INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-457/V1/29052026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de donidalorsén (Dawnzera®) para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad

Fecha de publicación: 29 de mayo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción 1
2.- Datos sobre la autorización 3
3.- Discusión (4, 17) 3
4.- Conclusión 15
5.- Grupo de expertos 16
6.- Referencias 17

1.- 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 (2,3,4), y en España se estima en 1,09-1,9 casos/100.000 habitantes (5). 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 (2,3,4).

La inflamación en los pacientes con AEH parece estar causada por un desequilibro 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 (6,7). 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 Factor XII 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 (8,9). 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) de administración intravenosa (Cinryze® y Berinert®), y conestat alfa (Ruconest®, C1-INH recombinante humano de administración intravenosa). Estos medicamentos presentan unas tasas de respuesta que oscilan entre el 65 % y 80 % (10-13).

2. Profilaxis a corto plazo frente a situaciones que pueden precipitar una crisis. Para esta situación concreta se emplean preferentemente pdC1-INH intravenoso. 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-C1INH 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 Europa tienen esta indicación autorizada los pdC1-INH Cinryze® (de administración intravenosa) (11), Berinert® (de administración subcutánea) (12), el anticuerpo monoclonal recombinante lanadelumab (14) que inhibe la calicreína plasmática (de administración subcutánea cada 2-4 semanas), berotralstat (el único medicamento de administración oral) (15) y garadacimab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG4/lambda que se une al dominio catalítico del factor XII activado (FXIIa y β FXIIa) e inhibe su actividad catalítica (de administración mensual subcutánea) (16). El pdC1-INH Berinert®, intravenoso, a pesar de no tener esta indicación en ficha técnica (17), es utilizado en práctica clínica. Recientemente se ha incorporado al arsenal farmacológico donidalorsén (objeto de este informe de posicionamiento terapéutico), un oligonucleótido antisentido (ASO) modificado con 2'-O-metoxietil

conjugado a un grupo triantenario de N-acetilgalactosamina (GalNAc3) que provoca la degradación del ARNm de la precalicreína (PKK) mediada por ribonucleasa H1 (RNasa H1) mediante la unión selectiva al ARNm de PKK, lo que resulta en una reducción de la producción de la proteína PKK. PKK es una proenzima de la calicreína plasmática, que provoca la liberación de bradicinina, un potente vasodilatador que causa inflamación e hinchazón en el AEH (17).

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 del 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 (18).

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 (9).

2.- Datos sobre la autorización

- En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 19/01/2026 ha adoptado una Decisión para la autorización de donidalorsén en la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento Dawnzera, publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (4, 17).
- Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad

3.- Discusión (4, 17)

Los datos de eficacia y seguridad de donidalorsén para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad, provienen principalmente del estudio pivotal ISIS 721744-CS5, denominado OASIS-HAE, es un ensayo clínico de fase 3, global, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y con enmascaramiento doble ciego, controlado con placebo. El diseño del estudio comprende tres periodos diferenciados: un periodo de selección y observación basal (run-in) de hasta 8 semanas para establecer la tasa de crisis del paciente, un periodo de tratamiento activo de 24 semanas y un periodo de seguimiento post-tratamiento de hasta 13 semanas (19, 20).

La población del estudio consistió en 91 pacientes (90 tratados) asignados de manera aleatoria en una proporción 2:1 a dos cohortes principales: la Cohorte A, donde los sujetos recibieron donidalorsén 80 mg o placebo cada 4 semanas (C4S), y la Cohorte B, con administración de donidalorsén 80 mg o placebo cada 8 semanas (C8S). Dentro de cada cohorte, la aleatorización interna entre donidalorsén y placebo se realizó en una proporción 3:1 (donidalorsén: placebo). Para el análisis de eficacia y seguridad, los pacientes asignados a placebo en ambas cohortes se integraron en un único grupo de control agrupado (pooled placebo). La aleatorización no fue estratificada. Se permitió el uso de medicación de rescate a demanda para crisis agudas, pero se restringió el uso de otras terapias profilácticas crónicas, a excepción de dosis estables de andrógenos o ácido tranexámico.

La variable principal de eficacia fue la tasa de crisis de AEH confirmadas por investigador, normalizada en el tiempo (C4S) evaluada desde la semana 1 hasta la semana 25. Esta variable cuantifica el número de episodios de angioedema validados clínicamente, ajustados proporcionalmente a periodos de 28 días. Se considera crisis la presencia de síntomas en cualquier localización anatómica que requieran intervención o notificación por parte del paciente y diagnóstico por el investigador. Este parámetro constituye el estándar clínico para la evaluación de la eficacia de la profilaxis a largo plazo en el AEH.

Entre la semana 1 y la semana 25, la tasa media de crisis mensuales de AEH, confirmadas por el investigador, fue de 0,44 (IC95 %: 0,27–0,73) en el grupo tratado con donidalorsénC4S, en comparación con 2,26 (IC95 %: 1,66;3,09) en el grupo placebo. El tratamiento con donidalorsén C4S resultó en una reducción relativa del 81 % (IC95 %: −89 %; −65 %), con diferencias estadísticamente significativas (p < 0,001).

En el análisis de la cohorte tratada con donidalorsén 80 mg administrado cada 8 semanas (C8S), la tasa media de crisis mensuales confirmadas por el investigador fue de 1,02 (IC95 %: 0,65; 1,59), lo que representa una reducción del 55 % (IC95 %: −74 %; −22 %), también estadísticamente significativa (p = 0,004), en comparación con el grupo placebo agrupado durante un periodo de observación de 24 semanas.

Los análisis de sensibilidad realizados en el estudio pivotal OASIS-HAE confirman la solidez de los resultados observados en la variable principal de eficacia, demostrando que la eficacia de donidalorsén es independiente de las asunciones estadísticas aplicadas o de las desviaciones menores del protocolo.

Los resultados de las variables secundarias son consistentes con estos hallazgos. Entre las semanas 5 y 25, la tasa de crisis se mantuvo baja en el grupo de administración C4S (0,30; IC95 %: 0,15–0,58) y moderadamente reducida en el grupo C8S (0,90; IC95 %: 0,53–1,52), en comparación con el grupo placebo (2,25; IC95 %: 1,59–3,18). Esto corresponde a reducciones relativas del 87 % (IC95 %: −94 a −72; p<0,001) y del 60 % (IC95 %: −79 a −25; p=0,004), respectivamente. En términos de respuesta clínica, el 93 % de las personas tratadas C4S alcanzó una reducción igual o superior al 50 % en la tasa de crisis, frente al 83 % en la cohorte C8S y el 27 % en el grupo placebo; asimismo, el 82 % y el 65 % de las personas en las cohortes de 4 y 8 semanas, respectivamente, lograron reducciones iguales o superiores al 70 %, en comparación con el 18 % en el grupo placebo. Reducciones iguales o superiores al 90 % se observaron en el 62 % del grupo C4S, frente al 48 % y el 9 % en el grupo C8S y placebo, respectivamente.

El estado libre de crisis entre las semanas 5 y 25 se alcanzó en el 53 % de los pacientes tratados C4S, frente al 35 % en los pacientes tratados C8S y el 9 % en el grupo placebo, con diferencias estadísticamente significativas únicamente para el esquema de administración C4S.

Se observó una mejora clínicamente significativa en la puntuación total del cuestionario de calidad de vida AE-QoL (mejora de 24,8 puntos frente a 6,2 en placebo).

El programa de desarrollo clínico de donidalorsén se complementa con tres estudios para evaluar la consistencia del efecto y su mantenimiento a largo plazo.

El estudio ISIS 721744-CS7 (OASIS-PLUS) es un ensayo de fase 3, en curso, de carácter global, abierto y multicéntrico, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de donidalorsén en la profilaxis de las crisis de AEH en pacientes con AEH tipo 1 y tipo 2. El estudio incluye dos grupos de tratamiento diferenciados: por un lado, pacientes procedentes del estudio previo OASIS-HAE (denominados pacientes de extensión u open-label extension, OLE) y, por otro, pacientes sin exposición previa a donidalorsén que realizaron una transición desde otros tratamientos profilácticos para el AEH, como lanadelumab, berotralstat o inhibidores de la C1-esterasa (pacientes switch) (21, 22, 23).

El estudio se estructuró en cuatro periodos: un periodo inicial de cualificación para pacientes procedentes del estudio previo o de cribado para pacientes en cambio de tratamiento, un periodo de tratamiento común (semanas 1 a 53), un

periodo de tratamiento extendido (semanas 54 a 157) y un periodo de seguimiento tras la finalización del tratamiento de 13 semanas.

Tras la semana 53, las personas participantes podían continuar el tratamiento con donidalorsén durante un periodo adicional de hasta 104 semanas. Durante esta fase extendida, se permitió mantener la pauta de administración previa (C4S o C8S) o modificar la frecuencia de dosis en función de la evolución clínica, pudiendo cambiar entre ambas pautas en cualquier momento según criterio clínico.

Los pacientes procedentes del estudio previo (OASIS-HAE) que estaban en tratamiento con donidalorsén pudieron continuar sin interrupción en el estudio OASIS-PLUS. En el caso de los pacientes en cambio de tratamiento (switch), la elegibilidad se confirmó durante un periodo de cribado de hasta 70 días previo al inicio de donidalorsén. Estos pacientes debían estar en tratamiento profiláctico estable con lanadelumab, berotralstat o inhibidores de la C1-esterasa durante al menos 12 semanas antes del cribado y continuar con dicho tratamiento durante este periodo. Sin embargo, la pauta de administración previa de profilaxis a largo plazo, así como las razones del switch no se recogieron en este estudio.

El objetivo principal de este estudio, OASIS-PLUS, fue investigar más a fondo el perfil de seguridad del producto, como objetivos secundarios evaluar la eficacia a largo plazo y los efectos de donidalorsén sobre el número de ataques de AEH y su impacto en la calidad de vida (QoL).

Para los pacientes del estudio OASIS-HAE que continuaron en el estudio OASIS-PLUS, el cambio porcentual medio en la tasa de ataques de AEH confirmados por el investigador y normalizada por tiempo (por cada 4 semanas) durante la semana 1 a la semana 53 del estudio fue una reducción del 93,11 % (IC95 %: -95,87 %; -90,34 %) desde el valor basal.

En la cohorte de cambio desde profilaxis a largo plazo del estudio OASIS-PLUS (cohorte switch), los pacientes iniciaron el tratamiento con una carga de enfermedad heterogénea bajo sus terapias previas. Durante el periodo basal (10 semanas de cribado), la tasa de ataques de AEH fue de media (DE) 0,85 (±1,3) y mediana de 0,4 ataques/mes. Según la profilaxis previa, los pacientes procedentes de berotralstat presentaron mayor actividad basal (media 1,8 ±1,9; mediana 0,9), seguidos de lanadelumab (media 0,69 ±1,1; mediana 0) y C1INH (media 0,6 ±1,0; mediana 0,2). Tras 52 semanas de tratamiento, se observaron reducciones en la tasa de ataques medias en todos los subgrupos, con una disminución global más marcada en los pacientes previamente tratados con berotralstat (−83,1%), cuya tasa pasó de media (DE) 1,8 (±1,9) a 0,30 (±0,4) y mediana de 0,9 a 0,2 ataques/mes. En el grupo procedente de lanadelumab, la reducción fue del 63,9%, con una media (DE) que disminuyó de 0,69 (±1,1) a 0,25 (±0,4) y una mediana que aumentó de 0 a 0,1 ataques/mes. Por último, en los pacientes previamente tratados con C1INH, la reducción fue del 50,7%, con una tasa media (DE) que descendió de 0,6 (±1,0) a 0,31 (±0,4) y una mediana final de 0,1 ataques/mes tras un año de tratamiento.

El estudio ISIS 721744-CS2 (CS2) es un ensayo de fase 2a, ya finalizado, que funcionó como prueba de concepto para evaluar la inhibición de la precalicreína plasmática y su correlación clínica. El estudio se diseñó en dos partes desarrolladas de forma paralela bajo un protocolo maestro, con metodologías diferenciadas (24, 25). La parte A correspondió a un diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, mientras que la parte B se llevó a cabo en abierto. En la parte A se administró un modo fijo C4S y después un periodo flexible (cada 4 y 8 semanas). La asignación a cada parte se realizó en función del tipo de AEH: las personas con AEH tipo 1 o tipo 2 (C1-INH-AEH) fueron incluidas en la parte A, y aquellas con AEH con C1-INH normal (AEH-nC1-INH, referido como tipo 3) en la parte B. El calendario de visitas y los procedimientos fueron prácticamente idénticos en ambas partes (24, 25, 26).

En la parte A, se planificó la inclusión de aproximadamente 18 pacientes con AEH tipo 1 o 2, de los cuales 17 fueron aleatorizados para recibir inyecciones subcutáneas de 80 mg de donidalorsén o placebo (C4S) en una proporción 2:1. En la parte B, se previó la inclusión de aproximadamente 6 pacientes con AEH-nC1-INH, de los cuales 3 recibieron tratamiento en abierto con 80 mg de donidalorsén por vía subcutánea. Debido a la baja prevalencia del AEH-nC1-INH, el reclutamiento en la parte B finalizó de forma anticipada por dificultades en la inclusión de pacientes, sin que ello afectara al desarrollo ni a la finalización de la parte A.

La variable principal de eficacia de la parte A fue la tasa de crisis de AEH normalizada en el tiempo (por mes), evaluada desde la semana 1 hasta la semana 17. La tasa media mensual de crisis de AEH fue de 0,23 en el grupo tratado con donidalorsén, frente a 2,21 en el grupo placebo. Esta diferencia representa una reducción porcentual del 90 % (IC95 %: −76 %; −96 %), con significación estadística (p < 0,001).

En la parte B, correspondiente a pacientes con AEH con C1-INH normal (nC1-INH-HAE), se incluyeron 3 personas. En este grupo, la tasa media mensual de crisis fue de 4,23 (rango: 2,3 a 7,4) durante el periodo de run-in, reduciéndose a 1,52 (rango: 0 a 4,1) entre la semana 1 y la semana 17.

El estudio ISIS 721744-CS3 (CS3) (extensión de fase 2) constituye la continuación a largo plazo de los pacientes que participaron inicialmente en el estudio CS2. Se trata de un estudio de OLE en el que se incluyeron pacientes que completaron el periodo de tratamiento del estudio CS2 y optaron por continuar con la terapia. El diseño contempló un seguimiento prolongado de hasta 208 semanas (aproximadamente 4 años), con el objetivo de evaluar la seguridad acumulativa del tratamiento y la durabilidad de la respuesta clínica a largo plazo (24, 25, 26, 27).

Durante esta fase de extensión se permitió la exploración de regímenes de dosificación flexibles. En este contexto, aquellos pacientes que lograban un control estable de la enfermedad con la C4S podían pasar a un esquema de mantenimiento C8S. Esta estrategia proporcionó datos preliminares relevantes sobre la viabilidad y el potencial de ampliación del intervalo de dosificación.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el perfil de seguridad del producto. Como objetivo secundario, se planteó evaluar la eficacia de la administración con esquemas de dosificación extendidos, así como de regímenes alternativos de dosis y/o frecuencia de administración de donidalorsén en pacientes con AEH.

Para todos los pacientes del grupo HAE-1/HAE-2, pertenecientes al brazo de tratamiento (n=17), la tasa media (desviación estándar; error estándar de la media) de ataques de AEH confirmados por el investigador y normalizada por tiempo (por cada 4 semanas) durante el periodo de tratamiento fue de 0,06 (0,066; 0,016). El cambio porcentual medio desde el valor basal del periodo de referencia fue una reducción del 96,42 % (IC95 %: -99,121 %; -93,711 %).

Los datos recién publicados con un seguimiento de a 4 años (exposición media de 3,99 años) muestran que 8 pacientes cambiaron a donidalorsén con administración C8S, de los cuales 5 mantuvieron este régimen hasta la finalización del estudio. Un paciente recibió 100 mg C4S. La tasa media mensual de crisis de AEH se redujo en un 97% globalmente desde el periodo basal hasta el periodo de tratamiento. Durante el periodo de tratamiento flexible, la reducción fue del 97% en el grupo C4S y del 83% (C8S) durante el período de tratamiento flexible. La mediana del intervalo más prolongado libre de crisis fue de 990 días (31).

En el subgrupo HAE-1/HAE-2 con tratamiento inicial con donidalorsén en CS2, los datos indican que el efecto observado en el estudio índice se mantuvo durante este estudio OLE hasta la fecha de corte para este análisis intermedio. En el subgrupo que recibió placebo en el estudio CS2, se observó que, tras iniciar tratamiento con donidalorsén en el OLE, los pacientes alcanzaron una reducción en la tasa de ataques de AEH similar a la observada en el grupo tratado previamente con donidalorsén durante el estudio CS2.

En los 3 pacientes del grupo nC1-INH-HAE, la tasa media (desviación estándar; error estándar de la media) de crisis de AEH confirmados por el investigador y normalizada por tiempo (por cada 4 semanas) en el periodo basal del estudio CS2 fue de 4,23 (2,73; 1,57). Durante el periodo de tratamiento, la tasa media (desviación estándar; error estándar de la media) fue de 1,76 (2,20; 1,27), lo que representa una reducción del 68,40 % (IC95 %: -126,20 %; -10,60 %) respecto al valor basal del estudio CS2.

La magnitud del beneficio clínico observado con donidalorsén es clínicamente relevante (reducción de crisis cercana al 90 % durante el periodo de mantenimiento) y responde a una necesidad médica no cubierta en el AEH, una enfermedad potencialmente mortal y altamente incapacitante.

El diseño del estudio pivotal (OASIS-HAE) es adecuado, si bien presenta algunas limitaciones. La aleatorización no fue estratificada y los análisis de subgrupos tuvieron un carácter exploratorio. Aunque no se observaron diferencias relevantes en la variable principal, el tamaño muestral disponible no permite garantizar una potencia estadística suficiente para la evaluación robusta de dichos subgrupos. Estas limitaciones respecto a los análisis de subgrupos deben interpretarse en el contexto de la baja prevalencia de la enfermedad, que dificulta la obtención de tamaños muestrales elevados y, en consecuencia, restringe la capacidad de realizar análisis con mayor potencia estadística.

Los resultados del estudio pivotal OASIS-HAE muestran que la eficacia del esquema de dosificación C8S fue inferior a la observada con el esquema C4S, con una reducción de la tasa de ataques desde el inicio hasta la semana 24 del 55 % frente al 81 %, respectivamente, ambas estadísticamente significativos. Como consecuencia, aquellos pacientes tratados con la pauta C8S que, durante el intervalo de 8 semanas, presentaron ataques de AEH y no alcanzaron un control adecuado de la enfermedad fueron reubicados en el estudio de extensión OASIS-PLUS, donde se ajustó a un esquema de dosificación más frecuente C4S.

Por otro lado, catorce pacientes (con una menor frecuencia de ataques de AEH en el momento del cribado) tratados con donidalorsén 80 mg C8S en el estudio OASIS-HAE pudieron mantener la misma pauta durante el estudio de extensión OASIS-PLUS. Este subgrupo de pacientes mostró una muy buena respuesta global, con una reducción del 92 % respecto a placebo tras un año de tratamiento.

En este contexto, un esquema de dosificación menos frecuente podría constituir una opción válida para algunos (aunque no todos) pacientes con AEH. Se recomienda iniciar el tratamiento con el régimen intensivo (80 mg C4S), valorando la transición a C8S únicamente en pacientes con control total de crisis tras al menos 3 meses.

No se identificaron diferencias relevantes en las características basales entre los pacientes respondedores y no respondedores al esquema de dosificación menos frecuente.

La población seleccionada es altamente representativa de la práctica clínica habitual en pacientes con AEH tipo 1 y 2, con una carga de enfermedad basal significativa.

En el estudio pivotal OASIS-HAE, los pacientes fueron tratados durante 24 semanas. Posteriormente, pudieron continuar el tratamiento en el periodo de tratamiento (52 semanas) del estudio de extensión abierto a largo plazo OASIS-PLUS y, adicionalmente, durante dos años más en el periodo de tratamiento extendido de dicho estudio. Los resultados presentados hasta el momento sugieren que la eficacia se mantiene o incluso mejora ligeramente con la duración del tratamiento, observándose una reducción del 93,11 % en la tasa de ataques de AEH confirmados por el investigador y normalizada por tiempo en 83 pacientes que recibieron tratamiento durante el periodo de tratamiento de este estudio de extensión.

No se ha evaluado si existe un posible efecto rebote tras la interrupción del tratamiento.

Un total de 64 pacientes fueron incluidos en el estudio OASIS-PLUS (cohorte de cambio de tratamiento). Estos pacientes habían recibido previamente tratamiento profiláctico para el angioedema hereditario (lanadelumab, berotralstat o inhibidor de la C1-esterasa) y fueron posteriormente tratados con donidalorsén 80 mg cada 4 semanas. Según los datos de eficacia disponibles, donidalorsén mantuvo la estabilidad clínica en pacientes previamente controlados con otros tratamientos profilácticos. (21,22).

No obstante, no es posible determinar superioridad frente a las terapias profilácticas previas debido a las limitaciones del diseño del estudio (estudio abierto, no paralelo, ausencia de pruebas estadísticas formales, ausencia de los motivos del cambio de tratamiento lo que puede sugerir un sesgo en la población que optó por un switch y presentación descriptiva de los datos de eficacia).

En estos pacientes, el momento del cambio desde el tratamiento profiláctico previo a donidalorsén se estableció en función de la semivida de los distintos fármacos. Dada la semivida relativamente prolongada de lanadelumab, la

administración de donidalorsén se inició al final del intervalo de dosificación de dicho tratamiento. En el caso de berotralstat y del inhibidor de la C1-esterasa, estos se administraron de forma concomitante con donidalorsén durante 14 días, debido a su semivida más corta, con el objetivo de evitar una pérdida de eficacia durante la transición.

A pesar de la disponibilidad de datos clínicos sobre el cambio de tratamiento, hubiera sido deseable disponer de comparaciones directas en estudios clínicos doble ciego que permitieran evaluar de forma más robusta la eficacia y la seguridad de las distintas opciones terapéuticas disponibles, incluyendo lanadelumab, berotralstat, inhibidores de la C1-esterasa y garadacimab. En el caso de este último, no existen datos clínicos disponibles sobre cambio de tratamiento.

Otra limitación que destacar es el reducido número de participantes pediátricos, únicamente se dispone de datos de 7 adolescentes en el estudio pivotal OASIS-HAE y de 4 pacientes que realizaron cambio de tratamiento en el estudio OASIS-PLUS. A pesar de esta limitada representación, los datos de eficacia y seguridad en esta subpoblación son consistentes con los observados en la población adulta.

De acuerdo con los datos del estudio pivotal OASIS-HAE, el efecto del tratamiento se considera clínicamente relevante para los pacientes con AEH por déficit de C1-INH. La eficacia también se ve respaldada por los resultados de las variables secundarias, así como por el estudio doble ciego de soporte CS2, que incluyó igualmente un número muy limitado de pacientes con AEH no mediado por C1-INH (nC1-INH HAE). En relación con esta última subpoblación (AEH tipo III), el reducido número de participantes incluidos en los estudios (3 pacientes) genera incertidumbre respecto a la magnitud real del efecto de donidalorsén en esta subpoblación. Por ello, se considera necesario disponer de estudios adicionales que permitan obtener mayor evidencia clínica en esta subpoblación. Esta misma incertidumbre respecto a la subpoblación de AEH tipo III está presente en los desarrollos clínicos de las otras opciones farmacológicas.

Asimismo, los resultados procedentes de los estudios de extensión abiertos a largo plazo apoyan el mantenimiento de la eficacia a lo largo del tiempo.

El perfil de seguridad de donidalorsén se ha evaluado mediante un programa clínico que incluye estudios en voluntariado sano y en personas con AEH, abarcando ensayos de fase 1, fase 2 y un estudio pivotal de fase 3, así como estudios de extensión abiertos. En conjunto, se dispone de información sobre la seguridad del fármaco tanto a corto como a largo plazo, hasta un máximo de 208 semanas, incluyendo población previamente expuesta a otros tratamientos profilácticos (lanadelumab, berotralstat o inhibidores de C1-INH) (4).

En el estudio pivotal OASIS-HAE, los participantes recibieron tratamiento durante 24 semanas, con una mediana de exposición de 169 días.

En el estudio OASIS-HAE, la mayoría de las personas aleatorizadas completaron el tratamiento, observándose una mayor proporción de finalización en los grupos tratados con donidalorsén en comparación con placebo. La tasa de finalización fue del 95,7 % en el grupo de administración C4S y del 91,3 % en el grupo de C8S.

Para la evaluación de la seguridad, se definieron distintas poblaciones de análisis. Los datos del estudio OASIS-HAE constituye la población principal para la comparación frente a placebo y la identificación de acontecimientos adversos (AA) en condiciones controladas, incluyendo 90 personas (45 tratadas C4S, 23 C8S y 22 en el grupo placebo), con análisis de la incidencia de AA, acontecimientos adversos graves (SAE, por sus siglas en inglés) y acontecimientos de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés).

En el estudio pivotal OASIS-HAE, el tratamiento con donidalorsén presentó un perfil de seguridad favorable, sin abandonos por acontecimientos adversos (0 %). No se registraron abandonos ni retiradas prematuras atribuibles a AA en ninguno de los grupos evaluados, alcanzándose una tasa de finalización del 100 % entre las 90 personas que recibieron al menos una dosis. Asimismo, no se notificaron interrupciones temporales del tratamiento relacionadas con acontecimientos adversos durante el periodo doble ciego, lo que indica que los eventos observados no motivaron modificaciones en el régimen de dosificación.

En el estudio pivotal OASIS-HAE, la mayor incidencia de AA se observó en el grupo placebo (81,8 %), seguida del grupo tratado con donidalorsén C4S (73,3 %) y, en menor proporción, en el grupo de administración C8S (60,9 %).

En el estudio OASIS-HAE, la proporción de pacientes que presentaron al menos un acontecimiento adverso emergente del tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) fue del 42,2 % en el grupo tratado con donidalorsén 80 mg C4S, en comparación con el 27,3 % en el grupo placebo y el 17,4 % en el grupo de administración C8S. Los TEAE con una incidencia superior al 5 % en al menos uno de los grupos incluyeron cefalea, observada en el 18,2 % de los pacientes en el grupo placebo, el 13,3 % en el grupo tratado con donidalorsén C4S y el 8,7 % en el grupo de C8S. La nasofaringitis se notificó en el 18,2 % de los pacientes en el grupo placebo, el 11,1 % en el grupo de administración C4S y el 13,0 % en el de C8S. Las infecciones del tracto urinario se registraron en el 8,9 % de los pacientes en el grupo de C4S y en el 8,7 % en el de C8S, sin casos en placebo. La gripe presentó una incidencia del 9,1 % en placebo, del 4,4 % en el C4S y del 17,4 % en el de C8S. Las infecciones del tracto respiratorio superior se notificaron en el 4,5 % de los pacientes en placebo, el 8,9 % en el grupo de C4S y el 8,7 % en el de C8S.

Entre los acontecimientos relacionados con el lugar de inyección, el eritema en el lugar de inyección se observó en el 13,3 % de los pacientes en el C4S y en el 4,3 % en el de C8S, sin casos en el grupo placebo, la decoloración se observó en el 6,7 % de los pacientes en el grupo de C4S y en el 4,3 % en el de C8S; el dolor y el prurito en el lugar de inyección se notificaron cada uno en el 6,7 % de los pacientes en el grupo de C4S, sin casos en los otros grupos. Asimismo, el malestar abdominal se registró en el 6,7 % de los pacientes en el grupo de C4S, sin casos en los demás grupos.

Otros TEAE con incidencia superior al 5 % en algún grupo incluyeron los vómitos, observados en el 8,7 % de los pacientes en el grupo de C8S; la gastroenteritis, con una incidencia del 9,1 % en placebo; y el herpes oral, notificado en el 8,7 % de los pacientes en el grupo de administración C8S.

En el conjunto de datos de seguridad que incluyen otros estudios clínicos y que incorpora una mayor exposición a largo plazo a donidalorsén, el 32,5 % de las personas tratadas con 80 mg C4S y el 4,7 % de las tratadas C8S presentaron reacciones en el lugar de inyección. Todas estas reacciones no fueron graves y, en su mayoría, de intensidad leve. Las reacciones más frecuentes incluyeron eritema, decoloración, dolor, prurito y hematoma en el lugar de inyección.

Persisten incertidumbres en relación con la seguridad del tratamiento a largo plazo, las cuales se abordarán con los datos adicionales de seguridad procedentes de los estudios de extensión abiertos OLE una vez finalizados.

De acuerdo con las guías internacionales para el manejo 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 por la ausencia de crisis y la consecución de una calidad de vida equiparable a la de la población general (18).

En este contexto, la profilaxis a largo plazo orientada a la prevención de episodios recurrentes se considera una estrategia terapéutica fundamental para la consecución de dicho objetivo. Los pacientes con AEH presentan episodios recurrentes de edema de intensidad variable que pueden comprometer múltiples localizaciones anatómicas, entre ellas la región orofaríngea, el tracto gastrointestinal y las extremidades. La afectación laríngea reviste especial relevancia clínica, al constituir una urgencia médica debido al riesgo de obstrucción de la vía aérea y su potencial desenlace fatal.

En la actualidad, se dispone de diversas alternativas terapéuticas dirigidas a la profilaxis de los ataques de AEH. A continuación, se resumen los principales datos de eficacia disponibles para cada una de estas intervenciones.

Cinryze® (inhibidor de la esterasa C1), de administración intravenosa, 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 (11).

La evidencia de eficacia y seguridad procede de un ensayo pivotal aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de diseño cruzado (LEVP 2005-1/B), así como de un estudio abierto (LEVP 2006-4) y estudios en población pediátrica (0624-203 y 0624-301). En el ensayo LEVP 2005-1/B (n=22), la profilaxis con Cinryze redujo significativamente la frecuencia de crisis frente a placebo (6,3 vs. 12,8; p<0,0001), así como su gravedad (−32 %), duración (−38 %) y el número de días con edema (−66 %). Asimismo, se observó una disminución del 70 % en la necesidad de tratamiento de rescate (11).

Estos resultados se confirmaron en el estudio abierto LEVP 2006-4 (n=146), donde la tasa mensual de crisis se redujo de 3,0 a 0,21, manteniéndose baja a largo plazo. En población pediátrica, los datos muestran reducciones comparables en la frecuencia de crisis (mediana de 3,0 a 0,4 crisis/mes), con hasta un 86 % de los pacientes presentando ≤1 crisis mensual. Los estudios pediátricos adicionales evidencian reducciones consistentes con los datos anteriormente citados en frecuencia, gravedad y duración de las crisis, independientemente de la pauta posológica evaluada (11).

Otra alternativa terapéutica es Berinert® (inhibidor de la C1 esterasa) en formulación subcutánea. Su eficacia fue evaluada en un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con AEH tipo I o II que presentaban ≥2 crisis en un periodo de 2 meses durante los 3 meses previos al cribado (n=90) (12).

Con la dosis autorizada (60 UI/kg), se observó una reducción estadísticamente significativa en la variable principal, correspondiente al número de crisis de angioedema, con una disminución media de 3,5 crisis/mes (IC95 %: -4,2; -2,8). Este tratamiento se administra por vía subcutánea con una frecuencia de cada 3–4 días (12).

Por otra parte, la formulación intravenosa de Berinert®, si bien no dispone de indicación aprobada para la profilaxis a largo plazo, es utilizada de forma extendida en la práctica clínica.

La eficacia de lanadelumab, un anticuerpo monoclonal administrado por vía subcutánea fue evaluada en un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a 125 pacientes ≥12 años con AEH tipo I o II. La población presentaba una elevada carga de enfermedad, con una tasa media basal de 3,7 crisis/mes, antecedentes de crisis laríngeas en el 65 % de los pacientes y uso previo de profilaxis a largo plazo en el 56 % (14).

Lanadelumab demostró una reducción significativa de la tasa de crisis frente a placebo, del 73 % con la dosis de 300 mg C4S y del 87 % con 300 mg cada 2 semanas (C2S). Asimismo, se observaron mejoras clínicamente relevantes en la QoL, alcanzadas por el 63 % y el 81 % de los pacientes en los respectivos regímenes, frente al 37 % en el grupo placebo (14).

El perfil de seguridad fue favorable, siendo la reacción en el lugar de inyección el AA más frecuente (52,4 %). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la calicreína plasmática (14).

Berotralstat, primer inhibidor oral de la calicreína plasmática comparte indicación con donidalorsén en la profilaxis de las crisis de AEH. Su eficacia fue evaluada en el estudio pivotal BCX7353-301, un ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración, que incluyó 120 pacientes distribuidos en tres brazos de tratamiento: berotralstat 150 mg, berotralstat 110 mg y placebo administrados una vez al día (n=40 por grupo) (15).

En la población por intención de tratar, la dosis de 150 mg demostró una reducción estadísticamente significativa de la frecuencia de crisis frente a placebo (1,31 vs. 2,35 crisis/28 días), lo que supone una reducción relativa del 44,2 % (IC95 %: 23,0–59,5; p<0,001), independientemente de la tasa basal de crisis. Estos resultados confirmaron la eficacia de berotralstat en la reducción de la carga de enfermedad en AEH.

En la extensión del estudio (partes 2 y 3), los pacientes que continuaron tratamiento con berotralstat 150 mg o 110 mg mantuvieron reducciones sostenidas en la tasa de crisis a la semana 48, con disminuciones del 67 % y 52 % respecto al inicio, respectivamente. En los pacientes previamente asignados a placebo que fueron re-aleatorizados a berotralstat, se observó una reducción rápida y mantenida de la tasa de crisis, alcanzando 0,57 crisis/mes (150 mg) y 1,25 crisis/mes (110 mg) a la semana 48. Los pacientes que completaron 96 semanas de tratamiento con 150 mg de berotralstat experimentaron una reducción del 90,8% con respecto al valor basal en la tasa de ataques de AEH (15, 33). En conjunto,

los datos sugieren una eficacia mantenida a largo plazo y una respuesta consistente al tratamiento, especialmente con la dosis de 150mg diarios (15).

Garadacimab comparte exactamente la misma indicación que berotralstat y donidalorsén (a partir de los 12 años), mientras lanadelumab está indicado a partir de 2 años. Su eficacia y seguridad clínica se sustenta principalmente en los resultados del estudio fase III VANGUARD, complementados por los datos de extensión a largo plazo del estudio 3002 (16).

El ensayo pivotal VANGUARD (n=64), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, evaluó el tratamiento durante un periodo de 6 meses. En la dosis de 200 mg mensuales, el número de ataques de AEH por mes se redujo de forma significativa a 0,27 frente a 2,01 en el grupo placebo ($p < 0,001$). Esto se tradujo en una reducción media del 86,5 % en la tasa de crisis en comparación con placebo. Asimismo, durante los tres primeros meses de tratamiento, el 71,8 % de los pacientes tratados con garadacimab permanecieron libres de ataques, frente al 8,3 % en el grupo placebo (16).

Los datos de extensión a largo plazo del estudio 3002, de diseño abierto, muestran que la eficacia se mantiene o mejora con el tiempo. Según las actualizaciones disponibles a junio de 2024, la media de ataques mensuales fue de 0,14, y el 50,3 % de los pacientes permanecieron completamente libres de ataques durante una mediana de exposición de 30 meses (16).

Teniendo en cuenta todos estos estudios, se observa homogeneidad entre ellos con ciertas salvedades. Todos los estudios incluyeron pacientes con una carga de enfermedad significativa (media/mediana basal ≥crisis/mes en la mayoría de los casos), lo que permite validar la eficacia en pacientes con AEH grave. Cinryze y Berinert SC destacan por el uso de un diseño cruzado, mientras que los tratamientos más recientes (monoclonales y orales) han optado por diseños de grupos paralelos de 24 a 26 semanas de duración. Respecto a los resultados de los tratamientos biológicos subcutáneos (garadacimab, lanadelumab y donidalorsén) y C1 inhibidor subcutáneo ofrecen las mayores tasas de reducción de crisis (> 80 %), el tratamiento con berotralstat aporta una alternativa oral con una eficacia moderada respecto a garadacimab, lanadelumab y donidalorsén. El uso de C1-INH plasmático intravenoso permanece como una opción establecida de reemplazo, condicionada por la necesidad de acceso venoso frecuente (28).

Todos los fármacos mencionados han evaluado su seguridad y eficacia en adolescentes a partir de 12 años con perfiles de respuesta similares a los adultos, a excepción de Cinryze, cuya indicación se extiende a niños a partir de los 6 años para profilaxis rutinaria y lanadelumab a partir de los 2 años.

Se identificó un meta análisis en red (Network Meta-Analysis, NMA) que evaluó la profilaxis a largo plazo en pacientes con AEH, incluyendo como comparadores garadacimab (200 mg mensual), lanadelumab (300 mg C2S o C4S), inhibidor de C1 esterasa subcutáneo (60 UI/kg dos veces por semana) y berotralstat (150 mg diario), todos ellos frente a placebo y entre sí (29).

El objetivo fue estimar la eficacia comparativa, la seguridad y el impacto en la calidad de vida, ante la ausencia de estudios directos comparativos. En relación con el criterio principal de eficacia (tasa de crisis de AEH ajustada por tiempo), garadacimab mostró la mayor probabilidad de ser el tratamiento más eficaz (p-best 73%; SUCRA 94%), seguido de lanadelumab 300 mg C2S (p-best 26%; SUCRA 83%) (29).

No obstante, la validez de estas estimaciones está limitada por la escasa densidad de la red de evidencia, caracterizada por conexiones basadas generalmente en un único estudio y exclusivamente mediante comparaciones frente a placebo. Esta falta de comparaciones directas introduce una incertidumbre en los resultados. Adicionalmente, el uso de un modelo de efectos fijos como análisis principal puede infraestimar la incertidumbre en presencia de heterogeneidad clínica o metodológica, potencialmente sobrestimando la probabilidad de clasificación (p-best). Aunque el análisis de efectos fijos se seleccionó como el caso base principal debido a la escasez de la red de evidencia, los autores del NMA también ejecutaron modelos de efectos aleatorios para todos los resultados como una medida de

validación y para explorar la heterogeneidad entre los estudios. El análisis de efectos aleatorios generó intervalos de credibilidad considerablemente más amplios que el modelo de efectos fijos (29).

En conjunto, los resultados (utilizando efectos fijos y aleatorios) sugieren que garadacimab presenta la mayor probabilidad de ser el tratamiento más eficaz, seguido de lanadelumab y del inhibidor de C1 esterasa subcutáneo. Sin embargo, la limitada robustez de la red de evidencia y la ausencia de comparaciones directas restringen la solidez de estas conclusiones (29)

Se identificó un análisis de comparación indirecta ajustada por emparejamiento (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) que evaluó la eficacia relativa y el impacto en la calidad de vida de garadacimab frente a lanadelumab en la profilaxis a largo plazo del AEH. El análisis combinó datos individuales de pacientes procedentes de ensayos de garadacimab con datos agregados de un ensayo de lanadelumab, ante la ausencia de comparaciones directas (30).

Los resultados sugieren una posible mejora en varios desenlaces clínicos y de calidad de vida a favor de garadacimab frente a lanadelumab. Sin embargo, la validez de estas estimaciones está condicionada por limitaciones metodológicas relevantes. No fue posible un ajuste completo entre poblaciones debido a diferencias en los criterios de inclusión, características basales (p. ej., edad, tasa de ataques) y aspectos del diseño de los estudios, como la duración del tratamiento y los regímenes de dosificación. Asimismo, el ajuste se restringió a las variables reportadas en las publicaciones, sin posibilidad de considerar covariables potencialmente relevantes no disponibles (p. ej., comorbilidades psiquiátricas) (30).

El bajo número de eventos en el desenlace de proporción de pacientes libres de ataques impidió la realización de un MAIC anclado, requiriéndose un análisis no anclado, lo que incrementa el riesgo de sesgo. En conjunto, aunque los resultados apuntan a una posible ventaja de garadacimab, la evidencia disponible no permite establecer conclusiones firmes sobre su superioridad clínica frente a lanadelumab (30).

Se ha localizado otro NMA basado en una comparación indirecta anclada a placebo que evalúa la eficacia de lanadelumab, berotralstat y C1-INH intravenoso en pacientes con AEH tipo I o II. La evidencia procede de tres ensayos pivotales de fase III (HELP, APEX-2 y CHANGE), que incluyeron pacientes con tasas de ataque basales confirmadas, mayoritariamente de ≥12 años (≥6 años en CHANGE). Las intervenciones analizadas fueron lanadelumab (300 mg cada 2 o 4 semanas), berotralstat (110 mg y 150 mg diarios) y C1-INH (1000 UI dos veces por semana), con placebo como comparador común. Los resultados principales fueron la tasa de ataques cada 28 días y la probabilidad de lograr una reducción ≥90% en los ataques. El análisis se realizó mediante un modelo frecuentista de efectos aleatorios basado en regresión ponderada (metodología de Rücker), asumiendo transitividad y consistencia a partir de la similitud clínica y metodológica entre estudios. La heterogeneidad se evaluó de forma descriptiva y no fue posible realizar meta regresión debido al reducido número de estudios. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para lanadelumab en estado estacionario, confirmando la robustez de los resultados (31).

En conjunto, los resultados sugieren que lanadelumab, especialmente a dosis de 300 mg cada 2 semanas, presenta mayor eficacia que berotralstat en la reducción de la tasa de ataques y en la probabilidad de alcanzar reducciones ≥90%, situándose como la opción con mayor probabilidad de ser el tratamiento más eficaz según el p-score, seguido de lanadelumab C4S y C1-INH. No obstante, estas conclusiones deben interpretarse con cautela debido a limitaciones relevantes, como la ausencia de comparaciones directas, el reducido número de estudios disponibles, las diferencias en el diseño de los ensayos (paralelo frente a cruzado), la variabilidad en la duración del seguimiento y el uso de datos agregados que impide ajustar por covariables basales (31).

El IQWiG realizó una comparación indirecta (método de Bucher) entre garadacimab y berotralstat, utilizando placebo como comparador común. El G-BA concluye que, aunque la magnitud del beneficio es elevada, la certeza de la evidencia es limitada, permitiendo únicamente inferir indicios de beneficio añadido (32).

En sus conclusiones, y sobre la base de esta comparación indirecta, el G-BA establece una distinción fundamental entre la magnitud del beneficio y la certeza de la evidencia; si bien la magnitud del beneficio observada es elevada, la certeza de la evidencia es limitada, dado que no existe un estudio comparativo directo. En este contexto, el propio informe del IQWiG señala explícitamente que, al tratarse de una comparación indirecta, como máximo pueden derivarse indicios de beneficio añadido considerable, sin que sea posible alcanzar un mayor nivel de certeza o hacer un posicionamiento categórico (32).

A pesar de estas limitaciones metodológicas, los resultados numéricos favorecen a garadacimab en varios desenlaces clave: 1) Frecuencia de ataques de AEH: diferencia estadísticamente significativa a favor de garadacimab ($p < 0,001$), con una magnitud de efecto considerable; 2) La ausencia de ataques: aunque la tendencia favoreció a garadacimab, la diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,083$), por lo que no se pudo demostrar un beneficio adicional en esta variable de eficacia. En cuanto a seguridad, no se pudo demostrar que garadacimab presentara una menor incidencia de AA en comparación con berotralstat (32).

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes

Nombre	Dawnzera® (donidalorsén)	Andembry® (garadacimab)	Takhzyro® (lanadelumab)	Cinryze® (inhibidor de la C1 esterasa)	Berinert® (inhibidor de la C1 esterasa)	Orladeyo® (berotralstat)
Presentación	80 mg solución inyectable en pluma precargada	200 mg solución inyectable en jeringa y pluma precargada	150 mg solución inyectable en jeringa precargada 300 mg solución inyectable en jeringa y pluma precargada. 300 mg solución inyectable	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 150 mg.
Posología y vía de administración	80 mg mediante inyección subcutánea una vez al mes. Se puede considerar un intervalo de administración de 80 mg una vez cada 2 meses si el paciente está bien controlado (p. ej., libre de crisis) durante al menos 3 meses mientras recibe Dawnzera.	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	Prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.	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.
Características diferenciales (en caso de que sean relevantes)	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.	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.	Administración diaria, vía oral.
Conveniencia	Administración mensual, vía subcutánea. Se puede considerar un intervalo de administración de 80 mg una vez cada 2 meses si el paciente está bien controlado	Administración mensual, vía subcutánea.	Administración cada 2-4 semanas, vía subcutánea.	Administración cada 4 semanas, vía intravenosa.	Administración cada 3-4 días, vía subcutánea.	Administración diaria, vía oral.

4.- Conclusión

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

En el estudio pivotal OASIS-HAE, donidalorsén a dosis de 80 mg, administrado cada C4S y C8S, demostró una eficacia significativamente superior al placebo en la reducción del número de crisis de AEH, normalizado en el tiempo, durante el periodo comprendido entre la semana 1 y la semana 25.

Con la pauta de administración C4S, se observó una reducción del 81 % en la tasa de crisis (IC95 %: −89 a −65; p < 0,001). Por su parte, la pauta de administración C8S mostró una reducción del 55 % (IC95 %: −74 a −22; p = 0,004), evidenciando en ambos casos una disminución en la tasa de crisis estadísticamente significativa frente a placebo.

En cuanto a la eficacia a largo plazo, fue evaluada en el estudio de extensión abierto OASIS-PLUS, que incluyó tanto a pacientes provenientes del estudio pivotal OASIS-HAE, como a pacientes que realizan un cambio desde otros tratamientos profilácticos (lanadelumab, berotralstat o inhibidores de C1-INH). Después de 52 semanas de tratamiento con donidalorsén los pacientes mostraron una reducción media de 93,11 % (IC95 %: -95,87 a -90,34) en la tasa de crisis de AEH. El cambio porcentual medio respecto al valor basal del grupo Switch fue una reducción del 66,12 % (IC95 %: -79,69 a -52,55).

Respecto al perfil de seguridad, la proporción global de AA en el estudio pivotal fue inferior en los grupos de donidalorsén (73,3 % en C4S y 60,9 % en C8S) respecto al grupo placebo (81,8 %). No obstante, la frecuencia de TEAE fue superior en el grupo de administración C4S (42,2 %) frente a placebo (27,3 %) y al grupo C8S (17,4 %). Los eventos más frecuentes incluyeron cefalea, nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio y urinario, con incidencias generalmente equilibradas o incluso superiores en el brazo placebo para algunas categorías como la cefalea y la nasofaringitis.

El hallazgo de seguridad más relevante del fármaco son las reacciones en el lugar de inyección, cuya muestra correlacionaron directamente con la frecuencia de administración, siendo en su mayoría de carácter leve a moderado, tal y como reflejan los datos de seguridad a largo plazo disponibles hasta la fecha.

Se requiere una caracterización más detallada del perfil de seguridad a largo plazo, particularmente en la población adolescente.

No se dispone de estudios comparativos directos de donidalorsén frente a otras opciones disponibles. Tampoco se dispone de comparaciones indirectas publicadas a la fecha que integren a donidalorsén, por lo que no se puede establecer inferioridad o superioridad respecto a las otras opciones de tratamiento.

Se dispone de un NMA y unas comparaciones indirectas, que incluyen otras opciones de tratamiento, sus resultados presentan ciertas incertidumbres. En este NMA, los resultados observados con los anticuerpos monoclonales (lanadelumab y garadacimab) sugieren una mayor eficacia en comparación con los inhibidores de la C1-esterasa y, especialmente, con berotralstat. No obstante, debido a las limitaciones citadas, no es posible establecer de manera categórica la superioridad o inferioridad entre las distintas opciones farmacológicas.

Donidalorsén se considera una opción terapéutica para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de AEH en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad, sumándose al arsenal terapéutico actual (lanadelumab, garadacimab, los inhibidores de la C1 esterasa y berotralstat).

5.- 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), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (CGCF), 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), Sociedad Española de Cardiología (SEC), Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMYCIUC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Asociación Española de Angioedema Familiar (AEDAF) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- 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 [Acceso marzo 2026]
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 [Acceso marzo 2026]
4. EMA Dawnzera ® Assessment report Procedure Procedure No. EMEA/H/C/006554/0000c. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dawnzera-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso marzo 2026]
5. 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.
6. Davis AE III, Lu F, Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. Thromb Haemost. 2010; 104:886–893.
7. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. Immunol Allergy Clin North Am. 2017; 37:513–525.
8. 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.
9. Teresa Caballero Molina T, Marıa Pedrosa Delgado M, Carmen Gomez Traseira C. Angioedema hereditario. Med Clin (Barc). 2015;145(8):356–365.
10. Ficha técnica Firazyr®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08461001/FT_08461001.html [Acceso marzo 2026]
11. Ficha técnica Cinryze®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11688001/FT_11688001.html [Acceso marzo 2026]
12. Ficha técnica Berinert®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79703/FT_79703.html [Acceso marzo 2026]
13. Ficha técnica Ruconest®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/110641002/FT_110641002.html [Acceso marzo 2026]
14. Ficha técnica Takhzyro®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181340004/FT_1181340004.pdf [Acceso marzo 2026]
15. Ficha técnica Orladeyo®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_es.pdf [Acceso marzo 2026]
16. Ficha técnica Andembry®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241885003/FT_1241885003.html [Acceso marzo 2026]
17. Ficha técnica Dawnzera®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/dawnzera-epar-product-information_es.pdf [Acceso marzo 2026]
18. 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.
19. Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR, Craig T, Karakaya G, Gelincik A, et al. Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. N Engl J Med. 2024 Jul 4;391(1):21-31.
20. A Phase 3 Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ISIS 721744 in Patients With Hereditary Angioedema (HAE). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05139810 [Acceso marzo 2026]
21. Lumry WR, Tachdjian R, Craig T, Karakaya G, Gelincik A, Stobiecki M, et al. Donidalorsen for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks: Results from the OASISplus Open-Label Extension Cohort at Year 1. J Asthma Allergy. 2026 Feb 23;19:592079
22. Riedl MA, Bernstein JA, Jacobs JS, Craig T, Lumry WR, et al. Switching Long-Term Prophylaxis to Donidalorsen for Hereditary Angioedema: 1-Year OASISplus Results. Allergy. 2026 Mar 14
23. Manning ME, de Lange M, Bernstein JA, Craig T, Lumry WR, Raasch Jet al. Donidalorsen for hereditary angioedema: Long-term results from a 4-year phase 2 open-label extension study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2026 Mar 7:S1081-1206(26)00095-5.

24. Fijen LM, Riedl MA, Bordone L, Bernstein JA, Raasch J, Tachdjian R, t al. Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. N Engl J Med. 2022 Mar 17;386(11):1026-1033.

25. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study to Assess the Clinical Efficacy of ISIS 721744, a Second-Generation Ligand-Conjugated Antisense Inhibitor of Prekallikrein, in Patients With Hereditary Angioedema. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04030598 [Acceso marzo 2026]

26. Petersen RS, Bordone L, Riedl MA, Tachdjian R, Craig TJ, Lumry WR, et al. A phase 2 open-label extension study of prekallikrein inhibition with donidalorsen for hereditary angioedema. Allergy. 2024 Mar;79(3):724-734.

27. An Open-Label Extension Study of ISIS 721744 in Patients With Hereditary Angioedema. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307381 [Acceso marzo 2026]

28. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. N Engl J Med. 2017 Mar 23;376(12):1131-1140.

29. 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.

30. 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.

31. Watt M, Malmenäs M, Romanus D, Haeussler K. Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. J Comp Eff Res. 2023 Jun;12(6):e220188.

32. Procedimiento de evaluación de beneficios para el principio activo garadacimab (angioedema hereditario, profilaxis, ≥ 12 años). Disponible en: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1190/#beschluesse [Acceso marzo 2026]

33. Kiani-Alikhan S, Gower R, Craig T, Wedner HJ, Kinaciyan T, Aygören-Pürsün E, et al. Once-Daily Oral Berotralstat for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema: The Open-Label Extension of the APeX-2 Randomized Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Mar;12(3):733-743.e10.