

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT 146/V2/22012024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de berotralstat (Orladeyo®) en prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario en pacientes mayores de 12 años

Fecha de publicación: 08 de septiembre de 2023

Fecha de corrección de erratas: 22 de enero de 2024

## Introducción

El angioedema hereditario o familiar (AEH) es una enfermedad rara, grave y potencialmente mortal producida por la falta de regulación de la vía de activación del complemento. 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<sup>1</sup>. La prevalencia en la Unión Europea se estima en 0,5 - 5 casos/100.000 habitantes<sup>2,3</sup>, mientras que en España se estima en 1,09 casos/100.000 habitantes<sup>4</sup>. 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<sup>2</sup>.

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<sup>2</sup>. 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<sup>2,3</sup>.

La inflamación en los pacientes con AEH parece estar causada por un desequilibrio en el sistema del complemento y la generación de la bradiginina, produciéndose la inflamación y dolor asociados con el AEH. Cuando se produce la activación del sistema calicreína-cinina, se genera bradiginina que se une a los receptores B2 de bradiginina 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 bradiginina. Por tanto, cuando el C1-INH es deficiente o disfuncional no se inhibe la generación de bradiginina, provocando los síntomas clínicos característicos del AEH<sup>5,6</sup>. Los niveles funcionales del inhibidor de C1 en el AEH con deficiencia del C1-INH son del 5 al 30% 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 quininógeno 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<sup>7,8</sup>. 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 icatibanto (antagonista del receptor de bradiginina 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

(porcentaje de número de pacientes en los que disminuye el número de crisis) que oscilan entre el 65% y 80%<sup>9-12</sup>.

2. Profilaxis a corto plazo frente a situaciones que pueden precipitar una crisis. Para esta situación concreta se emplean preferentemente pdCI-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 las mismas 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 pdCI-INH Cinryze® (de administración intravenosa)<sup>10</sup>, Berinert® (de administración subcutánea)<sup>11</sup> y el anticuerpo monoclonal recombinante lanadelumab<sup>13</sup> que inhibe la calicreína plasmática (de administración subcutánea cada 2-4 semanas), y que tiene la misma indicación que berotralstat<sup>14</sup>. El pdCI-INH Berinert®, intravenoso, a pesar de no tener esta indicación en ficha técnica<sup>15</sup>, es utilizado en práctica clínica. Además, en determinadas ocasiones 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<sup>8</sup>. 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<sup>16</sup>.

Tanto la profilaxis como el tratamiento 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<sup>8</sup>.

## **Berotralstat (Orladeyo®)**

Berotralstat (Orladeyo®) es el primer medicamento de nueva generación por vía oral aprobado para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de AEH en pacientes a partir de los 12 años de edad. Berotralstat no está indicado para el tratamiento de las crisis agudas de AEH; en esta situación clínica debe instaurarse un tratamiento individualizado con un medicamento de rescate aprobado.

La dosis recomendada para pacientes mayores de 12 años que pesen  $\geq 40$  kg es de 150 mg de berotralstat por vía oral una vez al día. Se recomienda su administración con alimentos para minimizar posibles efectos gastrointestinales. No se dispone de datos sobre el uso de

berotralstat en pacientes con un peso inferior a 40 kg, por lo que debe evitarse el uso de berotralstat en estos pacientes<sup>14</sup>.

### **Poblaciones especiales.**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, ni en pacientes con insuficiencia hepática leve<sup>14</sup>.

## **Farmacología**

Berotralstat es un inhibidor sintético de la calicreína plasmática; una serina proteasa de la vía de la activación del complemento que se encuentra a nivel plasmático como precalicreína, unida al quininógeno. La activación de esta vía produce la escisión del quininógeno de alto peso molecular, liberando bradisinina y produciendo angioedema. En los pacientes con AEH por deficiencia o disfunción del C1-INH, está alterada la regulación normal de la actividad de la calicreína plasmática, lo que provoca aumentos no controlados de la actividad de misma y la liberación de bradisinina, originando crisis de AEH<sup>3,14</sup>.

## **Eficacia**

La eficacia de berotralstat se ha evaluado principalmente en el estudio pivotal BCX7353-302 y en el estudio de soporte BCX7353-301.

### **Estudio pivotal BCX7353-302<sup>3,17,18,19</sup>**

Se trata de un estudio fase 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo en el que se incluyeron 121 pacientes. El estudio se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis de berotralstat, como tratamiento oral, para la prevención de las crisis de AEH tipo I y II.

Durante los 56 días previos a la aleatorización se estableció la tasa basal de crisis de angioedema (proporción de crisis desde el cribado hasta la primera dosis del fármaco). El estudio se dividió en 3 partes. Los objetivos principales de cada parte fueron:

- Parte 1: evaluar la eficacia de la profilaxis con berotralstat 110 mg y 150 mg diarios en comparación con placebo, durante 24 semanas en pacientes con AEH<sup>17</sup>.
- Parte 2: evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de dos dosis de berotralstat desde la semana 24 hasta la semana 48 en pacientes con AEH<sup>19</sup>.

- Parte 3: evaluación de la seguridad, tolerabilidad y eficacia en el periodo abierto de extensión desde la semana 48 hasta la semana 96.

Los datos publicados y evaluados durante el proceso de autorización de comercialización corresponden a la parte 1 del estudio. La parte 2 del estudio ha sido publicada<sup>19</sup> y la parte 3 del estudio no ha sido publicada.

Los principales criterios de inclusión fueron:  $\geq 18$  años (en un subestudio se incluyó un subgrupo de pacientes  $\geq 12$  a 17 años de edad solo en Norteamérica),  $\geq 40$  Kg de peso corporal y con diagnóstico clínico de AEH tipo I o tipo II definido por presentar un nivel funcional de C1-INH  $< 50\%$  y un complemento 4 (C4) menor que el límite inferior normal del rango de referencia, según lo evaluado durante el periodo de cribado. Los pacientes debían haber sufrido  $\geq 2$  crisis, separadas por más de 48h, durante los 56 días del periodo previo a la aleatorización, que requirieron tratamiento o causaron deterioro funcional y confirmadas por el investigador. Se permitió la utilización de medicamentos de rescate para el tratamiento de las crisis agudas de AEH.

Los pacientes excluidos fueron: aclaramiento de creatinina estimado  $\leq 30$  mL/min, AST o ALT  $\geq 3$  veces del límite superior de la normalidad durante el periodo de cribado, si utilizaron como profilaxis andrógenos o ácido tranexámico en los 28 días dentro del periodo previo a la aleatorización, C1-INH en los 14 días dentro del periodo previo a la aleatorización o uso de medicamentos causantes de prolongar el intervalo QT y que se metabolicen mediante CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, y/o CYP3A4 dentro de los 7 días previos, o que esté previsto iniciar tratamiento con alguno de ellos durante el estudio.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1:1 a 3 grupos: berotralstat 150 mg, berotralstat 110 mg y placebo. En los 3 grupos los pacientes recibieron una única dosis oral diaria. Se estratificó según la tasa de crisis de angioedema en el periodo desde el cribado hasta la aleatorización ( $\geq 2$  vs.  $< 2$  crisis/mes).

El objetivo principal del estudio fue determinar la eficacia de berotralstat en la profilaxis de crisis usando dosis de 150 mg y 110 mg durante 24 semanas en comparación con placebo en pacientes con AEH.

Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron: la evaluación de los efectos de berotralstat en la calidad de vida (QoL), la evaluación de los efectos de berotralstat en la actividad de AEH y las características de las crisis de AEH, y la caracterización de los efectos farmacodinámicos de berotralstat.

La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de crisis de AEH confirmadas por el investigador durante el periodo de 24 semanas de tratamiento (desde el día 1 hasta la primera dosis del fármaco en la segunda parte del estudio).

Las variables secundarias de eficacia incluyeron: el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la QoL medida mediante los cuestionarios AE-QoL (Angioedema Quality of Life Questionnaire) y TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication), el número y proporción de días con síntomas de angioedema, y la tasa de crisis de AEH confirmadas por el investigador durante el periodo de tratamiento efectivo (desde el día 8 hasta la primera dosis del fármaco en la segunda parte del estudio).

Como variables exploratorias, se evaluaron la proporción de respondedores (definida como la reducción relativa de al menos un 50% (preespecificada), un 70% o un 90% (ad hoc) en la tasa de crisis de AEH confirmadas por el investigador en comparación con la tasa inicial), la proporción de pacientes sin crisis durante 24 semanas (preespecificada) y la tasa de crisis de AEH confirmada por el investigador tratada con medicación a demanda (preespecificada).

Para el análisis primario de eficacia se utilizaron los datos de la población por intención de tratar (ITT) que incluía a todos los pacientes aleatorizados. Las variables secundarias fueron analizadas mediante una evaluación jerárquica.

Se realizaron análisis de subgrupos pre-especificados de la variable principal de eficacia y de la principal variable secundaria. Los subgrupos se basaron en la región, sexo, raza, tasa inicial de crisis y edad. Los análisis exploratorios ad-hoc de subgrupos incluyeron el uso anterior de andrógenos, el peso e índice de masa corporal basal. Este estudio no fue diseñado, ni tenía potencia estadística suficiente, para poder concluir sobre la eficacia en los distintos subgrupos.

Para detectar una reducción de la tasa de crisis del 50% (diferencia objetivo) entre berotralstat y placebo, se estimó un tamaño de la muestra de 32 pacientes por grupo y una potencia del 94% (nivel de significación 0,05). El tamaño de la muestra por grupo se incrementó de 32 a 40 sujetos para tener en cuenta los posibles abandonos.

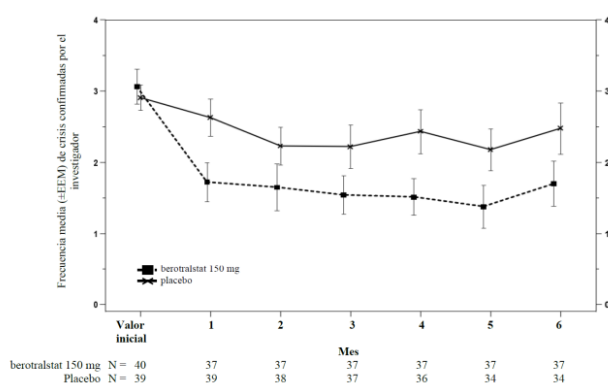
Respecto de las características basales de los sujetos, la mayoría fueron reclutados en América del Norte (71,9%) frente a 28% en Europa. El 93% fue de raza blanca, el 95% de los participantes eran adultos de los cuales 7,4% tenían una edad mayor a 65 años y < de 75 años. Solo se incluyeron 6 adolescentes en el estudio, 2 en cada grupo de tratamiento. La mayoría de los participantes del estudio fueron mujeres, siendo el 73% en el grupo berotralstat 110 mg y 58% en el grupo de berotralstat 150 mg. El 88% de los sujetos aleatorizados tenían valores de C4 < límite inferior normal, con niveles de C1-INH funcional < 50%. La media de edad de aparición de los primeros síntomas de AEH fue 10,7 años (rango de 0,5 a 55 años). El 52% de los pacientes tuvieron los primeros síntomas de AEH antes de los 12 años, y el 33%, entre los 12 y 17 años. La edad media del diagnóstico fue 20 años (rango de 0,5 a 67 años). El 84% de los pacientes tenían antecedentes familiares de AEH.

Las tres regiones anatómicas en las que la inflamación se notificó de forma más frecuente durante las crisis de angioedema en el año previo al cribado fueron: estómago/abdomen (97%), manos/brazos (93%) y pies/piernas (88%). La mayoría de los pacientes notificó haber tenido crisis con afectación laríngea (74%), el 30% de ellos en el año previo al cribado para el estudio. La media de crisis laríngeas informadas a lo largo de la vida de los pacientes era de 9,8 ( $\pm$  15,6). Aproximadamente, el 75% de los pacientes había utilizado tratamientos profilácticos previamente.

Las características demográficas y las características de la enfermedad estuvieron balanceadas entre los grupos de tratamiento, excepto en la proporción de mujeres. Las tasas de crisis de AEH en un periodo de 28 días, confirmadas por el investigador, tras 24 semanas de tratamiento fueron: 1,65 para berotralstat 110 mg; 1,31 para berotralstat 150 mg y 2,35 para el grupo placebo. Las dosis de 110 y 150 mg de berotralstat redujeron la tasa de crisis de AEH en un 30% ( $p = 0,024$ ) y 44% ( $p < 0,001$ ), respectivamente, en comparación con placebo (tabla 2 del anexo).

La tasa de crisis mensuales confirmadas por el investigador se muestra en la figura 1. Después de un descenso inicial, las tasas de crisis permanecieron inferiores para berotralstat respecto al placebo a lo largo de las 24 semanas. Se realizaron 6 análisis de sensibilidad para ambas dosis, de 110 y 150 mg, que apoyaron los resultados del análisis primario.

**Figura 1.** BCX7353-302 Parte 1. Gráfico de la media de la tasa de crisis mensuales confirmadas por el investigador (Población ITT)



Se dispone de datos de eficacia también de la parte 2 del estudio (semanas 24 a 48). 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 ( $\pm$  error estándar de la media) al inicio y en la semana 48 fueron de 3,06 ( $\pm$  0,25) y 1,06 ( $\pm$  0,25) en el grupo que recibió 150 mg de berotralstat durante las 48 semanas y de



2,97 ( $\pm$  0,21) y 1,35 ( $\pm$  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 reaseñados 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).

En cuanto a la primera variable secundaria, cambio en la puntuación desde el inicio en el cuestionario AE-QoL hasta la semana 24, todos los grupos de tratamiento tuvieron de media una mejora en la puntuación del cuestionario que superaba la diferencia mínima clínicamente importante (MCID), estimada en un descenso de al menos 6 puntos en la puntuación total de la escala. Sin embargo, las diferencias de mínimos cuadrados respecto de placebo no fueron estadísticamente significativas: -2,8 (IC95%: -10,1 a 4,5;  $p = 0,453$ ) y -4,9 (IC95%: -12,2, 2,4;  $p = 0,188$ ) para los grupos de berotralstat 110 y 150 mg respectivamente. Los pacientes que recibieron berotralstat en las partes 1 y 2 del estudio experimentaron una mejoría en la puntuación total de AE-QoL, comenzando en la semana 4, y que se mantuvo hasta la semana 48. En el caso de los pacientes que fueron reaseñados de placebo a berotralstat, las puntuaciones totales de AE-QoL mejoraron tras el inicio de tratamiento con berotralstat. El 67% de los pacientes tratados con berotralstat alcanzaron la MCID en la semana 48.

Además de la evaluación de la calidad de vida, se evaluó el efecto de berotralstat en la satisfacción de los pacientes con el tratamiento mediante el TSQM, que mostró mejoras en la satisfacción global de los pacientes que fueron reaseñados de placebo a berotralstat. La puntuación de satisfacción global del cuestionario TSQM (diferencia de la media de los mínimos cuadrados (LSM) con respecto al placebo en la semana 24 de 18,9 (IC del 95 % = 4,7-33,1;  $p = 0,010$ ) y la puntuación de eficacia (diferencia de LSM con respecto al placebo de 18,7 (IC del 95 % = 4,0-33,4;  $p = 0,013$ ) mejoraron en relación con placebo en el grupo de tratamiento con una dosis de 150 mg de berotralstat a las 24 semanas.

Debido a que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la primera variable secundaria evaluada en la jerarquía (AE-QoL), los valores de  $p$  para las subsecuentes variables secundarias de eficacia solo pueden informarse como nominales.

Respecto a la variable secundaria número y proporción de días con síntomas de angioedema a lo largo de 24 semanas, las diferencias respecto del grupo de placebo en el promedio de mínimos cuadrados fueron -0,062 (IC95%: -0,117 a -0,008; nominal  $p = 0,025$ ;



aproximadamente 10 días más sin síntomas en los 6 meses de la parte 1 del estudio) para berotralstat 110 mg; y -0,078 (IC95%: -0,133 a -0,023; nominal  $p = 0,006$ ; aproximadamente 13 días más sin síntomas en los primeros 6 meses del estudio) para berotralstat 150 mg.

La variable secundaria tasa de crisis de AEH confirmadas por el investigador durante el periodo de tratamiento efectivo proporciona un análisis de la eficacia del tratamiento después que berotralstat ha alcanzado la concentración en el estado estacionario. La reducción en la tasa de crisis respecto al placebo fue de un 30% (IC95%: 4,3 a 49,3; nominal  $p = 0,026$ ) para berotralstat 110 mg y de un 47% (IC95%: 25,6 a 61,5; nominal  $p < 0,001$ ) para berotralstat 150 mg.

Respecto la variable exploratoria tasa de crisis de angioedema según la localización anatómica, berotralstat redujo la tasa de crisis de AEH abdominal, periférica y laríngea en comparación con placebo, aunque esta disminución no fue nominalmente significativa (tabla 3 del anexo). Los datos adicionales proporcionados por el solicitante a la EMA han demostrado que berotralstat 150 mg produjo una reducción de las crisis moderadas y graves, una reducción del uso de medicación para el tratamiento de las crisis agudas y una reducción de la tasa de crisis laríngeas.

En el análisis de subgrupos, la tasa de crisis de AEH se redujo significativamente en el grupo de berotralstat 150 mg, tanto en pacientes con una tasa inicial  $\geq 2$  crisis mensuales como en aquellos con una tasa inicial  $< 2$  crisis mensuales. En el análisis de subgrupos por sexo se observa que los hombres obtuvieron una mayor reducción en la tasa de crisis de AEH que las mujeres. Los hombres en los grupos de berotralstat 110 mg y 150 mg tuvieron 61% ( $p < 0,001$ ) y 65% ( $p < 0,001$ ) de reducción de tasa de crisis comparado con los hombres en el grupo de placebo. Las mujeres en los grupos de berotralstat 110 mg y 150 mg tuvieron 13% ( $p = 0,454$ ) y 29% ( $p = 0,102$ ) de reducción de tasa de crisis en comparación con las mujeres en el grupo de placebo.

### **Estudio de soporte BCX7353-301 (3, 21, 22)**

El estudio BCX7353-301 es un estudio fase 3, aleatorizado 1:1:1, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, realizado en Japón en sujetos  $\geq 12$  años con AEH tipo I y tipo II. El diseño, los criterios de inclusión y exclusión, los grupos de tratamiento y la variable principal de eficacia son similares a los del estudio BCX7353-302. Solo se presentan los resultados de la primera parte del estudio para la autorización de berotralstat.

Se cribaron un total de 25 pacientes, de los cuales 19 fueron aleatorizados (población ITT) y recibieron tratamiento (población de seguridad); 6 fueron aleatorizados al grupo de berotralstat 110 mg, 7 al grupo de berotralstat 150 mg, y 6 al grupo de placebo. Se estratificó por la tasa de crisis en el periodo desde el cribado hasta la aleatorización ( $\geq 2$  crisis por mes vs.  $< 2$  crisis por mes).

El objetivo principal del estudio fue determinar la eficacia para disminuir las crisis de angioedema de dos dosis de berotralstat, 110 mg y 150 mg, administradas en forma de dosis única diaria, durante 24 semanas, en comparación con placebo en pacientes con AEH. Los objetivos secundarios de eficacia fueron la evaluación de los efectos de berotralstat en la actividad del AEH y en las características de las crisis, y la evaluación de los efectos de berotralstat en la QoL.

La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de crisis de AEH confirmadas por los investigadores durante el periodo de 24 semanas de tratamiento. Las variables secundarias de eficacia fueron: días con síntomas de angioedema a lo largo de 24 semanas, la tasa de crisis de AEH confirmadas por los investigadores durante el periodo de tratamiento efectivo (desde el día 8 hasta la primera dosis de la Parte 2), y el cambio en la puntuación total en la QoL mediante el cuestionario AE-QoL desde el momento basal hasta la semana 24. Las variables secundarias fueron analizadas mediante una evaluación jerárquica.

El 95% de los pacientes eran asiáticos y el 84% mujeres. La media de edad fue 42 años (rango: 21 a 69 años).

El análisis empleado fue por intención de tratar ITT. Dado el pequeño tamaño muestral, no se planificaron análisis de subgrupos.

## Resultados

Se observó una reducción de la tasa de crisis de AEH confirmadas por los investigadores en un 25% ( $p = 0,181$ ) y un 49% ( $p = 0,003$ ) con las dosis de 110 mg y 150 mg, respectivamente, comparado con el placebo, alcanzándose diferencia estadísticamente significativa con la dosis de 150 mg. El análisis binomial negativo de la tasa estimada de crisis en 28 días fue de 1,64 para el grupo de berotralstat 110 mg, 1,11 para el grupo de berotralstat 150 mg y 2,18 para el grupo placebo (tabla 2 del anexo).

Al alcanzar el objetivo primario de la variable principal para la dosis de 150 mg, fue posible evaluar la primera variable secundaria (proporción de días con síntomas de angioedema durante la parte 1 del estudio) para la citada dosis. Los resultados para esta primera variable secundaria no fueron estadísticamente significativos, por tanto, las pruebas formales de significancia estadística no fueron realizadas en el resto de variables secundarias. La tasa de crisis de angioedema durante el tiempo de tratamiento efectivo y la puntuación de los cuestionarios AE-QoL mejoraron en ambos grupos de berotralstat comparado con placebo, siendo reportado usando valores nominales de  $p$ .

## Combinación de los estudios BCX7353-301 y BCX7353-302<sup>3</sup>

Respecto a placebo, se obtuvo una reducción de crisis de AEH confirmadas (variable principal de ambos estudios) del 30% ( $p = 0,013$ ) y del 46% ( $p < 0,001$ ) para berotralstat 110 mg y 150 mg, respectivamente. El análisis binomial negativo estimó una tasa de crisis en un periodo de 28 días de 1,65 para el grupo de berotralstat 110 mg, 1,27 para el grupo de berotralstat 150 mg y 2,34 para el grupo de placebo (tabla 2 del anexo).

En el grupo de berotralstat 150 mg se observó una mayor reducción en la tasa de crisis respecto a la tasa inicial en aquellos pacientes con una tasa inicial  $< 2$  crisis al mes (-67,4%), comparado con los sujetos con una tasa inicial  $\geq 2$  crisis al mes (-39%).

Debido al menor tamaño del estudio 301 comparado con el estudio 302, esta combinación presenta limitaciones.

La significancia estadística se cumplió para la variable principal y para las variables secundarias días con síntomas de AEH y tasa de crisis en el periodo efectivo de tratamiento. Sin embargo, los resultados para la puntuación en el cuestionario AE-QoL no fueron estadísticamente significativos frente a placebo en ninguno de los 2 grupos de tratamiento con berotralstat.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

El principal estudio para evaluar la eficacia de berotralstat es un estudio fase 3, controlado con placebo que incluye un periodo comparativo de 24 semanas, seguido de un periodo comparativo ciego sin control con placebo hasta la semana 48 y un último periodo de extensión abierto hasta la semana 96. Se considera aceptable la comparación con placebo, aunque habría sido más adecuada la comparación con un comparador activo como C1 INH o lanadelumab. Sus resultados se pueden considerar aplicables a la práctica clínica, aunque presentan ciertas limitaciones: el número de pacientes adolescentes evaluados es muy limitado (solo 6 adolescentes de una única área demográfica fueron incluidos en el estudio 302), no se incluyeron pacientes mayores de 75 años y tampoco se han estudiado adolescentes con peso inferior a 40 kg. El número de crisis de AEH requerido difiere entre el ensayo pivotal y el estudio de determinación de dosis, por lo que los pacientes del estudio de determinación de dosis parece que tienen una afectación más grave de AEH.

El análisis de subgrupos por edad del ensayo pivotal no es interpretable debido al bajo número de participantes adolescentes y mayores de 65 años.

La mayor respuesta observada en los hombres podría haber influido en la mayor reducción de la tasa de crisis obtenida con la dosis de 150 mg, debido a que la proporción de hombres en el grupo de berotralstat 150 mg era mayor que en el grupo de 110 mg, 42,5% y 26,8%, respectivamente. Los datos de análisis adicionales no pudieron excluir esta posibilidad.

Se produjo un error en la asignación por el sistema de respuesta de voz interactivo (IXRS), con el consiguiente resultado de asignación incorrecta en las categorías de número de crisis de AEH basales en la aleatorización. El desequilibrio en la proporción de hombres y mujeres podría deberse a ese error de asignación. Los brazos de tratamiento no estaban balanceados respecto al sexo (57,5% mujeres berotralstat 150 mg, 73,2% 110 mg, 66% placebo) y respecto a las crisis laríngeas en el año previo al estudio, con mayores proporciones en el grupo placebo 42,5% que en los grupos estudio 110 y 150 mg (24,4% y 22,5%).

La variable principal se considera aceptable para la indicación de profilaxis de AEH. Sin embargo, la relevancia clínica de la reducción de la tasa de crisis podría ser cuestionable puesto que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la escala de AE-QoL.

También existe incertidumbre respecto a la eficacia según el lugar afectado por la crisis (abdominal, laríngeo, periférico) y según el grado de gravedad de las mismas, puesto que los resultados observados no eran estadísticamente significativos.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de berotralstat en pacientes con AEH que presentan una actividad normal de C1-INH.

## Evaluaciones por otros organismos

*Haute Autorité de Santé* (HAS) de Francia ha emitido una opinión favorable para la financiación del medicamento solo como segunda línea para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de AEH en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años, aunque sin demostrar mejora respecto a las alternativas terapéuticas disponibles. Es una alternativa de segunda línea tras fracaso a C1 INH (Cynrize®) y lanadelumab, siendo su lugar en la terapéutica difícil de precisar por no disponer de comparaciones directas<sup>24</sup>.

El *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) de Alemania considera que, al no disponer de datos comparativos de berotralstat frente a terapias existentes basadas en C1-IHN, no existe ningún indicio de beneficio adicional de berotralstat<sup>25</sup>.

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido ha recomendado su uso en la profilaxis de las crisis de AEH solo en el caso de pacientes mayores de 12 años que presenten de 2 o más crisis mensuales. Si el número de crisis mensuales no se reduce en un 50% después de 3 meses de profilaxis con berotralstat se debe suspender el medicamento, siempre que la compañía se ajuste a la propuesta comercial del NICE<sup>26</sup>.

El *Scottish Medicines Consortium* (SMC), al igual que el NICE, aconseja restringir el uso de berotralstat a pacientes con AEH con dos o más crisis clínicamente relevantes cada mes<sup>27</sup>.

La *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* (CADTH) tiene previsto publicar el informe con las recomendaciones para el uso de berotralstat<sup>28</sup>.

El TLV sueco, en su Informe de Evaluación, concluyó que el tratamiento preventivo con berotralstat se asocia a una reducción clínicamente relevante del número medio de crisis de AEH en comparación con la ausencia de tratamiento preventivo. Según el informe, berotralstat es subvencionado solo para la prevención de rutina de ataques recurrentes de AEH en adultos y adolescentes a partir de los 12 años con enfermedad grave y al menos 2 ataques de AEH al mes. Tras seis meses de tratamiento, berotralstat se subvenciona solo para pacientes en los que la frecuencia de las convulsiones se haya reducido al menos en un 50%<sup>29</sup>.

El Medicinrådet danés (DMC) recomendó berotralstat como posible tratamiento preventivo para pacientes con AEH con una calidad de vida significativamente reducida, y con un mínimo de 4 crisis al mes. Sin embargo, el Consejo Médico estima que berotralstat no es tan efectivo en reducir el número de crisis como los medicamentos preventivos para administración subcutánea<sup>30</sup>.

Nye Metodoer en Noruega concluyó que berotralstat se introduce para la prevención de las crisis de AEH en adultos y adolescentes a partir de 12 años, con crisis graves recurrentes, que no toleran o no están adecuadamente protegidos por otro tratamiento preventivo, o pacientes que no son atendidos satisfactoriamente con tratamiento de emergencia repetido. Propone que se apliquen 2 condiciones: 1) El paciente debe tener al menos 1 crisis severa por semana al inicio, y 2) el tratamiento debe evaluarse después de 3 meses y finalizarse si el número de crisis no se ha reducido en un 50%<sup>31</sup>.

La Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) de Suiza ha concedido el reembolso de Orladeyo® como tratamiento de monoterapia para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de AEH en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o más<sup>32</sup>.

## Seguridad<sup>3,14</sup>

Los principales datos de seguridad en la población con AEH provienen de un total de 342 pacientes expuestos a berotralstat del estudio pivotal fase 3 (BCX7353-302) y del estudio fase 2 (BCX7353-204), en desarrollo, multicéntrico, abierto, y diseñado para evaluar la seguridad a largo plazo (96 semanas en Estados Unidos y 240 semanas para el resto de países).

Con los datos combinados de los estudios fase 2 y fase 3 en sujetos con AEH, se observó que los EA fueron más frecuentes en los pacientes con berotralstat. Los EA con una diferencia mayor al 5% entre berotralstat con respecto a placebo fueron: nasofaringitis (28,4% vs. 23,1%), cefalea (14,3% vs. 5,1%), diarrea (12,6% vs. 0), dolor abdominal (12,3% vs. 5,1%), infecciones tracto respiratorio superior (9,9% vs. 2,6%), vómitos (7,9% vs. 2,6%), infecciones tracto urinario (6,4% vs. 0) y reflujo gastroesofágico (5,3% vs. 0). La frecuencia de EA fue similar entre los brazos de tratamiento de berotralstat 110 mg y 150 mg. La mayoría de EA relacionados con el tratamiento fueron leves o moderados.

El 9,9% de los sujetos tratados con berotralstat y el 5,1% del grupo placebo experimentó un EA grave, siendo la crisis de AEH el EA más común en el grupo de berotralstat (3,5%).

Los EA gastrointestinales fueron notificados principalmente en los primeros 3 meses de uso de berotralstat, la mediana para el día de inicio fue 66 para el dolor abdominal y 45 para la diarrea. Estos EA se resolvieron sin tratamiento farmacológico específico. El 99% de los EA de dolor abdominal fueron leves o moderados con una duración media de 3,5 días (IC 95%: 2 a 8 días). El 98% de los EA de diarrea fueron también leves o moderados con una duración media de 3,2 días (IC95%: 2 a 8 días).

Las alteraciones bioquímicas más comunes observadas fueron la elevación de los niveles de GOT y GPT. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad/rash en el 2,9% de los pacientes tratados con berotralstat.

Respecto a la discontinuación de la profilaxis debido a EA, se produjo en un 8,2% en los sujetos tratados con berotralstat y un 2,6% en los sujetos con placebo, sin relación dosis respuesta observada. No se ha producido ninguna muerte durante el desarrollo clínico de berotralstat hasta el momento.

En relación a las interacciones con otros medicamentos, los efectos inhibitorios de berotralstat sobre el citocromo-P450 y la glucoproteína-P solo tendrían relevancia clínica en los medicamentos con un índice terapéutico estrecho.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y los pacientes con insuficiencia renal grave pueden presentar concentraciones séricas elevadas de berotralstat que se asocian a un riesgo de prolongación del intervalo QT. Es preferible evitar el uso de berotralstat en estos pacientes. Si se necesita tratamiento, deberá considerarse una vigilancia adecuada.

Los pacientes mayores reportaron mayor incidencia en alteraciones hepáticas potencialmente relacionadas con el fármaco, efectos adversos gastrointestinales y mayor incidencia de anormalidades de laboratorio de grado 3 y 4 comparado con el grupo de adolescentes y adultos.

## Valoración del beneficio clínico

Los datos de los ensayos clínicos disponibles indican que berotralstat fue eficaz en la prevención de las crisis de AEH. En el estudio pivotal, berotralstat 150 mg redujo la tasa de crisis de AEH en un 44% en comparación con placebo, reduciendo la tasa media de crisis desde el inicio (3,06 ataques) a 1,31 ataques a las 24 semanas de tratamiento.

Estos resultados se mantuvieron y mejoraron a largo plazo, como se demuestra en la parte 2, que revela que las tasas medias de ataques disminuyeron en un 67% desde el inicio hasta la semana 48 en el grupo de 150 mg de berotralstat, alcanzando una tasa media de crisis de AEH de 1,06 en la semana 48. Entre los pacientes que fueron realeatorizados de placebo a berotralstat (parte 2), 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)<sup>19</sup>.

En relación a la calidad de vida no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, lo que podría cuestionar la importancia clínica del resultado de la variable principal.

## Discusión

De acuerdo con la guía internacional (International World Allergy Organization / European Academy of Allergy and Clinical Immunology, WAO/EAACI) para el manejo del AEH, el objetivo del tratamiento es alcanzar un control total de la enfermedad y normalizar la vida de los pacientes. La profilaxis a largo plazo para prevenir las crisis de AEH es clave para conseguir este objetivo<sup>16</sup>.

Las personas con AEH tienen crisis que cursan con graves edemas, que pueden afectar la zona orofaríngea, las vísceras abdominales, órganos periféricos y la laringe. Las crisis laríngeas pueden ser mortales.

La elucidación de la fisiopatología subyacente del AEH-C1-INH ha llevado al desarrollo y autorización de varios medicamentos para tratar o prevenir las crisis de angioedema. Estos medicamentos se dividen en 3 grupos: reemplazo de C1-INH de administración intravenosa o subcutánea, inhibidores subcutáneos de la calicreína plasmática o antagonistas del receptor B2 de bradicinina de administración subcutánea. En la actualidad existen otros tratamientos eficaces en profilaxis a largo plazo: los inhibidores de C1 esterasa y el anticuerpo monoclonal lanadelumab. Las guías de práctica clínica y las recomendaciones de expertos coinciden en que estas opciones son utilizadas habitualmente en la práctica clínica de forma indistinta<sup>16,33,34</sup>. A pesar de la prevención a largo plazo con estos tratamientos, algunos pacientes continúan padeciendo crisis graves con frecuencia.



Ambas dosis de berotralstat (110 y 150 mg) han demostrado que reducen la tasa de crisis de angioedema comparado con placebo durante un periodo de 24 semanas. La dosis de 150 mg ha mostrado mejor perfil beneficio-riesgo y es la autorizada en Europa, aunque hubiera sido deseable disponer de una comparación directa con los tratamientos actualmente utilizados en la práctica clínica como profilaxis a largo plazo.

El ensayo LEVP 2005-1/B<sup>10</sup> evaluó la eficacia de Cinryze® en esta indicación en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado en el que se incluyeron 22 sujetos. El ensayo demostró que la profilaxis con Cinryze® 1 o 2 veces por semana vía intravenosa reducía un 50,8% el número de crisis de AEH en comparación con placebo durante un periodo de 12 semanas (media 6,3 crisis con Cinryze® frente a 12,8 crisis con el placebo,  $p < 0,0001$ ).

En el ensayo abierto LEVP 2006-4 (10), de un único grupo, 146 pacientes recibieron Cinryze® como profilaxis para el AEH durante periodos que oscilaron entre 8 días y aproximadamente 32 meses (mediana 8 meses). Antes de la inclusión, los pacientes notificaron una mediana mensual de crisis de AEH de 3,0 (rango: 0,08 a 28,0). Durante el tratamiento profiláctico con Cinryze®, la tasa fue de 0,21 (rango: 0 a 4,56), y el 86% de los sujetos presentó un promedio  $\leq 1$  crisis al mes.

La eficacia de Berinert® subcutáneo 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<sup>11</sup>. 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<sup>15</sup>.

La eficacia del anticuerpo monoclonal lanadelumab subcutáneo se evaluó en un estudio fase 3, doble ciego, comparado con placebo, que incluyó 125 pacientes  $\geq 12$  años de edad (10 adolescentes) con AEH sintomático tipo I o II. Se habían comunicado antecedentes de crisis de angioedema laríngeo en el 65% de los mismos, y el 56% había recibido profilaxis a largo plazo. Durante el periodo de preinclusión, la tasa media de crisis era de 3,7 crisis/mes, y el 52% de los pacientes presentaba  $\geq 3$  crisis/mes. El porcentaje de reducción relativo al placebo fue de 73% para la dosis de 300 mg cada 4 semanas y de 87% para la dosis de 300 mg cada 2 semanas. El porcentaje de pacientes que alcanzaron una mejoría de importancia clínica 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 semanas y cada 2 semanas, respectivamente, frente al 37% de los pacientes del grupo con placebo. La reacción adversa observada con mayor frecuencia (52,4%) fue la reacción en el lugar de inyección<sup>13</sup>. Lanadelumab tiene el mismo mecanismo de acción que berotralstat; inhibición de la calicreína plasmática. La reivindicación, por parte del titular de autorización de

berotralstat, respecto a que berotralstat ofrece una mayor contribución al cuidado de los pacientes respecto a lanadelumab, basado en las diferencias entre las distintas rutas de administración de ambos fármacos, no ha sido demostrada.

Se ha localizado una comparación indirecta entre berotralstat y lanadelumab. Los distintos estudios presentan diferencias con distinta duración, distinta tasa de ataques iniciales, diferencias en la edad de los pacientes o en el tiempo de uso de tratamientos previos profilácticos, que implican limitaciones que dificultan la interpretación de los resultados<sup>35</sup>.

Los resultados de los estudios con berotralstat muestran una reducción estadísticamente significativa de la tasa de crisis de AEH en un 44,2% y 30% en los sujetos tratados con berotralstat 150 mg y 110 mg, respectivamente, respecto a los tratados con placebo. Esta reducción comienza en el primer mes de tratamiento y se mantiene a lo largo de las 24 semanas de duración del estudio.

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. En la segunda parte del estudio, la reducción de la tasa de crisis continuó disminuyendo, especialmente en el grupo de 150 mg de berotralstat, demostrando una clara durabilidad de la respuesta al tratamiento. Entre los pacientes que fueron reasegurados de placebo a berotralstat (parte 2), 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)<sup>19</sup>.

En la primera variable secundaria evaluada jerárquicamente (cambio desde el inicio en la QoL de AEH en la semana 24) berotralstat proporcionó una mejora clínicamente relevante a pesar de que no se observaron diferencias estadísticamente significativas y, por lo tanto, el resto de variables secundarias no fueron evaluadas formalmente. Esto sugiere que, a pesar de reducirse el número de crisis en los grupos de tratamiento, esto tuvo un impacto mínimo en la QoL, lo que podría plantear dudas respecto a la relevancia clínica de los resultados de la variable principal. Sin embargo, la mejora media que comparó los sujetos en el estudio con las puntuaciones totales de AE-QoL de referencia fue más del doble del MCID en la semana 24 en el estudio 302.

El mayor efecto observado en el brazo de 150 mg, podría estar justificado porque los brazos de tratamiento no estaban adecuadamente balanceados respecto al sexo. En el grupo berotralstat 150 mg hubo una mayor proporción de hombres y se observó una mayor reducción en la tasa de crisis de AEH que en las mujeres, aunque no se puede llegar a una conclusión definitiva a partir de los datos disponibles. La expresión fenotípica de la enfermedad parece estar influenciada por el sexo, siendo las mujeres las que presentan una frecuencia de crisis de AEH mayor<sup>36,37</sup>. Sería interesante tener una

confirmación de los resultados respecto al sexo porque existe una posible plausibilidad biológica para pensar que podría ser menos eficaz en mujeres.

El número de días con síntomas de angioedema a lo largo de las 24 semanas fue menor en los sujetos de los grupos de berotralstat respecto a los sujetos del grupo de placebo. No obstante, existe incertidumbre respecto a la eficacia en los diferentes sitios donde se producen crisis (abdomen, laringe, periférico) y respecto al grado de severidad.

Dado el bajo número de adolescentes y personas mayores reclutadas en el estudio, el análisis de subgrupos por edad del ensayo pivotal no es interpretable. Los adolescentes expuestos a berotralstat solo fueron 4 y no existen datos en adolescentes de menos de 40 kg. Se realizará un estudio post-autorización para evaluar la seguridad, tolerabilidad y efectividad de berotralstat a largo plazo, incluyendo pacientes adolescentes.

El perfil de seguridad de berotralstat ha mostrado que la mayoría de los EA son leves o moderados. Los principales EA asociados al tratamiento fueron los efectos gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos y diarrea. Los episodios gastrointestinales se notificaron principalmente en los 3 primeros meses de tratamiento con berotralstat y se resolvieron sin tratamiento farmacológico mientras se mantuvo el tratamiento con berotralstat. Casi todos los episodios (99%) de dolor abdominal y diarrea fueron leves o moderados, con una mediana de duración de 3,5 días y de 3,2 días, respectivamente<sup>14</sup>. Los efectos gastrointestinales no parecen ser tan frecuentes con el pdCI-INH Cinryze® o lanadelumab. Por otra parte, una formulación oral no presenta las reacciones en el lugar de inyección asociadas a la inyección IV o SC.

Las alteraciones bioquímicas más comunes y clínicamente significativas asociadas a berotralstat fueron incremento de GOT y GPT, siendo la hepatotoxicidad un riesgo potencial del fármaco. Estas elevaciones están correlacionadas con el uso de andrógenos previo durante  $\geq$  de 5 años y con su discontinuación antes del inicio de berotralstat.

El conjunto de datos de seguridad es limitado (en número de pacientes tratados y duración del tratamiento), por lo que los EA raros pueden no haber sido identificados en los ensayos y, por lo tanto, son desconocidos actualmente.

El bajo número de participantes mayores de 65 años se considera otra limitación respecto a los datos de seguridad. Considerando que los pacientes mayores de 65 años presentaron mayor porcentaje de EA que motivó la discontinuación del tratamiento y de posibles interacciones con otros medicamentos, hay incertidumbre en relación con el perfil de seguridad en este subgrupo poblacional.

Se debe evitar el uso de berotralstat en pacientes con insuficiencia hepática y renal para evitar las alteraciones cardíacas por prolongación del intervalo QT, así como en pacientes con antecedentes de dicha patología.

Un aspecto importante y diferencial de berotralstat respecto a las alternativas disponibles es la posible interacción con otros medicamentos. Berotralstat es un sustrato de la glucoproteína P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). A su vez, berotralstat es un inhibidor moderado de la CYP3A4, CYP2D6 y un inhibidor débil de la CYP2C9. Sin embargo, estas interacciones solo tienen relevancia en aquellos medicamentos de estrecho margen terapéutico.

La guía de práctica clínica europea WAO/EEAIC 2022 recomienda lanadelumab, los inhibidores de C1 y berotralstat como tratamiento de primera línea para la profilaxis a largo plazo de los pacientes con AEH tipo I o tipo II<sup>16</sup>.

La administración vía oral de berotralstat frente a la subcutánea de lanadelumab e intravenosa de los C1-INH puede resultar en una mayor conveniencia para el paciente y podría resultar en una mayor adherencia, aunque no se han realizado estudios de adherencia al régimen profiláctico.

## Conclusión

Berotralstat 150 mg ha demostrado disminuir la tasa de crisis en pacientes con AEH, tipo I y II sin tratamiento profiláctico concomitante, frente a placebo, con una reducción de un 44% a las 24 semanas de tratamiento (1,31 crisis /mes grupo de berotralstat 150 mg; 2,35 crisis /mes grupo placebo), y una reducción del 67% a las 48 semanas. Berotralstat no ha podido demostrar una mejora estadísticamente significativa en la QoL.

La magnitud del efecto del tratamiento en las crisis de AEH podría ser inferior en las mujeres en comparación con los hombres, pero los datos disponibles no son concluyentes. Sería deseable tener una mayor solidez de la evidencia respecto al sexo, de este modo se podría confirmar si existe o no diferencias entre mujeres y hombres en la eficacia. La población de los estudios pivotaes incluyó en su mayoría pacientes de población caucásica/japonesa.

El perfil de seguridad con los datos observados indica que berotralstat es seguro y bien tolerado. Los EA más comunes son EA gastrointestinales, elevación de transaminasas, cefalea y hipersensibilidad/rash. La prolongación del intervalo QT asociado a niveles séricos elevados de berotralstat debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, con insuficiencia renal grave y/o con el uso de medicación concomitante que prolongue el intervalo QT. La duración de los estudios es muy corta, por lo que será necesario esperar a la publicación del estudio de extensión para conocer la seguridad a largo plazo. La hepatotoxicidad se ha identificado como un riesgo potencial en el plan de gestión de riesgos. A su vez, existen subgrupos poblacionales que no han estado muy representados en los estudios concluidos: adolescentes (entre 12 y 17

años) y mayores de 65 años. Berotralstat no se ha estudiado en pacientes mayores de 75 años.

Actualmente se dispone de alternativas terapéuticas para la profilaxis a largo plazo en estos pacientes. Como C1-INH tenemos Cinryze® (intravenoso), con indicación aprobada en ficha técnica, Berinert® (intravenoso), sin indicación, pero con evidencia que avala su uso. Berinert® (subcutáneo) tiene la indicación aprobada. Lanadelumab (Takhzyro®, subcutáneo), anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad proteolítica de la calicreína plasmática, es la alternativa más recientemente autorizada.

Actualmente, no se dispone de comparaciones directas entre berotralstat y los tratamientos habitualmente utilizados.

Berotralstat es una alternativa para la profilaxis a largo plazo en pacientes mayores de 12 años con AEH tipo I o tipo II. Ante la ausencia de comparaciones directas entre las alternativas utilizadas, berotralstat se considera una opción terapéutica más en la profilaxis a largo plazo de las crisis de angioedema hereditario, con la diferencia de la vía oral en términos de conveniencia para el paciente, aunque no se ha estudiado si esto favorece la adherencia al tratamiento.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Asociación Española de Angioedema Familiar (AEDAF) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales de berotralstat en comparación con otras alternativas para la misma indicación.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas				
Nombre	Takhzyro® (lanadelumab)	Cinryze® (inhibidor de la C1 esterasa)	Berinertr® (inhibidor de la C1 esterasa)	Orladeyo® (berotralstat)
Presentación	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	300 mg cada 2 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 AEH en pacientes a partir de los 12 años de edad.	Tratamiento y prevención preoperatoria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños ( $\geq 2$ años) con AEH.	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 $\geq 12$ años.



	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.	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.		
<b>Efectos adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacciones en el lugar de inyección (52,4%).</li> <li>- Hipersensibilidad.</li> <li>- Mareos.</li> <li>- Mialgia.</li> <li>- Erupción maculopapular.</li> <li>- Aumento ALT y AST.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefalea.</li> <li>- Náuseas.</li> <li>- Hipersensibilidad.</li> <li>- Mareos.</li> <li>- Vómitos.</li> <li>- Exantema, eritema y prurito.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nasofaringitis.</li> <li>- Reacciones en el sitio de inyección.</li> <li>- Hipersensibilidad, prurito, erupción y urticaria.</li> <li>- Mareo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor abdominal, diarrea.</li> <li>- Cefalea.</li> <li>- Vómitos, reflujo, flatulencia.</li> <li>- Exantema.</li> <li>- Aumento ALT y AST.</li> <li>- Hipersensibilidad.</li> </ul>
<b>Utilización de recursos</b>	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.	
<b>Conveniencia</b>	Administración cada 2-4 semanas, vía subcutánea.	Administración, vía intravenosa.	Administración cada 3-4 días, vía subcutánea.	Administración diaria, vía oral.

**Tabla 2.** BCX7353-301 Parte 1, BCX7353-302 Parte 1, estudios combinados - tasas de crisis confirmadas por el investigador.

BCX7353-302 Parte 1: tasas de crisis confirmadas por el investigador							
	Berotralstat						Placebo N=40
	110 mg; N=41			150 mg; N=40			
Variable principal	Tasa cada 28 días	% de reducción de la tasa respecto al placebo	Valor- p	Tasa cada 28 días	% de reducción de la tasa respecto al placebo	Valor- p	Tasa cada 28 días
Tasa de crisis confirmada por el investigador	1,65	-30,0% (-48,7, -4,6)	0,024	1,31	-44,2% (-59,5, -23,0)	<0,001	2,35
BCX7353-301 Parte 1: tasas de crisis confirmadas por el investigador							
	Berotralstat						Placebo N=6
	110 mg; N=6			150 mg; N=7			
Variable principal	Tasa cada 28 días	Tratamiento activo vs Placebo % (IC 95%)	Valor- p	Tasa cada 28 días	Tratamiento activo vs Placebo % (IC 95%)	Valor- p	Tasa cada 28 días
Tasa de crisis confirmada por el investigador	1,64	-24,6% (-50,1, 14,0)	0,181	1,11	-49,1% (-67,5, -20,4)	0,003	2,18
Resultados combinados de las partes 1 de los estudios BCX7353-301 y BCX7353-302							

Variable principal	Berotralstat						Placebo N=46
	110 mg; N=47			150 mg; N=47			
	Tasa cada 28 días	Tratamiento activo vs Placebo % (IC 95%)	Valor- p	Tasa cada 28 días	Tratamiento activo vs Placebo % (IC 95%)	Valor- p	Tasa cada 28 días
Tasa de crisis confirmada por el investigador	1,65	-29,5% (-46,6 , -7,1)	0,013	1,27	-45,6% (-59,1 , - 27,7)	<0,001	2,34

**Tabla 3.** Tasa de crisis según localización anatómica confirmada por el investigador.

Localización anatómica	Berotralstat				Placebo N=46
	110 mg (n=41)		150 mg (n=40)		
	Tasa cada 28 días	Activo vs. placebo (IC95%)	Tasa cada 28 días	Activo vs. placebo (IC95%)	Tasa cada 28 días
Abdominal	0,30	-22% (-66 a 76)	0,17	-56% (-81 a 5)	0,39
Periférico	0,84	-32% (-56 a 7)	0,51	-58% (-74 a -33)	1,23
Localización mixta	0,50	-31% (-57 a 10)	0,62	-15% (-47 a 37)	0,72
Laríngea	0,07	-59% (-83 a -2)	0,06	-63% (-85 a -10)	0,17

## 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/orladeyo-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en-0.pdf). Consultado: 12/07/2022.
3. European Medicines Agency. Orladeyo® EPAR public assessment report. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orladeyo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orladeyo-epar-public-assessment-report_en.pdf). Consultado: 12/07/2022.
4. Laurence Bouillet. 'Angioedema hereditario'. Enciclopedia de Orphanet, agosto, 2011, Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=91378](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=91378). Consultado: 12/07/2022.
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](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08461001/FT_08461001.html). Consultado: 12/07/2022
10. Ficha técnica Cynrize®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11688001/FT\\_11688001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11688001/FT_11688001.html). Consultado: 12/07/2022
11. Ficha técnica Berinert®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82884/FT\\_82884.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82884/FT_82884.html). Consultado: 12/07/2022
12. Ficha técnica Ruconest®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/110641002/FT\\_110641002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/110641002/FT_110641002.html). Consultado: 12/07/2022
13. Ficha técnica Takhzyro®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181340004/FT\\_1181340004.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181340004/FT_1181340004.pdf). Consultado: 12/07/2022
14. Ficha técnica Orladeyo®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_es.pdf). Consultado: 12/07/2022.
15. Ficha técnica Berinert®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79703/FT\\_79703.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79703/FT_79703.html). Consultado: 12/07/2022
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. Efficacy and Safety Study of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in HAE (APeX-2). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485911>. Consultado: 12/07/2022.
18. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Jul;148(1):164-172.e9.
19. Wedner HJ, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Craig T, Gower R, Jacobs JS, et al. Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jun;9(6):2305-2314.e4.

20. Kiani S, Jacobs J, Desai B, et al. Durable Reduction in Hereditary Angioedema (HAE) Attack Rates with Berotralstat Over 24 Months: Results from the Phase 3 APeX-2 Study Presented at: European Academy of Allergy and Clinical Immunology.; Jul 10-12, 2021.
21. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of HAE Attacks in Japan (APeX-J). Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03873116>. Consultado: 12/07/2022.
22. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, Fukuda T, Kohga K, Morita E, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. Allergy. 2021 Jun;76(6):1789-1799.
23. Farkas H, Stobiecki M, Peter J, Kinaciyan T, Maurer M, Aygören-Pürsün E, et al. Long-term safety and effectiveness of berotralstat for hereditary angioedema: The open-label APeX-S study. Clin Transl Allergy. 2021 Jun;11(4):e12035.
24. Informe de Haute Autorité de Santé (HAS) de Francia Informe del Disponible en : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/orladeyo\\_031121\\_summary\\_ct19326.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/orladeyo_031121_summary_ct19326.pdf). Consultado: 12/07/2022.
25. Informe del Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) de Alemania. Disponible en: [https://www.iqwig.de/download/a21-80\\_berotralstat\\_extract-of-dossier-assessment\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-80_berotralstat_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf). Consultado: 12/07/2022.
26. Informe del NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta738/resources/berotralstat-for-preventing-recurrent-attacks-of-hereditary-angioedema-pdf-82611261223621>. Consultado: 12/07/2022.
27. Informe del Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6734/berotralstat-orladeyo-final-feb-2022-amended-220222-for-website.pdf>. Consultado: 12/07/2022.
28. Informe de la Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de Tecnología de la Salud (CADTH). Disponible en: <https://www.cadth.ca/berotralstat>. Consultado: 12/07/2022.
29. Tandvårds – Och Läkemedelsförmånsverket (TLV) decision. Disponible en: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-12-17-orladeyo-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>. Consultado: 11/10/2022.
30. Medicinrådet (DMC) decision. Disponible en: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/berotralstat-orladeyo-arveligt-angioedem>. Consultado: 11/10/2022.
31. Nye Metodeor decision Berotral state (Orladeyo). Disponible en: <https://nyemetoder.no/metoder/berotralstat-orladeyo>. Consultado: 11/10/2022.
32. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Disponible en: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/suche.html#berotralstat>. Consultado: 11/10/2022.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Steiner UC, Weber-Chrysochoou C, Helbling A, Scherer K, Grendelmeier PS, Wullemmin WA. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2016 Apr 21;11:43.
37. Banerji A, Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema. Womens Health (Lond). 2016 Jun;12(3):351-61. doi: 10.2217/whe.16.6. Epub 2016 Mar 15.

### Fe de erratas

Con fecha 22 de enero de 2024, se ha corregido la siguiente errata:

En la tabla 2 del Anexo, en la página 24, donde decía:

Características diferenciales comparadas con otras alternativas			
	Takhzyro® (lanadelumab)		Placebo N=40
	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	

Debe decir:

BCX7353-302 Parte 1: tasas de crisis confirmadas por el investigador			
	Berotralstat		Placebo N=40
	110 mg; N=41	150 mg; N=40	