

# Conestat alfa y lanadelumab en angioedema hereditario

▼**Ruconest®** (Pharming Group)  
▼**Takhzyro®** (Shire Pharmaceuticals)

Carlos Fernández Moriano

## Resumen

Fernández Moriano C. Conestat alfa (▼Ruconest®) y lanadelumab (▼Takhzyro®) en angioedema hereditario. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(443): 482-492

Se trata de dos nuevos fármacos que actúan sobre la vía de señalización de la cascada de la coagulación y del complemento. Conestat alfa es un análogo recombinante del inhibidor de la C1-esterasa (INH-C1) humano obtenido en leche de conejas transgénicas que repone la actividad inhibitoria de esta proteína plasmática sobre distintas proteasas implicadas en los citados sistemas fisiológicos, que se encontrarían sobreactivados. Ha sido autorizado para el tratamiento por vía intravenosa de las crisis agudas de angioedema en adultos, adolescentes y niños (a partir de 2 años) con angioedema hereditario (AEH) debido a un déficit de INH-C1. Por otro lado, lanadelumab es un anticuerpo monoclonal IgG<sub>1</sub> humano que se une específicamente e inhibe la actividad proteolítica de la calicreína plasmática, limitando la proteólisis de cininógeno y la liberación de bradisinina: evita el efecto de ésta en la promoción de la inflamación y la extravasación. El medicamento, designado como huérfano, ha sido aprobado para su administración por vía subcutánea en la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de AEH en pacientes de  $\geq 12$  años de edad.

En dos estudios pivotales aleatorizados y doble ciego, **conestat alfa** ha demostrado una superioridad sobre placebo en el tratamiento agudo de las crisis de AEH, evidenciada en la reducción significativa del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas de aproximadamente 120 min, y en el tiempo hasta la aparición de síntomas mínimos en comparación con placebo de unos 850 min. Si bien se excluyeron paciente con ataques graves y riesgo vital, el fármaco parece eficaz para abordar crisis en diferentes localizaciones anatómicas. Además, su perfil de seguridad/tolerabilidad es aceptable, sin diferencias en la frecuencia de reacciones adversas frente a placebo (las mayoritarias fueron cefalea, náuseas, molestias abdominales, vértigo, parestesias, e hinchazón en el punto de inyección) y con una escasa inmunogenicidad. En ausencia de comparaciones directas o indi-

rectas de eficacia, el fármaco no supone ninguna innovación mecanística ni clínica respecto al inhibidor de C1-esterasa derivado de plasma actualmente disponible, con el que comparte perfil de seguridad (excepto la reacción a las proteínas de conejo) y ruta de administración. Tampoco parece aportar ninguna ventaja respecto al otro fármaco autorizado (icatibant, de administración subcutánea) y se posiciona como una alternativa de tratamiento similar a ellos.

Por otra parte, **lanadelumab** se ha autorizado en base a los resultados de otro estudio pivotal aleatorizado y doble ciego, en que un tratamiento de 26 semanas demostró ser significativamente más eficaz que placebo al reducir la tasa de ataques mensuales en pacientes con AEH en hasta un 87% (0,26-0,53 vs. 1,97). También redujo el número de crisis que precisaron tratamiento agudo, aumentando notablemente la proporción de pacientes sin crisis durante el tratamiento (31-44% vs. 2% con placebo). El beneficio se constató en todos los subgrupos de pacientes, se correlacionó con una mejoría clínicamente relevante en la calidad de vida reportada por los mismos, y parece mantenerse durante al menos un año de tratamiento. Aunque persisten incertidumbres de su seguridad e inmunogenicidad a largo plazo, el perfil toxicológico del fármaco es por lo general tolerable, y similar al del inhibidor de C1-esterasa; el principal evento adverso notificado fueron las reacciones en el sitio de inyección (52%) –dolor, eritema y hematoma–, leves y autolimitadas. Sin disponer de comparaciones directas o indirectas con el resto de opciones, lanadelumab se posiciona como una alternativa terapéutica al inhibidor de C1-esterasa en la profilaxis a largo plazo de las crisis de AEH, pero se asocia con un grado reseñable de innovación por incorporar un mecanismo de acción novedoso en la indicación y aportar la ventaja potencial de una mejora de la adherencia terapéutica por su pauta quincenal/mensual y su vía de administración subcutánea.

## Aspectos fisiopatológicos

De forma general, el angioedema se define como una extravasación de líquidos al espacio intersticial que genera una hinchazón de la piel que suele ser autolimitada. Resulta de una pérdida de la integridad vascular que permite que el fluido se desplace hacia los tejidos: la exposición de los vasos a los mediadores inflamatorios provoca la dilatación y el aumento de la permeabilidad de los capilares y vénulas.

El **angioedema hereditario** (AEH) es una alteración genética de herencia autosómica dominante caracterizada por la aparición episódica de edemas locales subcutáneos y submucosos que afectan fundamentalmente al tracto respiratorio superior y al tracto gastrointestinal. Se trata de una patología rara y grave que se manifiesta en aproximadamente 1 de cada 50.000 individuos (algunos autores hablan de una prevalencia de 1,09 casos/100.000 habitantes), aunque posiblemente la frecuencia sea mayor, permaneciendo muchos sin diagnosticar. Es clave distinguir el angioedema hereditario del *angioedema inducido por fármacos IECA*<sup>1</sup>.

El angioedema hereditario o familiar existe bajo dos variantes moleculares y fenotípicas, aunque clínicamente indistinguibles. En el de **tipo I**, que afecta al 85% de los pacientes, los niveles séricos de la **proteína inhibidora de la C1-esterasa** (INH-C1, esterasa del componente C1 del complemento) están por debajo del 35% del normal, y se debe al deficiente funcionamiento o alteración de un gen localizado en dos cromosomas, el 11 y el 13 (11q11-q13.1), que regula la síntesis de

dicha proteína INH-C1; los pacientes con este tipo de AEH presentan una carencia heterocigota de dicha proteína plasmática. Por otro lado, en el AEH de **tipo II** los niveles de INH-C1 son normales o incluso elevados, pero la proteína es estructuralmente anómala y tiene una funcionalidad reducida. Hay otros tipos de AEH minoritarios en que los niveles de INH-C1 son normales: por ejemplo, en el año 2000 se describió un tercer tipo de AEH (tipo III) con niveles y funcionalidad de la INH-C1 normales. En este último, se sabe que existen variantes asociadas a determinadas mutaciones, que presentan diferentes síntomas y respuestas a tratamientos: se han identificado mutaciones en los genes que codifican para el Factor XII de la coagulación, para la angiotensina-1 y para el cininógeno-1; los casos de AEH tipo III en que no se identifica ninguna mutación se conocen como AEH de origen desconocido (AEMPS, 2021a; AEMPS, 2021b).

En condiciones fisiológicas, la proteína INH-C1, perteneciente a la superfamilia de las serpinas, está implicada en la vía generadora de cininas, que tiene una función reguladora tanto para la cascada de coagulación como por contacto como para el sistema del complemento. Concretamente, es la responsable de inactivar aproximadamente el 40% de la *calicreína* plasmática, de tal forma que una deficiencia o carencia de la INH-C1 provoca el incremento de los niveles de *calicreína*, que es la principal enzima responsable de la generación de *bradicinina* a partir de *cininógeno*. Por otro lado, la INH-C1 actúa como inhibidor del

Factor XIIa (Factor Hageman activado) de la coagulación, que permitiría la activación de *calicreína* a partir de su forma precursora, la *precalicreína*.

Así pues, la disfuncionalidad o carencia de INH-C1 en ambos sistemas puede contribuir a la formación de edemas, adquiriendo un papel central la **bradicinina** (que se genera en mayor medida): a través de su unión a los receptores específicos B2 de las células endoteliales, es responsable de la intensa extravasación de plasma desde los vasos sanguíneos a la zona tisular lesionada –lo que se traduce en la formación de edema– al tiempo que induce una marcada vasodilatación capilar –sensación de calor y enrojecimiento locales– y contrae la musculatura lisa, produciendo espasmos y dolor. En condiciones normales, la liberación de *bradicinina* queda inhibida por efecto de la proteína INH-C1, de ahí que su deficiencia o carencia se traduzca en la liberación de una cantidad de *bradicinina* muy superior a lo normal; este parece ser, en última instancia, el elemento determinante de la formación de edemas.

### EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Distribuido entre el plasma sanguíneo y la superficie celular, este sistema consiste en un complejo conjunto formado por una veintena de proteínas bioactivas (enzimas proteolíticas, proteínas inflamatorias, receptores de superficie y proteínas con capacidad de provocar lisis celular) que se

1. Los *inhibidores del enzima convertidor de angiotensina* (captopril, enalapril, etc.) son habitualmente utilizados con eficacia y seguridad en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca, pero han sido asociados de forma muy infrecuente con la aparición de angioedema como evento adverso, que puede llegar a provocar importantes complicaciones si el paciente no recibe el tratamiento adecuado. La reacción afecta al 0,1-0,7% de los pacientes caucásicos tratados con estos fármacos, pero es 4-5 veces más frecuente en personas afroamericanas. Se asocia con una actividad plasmática anormalmente baja de *aminopeptidasa P*, debida a una mutación del gen *XPNP2* (X-prolil aminopeptidasa 2) situado en el cromosoma X; esta enzima es una hidrolasa específica para los enlaces imido N-terminales, comunes a diversos productos de degradación del colágeno, citocinas, neuropéptidos y péptidos vasoactivos (como angiotensina).

caracteriza por una estrecha regulación. Es, pues, un sistema formado por enzimas proteolíticas, reguladoras y otras, capaces de lisar células insertándose en sus membranas. Su activación en cascada (y la interacción entre los elementos a que dan lugar) condiciona numerosas funciones efectoras de la inmunidad y la inflamación.

En condiciones fisiológicas, el complemento actúa en los procesos inmunitarios de defensa frente a microorganismos, y su objetivo final es la lisis de los mismos mediante la formación del denominado *complejo de ataque de membrana* (CAM). El paso más importante para su función biológica es la activación de su tercer componente, C3. La formación de la proteasa responsable de la fragmentación del C3 se puede producir por 3 posibles vías (**Figura 1**):

- Vía clásica: se inicia por la activación del C1 sobre el anticuerpo (IgG o IgM) unido al antígeno extraño.
- Vía alternativa: su activación es espontánea o bien consecuencia de la activación previa de la vía clásica, a la que amplifica.

- Vía de las lectinas: frecuentemente se incluye esta vía dentro de la “vía alternativa”. Se activa cuando la lectina ligadora de manosa (MBL) reconoce azúcares bacterianos. La proteasa activada es la serina proteasa asociada a MBL.

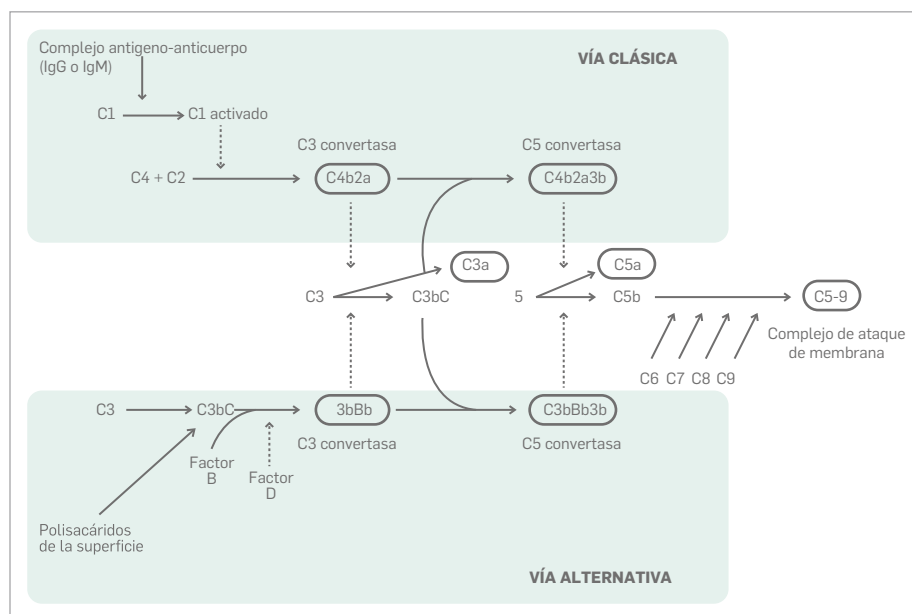
Cada una de las vías de activación del complemento cuenta con elementos reguladores. La vía clásica es bloqueada por el inhibidor de la C1-esterasa (INH-C1), la proteína que se une a C4, y el Factor I, mientras que la vía alternativa es regulada por el properdina, el factor H o factor acelerador de la degradación de complejo C3C, Bb y el Factor I. En todo caso, con independencia de cuál sea la vía de activación de la C3 convertasa, ésta divide al C3 en dos fragmentos: C3a, que es liberado, y C3b, que continúa la cascada de activación y dará lugar a C5 convertasa, la cual, a su vez, interacciona con C5 para liberar C5a y C5b. Este último (C5b) se incorpora a la formación del CAM (C5b-9): cuando el CAM se une a los extremos hidrofóbicos de la bicapa lipídica de las células diana forma finalmente canales transmembrana que provocan la lisis celular.

En resumen, el complemento funciona como una cascada proteolítica en la que un componente activado escinde al siguiente, dando lugar a dos fragmentos activos, uno de mayor peso molecular que se fija a la superficie activadora, y otro de menor peso molecular con función quimiotáctica. Los fragmentos pesados C3b y C5b son necesarios para la formación de poros en la superficie activadora, y los ligeros, como el C3a y C5a (anafilatoxinas), se unen a receptores en mastocitos y basófilos, y provocan la liberación de histamina y otros mediadores anafilácticos. El C5a actúa, además, como factor quimioatrayente para neutrófilos y monocitos.

El inicio de las manifestaciones de la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, aunque es más común en la población pediátrica, sin diferencias entre sexos. Los niños afectados de AEH pueden permanecer asintomáticos durante la primera infancia, aunque la mayoría de ellos presenta síntomas desde una edad temprana; pero las manifestaciones suelen agravarse y aumentar de frecuencia durante la adolescencia. La mayoría de los pacientes con AEH sufren **episodios recurrentes e impredecibles** de hinchazón transitoria (**edema**), fundamentalmente de las extremidades, abdomen, cara y vías aéreas superiores. Los síntomas son fluctuantes, manifestándose con ataques que ocurren espontáneamente, posiblemente desencadenados por diversas circunstancias o estados, como la ansiedad, el estrés, pequeños traumatismos, cirugía, así como procesos infecciosos. La duración del edema propiamente dicho oscila entre 24 a 72 horas.

En general, los edemas son dolorosos o, al menos, molestos. Cuando afectan a la pared del tracto gastrointestinal, resultan en dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos y, en algunos casos, diarrea líquida. Los que afectan la cara y la garganta son particularmente graves y requieren tratamiento inmediato, ya que el edema laríngeo que cursa con inflamación puede impedir el aporte de aire y causar potencialmente la muerte

**Figura 1.** Cascada del complemento y su activación por las distintas vías. Los componentes del complemento se denominan por la letra “C” seguida por un número que se relaciona más con la cronología de su descubrimiento que por su posición en la secuencia reactiva; presentes en forma inactiva en el plasma, están numerados desde C1 a C9.



1 La enfermedad leve/moderada se definió por una saturación parcial de O<sub>2</sub> > 94% y una frecuencia respiratoria < 24 respiraciones/min sin necesidad de oxígeno suplementario.

por asfixia; es típico que la inminencia de un edema laríngeo venga indicada por la dificultad al tragar y un cambio en el tono de voz. Además, el angioedema hereditario ha sido asociado con alteraciones linfoproliferativas de células B, tales como la leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple o crioglobulinemia esencial (Gómez *et al.*, 2014).

Los enfermos de AEH son particularmente vulnerables a la cirugía dental, lo que obliga a adoptar medidas precautorias especiales en pacientes con este tipo de historial. En las mujeres, la menstruación y el embarazo parecen incidir significativamente en la patología, aumentando la frecuencia de los ataques; el uso de anticonceptivos orales también está asociado con un incremento de la frecuencia y gravedad de los ataques, lo que contraindica su uso en estas pacientes. Por otro lado, algunos pacientes experimentan síntomas a modo de aura –cosquilleo o tensión en la zona– sugerentes de un próximo ataque desde 30 min a 24 h después de su aparición. Asimismo, una parte de los pacientes (25%) con AEH experimentan una erupción eritematosa generalizada antes y durante los ataques.

## TERAPÉUTICA

En el abordaje del AEH se pueden identificar tres enfoques o supuestos diferentes, que se resumen a continua-

ción. El objetivo terapéutico, tanto de la profilaxis como del tratamiento, consiste en evitar o disminuir los ataques y edemas, especialmente si afecta a las vías respiratorias superiores, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes (AEMPS, 2021a; AEMPS, 2021b).

- Para el **tratamiento de las crisis agudas** ya instauradas es prioritaria la protección de las vías respiratorias, pudiendo ser necesaria la intubación y, en casos muy graves, la traqueotomía. Si bien en los años 2000 se podía emplear plasma fresco congelado, a día de hoy las guías clínicas contempladas –de forma indiferente– el tratamiento de elección en los cuadros graves mediante la administración intravenosa de concentrado plasmático de **inhibidor de la C1-esterasa** (Cinryze® o Berinert®) o la administración subcutánea del otro fármaco autorizado en esta indicación, **icatibant**<sup>2</sup> (Firazyr®), que normalmente logran reducir el angioedema en 30 min–2 h (y una completa remisión de los síntomas en 24 h); presentan tasas de respuesta que oscilan entre el 65% y 80%. Además, la forma intestinal del ataque requiere un tratamiento analgésico intenso, así como una terapia de rehidratación apropiada.
- Los pacientes con diagnóstico de AEH establecido –con confirmación bioquímica– pueden requerir una **profilaxis a corto plazo** en determinadas circunstancias, especialmente

cuando vayan a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos o dentales, o ante otras situaciones y/o eventos anticipados que puedan precipitar un ataque. En este supuesto concreto, en que antes se solían emplear fármacos androgénicos atenuados (por ejemplo, danazol<sup>3</sup>) y antifibrinolíticos (por ejemplo, ácido tranexámico), ahora se prefiere el inhibidor de la C1-esterasa.

- Por último, puede ser necesario una **profilaxis a largo plazo** en aquellos pacientes que experimentan un ataque o más de angioedema, a fin de disminuir el número total y la gravedad de las crisis. Actualmente, en España solo tiene esta indicación autorizada el inhibidor de la C1-esterasa: Cinryze® intravenoso, y Berinert® subcutáneo (no estando este último comercializado aún); Berinert® intravenoso no tiene tal indicación, pero sí se usa indistintamente en la práctica clínica por el consenso entre expertos de su utilidad. Además, en ocasiones se recomienda el tratamiento de primera línea con antifibrinolíticos en menores de 18 años y andrógenos atenuados en adultos y valorar, en caso de no mejoría o efectos secundarios, la administración de concentrado INH-C1. A pesar del tratamiento preventivo a largo plazo con estos fármacos, algunos pacientes continúan padeciendo ataques severos frecuentes, por lo que es interesante la incorporación de nuevas opciones farmacológicas.

## Acción y mecanismo

**Conestat alfa** es un análogo recombinante del inhibidor de la C1-esterasa (INH-C1) humana que se produce por la tecnología del ADN recombinante en la leche de conejas transgénicas; así, una unidad de actividad de conestat alfa se define como el equivalente de la actividad inhibidora de la C1-esterasa presente en 1 ml de plasma normal agrupado.

El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía intravenosa de las crisis agudas de angioedema en adultos, adolescentes y niños (a partir de 2 años) con angioedema hereditario debido a un déficit de inhibidor de la C1-esterasa.

Según se ha sugerido previamente, la proteína plasmática INH-C1 es el

principal inhibidor de la activación –mediante diversas proteasas– de los sistemas de coagulación y del complemento *in vivo*, y se encuentra deficitaria en pacientes con AEH tipo I, quienes pueden presentar una activación incontrollada de dichos sistemas fisiológicos, con formación de mediadores inflamatorios. De este modo, se comprende

<sup>2</sup> Está autorizado para el tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años, con deficiencia del inhibidor de la C1-esterasa.

<sup>3</sup> La utilidad de danazol se relacionaba con la capacidad para incrementar los niveles de proteína inhibidora de C1-esterasa.

que la reposición con conestat alfa de la inhibición de las distintas proteasas implicadas en los dos procesos puede ayudar a combatir el problema.

Diversos estudios *in vitro* han evaluado el efecto del fármaco sobre las proteasas diana C1s activada, calicreína, Factor XIIa y Factor XIa, evidenciando que la cinética de inhibición es comparable a la observada con la INH-C1 humana derivada del plasma. De igual modo, los efectos farmacodinámicos de conestat alfa sobre el C4<sup>4</sup> muestran una restauración dosis-dependiente de la homeostasis del complemento en pacientes con AEH, siempre y cuando el nivel de actividad de INH-C1 en plasma sea mayor de 0,7 U/ml (el límite inferior del intervalo de normalidad). En pacientes con AEH, el fármaco (a dosis de 50 U/kg) ha sido capaz de aumentar el nivel de actividad de INH-C1 por encima de ese límite durante unas 2 h.

Por su parte, **lanadelumab** es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG<sub>1</sub> que se une específicamente e inhibe la actividad proteolítica de la calicreína plasmática, tanto en su forma soluble como unida a membrana. El aumento de la actividad de la calicreína provoca las crisis de angioedema en pacientes con AEH –mediante la proteólisis del cininógeno de alto peso molecular y la subsiguiente liberación de bradicinina–, de modo que se comprende que el control sostenido que lanadelumab proporciona sobre la actividad de la calicreína limita la generación de bradicinina y previene su efecto sobre los receptores B2 (por los que promueve la inflamación y extravasación), siendo de utilidad en la enfermedad. Así, el medicamento, designado como **huérfano**, ha sido autorizado para su administración por vía subcutánea en la prevención rutinaria de las crisis

recurrentes de angioedema hereditario en pacientes a partir de los 12 años de edad. No está destinado al tratamiento de las crisis agudas.

Los estudios pre-clínicos y clínicos han probado que la inhibición de la calicreína plasmática (medida según la reducción de niveles de cininógeno de alto peso molecular) por parte lanadelumab es concentración-dependiente y se demuestra con la administración subcutánea del fármaco en intervalos de 2 semanas (a dosis de 300 mg) y de 4 semanas (150–300 mg). La relación entre farmacocinética y farmacodinamia de lanadelumab y cininógeno se describe mediante un modelo de exposición-respuesta indirecta, viéndose la tasa de formación de cininógeno reducida de forma máxima en un 54% con una CI50 de fármaco 5,7 µg/ml.

## Aspectos moleculares

**Conestat alfa** es una proteína recombinante análoga al inhibidor de la C1-esterasa humana y purificada a partir de la leche de conejas que expresan el gen codificante para dicha proteína, de modo que presenta una secuencia de aminoácidos idéntica a la de la INH-C1 endógena. Así, se trata de una glicoproteína que contiene 478 aminoácidos, con 6 sitios de N-glicosilación y al menos 7 sitios de O-glicosilación, e incluye 2 puentes disulfuro (entre los residuos de cisteínas en posiciones 101 y 406, y las cisteínas en 108 y 183). Su masa molecular es de

aproximadamente 67 kDa, de la que en torno al 22% se debe a los oligosacáridos (EMA, 2010). Se presenta en forma de polvo liofilizado blanco o blanquecino soluble en agua.

Por su parte, **lanadelumab** es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo IgG<sub>1</sub>, expresado en células de ovario de hámster chino (por la técnica del ADN recombinante), que fue descubierto por *screening* de una biblioteca de anticuerpos candidatos para actuar frente a la calicreína plasmática. Está compuesto por

dos cadenas ligeras tipo *kappa* de 213 residuos aminoácidos y dos cadenas pesadas de 451 aminoácidos, lo que resulta en un peso molecular estimado en 145,7 kDa en su forma no glicosilada. Contiene 6 puentes disulfuro intracatenarios (4 en las cadenas pesadas y 2 en las ligeras) y otros 3 enlaces disulfuro intercatenarios (2 entre las cadenas pesadas y 1 entre una cadena pesada y una ligera). Se une y bloquea el sitio activo de la calicreína por las regiones determinantes de complementariedad, y presenta un mínimo potencial de ejercer función efectora Fc (EMA, 2018).

## Eficacia y seguridad clínicas

### CONESTAT ALFA

La eficacia y seguridad de conestat alfa –autorizado por primera vez en 2010–

en el **tratamiento agudo de las crisis** de angioedema hereditario (AEH) por vía intravenosa han sido adecuadamente contrastadas en tres ensayos clínicos doblemente ciegos y controlados por

placebo, y en cuatro estudios abiertos de soporte.

Entre los ensayos controlados, dos de ellos, de diseño muy similar, fueron

<sup>4</sup> El componente del complemento C4 es un sustrato del C1s activado. Los pacientes con AEH presentan niveles bajos de C4 en la circulación.



considerados como pivotaes. Con una duración de fase cegada de 90 días<sup>5</sup>, ambos estudios incluyeron pacientes diagnosticados de AEH con niveles plasmáticos de INH-C1 funcional de < 50% de lo normal y ataque agudo instaurado de AEH abdominal, urogenital, periférico y/u orofacial/faríngeo/laríngeo; por cuestiones éticas, excluyeron pacientes con crisis que comportaran riesgo vital (episodios graves de vías respiratorias altas), que si fueron incluidos en baja proporción en otros estudios. Se excluyeron también aquellos con angioedema adquirido, mujeres embarazadas o lactantes, o los tratados previamente con un fármaco experimental. Como variable principal de eficacia consideraron el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas, definido como una disminución de al menos 20 mm en dos medidas consecutivas de la puntuación de la escala analógica visual (VAS)<sup>6</sup> reportada por los pacientes.

El primero de ellos –ensayo **C1 1205-01**– fue un estudio multicéntrico (30 centros en Norteamérica) de fase 2/3 que aleatorizó 39 pacientes mayores de 12 años, en las 5 h posteriores al inicio

de la crisis, a recibir conestat alfa a dosis de 100 U/kg (N= 13) o de 50 U/kg (N= 12, incluyendo los 7 pacientes adolescentes) o bien placebo (N= 13). Otros 62 pacientes fueron tratados en la siguiente fase abierta de extensión. Por su parte, el segundo (ensayo **C1 1304-01**) fue un estudio multicéntrico europeo de fase 3 que aleatorizó en la fase de doble ciego 32 pacientes de ≥ 16 años a recibir conestat alfa 100 U/kg (N= 16) o placebo (N= 16), y tuvo una fase posterior abierta en la que se añadieron 43 pacientes no aleatorizados inicialmente.

La eficacia de conestat alfa en el tratamiento de las crisis agudas de angioedema se demostró por la significativa reducción, en comparación con placebo, del tiempo transcurrido hasta que empiezan a aliviarse los síntomas y del tiempo transcurrido hasta la aparición de síntomas mínimos, observándose pocos fracasos terapéuticos (**Tabla 1**). Los grupos estuvieron bien balanceados en todas las características basales excepto el sexo, ya que en el estudio C1-1205 se incluyó una sola mujer.

De manera interesante, ningún paciente de los tratados con 100 U/kg

de conestat alfa, y solo el 10% de los que recibieron la dosis de 50 U/kg, experimentaron fracasos terapéuticos, frente al 59% de aquellos en el grupo placebo (OR= 0,06 y OR= 0,13 frente a placebo, con p< 0,001 y p= 0,060, respectivamente). No se observaron recaídas en las siguientes 4 h en ninguno de los grupos. Los análisis por subgrupos apuntan a que la eficacia del fármaco es consistente frente a crisis de AEH en todas las localizaciones anatómicas (es preciso tener en cuenta el escaso número de pacientes incluidos en cada subgrupo), y con independencia de la gravedad del ataque al inicio del estudio.

Adicionalmente, se dispone de los datos de un tercer ensayo, el estudio **C1 1310-01**, un fase 3 multicéntrico y multinacional, que incluyó a 75 pacientes de al menos 13 años con ataque agudo de AEH (cuyos síntomas hubieran comenzado en las horas previas) y niveles de INH-C1 < 50% de lo normal, quienes fueron aleatorizados (3:2) a recibir 50 U/kg de conestat alfa (N= 44) o suero salino como placebo (N= 31). Se excluyeron embarazadas o lactantes, pacientes con angioedema adquirido,

**Tabla 1.** Principales resultados de eficacia de los estudios pivotaes con conestat alfa.

Ensayo C1 1205			
Brazo de tratamiento	Conestat alfa 100 U/kg (N= 13)	Conestat alfa 50 U/kg (N= 12)	Placebo (N= 13)
Variable primaria <b>Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio (min) (IC<sub>95%</sub>)</b>	68 (62-132) vs. placebo → p= 0,001	122 (72-136) vs. placebo → p< 0,001	258 (240-495)
Variable secundaria <b>Mediana del tiempo hasta la aparición de síntomas mínimos (min) (IC<sub>95%</sub>)</b>	245 (125-270) vs. placebo → p= 0,04	247 (243-484) vs. placebo → p= 0,001	1.101 (970-1.494)
Ensayo C1 1304			
Brazo de tratamiento	Conestat alfa 100 U/kg (N= 16)	Placebo (N= 16)	
Variable primaria <b>Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio (min) (IC<sub>95%</sub>)</b>	62 (40-75) vs. placebo → p= 0,003	508 (70-720)	
Variable secundaria <b>Mediana del tiempo hasta la aparición de síntomas mínimos (min) (IC<sub>95%</sub>)</b>	480 (243-723) vs. placebo → p= 0,005	1.440 (720-2.885)	

5 Si el paciente sufría un nuevo ataque en ese periodo entraba en los respectivos estudios de extensión de ambos ensayos (denominados 1205-OLE y 1304-OLE), en los que podía recibir una segunda dosis de 50 U/kg (estudio C1 1205) o dosis fija de 2.100 U (estudio C1 1304).

6 Los resultados de la escala analógica visual (VAS) reportada por los pacientes podían variar desde 0 mm (sin síntomas) a 100 mm (extremadamente incapacitante).

con sospecha de drogadicción o aquellos tratados con un fármaco experimental en el mes previo. Las variables de eficacia fueron las mismas que en los estudios pivotaes pero valoradas en función de las respuestas del paciente al cuestionario TEQ<sup>7</sup> (*Treatment Effect Questionnaire*) para la localización del primer ataque en distintos puntos temporales. Los resultados revelan que la mediana del tiempo hasta el inicio del alivio fue significativamente menor (90 min vs. 152 min con placebo;  $p = 0,031$ ), mientras que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos en el tiempo hasta la aparición de síntomas mínimos (303 min vs. 483 min con placebo;  $p = 0,078$ ).

Los resultados de los estudios abiertos fueron consistentes con los mencionados, y respaldan el uso repetido de conestat alfa en el tratamiento de las siguientes crisis de angioedema.

Con respecto a su **seguridad**, los datos clínicos que la definen proceden de hasta 300 administraciones (incluyendo 83 a personas sanas o pacientes con AEH asintomáticos). Cabe destacar que las reacciones adversas notificadas tras la administración del fármaco fueron de intensidad leve-moderada (no hubo ninguna discontinuación por motivos de seguridad), destacando por su frecuencia ( $\leq 10\%$ ) en orden decreciente: cefalea, náuseas, molestias abdominales, vértigo, parestesias, e hinchazón en el punto de inyección.

En general, la incidencia de eventos adversos fue similar en todos los grupos de dosis y no aumentó con la administración repetida, no identificándose diferencias en seguridad entre conestat alfa y placebo; además, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños

y adolescentes fueron similares a las de los adultos. Como eventos adversos graves, se notificaron en el grupo de placebo un caso de cólico biliar y, entre los pacientes tratados con el fármaco, un caso de hipersensibilidad, un caso de vértigo severo, un caso de neumonía grave y otro de sepsis; no se observó el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco. Por último, es preciso subrayar que el fármaco está contraindicado en caso de alergia a conejos (o sospecha de ella), ya que por su origen contiene trazas de proteínas de conejo; por el riesgo de reactividad cruzada, también se debe tener precaución ante un paciente con alergia clínica a la leche de vaca (AEMPS, 2021a).

## LANADELUMAB

La eficacia y seguridad de lanadelumab por vía subcutánea en la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de AEH han sido apropiadamente caracterizadas en un ensayo pivotal de fase 3 (**estudio HELP**), multicéntrico, aleatorizado, doblemente ciego, de grupos paralelos y controlado por placebo que asignó al azar a 125 pacientes con AEH sintomático<sup>8</sup> de tipo I o II y  $\geq 12$  años de edad –115 adultos y 10 adolescentes– a recibir durante las 26 semanas de tratamiento bien lanadelumab 150 mg/4 semanas, lanadelumab 300 mg/4 semanas, lanadelumab 300 mg/2 semanas o bien placebo. Cada paciente recibió 13 dosis durante dicho periodo (días 0-182), pudiendo también recibir tratamiento de los ataques con INH-C1 intravenoso, icatibant o ecalantide (este último no está autorizado en la UE). Los pacientes, que fueron estratificados según la tasa basal de crisis, debían suspender otro tratamiento (en su caso) durante 4 semanas al ser incluidos en el estudio.

En líneas generales, se excluyeron pacientes con otras formas de angioedema crónico y recurrente o pre-tratados recientemente con fármacos IECA, estrógenos sistémicos, andrógenos o que hubieran recibido terapia profiláctica poco antes del estudio ( $\leq 7$ -14 días previos al ingreso); también se excluyeron pacientes con anormalidades de función hepática, como elevaciones de las transaminasas (el triple de los niveles normales) o bilirrubina (doble). Entre las principales características demográficas y clínicas basales<sup>9</sup> de los pacientes destacaron las siguientes: mediana de edad de 42 años, 70% mujeres, antecedentes comunicados de crisis de angioedema laríngeo en el 65% de los sujetos, y un 56% había recibido profilaxis a largo plazo; en el periodo de preinclusión, la tasa media de crisis mensuales fue de 3,7 (un 52% presentaban  $\geq 3$  crisis/mes).

El análisis por intención de tratar (**Tabla 2**) reveló que todos los grupos de tratamiento con lanadelumab mostraban, en comparación con placebo, reducciones estadísticamente significativas en la tasa media de crisis de AEH frente al placebo en la variable principal (número de ataques de AEH confirmados por el investigador durante el periodo de tratamiento) y secundarias del estudio (que incluyeron el número de crisis moderadas o graves que no requirieron intervención médica o ésta fue mínima, y el número de ataques desde el día 14). Así, por ejemplo, el porcentaje de pacientes libres de crisis durante las últimas 16 semanas del estudio (días 70-182) fue del 77% en el grupo de 300 mg/2 semanas (dosis de inicio recomendada) frente al 3% de pacientes en el grupo de placebo. La eficacia significativa del fármaco se mostró consistente en los distintos subgrupos, e independiente de factores como sexo, IMC, antecedentes basales de profilaxis a largo

7 El cuestionario TEQ incluye 3 preguntas relativas a: 1- la medida en que cambia la gravedad general del ataque de AEH desde que se recibe la infusión (un poco mejor, mejor o mucho mejor); 2- si la intensidad de los síntomas comienza a disminuir después de la infusión (sí o no); y 3- la persistencia de la mejora en el próximo punto de tiempo de evaluación si se ha respondido previamente sí.

8 Definido como historial clínico de AEH (tasa de  $\geq 1$  ataque periférico, abdominal o laríngeo en las 4 semanas previas a la inclusión en el ensayo) más la confirmación de niveles funcionales de C1-INH de  $< 40\%$  o bien del 40-50% más niveles del componente C4 del complemento inferiores al rango normal.

9 El bajo número de pacientes, una de las limitaciones principales del estudio, condujo a desequilibrios entre los grupos en algunas características, como el nº de ataques previos en los últimos 12 meses (según historial del paciente, no confirmados por el investigador), el porcentaje de pacientes que habían requerido tratamiento previo y la proporción de pacientes con AEH tipo II.

plazo, crisis laringeas o tasa de crisis durante el periodo de preinclusión.

En términos de calidad de vida, es preciso subrayar que, en todos los grupos de tratamiento, lanadelumab indujo una mejoría significativa frente a placebo en las puntuaciones del cuestionario AE-QoL (de calidad de vida de pacientes con angioedema) totales y por dominios específicos relativos al funcionamiento (el que mejoró en mayor medida), estado de ánimo/fatiga, miedo y nutrición. La proporción de pacientes que alcanzó una mejoría clínicamente relevante –reducción de  $\geq 6$  puntos– en la puntuación total del AE-QoL fue del 63-81% con las distintas pautas de lanadelumab, frente al 37% de los pacientes con placebo.

Por último, conviene citar que el estudio HELP tuvo una fase de extensión abierta (DX-2930-04) que evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo del fármaco en 212 pacientes adultos y adolescentes con AEH sintomático de

tipo I o II (109 de ellos provenían del estudio inicial y 103 eran nuevos o sin prolongación), quienes recibieron al menos una dosis del fármaco en esta fase. Los pacientes podían iniciar la autoadministración tras ser instruidos en las primeras 2 dosis en un centro sanitario. Si bien el objetivo principal del estudio era la seguridad, el análisis provisional de los datos de eficacia (descriptivos) indican que el efecto del fármaco se mantiene durante un año de tratamiento. En los sujetos de nueva inclusión la tasa media de ataques de AEH disminuyó de 1,54-2,72 crisis/mes al inicio a 0,14-0,34 crisis/mes en el análisis intermedio, mientras que en quienes recibieron placebo en el estudio HELP previo el cambio fue mayor, desde una media de 3,81 a 0,39 crisis/mes (Riedl *et al.*, 2017).

Con respecto a la **seguridad**, los datos derivan fundamentalmente de los 84 pacientes con AEH que recibieron al menos una dosis de lanadelumab en el estudio pivotal. El principal evento adverso asociado al tratamiento fueron

las reacciones en el sitio de inyección (52%) –incluyendo dolor (43% vs. 29% con placebo), eritema (10% vs 2,4%) y hematoma (7% vs 0%)–, que en su práctica totalidad eran de intensidad leve y se resolvieron 1 día después de la aparición, con una mediana de duración de 6 min. También se notificaron infecciones víricas del tracto respiratorio inferior (24% vs. 27% con placebo), cefalea (20% vs 20%), mareos (6% vs 0%) y reacciones de hipersensibilidad (prurito, molestias y hormigueo en la lengua) (1,2%); es previsible la aparición de mialgias y de elevación de transaminasas hepáticas. No hubo diferencias de tolerabilidad en función del tipo de pacientes, tampoco según la edad. El tratamiento con el fármaco se asoció al desarrollo de títulos bajos anticuerpos anti-fármaco (12%, neutralizantes en el 2,4%) que no parecen afectar a la farmacocinética o farmacodinamia ni a la respuesta clínica; se desconoce su implicación e importancia a largo plazo y en la respuesta a otros fármacos de este grupo.

**Tabla 2.** Resultados clínicos para lanadelumab en el estudio HELP (Banerji *et al.*, 2018).

Brazo de tratamiento	Lanadelumab 150 mg/4 sem (N= 28)	Lanadelumab 300 mg/4 sem (N= 29)	Lanadelumab 300 mg/2 sem (N= 27)	Placebo (N= 41)
<b>Variable primaria – Nº de crisis de AEH entre los días 0 y 182</b> - Tasa media mensual (IC <sub>95%</sub> ) - % reducción relativa vs. placebo (IC <sub>95%</sub> ) - Valores de p ajustados	0,48 (0,31-0,73) 76 (61-85)  < 0,001	0,53 (0,36-0,77) 73 (59-82)  < 0,001	0,26 (0,14-0,46) 87 (76-93)  < 0,001	1,97 (1,64-2,36)
<b>Variable secundaria – Nº de crisis de AEH que precisaron tratamiento agudo (0-182 días)</b> - Tasa media mensual (IC <sub>95%</sub> ) - % reducción relativa vs. placebo (IC <sub>95%</sub> ) - Valores de p ajustados	0,31 (0,18-0,53) 81 (66-89)  < 0,001	0,42 (0,28-0,65) 74 (59-84)  < 0,001	0,21 (0,11-0,40) 87 (75-93)  < 0,001	1,64 (1,34-2,00)
<b>Variable secundaria – Nº de crisis de AEH moderadas o graves (0-182 días)</b> - Tasa media mensual (IC <sub>95%</sub> ) - % reducción relativa vs. placebo (IC <sub>95%</sub> ) - Valores de p ajustados	0,36 (0,22-0,58) 70 (50-83)  < 0,001	0,32 (0,20-0,53) 73 (54-84)  < 0,001	0,20 (0,11-0,39) 83 (67-92)  < 0,001	1,22 (0,97-1,52)
Proporción de pacientes sin crisis durante los periodos de tratamiento <sup>#</sup>	39%	31%	44%	2%

<sup>#</sup> Más de la mitad de los pacientes sufrieron alguna crisis durante el periodo de tratamiento, estando el 44,4% de los pacientes libres de ataques entre los días 0 y 182.



## Aspectos innovadores

Se trata de dos nuevos fármacos que actúan sobre la vía de señalización de la cascada de la coagulación y del complemento y tienen utilidad terapéutica en pacientes con angioedema hereditario (AEH). Por un lado, conestat alfa es un análogo recombinante del inhibidor de la C1-esterasa (INH-C1) humana obtenido en leche de conejas transgénicas que repone la actividad inhibitoria de esta proteína plasmática –deficitaria en pacientes con AEH tipo I– sobre distintas proteasas implicadas en los citados sistemas fisiológicos, que se encontrarían sobreactivados. Por otro, lanadelumab es un anticuerpo monoclonal IgG<sub>1</sub> humano que se une específicamente e inhibe la actividad proteolítica de la calicreína plasmática (tanto en su forma soluble como unida a membrana), de modo que limita la proteólisis de cininógeno para liberar bradicinina, evitando el efecto que esta última ejerce –a través de sus receptores B2– en la promoción de la inflamación y la extravasación.

En base a ello, el primero ha sido autorizado para el tratamiento por vía intravenosa de las crisis agudas de angioedema en adultos, adolescentes y niños (a partir de 2 años) con angioedema hereditario debido a un déficit de inhibidor de la C1-esterasa. En cambio, el medicamento que incluye lanadelumab, designado como huérfano, ha sido aprobado para su administración por vía subcutánea en la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario en pacientes a partir de los 12 años de edad; no está destinado al tratamiento de las crisis agudas.

La eficacia y seguridad clínicas de **conestat alfa** han sido adecuadamente contrastadas en la indicación y dosis autorizadas en base principalmente a los resultados de dos estudios pivotales, aleatorizados, doble ciego y

controlados por placebo. Considerando el conjunto de los datos clínicos (N=71), la administración del fármaco a las dosis de 100 y 50 U/kg tras la instauración de la crisis aguda de AEH alcanzó el objetivo principal de una reducción estadísticamente significativa en comparación con placebo en el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas<sup>10</sup>, con una mediana de 66 min y 122 min, respectivamente (vs. mediana de 495 min con placebo). Además, indujo una reducción notable del tiempo hasta la aparición de síntomas mínimos, con una mediana de 266 y 247 min, respectivamente, frente a 1.210 min con placebo. De modo interesante, solo el 10% de los pacientes que recibieron la dosis autorizada de 50 U/kg experimentaron fracasos terapéuticos, frente al 59% de aquellos en el grupo placebo, no observándose ninguna recaída en las siguientes 4 h. Los análisis por subgrupos sugieren que la eficacia del fármaco es consistente frente a las crisis de AEH en todas las localizaciones anatómicas, con independencia de la gravedad del ataque al inicio.

Teniendo en cuenta la situación de urgencia que determina su uso, el perfil toxicológico del fármaco, bien caracterizado, parece relativamente benigno –la gran mayoría de reacciones adversas notificadas fueron leves-moderadas y no hubo ninguna discontinuación en los ensayos clínicos por motivos de seguridad– e independiente de la edad del paciente, con una tolerabilidad similar a placebo. Entre los eventos adversos notificados con mayor frecuencia ( $\leq 10\%$ , no aumentó con la administración repetida) destacan: cefalea, náuseas, molestias abdominales, vértigo, parestesias, e hinchazón en el punto de inyección. Con una aparentemente escasa inmunogenicidad, deben extremarse las precauciones ante pacientes con sospecha de alergia a conejos o a la leche de vaca, debido

al riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia.

Por ahora, no se dispone de comparaciones directas con los otros fármacos autorizados para el tratamiento de las crisis de AEH –icatibant e inhibidor de la C1-esterasa– y la comparación indirecta ajustada se ve dificultada por las diferencias en los diseños entre los estudios pivotales (por ejemplo, en el de icatibant, el grupo control podía recibir ácido tranexámico) o la subjetividad de algunas variables usadas (por ejemplo, mejoría reportada por el paciente). Hay que subrayar que no se tienen datos de eficacia de conestat alfa en ataques especialmente graves que impliquen riesgo vital, pues los pacientes con estas características fueron excluidos de los estudios pivotales. Por todo ello, no se pueden detectar diferencias, si las hubiera, entre las distintas opciones de tratamiento de crisis de AEH.

En resumen, conestat alfa no supone ninguna innovación farmacológica, a excepción de su origen (es el primer análogo recombinante), respecto al inhibidor de C1-esterasa derivado de plasma actualmente disponible, con el que comparte un mismo perfil de seguridad (excepto la reacción a las proteínas de conejo) y ruta de administración. Su uso intravenoso no supone *a priori* una ventaja en términos de comodidad para el paciente respecto a icatibant (cuya administración subcutánea puede facilitar su administración domiciliaria). En base a la evidencia disponible, el IPT de la AEMPS posiciona a conestat alfa como una opción de tratamiento similar a icatibant y al INH-C1, sin incorporar ningún tipo de innovación disruptiva.

Por otra parte, la autorización de **lanadelumab** en la profilaxis de crisis recurrentes de AEH se ha sustentado en los resultados del estudio pivotal HELP, multicéntrico, aleatorizado, doble

10 Esta variable, medida de forma muy parecida, se empleó en los estudios pivotales de los otros dos fármacos autorizados para tratar los ataques de AEH (icatibant e inhibidor de la C1-esterasa plasmática).

ciego, de grupos paralelos y controlado por placebo. En pacientes de  $\geq 12$  años con AEH sintomático de tipo I o II ( $N=125$ ), el tratamiento con el fármaco durante 26 semanas a distintas pautas posológicas demostró una eficacia notablemente superior a placebo, con una reducción estadísticamente significativa en el número de crisis de AEH confirmadas por el investigador (tasa mensual media de 0,26-0,53 vs. 1,97 con placebo); esto se corresponde con una reducción relativa del 87% (AEMPS, 2021b). La pauta de 300 mg/2 semanas indujo una menor tasa de crisis que el resto, con una diferencia de hasta el 70%.

El fármaco también redujo de forma eficaz el número de crisis de AEH que precisaron tratamiento agudo (tasa mensual media de 0,21-0,42 vs. 1,64 con placebo), hasta el punto en que la proporción de pacientes sin crisis durante el periodo de tratamiento era del 31-44% con el fármaco (vs. 2% con placebo). Este beneficio, contrastado en todos los subgrupos (con independencia de la tasa de crisis basal, la profilaxis previa o los antecedentes de crisis laringeas), se correlacionó con una mejoría clínicamente relevante en la

calidad de vida de los pacientes según los resultados del cuestionario AE-QoL. Además, la fase de extensión abierta del estudio pivotal reveló que el efecto del fármaco se mantiene durante al menos un año de tratamiento.

En términos de seguridad, el perfil toxicológico de lanadelumab, consistente en todos los grupos de edad y por lo general tolerable, puede considerarse similar al del inhibidor de C1-esterasa. El principal evento adverso asociado al tratamiento fueron las reacciones en el sitio de inyección (52%) –dolor, eritema y hematoma–, más frecuentes que con placebo, pero en su práctica totalidad de intensidad leves y autolimitadas. También se notificaron infecciones víricas del tracto respiratorio inferior, cefalea, mareos y reacciones de hipersensibilidad. Persisten aún incertidumbres sobre la seguridad a largo plazo (en una enfermedad que requerirá tratamientos prolongados), incluyendo el riesgo de la inmunogenicidad (el 12% desarrolló anticuerpos anti-lanadelumab).

A pesar de que el uso de placebo como comparador en el ensayo pivotal es aceptable, habría sido deseable disponer de una comparación directa

con los tratamientos actuales (los inhibidores de la C1-esterasa plasmática Cynrize® y Berinert®); tampoco se dispone, y parece complicada<sup>11</sup>, una comparación indirecta ajustada entre los mismos. Aunque los resultados de eficacia de los ensayos clínicos podrían sugerir ciertas diferencias, y el diseño del estudio con lanadelumab no ha permitido establecer el beneficio/riesgo en pacientes refractarios a otros tratamientos, parece que el nuevo fármaco se posiciona como una alternativa terapéutica más en la profilaxis a largo plazo de las crisis de angioedema hereditario. En todo caso, se asocia con un grado reseñable de innovación por incorporar un mecanismo de acción novedoso en la indicación (inhibición de la calicreína) y aportar la ventaja potencial de una mejora de la adherencia terapéutica, que aún debe confirmarse, por su pauta quincenal/mensual (Cynryze® y Berinert® se administran cada 3-4 días) y su vía de administración subcutánea (frente a la vía intravenosa de las presentaciones comercializadas en España para esos medicamentos), que pueden resultar en una mayor comodidad para el paciente al facilitar la autoadministración.

## Valoración

# Conestat Alfa

### ▼ Ruconest® (Pharming group)

**Grupo Terapéutico (ATC):** B06AC04. Otros agentes hematológicos. Fármacos utilizados en el angioedema hereditario.

**Indicaciones autorizadas:** tratamiento de las crisis agudas de angioedema en adultos, adolescentes y niños (a partir de 2 años) con angioedema hereditario debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa.

### SIN INNOVACIÓN (\*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

11 La gravedad de los pacientes incluidos en el estudio pivotal de lanadelumab parece menor que la de aquellos tratados en la práctica clínica con INH-C1, lo que sugiere el hecho de que en torno a la mitad de ellos no estaban en tratamiento profiláctico previo.

# Lanadelumab

▼ **Takhzyro®** (Shire Pharmaceuticals)

**Grupo Terapéutico (ATC):** B06AC05. Otros agentes hematológicos. Fármacos utilizados en el angioedema hereditario.

**Indicaciones autorizadas:** prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes a partir de los 12 años de edad.

## INNOVACIÓN MODERADA (\*\*)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

## Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Icatibant	Firazyr	Takeda	2008
Inhibidor de C1 esterasa	Berinert	CSL Behring	2009

## Bibliografía

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Ficha técnica Ruconest® (conestat alfa). 2015. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/110641002/FT\\_110641002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/110641002/FT_110641002.pdf).

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Ficha técnica Takhzyro® (lanadelumab). 2018. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181340004/FT\\_1181340004.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181340004/FT_1181340004.pdf).

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de conestat alfa (Ruconest®) en el tratamiento de las crisis agudas de angioedema en adultos y adolescentes con angioedema hereditario (AEH) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa. 2021s. IPT, 2/2021. V1. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_2-2021-Ruconest.pdf?x95087](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_2-2021-Ruconest.pdf?x95087).

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Lanadelumab (Takhzyro®) en prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes a partir de los 12 años de edad. 2021b. IPT, 17/2021. V1. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_17-2021-Takhzyro.pdf?x74012](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_17-2021-Takhzyro.pdf?x74012).

**Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL**

*et al.* Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 320(20): 2108-21.

**Cuellar Rodríguez S.** Inhibidor de la C1 esterasa (Berinert): angioedema hereditario. Panorama Actual Med. 2009; 33(327): 918-22.

**European Medicines Agency (EMA).** Ruconest®. European Public Assessment Report (EPAR). 2010. EMEA/H/C/001223. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ruconest-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ruconest-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**European Medicines Agency (EMA).** Ruconest®. European Public Assessment Report (EPAR) - Group of variations including an extension of indication assessment report. 2020. EMEA/H/C/001223/II/0053/G. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ruconest-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ruconest-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**European Medicines Agency (EMA).** Takhzyro®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMEA/H/C/004806/0000. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**Gómez González del Tánago P, Navarro Vidal B, Panadero del Olmo LE, Panadero Carlavilla FJ.** Urticaria y angioedema. Panorama Actual Med. 2014; 38(379): 1042-6.

**Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, Banerji A, Magerl M, Cicardi M et al.**

An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. Clin Transl Allergy. 2017; 7: 36. DOI: 10.1186/s13601-017-0172-9.



1<sup>er</sup> Curso **Online**

# Medicamentos de uso animal en la Farmacia Comunitaria

Del 20 sep al 20 dic 2021

Plazo de inscripción:  
hasta el 13 de septiembre 2021



**¡Inscríbete!**  
[Portalfarma.com](http://Portalfarma.com)

## OBJETIVO GENERAL

Actualizar la formación de los farmacéuticos, en relación con los medicamentos de uso animal en el ámbito de la farmacia comunitaria, para apoyar su labor en los distintos servicios profesionales orientados al cuidado de la salud de los animales y como informador a la población sobre la repercusión en la salud pública de la sanidad animal.

**Acreditación pendiente de solicitud\***

Cuota de inscripción:

Colegiado: 30€

No colegiado: 100€

## PROGRAMA<sup>(1)</sup>

1. Medicamentos veterinarios vs. medicamentos humanos.
2. Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.
3. Formas farmacéuticas en veterinaria y particularidades en la administración de medicamentos.
4. Servicios profesionales farmacéuticos asistenciales.
5. Proyecto ESVAC.  
(*European Surveillance Veterinary Antimicrobial Consumption*).
6. Repercusión en la salud pública de la sanidad animal.

<sup>(1)</sup>El Programa es preliminar y puede estar sujeto a pequeños cambios.

<sup>(\*)</sup>Pendiente solicitud de acreditación para farmacéuticos a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.