INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-406/V1/27102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de garadacimab (Andembry®) en la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2025

Índice

Introducción 1
Garadacimab (Andembry ®) (17) 3
Farmacología (17) 3
Eficacia (3,19,20) 3
Estudio VANGUARD 3
Estudio de apoyo 3002 7
Seguridad (3) 8
Discusión 9
Conclusión 13
Grupo de expertos 15
Anexo 16
Referencias 18

Introducción

El angioedema hereditario o familiar (AEH) es una enfermedad rara, grave y potencialmente mortal producida por la desregulación de la vía de activación de contacto. Existen varios tipos de AEH, entre los cuales, el AEH por déficit de inhibidor de la C1 esterasa (AEH-C1-INH) es el más frecuente. El AEH-C1-INH es una enfermedad de herencia autosómica dominante en la que se produce una mutación en el principal gen regulador de la vía de activación del complemento (gen *SERPING1*), que codifica la proteína inhibidora de la C1 esterasa (C1-INH) y provoca la síntesis deficiente o anómala de la misma (1). La prevalencia en la Unión Europea se estima en 0,5 - 5 casos/100.000 habitantes (2,3), y en España se estima en 1,09-1,9 casos/100.000 habitantes (4). El inicio de las manifestaciones de la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común durante la infancia y la adolescencia, sin diferencias entre sexos (2).

Los pacientes con AEH sufren episodios recurrentes e impredecibles de angioedema o inflamación transitoria a nivel cutáneo, subcutáneo y de mucosas, que se producen a lo largo de la vida del paciente con una frecuencia y gravedad variables. Se observan fundamentalmente en las extremidades, tracto gastrointestinal, genitales, piel, abdomen, cara y vías aéreas superiores, experimentando dolor y limitación funcional. Cuando el AEH afecta al tracto gastrointestinal puede producir edemas en la pared intestinal, resultando en dolor abdominal, náuseas y vómitos. Las crisis periféricas

en las manos o pies conllevan una función deteriorada. La inflamación laríngea representa aproximadamente el 0,9 % de todas las crisis de angioedema, y más del 50 % de los pacientes la presentan a lo largo de la vida. Este episodio puede ser la presentación inicial de la enfermedad y es potencialmente mortal, pudiendo provocar asfixia (2). La frecuencia media de las crisis en pacientes no tratados es aproximadamente de una cada 2 semanas, y el 59 % de los pacientes experimenta al menos una crisis al mes. Las crisis pueden ser precipitadas por un estímulo como estrés, trauma, cirugía, infección o cambios hormonales y progresan durante 3-5 días antes de resolverse por completo. El AEH tiene un impacto elevado en la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes (2,3).

La inflamación en los pacientes con AEH parece estar causada por un desequilibrio en el sistema del contacto y la generación de la bradicinina, produciéndose la inflamación y dolor asociados con el AEH. 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 angioedema es la manifestación física del aumento transitorio de la permeabilidad vascular. El C1-INH es una serpina implicada en la vía generadora de cininas, que se une de manera covalente a la calicreína plasmática, inactivándola e impidiendo la producción de bradicinina. Por tanto, cuando el C1-INH es deficiente o disfuncional no se inhibe la generación de bradicinina, provocando los síntomas clínicos característicos del AEH (5,6). Los niveles funcionales del inhibidor de C1 en el AEH con deficiencia del C1-INH son del 5 al 30 % de los niveles normales, a pesar de la presencia de un alelo normal del gen *SERPING1*.

Se han descrito dos variantes fenotípicas de la enfermedad, en función de si cursan o no con déficit del C1-INH. El AEH tipo I (85 % de los casos) se caracteriza por una producción reducida de C1-INH, y como consecuencia, pérdida de la función. En el tipo II (15 %) se presentan niveles normales o elevados de C1-INH, pero con funcionalidad reducida. En el año 2000 se describió por primera vez un tercer tipo de AEH con niveles y funcionalidad del C1-INH normal (AEH-nC1-INH) y que en un primer momento se denominó AEH de tipo III. Este tipo de AEH tiene un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. Posteriormente, se han identificado mutaciones en los genes que codifican el FXII de la coagulación (AEH-FXII), la angiopoyetina 1 (AEH-ANGPT1), y el cininógeno 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). De los tipos de AEH-nC1-INH, la variante asociada a la mutación en el gen F12 (AEH-FXII) es la más frecuente y se ha visto que presentan diferentes síntomas y respuestas a los tratamientos (7,8). A pesar de las interacciones entre el plasma activado y los sistemas fibrinolíticos parece que los pacientes con AEH no presentan un riesgo aumentado de hemorragias o trombosis.

El abordaje terapéutico de esta patología incluye (tabla 1 del anexo):

1. Tratamiento sintomático de la crisis aguda. En España, actualmente existen disponibles icatibant (antagonista del receptor de bradicinina B2, de administración subcutánea), productos de reemplazo de inhibidor de la C1 esterasa derivados de plasma humano (pdC1-INH) (Cinryze® y Berinert®), y conestat alfa (C1-INH recombinante humano de administración intravenosa). Estos medicamentos presentan unas tasas de respuesta que oscilan entre el 65 % y 80 % (9-12).

2. Profilaxis a corto plazo frente a situaciones que pueden precipitar una crisis. Para esta situación concreta se emplean preferentemente pdC1-INH. Tradicionalmente, también se han utilizado andrógenos atenuados y fármacos antifibrinolíticos (si bien, estos últimos no son utilizados actualmente).

3. Profilaxis a largo plazo para la prevención de las crisis recurrentes y disminuir la gravedad de estas en pacientes con AEH confirmado tipos I y II. La combinación de riesgo de asfixia, imprevisibilidad de las crisis, junto a su gravedad y frecuencia, justifica el tratamiento profiláctico. Actualmente en España tienen esta indicación autorizada los pdC1-INH Cinryze® (de administración intravenosa) (10), Berinert® (de administración subcutánea) (11) y el anticuerpo monoclonal recombinante lanadelumab (13) que inhibe la calicreína plasmática (de administración subcutánea cada 2-4 semanas), y berotralstat (el único medicamento de administración

oral) (14). El pdC1-INH Berinert®, intravenoso, a pesar de no tener esta indicación en ficha técnica (15), es utilizado en práctica clínica. En el pasado, se ha recomendado el tratamiento de primera línea con antifibrinolíticos en menores de 18 años y andrógenos atenuados en adultos, con efectos secundarios dependientes de la dosis que limitan notablemente su tolerabilidad y dificultan su uso en mujeres y niños, aunque el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó no emplear ácido tranexámico en esta indicación (8). Actualmente las guías internacionales WAO/EAACI (2022) los andrógenos atenuados no se consideran una opción de primera línea y los antifibrinolíticos no están recomendados. La profilaxis a largo plazo debería considerarse individualmente teniendo en cuenta el manejo clínico de la enfermedad, la frecuencia de las crisis, la calidad de vida y las preferencias del paciente (16).

Tanto la profilaxis como el tratamiento sintomático tienen como objetivo común evitar o disminuir las crisis y edemas, especialmente si afectan a las vías respiratorias superiores, puesto que pueden llegar a causar la muerte por asfixia, así como mejorar la calidad de vida (8).

Garadacimab (Andembry ®) (17)

Garadacimab está indicado para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

La dosis recomendada de ANDEMBRY, en adultos y niños a partir de 12 años de edad, es una dosis de carga inicial de 400 mg administrada por vía subcutánea en dos inyecciones de 200 mg el primer día de tratamiento, seguida de una dosis mensual de 200 mg.

La forma farmacéutica es solución inyectable en un autoinyector.

Farmacología (17)

Garadacimab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG4/lambda totalmente humano que se une al dominio catalítico del factor XII activado (FXIIa y βFXIIa) e inhibe su actividad catalítica. La inhibición del FXIIa, el primer factor activado en el sistema de contacto previene los ataques de AEH al bloquear la cascada de señalización que conduce a la activación de precalicreína a calicreína y la generación de bradicinina, que se asocia con la inflamación y la hinchazón en los ataques de AEH.

Eficacia (3,19,20)

Estudio VANGUARD

La eficacia y seguridad de garadacimab en la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de AEH adultos y adolescentes a partir de los 12 años se evaluó principalmente en el estudio VANGUARD. Se trata de un estudio de fase 3, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de grupos paralelos.

En este estudio se investigó la eficacia y seguridad de la administración subcutánea (SC) de garadacimab para la profilaxis en la prevención de ataques de AEH. Los participantes aleatorizados en una proporción de 3:2 a favor del brazo de garadacimab frente al brazo de placebo. La aleatorización se estratificó por edad (≤ 17 años, > 17 años) y, para adultos, por la tasa de ataques basal del sujeto (1 a < 3 ataques/mes y ≥ 3 ataques/mes).

La duración del período de tratamiento principal fue de 6 meses (182 días). Previamente, los participantes completaron un período de preinclusión de entre 1 y 2 meses. No hubo fase de extensión dentro del mismo estudio, aunque los participantes podían incorporarse a un estudio abierto de extensión (Estudio 3002).

En relación con el régimen de dosificación, los sujetos asignados al brazo de garadacimab recibieron una dosis de carga de 400 mg por vía subcutánea (2 inyecciones de 200 mg). Las administraciones posteriores consistieron en dosis mensual de 200 mg de garadacimab por vía subcutánea. Los sujetos del brazo de placebo recibieron un volumen equivalente de placebo, también por vía subcutánea y con la misma frecuencia de administración.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Hombres y mujeres de 12 años o más.
- Diagnóstico de AEH con deficiencia de C1-inhibidor (C1-INH) clínicamente confirmado. Esto incluye:
  - Historial clínico documentado consistente con AEH (episodios de hinchazón subcutánea o de mucosas, no pruriginosa, sin urticaria acompañante).
  - Antígeno C1-INH y/o actividad funcional ≤ 50 % de lo normal documentado en el historial médico del sujeto.
  - Concentración de antígeno C4 por debajo del límite inferior del rango de referencia documentado en el historial médico del sujeto.
- Haber experimentado ≥ 3 ataques de AEH durante los 3 meses previos al cribado (o durante más de 3 meses consecutivos antes de iniciar cualquier terapia profiláctica previa al periodo de cribado).

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Diagnóstico concomitante de otra forma de angioedema, como angioedema idiopático o adquirido, angioedema recurrente asociado a urticaria, o AEH tipo 3.
- Cualquier cirugía o procedimiento mayor planificado durante el estudio clínico.
- Para sujetos adultos: uso de productos C1-INH, andrógenos, antifibrinolíticos u otros medicamentos de moléculas pequeñas para la profilaxis rutinaria contra los ataques de AEH en las 2 semanas previas al período de preinclusión.
- Para sujetos adolescentes de 12 a 17 años, inclusive: uso de terapia profiláctica a largo plazo para AEH antes del cribado.
- Uso de anticuerpos monoclonales como lanadelumab en los 3 meses previos al período de preinclusión.
- Uso de medicamentos que contengan estrógenos con absorción sistémica (por ejemplo, anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal), o inhibidores de la ECA en las 4 semanas previas al período de preinclusión, o estar recibiendo una terapia no permitida durante el estudio

Se permitió el uso de tratamientos a demanda para las crisis de AEH en cualquier momento del estudio, incluyendo C1-INH (derivado plasmático o recombinante), icatibant y ecallantide. También se permitió el uso de medicación preventiva (p. ej., C1-INH intravenoso) antes de procedimientos quirúrgicos.

Las variables de eficacia del estudio pivotal VANGUARD fueron las siguientes:

- La variable principal de eficacia: número de ataques de AEH normalizado por tiempo confirmados por el investigador (número de ataques de AEH por mes) durante el período de tratamiento de 6 meses (del día 1 al día 182).
- Las variables secundarias clave (en orden jerárquico):
  - Reducción porcentual en la tasa de ataques mensuales en comparación con el placebo (día 1 a 182).
  - Número de sujetos libres de ataques hasta el día 91.

- Porcentaje de sujetos que calificaron la terapia como "buena" o mejor (es decir, "excelente") a través de la Evaluación Global de la Respuesta a la Terapia del Sujeto (SGART) en el día 182.

- Como variables secundarios de eficacia:
  - Reducción en la tasa de ataques durante el período de tratamiento en comparación con el período de preinclusión.
  - Número de ataques de AEH normalizado por el tiempo que requirieron tratamiento a demanda.
  - Número de ataques de AEH moderados y/o graves normalizado por el tiempo.
  - Número de ataques de AEH normalizado por el tiempo en varios momentos (los primeros 3 meses y los segundos 3 meses) durante el período de tratamiento.
  - Evaluación global SGART.

En cuanto a las características demográficas y clínicas de la población del estudio VANGUARD: la edad media (DE) de los participantes fue de 41,2 (15,92) años. Se incluyeron seis adolescentes (entre 12 y 17 años, ambos inclusive): cuatro en el brazo de garadacimab y dos en el brazo de placebo. El 59,4 % de la población eran mujeres y la raza predominante fue la caucásica (85,9 %).

Todos los participantes presentaban un diagnóstico bioquímicamente confirmado de AEH con deficiencia de inhibidor de C1 (C1-INH) previo a la aleatorización. El 87,5 % de los sujetos presentaban AEH tipo I y el 12,5 %, AEH tipo II.

Antecedentes de ataques de AEH: durante el período de preinclusión, el número medio (DE) y la mediana de ataques de AEH normalizados por tiempo (por mes) fueron de 3,07 (2,047) y 2,61 en el brazo de garadacimab, y de 2,52 (0,944) y 2,23 en el brazo de placebo, respectivamente. Las localizaciones anatómicas más frecuentes de los ataques fueron: extremidades (78,1 %), abdomen (75,0 %) y cabeza/cara/labios/cuello (32,8 %). Un alto porcentaje de participantes presentaba antecedentes de ataques laríngeos: 68 % en el brazo placebo frente a 53,8 % en el brazo garadacimab.

Tratamiento profiláctico previo: una proporción minoritaria de los participantes había recibido profilaxis para AEH en los 3 meses previos al cribado: 35 % en el brazo de garadacimab y 28 % en el brazo de placebo.

Las características basales fueron, en general, equilibradas entre los brazos de tratamiento.

Se aleatorizaron 65 participantes, 39 asignados al grupo de garadacimab (200 mg una vez al mes) y 26 al grupo placebo (una vez al mes). Durante el período de preinclusión, fase previa al tratamiento activo, 11 sujetos fueron excluidos por diversas razones, entre ellas el no cumplir los criterios de finalización del período (n = 7), aparición de eventos adversos (n = 1), pérdida de seguimiento (n = 1), retirada del consentimiento (n = 1) u otras causas (n = 1).

En cuanto a la administración de la intervención, los 39 sujetos asignados al brazo de garadacimab recibieron el tratamiento según lo previsto. En el brazo placebo, 25 de los 26 sujetos aleatorizados recibieron la intervención, ya que uno de ellos retiró su consentimiento antes de la primera dosis y no llegó a recibir el fármaco en investigación. Durante el transcurso del estudio, ningún participante del grupo garadacimab interrumpió el tratamiento, mientras que en el grupo placebo tres sujetos lo descontinuaron: dos por decisión propia y uno debido a falta de eficacia.

Para los análisis del estudio, se incluyeron los 39 sujetos del grupo de garadacimab y 25 del grupo placebo, excluyéndose un paciente de este último por haber retirado el consentimiento antes de recibir la primera dosis. En total, 63 de los 65 participantes aleatorizados (39 en el grupo de garadacimab y 24 en el grupo placebo) fueron considerados evaluables para el análisis de eficacia principal.

Los resultados de la variable principal y secundarias clave se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 1. Resultados del estudio VANGUARD de las principales medidas de eficacia primarias y secundarias (población ITT).

Resultados estudio VANGUARD		
	Garadacimab 200 mg (N=39)	**Placebo (N=25)**
Variable principal		
Número total de ataques de AEH desde el día 1 hasta el 182	63	264
Número de ataques de AEH desde el día 1 al 182 normalizado en el tiempo		
Media (IC del 95 %)	0,27 (0,05; 0,49)	2,01 (1,44; 2,57)
Valor p *	<0,001	
Media MC ajustada [b] (IC del 95 %)	0,22 (0,11; 0,47)	2,07 (1,49; 2,87)
Variables secundarias		
Reducción porcentual del número normalizado en el tiempo de ataques de AEH en relación con placebo [c]		
Media (IC del 95 %)	86,51 (57,84; 95,68)	
Valor p *	<0,001	
Porcentaje (número) de sujetos que estuvieron libres de ataques desde el día 1 hasta el final del mes 3	71,79 (28)	8,33 (2)
Porcentaje (número) de sujetos que estuvieron libres de ataques desde el mes 3 al mes 6	27 (69%)	2 (9%)
Valor p *	<0,001	
Porcentaje (número) de sujetos con respuesta buena o excelente a SGART el día 182	82 (31)	33 (8)
Valor p *	<0,001	

AEH = angioedema hereditario; IDT = intención de tratar; N = número de pacientes en el conjunto de análisis IDT; MC = mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; SGART = Evaluación global de la respuesta al tratamiento por parte de los sujetos

a Un paciente tuvo un período de tratamiento de menos de 30 días y, por lo tanto, no se incluyó en el análisis

b Después de ajustar la tasa basal de ataques

c La reducción porcentual media para esta variable fue del 100

*Un procedimiento de prueba jerárquico controla el nivel alfa global del 5 % (bilateral)

En cuanto a la variable principal de eficacia, la tasa de ataques de AEH normalizada por tiempo (por mes) durante el tratamiento desde el día 1 hasta el día 182 (6 meses) fue estadísticamente significativamente más baja en los pacientes que recibieron garadacimab en comparación con el placebo. La media (DE) y la mediana de ataques por mes fueron de 0,27 (0,68) y 0,0 ataques en el brazo de garadacimab, respectivamente, frente a 2,01 (1,34) y 1,35 ataques en el brazo de placebo ($p < 0,001$, prueba de Wilcoxon a 2 colas).

Un análisis de sensibilidad utilizando un modelo de regresión de Poisson mostró una reducción del 89,211 % en la media de ataques de AEH en el brazo de garadacimab en comparación con el placebo (IC 95 %: -95,2315 a -75,5876)

Respecto a otras variables secundarias, se observó una reducción significativa en la tasa de ataques durante el período de tratamiento en comparación con el período de preinclusión, con una disminución media del 90,67 % en el brazo tratado con garadacimab, frente al 20,21 % observado en el grupo placebo. Asimismo, el número de ataques de AEH normalizado por tiempo y que requirieron tratamiento a demanda fue notablemente inferior en el grupo de garadacimab (media de 0,23 ataques/mes) en comparación con el de placebo (media de 1,86 ataques/mes). En cuanto a la calidad de vida, medida mediante el cuestionario AE-QoL, los participantes tratados con garadacimab experimentaron una mejora superior a la observada en aquellos que recibieron placebo. Por último, la curva de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el primer ataque de AEH tras el inicio del tratamiento (día 1) mostró una separación temprana entre ambos grupos, ya desde la primera semana, probablemente atribuible al efecto de la dosis de carga administrada con garadacimab.

Estudio de apoyo 3002

Es un estudio de fase 3b, multicéntrico y de brazo único, abierto y en curso, diseñado para evaluar la seguridad a largo plazo y la eficacia a largo plazo de garadacimab en la prevención de los ataques de AEH.

En los análisis intermedios (IA2 e IA3) y los datos más recientes disponibles, se observó que se inscribieron 161 sujetos con AEH (incluidos 10 adolescentes), superando ligeramente el objetivo inicial de 150 participantes. La mayoría de los sujetos eran mujeres (62,7 %), y pertenecían a razas blanca (83,9 %) o asiática (13,7 %). La edad media fue de 42,3 años (DE no especificado), con un rango entre 13 y 73 años; se incluyeron 10 adolescentes y 13 participantes mayores de 65 años. En cuanto al tipo de AEH, el 90,1 % de los pacientes presentaban AEH tipo 1, el 8,7 % tipo 2 y solo 2 sujetos fueron diagnosticados con AEH-FXII. Un total de 59 sujetos tenía antecedentes de profilaxis rutinaria durante los tres meses previos al cribado.

La mediana de duración de exposición a garadacimab fue de 1,15 años (rango: 0,3–1,8), y 119 participantes habían estado expuestos al fármaco durante al menos 12 meses en la fecha de corte del análisis IA2 (13 de febrero de 2023).

Respecto a los resultados de eficacia, la tasa de ataques normalizada por tiempo fue muy baja. Durante el período de tratamiento, la media fue de 0,16 ataques por mes (DE: 0,370), y la mediana fue de 0,00. Los datos actualizados al 15 de junio de 2024 mostraron una media de 0,14 ataques por mes (IC 95 %: 0,09–0,20) y una mediana de 0,00 (IC 95 %: 0,00–0,03). La reducción media en la tasa de ataques mensuales respecto al período de preinclusión fue del 94,67 % (DE: 11,983). De los 161 participantes, 158 fueron considerados respondedores (reducción ≥ 50 %), y el 86,3 % presentó una reducción ≥ 90 % desde el preinclusión.

En cuanto al control absoluto de la enfermedad, 96 de los 161 sujetos (59,6 %) no experimentaron ataques durante una mediana de exposición de 13,83 meses. En el corte de datos más reciente (15 de junio de 2024), el 50,3 % de los pacientes permanecieron libres de ataques durante todo el estudio (mediana de exposición de 30 meses). Entre los 21 sujetos que previamente habían recibido placebo en el VANGUARD y pasaron a recibir garadacimab en el Estudio 3002, 11 no presentaron ataques durante el tratamiento.

La media de ataques que requirieron tratamiento a demanda fue de 0,14 por mes (DE: 0,358), y la de ataques moderados o graves fue de 0,11 por mes (DE: 0,277) durante el tratamiento, frente a una media de 2,59 (DE: 2,112) en el período de

preinclusión. En la visita del mes 12, 110 de 118 sujetos calificaron su respuesta global al tratamiento (SGART) como "buena" o "excelente", y 92 de ellos como "excelente".

En subgrupos, los adolescentes incluidos en el análisis IA3 mostraron tasas de ataque similares a las de la población general, con una media de 0,08 (DE: 0,100) ataques por mes y una mediana de 0,05. De los 10 ataques observados en este grupo, 9 (90 %) requirieron tratamiento a demanda. La reducción media en la tasa de ataques fue del 91,49 % (DE: 11,947). Por otro lado, los dos pacientes con AEH-FXII que transitaron del VANGUARD al Estudio 3002 no experimentaron ataques durante los 18 meses de seguimiento, manteniendo su respuesta incluso tras una reducción de la dosis.

Seguridad (3)

Los datos de seguridad de garadacimab se basan principalmente en el análisis de seguridad agrupado de los estudios clínicos: el estudio pivotal de fase 3, doble ciego, estudio VANGUARD, el estudio abierto de fase 3b, estudio 3002 (AI 2 para todos los sujetos y AI 3 para adolescentes), y el estudio de fase 2, estudio 2001. El Estudio VANGUARD proporcionó datos comparativos, mientras que el Estudio 3002 ofrece datos de seguridad a largo plazo.

Un total de 373 sujetos estuvieron expuestos a garadacimab en el programa de desarrollo clínico general. De estos, 172 sujetos fueron tratados con garadacimab en los estudios de fase 2 y 3; y 166 participantes recibieron la dosis prevista de 200 mg de garadacimab una vez al mes.

De los 172 sujetos que recibieron cualquier dosis de garadacimab (≥ 75 mg cada 4 semanas), el 95,3 % tuvieron al menos 6 meses de exposición y el 83,1 % tuvieron al menos 12 meses de exposición.

De los 166 sujetos que recibieron al menos una dosis de 200 mg de garadacimab, la mayoría tuvieron una exposición acumulada de ≥ 6 meses (160 sujetos, 96,4 %) y la mayoría tuvieron una exposición acumulada de ≥ 12 meses (142 sujetos, 85,5 %).

Para el estudio 3002 en curso (IA2 y IA3), el 73,9 % de la población total del estudio y el 80,0 % de los adolescentes tuvieron ≥ 12 meses de exposición a garadacimab.

Respecto a los eventos adversos (EA) más frecuentes y su incidencia (datos agrupados): los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) se reportaron con una tasa más alta en el grupo de garadacimab 200 mg (86,1 % de los sujetos) en comparación con el grupo de placebo (63,6 % de los sujetos). Al analizar los TEAEs por exposición, la tasa fue menor para los sujetos tratados con garadacimab (2877 eventos/sujeto-año de exposición) en comparación con los que recibieron placebo (4843 eventos/sujeto-año de exposición).

El 17,5 % de los sujetos experimentaron TEAEs relacionados durante el tratamiento con 200 mg de garadacimab, frente al 15,2 % en el grupo de placebo. La mayoría de los TEAEs fueron leves (69,3 %) o moderados (57,2 %). Los TEAEs graves se reportaron en 13 sujetos (7,8 %) que experimentaron 20 eventos durante el tratamiento con 200 mg de garadacimab (ninguno en el grupo de placebo).

EA más Comunes por Clase de Órgano y Sistema (SOC) (≥ 20 % de los sujetos tratados con 200 mg de garadacimab):

- Infecciones e Infestaciones: 62,7 % (frente a 30,3 % en placebo). Las más comunes fueron:
  - COVID-19: 35,5 %.
  - Nasofaringitis: 18,1 %.
  - Infecciones del tracto respiratorio superior: 10,2 %.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: 25,9 % (frente a 33,3 % en placebo).
- Trastornos del sistema nervioso: 15,7 % (frente a 15,2 % en placebo).

Los EA más Comunes por Término Preferente (PT) (≥ 2 sujetos en general) fueron:

- Reacciones en el Lugar de Inyección: 11,4 % de los sujetos. Estas incluyeron:
  - Eritema en el lugar de la inyección (7,8 %).
  - Prurito en el lugar de la inyección (3,6 %).
  - Hematomas en el lugar de la inyección (1,2 %).
  - Urticaria en el lugar de la inyección (1,2 %).
- Dolor de cabeza (3 %).
- Dolor abdominal (1,2 %)

Se notificaron eventos adversos graves (SAEs) en 5 sujetos (3 %) en el grupo de garadacimab 200 mg y en ningún sujeto en el grupo de placebo. Todos los SAEs fueron juzgados como no relacionados con el fármaco del estudio. Los SAEs más comunes incluyeron ataques de AEH y COVID-19.

El perfil de seguridad en adolescentes (12 a ≤ 17 años) fue comparable al de los adultos. No hubo muertes, SAEs, EA de especial interés ni TEAEs que llevaran a la interrupción del tratamiento en adolescentes.

Los datos en sujetos ancianos (≥ 65 años) son limitados, pero no se observaron problemas de seguridad en esta población que recibiera garadacimab.

Discusión

De acuerdo con las guías internacionales para el abordaje del AEH, desarrolladas por la World Allergy Organization (WAO) y la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), el objetivo terapéutico prioritario es alcanzar un control óptimo de la enfermedad, definido como la ausencia de crisis y la recuperación de una calidad de vida equiparable a la de la población general. En este marco, la profilaxis a largo plazo orientada a la prevención de episodios recurrentes se considera una intervención esencial para la consecución de dicho objetivo (16).

Los pacientes con AEH presentan crisis caracterizadas por episodios de edema grave que pueden comprometer distintas localizaciones anatómicas, incluyendo la región orofaríngea, las vísceras abdominales, las extremidades y, de forma especialmente crítica, la laringe. Las manifestaciones laríngeas representan una urgencia médica, dado su potencial desenlace fatal por obstrucción de la vía aérea.

La elucidación de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al AEH con déficit de C1 inhibidor (AEH-C1-INH) ha permitido el desarrollo y la aprobación de diversas opciones terapéuticas dirigidas al tratamiento agudo y la profilaxis de las crisis. Estas terapias se agrupan en tres cuatro categorías principales: 1) concentrados de C1-INH, 2) inhibidores de la calicreína plasmática, 3) inhibidor del factor FXIIa, y 4) antagonistas del receptor B2 de bradicinina, Actualmente, entre las alternativas eficaces para la profilaxis a largo plazo se incluyen los inhibidores de C1 esterasa y los inhibidores de la calicreína plasmática. Las guías de práctica clínica y las recomendaciones de expertos coinciden en que estas estrategias se emplean habitualmente de manera intercambiable en la práctica asistencial (16, 21, 22). No obstante, a pesar del uso continuado de estas intervenciones profilácticas, un subgrupo de pacientes sigue experimentando crisis recurrentes de carácter grave.

En el estudio pivotal VANGUARD, un estudio de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se investigó la eficacia y seguridad de garadacimab en la prevención de ataques de AEH en pacientes adolescentes (de 12 a 17 años, ambos inclusive) y adultos con AEH tipo 1 o tipo 2. Se observó que garadacimab reduce la tasa de crisis de angioedema comparado con placebo durante un periodo de 6 meses, la media de ataques de AEH normalizada durante el periodo de estudio fue de 0,27 ataques (IC 95 %: 0,05 a 0,49) en el grupo garadacimab, frente a 2,01 ataques (IC 95 %:

1,44 a 2,57) en el grupo placebo. La diferencia fue estadísticamente significativa (p < 0,001). Ajustando por la tasa basal de ataques, media de ataques de AEH normalizada y ajustado por mínimos cuadrados durante el periodo de estudio fue de 0,22 ataques (IC 95 %: 0,11 a 0,47) en el grupo garadacimab, frente a 2,07 ataques (IC 95 %: 1,49 a 2,87) en el grupo placebo (p < 0,001).

Las variables secundarias jerarquizadas mostraron una mejoría significativa con garadacimab 200 mg frente a placebo. Se observó una reducción media del 86,5 % en el número de ataques (p < 0,001), un 71,8 % de pacientes libres de ataques en los tres primeros meses (frente a 8,3 % con placebo; p < 0,001) y un 82 % de respuestas buenas o excelentes en la escala SGART al día 182 (frente a 33 %; p < 0,001), lo que evidencia un beneficio clínico sostenido y percibido por los pacientes.

Estos resultados se mantuvieron y mejoraron a largo plazo, como se demuestra en los análisis intermedios del estudio 3002, en el que se observa que la tasa de ataques mensual fue muy baja, con una media de 0,16 ataques por mes (DE: 0,370) y una mediana de 0,00. En el corte de datos más reciente (15 de junio de 2024), estos valores se mantuvieron bajos, con una media de 0,14 ataques por mes (IC 95 %: 0,09–0,20) y una mediana de 0,00 (IC 95 %: 0,00–0,03). La reducción media en la tasa de ataques mensuales respecto al período de preinclusión fue del 94,7 % (DE: 12,0). De los 161 participantes, 158 (98,1 %) fueron considerados respondedores (reducción ≥ 50 %) y el 86,3 % presentó una reducción igual o superior al 90 %. En cuanto al control absoluto de la enfermedad, el 59,6 % de los pacientes (96/161) no experimentaron ataques durante una mediana de exposición de 13,8 meses, y en el corte más reciente, el 50,3 % permanecieron libres de ataques durante todo el estudio (mediana de exposición de 30 meses). Por último, entre los 21 pacientes que previamente habían recibido placebo y pasaron a tratamiento con garadacimab, 11 no presentaron ataques durante el periodo de tratamiento.

La muestra de pacientes es limitada, no obstante, se considera aceptable dado que el AEH es una enfermedad rara; además, el tamaño final fue superior al propuesto en el asesoramiento científico de la EMA. La duración de 6 meses del tratamiento controlado con placebo fue la recomendada en dicho asesoramiento.

Por otro lado, dado que existen otras alternativas autorizadas en la Unión Europea para la profilaxis de rutina, idealmente habría sido preferible utilizar alguna de ellas como comparador en lugar de placebo.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio VANGUARD presentaban AEH tipo 1 con déficit de C1-INH; sin embargo, un 12,5 % (8/64) eran pacientes con AEH tipo 2, distribuidos de forma equilibrada entre los grupos, lo que refleja adecuadamente la proporción de ambos tipos en la población general. A solicitud del CHMP, se presentó un análisis en forest plot para los subgrupos más relevantes del estudio pivotal, incluyendo el tipo de AEH. Los resultados en los distintos subgrupos no difirieron sustancialmente de los globales, salvo en los adolescentes: aunque los resultados en los adolescentes tratados con garadacimab fueron similares a los observados en adultos, dos pacientes adolescentes del grupo placebo obtuvieron mejores resultados que los adultos del mismo brazo.

Respecto al perfil de seguridad, garadacimab fue administrado a 373 sujetos en el programa clínico, de los cuales la mayoría tuvo una exposición de al menos 6 y 12 meses. Aunque el tamaño muestral es limitado, se considera adecuado dada la rareza y gravedad del AEH. Se esperan más datos de seguridad a largo plazo del Estudio OLE 3002, así como un PASS no intervencionista para permitir la caracterización de la seguridad a largo plazo de garadacimab.

En cuanto a los EA, la incidencia total de TEAE fue mayor con garadacimab 200 mg (86,1 %) que con placebo (63,6 %), aunque la tasa ajustada por exposición fue menor con garadacimab. La mayoría de los EA fueron leves o moderados y se produjeron dentro de las 24 horas posteriores a la administración. Se registraron TEAE graves en el 7,8 % de los tratados con garadacimab y ninguno en el grupo placebo.

Solo el 17,5 % de los sujetos tratados con 200 mg de garadacimab presentaron TEAEs relacionados con el fármaco (frente al 15,2 % con placebo). Las reacciones más frecuentes fueron en el lugar de inyección (eritema, prurito, hematomas). También se notificaron cefalea y dolor abdominal como posibles reacciones adversas incluidas en la ficha técnica.

El perfil de seguridad de garadacimab se considera adecuadamente caracterizado y favorable en relación con su beneficio clínico, aunque se reconoce la necesidad de seguir recopilando datos a largo plazo, especialmente en adolescentes y mayores de 65 años, a través de estudios de seguimiento.

Actualmente, existen diversas alternativas terapéuticas para la prevención de los ataques de AEH. A continuación, se resumen los principales datos de eficacia disponibles para cada una de ellas:

Cinryze (inhibidor de la esterasa C1) también cuenta con autorización para la prevención rutinaria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 6 años de edad y en adelante) con crisis recurrentes y severas de AEH, que presentan intolerancia a los tratamientos preventivos orales o que no están adecuadamente protegidos por dichos tratamientos, o pacientes que no son adecuadamente controlados con el tratamiento agudo repetido. Los datos respecto a su eficacia y seguridad provienen del estudio aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (LEVP 2005-1/B), junto con los resultados de un estudio abierto (LEVP 2006-4) y dos estudios clínicos pediátricos (0624-203 y 0624-301) (10).

El estudio LEVP 2005-1/B fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de diseño cruzado, en el que 22 sujetos fueron evaluables para la eficacia, al haber sido aleatorizados y tratados en ambos periodos del estudio. Los resultados demostraron que la profilaxis con Cinryze redujo a más de la mitad el número de crisis de angioedema hereditario (AEH) en comparación con el placebo (media de 6,3 crisis con Cinryze frente a 12,8 con placebo; $p < 0,0001$) (10).

Además de reducir la frecuencia, las crisis fueron menos severas durante el tratamiento profiláctico con Cinryze, con una puntuación media de severidad de 1,3 frente a 1,9 con placebo (reducción del 32 %, $p = 0,0008$), y de menor duración (media de 2,1 días frente a 3,4 días; reducción del 38 %, $p = 0,0004$). También se observó una reducción significativa en el número total de días con edema (media de 10,1 días con Cinryze frente a 29,6 días con placebo; reducción del 66 %, $p < 0,0001$). Asimismo, se requirieron menos perfusiones abiertas de Cinryze para tratar las crisis durante el periodo de profilaxis activa, en comparación con el periodo con placebo (media de 4,7 frente a 15,4 perfusiones; reducción del 70 %, $p < 0,0001$) (10).

En el estudio abierto LEVP 2006-4, 146 sujetos recibieron Cinryze como tratamiento profiláctico para el AEH durante periodos comprendidos entre 8 días y aproximadamente 32 meses (mediana de 8 meses). Antes de la inclusión, los participantes notificaban una mediana mensual de 3,0 crisis (rango: 0,08 – 28,0). Durante el tratamiento profiláctico con Cinryze, esta tasa se redujo a 0,21 crisis al mes (rango: 0 – 4,56), y el 86 % de los pacientes presentaron un promedio de ≤1 crisis mensual. Entre los sujetos que recibieron Cinryze durante al menos un año, la tasa mensual de crisis por paciente se mantuvo baja (media de 0,34 crisis al mes), en comparación con las tasas previas al inicio del tratamiento (10).

Respecto a la población pediátrica, el estudio LEVP 2006-4, 23 niños de entre 3 y 17 años presentaban antes de la inclusión una mediana mensual de 3,0 crisis de AEH (rango: 0,5–28,0). Durante el tratamiento profiláctico con Cinryze (1.000 U cada 3–7 días, excepto un niño de 3 años que recibió 500 U), la mediana mensual de crisis se redujo a 0,4 (rango: 0–3,4). El 87 % de los pacientes pediátricos experimentaron ≤1 crisis al mes, con resultados comparables a los observados en adultos.

En el estudio 0624-301, se incluyeron seis niños de entre 6 y 11 años, aleatorizados a dos secuencias de tratamiento (500/1.000 U o 1.000/500 U de Cinryze, dos veces por semana durante 12 semanas). Ambas pautas mostraron una reducción similar en la frecuencia de las crisis, así como mejoras en la gravedad, duración y necesidad de tratamiento agudo.

Otra alternativa es Berinert (inhibidor de la esterasa C1) subcutáneo, su eficacia se evaluó en un estudio fase 3, doble ciego, comparado con placebo, en pacientes con AEH tipo I o II, con 2 o más crisis en un periodo de 2 meses, dentro de los 3 meses previos al cribado. Con la dosis autorizada (60 UI/kg), el número de crisis de angioedema (variable principal)

se redujo de forma estadísticamente significativa en 3,5 crisis/mes (IC 95 % -4,2 a -2,8). Este medicamento se administra vía subcutánea cada 3-4 días. Berinert intravenoso, a pesar de no tener indicación en profilaxis a largo plazo, es ampliamente utilizado en práctica clínica (11, 15).

La eficacia del anticuerpo monoclonal subcutáneo lanadelumab se evaluó en un estudio de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 125 pacientes de ≥12 años con AEH sintomático tipo I o II, entre ellos 10 adolescentes. El 65 % de los participantes había experimentado previamente crisis laríngeas, y el 56 % había recibido tratamiento profiláctico a largo plazo. Durante el periodo previo a la inclusión, la tasa media de crisis fue de 3,7 al mes, y el 52 % de los pacientes presentaba ≥3 crisis mensuales (13).

Lanadelumab mostró una reducción relativa de la tasa de crisis del 73 % con la dosis de 300 mg cada 4 semanas, y del 87 % con la dosis de 300 mg cada 2 semanas, en comparación con el placebo. Asimismo, el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejoría clínicamente relevante en la puntuación total del cuestionario de calidad de vida AE-QoL fue del 63 % y 81 % en los grupos de 300 mg cada 4 y 2 semanas, respectivamente, frente al 37 % en el grupo placebo (13).

El acontecimiento adverso más frecuente fue la reacción en el lugar de inyección, observada en el 52,4 % de los pacientes. Lanadelumab actúa mediante el mismo mecanismo que berotralstat: inhibición de la calicreína plasmática (13).

Berotralstat, primer y único medicamento oral que inhibe la calicreína plasmática, comparte la misma indicación que garadacimab. En el estudio pivotal BCX7353-301, la dosis de 150 mg mostró una reducción estadística y clínicamente significativa de la frecuencia de crisis de AEH en comparación con el placebo durante 24 semanas en la población por intención de tratar, el criterio de valoración principal. La reducción porcentual de la tasa de crisis de AEH fue mayor con berotralstat 150 mg que con el placebo, con independencia de la tasa de crisis durante el periodo de preinclusión. El estudio incluyó a 40 pacientes en cada grupo de tratamiento. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con berotralstat presentaron una tasa media de 1,31 crisis cada 28 días, frente a 2,35 crisis en el grupo placebo. Esto supone una reducción porcentual del 44,2 % en comparación con el placebo, con un intervalo de confianza del 95 % que oscila entre el 23,0 % y el 59,5 %. La diferencia observada fue estadísticamente significativa, con un valor de $p < 0,001$. Estos datos indican que berotralstat 150 mg reduce de forma estadísticamente significativa la frecuencia de las crisis de AEH en comparación con el tratamiento con placebo (14). En la parte 2 del estudio, los participantes que formaban parte de alguno de los grupos de berotralstat 110 o 150 mg continuaron con esas mismas dosis, los que fueron aleatorizados al grupo placebo se realeatorizaron a las dosis de 110 o 150 mg de berotralstat. Las tasas de crisis mensuales medias (± error estándar de la media) al inicio y en la semana 48 fueron de 3,06 (± 0,25) y 1,06 (± 0,25) en el grupo que recibió 150 mg de berotralstat durante las 48 semanas y de 2,97 (± 0,21) y 1,35 (± 0,33) en el grupo que recibió berotralstat 110 mg durante las 48 semanas. Entre los pacientes que completaron 48 semanas de tratamiento, las tasas medias de crisis de AEH disminuyeron en un 67% y un 52% desde el inicio hasta la semana 48 en los grupos de 150 mg de berotralstat y 110 mg, respectivamente. La reducción de la tasa de crisis observada en la primera parte continuó disminuyendo en la segunda parte del estudio, especialmente en el grupo de 150 mg de berotralstat, demostrando una clara durabilidad de la respuesta al tratamiento. Entre los pacientes que fueron realeatorizados de placebo a berotralstat, la tasa media de crisis mensuales disminuyó y se mantuvo baja de forma constante (semana 48: 0,57 crisis /mes, 150 mg; 1,25 crisis/mes, 110 mg).

Se ha localizado un análisis de red (NMA) para la profilaxis a largo plazo de pacientes con AEH, los tratamientos comparados fueron: garadacimab (200 mg una vez al mes), lanadelumab (300 mg cada dos o cuatro semanas), inhibidor de C1 esterasa subcutáneo (C1-INH) (60 UI/kg dos veces por semana) y berotralstat (150 mg una vez al día).

Estas terapias activas se compararon entre sí y con el placebo. El objetivo de este análisis fue estimar la eficacia comparativa, la seguridad y el impacto en la calidad de vida de estos tratamientos para pacientes con AEH, dada la ausencia de evidencia comparativa directa (23).

Respecto al criterio de valoración principal, la tasa de crisis de AEH ajustada por tiempo, garadacimab fue el tratamiento con mayor probabilidad de ser el mejor: p-best 73% y SUCRA 94%; lanadelumab 300 Q2W quedó segundo (p-best 26%, SUCRA 83%). Sin embargo, estos resultados no son robustos y deben interpretarse con cautela. La red es escasa, los nodos están informados por un único estudio (todos controlados con placebo). Esto implica una alta incertidumbre en los resultados, y por ello la robustez sobre los p-best y SUCRA es reducida. Además, esta incertidumbre se acentúa por la elección de un modelo a priori del modelo fijo, si hubiera heterogeneidad real (biológica, poblacional, de diseño), el modelo fijo subestima incertidumbre y puede inflar p-best.

En conjunto, los resultados del análisis en red indican que garadacimab se posiciona como el tratamiento con mayor probabilidad de ser el más eficaz entre todos los comparadores evaluados en la mayoría de los criterios analizados. Lanadelumab Q2W y C1-INH subcutáneo se clasificaron de forma consistente como las siguientes mejores opciones terapéuticas en función del desenlace considerado (23).

Todas las redes de evidencia construidas en este NMA fueron escasas, y las conexiones entre los nodos de tratamiento generalmente se basaron en un solo estudio. Además, todos los estudios incluidos fueron controlados con placebo, en lugar de comparaciones directas, lo que simplificó aún más las estructuras de la red. Estas características de la red aumentan el potencial de estimaciones de efectos de tratamiento sesgadas, lo que limita la robustez del análisis (23).

Existe una comparación indirecta ajustada por emparejamiento (MAIC) que evalúa la eficacia relativa y el impacto en la calidad de vida de garadacimab frente a lanadelumab en el tratamiento profiláctico a largo plazo del AEH. El estudio utilizó datos de pacientes individuales de ensayos de garadacimab y datos a nivel de resumen de un ensayo de lanadelumab para comparar los resultados de los tratamientos, ya que no existen ensayos controlados aleatorizados directos que comparen estos dos fármacos. Los resultados sugieren que garadacimab ofrece un beneficio terapéutico mejorado en comparación con lanadelumab en varios puntos finales clínicos y de calidad de vida. No obstante, existen ciertas limitaciones. No fue posible un emparejamiento completo de las poblaciones de pacientes debido a las diferencias en los criterios de elegibilidad entre los ensayos (por ejemplo, edad, tasa de ataque basal), la duración del período de tratamiento y los programas de dosificación. Los MAICs solo pudieron tener en cuenta las características reportadas en las publicaciones del comparador, lo que significa que otras covariables importantes para las cuales no había datos disponibles (como el historial de ansiedad y depresión) no pudieron ajustarse. El número bajo de eventos en el resultado de "proporción de pacientes sin ataques" hizo que fuera inapropiado realizar un MAIC anclado para este resultado, por lo que se realizó un MAIC no anclado. Debido a estas limitaciones, la evidencia disponible no permite confirmar de manera concluyente una ventaja clínica de garadacimab sobre lanadelumab.

Conclusión

Garadacimab ha sido autorizado para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

En el estudio pivotal VANGUARD, garadacimab 200 mg una vez al mes demostró una eficacia superior al placebo en la reducción del número de ataques de angioedema normalizado en el tiempo desde el día 1 hasta el final del período de tratamiento de 6 meses. Ajustando por la tasa basal de ataques, media de ataques de AEH normalizada y ajustado por mínimos cuadrados durante el periodo de estudio fue de 0,22 ataques (IC 95 %: 0,11 a 0,47) en el grupo garadacimab, frente a 2,07 ataques (IC 95 %: 1,49 a 2,87) en el grupo placebo ($p < 0,001$).

Respecto a la eficacia a largo plazo, estos resultados se mantuvieron y mejoraron a largo plazo, como se demuestra en los análisis intermedios del estudio 3002, en el que se observa que la tasa de ataques mensual fue muy baja, con una media de 0,16 ataques por mes (DE: 0,370) y una mediana de 0,00. Este estudio abierto a largo plazo no ha finalizado aún.

A pesar de las limitaciones de la base de datos de seguridad, los datos disponibles son, en términos generales, aceptables. Sin embargo, se requiere una caracterización más detallada del perfil de seguridad, particularmente en la población adolescente.

No hay comparaciones directas entre las opciones disponibles. Existe un NMA y un MAIC, pero con alta incertidumbre en sus resultados y falta de robustez.

Garadacimab se considera una opción terapéutica al mismo nivel que otras actualmente disponibles (lanadelumab, los inhibidores de la C1 esterasa y berotralstat) para la profilaxis a largo plazo del angioedema hereditario.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Asociación Española de Angioedema Familiar (AEDAF) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Andembry® (garadacimab)	Takhzyro® (lanadelumab)	Cinryze® (inhibidor de la C1 esterasa)	Berinert® (inhibidor de la C1 esterasa)	Orladeyo® (berotralstat)
Presentación	Solución inyectable en jeringa precargada y pluma precargada	Solución inyectable en jeringa precargada.	500 UI polvo y disolvente para solución inyectable	2.000 UI por vial de inyección y 3.000 UI por vial de inyección	Cápsulas duras
Posología	Dos inyecciones de 200 mg el primer día de tratamiento, seguida de una dosis mensual de 200 mg	La dosis de inicio recomendada es de 300 mg de lanadelumab cada 2 semanas. En pacientes estables y sin crisis bajo tratamiento, se puede considerar reducir la dosis a 300 mg de lanadelumab cada 4 semanas, especialmente en aquellos con un peso bajo. En pacientes con un peso corporal inferior a 40 kg, también se puede considerar una dosis de inicio de 150 mg de lanadelumab cada 2 semanas. En pacientes estables y sin crisis bajo tratamiento, se puede considerar reducir la dosis a 150 mg de lanadelumab cada 4 semanas. Vía subcutánea.	La dosis de inicio recomendada para la prevención rutinaria de las crisis de angioedema es de 1.000 UI cada 3 o 4 días; puede ser necesario ajustar el intervalo de administración conforme a la respuesta del paciente. La necesidad continuada de tratamiento profiláctico debe revisarse periódicamente. Vía intravenosa.	60 UI/kg peso corporal dos veces por semana (cada 3-4 días). Vía subcutánea.	150 mg/ día, vía oral.

Indicación aprobada en FT o no	Prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad	Prevención rutinaria de las crisis recurrentes de AEH en pacientes a partir de los 2 años de edad. 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.	Tratamiento y prevención preoperatoria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (≥ 2 años) con AEH. Prevención rutinaria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 6 años de edad y en adelante) con crisis recurrentes y graves de AEH, que presentan intolerancia a los tratamientos preventivos orales o que no están adecuadamente protegidos por dichos tratamientos, o pacientes que no son adecuadamente controlados con el tratamiento agudo repetido.	Prevención de los ataques recurrentes de AEH en pacientes adolescentes y adultos con deficiencia del C1-INH.	Prevención rutinaria de las crisis recurrentes de AEH en pacientes adultos y adolescentes ≥ 12 años.
Efectos adversos	- Reacciones en el lugar de inyección - Cefalea. - Dolor abdominal.	- Reacciones en el lugar de inyección - Hipersensibilidad. - Mareos. - Mialgia. - Erupción maculopapular. - Aumento ALT y AST.	- Cefalea. - Náuseas. - Hipersensibilidad. - Mareos. - Vómitos. - Exantema, eritema y prurito.	- Nasofaringitis. - Reacciones en el sitio de inyección. - Hipersensibilidad, prurito, erupción y urticaria. - Mareo.	- Dolor abdominal, diarrea. - Cefalea. - Vómitos, reflujo, flatulencia. - Exantema. - Aumento ALT y AST. - Hipersensibilidad.
Utilización de recursos	Se puede autoadministrar o ser administrado por un cuidador después de que haya sido suficientemente entrenado en la técnica de inyección SC por un profesional sanitario.	Se puede autoadministrar o ser administrado por un cuidador después de que haya sido suficientemente entrenado en la técnica de inyección SC por un profesional sanitario.	Podrá auto-administrarse el medicamento mediante inyección intravenosa. El paciente o su cuidador/a deben formarse, tanto como sea necesario, sobre el modo de administración.	Auto-administración mediante inyección subcutánea. El paciente o su cuidador/a deben formarse, tanto como sea necesario, sobre el modo de administración.	
Conveniencia	Administración mensual, vía subcutánea.	Administración cada 2-4 semanas, vía subcutánea.	Administración, vía intravenosa.	Administración cada 3-4 días, vía subcutánea.	Administración diaria, vía oral.

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. European Medicines Agency. Orladeyo® Orphan designation withdrawal assessment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/orladeyo-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en-0.pdf. [Julio 2025]
3. EMA Andembry ® Assessment report Procedure No. EMEA/H/C/006116/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/andembry-epar-public-assessment-report_en.pdf [Julio 2025]
4. Mendoza-Alvarez A, Marcelino-Rodriguez I, Almeida-Quintana L, Martin-Fernandez E, Martinez-Beltran D, Almeida-Sanchez Z, et al. First Census of Patients with Hereditary Angioedema in the Canary Islands. J Clin Med. 2021 Oct 14;10(20):4711. [Septiembre 2025]
5. Davis AE III, Lu F, Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. Thromb Haemost. 2010; 104:886–893.
6. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. Immunol Allergy Clin North Am. 2017; 37:513–525.
7. 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.
8. Teresa Caballero Molina T, Maria Pedrosa Delgado M, Carmen Gomez Traseira C. Angioedema hereditario. Med Clin (Barc). 2015;145(8):356–365.
9. Ficha técnica Firazyr®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08461001/FT_08461001.html . [Julio 2025]
10. Ficha técnica Cynrize®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11688001/FT_11688001.html . [Julio 2025]
11. Ficha técnica Berinert®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82884/FT_82884.html . [Julio 2025]
12. Ficha técnica Ruconest®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/110641002/FT_110641002.html . [Julio 2025]
13. Ficha técnica Takhzyro®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181340004/FT_1181340004.pdf . [Julio 2025]
14. Ficha técnica Orladeyo®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_es.pdf . [Julio 2025]
15. Ficha técnica Berinert®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79703/FT_79703.html.
16. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022.
17. Ficha técnica Andembry ®. Disaponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/andembry-epar-product-information_es.pdf [Julio 2025]
18. EMA Andembry ® Assessment report Procedure No. EMEA/H/C/006116/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/andembry-epar-public-assessment-report_en.pdf [Julio 2025]
19. Craig TJ, Reshef A, Li HH, Jacobs JS, Bernstein JA, Farkas H, *et al.* Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Apr 1;401(10382):1079-1090.
20. A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04656418 [Julio 2025]
21. Craig T, Shapiro R, Vegh A, Baker JW, Bernstein JA, Busse P, et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. Allergy Rhinol (Providence). 2017;8(1):13-19.
22. Cicardi M, 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.
23. Walsh S, Bartlett M, Salvo-Halloran EM, Sears J, Li Y, Kelly M, et al. Network Meta-Analysis of Pharmacological Therapies for Long-Term Prophylactic Treatment of Patients with Hereditary Angioedema. Drugs R D. 2025 Jun;25(2):161-178.

24. Walsh S, Haltner A, Bartlett M, Sears J, Li Y, Kelly M, et al. Matching-adjusted indirect comparison between garadacimab and lanadelumab for the long-term prophylactic treatment of patients with hereditary angioedema. J Comp Eff Res. 2025 Aug;14(8):e240237.