

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Lanadelumab (Takhzyro®) en prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes a partir de los 12 años de edad

IPT, 17/2021. V2

Fecha de publicación: 14 de abril de 2021²

Existen varios tipos de angioedema hereditario (AEH) o familiar. La entidad más conocida es el AEH por déficit de C1 inhibidor (AEH-C1-INH), una enfermedad rara, de herencia autosómica dominante, en la que se produce una alteración en el gen que codifica la proteína inhibidora de la C1 esterasa (C1-INH), provocando la síntesis deficiente o anómala del mismo (1). La prevalencia en España se estima en 1,09 casos/100.000 habitantes (2). El inicio de las manifestaciones de la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común durante la infancia o la adolescencia, sin diferencias entre sexos (2).

Los pacientes con AEH sufren episodios recurrentes e impredecibles de hinchazón transitoria, fundamentalmente de las extremidades, abdomen, cara y vías aéreas superiores. Cuando el AEH afecta al tracto gastrointestinal puede producir edemas en la pared intestinal, resultando en dolor abdominal, náuseas y vómitos. La inflamación laríngea es potencialmente mortal pudiendo provocar asfixia (1).

Parece que la inflamación en los pacientes con AEH está causada por un desequilibrio en el sistema de contacto y la generación de la bradicinina. Cuando se produce la activación del sistema calicreína-cinina, se genera bradicinina que se une a los receptores B2 de bradicinina de las células endoteliales, lo que conlleva un aumento de la vasodilatación y de la permeabilidad vascular, con extravasación de líquido y formación de edema. El inhibidor C1 esterasa (C1-INH) es una serpina implicada en la vía generadora de cininas, que al inactivar la calicreína plasmática, previene la producción de bradicinina. Por tanto, cuando el C1-INH es deficiente o disfuncional, como ocurre en esta patología, la generación de bradicinina, un potente vasodilatador, no se inhibe, provocando los síntomas clínicos descritos (3,4).

Se han descrito dos variantes fenotípicas de la enfermedad, en función de si cursan o no con déficit del C1-INH. La tipo I (85%) se caracteriza por una producción reducida de C1-INH, y como consecuencia pérdida de la función. En la tipo II (15%) se presentan niveles normales o elevados C1-INH, pero con funcionalidad reducida. Se sabe además que existen variantes asociadas a determinadas mutaciones (por ejemplo la F12), que presentan diferentes síntomas y respuestas a tratamientos (5,6). Existen otros tipos de AEH en los que el C1-INH es normal (AEH-nC1-INH). En el año 2000 se describió un tercer tipo de AEH con niveles y

funcionalidad del C1-INH normal y que en un primer momento se denominó AEH de tipo III. Posteriormente se han identificado mutaciones en los genes que codifican el FXII de la coagulación, (AEH-FXII), la angiopoietina 1 (AEH-ANGPT1), y el kininógeno 1 (AEH-KNG1) como causantes de AEH-nC1-INH. Aquellos casos de AEH-nC1-INH en los que no se ha identificado ninguna mutación se conocen como AEH de origen desconocido (AEH-D).

El abordaje terapéutico de esta patología incluye:

1. Tratamiento del ataque agudo una vez se ha producido. En España actualmente existen disponibles 2 fármacos para esta indicación icanibant (Firazyr®, de administración subcutánea) y concentrado plasmático de inhibidor de la C1 esterasa (pdC1-INH) (Cinryze®, Berinert®, de administración intravenosa), con tasas de respuesta que oscilan entre el 65% y 80% (7-9).
2. Profilaxis a corto plazo frente a situaciones y/o eventos anticipados que pueden precipitar un ataque, como puede ser una cirugía (10). Para esta situación concreta se emplean preferentemente inhibidores de la C1 esterasa. Tradicionalmente también se han utilizado andrógenos atenuados y fármacos antifibrinolíticos (si bien estos últimos son menos utilizados actualmente).
3. Profilaxis a largo plazo para disminuir el número total y la gravedad de los ataques de angioedema. Actualmente en España tienen esta indicación autorizada el inhibidor de la C1 esterasa Cinryze® (8) y Berinert® subcutáneo (11). El C1 INH Berinert®, intravenoso, a pesar de no tener esta indicación (9), es utilizado en práctica clínica. Además en ocasiones se recomienda el tratamiento de primera línea con antifibrinolíticos en menores de 18 años y andrógenos atenuados en adultos y valorar en caso de no mejoría o efectos secundarios la administración de concentrado C1-INH (5).

Tanto la profilaxis como el tratamiento tienen como objetivo común evitar o disminuir los ataques y edemas, especialmente si afecta a las vías respiratorias superiores, puesto que puede llegar a causar la muerte por asfixia, así como mejorar la calidad de vida (5).

En Noviembre 2018 la EMA autorizó lanadelumab (Takhzyro®) para la profilaxis a largo plazo de las crisis de angioedema hereditario (12).

LANADELUMAB (TAKHZYRO®)

Lanadelumab recibió autorización acelerada para la indicación de prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes a partir de los 12 años de edad (13).

Takhzyro® está disponible como solución en viales (2 ml) de 300 mg de lanadelumab.

La dosis de inicio recomendada es de 300 mg de lanadelumab cada 2 semanas administrado de forma subcutánea. En pacientes estables y sin crisis bajo tratamiento, se puede considerar reducir la dosis de 300 mg de lanadelumab a cada 4 semanas, especialmente en aquellos con un peso bajo. Takhzyro® no está destinado al tratamiento de crisis agudas de AEH.

Poblaciones especiales

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática, renal y menores de 12 años:

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave, renal ni en menores de 12 años.

Farmacología (13)

Lanadelumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano (IgG1/cadena ligera κ) que inhibe la actividad proteolítica de la calicreína plasmática. El aumento de la actividad de la calicreína plasmática provoca crisis de angioedema en pacientes con AEH mediante la proteólisis del cininógeno de alto peso molecular

¹Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 11 de febrero de 2020.



(HMWK por sus siglas en inglés) que genera escisión del HMWK (cHMWK por sus siglas en inglés) y bradixinina. Lanadelumab proporciona un control sostenido de la actividad de la calicreína plasmática y, por tanto, limita la generación de bradixinina en los pacientes con AEH

Eficacia

La eficacia de lanadelumab se ha evaluado en los siguientes estudios clínicos:

- El estudio pivotal fase III (estudio HELP, DX-2930-03) (14) y posterior estudio de extensión (estudio HELP de extensión, DX-2930-04).
- Un estudio fase 1B realizado en pacientes mayores de 18 años.

Estudio DX-2930-03 (12,14)

Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo de 6 meses de duración, que incluyó pacientes ≥ 12 años de edad, con AEH confirmado tipo I o II (definido como historial clínico de AEH más niveles funcionales de C1INH $<40\%$ o bien del 40-50% más niveles C4 inferiores al rango normal) y con una tasa ≥ 1 ataques/4 semanas (periférico, abdominal o laríngeo) en las 4 semanas previas a la inclusión en el ensayo (periodo run-in o de lavado). Los pacientes que se encontraban en tratamiento suspendieron el mismo durante 4 semanas al ser preincludidos en el estudio.

Se excluyeron del estudio pacientes con diagnóstico concomitante de otra forma de angioedema crónico y recurrente. Pacientes expuestos a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o cualquier medicamento que contenga estrógenos con absorción sistémica dentro de las 4 semanas previas a la detección o a andrógenos dentro de las 2 semanas previas al ingreso al período inicial o que hubieran recibido terapia profiláctica a largo plazo para el AEH dentro de las 2 semanas previas al inicio del período de preinclusión ó profilaxis a corto plazo para el AEH dentro de los 7 días previos al ingreso al período de preinclusión. Pacientes con cualquiera de las siguientes anomalías de función hepática: alanina aminotransferasa (ALT) $> 3x$ límite superior de la normalidad, o aspartato aminotransferasa (AST) $> 3x$ límite superior de la normalidad, o bilirrubina total $> 2x$ límite superior de la normalidad (a menos que la elevación de la bilirrubina fuera el resultado del síndrome de Gilbert).

Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir lanadelumab o placebo. Los pacientes asignados al grupo tratamiento fueron a su vez asignados a 3 posibles pautas posológicas (150 mg/4 semanas, 300 mg cada 4 semana o 300 mg cada dos semanas), en una proporción 1:1:1. Los pacientes fueron estratificados en función del número de ataques sufridos en las 4 semanas previas del periodo run-in (1,2,3 ó >3 ataques/4 semanas). Cada paciente recibió 13 dosis durante las 26 semanas del periodo de estudio (día 0-182). El tratamiento de los ataques incluía C1INH intravenoso, icatibant o ecallantide.

La variable principal del estudio fue el número de ataques de AEH confirmados por el investigador durante el periodo de tratamiento (desde el día 0 hasta el día 182), que también fue valorada como variable de seguridad. Como variables secundarias se incluyeron número de ataques de AEH confirmados por el investigador que requirieron tratamiento, número de ataques de AEH moderados o graves confirmados por el investigador (intervención médica requerida nula o mínima) y número de ataques desde el día 14 del estudio hasta el día 182.

También se incluyó como objetivo el análisis de la seguridad mediante reportes semanales de los pacientes. Como variables exploratorias se midieron días libres de ataque, porcentaje de

respondedores, porcentaje de ataques severos, duración, localización y necesidad de medicación de rescate.

Se llevaron a cabo los siguientes análisis de subgrupos preespecificados: características del paciente, tratamiento profiláctico a largo plazo previo a la inclusión en el estudio, tasa de ataques en el periodo de lavado (run-in), sexo y el índice de masa corporal.

Se incluyeron finalmente 125 pacientes, 115 adultos y 10 adolescentes, con edad mediana de 42 años (12-73). Se habían comunicado antecedentes de crisis de angioedema laríngeo en el 65% de los sujetos, y un 56% había recibido profilaxis a largo plazo.

Alguna de las limitaciones del ensayo provienen del bajo número de pacientes, lo que condujo a desequilibrios entre los grupos en algunas características demográficas (no se indican las diferencias estadísticas) y clínicas basales, como el número de ataques previos en los últimos doce meses (grupo en tratamiento con la pauta de 300 mg/2 semanas: 20 vs. 24, 34, 30 ataques/12 meses en el resto de grupos) y el porcentaje de pacientes con AEH tipo 2 que, también fue mayor en este grupo en comparación el resto. El número de ataques reportados en los 12 meses previos a la evaluación se basó en el historial del paciente, y los ataques no fueron confirmados por el investigador. Además, el estudio estuvo limitado a 26 semanas, por lo que no se pueden sacar conclusiones sobre la seguridad y la eficacia a largo plazo (14).

En el grupo tratado con 300 mg/4 semanas había un porcentaje más elevado de pacientes (69%) que habían requerido tratamiento previo, frente a un 51,9% en el grupo tratado con 300 mg/2 semanas. Durante el periodo de lavado, la tasa media de crisis fue de 3,7 crisis/mes, con un 52% (65/125) de los sujetos presentando ≥ 3 crisis/mes. Los resultados detallados de eficacia se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados del estudio DX-2930

Estadística de variables*	Placebo (N=41)	Lanadelumab		
		150 mg c4sem (N=28)	300 mg c4sem (N=29)	300 mg c2sem (N=27)
Variable principal: número de crisis de AEH desde el día 0 al 182				
Tasa de crisis mensuales por media MC (IC del 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 reducción relativo al placebo (IC del 95%) ^f		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
Valores de p ajustados ^d		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
Variable secundaria: número de crisis de AEH que precisaron tratamiento agudo desde el día 0 al 182				
Tasa de crisis mensuales por media MC (IC del 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 reducción relativo al placebo (IC del 95%) ^f		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
Valores de p ajustados ^d		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
Variable secundaria: número de crisis de AEH moderadas o intensas desde el día 0 al 182				
Tasa de crisis mensuales por media MC (IC del 95%) ^b	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 reducción relativo al placebo (IC del 95%) ^f		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)

*Nota: IC=intervalo de confianza; MC=mínimos cuadrados.

^b Los resultados se derivan de un modelo de regresión de Poisson que toma en cuenta la sobredispersión con efectos fijos para la tasa de crisis por grupo de tratamiento (categórica) y basal normalizada (continua), y el logaritmo de tiempo en días que se observó a cada sujeto durante el periodo de tratamiento como variable de compensación en el modelo.

^f Tasa de crisis de AEH en el periodo de tratamiento según el modelo (crisis/4 semanas).

^e El % de reducción relativa al placebo corresponde al 100% * (razón de 1 menos tasa de incidencia). La razón de tasas es la razón de las tasas de crisis de AEH en el periodo de tratamiento según el modelo.

^d Valores de p ajustados para varios análisis.

Todos los grupos redujeron de forma estadísticamente significativa la tasa media de crisis de AEH frente al placebo tanto en la variable principal como en las secundarias, en la población con



intención de tratar. Este resultado fue así mismo independiente de los antecedentes basales de profilaxis a largo plazo, crisis laríngeas o tasa de crisis durante el periodo de lavado.

Más de la mitad de los pacientes sufrieron alguna crisis durante el periodo de tratamiento (Tabla 2) El 44,4% de los pacientes estuvieron libres de ataques entre los días 0 y 182.

Se llevó a cabo un análisis post hoc para evaluar la eficacia en estado estacionario (días 70-180), en el que el % de reducción relativo con respecto a placebo para número de crisis de AEH fue de 78, 81 y 91% para los grupos de 150mg/c4semanas, 300mg/c4semanas y 300mg/c2semanas respectivamente, si bien, se debe tener en cuenta que estos datos proceden de un análisis exploratorio.

Tabla 2. Pacientes libres de crisis a lo largo del estudio.

Criterios	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg c4sem	300 mg c4sem	300 mg c2sem
Periodo de tratamiento (día 0 a día 182, 26 semanas)				
n	41	28	29	27
Sin crisis	2%	39%	31%	44%

Criterios	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg c4sem	300 mg c4sem	300 mg c2sem
Periodo de tratamiento (día 0 a día 182, 26 semanas)				
n	41	28	29	27
Sin crisis	2%	39%	31%	44%

Calidad de vida

En todos los grupos de tratamiento se observó una mejoría en las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida AE-QoL, totales y por dominios (funcionamiento, estado de ánimo/fatiga, miedo/vergüenza y nutrición), frente al grupo del placebo; Considerando una reducción de 6 puntos como mejoría con relevancia clínica, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una mejoría de importancia clínica en la puntuación total del AE-QoL fue del 65% (cociente de posibilidades frente al placebo, [IC del 95%]= 3,2 [1,1; 9,2]), 63% (2,9 [1,1; 8,1]) y 81% (7,2 [2,2; 23,4]), en los grupos de 150 mg c4sem, 300 mg c4sem y 300 mg c2sem, respectivamente, frente al 37% de los pacientes del grupo con placebo.

Estudio HELP de extensión, DX-2930-04 (12, 13,15)

La seguridad y eficacia a largo plazo de lanadelumab para profilaxis en la prevención de las crisis de AEH se evaluó en una extensión a largo plazo y abierta del estudio HELP (DX-2930-03). Un total de 212 sujetos adultos y adolescentes con AEH sintomático de tipo I o II recibieron al menos una dosis de lanadelumab en este estudio, incluidos 109 sujetos que ingresaron como sujetos de prolongación del estudio DX-2930-03 y 103 sujetos nuevos o sin prolongación (incluidos 19 sujetos del estudio de fase 1b) que tenían antecedentes de una tasa basal de crisis ≥ 1 crisis por 12 semanas. Se permitió a los sujetos iniciar la autoadministración tras recibir las primeras 2 dosis con un profesional sanitario en el centro médico y de completar la instrucción correspondiente (13).

El objetivo principal del estudio fue la seguridad. Los datos de eficacia son descriptivos. En los sujetos nuevos, la tasa media de ataques de AEH disminuyó de 1,54-2,72 ataques/mes al inicio del estudio a 0,14-0,34 ataques/mes en el análisis intermedio, y en los sujetos que recibieron placebo en el estudio DX-2930-03 previo, de 3,81 a 0,39 ataques/mes.

Seguridad (12,14)

El principal efecto adverso reportado en el estudio, que incluyó a 84 sujetos con AEH fue el dolor en el lugar del pinchazo (42,9% grupos lanadelumab vs 29,3% grupo placebo), seguido de infecciones víricas del tracto respiratorio superior (23,8% grupo lanadelumab vs 26,8% grupo placebo), dolor de cabeza (20,2% vs 19,5%), eritema en el sitio de inyección (9,5% vs 2,4%), hematoma en el sitio de inyección (7,1% vs 0%) y mareos (6,0% vs 0%). Atendiendo a la dosis, las reacciones en el lugar de la inyección se produjeron en el 31% de los pacientes para la dosis de 300 mg cada 4 semanas. Para la dosis inicial de 300 mg cada 2 semanas las infecciones víricas del tracto respiratorio superior fueron del 37%.

La frecuencia de los principales efectos adversos observados se resume en la tabla 3. No se encontraron diferencias en función del tipo de paciente. Se observaron también reacciones de hipersensibilidad. En caso de reacción de hipersensibilidad grave, se debe suspender inmediatamente la administración de TAKHZYRO e instaurar el tratamiento apropiado

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas con lanadelumab

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al fármaco	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad*	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción maculopapular	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección**	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	Alanina aminotransferasa elevada, Aspartato aminotransferasa elevada	Frecuentes

*La hipersensibilidad incluye: prurito, molestias y hormigueo de la lengua.

**Las reacciones en la zona de inyección incluyen: dolor, eritema, equimosis, molestia, hematoma, hemorragia, prurito, hinchazón, induración, parestesia, reacción, calor, edema y erupción.

Inmunogenicidad

El tratamiento con lanadelumab se asoció al desarrollo de anticuerpos antifármaco (AAF) durante el tratamiento en un 11,9% (10/84) de los sujetos. Todos los títulos de anticuerpos fueron bajos. La respuesta AAF fue pasajera en el 20% (2/10) de los sujetos con AAF. El 2,4% (2/84) de los sujetos tratados con lanadelumab presentaron resultados positivos de anticuerpos neutralizantes. El desarrollo de AAF, incluidos los anticuerpos neutralizantes, frente a TAKHZYRO no pareció afectar de forma adversa a los perfiles farmacocinético (FC) y farmacodinámico (FD) ni a la respuesta clínica, aunque se desconoce su implicación e importancia a largo plazo, así como su implicación en la respuesta a otros fármacos de este grupo.

DISCUSIÓN

Las personas con angioedema hereditario tienen ataques que causan graves edemas que pueden ser incluso fatales. A pesar de la prevención a largo plazo con antiandrógenos, antifibrinolíticos o con tratamientos con C1-INH, algunos pacientes continúan padeciendo ataques severos frecuentes.

Lanadelumab ha demostrado ser un tratamiento eficaz frente a placebo en la reducción de estos ataques. En la actualidad existen otros tratamientos eficaces en profilaxis a largo plazo, Berinert® intravenoso y Cinryze® intravenoso, y aunque sólo el segundo tiene la indicación autorizada, las guías de práctica clínica y recomendaciones de expertos coinciden en que ambas opciones son utilizadas habitualmente en la práctica clínica de forma indistinta (16,17,18). Aunque desde el punto de vista metodológico el placebo

se considera un comparador adecuado, hubiera sido deseable disponer de una comparación directa con los tratamientos actualmente utilizados. Además, está autorizado en España por procedimiento descentralizado Berinert, que sí tiene la indicación de prevención de los ataques recurrentes de AEH, y es de administración subcutánea.

El ensayo LEVP 2005-1/B (8) evaluó la eficacia de Cinryze® en esta indicación en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado en el que se incluyeron 22 sujetos. El ensayo demostró que la profilaxis con Cinryze® 1 o 2 veces por semana vía intravenosa reducía un 50,8% el número de crisis de AEH en comparación con el placebo durante un periodo de 12 semanas de estudio (media 6,3 crisis con Cinryze® frente a 12,8 crisis con el placebo, $p < 0,0001$). Las crisis de angioedema también fueron menos severas durante el tratamiento profiláctico con Cinryze® que con el placebo (puntuación de severidad media de 1,3 frente a 1,9 o una reducción del 32 %, $p = 0,0008$) y de menor duración (media 2,1 días frente a 3,4 días o una reducción del 38 %, $p = 0,0004$). El número total de días con edema durante el tratamiento profiláctico con Cinryze® se redujo en comparación con el placebo (media 10,1 días frente a 29,6 días o una reducción del 66 %, $p < 0,0001$).

En el ensayo abierto LEVP 2006-4 (8), de un único brazo, en el que 146 sujetos recibieron Cinryze® como profilaxis para el AEH durante periodos que oscilaron entre 8 días y aproximadamente 32 meses (mediana 8 meses). Antes de la inclusión, los sujetos notificaron una mediana mensual de crisis de AEH de 3,0 (rango: 0,08-28,0); durante el tratamiento profiláctico con Cinryze®, la tasa fue de 0,21 (rango: 0-4,56), y el 86 % de los sujetos presentaron un promedio ≤ 1 crisis al mes. En cuanto a los sujetos que recibieron tratamiento profiláctico con Cinryze® durante al menos 1 año, la tasa mensual de crisis por sujeto permaneció siempre baja (0,34 crisis al mes) en relación con las tasas previas al ensayo. Aunque este segundo ensayo se asemeja en mayor medida al llevado a cabo en el caso de lanadelumab, el diseño abierto de este estudio, el diferente periodo de seguimiento y características basales de los pacientes (elevado porcentaje de pacientes con > 8 ataques mensuales) y los diferentes criterios de inclusión (principalmente respecto a los tratamientos profilácticos previos recibidos), no permiten realizar una comparación indirecta ajustada de calidad. Cinryze se administra vía IV cada 3-4 días.

La eficacia Berinert® subcutáneo, se estudió en un fase III doble ciego comparado con placebo, en pacientes con AEH tipo I o II con 2 o más ataques en un periodo consecutivo de 2 meses dentro de los 3 meses previos al screening (11). Los pacientes se aleatorizaron a cuatro secuencias de tratamiento, con un diseño cruzado, cada una con 2 periodos de tratamiento de 16 semanas: 40 UI/kg o 60UI/kg de Berinert subcutáneo dos veces a la semana, seguido de placebo; o viceversa. Para la dosis autorizada (60 UI/kg), el número de ataques de angioedema (variable principal), se redujo en 3,51 ataques/mes (IC95% -4,21 a -2,81), de forma estadísticamente significativa. Para la dosis de 60UI/kg, la tasa de respondedores (variable secundaria) fue del 90% (IC95% 77-96). La necesidad de medicación de rescate se redujo desde 3,89 veces/mes en el grupo placebo a 0,32 veces en el grupo de 60UI/kg. Presenta la ventaja de administración subcutánea, y se administra cada 3-4 días.

Berinert® intravenoso, a pesar de no tener indicación en profilaxis a largo plazo, es ampliamente utilizado en práctica clínica (9).

Aunque los resultados de eficacia de los ensayos podrían sugerir diferencias, no se ha localizado ninguna comparación indirecta ajustada que permita establecer si existen diferencias en términos de eficacia entre lanadelumab y el resto de pdC1-INH.

Probablemente la gravedad de los pacientes incluidos en el estudio de lanadelumab sea menor que la de aquellos que actualmente son tratados en la práctica clínica con pdC1-INH, como demuestra el hecho de que aproximadamente la mitad de los pacientes no estaban en tratamiento previo profiláctico con ninguna de las opciones disponibles, si bien la profilaxis a largo plazo puede estar influenciada por otros factores. El diseño del estudio no ha permitido establecer el beneficio/riesgo en pacientes refractarios a otros tratamientos.

Los pacientes incluidos en el brazo de tratamiento de 300 mg/2 semanas tuvieron significativamente menos ataques que las del resto de brazos, con una diferencia de hasta el 70%. Se desconoce hasta qué punto este hecho ha podido influir en alguno de los resultados observados sobre la eficacia relativa de la pauta posológica de 300 mg/ 2 semanas frente al resto, aunque todas ellas resultaron eficaces frente al placebo. El estudio de extensión no incluye todas las pautas posológicas por lo que parece complejo que se pueda obtener información relevante a largo plazo sobre este aspecto.

El porcentaje y tipo de efectos adversos observados es en general similar al de los pdC1-INH.

Un aspecto importante y diferencial es el desarrollo de anticuerpos observados en el estudio. Este hecho no pareció afectar de forma adversa a los perfiles farmacocinético (FC) y farmacodinámico (FD) ni a la respuesta clínica. No obstante, debido al corto periodo de estudio, será necesario evaluar este aspecto cuando se conozcan nuevos datos de eficacia y seguridad a largo plazo, especialmente para valorar en la respuesta a lanadelumab así como al resto de fármacos.

La administración subcutánea frente a la intravenosa y menos frecuente que la de los C1-INH puede resultar en una mayor comodidad para el paciente.

CONCLUSIÓN

Lanadelumab ha demostrado disminuir la tasa de ataques mensuales en pacientes con AEH frente a placebo, con una reducción relativa del 87% (RAR 1,7%). Actualmente se dispone de alternativas terapéuticas para tratar a este tipo de pacientes. Tanto Cinryze® (intravenoso), con indicación aprobada en ficha técnica, como Berinert® (intravenoso), sin indicación pero con evidencia que avala su uso y con las guías de tratamiento disponibles indicándolo como tratamiento de elección junto con Cinryze® en pacientes que requieran profilaxis a largo plazo. Berinert® (subcutáneo), también tiene la indicación aprobada. Si bien el placebo es aceptable desde un punto de vista metodológico, hubiera sido deseable disponer de una comparación directa con los tratamientos actuales.

La seguridad/tolerabilidad de lanadelumab puede considerarse en general similar a los C1-INH. La duración del estudio es muy corta como para evaluar todos los aspectos de seguridad, por lo que será necesario esperar a la publicación del estudio de extensión para conocer la seguridad a largo plazo.

Especialmente importante parece la re-evaluación de la aparición de anticuerpos en un 11,9% de los pacientes del grupo tratamiento.

Lanadelumab es una nueva opción de tratamiento para la profilaxis a largo plazo de aquellos pacientes mayores de 12 años y con AHE tipo I, II en los que sea necesario administrar este tipo de profilaxis. Ante la ausencia de comparaciones directas publicadas y la no disponibilidad de una comparación indirecta ajustada entre los tratamientos utilizados, lanadelumab se considera una opción terapéutica más en la profilaxis a largo plazo de las crisis de angioedema hereditario, con la ventaja de la pauta y vía subcutánea en términos de comodidad aunque no se ha estudiado la adherencia.

No se dispone de información sobre la eficacia o seguridad en determinados subgrupos de pacientes con mutaciones concretas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección general de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado TAKHZYRO® (lanadelumab) para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes a partir de los 12 años de edad.

La elección entre TAKHZYRO y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Barmettler S, Li Y, Banerji A, Sara Barmettler, M.D., Yu Li, M.S., and Aleena Banerji, M.D. New and evolving therapies for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Jan 1;40(1):7-13.
2. Laurence Bouillet. 'Angioedema hereditario'. Enciclopedia de Orphanet, agosto, 2011, Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=91378
3. Davis AE III, Lu F, Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb Haemost.* 2010; 104:886–893.
4. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37:513–525.
5. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy.* 2015 Aug;70(8):1004-12.
6. Teresa Caballero Molina, Maria Pedrosa Delgado, Carmen Gomez Traseira. Angioedema hereditario. *Med Clin (Barc).* 2015;145(8):356–365
7. Ficha técnica Firazyr®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08461001/FT_08461001.html
8. Ficha técnica Cynrize® Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11688001/FT_11688001.html
9. Ficha técnica Berinert®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79703/FT_79703.html
10. Viegas LP, Soares JB, Ferreira MB et al. Hereditary angioedema: burden of emergency department visits. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013;628.
11. Ficha técnica Berinert®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82884/FT_82884.html
12. Takhzyro® EPAR public assessment report. Disponible en: Consultado: 13/09/2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf
13. Ficha técnica Takhzyro®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_es.pdf. Consultado: 12 de septiembre de 2019.
14. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Nov 27;320(20):2108-2121.
15. R Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:36.
16. Timothy C, Ralph Shapiro, Arthur Vegh, James W. Baker, Jonathan A. Bernstein, Paula Busse, et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence).* 2017 Mar 1;8(1):13-19.
17. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, M. Maurer, E. Aygören, Betschel K. et al The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update. *Allergy.* 73: 2018;1575-1596.
18. Cicardi M1, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012 Feb;67(2):147-57.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Murcia

Sandra Flores Moreno. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Angioedema Familiar por Deficiencia del C1 Inhibidor, la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Federación Española de Enfermedades Raras, la Alianza General de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.