

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ORLADEYO (BEROTRALSTATE)

Prevenção de rotina de crises recidivantes de angioedema hereditário (AEH) em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com contra-indicação, intolerância ou ausência de controlo com androgénios e/ou anti-fibrinolíticos.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 27/12/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Berotralstate

Nome do medicamento: Orladeyo

Apresentação: 28 Unidades, Cápsulas, 150 mg, nº registo 5860473

Titular da AIM: BioCryst Ireland Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Prevenção de rotina de crises recidivantes de angioedema hereditário (AEH) em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com contraindicação, intolerância ou ausência de controlo com androgénios e/ou anti-fibrinolíticos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Orladeyo (berotralstate) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Prevenção de rotina de crises recidivantes de angioedema hereditário (AEH) em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com contraindicação, intolerância ou ausência de controlo com androgénios e/ou anti-fibrinolíticos.*

Face aos comparadores inibidor da estearase C1 humana e lanadelumab não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado do medicamento, no entanto é reconhecido o efeito benéfico do fármaco.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Orladeyo (berotralstate) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Angioedema hereditário (AEH) é uma doença autossômica dominante rara, podendo ser uma condição potencialmente ameaçadora de vida, que foi descrita pela primeira vez em 1888 por Osler. O AEH caracteriza-se por episódios recorrentes e imprevisíveis de edema subcutâneo ou submucoso, com envolvimento do trato gastrointestinal e vias aéreas superiores. Os sintomas do AEH frequentemente manifestam-se durante a infância ou adolescência e persistem ao longo da vida, contudo o curso da doença é altamente variável, com diferentes apresentações clínicas (o espectro de manifestação da doença é variável desde assintomático até crises muito frequentes na mesma pessoa com AEH e de pessoa para pessoa, sendo também muito variável a gravidade das crises). Embora as crises de AEH sejam frequentemente imprevisíveis, alguns fatores desencadeantes foram descritos, nomeadamente o stress; os traumatismos; as infeções; fármacos como estrogénios inibidores da enzima de conversão da angiotensina; e manipulações médico-cirúrgicas.

Na maioria dos doentes, o AEH é caracterizado pela mutação no gene SERPING1, que codifica o inibidor de estearase C1 (C1-INH), que leva à deficiência quantitativa ou qualitativa/funcional desta proteína. Assim, o déficit de C1-INH pode ser quantitativo (AEH C1-INH tipo I, com uma prevalência de, aproximadamente, 80-85%) ou qualitativo/funcional (AEH C1-INH tipo II, com uma prevalência de, aproximadamente 15-20%). A ação major do C1-INH é a inibição de várias proteases envolvidas na cascata do complemento e de proteases do sistema de contato (calicreína plasmática e fator de coagulação XIIa). É ainda um inibidor relativamente menor da plasmina, protease fibrinolítica. A calicreína é uma serina protease que cliva o quinínogénio de elevado peso molecular, libertando bradicinina, um vasodilatador potente e mediador primário do edema no angioedema hereditário. No angioedema hereditário, a deficiência quantitativa ou qualitativa de C1-INH leva a uma produção aumentada de bradicinina e à ativação dos seus recetores B2 e, consequentemente, ao aumento da permeabilidade vascular, que resulta no desenvolvimento dos episódios de angioedema. A terapêutica profilática de longo prazo é instituída tendo em conta a atividade da doença, a qualidade de vida do doente, a sua acessibilidade a cuidados de saúde e ao insucesso no controlo da doença com a terapêutica de crise.

Em 2000, foi descrito o AEH com complemento normal (AEH nC1-INH), contudo esta apresentação é muito mais rara. O AEH nC1-INH associa-se a mutações nos genes FXII (AEHFXII), angiopoietina-1 (AEH-ANGPT1), plasminogénio (AEH-PLG), cininogénio-1 (AEH-KNG1), mioferlina (AEH-MYOF), heparano sulfatoglucosamina 3-O-sulfotransferase 6 (AEH-HS3ST6) ou mutações desconhecidas (AEH-UNK).

A prevalência do AEH por défice de complemento é de, aproximadamente, 1 em 50.000 indivíduos, e estima-se que, em Portugal, existam entre 200 e 300 indivíduos afetados por esta condição.

O AEH é uma doença rara que, quando não é devidamente identificada e tratada, pode acarretar uma morbilidade significativa. Estima-se que a produtividade laboral e/ou escolar seja afetada em aproximadamente 30 a 120 dias por ano em indivíduos não identificados ou não tratados. Além disso, há uma considerável diminuição na qualidade de vida para aqueles que não são devidamente diagnosticados ou tratados. Isso resulta em despesas de saúde significativas devido a intervenções terapêuticas ineficazes e, em casos extremos, pode levar à mortalidade por asfixia na sequência de crises que afetam a laringe e que não foram adequadamente identificadas e tratadas (estima-se uma taxa de mortalidade por asfixia, por angioedema laríngeo, de 15-40%).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Berotralstate é um inibidor da calicreína plasmática. A calicreína plasmática é uma serina protease que cliva o quininogénio de elevado peso molecular (HMWK), libertando bradicinina, um potente vasodilatador que aumenta a permeabilidade vascular. Em doentes com AEH devido a deficiência ou disfunção de C1-INH, a regulação normal da atividade plasmática da calicreína está alterada, o que leva a aumentos não controlados da atividade da calicreína plasmática e libertação de bradicinina, resultando em crises de AEH constituídas por angioedema.

Assim, este medicamento atua ligando-se a esta proteína e inibindo sua atividade proteolítica, resultando numa menor produção de bradicinina.

As alternativas terapêuticas são: androgénios atenuados (em Portugal, disponível o danazol [por AUE de benefício clínico bem reconhecido]) são tradicionalmente utilizados com esta finalidade, mas a alta

frequência de efeitos indesejáveis (aumento de peso, cefaleias, mialgias, diminuição da libido, hirsutismo, depressão, acne e alterações do desenvolvimento e, nas mulheres, virilização e alterações menstruais), as contraindicações, entre elas a gravidez, as interações com outros fármacos, nomeadamente estatinas e antidepressivos, e o risco de hepatotoxicidade associado, são fatores fortemente limitativos desta utilização; os antifibrinolíticos parecem terem eficácia em alguns doentes, mas a falta de evidência e as contraindicações à sua utilização (trombofilia, risco trombótico aumentado ou trombose aguda - Trombose de veias profundas ou embolia pulmonar), levam a que esta seja considerada essencialmente na falência ou contraindicação dos androgénios. São utilizados em Portugal o ácido aminocapróico e o ácido tranexâmico; estão ainda disponíveis, para a profilaxia de episódios de angioedema hereditário o inibidor da estearase C1 humana e lanadelumab: o Inibidor da estearase C1 humana é um concentrado de C1- inibidor, que substitui a proteína deficiente/disfuncional em doentes com angioedema hereditário tipo 1 e 2, atuando nos mesmos alvos que o C1- inibidor endógeno. O tratamento resulta num aumento dos níveis plasmáticos de C1-inibidor e ajuda a regular todos os sistemas de cascata envolvidos na produção de bradicinina durante as crises. Uma unidade de concentrado de C1-inibidor corresponde à quantidade média de C1-inibidor presente em 1 mL de plasma normal fresco. O Inibidor da estearase C1 humana é obtido separando C1-inibidor do plasma humano criodepletado, por adsorção e precipitação, purificação, pasteurização e filtragem de vírus. A sua semivida plasmática média é superior a 30 horas. A segurança e a tolerabilidade de todos os inibidores da estearase C1 humana disponíveis são boas e poucos eventos adversos foram relatados. O risco de reações de hipersensibilidade é insignificante e, atualmente, a sua utilização não foi associado à transmissão de hepatite B ou C nem de vírus da imunodeficiência humana. Os acidentes tromboembólicos devidos à utilização de Inibidor de C1 estearase derivado de plasma humano, no angioedema hereditário, são raros e os doentes que os apresentam têm, frequentemente, fatores de risco tromboembólico subjacentes. Não existem interações conhecidas com outros medicamentos. A taquifilaxia parece rara, com apenas um relato de doses crescentes necessárias para prevenir ataques, quando o inibidor da estearase C1 humana é usado regularmente para profilaxia. Também é segura a sua utilização em mulheres grávidas ou a amamentar. Estudos recentes mostram que a administração subcutânea duas vezes por semana de Inibidor da estearase C1 humana, na dose de 60 U por quilograma de peso corporal, mostrou uma alta eficácia na prevenção da ocorrência de crises de angioedema hereditário. No entanto, a dose e/ou frequência podem precisar de ajuste para uma eficácia ideal. A administração pode fazer-se por via endovenosa ou subcutânea. Esta última, para além de, geralmente, ser a mais conveniente, permite manter melhores concentrações plasmáticas de C1-

inibidor no estado de equilíbrio, com um melhor controlo dos sintomas; o lanadelumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano (cadeia leve IgG1/κ), que se liga à calicreína plasmática, inibindo a sua atividade proteolítica. A sua administração faz-se por via subcutânea, tendo sido documentada a sua eficácia na prevenção de longo prazo das crises de angioedema hereditário. Geralmente, é administrado na dose de 300 mg a cada 2 semanas. No entanto, o intervalo pode ser prolongado até às 4 semanas, se o doente estiver bem controlado. Tem um bom perfil de segurança, com uma taxa de eventos adversos não sensivelmente maior entre os doentes que receberam lanadelumab relativamente aos que receberam placebo. O seu uso não está recomendado em grávidas ou mulheres a amamentar, por falta de dados de segurança nestas situações.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de berotralstate na prevenção de rotina de crises recidivantes de angioedema hereditário (AEH) em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com contra-indicação, intolerância ou ausência de controlo com androgénios e/ou anti-fibrinolíticos.

A Tabela 1 mostra as subpopulações, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de Berotralstate.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes com idade ≥ 12 anos com AEH e com contra-indicação, intolerância ou ausência de controlo com androgénios e/ou antifibrinolíticos.	Berotralstate	• Inibidor da estearase C1 humana • Lanadelumab

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com peso ≥ 40 kg: Posologia: 150 mg de berotralstate uma vez por dia. Modo de administração: oral Duração: tratamento crónico (durante toda a vida do doente).
	Medicamento comparador	Inibidor da estearase C1 humana: Posologia: 60 UI/kg de peso corporal, duas vezes por semana (cada 3-4 dias). Modo de administração: subcutâneo; Duração: toda a vida dos doentes Inibidor da estearase C1 humana: Posologia: 1000 UI, duas a três vezes por semana (cada 2 a 4 dias). Modo de administração: intravenosa; Duração: toda a vida dos doentes (tratamento crónico) Lanadelumab: Posologia: 300mg a cada duas semanas. Em doentes estáveis sem crises no tratamento, pode ser considerado a redução para 300 mg a cada quatro semana, especialmente em doentes com baixo peso. Modo de administração: subcutâneo; Duração: toda a vida dos doentes (tratamento crónico)
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Administração oral
	Medicamento comparador	Inibidor da estearase C1 humana: administração subcutânea ou intravenosa /em contexto hospitalar) Lanadelumab: administração subcutânea

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade global	9	Crítica
Frequência das crises de angioedema com morbidade elevada	8	Crítica
Qualidade de vida	8	Crítica
Proporção de doentes sem crises de angioedema	6	Importante
Frequência das crises de angioedema	6	Importante
Frequência de crises não graves (controladas no domicílio)	6	Importante
Duração das crises	6	Importante
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica
Taxa de eventos adversos (grau 3 e 4)	7	Crítica
Descontinuação do tratamento por toxicidade	7	Crítica
Reações de hipersensibilidade	6	Importante
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o estudo APeX-J (estudo 301; NCT03873116).³ Ensaio de fase 3, randomizado, duplamente oculto, controlado por placebo, em grupo paralelo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de duas doses de berotralstate, 110 e 150 mg, por via oral, uma vez ao dia (QD), durante 24 semanas, para a prevenção crises em doentes com AEH.

Submeteu também o estudo APeX-S (estudo BCX7353-204).⁴ Ensaio de fase 2, aberto, não controlado, multicêntrico (Portugal não estava incluído), com uma duração de 48 semanas, cujo objetivo primário e secundário foi avaliar a segurança a longo prazo e efetividade de berotralstate PO, uma vez por dia, em doentes com AEH tipo 1 e 2, respetivamente.

Submeteu ainda o estudo APeX-2, um estudo de fase 3, multicêntrico (incluindo países da América do Norte e Europa, Portugal não incluído), randomizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, em grupos paralelos, para avaliação da eficácia e segurança do berotralstate no tratamento do AEH.

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos na matriz de avaliação, foi ainda submetida uma revisão sistemática da literatura e análise de exequibilidade, para a realização de uma comparação indireta.

Estudo APeX-J (estudo BCX7353-301; NCT03873116) ³

Ensaio de fase 3, randomizado, duplamente oculto, controlado por placebo, de grupos paralelos, desenhado para avaliar a eficácia e segurança e dois níveis de dose de berotralstate per os (PO) (110 e 150 mg, uma vez ao dia (QD), durante 24 semanas) para a prevenção crises em doentes com AEH. O primeiro doente foi incluído a 27 de dezembro de 2018 e, o último doente, a 8 de julho de 2021. Os dados submetidos datam de 6 de julho de 2022. É um ensaio multicêntrico que decorreu em 10 centros de investigação, todos localizados no Japão. Foi submetido a versão 6.0 do protocolo (7 de agosto de 2020) descrita no *Clinical Study Report* (CSR).

Desenho do estudo

Este ensaio foi dividido em três partes. A primeira parte, com duração de 24 semanas, controlada por placebo, com ocultação, visou determinar a eficácia do berotralstate nas dosagens 110 mg e 150 mg, administrado uma vez ao dia, para profilaxia em doentes com AEH, em comparação com placebo. O objetivo primário de eficácia foi a taxa de eventos de angioedema confirmados por especialista, durante as 24 semanas de tratamento. Relativamente à parte 2, o objetivo primário foi avaliar a segurança e

tolerabilidade a longo prazo do berotralstate 110 mg e 150 mg, administrado 1 vez ao dia, desde a semana 24 até semana 52. Na parte 3, a extensão do ensaio (da semana 52 até à semana 104), aberta, visou avaliar a segurança e tolerabilidade a longo prazo de 150 mg de berotralstate por via oral, uma vez ao dia. Todos os doentes, na parte 2 e 3 do ensaio, receberam berotralstate, incluindo os doentes que foram randomizados para o braço placebo parte 1 do ensaio. A parte 1, 2 e 3 foram conduzidas sequencialmente.

Quando apropriado, os dados de eficácia da Parte 1 foram analisados (estatisticamente) combinando os dados deste estudo com os dados do Estudo BCX7353-302 (APeX-2) para assegurar poder estatístico adequado.

Este estudo incluiu adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade), de ambos os sexos com diagnóstico de AEH tipo 1 e tipo 2.

Na Parte 1 (0 a 24 semanas), foi avaliada a eficácia e segurança de berotralstate face a placebo, durante 24 semanas, em dupla ocultação. Os doentes com AEH tipo 1 ou 2 eram elegíveis para o estudo após a avaliação dos dados obtidos nos procedimentos de *screening*, incluindo a demonstração de um número mínimo de eventos de angioedema (definidos de acordo com o protocolo), durante um período *run in* prospetivo de 8 semanas, a partir da data da visita de *screening*. Nesta parte, os doentes foram randomizados (protocolado, aproximadamente, 24 doentes), numa proporção de 1:1:1 para os seguintes braços, nomeadamente: Grupo 1 (N = 8): berotralstate 110 mg administrado oralmente, QD, durante 24 semanas; Grupo 2 (N = 8): berotralstate 150 mg administrado oralmente, QD, durante 24 semanas; Grupo 3 (N = 8): placebo administrado oralmente, QD, durante 24 semanas.

A inclusão dos doentes, nos grupos supracitados, foi estratificada pela taxa de eventos de angioedema, confirmados por um especialista, no basal (≥ 2 eventos de angioedema por mês versus < 2 eventos de angioedema por mês). Os eventos de angioedema qualificativos que ocorreram entre o *screening* e a randomização foram usados para calcular a taxa de eventos de angioedema de um doente no basal, assim como o número de eventos de angioedema durante o período de *run in*.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: Sexo feminino ou masculino, com idade igual ou superior a 12 anos; diagnóstico de AEH tipo I ou tipo II confirmado com teste com deficiência do inibidor da estearase C1 (atividade funcional $< 50\%$) e nível complemento 4 (C4) abaixo do limite inferior do intervalo de referência laboratorial (durante o período de *screening*). Adicionalmente, para confirmar o diagnóstico de AEH, na

ausência de níveis baixos de C4, durante o período intercrítico, é aceitável: 1) a detecção de uma mutação do gene SERPING-1, conhecida ou suspeita de estar associada ao AEH Tipo 1 ou 2, avaliada durante o período de *screening*; 2) história familiar confirmada de deficiência de inibidor da esterase C1; ou 3) reavaliação de C4 abaixo do limite inferior normal, durante um evento de angioedema. Para níveis de inibidor da esterase C1 entre 50% e limite inferior normal (74%), uma mutação do gene SERPING-1 associada a AEH Tipo 1 ou 2 confirma o diagnóstico. Resultados que indiquem mutações “possivelmente patogénicas” do gene SERPING-1, são avaliados individualmente, podendo necessitar de testes adicionais. O doente deve ter pelo menos dois eventos de angioedema, que cumpra todos os requisitos supracitados, durante o período *run-in* de 56 dias, com início na visita de *screening*.

Os critérios de exclusão do estudo incluíam: Alterações clinicamente significativas no ECG realizado no *screening*; qualquer antecedente patológico clinicamente significativo de angina, enfarte do miocárdio, síncope, arritmias cardíacas, hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia ou qualquer outra anomalia cardiovascular clinicamente significativa; utilização de androgénios ou ácido tranexâmico para profilaxia de crises de angiodema nos 28 dias anteriores à visita de *screening* ou com início planeado durante o estudo; utilização antecipada de profilaxia a curto prazo de eventos de angioedema para um procedimento pré-planeado, durante os períodos de *screening* ou do estudo.

Medidas de resultado

Na Parte 1: a medida de resultado primária foi a taxa de crises de angioedema, confirmados pelo investigador, durante as 24 semanas de tratamento (Dias 1 a 168), em doentes com AEH.

As medidas de eficácia secundárias foram: Número e proporção de dias com sintomas de angioedema, confirmados pelo investigador ao longo de 24 semanas; Taxa de crises de angioedema, confirmados pelo investigador, durante a administração no período de tratamento eficaz (iniciando no Dia 8 até à primeira dose do medicamento do estudo na Parte 2); alteração em relação ao basal, no questionário de Qualidade de Vida do Angioedema (AE-QoL) na Semana 24 (pontuação total).

Na Parte 2, foram avaliadas as medidas de segurança e a qualidade de vida.

Foram randomizados 19 doentes e 18 doentes (94,7%) completaram a parte 1 do ensaio. Quinze doentes (78,9%) finalizaram a parte 2 do ensaio.

O CSR submetido corresponde à análise da população incluída na parte 3 do ensaio.

Na Parte 3 do ensaio, não foram incluídos adolescentes ou idosos (descrição da população da Parte 1 e Parte 2, não está disponibilizada no CSR submetido pela empresa).

No global é uma população representativa dos doentes com AHE. Contudo, é de salientar que a grande maioria da população incluída era asiática, cujos dados disponíveis para a Parte 3, indicam que esta etnia representa 90,1% da amostra, o que levanta limitações para a validação externa na população portuguesa.

Este estudo foi considerado não relevante para esta avaliação.

Estudo APeX-S (estudo BCX7353-204; NCT03472040) ⁴

Ensaio de fase 2, aberto, não controlado, multicêntrico (Portugal não estava incluído), com uma duração de 48 semanas, cujo objetivo primário e secundário foi avaliar a segurança a longo prazo e efetividade de berotralstate 110mg e 150 mg por via oral, uma vez por dia, em doentes com AEH tipo 1 e 2.

O primeiro doente foi incluído a 27 de fevereiro de 2018. Os dados submetidos pela empresa datam de 18 de outubro de 2022.

Um total de 387 doentes foram incluídos em 86 centros situados em 22 países (117 doentes da Europa, 19 na Ásia e 89 doente em outros lugares [Austrália, Nova Zelândia, África do Sul e Israel]).

Dos 444 doentes incluídos no *screening*, 387 foram alocados ao medicamento: 100 ao berotralstate 110 mg e 287 ao berotralstate 150 mg.

Salientar que com a introdução da Versão 6.0 do Protocolo (31 de julho de 2019), o estudo foi alterado para um estudo de braço único com uma dose de berotralstate de 150 mg. Dos doentes tratados com berotralstate 110 mg, 70 foram posteriormente alocados para 150 mg.

Dos 387 doentes tratados, 221 (57,1%) descontinuaram o medicamento, porque berotralstate passou a estar disponível por outra via (*early access program* ou comercializado). Globalmente, 59 doentes (15,2%) interromperam o tratamento por perceção de falta de eficácia (n=29, berotralstate 110mg e n=30 berotralstate 150mg).

O número elevado de doentes que interromperam o estudo, por eventos adversos (EA) ou por perceção de falta de eficácia, pode levar a um aumento de risco de viés de seleção e de atrito, já que poderá ter resultado numa população de doentes mais tolerante ao medicamento em estudo, porque os doentes que não respondem ou que apresentam EA têm menos probabilidade de continuar no ensaio.

Trata-se de um ensaio aberto, não randomizado, que foi considerado não relevante para esta avaliação.

APeX-2 (estudo BCX7353-302; NCT03485911) ^{5,6}

O APeX-2 foi um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos, para avaliação da eficácia e segurança do berotralstate no tratamento do AEH, que decorreu em 40 centros de onze países (América do Norte e Europa, Portugal não incluído).

O objetivo primário do ensaio foi avaliar a eficácia e segurança de duas doses de berotralstate 110 mg e 150 mg, por via oral, administrado uma vez ao dia, na prevenção de ataques de AEH.

São apresentados os resultados apenas até às 96 semanas de tratamento ativo com berotralstate, dado que após esse período um número crescente de doentes interrompeu o estudo aberto à medida que berotralstate se tornou comercialmente disponível e os doentes fizeram a transição para o produto comercial.

Foi submetido a versão 4.0 do Protocolo deste estudo (10 de fevereiro de 2020). O ensaio teve início a 14 de março de 2018. Os dados submetidos e avaliados datam de 29 de setembro de 2022.

Salientar que os ensaios APeX-2 e APeX-J são semelhantes, relativamente ao seu desenho e características metodológicas.

Na Parte 1, os doentes foram randomizados na proporção de 1:1 para o grupo placebo, berotralstate 110 mg ou berotralstate 150 mg por via oral, diariamente, durante 24 semanas.

Na Parte 2, os doentes que estavam a ser tratados com placebo foram randomizados 1:1 para receber 150 ou 110 mg de berotralstate 1x/dia durante 24 semanas. Os doentes inicialmente randomizados para tratamento ativo na Parte 1 continuaram com a mesma dose de tratamento ativo (até à semana 48).

Na Parte 3, todos os doentes foram transferidos para berotralstate na dose de 150 mg, em ensaio aberto (até à semana 240).

Durante o ensaio, todos os doentes tiveram acesso a tratamento padrão para crises agudas de AEH (por exemplo, inibidor C1 ou acetato de icatibant). O *outcome* primário foi a taxa de ataques de AEH, confirmados pelo investigador, ao longo de 24 semanas (Parte 1). Todos as crises de AEH reportados pelos doentes foram confirmados pelo investigador e tiveram de incluir sinais/sintomas de edema, que podiam ser edema visível ou sintomas nas regiões orofaríngeas ou abdominais que indicassem edema subcutâneo.

O objetivo primário da Parte 1 foi determinar a eficácia do berotralstate 110 e 150 mg administrado por via oral QD, durante 24 semanas *versus* placebo, em doentes com AEH. O objetivo primário de eficácia foi a taxa de ataques de AEH, confirmados pelo investigador, em todo o período de tratamento de 24 semanas. A Parte 2 e a Parte 3 recolheram dados adicionais a longo prazo sobre a eficácia e a segurança

do berotralstate. Na Parte 2 (da semana 24 a 48), todos os doentes receberam tratamento ativo com berotralstate, em dupla ocultação. A Parte 3 do estudo foi uma extensão aberta que proporcionou acesso ao berotralstate, se apropriado.

Relativamente à análise estatística foi estimado que um tamanho amostral de 32 doentes por grupo, dava 94% de poder (bilateral; nível de significância de 0,05) para detetar uma redução de 50% na taxa de ataques (diferença alvo) entre os grupos de tratamento com berotralstate e placebo.

Foram testados quatro *endpoints*: um primário e três secundários. A taxa de erro Tipo I foi controlada ao nível do estudo usando uma combinação de testes hierárquicos e o procedimento *Hochberg*. Os quatro *endpoints* foram testados de forma hierárquica, e as duas doses foram testadas usando o procedimento de escalonamento *Hochberg* em cada nível da hierarquia. Quando uma dose falhava, não podia ser testada para mais *endpoints* na hierarquia e a dose restante era testada a um nível de 0,025. Os valores p nominais reportados são valores p que não foram ajustados para multiplicidade no teste de hipóteses. Durante o *screening*, foram incluídos 160 doentes. Na Parte 1, foram randomizados 121 doentes (população ITT), dos quais 120 foram tratados (população de segurança).

Foram incluídos um total de 121 doentes na população ITT, posteriormente aleatorizados numa proporção de 1:1:1 para um dos três grupos de tratamento: 110 mg de berotralstate uma vez por dia (n=41), 150 mg de berotralstate uma vez por dia (n=40) e placebo uma vez por dia (n=40), por via oral.

As características demográficas no basal, eram representativas da população de doentes com AEH e semelhantes entre grupos de tratamento, 66% dos doentes eram do sexo feminino e a mediana de idades 41,6 anos, incluindo seis doentes adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos (centros localizados nos Estados Unidos da América) e nove doentes idosos, com idades compreendidas entre os 65 e os 74 anos (nível mundial). Adicionalmente, a população do estudo era predominantemente caucasiana, com média de três crises de AEH por mês, tendo 75% utilizado anteriormente um tratamento profilático.

A população de doentes era também representativa das características típicas dos doentes com AEH em termos de idade de início dos sintomas de AEH (idade média de 11 anos), idade de diagnóstico de AEH (idade média de 20 anos) e história familiar positiva de AEH.

Relativamente aos resultados de eficácia, observou-se uma redução significativa nos ataques de AEH no período de 24 semanas, tanto para berotralstate 110 mg (1,65 episódios, $p=0,024$), como para berotralstate 150 mg (1,31 episódios, $p<0,001$) quando comparado com placebo (2,35 episódios), representando uma redução de 29,8% e 44,3% na taxa de episódios, respetivamente.

As taxas de episódios, mensal, com berotralstate 110 mg e berotralstate 150 mg foram, 0,70 (IC95%: 0,51 a 0,95) e 0,56 (IC 95%: 0,41 a 0,77), respetivamente.

A redução na taxa média de crises foi observada logo no primeiro mês de tratamento. O braço de berotralstate 150 mg mostrou uma redução na taxa de crises para doentes com ≥ 2 crises por mês ($p < 0,005$), bem como para aqueles com < 2 ($p < 0,009$), no início do estudo. No entanto, o braço berotralstate 110 mg apenas mostrou uma redução na taxa de crises em doentes com ≥ 2 crises por mês no início do estudo ($p = 0,035$).

O grupo berotralstate mostrou uma redução significativa na taxa de AEH confirmada pelo investigador, 1,04 ataques por mês ($p < 0,001$) vs. uma taxa de 2,05 ataques por mês com placebo. Berotralstate também mostrou uma redução de 39,5% no número de crises moderadas a graves e redução de 49,2% no número de crises que necessitaram de medicação de alívio, injetável, no período de 24 semanas, em comparação com placebo.

Não houve alterações estatisticamente significativas nas pontuações de qualidade de vida (AE-QoL) em nenhum dos grupos e também na comparação com placebo.

Relativamente ao número de dias com sintomas de angioedema, os braços do estudo tiveram uma média de 20,8 ($\pm 19,22$), 19,4 ($\pm 21,50$) e 29,2 dias ($\pm 24,29$) para berotralstate 110 mg, berotralstate 150 mg e placebo, respetivamente, o que correspondeu a uma média significativamente inferior no braço berotralstate 110 mg ($p = 0,025$) e no braço berotralstate 150 mg ($p = 0,006$).

A taxa de episódios nos doentes tratados anteriormente foi reduzida significativamente em ambos os braços da intervenção: 0,54 (IC 95% 0,36 a 0,80) e 0,46 (IC 95% 0,31 a 0,70) para berotralstate 110 mg e berotralstate 150 mg, respetivamente.

Do total de 108 doentes que completaram a Parte 1 e receberam pelo menos uma dose de berotralstate na Parte 2, 88 completaram o tratamento na Parte 2.

A taxa de ataques diminuiu ainda mais no final da Parte 2, entre os doentes que receberam berotralstate durante todo o período de 48 semanas, de 3,06 ($\pm 0,25$) crises/mês no início do estudo para 1,06 ($\pm 0,25$), na semana 48. A taxa de crises de AEH diminuiu nos doentes que fizeram placebo na Parte 1 e foram randomizados para qualquer das doses de berotralstate na Parte 2, e a magnitude da diminuição foi semelhante à observada na Parte 1 para doentes originalmente randomizados para berotralstate.

Sessenta e sete por cento dos doentes tratados com berotralstate atingiram a diferença mínima clinicamente importante, “*Minimum clinically important difference*” (MCID), na semana 48. A avaliação pelo *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM) mostrou melhorias na satisfação global em doentes que foram randomizados e mudaram de placebo para berotralstate.

Na Parte 3, foram tratados 81 doentes com berotralstate 150 mg, durante 22 a 981 dias, mediana de 644 dias.

Dez (12,3%) doentes descontinuaram o tratamento antes da semana 96 e 51 depois desta semana. Destes últimos, na maioria dos casos (40 – 78,4%) o facto foi atribuído a terem começado a receber berotralstate de fonte externa ao estudo (o fármaco passou a estar comercialmente disponível nos seus países) e não por falta de eficácia ou efeitos adversos.

A alteração média na taxa de crises em relação ao valor basal foi de -2,21 (0,20) crises/mês para os doentes que completaram 96 semanas de tratamento com berotralstate (n=70); -2,46 (0,35) para o grupo de berotralstate 150 mg (n=21), -2,25 (0,37) para o grupo de berotralstate 150 mg após placebo (n=12), -1,94 (0,47) para os que mudaram de 110 a 150 mg de berotralstate 110 mg para 150 mg, após placebo (n=13), e -2,12 (0,41) para o grupo que mudou de berotralstate 110 mg para berotralstate 150 mg (n=24), o que correspondeu a uma redução de 90,8% na taxa de ataque em relação ao valor basal.

Nas primeiras 4 semanas de tratamento com berotralstate, o uso de medicação de alívio para AEH diminuiu rapidamente, e o tratamento prolongado com berotralstate continuou a causar reduções adicionais, com uma redução do número médio de doses/mês de medicação de alívio para menos de 1,25 em todos os grupos de tratamento após 24 meses de tratamento. O número médio de doses/mês diminuiu de 5,1 (1,06) no início do estudo (n=26) para 0,4 (0,18) ao mês 24 (n=21) no grupo berotralstate 150 mg, com uma alteração média em relação ao valor basal de -3,7 (0,76) doses/mês (redução de 92,4%; n=19).

Numa análise *post-hoc*, a eficácia a longo prazo do berotralstate em doentes que completaram 96 semanas de tratamento no ensaio APeX-2 (71 doentes), estratificada pela taxa de ataque basal, demonstrou uma redução contínua das taxas de ataque de AEH, com uma taxa de ataque mediana de 0,0 na semana 96, independentemente da taxa de ataque de AEH basal.

A percentagem de dias sem ataques durante cada parte do estudo também permaneceu consistentemente elevada, independentemente da redução inicial dos ataques. Na Parte 3, esta percentagem foi de 93,1%. Correspondeu a uma média de 553,7 dias sem sintomas, com desvio padrão de 23,5, semelhante para todos os grupos de tratamento, considerando 81 doentes.

No geral, 96 semanas de tratamento com berotralstate oral resultaram em 2,4 doses a menos por mês de terapêutica injetável de alívio na semana 96, em comparação com o valor basal.

Em relação à qualidade de vida, de forma geral, os doentes relataram melhoria ao longo de 96 semanas de tratamento com berotralstate. Às 96 semanas, todos os grupos de tratamento apresentaram melhorias clinicamente significativas (pontuações que excedem o MCID) em relação ao valor

basal/placebo na pontuação total média do AE-QoL, e 70,6% dos doentes (n=48/68) tiveram uma melhora clinicamente significativa. O grupo berotralstate 150 mg apresentou as maiores melhorias em todos os domínios. Entre os doentes deste grupo que completaram 96 semanas de tratamento, a alteração média em relação ao valor basal (n=19) foi de -22,97 (3,57) pontos na pontuação total do AE-QoL 8 ($p<0,0001$). Uma análise *post hoc* mostrou que 77% (62% a 91%) dos doentes tratados com berotralstate reportaram melhorias clinicamente significativas nas pontuações totais do AE-QoL, logo na semana 4 e em cada ponto de avaliação, ao longo de 96 semanas de tratamento.

A satisfação com o tratamento melhorou geralmente em todos os grupos de tratamento em todos os domínios do TSQM ao longo de 96 semanas de tratamento. A maior melhoria foi observada no domínio “conveniência”. Para doentes que completaram 96 semanas de tratamento com berotralstate, a alteração média em relação ao valor basal neste domínio foi de +34,6 (5,98) pontos ($p<0,0001$; n=18) e +22,9 (5,58) pontos ($p=0,0007$; n=24), respetivamente.

Não ocorreram mortes durante o período em que decorreu o ensaio.

Relativamente aos resultados das medidas de segurança, na Parte 1 os eventos adversos (EA) mais frequentes nos grupos berotralstate 110mg/dia e 150 mg/dia foram: dor abdominal, respetivamente 10% e 23%; vômitos 10% e 15%; diarreia 10% e 15%; lombalgia 3% e 10%; refluxo gastroesofágico 6% e 10%. Com taxas inferiores a 10% verificou-se a ocorrência de cefaleia, fadiga e flatulência. Estes efeitos parecem ser dose-dependentes e ocorrem mais frequentemente no início da terapêutica e regredem com a continuação da administração.

Cinco doentes interromperam o tratamento devido a EA: três (7%) doentes no braço berotralstate 110 mg (um devido a dispepsia, náusea e vômito; um devido a mieloma de células plasmáticas; e um devido a púrpura); um (3%) doente no braço berotralstate 150 mg por aumento assintomático do nível de transaminases; e um (3%) doente no braço placebo por depressão. Os EA que levaram à descontinuação foram avaliados como possível ou provavelmente relacionados com o medicamento de estudo, exceto o evento de mieloma de células plasmáticas, que tinha evidências laboratoriais no início do estudo.

Na Parte 2, os EA foram reportados por 76 dos 81 doentes (94%) que foram randomizados para berotralstate nas partes 1 e 2 (até 48 semanas de exposição ao berotralstate), por 30 dos 39 doentes (77%) randomizados para placebo na Parte 1 (até 24 semanas de exposição ao placebo) e por 25 dos 34 doentes (74%) randomizados de placebo para berotralstate na Parte 2 (até 24 semanas de exposição ao berotralstate). A maioria (91%) dos EA foram de gravidade leve ou moderada.

Dos 10 doentes randomizados para berotralstate que relataram EA de grau 3 ou 4, quatro doentes tiveram um total de cinco eventos que foram considerados relacionados com o fármaco (todos de grau

3). EA graves ocorreram em cinco doentes: na Parte 1 (quatro doentes) e Parte 2 (um doente); nenhum destes eventos foi considerado como relacionado com o fármaco; 2 doentes eram do grupo placebo.

Dez doentes que receberam berotralstate descontinuaram o medicamento do estudo devido a EA: quatro doentes na Parte 1 e três doentes na Parte 2 (dois doentes que receberam berotralstate 150 mg devido a incontinência anal e palpitações/taquicardia; um doente que recebeu berotralstate 110 mg devido a náusea e três doentes na Parte 3. Os efeitos adversos mais comuns durante as Partes 1 e 2, ou seja, os que ocorreram em $\geq 10\%$ dos doentes foram infecção respiratória alta, náusea, dor abdominal, dispepsia, diarreia, vômito, cefaleia, flatulência, doença do refluxo gastroesofágico, e dor nas costas.

Na Parte 3, durante este período, 67 dos 81 doentes (82,7%) apresentaram pelo menos um EA, com taxa semelhante entre os grupos de tratamento. Os EA mais comuns ($\geq 5\%$) reportados pelos doentes na Parte 3 foram nasofaringite (16 doentes, 19,8%), infecção do trato urinário (oito doentes, 9,9%), dor abdominal (cinco doentes, 6,2%), artralgia (cinco doentes, 6,2%), infecção por coronavírus (cinco doentes, 6,2%) e diarreia (cinco doentes, 6,2%).

Um total de 12 doentes (14,8%) apresentou pelo menos um EA relacionado com o medicamento, tratando-se na maioria dos casos de distúrbios gastrointestinais transitórios e nenhum foi notificado como relacionado com o medicamento. Três doentes (3,7%) descontinuaram o tratamento com berotralstate, na Parte 3, devido a eventos adversos que começaram na Parte 3: um doente no grupo berotralstate 150 mg na Semana 70, devido a dor abdominal de Grau 3; um doente no grupo berotralstate 150 mg após placebo na Semana 55, devido a dor abdominal de Grau 2 e diarreia de Grau 2; e um doente no grupo de mudança de berotralstate 110 mg para 150 mg na Semana 126 devido a gastrite de Grau 2. Um doente adicional no grupo berotralstate 150 mg após placebo interrompeu o tratamento na Parte 3 na Semana 60 devido a mudanças de humor (EA de Grau 2), com início na Parte 2 durante a Semana 26. Todos os eventos secundários que levaram à descontinuação na Parte 3 foram considerados como possível ou provavelmente relacionados ao tratamento com berotralstate.

Dos 18 doentes (22,2%) que apresentaram EA gastrointestinais, a maioria tinha feito anteriormente placebo; dois descontinuaram a terapêutica pelo EA. Em apenas quatro doentes (4,9%) estes eventos foram relacionados com o medicamento. A maioria dos eventos adversos foram de gravidade leve ou moderada, com 10 doentes (12,3%) apresentando efeito adverso de grau 3 ou 4 na Parte 3. Apenas um foi considerado relacionado com o medicamento: dor abdominal de grau 3 em um doente no grupo berotralstate 150 mg.

Comparação indireta – Revisão sistemática da literatura⁷

Não foi apresentada evidência que permitisse a comparação direta de berotralstate com os comparadores de interesse, nomeadamente inibidor da estearase C1 humana e lanadelumab.

O TAIM apresentou uma revisão sistemática da literatura para seleção dos estudos a incluir na comparação indireta.

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura (RSL), que seguiu as linhas orientadores/princípios da RSL, nomeadamente: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines; Metodologia para conduzir uma revisão sistemática propostos pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

A pesquisa nas bases eletrónicas foi realizada em 10 de outubro de 2019.

A pesquisa englobou as bases de dados científicas: CDSR, *Cochrane Database of Systematic Reviews*; CENTRAL, *Cochrane Collaboration Central Register of Clinical Trials*; CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*; DARE, *Database of Abstract Reviews*; EED, *Economic Evaluation Database*; EMBASE, *Excerpta Medica database*; HTA, *Health Technology Assessment Database*. Na pesquisa da literatura cinzenta, a revisão foi complementada com pesquisa dos principais congressos na área.

Os resultados das pesquisas foram avaliados de forma independente por dois revisores durante a triagem dos títulos e *abstracts* das publicações, sendo as discrepâncias resolvidas por um terceiro revisor.

Para análise do risco de viés, os autores recorreram à ferramenta *Cochrane Risk of Bias tool*.

Os critérios de inclusão da RSL estão indicados na Tabela 4.

Tabela 4. PICOS aplicados na seleção dos estudos da revisão sistemática (RSL clínica)

Criterion	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	People aged 12 years and older with HAE types I or II with recurrent angioedema attacks	Publications reporting on patient populations in the following categories: • Patients without HAE type I or II • Pediatric patients (aged <12 years) • Patients not indicated for long-term prevention treatment of HAE attacks
Intervention	• Berotralstat • Lanadelumab-ftyo • Attenuated androgens • C1-INH concentrate • Anti-fibrinolytics • Conestat alfa	• Treatments indicated for acute treatment • Publications that do not report data specific to included interventions
Comparators	No restriction	NA
Outcomes	• Frequency of HAE attacks • Time to first HAE attack • Severity of HAE attacks • Duration of HAE attacks • Need for acute treatment • Need for rescue (instead of acute) medication • Mortality • Adverse effects of treatment • Days of swelling	Publications that do not report data specific to included outcomes
Study design	• RCTs • Uncontrolled clinical trials • Prospective non-randomised controlled interventional studies • Prospective longitudinal observational studies • Retrospective longitudinal observational studies • Cross-sectional studies • Economic models and trial-based economic analyses	Publications of studies with the following designs: • Animal studies • In vitro/ex vivo studies Publications of the following types: • Case studies • Case reports • Editorials • Letters

Fonte: Extraído de referência 7

Com base na estratégia de pesquisa bibliográfica, foram identificadas 2.286 referências, 242 relativas a ensaios clínicos e 29 a apresentações em conferências. Após a remoção de duplicados, obtiveram-se 1970 publicações únicas. Após aplicação dos critérios de elegibilidade PICO, obtiveram-se 67 publicações de estudos três *Clinical Study Report*. O fluxograma com os motivos de exclusão das várias referências, de acordo com os critérios de exclusão é apresentado na Figura 1.

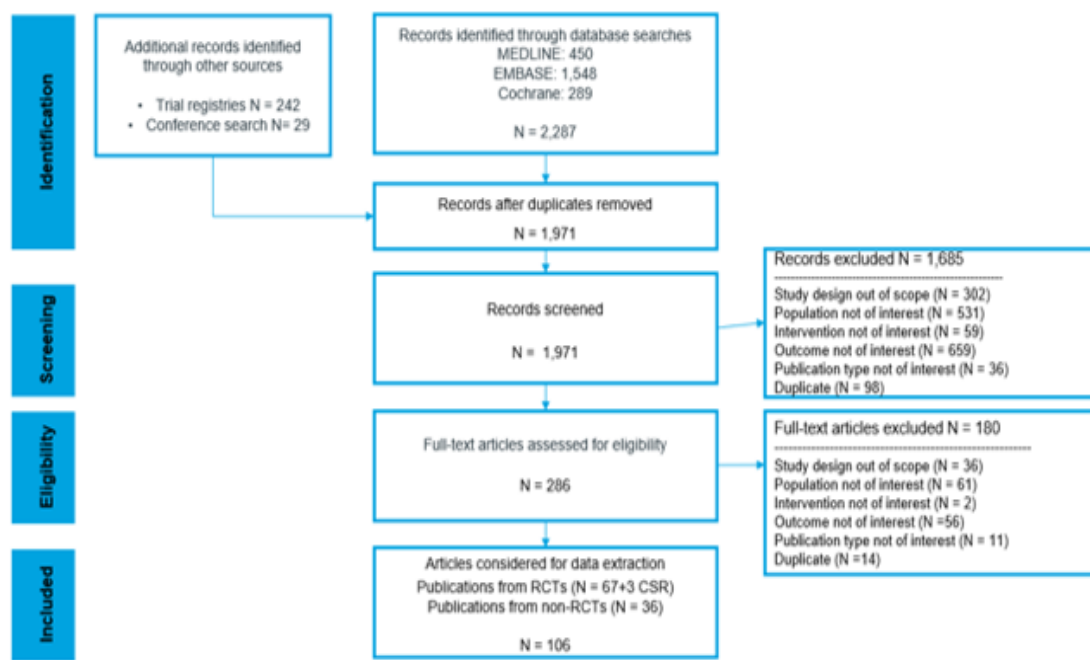


Figura 1. Diagrama PRISMA da RSL

Fonte: Extraído de referência 7

Foram considerados para análise 12 ensaios clínicos, oito de fase 3 e 4 de fase 1/2. Metade dos ensaios apresentava um desenho que permitiu o crossover. A duração de estudo variou entre 4 e 52 semanas. O tamanho amostral da população de estudo (ITT) variou entre 26 e 126 participantes; a maioria incluiu adolescentes e alguma população pediátrica. A definição do número de ataques de AEH, para inclusão no estudo, foi heterogênea, em seis estudos pelo menos dois ataques por mês e em outros seis, pelo menos quatro ataques por mês.

Tabela 5. Desenho dos estudos incluídos na revisão sistemática (RSL clínica)

Study	Intervention	Study design	Population (n)	Treatment duration	On-demand treatment	Age	Baseline attack rate
APeX-1 [5] Linked:[6-12]	Placebo Berotralstat 125 mg Berotralstat 250 mg Berotralstat 350 mg	Phase II	77 (ITT)	28 days	C1-INH, icatibant, ecallantide or tranexamic acid	≥ 18 years and ≤ 70 years of age	≥ 2 attacks per month for 3 consecutive months within the 6 months before the screening visit
APeX-2 [13] Linked: [14-16]	Placebo Berotralstat 110 mg Berotralstat 150 mg	Phase III	121 (ITT)	24 weeks	C1-INH, conestat alfa, ecallantide, icatibant, tranexamic acid	≥ 12 years of age	≥ 2 investigator confirmed attacks during the run-in period of a maximum of 56 days from the screening visit
APeX-J [17]	Placebo Berotralstat 110 mg Berotralstat 150 mg	Phase III	19 (ITT)	24 weeks	Complement C1-INH, icatibant acetate, Tranexamic acid	≥ 12 years of age	≥ 2 investigator confirmed attacks during the run-in period of a maximum of 56 days from the screening visit
CSL830_3001 [18] Linked:[19-24]	CSL830 40 IU CSL830 40 IU	Phase III (Cross-over)	90 (ITT)	32 weeks / crossover at 16 weeks	C1-INH, icatibant, ecallantide, or fresh-frozen plasma	≥ 12 years of age	≥ 4 attacks over a consecutive 2-month period that required acute treatment, medical attention or caused significant functional impairment
CSL830_3002 [25] Linked:[26]	CSL830 40 IU CSL830 40 IU	Phase III (Open label)	126 (ITT)	52 weeks	NR	≥ 6 years of age	≥ 4 attacks within 2 consecutive months before enrolment
0624-206 [27] Linked:[28-31]	C1 INH 1000 U + rHuPH20 24000 U (1) C1 INH 1000 U + rHuPH20 24000 U (1)	Phase II (Cross-over)	47	16 weeks / cross-over at 8 weeks	Icatibant, C1-INH and supportive medications	> 12 years of age	< 1 moderate or severe attacks /month, and, during the 3 consecutive months reported an average of 2.0 moderate or severe attacks/month
CHANGE [32]	Placebo followed by C1INH-nf 1000 U Placebo followed by C1INH-nf 1000 U	Phase III (Cross-over)	26	24 weeks / cross-over at 12 weeks	C1-INH	≥ 6 years of age	≥ 2 attacks per month
DX-2930-02 [33] Linked:[34]	Placebo lanadelumab 100 mg lanadelumab 300 mg lanadelumab 400 mg	Phase I/II	37 (ITT)	15 days	SOC (mostly icatibant)	> 12 years of age	≥ 2 attacks per year, with ≥ 1 attack in the previous 6 months

DX-2930-03 / HELP [35] Linked:[36-52]	Placebo lanadelumab 300 mg Q4W lanadelumab 300 mg Q2W	Phase III	125 (ITT)	26 weeks	C1-INH, icatibant or ecallantide. Short-term prophylaxis for procedures was permitted if medically indicated	≥ 12 years of age	≥ 1 attack per month (4w) as confirmed during the run-in period
OPuS-2 [53] Linked:[54]	Placebo Avoralstat 500 mg	Phase III	110 (ITT)	12 weeks	SOC	≥ 18 years of age	≥ 2 attacks per month
SHP616-300 / SAHARA [55] Linked:[56, 57]	Placebo followed by pdC1-INH 2000 IU Placebo followed by pdC1-INH 2000 IU pdC1-INH 2000 IU	Phase III (Cross-over)	75 (randomized)	28 weeks / cross-over at 14 weeks	icatibant or standard of-care therapy provided per locally approved product information, including plasma-derived and C1-INH or ecallantide	≥ 12y or ≥ 18y (in Germany and Israel)	≥ 2 attacks per month
C1 3201 [58] Linked:[59-62]	Placebo rhC1-INH once weekly	Phase II (Cross-over)	32 (randomized)	12 weeks / cross-over at 4 and 8 weeks	C1-INH, plasma-derived C1 esterase inhibitor [for laryngeal attacks only], icatibant, ecallantide or symptomatic medications (eg, analgesics, narcotics, antiemetics)	≥ 13 years of age	≥ 4 attacks per month

Fonte: Extraído de referência 7

Comparação indireta – análise de exequibilidade⁸

O objetivo da análise de exequibilidade, foi avaliar a validade de criar uma rede de evidência a partir dos estudos identificados, de modo a realizar uma comparação indireta (ITC) entre a intervenção e os comparadores definidos na matriz de avaliação. Os estudos selecionados foram todos estudos de fase 3, multicêntricos, randomizados, com dupla ocultação, controlados por placebo, três estudos avaliaram berotralstate, APeX-2 e APeX-J, um estudo com lanadelumab, HELP-03 (DX-2930-03) e dois estudos com *crossover*, CHANGE (LEVP2005-1 / Parte B) e COMPACT (CSL830_3001) com concentrado inibidor da esterase C1.

Tabela 6. Estudos incluídos na análise de exequibilidade da ITC

Study name	Study Phase	Randomization (Yes/No)	Blinding status	Crossover (Yes/No)	Number of patients (ITT)	Multi/ Single center	Countries	Study start date	Study end date	Treatment duration (weeks)	Run-in period duration (weeks)
APeX-2[1]	III	Yes	Double blind	No	121	Multicentre	Austria, Canada, Czechia, France, Germany, Hungary, Macedonia, Romania, Spain, UK, US	Feb 6, 2018	Apr 10, 2019	24	8
APeX-J[2]	III	Yes	Double blind	No	19	Multicentre	Japan	Feb 28, 2019	Nov 15, 2019	24	8
CHANGE[3]	III	Yes	Double blind	Yes	24	Multicentre	US	Mar 14, 2005	Aug 22, 2007	12**	-
COMPACT [4]	III	Yes	Double blind	Yes	90	Multicentre	US, Australia, Canada, Czech Republic, Hungary, Israel, Italy, Romania, Spain, UK	Jan 2014	Oct 2015	16**	Up to 8
HELP-03 [5]	III	Yes	Double blind	No	125	Multicentre	Canada, Germany, Italy, Jordan, Puerto Rico, UK, US	Mar 3, 2016	Sep 9, 2016	26	4 (or higher)*

HAEs: Hereditary Angioedema, ITT: intention to treat, UK: United Kingdom, US: United States

* Patients without 1 or more investigator-confirmed attack after 4 weeks of run-in may have extended their run-in for another 4 weeks, during which time they needed to have 2 or more investigator-confirmed attacks to proceed to enrolment and randomization

** Given the crossover design of the study, the duration of exposure to treatment was half the duration of the study follow-up duration

Fonte: Extraído de referência 8

Apresenta-se seguidamente um resumo dos estudos selecionados comparação indireta.

Estudo APeX-J (estudo BCX7353-301), Estudo APeX-S (estudo BCX7353-204) e APeX-2 (estudo BCX7353-302)

Os estudos relativos a berotralstate foram descritos anteriormente neste documento.

Estudo HELP e extensão⁹

Estudo de fase 3, aleatorizado, duplamente cego, em grupos paralelos, controlado por placebo, que comparou três regimes de lanadelumab com placebo em doentes com 12 anos ou mais com angioedema hereditário tipo I ou II. Os doentes foram aleatorizados 2:1 para lanadelumab vs. placebo, e posteriormente, dentro do grupo sob lanadelumab, aleatorizados 1:1:1 para o regime de 150 mg a cada 4 semanas, 300 mg a cada 4 semanas e 300 mg a cada 2 semanas.

Os principais critérios de inclusão foram: 12 anos de idade ou mais, com diagnóstico confirmado de angioedema hereditário tipo I ou II. Os doentes foram submetidos a uma fase de 4 semanas de *run-in*, para determinar a sua taxa de crises basal. Os doentes com 1 ou mais crises confirmadas durante o período de *run-in* foram recrutados para serem aleatorizados.

A aleatorização foi estratificada de acordo com o número de crises durante o período de *run-in*: <2, <3 ou 3 ou mais crises durante as 4 semanas.

O tratamento das crises seguiu o *standard of care* do local de trabalho dos investigadores, podendo incluir inibidor da esterase C1 intravenoso, icatibant ou ecallantide.

O *outcome* primário foi o número de crises de angioedema durante as 26 semanas do estudo.

Um total de 125 participantes foram aleatorizados (placebo n=41, lanadelumab n=84) e 113 completaram o estudo (90,4%).

Durante o período de *run-in*, a taxa de crises média variou entre 3,2 a 4,0 crises por mês nos quatro grupos de tratamento. Os três grupos sob lanadelumab apresentaram menos crises que o grupo sob placebo (placebo: 1,97 [IC 95% 1,64-2,36], lanadelumab 150 4-4semanas: 0,48 [IC 95% 0,31-0,73], lanadelumab 300 4-4semanas: 0,53 [IC 95% 0,36-0,77] e lanadelumab 300 2-2semanas: 0,26 [IC 95% 0,36-0,77]).

Em relação às crises que necessitaram de tratamento, a diferença média nos grupos lanadelumab vs. placebo foi de -1,32 (IC 95%, -1,69 a -0,95) no grupo 150 mg 4-4 semanas, -1,21 (IC 95%, -1,58 a -0,85) no grupo 300 mg 4-4semanas, e -1,21 (CI 95%, -1,58 a -0,85) no grupo 300 mg 2-2semanas. A proporção de doentes sem crises foi significativamente maior nos grupos sob lanadelumab em comparação com placebo (39,3% no grupo 150mg 4-4semanas [$p < 0.001$], vs. 2,4% no grupo placebo).

Na fase de extensão do estudo foram recrutados doentes diretamente do estudo HELP, mas também outros doentes com angioedema hereditário tipo I e II, sendo que os critérios de inclusão foram semelhantes aos do estudo HELP, exceto a obrigatoriedade de apresentar uma taxa mínima de crises no período de *run-in* pré-recrutamento.

Nesta fase de extensão foram avaliadas medidas de segurança.

Estudo COMPACT e extensão¹⁰

Estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, com *crossover* incompleto, para investigar a eficácia e a segurança do tratamento profilático com um inibidor da estearase C1 subcutâneo em doentes com angioedema hereditário.

O estudo avaliou 90 indivíduos adultos e adolescentes com AEH de tipo I ou II sintomático.

Durante o estudo foi permitido que os doentes que tivessem crises de angioedema muito frequentes (≥ 12 crises em 4 semanas consecutivas) pudessem progredir para a próxima fase do estudo ou terminar a participação no estudo.

O *outcome* primário do estudo foi o número de crises de angioedema normalizado para o tempo.

No *outcome* primário de taxa de crises de angioedema por dia no grupo a realizar Inibidor da estearase C1 SC 60 UI/Kg ocorreram 0,02 crises/dia (IC 95% 0,00 a 0,03) e no grupo placebo 0,13 (IC 95% 0,12 a 0,15), com uma diferença de -0,12 (IC 95% -0,14 a -0,09), $p < 0,001$. Quando analisado por mês a taxa de

crises é de 0,52 (IC 95% 0,00 a 1,04) no grupo do Inibidor da estearase C1 SC e 4,03 (IC 95% 3,51 a 4,55), com uma diferença entre grupos de -3,51 (IC 95% -4,21 a -2,81), $p < 0,001$. No grupo do Inibidor da estearase C1 SC dos 45 doentes, 25 tiveram 71 crises e do grupo placebo 42 tiveram 472 crises. Dezoito (40%) doentes não apresentaram crises e todos os doentes no grupo placebo apresentaram crises. A percentagem de redução de pelo menos 50% no número de crises normalizado para o tempo foi de 90% no grupo do Inibidor da estearase C1 SC (IC 95% 76,9 a 96,0%). A redução do número de utilizações da terapêutica de resgate por dia com o Inibidor da estearase C1 SC foi de -0,12 (IC 95% -0,15 a -0,09), $p < 0,001$ comparativamente com o placebo.

O objetivo do estudo de extensão, estudo aleatorizado, multicêntrico, de grupos paralelos, aberto, foi o de avaliar a segurança a longo prazo de C1-INH na prevenção de crises de AEH quando administrado por via SC, ao longo de pelo menos 52 semanas. Os doentes que completassem o estudo COMPACT e os doentes sem tratamento prévio (de C1-INH) eram elegíveis para entrada no estudo de extensão para receber, pelo menos, 52 semanas de terapêutica contínua com C1-INH (SC) 40 ou 60 U.I./kg duas vezes por semana.

O estudo incluiu dois períodos de tratamento: o período 1, constituído por um intervalo de 24 semanas de tratamento em dose fixa, e o período 2, de 28 semanas com ajuste de dose para alcançar a otimização da profilaxia de rotina.

O objetivo primário do estudo consistiu na determinação da segurança a longo prazo de C1- INH.

Estudo CHANGE e extensão¹¹

O estudo LEVP 2005-1/B foi um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, com *crossover*; para avaliar a eficácia e segurança de um inibidor da estearase C1 intravenoso; 22 participantes foram considerados avaliáveis quanto à eficácia. Os participantes receberam uma perfusão IV de inibidor da estearase C1 ou placebo duas vezes por semana durante 2 períodos de tratamento de 12 semanas. Foram incluídos doentes com 6 ou mais anos de idade, com angiodema. Os doentes tratados nas primeiras 12 semanas alteravam o tratamento nas 12 semanas seguintes.

O *outcome* primário do estudo foi o número de crises de angioedema normalizado para o tempo.

O estudo demonstrou que a profilaxia com inibidor da estearase C1 resultou numa diminuição do número de crises de AEH, em comparação com o placebo (média de 6,3 crises com inibidor da estearase C1 vs. 12,8 crises com placebo, $p < 0,0001$).

As crises de angioedema também foram menos graves durante a terapêutica profilática com inibidor da estearase C1 em comparação com placebo (índice de gravidade médio de 1,3 vs. 1,9 ou uma diminuição

de 32%, $p=0,0008$) e com menor duração (média de 2,1 dias vs. 3,4 dias ou uma diminuição de 38%, $p=0,0004$).

O número total de dias de intumescimento durante a terapêutica profilática com inibidor da estearase C1 diminuiu em comparação com o placebo (média de 10,1 dias vs. 29,6 dias ou uma diminuição de 66%, $p<0,0001$).

Foram necessárias menos perfusões com inibidor da estearase C1 para o tratamento de crises de AEH, durante o tratamento profilático com inibidor da estearase C1 em comparação com o placebo (média de 4,7 perfusões vs. 15,4 perfusões, uma diminuição de 70%, $p<0,0001$). Esta avaliação decorreu sem ocultação.

Os participantes que completaram as 24 semanas do estudo podiam entrar na fase de extensão, em regime aberto, para avaliação de crises agudas de angioedema.

Análise de exequibilidade

Os estudos incluídos na análise de exequibilidade de comparação indireta foram todos randomizados, de fase 3, e o tamanho amostral variou entre 19 participantes no estudo APeX- J e 125 participantes no estudo HELP-03. A duração do tratamento variou entre 12 e 26 semanas. O período de *run-in* variou entre 4 semanas e 8 semanas ou mais.

O tempo em que decorreram os estudos apresenta diferenças, os estudos de berotralstate foram concluídos em 2018 e o estudo CHANGE (concentrado inibidor da estearase C1 intravenoso) em 2007, com diferenças nas opções e estratégias de tratamento do angiodema.

Os critérios de inclusão dos diferentes estudos apresentavam diferenças relativamente ao número mínimo de frequência de crises no basal. No estudo CHANGE ≥ 2 crises por mês, com base nos dados do histórico de cada doente, no estudo COMPACT ≥ 4 crises durante um período consecutivo de dois meses, no estudo HELP-03 ≥ 1 crise durante as quatro semanas do período de *run-in*, e nos estudos APeX ≥ 2 crises durante o período de *run-in* (máximo de 56 dias).

A proporção de doentes que recebeu tratamento profilático para as crises de AEH, antes da entrada nos estudos, foi muito baixa no estudo CHANGE (9,1% a 18,2%, exclusivamente com androgénios orais), e menor nos estudos COMPACT (49%) e HELP-03 (51,9% a 69%) comparativamente com os estudos APeX (66,7% to 85,7%), com variações na medicação de resgate administrada.

A taxa de crises nos grupos placebo, durante o período de estudo, apresentou heterogeneidade entre estudos. A média, para um IC95%, da taxa de crises de angioedema normalizado para o tempo foi de 12,73 durante as 12 semanas no estudo CHANGE (aproximadamente 4,2/4 semanas), 4,03 (3,51 a 4,55)

/4 semanas no estudo COMPACT, e 1,97 (1,64 a 2,36) /4 semanas no estudo HELP-03. No estudo APeX-2 e APeX-J foi respetivamente de 2,35 e 2,18/4 semanas.

A administração de medicação concomitante para profilaxia de crises, não era permitida durante os estudos APeX. O estudo CHANGE e COMPACT permitiram a administração de androgénios e anti-fibrinotícos.

Os tempos de avaliação das crises, a confirmação por investigador independente sim vs. não, o ajustamento de variáveis no basal e a análise estatística aplicada, apresentam variações importantes entre estudos.

Os autores identificaram heterogeneidade clínica e metodológica significativa, nomeadamente na idade, duração do tratamento, frequência mínima de crises no basal, na quantificação das principais medidas de resultado, bem como nos tratamentos concomitantes permitidos e terapêutica profilática prévia. Essa heterogeneidade, significativa, associada ao reduzido tamanho amostral de alguns estudos, impossibilitou a condução de uma ITC de forma a obter resultados robustos dos efeitos comparativos do tratamento.

Ficou convencida que a heterogeneidade clínica e metodológica entre os ensaios de berotralstate e dos seus comparadores é significativa, pelo que é pouco provável que seja conduzida uma comparação indireta que produza estimativas comparativas, de eficácia ou segurança, robustas.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de berotralstate foi analisado para cada medida de resultado. Contudo não foi apresentada evidência direta ou indireta que permitisse a comparação de berotralstate com os comparadores inibidor da estearase C1 humana e lanadelumab.

Tabela 7. Benefício adicional por medida de resultado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Mortalidade global	9	Berotralstate	Inibidor da estearase C1 humana Lanadelumab	Não provado	Não avaliado	Não exequível
Frequência das crises de angioedema com morbilidade elevada	8	Berotralstate	Inibidor da estearase C1 humana Lanadelumab	Não provado	Não avaliado	Não exequível
Qualidade de vida	8	Berotralstate	Inibidor da estearase C1 humana Lanadelumab	Não provado	Não avaliado	Não exequível
Proporção de doentes sem crises de angioedema	6	Berotralstate	Inibidor da estearase C1 humana Lanadelumab	Não provado	Não avaliado	Não exequível
Frequência das crises de angioedema	6	Berotralstate	Inibidor da estearase C1 humana Lanadelumab	Não provado	Não avaliado	Não exequível
Frequência de crises não graves (controladas no domicílio)	6	Berotralstate	Inibidor da estearase C1 humana Lanadelumab	Não provado	Não avaliado	Não exequível
Duração das crises	6	Berotralstate	Inibidor da estearase C1 humana Lanadelumab	Não provado	Não avaliado	Não exequível
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Berotralstate	Inibidor da estearase C1 humana Lanadelumab	Não provado	Não avaliado	Não exequível
Taxa de eventos adversos (grau 3 e 4)	7	Berotralstate	Inibidor da estearase C1 humana Lanadelumab	Não provado	Não avaliado	Não exequível
Descontinuação do tratamento por toxicidade	7	Berotralstate	Inibidor da estearase C1 humana Lanadelumab	Não provado	Não avaliado	Não exequível
Reações de hipersensibilidade	6	Berotralstate	Inibidor da estearase C1 humana Lanadelumab	Não provado	Não avaliado	Não exequível
Eventos adversos	6	Berotralstate	Inibidor da estearase C1 humana Lanadelumab	Não provado	Não avaliado	Não exequível

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. Contudo, não foi apresentada evidência direta ou indireta que permitisse a comparação de berotralstate com os comparadores inibidor da esterase C1 humana e lanadelumab.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analizou-se o benefício adicional de berotralstate na “prevenção de rotina de crises recidivantes de angioedema hereditário (AEH) em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com contra-indicação, intolerância ou ausência de controlo com androgénios e/ou anti-fibrinolíticos.”

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de berotralstate na população de: Doentes com idade ≥ 12 anos com AEH e com contraindicação, intolerância ou ausência de controlo com androgénios e/ou antifibrinolíticos, em que a intervenção era berotralstate, e os comparadores inibidor da C1 estearase humana e lanadelumab.

O TAIM submeteu três estudos: **APeX-J**, **APeX-S** e **APeX-2**.

Estudo **APeX-J** (estudo BCX7353-301; NCT03873116), ensaio de fase 3, randomizado, duplamente oculto, controlado por placebo, de grupos paralelos, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de duas doses de berotralstate, 110 e 150 mg, por via oral, uma vez ao dia (QD), durante 24 semanas, para a prevenção de crises em doentes com AEH. O primeiro doente foi incluído a 27 de dezembro de 2018 e, o último doente, a 8 de julho de 2021. Os dados submetidos datam de 6 de julho de 2022. É um ensaio multicêntrico que decorreu em 10 centros de investigação, todos localizados no Japão. No global, a população incluída é representativa dos doentes com AHE. Contudo, salientar o reduzido tamanho amostral e que a grande maioria da população incluída era asiática, cujos dados disponíveis indicam que esta etnia representa 90,1% da amostra, o que levanta limitações para a validação externa na população portuguesa. Este estudo foi considerado não relevante para esta avaliação.

Estudo **APeX-S** (estudo BCX7353-204; NCT03472040), ensaio de fase 2, aberto, não controlado multicêntrico (Portugal não estava incluído), com uma duração de 48 semanas, cujo objetivo primário e secundário foi avaliar a segurança a longo prazo e efetividade de berotralstate 110mg e 150 mg por via oral, uma vez por dia, em doentes com AEH tipo 1 e 2, respetivamente. O primeiro doente foi incluído a 27 de fevereiro de 2018, os dados datam de 18 de outubro de 2022. Um total de 387 doentes foram incluídos em 86 centros de 22 países. Salientar que com a introdução da Versão 6.0 do Protocolo (31 de

julho de 2019), o estudo foi alterado para um estudo de braço único com uma dose de berotralstate de 150 mg. Trata-se de um ensaio aberto, não randomizado, que foi considerado não relevante para esta avaliação.

Estudo **APex-2** (estudo BCX7353-302; NCT03485911), ensaio de fase 3, multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos, para avaliação da eficácia e segurança do berotralstate no tratamento do AEH, que decorreu em 40 centros de onze países (América do Norte e Europa, Portugal não incluído). O objetivo primário do ensaio foi avaliar a eficácia e segurança de duas doses de berotralstate 110 mg e 150 mg, por via oral, administrado uma vez ao dia, na prevenção de ataques de AEH.

O ensaio teve início a 14 de março de 2018. Os dados submetidos e avaliados datam de 29 de setembro de 2022. Na Parte 1, os doentes foram randomizados na proporção de 1:1 para o grupo placebo, berotralstate 110 mg ou berotralstate 150 mg por via oral, diariamente, durante 24 semanas, com dupla ocultação. Na Parte 2, os doentes que estavam a ser tratados com placebo foram randomizados 1:1 para receber 150 ou 110 mg de berotralstate, uma vez ao dia, durante 24 semanas. Os doentes inicialmente randomizados para tratamento ativo na Parte 1 continuaram com a mesma dose de tratamento ativo (até à semana 48). Na Parte 3, todos os doentes foram transferidos para berotralstate na dose de 150 mg, em ensaio aberto (até à semana 240).

O objetivo primário da Parte 1 foi determinar a eficácia do berotralstate 110 e 150 mg administrado por via oral QD, durante 24 semanas *versus* placebo, em doentes com AEH. O objetivo primário de eficácia foi a taxa de ataques de AEH, confirmados pelo investigador, em todo o período de tratamento de 24 semanas. Foram incluídos um total de 121 doentes na população ITT, posteriormente aleatorizados numa proporção de 1:1:1 para um dos três grupos de tratamento: 110 mg de berotralstate uma vez por dia (n=41), 150 mg de berotralstate uma vez por dia (n=40) e placebo uma vez por dia (n=40), por via oral. A população de doentes era também representativa das características típicas dos doentes com AEH em termos de idade de início dos sintomas de AEH (idade média de 11 anos), idade de diagnóstico de AEH (idade média de 20 anos) e história familiar positiva de AEH.

Relativamente aos resultados de eficácia, observou-se uma redução significativa nos ataques de AEH no período de 24 semanas, tanto para berotralstate 110 mg (1,65 episódios, $p=0,024$), como para e berotralstate 150 mg (1,31 episódios, $p<0,001$) quando comparado com placebo (2,35 episódios), representando uma redução de 29,8% e 44,3% na taxa de episódios, respetivamente; as taxas de episódios, mensal, com berotralstate 110 mg e berotralstate 150 mg foram, 0,70 (IC95%: 0,51 a 0,95) e 0,56 (IC 95%: 0,41 a 0,77), respetivamente.

A redução na taxa média de crises foi observada logo no primeiro mês de tratamento. O braço de berotralstate 150 mg mostrou uma redução na taxa de crises para doentes com ≥ 2 crises por mês ($p < 0,005$), bem como para aqueles com < 2 ($p < 0,009$), no início do estudo. No entanto, o braço berotralstate 110 mg apenas mostrou uma redução na taxa de crises em doentes com ≥ 2 crises por mês no início do estudo ($p = 0,035$).

O grupo berotralstate mostrou uma redução significativa na taxa de AEH confirmada pelo investigador, 1,04 ataques por mês ($p < 0,001$) vs. uma taxa de 2,05 ataques por mês com placebo; verificou-se uma redução de 39,5% no número de crises moderadas a graves e redução de 49,2% no número de crises que necessitaram de medicação de alívio, injetável, no período de 24 semanas, em comparação com placebo. Não houve alterações estatisticamente significativas nas pontuações de qualidade de vida (AE-QoL) em nenhum dos grupos e também na comparação com placebo.

Relativamente ao número de dias com sintomas de angioedema, os braços do estudo tiveram uma média de 20,8 ($\pm 19,22$), 19,4 ($\pm 21,50$) e 29,2 dias ($\pm 24,29$) no berotralstate 110 mg, berotralstate 150 mg e placebo, respetivamente. Isto significou uma média significativamente inferior no braço de berotralstate 110 mg ($p = 0,025$) e no braço de berotralstate 150 mg ($p = 0,006$); a taxa de episódios nos doentes tratados anteriormente foi reduzida significativamente em ambos os braços da intervenção: 0,54 (IC 95% 0,36 a 0,80) e 0,46 (IC 95% 0,31 a 0,70) para berotralstate 110 mg e berotralstate 150 mg, respetivamente.

No estudo APeX-2, a frequência dos ataques continuou a diminuir após 24 semanas de tratamento nos doentes que receberam berotralstate 150 mg, com uma redução média da taxa de ataques de 80% durante as Partes 2 e 3 e uma redução de 86% em relação ao basal na semana 96.

Relativamente aos resultados das medidas de segurança, na Parte 1 os eventos adversos (EA) mais frequentes nos grupos berotralstate 110mg/dia e 150 mg/dia foram: dor abdominal, respetivamente 10% e 23%; vômitos 10% e 15%; diarreia 10% e 15%; lombalgia 3% e 10%; refluxo gastroesofágico 6% e 10%. Com taxas inferiores a 10% verificou-se a ocorrência de cefaleia, fadiga e flatulência. Estes efeitos parecem ser dose-dependentes e ocorrem mais frequentemente no início da terapêutica e regredem com a continuação da administração.

Cinco doentes interromperam o tratamento devido a EA: três (7%) doentes no braço berotralstate 110 mg (um devido a dispepsia, náusea e vômito; um devido a mieloma de células plasmáticas; e um devido a púrpura); um (3%) doente no braço berotralstate 150 mg por aumento assintomático do nível de transaminases; e um (3%) doente no braço placebo por depressão. Os EA que levaram à descontinuação foram avaliados como possível ou provavelmente relacionados com o medicamento de estudo, exceto o evento de mieloma de células plasmáticas, que tinha evidências laboratoriais no início do estudo.

Não ocorreram mortes nos ensaios de berotralstate.

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos na matriz de avaliação, foi considerada a possibilidade de proceder a uma comparação indireta (ITC). O TAIM apresentou uma revisão sistemática da literatura e análise de exequibilidade de comparação indireta, após a seleção de cinco estudos randomizados de fase 3.

Ficou convencida que a heterogeneidade clínica e metodológica entre os ensaios de berotralstate e dos seus comparadores é significativa, pelo que é pouco provável que seja conduzida uma comparação indireta que produza estimativas comparativas, de eficácia ou segurança, robustas.

Tabela 8: Resumo da avaliação global de benefício

Pergunta de investigação	População	Intervenção	Comparador	Valor Terapêutico Acrescentado
1	Doentes com idade ≥ 12 anos com AEH e com contra-indicação, intolerância ou ausência de controlo com androgénios e/ou antifibrinolíticos.	Berotralstate	Inibidor da estearase C1 humana Lanadelumab	Não provado

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de berotralstate na “prevenção de rotina de crises recidivantes de angioedema hereditário (AEH) em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com contra-indicação, intolerância ou ausência de controlo com androgénios e/ou anti-fibrinolíticos.”

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de berotralstate, em relação ao Inibidor da estearase C1 humana e lanadelumab mas reconhece-se a utilidade deste regime pelo

que se recomenda o seu financiamento ao abrigo do art.º 25º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Não foi possível comparar berotralstate com os comparadores de interesse (Inibidor da estearase C1 humana e lanadelumab), por não ter sido submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar essas comparações;
- No estudo de fase 3 (APeX-2 - BCX7353-302) que comparou berotralstate com placebo, verificou-se uma redução significativa dos ataques de AEH no período de 24 semanas, 1,31 episódios, $p < 0,001$ no grupo berotralstate 150 mg, representando uma redução 44,3% na taxa de episódios, e 2,35 episódios no grupo placebo;
- Berotralstate mostrou uma redução de 39,5% no número de episódios moderados a graves e redução de 49,2% no número de crises que necessitaram de medicação de alívio injetável no período de 24 semanas em comparação com placebo;
- O grupo berotralstate 150 mg a taxa de episódios, mensal, foi de 0,56 (IC95%: 0,41 a 0,77); o número de dias com sintomas de angioedema foi em média de 19,4 ($\pm 21,50$) no grupo berotralstate 150 mg e de 29,2 dias ($\pm 24,29$) no grupo placebo, correspondendo a uma média significativamente inferior no grupo berotralstate 150 mg ($p = 0,006$); a taxa de episódios nos doentes tratados anteriormente foi reduzida significativamente no grupo berotralstate 150 mg, 0,46 (IC 95% 0,31 a 0,70).
- A maioria dos eventos adversos (EA) foram ligeiros ou moderados. Os eventos adversos mais frequentemente reportados, com berotralstate, foram sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, e foram geralmente ligeiros e transitórios, com um padrão de remissão com a continuação do tratamento.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Orladeyo (berotralstate) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

- Titular AIM. Dossier Valor Terapêutico Acrescentado.
- Berotralstat (bcx7353) study bcx7353-301 part 3 final clinical study report, a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of bcx7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema, Date: 06 July 2022, BioCryst Pharmaceuticals, Inc.
- Final clinical study report berotralstat (bcx7353) study bcx7353-204, an open-label study to evaluate the long-term safety of daily oral bcx7353 in subjects with type i and ii hereditary angioedema, Date of report: 18 October 2022, BioCryst Pharmaceuticals, Inc.
- Interim Clinical Study Report, A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of BCX7353 as an Oral Treatment for the

Prevention of Attacks in Subjects with Hereditary Angioedema, STUDY BCX7353-302: PART 1, Release date of interim report: 31 October 2019

- Bcx7353-302 final (parts 2 and 3) clinical study report, a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of bcx7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema, Date of report: 29 September 2022, BioCryst Pharmaceuticals, Inc.

- Berotralstat for the treatment of hereditary angioedema: Systematic literature review report, Floortje Van Nooten, European Market Access Lead, BioCryst, 24th April 2020, v3.0, Final

- Berotralstat in Hereditary Angioedema, Feasibility Assessment for Indirect Treatment Comparison, February 02, 2022, Version 3.0, IQVIA

- Banerji A, R.M., Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, Busse PJ, Anderson J, Magerl M, Martinez-Saguer I, Davis-Lorton M., Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on 40 Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: a Randomized Clinical Trial. JAMA, 2018. 320(20).

- Craig T, Z.B., Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, Katelaris C, Sussman G, Keith PK, Yang W, Hébert J., Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. Journal of allergy and clinical immunology: in practice, 2019. 7(6).

- Zuraw BL, B.P., White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE., Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. New England journal of medicine, 2010. 363(6).