 300 mg a cada 2 semanas, respectivamente, em comparação com 37% dos pacientes no grupo placebo.

Tabela 3 - Mudança na pontuação total de AE-QoL^a - placebo vs TAKHZYRO na semana 26 no estudo HELP.

Alteração média (DP) do MQ basal até a semana 26	Placebo	TAKHZYRO total
Pontuação Total de AE-QoL	-4,7 (18,8)	-19,5 (18,6)
Pontuação de funcionamento	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)
Pontuação de fadiga/humor	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)
Pontuação de medo/vergonha	-9,0 (24,0)	-18,8 (23,7)
Pontuação de nutrição	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)

Nota : AE-QoL = Qualidade de Vida no Angioedema; MQ = quadrados mínimos; DP = desvio padrão.

^a Pontuações mais baixas indicam menor comprometimento (ou melhor qualidade de vida relacionada à saúde).

Extensão do estudo HELP

Um total de 212 indivíduos adultos e adolescentes com AEH sintomática tipo I ou II recebeu pelo menos uma dose de lanadelumabe neste estudo, incluindo 109 indivíduos que entraram como prolongamento do estudo HELP e 103 participantes novos ou que não foram parte do prolongamento do estudo (incluindo 19 indivíduos do estudo Fase 1b) que tinham um índice de histórico de crises na situação basal de ≥ 1 ataque em 12 semanas. Os indivíduos foram autorizados a iniciar a autoadministração depois de receber as 2 primeiras doses de um profissional de saúde em clínica e completar o treinamento apropriado. Análises parciais indicam que o efeito foi mantido por até um ano de tratamento.

Referências bibliográficas:

BANERJI, P. Busse, M. Shennak, et. Inibição da Calicreína Plasmática para Profilaxia do Angioedema Hereditário. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 376(8): 717-728

Marc A. Riedl, Jonathan A. Bernstein, Timothy Craig, et. al. Estudo em aberto para avaliar a longo prazo a segurança e eficácia de lanadelumabe para prevenção dos ataques de angioedema hereditário: desenho da extensão do estudo HELP. *Clinical and Translational Allergy*. 2017 7:36

Yung Chyung MD; Bradley Vince, DO; Ryan Iarrobino, BA, et. al. Um estudo de fase 1 investigando DX-2930 em pacientes saudáveis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 1-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O lanadelumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano (IgG1 / cadeia leve κ). O lanadelumabe inibe a atividade proteolítica da calicreína plasmática ativa. O aumento da atividade da calicreína plasmática resulta em crises de angioedema em pacientes com AEH através da proteólise do cininogênio de alto peso molecular (HMWK) para gerar HMWK clivado (cHMWK) e bradicinina. O lanadelumabe fornece controle sustentado da atividade da calicreína plasmática e, portanto, limita a geração de bradicinina em pacientes com AEH.

Efeitos farmacodinâmicos

A inibição da calicreína plasmática dependente da concentração, medida como redução dos níveis de cHMWK, foi demonstrada após administrações subcutâneas de TAKHZYRO 150 mg a cada 4 semanas, 300 mg a cada 4 semanas ou 300 mg a cada 2 semanas em indivíduos com AEH.

A relação farmacocinética-farmacodinâmica entre TAKHZYRO e cHMWK é descrita por um modelo farmacológico de exposição-resposta indireta. A formação de cHMWK foi reduzida a um máximo em 53,7% com um IC₅₀ de 5705 ng/mL.

Farmacocinética

A farmacocinética de dose única e múltipla de lanadelumabe foi estudada em pacientes com AEH. A farmacocinética de lanadelumabe mostrou uma resposta linear à dose-exposição com doses até 400 mg e exposição reproduzível após a administração subcutânea até 12 meses. A biodisponibilidade absoluta do lanadelumabe após administração subcutânea não foi determinada. No estudo HELP, os indivíduos tratados com 300 mg a cada 2 semanas apresentaram média (DP) da área sob a curva ao longo do intervalo de dose no estado estacionário (AUC_{tau, ss}), concentração máxima no estado estacionário (C_{max, ss}) e concentração mínima no estado

estacionário (C_{mín,ss}) de 408 µg*dia/mL (138), 34,4 µg/mL (11,2) e 25,4 µg/mL (9,18), respectivamente. O tempo previsto da população para atingir a concentração no estado estacionário foi de aproximadamente 70 dias.

Absorção

Após a administração SC, o tempo para a concentração máxima é de aproximadamente 5 dias. O local de injeção SC (coxa, braço ou abdômen) e a administração não afetaram a absorção de lanadelumabe.

Distribuição

O volume médio (DP) de distribuição de lanadelumabe em pacientes com AEH é de 14,5 litros (4,53). Lanadelumabe é um anticorpo monoclonal terapêutico e não se espera que se ligue às proteínas plasmáticas.

Eliminação

Lanadelumabe tem um clearance corporal total médio (DP) de 0,0297 L/h (0,0124) e uma meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 14 dias.

Populações Especiais

Não foram realizados estudos específicos para avaliar a farmacocinética de lanadelumabe em populações especiais de pacientes, incluindo sexo, idade, gestantes ou a presença de comprometimento renal ou hepático.

Numa análise farmacocinética populacional, após a correção do peso corporal, não se verificou influência do sexo ou da idade (12 a 75 anos) no clearance ou volume de distribuição do lanadelumabe.

Embora o peso corporal tenha sido identificado como uma covariável importante descrevendo a variabilidade do clearance, um regime de dose de 300 mg a cada 2 semanas forneceu exposição suficiente para a indicação.

Insuficiência renal e hepática

Como os anticorpos monoclonais IgG são eliminados principalmente através do catabolismo intracelular, não se espera que a insuficiência renal ou a insuficiência hepática influenciem o clearance do lanadelumabe.

Por conseguinte, numa análise farmacocinética populacional, a insuficiência renal (TFG estimada: 60 a 89 mL/min/1,73 m² [leve, N=98] e 30 a 59 mL/min/1,73 m² [moderada, N=9]) não teve efeitos sobre o clearance ou volume de distribuição de lanadelumabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes do produto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados.

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 lactação

Gravidez

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.

Populações Especiais 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 (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

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 (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

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 (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

TAKHZYRO tem influência insignificante na capacidade de dirigir ou usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo dedicado à interação medicamentosa foi realizado. Com base nas características de lanadelumabe, não se espera das interações farmacocinéticas com medicamentos administrados concomitantemente.

Como esperado, o uso concomitante de inibidor da C1 esterase como medicação de resgate resulta em um efeito aditivo na resposta lanadelumabe-cHMWK com base no mecanismo de ação do lanadelumabe e do inibidor da C1 esterase (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. Manter o frasco dentro do cartucho para proteger da luz. Não congelar.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Depois que a seringa é preparada, ela pode ser refrigerada entre 2 °C e 8 °C e deve ser usada dentro de 8 horas. Do ponto de vista microbiológico, a dose preparada na seringa deve ser administrada imediatamente.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento como prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

TAKHZYRO é uma solução estéril, sem conservantes, incolora ligeiramente amarelada, apresentando-se clara ou ligeiramente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O uso deste medicamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de pacientes com angioedema hereditário (AEH).

Posologia

A dose inicial recomendada é de 300 mg a cada 2 semanas. Em pacientes em tratamento que estão estáveis, sem crises por mais de 6 meses, pode-se considerar uma redução da dose para 300 mg a cada 4 semanas, especialmente em pacientes com baixo peso.

TAKHZYRO não se destina ao tratamento de crises agudas de AEH (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Doses esquecidas

Se uma dose de TAKHZYRO for esquecida, o paciente deve ser instruído a administrar a dose o mais rapidamente possível, assegurando pelo menos 10 dias entre as doses.

Método de Administração

TAKHZYRO destina-se apenas à administração subcutânea (SC).

Cada frasco de TAKHZYRO destina-se apenas a uma única utilização.

A injeção deve ser restrita aos locais de injeção recomendados: o abdômen, as coxas e a parte exterior superior dos braços (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Recomenda-se a variação do local de injeção.

TAKHZYRO pode ser autoadministrado ou administrado por um cuidador apenas após um treinamento sobre a técnica de injeção SC por um profissional de saúde.

Descarte qualquer dose de medicamento, não utilizada, remanescente no frasco-ampola ou na seringa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais comumente observada (52,4%) associada ao TAKHZYRO foram as reações no local de injeção (ISR), incluindo dor no local da injeção, eritema no local da injeção e hematomas no local da injeção. Destas ISRs, 97% foram de intensidade leve, 90% resolvidas dentro de 1 dia após o início, com uma duração média de 6 minutos.

Foi observada (1,2%) reação de hipersensibilidade (prurido leve e moderado, desconforto e formigamento da língua), ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 4 resume as reações adversas observadas no estudo HELP que incluiu 84 indivíduos com AEH, que receberam pelo menos uma dose de TAKHZYRO.

Tabela 4: Reações adversas observadas em ≥10% dos pacientes tratados com TAKHZYRO no estudo HELP

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

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

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

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

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

§ Inclui erupção cutânea, erupção maculopapular, erupção eritematosa

Reações adversas menos comuns

Outras reações adversas que ocorreram com maior incidência em pacientes tratados com TAKHZYRO comparado ao placebo incluem hipersensibilidade (1% vs 0%), aumento de transaminases (2% vs 0%), e aumento de alanina transaminase (2% vs 0%)

População pediátrica

A segurança de TAKHZYRO foi avaliada em um subgrupo de 23 indivíduos com idade entre 12 e <18 anos. Os resultados da análise do subgrupo foram consistentes com os resultados gerais do estudo para todos os indivíduos.

Imunogenicidade

O tratamento com lanadelumabe foi associado ao desenvolvimento de anticorpos antimedicação (ADA) emergentes em 11,9% (10/84) dos indivíduos. Todas as titulações de anticorpos foram baixas. A resposta de ADA

foi transitória em 20% (2/10) dos indivíduos com ADA positivos. 2,4% (2/84) dos indivíduos tratados com lanadelumabe foram positivos para o teste de anticorpos neutralizantes.

O desenvolvimento de ADA incluindo anticorpos neutralizantes contra TAKHZYRO não pareceu afetar adversamente a farmacocinética (PK), farmacodinâmica (PD), segurança ou resposta clínica.

Anormalidades laboratoriais

Elevação de transaminases

Durante o período de tratamento controlado por placebo no estudo HELP, o número de pacientes tratados com TAKHZYRO com nível máximo de transaminase (ALT e AST) >8, >5, >3 vezes o limite normal superior (LNS) foi 1 (1,2%), 0 (0%), ou 3 (3,6%) respectivamente, comparado com 0 nos pacientes tratados com placebo. Essas elevações de transaminases foram assintomáticas e transitórias. Nenhum paciente apresentou bilirrubina total elevada >2x LNS. Um paciente tratado com TAKHZYRO descontinuou, permanentemente, o tratamento devido à elevação de transaminase (4,1 x AST). Nenhum dos pacientes foi relatado com eventos adversos graves de transaminases aumentadas.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora os estudos tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo quando indicados e utilizados corretamente, eventos adversos imprevisíveis e desconhecidos podem ocorrer. Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdosagem foi relatado. Não existe informação disponível para identificar potenciais sinais e sintomas de superdosagem. Se os sintomas ocorrerem, recomenda-se tratamento sintomático. Não há antídoto disponível.

Em caso de intoxicação ligue para 08007226001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS 1.6979.0023

Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes – CRF/SP: 10.616

Importado por:

Shire Farmacêutica Brasil Ltda.

Av. das Nações Unidas, 14.171, Torre Ebony, 5º andar São

Paulo – SP – CEP 04794-000

CNPJ 07.898.671/0001-60

SAC 0800-773-8880

TAKHZYRO®



Fabricado por:

Catalent Indiana, LLC , Bloomington, Estados Unidos da América

Embalado por:

DHL Supply Chain(Netherlands) B.V., Nijmegen, Holanda

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10463 -PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/04/2019	0357345/19-1	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	29/10/2020	Inclusão inicial de texto de bula	VPS	150 mg/mL x 3 mL