

Lanadelumab i l'inhibidor de la C1 esterasa d'administració subcutània per a la profilaxi a llarg termini de l'angioedema hereditari

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

07 d'abril de 2021

Versió 01

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe, hi han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles Galceran, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralts Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Mañá, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres i Rosa Vidal.
- Experts clínics externs: Mar Guilarte (Secció d'Al·lèrgia, Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), Ramon Lleonart (coordinador Unitat d'Al·lèrgologia, Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge) i Lluís Marquès (cap de secció, Secció d'Al·lèrgia Hospitals Universitaris Arnau de Vilanova - Santa Maria).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Gemma Puig, Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital del Mar: Patricia Diaz.
- Divisió Econòmica del Medicament: Anna Reyes.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Lanadelumab i l'inhibidor de la C1 esterasa d'administració subcutània per a la profilaxi a llarg termini de l'angioedema hereditari. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

Paraules clau: lanadelumab, inhibidor de C1, angioedema hereditari, profilaxi.

Alguns drets reservats

© 2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	6
3. Àrea descriptiva del medicament	7
3.1. Mecanisme d'acció.....	7
3.2. Indicacions	8
3.3. Característiques dels fàrmacs	8
4. Evidència disponible	9
5. Avaluació de l'eficàcia	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
5.1.1. Característiques dels assaigs	9
5.1.2. Variables utilitzades.....	12
5.1.3. Característiques dels pacients inclosos	13
5.2. Resultats	15
6. Avaluació de la seguretat	20
6.1. Esdeveniments adversos.....	20
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions.....	23
6.3. Pla de gestió de riscos	23
7. Validesa interna i aplicabilitat	24
8. Àrea econòmica	28
8.1. Cost del tractament.....	28
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	28
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	31
Annex 2. Resultats dels principals comparadors	34
Bibliografia	36

1. Punts clau

- L'angioedema hereditari (AEH) és una malaltia rara autosòmica dominant caracteritzada per atacs recurrents i impredecibles d'edemes submucosos o subcutanis com a conseqüència d'un excés de bradixinina. Els AEH de tipus I i II es deuen a un dèficit quantitatiu i un dèficit qualitatiu de l'inhibidor de la C1 esterasa, respectivament.
- L'abordatge terapèutic per a la profilaxi a llarg termini (PLT) comprèn el tractament oral, amb andrògens atenuats (danazol) o antifibrinolítics (àcid tranexàmic), o parenteral, amb l'inhibidor de la C1 esterasa derivat del plasma o amb lanadelumab. L'inhibidor de la C1 esterasa està disponible per via endovenosa i subcutània, i lanadelumab s'administra per via subcutània. L'inhibidor de la C1 esterasa s'administra cada 3-4 dies, i lanadelumab, cada dues setmanes.
- Els dos fàrmacs s'han avaluat en assaigs clínics aleatoritzats, amb cegament doble i controlats amb placebo, però el disseny, la durada del tractament i l'anàlisi estadística eren diferents. Els criteris d'inclusió i la població inclosa eren similars per als dos estudis i la variable principal era el nombre d'atacs d'AEH (ràtio d'atacs: nombre d'atacs / 4 setmanes) en ambdós casos.
- A l'estudi COMPACT, l'inhibidor de la C1 esterasa va mostrar una reducció mitjana del nombre d'atacs respecte de placebo del 84% per a la dosi de 60 UI/kg, i una mitjana en la reducció de l'ús de tractament agut del 89%. El percentatge de pacients amb tractament actiu sense atacs va ser del 40% aproximadament. La durada i la gravetat dels atacs també van ser menors amb l'inhibidor de la C1 esterasa respecte a placebo. Les diferències observades entre l'inhibidor C1 esterasa i el placebo van ser estadísticament significatives i clínicament rellevants.
- A l'estudi HELP, la pauta de 300 mg de lanadelumab / 2 setmanes va reduir el nombre d'atacs i l'ús de tractament agut un 87% respecte de placebo. El percentatge de pacients sense atacs va ser del 44,4%. La gravetat dels atacs d'AEH va ser menor per a lanadelumab, però la durada dels atacs no va mostrar diferències significatives respecte a placebo. L'anàlisi de subgrups és en general consistent amb la població global de l'estudi; no obstant això, hi ha algunes consideracions, com per exemple en relació amb el pes corporal.
- Respecte a la seguretat, lanadelumab i l'inhibidor de la C1 esterasa sembla que presenten un perfil de seguretat acceptable, amb esdeveniments adversos moderats-lleus, principalment relacionats amb l'administració i per infeccions víriques del tracte respiratori superior.
- En relació amb la qualitat de vida, les dades derivades dels estudis COMPACT i HELP indiquen una millora important dels tractaments actius respecte de placebo.
- No existeixen comparacions directes entre les diferents opcions parenterals i les comparacions indirectes presenten limitacions relacionades amb el diferent disseny de l'estudi.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

L'angioedema hereditari (AEH) és una malaltia rara d'herència autosòmica dominant caracteritzada per episodis recurrents i impredecibles d'edemes subcutanis o submucosos, no urticariformes o pruriginosos, que afecten la pell, la via aèria superior i/o el tracte gastrointestinal. (1)(2) La freqüència dels atacs pot ser des de setmanal fins a un o dos episodis a l'any, i la presentació pot ser diferent entre els membres de la família. La majoria dels atacs només afecten una de les localitzacions, tot i que poden afectar diverses localitzacions alhora. Els atacs gastrointestinals solen presentar-se en la majoria dels pacients i acostumen a ser dolorosos i debilitants. El seu diagnòstic pot resultar complicat degut a la similitud de la presentació amb altres trastorns gastrointestinals. Els edemes de laringe solen aparèixer en la meitat dels pacients, però rarament són recurrents. Aquests atacs poden arribar a comprometre la via respiratòria i la vida dels pacients, especialment en nens. En general, els episodis solen ser autolimitats i desapareixen al cap de 48-72 hores, però poden durar fins a 2-5 dies. (3,4)

En alguns casos apareixen pròdroms en les 24 hores prèvies a l'atac: fatiga, nàusees o altres símptomes gastrointestinals, miàlgies i símptomes similars a la grip o alteracions cutànies. Els factors desencadenants són principalment els traumatismes lleus o les intervencions dentals, però també s'han descrit altres factors, com infeccions, la falta de son, la ingesta de certs aliments, la menstruació, etc. També poden ser factors desencadenants certs medicaments, com els inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA), els estrògens (anticonceptius orals o la teràpia de substitució hormonal) i el tamoxifè. (4) Els pacients poden presentar depressió degut a la baixa qualitat de vida derivada de la malaltia. També s'ha relacionat amb trastorns autoimmunitaris. (4)

L'edema que té lloc en l'AEH és resultat d'un excés de bradiginina, un potent vasodilatador. (2) La bradiginina es genera quan la cal·licreïna plasmàtica s'uneix al cininogen d'alt pes molecular i es degradada ràpidament per metal·loproteases endògenes com l'ECA. La cal·licreïna plasmàtica s'activa a partir de la precal·licreïna mitjançant el factor de coagulació XII. Tant la cal·licreïna com el factor XII són inhibits per l'inhibidor de C1 (C1-INH). (5) C1-INH és un reactant de fase aguda i un inhibidor serin-proteasa (SERPIN) que inhibeix diferents proteases de la via clàssica del complement, les proteases de la via de contacte o via intrínseca de coagulació (cal·licreïna plasmàtica i el factor de coagulació XIIa), i modula la via generadora de quinines i el sistema fibrinolític. (5)(2) L'AEH és degut a mutacions sobre el gen que codifica C1-INH. Tot i que es tracta d'un trastorn hereditari autosòmic dominant, el 25% dels casos resulta de mutacions *de novo*. (2)(3)

S'han descrit diferents tipus d'AEH, però destaquen principalment els tipus I i II, coneguts conjuntament com a AEH amb deficiència de C1-INH (AEH-C1INH):

- **AEH tipus I:** causat per la deleció o l'expressió d'un transcrit truncat, que dona lloc a un dèficit quantitatiu de C1-INH. Representa el 85% dels casos d'AEH-C1INH.
- **AEH tipus II:** causat per mutacions puntuals responsables del defecte qualitatiu de C1-INH, essent els nivells de C1-INH normals o elevats. Afecta el 15% dels AEH-C1INH. (1)(5)

El dèficit de C1-INH comporta baixos nivells del component C4 del sistema del complement (98% dels casos d'AEH-C1INH) perquè la unió entre C1 i C4 en la via clàssica de la coagulació està exagerada davant d'un dèficit de C1-INH. C4 no participa en la patogènesi de la malaltia, però pot ser útil en el cribratge, tot i que té una sensibilitat i una especificitat limitades. En general, uns nivells de C4 < 50% del valor normal solen suggerir de forma important una deficiència en C1-INH. Davant la sospita d'AEH, s'acostuma a fer la determinació dels nivells de C4, de C1-INH i de l'activitat de C1-INH. (2)(3)(5)(6)

Hi ha altres formes d'AEH familiar que es caracteritzen per nivells de C1-INH normal i formen un grup de pacients heterogeni. (2) L'AEH amb nivells normals de C1-INH (abans tipus III) té similituds amb l'AEH-C1INH, però encara no se'n coneix del tot la patogènesi. La majoria d'aquests AEH són AEH-UNK (AEH de causa i patogènesi desconegudes) i un terç són AEH-FXII (deguts a variants del gen que codifica per al factor XII de coagulació). Alguns aspectes sobre la patogènesi i l'expressió d'aquest últim tipus, inclòs el paper dels estrògens, estan encara per clarificar. (6) També hi ha formes d'angioedema adquirit per dèficit de C1INH que es presenten cap a la quarta dècada de la vida. (3)

La majoria dels pacients amb AEH-C1INH presenta el primer episodi durant la infantesa o l'adolescència. Si més no, el diagnòstic se sol fer durant la segona o tercera dècada i pot retardar-se si no es coneix la història familiar. (4) L'AEH afecta 1 de 60.000 persones, tot i que la prevalença varia segons la regió. (4) La prevalença a Espanya és d'1 cas per cada 100.000. (7) L'afectació és independent del sexe o l'ètnia dels pacients, tot i que les dones tenen major expressió clínica de la malaltia. (8) Sense tractament efectiu, la mortalitat per asfíxia se situa al voltant del 30%. Amb la introducció dels tractaments, la mortalitat s'ha reduït al voltant del 13%, segons les dades d'una sèrie de casos d'Àustria, Suïssa i Alemanya. (4)

2.2. Tractament de la malaltia

L'abordatge terapèutic de l'AEH-C1INH té tres objectius: el tractament de l'episodi agut o tractament a demanda, la profilaxi a curt termini (per minimitzar el risc d'esdeveniment quan s'exposa el pacient a un factor precipitant conegut) i la profilaxi a llarg termini (PLT) (per reduir el nombre, la durada i la gravetat de les crisis). (6) Aquest informe se centra en la PLT, la qual ha de ser individualitzada i considerada en tots aquells pacients amb AEH tipus I i II, amb simptomatologia greu, tenint en compte l'activitat de la malaltia, la freqüència dels atacs, la qualitat de vida del pacient, la disponibilitat dels recursos sanitaris i la fallida en el control de la malaltia mitjançant el tractament agut adequat. En general, els pacients ben controlats mitjançant el tractament agut no requereixen PLT. (5,9)

Existeixen diferents opcions de tractament profilàctic a llarg termini: els tractaments orals amb andrògens atenuats (danazol) o amb agents antifibrinolítics (àcid tranexàmic); o els tractaments parenterals amb l'inhibidor de la C1 esterasa o l'anticòs monoclonal (lanadelumab). Els andrògens atenuats són eficaços però poden produir efectes adversos indesitjables i interaccions, i la seva administració està contraindicada en nens abans de la pubertat, en dones embarassades o durant la lactància, i en pacients amb neoplàsies que depenen d'andrògens i amb alteracions importants de la funció hepàtica, renal i cardíaca, trombosi activa o malaltia tromboembòlica, entre d'altres. Els antifibrinolítics tenen menys eficàcia que els andrògens atenuats o els tractaments parenterals, i també poden presentar problemes de tolerància degut als efectes adversos. Se solen usar quan les

formes parenterals no estan disponibles i els andrògens atenuats estan contraindicats. Dels tractaments administrats per via parenteral, el primer disponible va ser l'inhibidor de la C1 esterasa derivat del plasma i d'administració endovenosa (Cinryze®). Aquesta formulació pot presentar certs inconvenients relacionats amb la via d'administració (problemes en l'accés venós, risc de trombosi o infecció relacionada amb la col·locació de catèter). Recentment s'ha comercialitzat una formulació d'administració subcutània de l'inhibidor de la C1 esterasa (Berinert®) i un anticòs monoclonal també d'administració subcutània, el lanadelumab (Takhzyro®). (6,9,10)(5) El tractament més adequat dependrà del grau de compliment i les preferències del pacient. Caldrà avaluar l'eficàcia i la seguretat del tractament de manera regular i adaptar-ne la posologia a la resposta. Per altra banda, la instauració de la PLT no elimina la possibilitat de presentar atacs aguts, per la qual cosa no s'ha de privar els pacients del tractament a demanda. (5) El tractament a demanda inclou principalment l'inhibidor de la C1 esterasa derivat del plasma d'administració endovenosa (Cinryze® i Berinert®) i l'antagonista del receptor de la bradicinina, l'icatibant (Firazyr®).

3. Àrea descriptiva del medicament

En aquest informe només s'avaluen els principis actius lanadelumab i l'inhibidor de la C1 esterasa d'administració subcutània per a la indicació de profilaxi a llarg termini del atacs d'AEH.

Taula 1. Característiques dels fàrmacs avaluats

Fàrmac	Lanadelumab (Takhzyro®)
Laboratori	Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd
Presentacions	Takhzyro® 300 mg, solució injectable en xeringa precarregada, xeringa de 2 mL
Excipients de declaració obligatòria	Fosfat disòdic dihidratat, clorur de sodi
Codi ATC	B06AC05
Procediment d'autorització	Centralitzat (22.11.2018 EMA / 23.08.2018 FDA)
Data de comercialització / finançament de la indicació	01/03/2021
Condicions de dispensació	Ús hospitalari. Amb recepta
Informació de registre	Medicament orfe
Fàrmac	Inhibidor de la C1 esterasa (Berinert®)
Laboratori	CSL BEHRING GMBH
Presentacions	Berinert® 2.000 UI i 3.000 UI, pols i dissolvent per a solució injectable subcutània
Excipients de declaració obligatòria	Clorur de sodi, citrat de sodi
Codi ATC	B06AC01
Procediment d'autorització	Descentralitzat (30.04.2019 AEMPS / 22.06.2017 FDA)
Data de comercialització / finançament de la indicació	01/12/2019
Condicions de dispensació	Ús hospitalari. Amb recepta
Informació de registre	Medicament orfe

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada dels medicaments.

3.1. Mecanisme d'acció

Lanadelumab: lanadelumab és un anticòs monoclonal totalment humà (IgG1 / cadena lleugera κ). Inhibeix l'activitat proteolítica de la cal·licreïna plasmàtica. Proporciona un control sostingut de l'activitat de la cal·licreïna plasmàtica limitant la generació de bradicinina en els pacients amb AEH.

Inhibidor de la C1 esterasa: l'inhibidor de la C1 esterasa fisiològic bloqueja la via clàssica del sistema del complement en inactivar els components enzimàtics C1s i C1r. L'enzim actiu forma un complex amb l'inhibidor en proporció estequiomètrica 1:1. També és l'inhibidor més important de l'activació de la coagulació per contacte en inhibir el factor XIII i els seus fragments. Actua com a principal inhibidor de la cal·licreïna plasmàtica, juntament amb l' α -2-macroglobulina. L'efecte terapèutic de Berinert® a l'ADH s'aconsegueix per la substitució de la deficient activitat de l'inhibidor de la C1 esterasa.

3.2. Indicacions

Taula 2. Indicacions dels fàrmacs avaluats

Fàrmac	Indicació aprovada per l'EMA i l'AEMPS	Indicació aprovada per l'FDA
Lanadelumab	Prevenició rutinària de les crisis recorrents d'angioedema hereditari (AEH) en pacients a partir dels 12 anys d'edat.	Profilaxi per a la prevenició dels atacs d'angioedema hereditari (AEH) en pacients de 12 anys o més.
Inhibidor de la C1 esterasa	Prevenició d'atacs recorrents d'angioedema hereditari en pacients adolescents i adults amb deficiència de l'inhibidor de la C1 esterasa.	Profilaxi de rutina per prevenir els atacs d'angioedema hereditari (AEH) en pacients de 6 anys o més. La marca comercial comercialitzada als Estats Units és Haegarda®.

3.3. Característiques dels fàrmacs

Taula 3. Posologia i forma d'administració dels fàrmacs avaluats

Fàrmac	Lanadelumab	Inhibidor de la C1 esterasa
Posologia	300 mg cada dues setmanes - En pacients estables i sense crisis es pot reduir a 300 mg / 4 setmanes, especialment en aquells amb baix pes	60 UI/kg dos cops per setmana (cada 3-4 dies)
Forma d'administració	<u>Via:</u> injecció SC <u>Personal:</u> autoadministració o pel cuidador <u>Zona:</u> abdomen, cuixes i part superior externa dels braços	<u>Via:</u> injecció SC <u>Personal:</u> autoadministració o pel cuidador <u>Zona:</u> abdomen
Es recomana la rotació del lloc d'administració.		
Poblacions especials	- No cal ajustar-ne la dosi en pacients més grans de 65 anys, o amb IH o IR. No hi ha dades per a nens menors de 12 anys. - Es recomana evitar-ne l'ús durant l'embaràs. - Les IgG s'excreten per la llet materna els primers dies després del part; poc després se'n redueixen les concentracions. No es pot descartar el risc per als nens en aquest període. Posteriorment, es pot utilitzar lanadelumab durant la lactància si fos clínicament necessari.	- No hi ha dades en IH ni IR. L'anàlisi poblacional (12-72 anys) no va mostrar influència en la farmacocinètica. - No s'esperen efectes nocius sobre la fertilitat o el desenvolupament pre i postnatal en humans. En 3 estudis que inclouen 344 pacients es van recopilar dades de 34 dones (50 embarassos). No es van associar esdeveniments adversos amb el tractament de l'inhibidor de la C1 esterasa durant o després de l'embaràs i les dones van donar a llum bebès sans. - No hi ha informació sobre l'excreció del fàrmac a través de la llet i efectes sobre el lactant o en la producció de llet. S'ha de considerar els beneficis de la lactància i la necessitat clínica del tractament per a la mare, així com qualsevol possible efecte advers en el lactant.

IH: insuficiència hepàtica. IR: insuficiència renal. SC: subcutània. UI: unitats internacionals.

Taula 4. Característiques farmacocinètiques

Fàrmac	Lanadelumab	Inhibidor de la C1 esterasa
Absorció	Després de l'administració SC, el temps fins a la concentració màxima és d'aproximadament 5 dies.	La biodisponibilitat relativa mediana estimada després de l'administració SC és del 43%. Després de 2 administracions SC, la mediana de temps màxim és de 59 hores i la mediana de C1-INH funcional del 48%.
Distribució	El volum de distribució és de 14,5 L. No es preveu la unió a proteïnes plasmàtiques.	El volum de distribució estimat és de 4,33 L.
Eliminació	No s'han realitzat estudis de metabolisme. S'espera que l'eliminació i el metabolisme de lanadelumab siguin iguals als de les immunoglobulines, que es degraden en petits pèptids i aminoàcids. L'aclariment corporal mig és de 0,0297 ml/h i la semivida d'eliminació de 14 dies.	L'aclariment estimat és de 83 ml/h i està relacionat amb el pes corporal. La mediana de la semivida és de 69 hores, i s'espera assolir l'estat estacionari 3 setmanes després de l'administració. L'estat estacionari és independent de la dosi (20-80 UI/kg).

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a finals de desembre de 2020.

Estudi pivot:

- Lanadelumab: estudi HELP (DX-2930-03, NCT02586805). Estudi de fase III, multicèntric, aleatoritzat, amb cegament doble, de grups paral·lels i controlat amb placebo.
- Inhibidor de la C1 esterasa: estudi COMPACT (CLS830-3001, NCT 01912456). Estudi de fase III, multicèntric, aleatoritzat, amb cegament doble i controlat amb placebo.

Estudis de suport:

- Lanadelumab: estudi HELP d'extensió (DX-2930-04, NCT02741596).
- Inhibidor de la C1 esterasa: estudi COMPACT d'extensió (NCT 02316353).

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi / dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques dels assaigs

La taula 5 descriu les característiques dels estudis pivot.

L'estudi HELP i l'estudi COMPACT compten amb un període de tempteig (*run-in period*) previ per determinar l'estat basal de la malaltia. A l'estudi HELP consistia en 4 setmanes, en què els pacients havien de presentar ≥ 1 atac. Els pacients amb < 1 atac / 4 setmanes podien expandir aquest període 4 setmanes més, mentre que els pacients amb ≥ 3 atacs abans de les 4 primeres setmanes finalitzaven aquest període i iniciaven el tractament. A l'estudi COMPACT consistia en 8 setmanes,

en què el pacient havia d'experimentar ≥ 2 atacs / 4 setmanes o presentar ≥ 4 atacs en 2 mesos en els últims 3 mesos previs a l'estudi i ≥ 1 atac en les 2 primeres setmanes del període de tempteig. (11)(12)

En ambdós estudis es permetia el tractament agut dels atacs durant el període de tractament. (11,12)

Estudis de suport:

L'estudi HELP d'extensió és un estudi obert, multicèntric, que inclou els pacients que van completar l'estudi HELP (*rollover*) i altres pacients no inclosos a l'estudi pivot (*non-rollover*). Els criteris d'inclusió eren idèntics als de l'estudi HELP, excepte en la ràtio d'atacs basals (≥ 1 atac d'AEH confirmat per l'investigador en 12 setmanes). Igual que a l'estudi HELP, els pacients podien haver rebut tractament profilàctic a llarg termini prèviament. Tots els pacients rebien 300 mg de lanadelumab / 2 setmanes durant 30 mesos. Se'n permetia l'autoadministració a partir de la segona dosi. En els pacients *rollover*, l'administració de la segona dosi es retardava fins a l'aparició del primer atac. L'estudi ha finalitzat, però encara no se n'han publicat els resultats finals. Es disposa dels resultats de l'anàlisi intermèdia, corresponents a 6 mesos de tractament. (1)

L'estudi COMPACT d'extensió és un estudi obert, multicèntric, aleatoritzat, de grups paral·lels que inclou els pacients que van completar l'estudi COMPACT i altres pacients naïfs. Els criteris d'inclusió eren iguals als de l'estudi pivot, si més no, l'edat d'inclusió era ≥ 6 anys. Els pacients s'aleatoritzaven (1:1) a rebre l'inhibidor de la C1 esterasa en dosis de 40 o 60 UI/kg, 2 cops/setmana, durant un mínim de 52 setmanes, administrades pel mateix pacient o per personal entrenat. Es va estratificar els pacients segons si eren naïfs i si havien rebut l'inhibidor de la C1 esterasa de manera ininterrompuda o interrompuda. L'estudi consta de dues etapes: la primera, de 24 setmanes, en què els pacients amb ≥ 12 atacs / 4 setmanes podien incrementar la dosi en intervals de 20 UI/kg fins a un màxim de 80 UI/kg; i la segona, de 28 setmanes, que permetia augmentar la dosi als pacients amb ≥ 3 atacs / 8 setmanes. (13)

En els dos estudis de suport l'objectiu principal era avaluar la seguretat a llarg termini i l'eficàcia s'avaluava com a objectiu secundari.

Taula 5. Característiques dels estudis pivot

Estudi	Disseny	Població	Tractament		Variable principal	Mida de la mostra															
			Intervenció	Control																	
HELP (11)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat 3:2:2:2, cegament doble, de grups paral·lels, controlat amb placebo. Estratificació segons ràtio d'atacs* basal (període de tempteig): d'1 atac fins a < 2; de 2 atacs fins a < 3; 3 o més atacs.	125 pacients aleatoritzats. <u>Criteris d'inclusió:</u> - Edat ≥ 12 anys i AEH confirmat tipus I o II. - Ràtio d'atacs (CI) ≥ 1 / 4 setmanes (període de tempteig). <u>Criteris d'exclusió:</u> - Altres formes cròniques i recurrents d'angioedema (nivells normals de C1-INH, idiopàtic, adquirit, associat a urticària). - Exposició a: IECA o fàrmacs amb estrògens en les 4 setmanes prèvies; andrògens o PLT en les 2 setmanes prèvies; o PCT en els 7 dies previs. - Nivells de transaminases 3 vegades > LSN o de bilirubina 2 vegades > LSN.	n = 84 Lanadelumab 3 grups (1:1:1) - 150 mg / 4 set - 300 mg / 4 set - 300 mg / 2 set	n = 41 Placebo	Nre. d'atacs d'AEH (CI) Anàlisi per ITT	Es va planificar incloure 120 pacients perquè 108 finalitzessin l'estudi (10% de valors perduts), amb una mida de mostra de 24 pacients per a cada grup de tractament actiu i 36 per a placebo, que suposa un poder estadístic ≥ 95% per detectar una diferència en la reducció dels atacs del 60%, assumint una taxa d'atacs per a placebo de 0,3. L'estudi no té potència per detectar diferències entre els grups de lanadelumab.															
COMPACT (12)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat 1:1:1:1, cegament doble, de disseny creuat, controlat amb placebo, de rang de dosi.	90 pacients aleatoritzats. <u>Criteris d'inclusió:</u> - Edat ≥ 12 anys i AEH confirmat tipus I o II. - ≥ 4 atacs que requereixen tractament immediat o atenció mèdica, o que causin discapacitat funcional rellevant durant 2 mesos, en els 3 mesos previs**. - Retirar la PLT i capacitat de maneig amb tractament agut. Es permetia la PLT oral si es mantenia estable des dels 3 mesos previs. <u>Criteris d'exclusió:</u> - Angioedema amb nivells de C1-INH normals o amb presentació indicativa de dèficit adquirit de C1-INH. - Antecedents de malaltia trombòtica arterial o venosa, o risc protrombòtic significatiu. - Malalties no curables o que puguin interaccionar amb el fàrmac d'estudi. - Baixa resposta a inh. de la C1 esterasa o PLT amb aquest fàrmac, en els 3 mesos previs. - Inici o modificació de la dosi d'AC hormonal o THS en els 3 mesos previs.	Inhibidor de la C1 esterasa i placebo • 4 grups de tractament, 2 períodes (P1 i P2) de tractament de 16 setmanes: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grup</th> <th>P1</th> <th>P2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (n = 23)</td> <td>40 UI/kg</td> <td>Placebo</td> </tr> <tr> <td>2 (n = 22)</td> <td>Placebo</td> <td>40 UI/kg</td> </tr> <tr> <td>3 (n = 22)</td> <td>60 UI/kg</td> <td>Placebo</td> </tr> <tr> <td>4 (n = 23)</td> <td>Placebo</td> <td>60 UI/kg</td> </tr> </tbody> </table> • Administració pel pacient, 2 cops/setmana Els pacients amb ≥ 12 atacs / 4 setmanes (excepte les 4 primeres de l'estudi) podien passar al P2 o finalitzar l'estudi sota criteri de l'investigador («sortida precoç»).	Grup	P1	P2	1 (n = 23)	40 UI/kg	Placebo	2 (n = 22)	Placebo	40 UI/kg	3 (n = 22)	60 UI/kg	Placebo	4 (n = 23)	Placebo	60 UI/kg		Nre. d'atacs d'AEH (informats per l'investigador a partir del diari electrònic del pacient) Anàlisi per ITT	Es va estimar que una mostra de 72 pacients proporciona un poder del 80% per detectar una diferència relativa del 30% entre les 2 dosis del fàrmac actiu i un poder del 99% per detectar diferències entre fàrmac i placebo (α = 0,05), assumint una mitjana de 0,152 atacs/dia per al grup de placebo. S'estimava un cribratge de 100 pacients, considerant que un 20% no complien els criteris i un 10% no finalitzarien l'estudi. Anàlisi jeràrquica (1r 60 UI/kg vs. placebo; 2n 40 UI/kg vs. placebo). La comparació entre dosis és exploratòria.
Grup	P1	P2																			
1 (n = 23)	40 UI/kg	Placebo																			
2 (n = 22)	Placebo	40 UI/kg																			
3 (n = 22)	60 UI/kg	Placebo																			
4 (n = 23)	Placebo	60 UI/kg																			

AC: anticonceptiu. AEH: angioedema hereditari. CI: confirmats per l'investigador. IECA: inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina. ITT: intenció de tractar. LSN: límit superior de la normalitat. N: nombre de pacients. Nre.: nombre. PLT: profilaxi a llarg termini. PCT: profilaxi a curt termini. THS: teràpia hormonal substitutiva. Set: setmana. * Ràtio d'atacs: nombre d'atacs / 4 setmanes. ** Els pacients amb PLT en els 3 mesos previs a l'assaig podien participar-hi si patien ≥ 4 atacs durant un període de 2 mesos consecutius, previs a la PLT o sense PLT.

5.1.2. Variables utilitzades

Taula 6. Descripció de les variables primàries i secundàries d'assaig

Variable	Definició/descripció estudi HELP	Definició/descripció estudi COMPACT
Primària	Nombre d'atacs d'AEH	
	Nombre d'atacs durant 26 setmanes de tractament. S'expressa com a ràtio d'atacs: nombre d'atacs / 4 setmanes.	Nombre d'atacs normalitzats segons l'exposició al tractament. S'expressa com a ràtio d'atacs: nombre d'atacs / 4 setmanes, per a cada dosi de fàrmac i com a diferència entre cada dosi de fàrmac i el placebo.
Secundària	Nombre d'atacs que requereixen tractament agut	
	Nombre d'atacs durant les 26 setmanes que requereixen tractament agut.	Nombre d'atacs que requereixen tractament agut per a tractament actiu i placebo.
Secundària	Nombre d'atacs moderats o greus durant les 26 setmanes.	Proporció de responsius: reducció $\geq 50\%$ del nombre d'atacs amb tractament actiu vs. placebo.
Secundària	Nombre d'atacs entre els dies 14 i 182.	

Taula 7. Descripció de les variables exploratòries d'assaig

Estudi HELP	Estudi COMPACT
Percentatge de pacients sense atacs.	Durada del símptomes d'angioedema.
Dies lliures d'atacs després del dia 14.	Gravetat dels atacs.
Percentatge de responsius: Responsius: pacients amb reduccions del nombre d'atacs del $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ o $\geq 90\%$.	El nombre de pacients que no assoleixen la sortida precoç durant el tractament amb les dues dosis de tractament actiu i placebo.
Nombre d'atacs d'alta morbiditat, definits com a atacs amb alguna de les característiques següents: greus, requereixen hospitalització (excepte si < 24 hores), hemodinàmicament rellevants o d'afectació a la laringe.	La proporció de pacients en què el tractament actiu ha reduït la taxa d'atac a < 1 atac / 4 setmanes respecte a tenir ≥ 1 atac / 4 setmanes amb placebo.
Qualitat de vida: qüestionari específic <i>Angioedema Quality of Life Questionnaire</i> (AE-QoL) (puntuació de 0-100). La diferència mínima clínicament rellevant és de 6 punts. També es va utilitzar el qüestionari <i>European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire</i> (EQ-5D-5L) per valorar la qualitat de vida general dels pacients.	Qualitat de vida: qüestionari EQ-5D-3L (qualitat de vida global), escala de <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS) (ansietat i depressió), qüestionari <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i> (WPAI) (productivitat al treball i deteriorament de l'activitat), i qüestionari <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> (TSQM) (satisfacció envers el tractament). La percepció global del pacient i de l'investigador després de 2 dosis de tractament amb les escales <i>Investigator and Subject Global Assessments of Response to Therapy</i> (IGART i SGART).

Tant per a l'estudi HELP com per a l'estudi COMPACT s'havia preespecificat una anàlisi de subgrups. També es van realitzar anàlisis *post hoc* per avaluar, en el cas de l'estudi HELP, l'eficàcia entre els grups de lanadelumab durant l'estat estacionari (dies 70-182) i, en el cas de l'estudi COMPACT, per determinar el nombre d'atacs que requerien tractament agut (si es complia l'efecte preventiu del tractament d'estudi durant les dues primeres setmanes) i el nombre de pacients que experimentaven atacs d'AEH en les dues primeres setmanes de tractament. A l'estudi COMPACT, les variables d'eficàcia es mesuraven a partir de la tercera setmana de cada període de tractament per garantir el període de tempteig (*run-in period*) o el període de depuració (*washout*). Després de 2 setmanes de tractament s'assolia l'estat estacionari. (11,12,14)

A l'estudi HELP d'extensió, l'objectiu primari era la seguretat a llarg termini, i inclou el nombre de pacients amb esdeveniments adversos (EA) (descripció de qualsevol EA, EA greus i EA d'especial interès). Les principals variables d'eficàcia avaluades van ser: el temps des de la primera dosi dins l'estudi d'extensió fins al primer atac confirmat per investigador, el nombre d'atacs, el nombre d'atacs que requereixen tractament agut, el nombre d'atacs moderats o greus i el nombre d'atacs d'alta morbiditat. (1)(15)

A l'estudi COMPACT d'extensió, les variables principals de seguretat van ser: la incidència d'EA relacionats amb el tractament, EA que condueixen a la discontinuació del tractament, EA d'especial interès, atacs d'AEH que requereixen hospitalització, reaccions greus en el punt d'injecció i el desenvolupament d'anticossos antifàrmac. Quant a l'eficàcia, les variables clau van ser el percentatge de pacients amb una ràtio d'atacs ≤ 1 i el percentatge de responsius (reducció de $\geq 50\%$ de la ràtio d'atacs respecte al valor basal en el moment de la inclusió). (13)

5.1.3. Característiques dels pacients inclosos

La taula 8 recull les característiques principals de la població dels estudis HELP i COMPACT.

En els dos estudis pivot, la majoria de pacients eren dones, de raça blanca i amb diagnòstic d'AEH de tipus I. La mitjana d'edat era també similar: 40,7 anys per a l'estudi HELP i 39,6 anys per a l'estudi COMPACT. A l'estudi HELP, més de la meitat dels pacients havien requerit profilaxi a llarg termini en els 3 mesos previs, principalment amb inhibidor de la C1 esterasa. Durant el període de tempteig, aproximadament un 52% dels pacients presentava ≥ 3 atacs / 4 setmanes. La majoria dels atacs van ser perifèrics i abdominals. El 89,6% presentava atacs que requerien tractament agut, essent l'icatibant i l'inhibidor de la C1 esterasa derivat del plasma els més utilitzats. (11) A l'estudi COMPACT, un 42% dels pacients van requerir tractament profilàctic en els 3 mesos previs, principalment l'inhibidor de C1 esterasa, però també profilaxi oral amb andrògens. Durant aquest temps, la ràtio d'atacs / 4 setmanes va ser de 9,8 per a la població global. Durant el període de tempteig la mitjana d'atacs va ser de 4,6 i 4 atacs per a les dosis de 40 UI/kg i 60 UI/kg, respectivament. (12) En els dos estudis pivot, s'observen diferències en la distribució de la població en els grups de tractament segons algunes característiques basals demogràfiques i clíniques. Aquest fet es discutirà més endavant.

Estudis de suport

Estudi HELP d'extensió obert: s'hi van incloure 212 pacients (109 *rollover* i 103 *non-rollover*). La mediana d'edat era de 42,8 anys i incloïa 21 pacients pediàtrics. El 67,5% dels pacients eren dones i el 93,4% eren de raça blanca. La ràtio d'atacs d'AEH basal era menor per als pacients *non-rollover* (2,55) que per als pacients *rollover* (3,52). (1)

Estudi COMPACT d'extensió: es van aleatoritzar 126 pacients, 63 en cada grup de tractament. L'edat mitjana era de 40,5 anys i incloïa 10 pacients amb $<$ de 18 anys i 3 amb $<$ 12 anys d'edat. El 60,3% dels pacients eren dones i el 96,0% eren de raça blanca. La majoria presentaven AEH tipus I. La mitjana d'atacs en els tres mesos previs era de 12,7 per al grup tractat amb 60 UI/kg i de 12,8 per al grup tractat amb 40 UI/kg. Entre els pacients naïfs, un 22,9% i un 22,6% havien rebut tractament profilàctic per a les dosis de 60 UI/kg i 40 UI/kg, respectivament. Un 50,8% dels pacients en cada grup havien estat tractats amb inhibidor de la C1 esterasa per via subcutània prèviament. (13)

Taula 8. Característiques dels pacients inclosos als assaigs pivot (11,12)

Característiques	Estudi HELP					Estudi COMPACT		
	Lanadelumab 150 mg / 4 set N = 28	Lanadelumab 300 mg / 4 set N = 29	Lanadelumab 300 mg / 2 set N = 27	Placebo N = 41	Total N = 125	Inhibidor de la C1 esterasa 40 UI/kg N = 45	Inhibidor de la C1 esterasa 60 UI/kg N = 45	Total N = 90
Edat (anys), mitjana (DE)	43, (14,9)	39,5 (12,8)	40,3 (13,3)	40,1 (16,8)	40,7 (13,7)	42,4 (14,4)	36,8 (14,9)	39,6 (14,9)
Menors de 18 anys, n (%)	1 (3,6)	3 (10,3)	2 (7,4)	4 (9,8)	10 (8,0)	NC	NC	NC
Sexe femení, n (%)	20 (71,4)	19 (65,5)	15 (55,6)	34 (82,9)	88 (70,4)	28 (62)	32 (71)	60 (67)
Raça, n (%)								
Blanca	25 (89,3)	23 (79,3)	26 (96,3)	39 (95,1)	113 (90,4)	40 (89)	44 (98)	84 (93)
Negra	1 (3,6)	6 (20,7)	1 (3,7)	2 (4,9)	10 (8,0)	3 (7)	1 (2)	4 (4)
Pes (kg); mitjana (DE)	77,6 (15,6)	78,5 (16,6)	90,6 (25,2)	76,3 (22,7)	80,2 (21,1)	83,0 (23,0)	80,2 (24,6)	81,6 (23,7)
Pes ≥ 100 kg, n (%)	2 (7,1)	4 (13,8)	9 (33,3)	6 (14,6)	21 (16,8)	NC	NC	NC
Tipus d'AEH, n (%)								
Tipus I	25 (89,3)	27 (93,1)	23 (85,2)	38 (92,7)	113 (90,4)	41 (91)	37 (82)	78 (87)
Tipus II	3 (10,7)	2 (6,9)	4 (14,8)	3 (7,3)	12 (9,6)	4 (9)	8 (18)	12 (13)
Nombre d'atacs d'AEH, n	En els 12 mesos previs (mediana)					En els 3 mesos previs (mitjana)		
	34	24	20	30	NC	10,8	8,8	9,8
Nombre d'atacs durant el període de tempteig, mitjana	Atacs / 4 setmanes					Atacs / mes ajustat a l'exposició		
	3,22	3,71	3,52	4,02	3,66	4,6	4,0	NC
Estrats, n (%)								
1 - < 2 atacs / 4 set	10 (35,7)	9 (31,0)	7 (25,9)	12 (29,3)	NC	NA	NA	NA
2 - < 3 atacs / 4 set	3 (10,7)	5 (17,2)	6 (22,2)	8 (19,5)				
≥ 3 atacs / 4 set	15 (53,6)	15 (51,7)	14 (51,9)	21 (51,2)				
Ús de PLT* en els 3 mesos previs, n (%) [‡]	12 (42,9)	20 (69,0)	14 (51,9)	24 (58,5)	70 (56,0)	16 (36)	22 (49)	38 (42)

AEH: angioedema hereditari. NA: no aplicable. NC: no conegut. PLT: profilaxi a llarg termini. Set: setmana. * A l'estudi COMPACT un d'aquests pacients va mantenir el tractament amb andrògens atenuats durant l'estudi. La durada de l'exposició va ser similar per a tots els grups i períodes: 16,3 setmanes per a la dosi de 40 UI/kg, 16,0 per a la dosi de 60 UI/kg i 15,3 per als períodes de placebo combinats. [‡]En els dos estudis, la majoria de pacients havien rebut profilaxi amb inhibidors de C1 derivats de plasma de manera predominant. (1,11,12)

5.2. Resultats

Taula 9. Resultats per a la variable principal dels estudis HELP i COMPACT (11,12)

Estudi	HELP				COMPACT			
	Lanadelumab			Placebo	Inhibidor de la C1 esterasa		Inhibidor de la C1 esterasa	
Grup de tractament	150 mg/4 setmanes	300 mg/4 setmanes	300 mg/2 setmanes		40 UI/kg	Placebo	60 UI/kg	Placebo
Mitjana del nombre d'atacs / 4 setmanes	0,48 (0,31; 0,74)	0,53 (0,36; 0,77)	0,26 (0,14; 0,46)	1,97 (1,64; 2,36)	1,19 (0,54; 1,84)	3,61 (2,96; 4,26)	0,52 (0,00; 1,04)	4,03 (3,51; 4,55)
Diferència tractament vs. placebo (mitjana)	-1,49 (-1,90; -1,08) p < 0,001	-1,44 (-1,84; -1,04) p < 0,001	-1,71 (-2,09; -1,33) p < 0,001	Ref.	-2,42 (-3,38; -1,46) p < 0,001		-3,51 (-4,21; -2,81) p < 0,001	
Risc relatiu (RR)	0,24 (0,15; 0,39) p < 0,001	0,27 (0,18; 0,14) p < 0,001	0,13 (0,07; 0,24) p < 0,001	Ref.	-		-	
Reducció dels atacs (mitjana)	76% p < 0,001	73% p < 0,001	87% p < 0,001	Ref.	55%*		84%*	

Ref.: referència. * La reducció dels atacs es va avaluar en 38 pacients per a la dosi de 40 UI/kg i en 40 pacients per a la dosi de 60 UI/kg.

Taula 10. Atacs que requereixen tractament agut i ús de tractament agut, estudis HELP i COMPACT (11,12)

Estudi	HELP				COMPACT			
	Lanadelumab			Placebo	Inhibidor de la C1 esterasa			
Grup de tractament	150 mg/4 setmanes	300 mg/4 setmanes	300 mg/2 setmanes		40 UI/kg	Placebo	60 UI/kg	Placebo
Mitjana del nombre d'atacs que requereixen tractament agut al mes	0,31 (0,18; 0,53)	0,42 (0,28; 0,65)	0,21 (0,11; 0,40)	1,64 (1,34; 2,00)	1,13 (-1,44; 3,69)	5,55 (3,10; 8,00)	0,32 (-,33; 0,97)	3,89 (3,23; 4,55)
Diferència tractament vs. placebo (mitjana, nre. d'atacs)	-1,32 (-1,69; -0,95) RR: 0,30; p < 0,001	-1,21 (-1,58; -0,85) RR: 0,26; p < 0,01	-1,43 (-1,78; -1,07) RR: 0,13; p < 0,001	Ref.	-4,42 (-8,03; -0,81) p = 0,02		-3,57 (-4,50; -2,64) p < 0,001	
Reducció del tractament agut (mitjana)	80,8%	74,2%	87,3%	Ref.	70%		89%	

RR: risc relatiu.

Taula 11. Percentatge de responsius dels estudis HELP i COMPACT (11,12)

Estudi	HELP				COMPACT			
	Lanadelumab			Placebo	Inhibidor de la C1 esterasa 40 UI/kg	Placebo	Inhibidor de la C1 esterasa 60 UI/kg	Placebo
Grup de tractament	150 mg/4 setmanes	300 mg/4 setmanes	300 mg/2 setmanes					
Responsius* (%)	≥ 50% 89,3%	100%	100%	31,7%	76%		90%	
	≥ 70% 78,6%	75,9%	88,9%	9,8%	67%		83%	
	≥ 90% 64,3%	55,2%	66,7%	4,9%	43%		58%	
Pacients sense atacs (%)	39,3%, p < 0,001	31,0%, p = 0,001	44,4%, p < 0,001	2,4%	38%	9%	40%	0

* Estudi COMPACT: percentatge de responsius respecte de placebo. Per a l'estudi HELP aquesta és una variable exploratòria, mentre que per a l'estudi COMPACT és una variable secundària.

Descripció dels atacs durant l'estudi

Estudi HELP:

Un 38,1% (32 pacients) van estar lliures d'atacs en el grup de lanadelumab, enfront d'un 2,4% (1 pacient) en el grup de placebo. El nombre de dies sense atacs/mes també va ser superior per a tots els grups de tractament (26,9 dies per a les pautes de 150 mg / 4 setmanes i 300 mg / 4 setmanes, 27,3 dies per a la pauta 300 mg / 2 setmanes i 22,6 dies per a placebo [$p < 0,001$, en tots els casos]), mentre que la durada dels atacs no va mostrar diferències significatives. La majoria d'atacs van ser abdominals i perifèrics. La reducció del nombre d'atacs de laringe en comparació amb placebo va ser del 70,2% per a la pauta de 150 mg / 4 setmanes, del 81,6% per a la pauta de 300 mg / 4 setmanes i del 59,5% per a la pauta de 300 mg / 2 setmanes, però el nombre de pacients en cada grup era massa petit per a una comparació estadística (1, 1 i 3 pacients respectivament vs. 8 pacients per al grup de placebo). (1,11)

En les pautes es va observar una reducció estadísticament significativa dels atacs moderats i greus respecte de placebo, amb una diferència mitjana des del -70,5% per a la pauta de 150 mg / 4 setmanes fins a -83,4% per a la pauta 300 mg / 2 setmanes. El nombre d'atacs entre els dies 14 i 182 va mostrar una reducció estadísticament significativa per al tractament actiu ($p < 0,001$). Un 50,0% dels pacients amb lanadelumab van rebre tractament agut (35,7% icatibant i 20,0% C1-INH derivat del plasma) respecte a un 97,6% en el grup de placebo (65,9% tant per a icatibant com per a C1-INH derivat del plasma). (1)(11)

A l'anàlisi *post hoc* d'eficàcia en l'estat estacionari (dies 70-182) la reducció de la ràtio d'atacs va ser de -1,46 [IC 95% (-1,89; -1,03)] per a la pauta de 150 mg / 4 setmanes, de -1,52 [IC 95% (-1,93; -1,11)] per a la pauta de 300 mg / 4 setmanes i de -1,72 [IC 95% (-2,12; -1,33)] per a la pauta de 300 mg / 2 setmanes ($p < 0,001$ respecte a placebo, en tots els casos). La proporció de pacients amb atacs greus i la de pacients lliures d'atacs també van ser inferiors per a lanadelumab respecte de placebo. Aproximadament el 77% dels pacients tractats amb 300 mg de lanadelumab / 2 setmanes estaven lliures d'atacs en l'estat estacionari. (11)

L'estudi *ad hoc* entre els dies 0 i 69 de tractament, que avalua l'inici de l'efecte de lanadelumab i el manteniment de la resposta, mostra una reducció en la ràtio d'atacs / 2 setmanes respecte a la basal del 61,9% per a la pauta de 150 mg / 4 setmanes, del 74,3% per a la pauta de 300 mg / 4 setmanes i del 80,8% per a la pauta de 300 mg / 2 setmanes, respecte del 37,6% per a placebo. Al llarg del període, s'observa una disminució en el nombre i la gravetat dels atacs i un augment dels pacients responsius. Considerant els resultats de l'estat estacionari, el tractament amb lanadelumab manté la magnitud de resposta o augmenta al llarg del seguiment. L'anàlisi, però, no permetia valorar-ne la significació estadística. (16)

Estudi COMPACT:

La mediana de la durada dels atacs va ser inferior per al tractament actiu respecte a placebo: 1,57 dies per a la dosi de 40 UI/kg respecte a 1,71 dies per a placebo i 1,0 dies per a la dosi de 60 UI/kg respecte d'1,45 dies per a placebo. La gravetat dels atacs era més gran amb placebo que amb el tractament actiu. El 47% dels pacient tractats amb 40 UI/kg d'inhibidor de C1 esterasa i el 38% dels pacients tractats amb 60 UI/kg van presentar atacs moderats o greus respecte del 86% i 91% per a

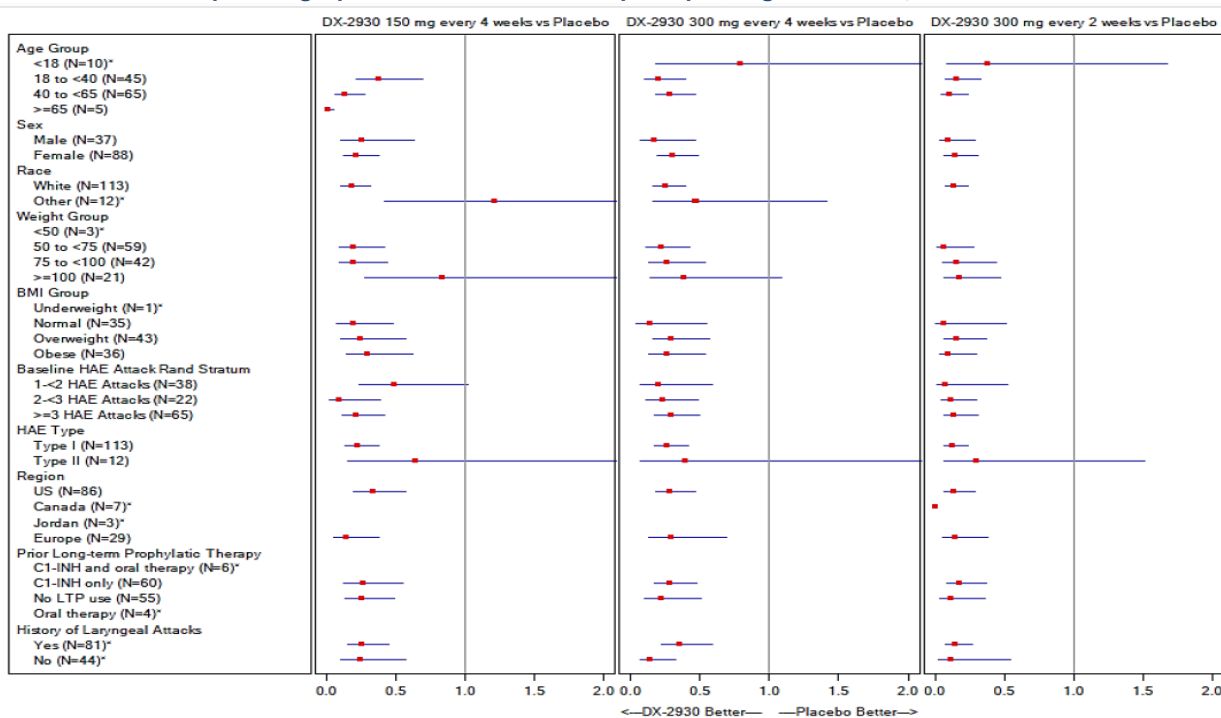
placebo, respectivament. Un total de 13 pacients tractats amb l'inhibidor de la C1 esterasa van patir 52 atacs greus, mentre que 64 del grup de placebo van patir 252 atacs greus. El 53% i el 71% dels pacients que presentaven ≥ 1 atac / 4 setmanes amb placebo van reduir la ràtio d'atacs a $< 1 / 4$ setmanes amb les dosis de 40 UI/kg i 60 UI/kg respectivament. El nombre de pacients amb atacs de laringe també va ser inferior per al tractament actiu: 5 pacients per a la dosi de 40 UI/kg, cap per a la dosi de 60 UI/kg i 25 amb placebo. Per als tractaments actius es va observar un increment dependent de dosi de l'inhibidor de C1, de la proteïna C4 i de l'activitat de l'inhibidor de C1, i es va assolir l'estat estacionari a la setmana 3. (12,14)

L'anàlisi *post hoc* mostra un nombre inferior d'atacs en les 2 primeres setmanes de tractament per als grups de tractament actiu (28% per a la dosi de 40 UI/kg i 23% per a la dosi de 60 UI/kg) respecte dels grups de placebo (89% i 81%, respectivament), i per a la dosi de 60 UI/kg no va haver-hi cap atac greu. Pel que fa al requeriment de tractament agut, la dosi de 60 UI/kg va requerir-ne 10 cops menys que placebo, i la dosi de 40 UI/kg, 4 cops menys que el placebo corresponent. El principal fàrmac utilitzat va ser l'inhibidor de C1 esterasa per via endovenosa, i en la majoria de casos només va ser necessària una administració. (14)

Anàlisi de subgrups

Estudi HELP:

Gràfic 1. Resultats per subgrups de l'RR de la variable principal, segons els braços de tractament actiu



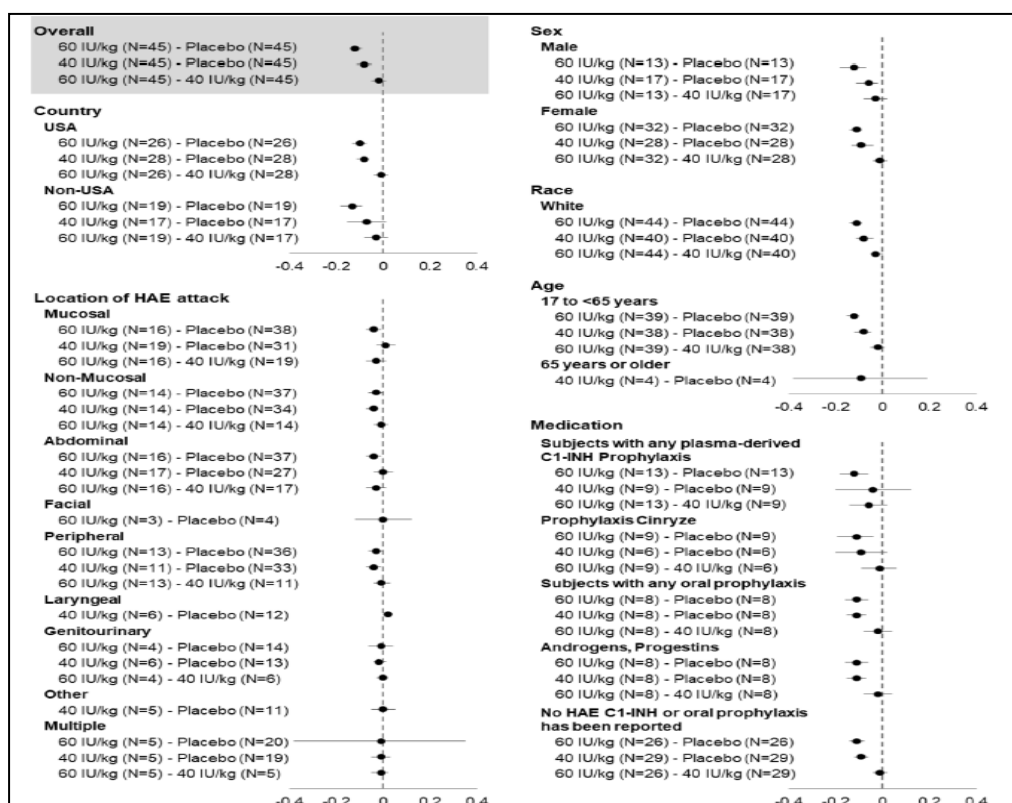
L'anàlisi segons el grup de tractament actiu mostra que l'RR per a la ràtio d'atacs és favorable a lanadelumab en tots els subgrups, excepte per a la raça diferent de la blanca a la dosi més baixa de lanadelumab. Per als pacients < 18 anys, de raça diferent de la blanca, amb pes corporal ≥ 100 kg (excepte per a la dosi de 300 mg / 4 setmanes), ràtio d'atacs d'1 fins a < 2 per a la dosi de 150 mg de lanadelumab / 4 setmanes i AEH tipus II, la reducció en la ràtio d'atacs respecte a placebo no assoleix la significació estadística. Les mides de les mostres d'aquests subgrups són, però, petites, excepte per als subgrups segons ràtio d'atacs i pes corporal. La ràtio d'atacs per als pacients < 18

anys va ser de 0,30 i 0,31 per a les pautes de lanadelumab 300 mg / 4 setmanes i 300 mg / 2 setmanes respectivament (únics grups de lanadelumab amb pacients < 18 anys) respecte de 0,92 atacs / 4 setmanes per a placebo. (1)

Donada la dificultat per detectar diferències entre subgrups degut a la mida de les mostres, es va realitzar una avaluació *ad hoc* de subgrups per als pacients tractats amb lanadelumab (global) respecte a placebo, que va mostrar un benefici significatiu per al tractament actiu en tots els casos. També es va dur a terme una anàlisi *ad hoc* de subgrups segons el pes corporal, que va mostrar una reducció de l'RR > 60% per a lanadelumab respecte a placebo en totes les franges de pes excepte per al pes ≥ 100 kg i la pauta de 150 mg de lanadelumab / 4 setmanes (reducció del risc del 16% i ràtio d'atacs similar a l'obtinguda amb placebo: 1,45 i 1,54 atacs en 4 setmanes, respectivament).

Estudi COMPACT:

Gràfic 2. Resultats per subgrups de la diferència absoluta per a la variable principal



L'anàlisi de subgrups va mostrar resultats similars als de la població general. La mida de la mostra d'alguns dels grups, però, era petita per extreure'n conclusions. (14)

Qualitat de vida

Lanadelumab: en el moment basal, els pacients tractats amb lanadelumab i placebo presentaven un resultat de l'AE-QoL similar. Durant les 26 setmanes de tractament, el tractament amb lanadelumab presentava una millora estadísticament significativa respecte a placebo en la qualitat de vida global i en tots els dominis (funcionalitat, fatiga i estat d'humor, por i nutrició). En comparar cada grup posològic respecte de placebo, s'observen diferències en la qualitat de vida global i en el domini de funcionalitat. Les millores s'observen a partir de la setmana 8 per a tots els grups, i en el cas del

tractament actiu es mantenen posteriorment. La diferència mínima clínicament rellevant es va observar en un 65,4% dels pacients tractats amb 150 mg de lanadelumab / 4 setmanes, 63,0% per a la pauta de 300 mg / 4 setmanes i 80,8% per a la dosi de 300 mg / 2 setmanes, enfront d'un 36,8% per a placebo. Per a la població global tractada amb lanadelumab, la pauta de 150 mg / 4 setmanes i la pauta de 300 mg / 2 setmanes, les diferències van ser estadísticament significatives respecte de placebo. (1)(11)(17) Les anàlisis exploratòries mostren una relació feble però significativa entre els pacients responsius i la reducció en la puntuació de l'AE-QoL global i per a tots els dominis, excepte per a l'humor. També es va observar una correlació feble amb el nombre d'atacs, el nombre d'atacs moderats o greus i els atacs que requerien tractament agut. Respecte a l'EQ-5D-5L, els resultats tant de l'estat de salut com de l'escala visual analògica (VAS, en les seves sigles en anglès) mostraven una baixa afectació en la qualitat de vida a nivell basal, sense diferències significatives al llarg del tractament. (17)

Inhibidor de la C1 esterasa: es va realitzar una anàlisi *post hoc* exploratòria sobre qualitat de vida. Els canvis del qüestionari EQ-5D mostren un benefici del tractament actiu respecte de placebo en la VAS, però no en el valor de l'estat de salut. Pel que fa a l'escala HADS, només la valoració de l'ansietat va mostrar un benefici amb el tractament actiu respecte de placebo. En relació amb l'escala WPAl, el tractament amb l'inhibidor de la C1 esterasa mostrava benefici respecte de placebo en la valoració del deteriorament de la productivitat, tant en general com específicament durant la jornada laboral, i el deteriorament de l'activitat. Pel que fa a la satisfacció amb el tractament, es va observar benefici amb el tractament actiu respecte al valor basal i respecte a placebo quant a l'efectivitat i la satisfacció global. Finalment, la proporció de pacients que l'investigador considerava que havien tingut una resposta bona o excel·lent va ser del 80% per al tractament actiu respecte del 12,2% per a placebo. La percepció dels pacients va ser similar. Un 75,6% dels pacients valorava la resposta al tractament actiu com a bona o excel·lent respecte del 23,3% per a placebo. (18)

Estudis de suport

Estudi HELP d'extensió: per als pacients *rollover*, la mediana de temps fins al primer atac va ser de 43 dies. La mitjana de la taxa d'atacs va ser del 0,31 per als pacients *rollover* respecte del 0,26 per als pacients *non-rollover*. La reducció del nombre d'atacs / 4 setmanes es va mantenir per als pacients que havien rebut lanadelumab a l'estudi HELP i es va reduir per als pacients *non-rollover* i *rollover* del grup de placebo. En una anàlisi *ad hoc* es va observar que la ràtio d'atacs per als pacients *rollover* des de la dosi 150 mg / 4 setmanes disminuïa de manera significativa en canviar a la dosi de 300 mg / 2 setmanes. Tots els pacients que van rebre 300 mg / 2 setmanes tenien una ràtio d'atacs de 0,00. Al voltant del 50% dels pacients van estar lliures d'atacs durant la fase d'extensió i es va observar una millora clínica en els qüestionaris de qualitat de vida.

Estudi COMPACT d'extensió: després d'una mediana d'exposició de 52,6 setmanes i un seguiment de 2,7 anys, la mediana de la ràtio d'atacs per mes va ser de 0,09 per al grup tractat amb 60 UI/kg i de 0,11 per al grup tractat amb 40 UI/kg. Un 57,1% dels pacients que rebien la dosi de 60 UI/kg i un 49,2% dels que rebien la dosi de 40 UI/kg van reportar atacs lleus o cap atac, mentre que un 27,0% i un 19,0%, respectivament, van reportar atacs greus. El 49,2% dels pacients tractats amb 60 UI/kg mostraven ≤ 1 atac/any respecte del 43,5% pacients tractats amb 40 UI/kg. El 61,7% dels atacs d'AEH del grup tractat amb 60 UI/kg van requerir tractament agut, respecte al 51,3% dels atacs amb la dosi de 40 UI/kg. Un total de 7 pacients tractats amb 40 UI/kg van haver d'incrementar la dosi a 60 UI/kg, i 2 d'ells la van augmentar fins a 80 UI/kg. Del grup tractat amb 60 UI/kg, 2 pacients van

incrementar la dosi a 80 UI/kg. D'aquests 9 pacients, 7 van aconseguir reduir la ràtio d'atacs, mentre que 2 van mantenir-la invariable tot i l'augment de la dosi. El 92% i el 94% dels pacients tractats amb 40 i 60 UI/kg van ser responsius.

En una anàlisi *post hoc*, amb un seguiment de dos anys, el grup tractat amb 60 UI/kg presentava un percentatge numèricament superior a la dosi de 40 UI/kg de pacients lliures d'atacs en l'última etapa de seguiment (mesos 25-30). L'activitat de l'inhibidor de C1 també es va incrementar de manera notable en els dos grups, especialment amb la dosi de 60 UI/kg. (13)

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

Taula 12. Resum d'esdeveniments adversos (%) (11,12)

Estudi	HELP					COMPACT			
	Lanadelumab				Placebo (41)	Inhibidor de la C1 esterasa			Placebo (86)
	150 mg/ 4 setm. (28)	300 mg/ 4 setm. (29)	300 mg/ 2 setm. (27)	Total (84)		40 UI/kg (43)	60 UI/kg (43)	Total (86)	
Qualsevol EA	89,3	86,2	96,3	90,5	75,6	67	70	69	66
Prevalença ≥ 5%									
Dolor en el lloc d'injecció	46,4	31,0	51,9	42,9	29,3	NC	NC	NC	NC
Infecció vírica del TRS	10,7	24,1	37,0	23,8	26,8	7	7	7	7
Cefalea	10,7	17,2	33,3	20,2	19,5	NC	NC	NC	NC
Lloc d'injecció*						28	35	31	24
Eritema	14,3	6,9	7,4	9,5	2,4	NC	NC	NC	NC
Hematoma	10,7	6,9	3,7	7,1	0	NC	NC	NC	NC
Mareig	3,6	10,3	3,7	6,0	0	9	0	5	1
Nasofaringitis	NC	NC	NC	NC	NC	2	19	11	7
Hipersensibilitat	NC	NC	NC	NC	NC	5	7	6	1
Fatiga	NC	NC	NC	NC	NC	2	2	2	7
Dolor d'esquena	NC	NC	NC	NC	NC	2	2	2	6
EA relacionats amb el fàrmac	60,7	48,3	70,4	59,5	34,1	33	35	34	26
EA al lloc d'injecció									
Dolor	42,9	31,0	51,9	41,7	26,8	NC	NC	NC	NC
Eritema	14,3	6,9	7,4	9,5	2,4	NC	NC	NC	NC
Hematoma	7,1	6,9	3,7	6,0	0	NC	NC	NC	NC
Cefalea	3,6	6,9	11,1	7,1	2,4	NC	NC	NC	NC
EA greus	0	10,3	3,7	4,8	0	2	0	1	2
Discontinuació del tractament degut a EA	0	3,4	0	1,2	2,4	0	5	2	1

EA: esdeveniments adversos. NC: no conegut. TRS: tracte respiratori superior. * L'estudi COMPACT agrupa les reaccions d'hematoma, inflamació, eritema, dolor, edema, hemorràgia i induració en els EA en el lloc d'injecció. L'estudi HELP diferencia entre les diferents reaccions.

Lanadelumab: a l'estudi HELP, els esdeveniments adversos (EA) van ser més freqüents per a lanadelumab respecte a placebo, especialment per a la pauta de 300 mg / 2 setmanes. A l'estudi d'extensió, les dades preliminars suggereixen un percentatge similar d'EA entre els grups, tot i que hi ha un nombre superior d'EA relacionats amb el tractament i de discontinuacions en el grup *non-rollover*, i un percentatge superior d'EA greus i hospitalitzacions per EA en el grup *rollover*. Els EA relacionats amb l'administració i les infeccions víriques del tracte respiratori superior van ser els més freqüents. (1,11)

En relació amb el pes corporal, només 7 pacients amb pes < 50 kg van ser inclosos en els estudis de fase III. Un total de 6 pacients van presentar 72 EA durant el tractament; 67 EA (EA relacionats amb la injecció) en 3 pacients es van relacionar amb el tractament. No es van observar EA greus. Els pacients amb pes \geq 100 kg presentaven percentatges superiors d'EA greus, d'EA greus relacionats amb el fàrmac i de discontinuacions respecte a la resta de pacients tractats amb lanadelumab. Tot i que el grup de lanadelumab presentava més pacients amb sobrepès, i que les comorbiditats d'aquests pacients podien influir en aquests resultats, és possible que aquests pacients tinguin més risc de patir EA. (1)

Inhibidor de la C1 esterasa: a l'estudi COMPACT, la freqüència d'EA va ser similar entre els grups amb tractament actiu i placebo. La majoria van ser moderats i els més freqüents van ser les reaccions relacionades amb el lloc d'injecció. La nasofaringitis va ser el més freqüent per a la dosi de 60 UI/kg, mentre que el mareig va ser el més freqüent per a la dosi de 40 UI/kg. (12) A l'estudi COMPACT d'extensió, la incidència d'EA per pacient-any d'exposició va ser del 8,5 i de l'11,3 per a les dosis de 60 UI/kg i 40 UI/kg, respectivament. Els EA més freqüents en ambdós grups van ser: nasofaringitis, infecció del tracte respiratori superior, cefalea i reaccions en el punt d'injecció. Les reaccions en el punt d'injecció van ser els més freqüents: apareixien 24 hores després de l'administració, tenien una gravetat moderada i es resolien dins les 24 hores posteriors a la seva aparició. Van ser més freqüents per a la dosi de 40 UI/kg. Els EA relacionats amb el tractament també van ser superiors per a la dosi de 40 UI/kg. No es va reportar cap mort. (13)

Esdeveniments adversos greus

Lanadelumab: lanadelumab va presentar un percentatge més gran d'EA greus respecte al grup de placebo. Els EA greus en el grup de lanadelumab van ser per infecció del catèter, pielonefritis, lesió al menisc i trastorn bipolar, que en cap cas van ocórrer en més d'un pacient. En els dos estudis de fase III, cap EA greu es va relacionar amb el tractament i no es va produir cap mort durant l'estudi. (1,11)

Inhibidor de la C1 esterasa: a l'estudi COMPACT va haver-hi 4 EA greus, 1 (urosèpsia) en el grup tractat amb 40 UI/kg de l'inhibidor de C1 esterasa i 3 (embolisme pulmonar, atac d'angioedema i síncope) en el grup de placebo. (12) En l'estudi d'extensió, 9 pacients van patir 12 EA greus, 1 dels quals va conduir a la discontinuació del tractament (infart de miocardi). Cap es va relacionar amb el tractament. (13)

Discontinuacions del tractament degut a EA

Lanadelumab: 3 pacients van discontinuar el tractament a l'estudi pivot, 1 pacient tractat amb lanadelumab va patir un atac d'AEH de laringe i 2 pacients tractats amb placebo van discontinuar el tractament per cefalea tensional (1) i atac d'AEH moderat (1). (1,11) A l'estudi HELP d'extensió, 5 pacients van discontinuar el tractament per EA, 3 per reaccions d'hipersensibilitat. (1)

Inhibidor de la C1 esterasa: a l'estudi COMPACT, 3 pacients van discontinuar el tractament degut a EA, 1 pacient tractat amb placebo va patir embolisme pulmonar i 2 pacients tractats amb 60 UI/kg d'inhibidor de C1 esterasa van patir urticària (1) i elevació de les transaminases (1). En aquest últim cas, l'EA es va relacionar amb l'ús de minociclina. (12) A l'estudi COMPACT d'extensió, 15 pacients van discontinuar el tractament. Les discontinuacions van tenir lloc de manera similar per a les dues dosis; 4 pacients ho van fer per EA (mal de cap, miàlgia, artràlgia i infart de miocardi). (13)

Anomalies del laboratori (Lanadelumab)

Alteracions en la coagulació: els pacients tractats amb lanadelumab mostraven valors del temps de tromboplastina parcial activat (TTPa) més allargats respecte del grup de placebo, evidents des de la primera determinació (dia 28) i mantinguts fins al final de l'estudi, i considerats dependents de dosi. Tots els pacients de l'estudi mostraven nivells del TTPa $\leq 1,5$ punts per sobre del límit superior de normalitat, excepte 1 pacient tractat amb 300 mg de lamadelumab / 2 setmanes, que presentava nivells superiors. (11) No es van observar esdeveniments hemorràgics associats, ni alteracions de l'INR o PT. (1)

Funció hepàtica: valorant els dos estudis de fase III (n = 233), 10 pacients tractats amb lanadelumab van experimentar increments de les transaminases 3 cops per sobre del límit superior de normalitat de manera asimptomàtica i sense hiperbilirubinèmia o increment de la fosfatasa alcalina associades. Un total de 5 pacients van recuperar els nivells basals sense aturar el tractament, 2 van tenir-hi una reexposició negativa, 2 van discontinuar el tractament sense seqüeles i 1 va aturar-lo, amb posterior normalització dels nivells de transaminases (retirada positiva). (1)

EA d'especial interès

Lanadelumab: destaquen la hipersensibilitat, EA relacionats amb el lloc d'injecció i els trastorns de la coagulació. Un total de 9 pacients van reportar 12 reaccions d'hipersensibilitat en els estudis de fase III, cap en el grup de placebo. A l'estudi HELP un pacient va tenir una reacció d'intensitat moderada, i a l'estudi HELP d'extensió un pacient va presentar una reacció greu que es va relacionar amb el tractament. No hi va haver reaccions anafilàctiques o anafilactoides. Els EA relacionats amb el lloc d'injecció van ser lleus: el 90% dels casos es resolien el mateix dia de l'aparició i tenien lloc de forma similar en comparar l'autoadministració amb l'administració per personal entrenat. Pel que fa als trastorns de coagulació, a l'estudi HELP es van produir 32 esdeveniments de sagnat en 17 pacients tractats amb lanadelumab (23 esdeveniments relacionats amb el tractament en 9 pacients) respecte de 14 esdeveniments en 6 pacients en el grup de placebo (8 esdeveniments relacionats amb el tractament en 2 pacients). Els esdeveniments van estar principalment relacionats amb l'administració del tractament. No es van reportar trastorns d'hipercoagulació. En l'estudi d'extensió, 2 pacients van experimentar 4 esdeveniments de trastorn de la coagulació; cap d'ells estava relacionat amb el tractament ni cap va ser greu. (1,11)

Inhibidor de la C1 esterasa: a l'estudi COMPACT d'extensió no es va reportar cap esdeveniment tromboembòlic, ni cap reacció anafilàctica. (13)

Anticossos antifàrmac

A l'estudi HELP, la prevalença d'anticossos antifàrmac era $< 12\%$ en els pacients tractats amb lanadelumab. La preexistència d'anticossos antifàrmac era de l'1,4%. A l'estudi HELP, només 2 pacients tractats amb lanadelumab van presentar anticossos neutralitzants. Cap pacient amb reaccions d'hipersensibilitat va desenvolupar anticossos antifàrmac. (1,11) Cap pacient a l'estudi COMPACT, ni a l'estudi COMPACT d'extensió, va presentar anticossos antifàrmac. (12)(13)

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Taula 13. Contraindicacions, precaucions i interaccions

	Lanadelumab	Inhibidor de la C1 esterasa
Contraindicacions	Hipersensibilitat al principi actiu o algun dels excipients.	En pacients que han experimentat reaccions d'hipersensibilitat que amenacen la vida, inclosa l'anafilaxi, a preparacions amb C1-INH o a algun dels excipients d'aquest producte.
Precaucions	<ul style="list-style-type: none"> Reaccions d'hipersensibilitat: caldrà suspendre el tractament de manera immediata i instaurar el tractament apropiat. Pot augmentar el temps de tromboplastina parcial activada (TTPa). Cap dels increments del TTPa s'ha associat a esdeveniments adversos de sagnat anòmal. No es van trobar diferències en l'INR. 	<ul style="list-style-type: none"> Reaccions al·lèrgiques greus: caldrà suspendre el tractament de manera immediata i instaurar l'atenció mèdica apropiada. S'han descrit trombosis en tractaments amb dosis altes de C1-INH endovenós en diferents indicacions. En l'administració subcutània i a la dosi recomanada no s'ha establert una relació causal entre els esdeveniments tromboembòlics i C1-INH. Seguretat vírica: tot i que es prenen mesures per eliminar o inactivar els virus, no es pot excloure totalment la possibilitat de transmissió d'agents infecciosos. Les mesures es consideren eficaces contra el VIH, el VHB, el VHC, el VHA i el parvovirus B19. Es recomana fer una traçabilitat del tractament. És possible que es recomani la vacunació contra el VHA i el VHB. Sodi: conté 486 mg de sodi per cada 100 mL de solució. S'haurà de tenir en compte en pacients amb dieta controlada de sodi.
Interaccions	<p>No es preveuen interaccions farmacocinètiques amb medicaments administrats de forma concomitant.</p> <p>El tractament concomitant amb el medicament de rescat inhibidor de la C1 esterasa provoca un efecte additiu d'acord amb els mecanismes d'acció dels dos fàrmacs.</p>	No s'han realitzat estudis d'interacció.

6.3. Pla de gestió de riscos

Lanadelumab: el Pla de gestió de riscos inclou com a riscos rellevants l'avaluació de la hipersensibilitat, la immunogenicitat, la toxicitat hepàtica, la seguretat a llarg termini en la població pediàtrica i en adults, així com l'ús durant l'embaràs i la lactància. Les activitats de farmacovigilància addicionals impliquen l'avaluació dels resultats finals de l'estudi HELP d'extensió. (1)

No es disposa d'EPAR per a l'avaluació de l'inhibidor de la C1 esterasa subcutani, per la qual cosa no es disposa d'un pla de gestió de riscos definit o públic per a aquest medicament.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Disseny i mètode de l'estudi

Els estudis pivot presenten un disseny adequat amb algunes limitacions. La durada de 6 mesos de tractament per a l'estudi HELP i de 14 setmanes (tenint en compte 2 setmanes de tempteig i depuració) per a l'estudi COMPACT limita l'avaluació de l'eficàcia i la seguretat a llarg termini, tenint en compte que la indicació del tractament és la profilaxi a llarg termini. A més, els estudis d'extensió no permeten la comparació amb placebo o altres tractaments. Per altra banda, les variables eren recollides pels pacients, cosa que pot suposar una limitació i pèrdua de dades. Per a l'estudi HELP, es detalla que els atacs han de ser reportats a l'investigador en 72 hores per ser confirmats. Per a l'estudi COMPACT, es revisaven les anotacions del diari electrònic del pacient en cada visita. (11,12)

Quant a l'estudi HELP d'extensió i l'estudi COMPACT d'extensió, els dissenys es consideren correctes. La principal limitació de l'estudi HELP d'extensió és la diferència en el criteri d'inclusió respecte a l'estudi pivot, fet que comporta que la ràtio d'atacs basal fos menor per als pacients *non-rollover* respecte als *rollover*. També l'exposició al tractament va ser diferent perquè l'administració de la segona dosi estava subjecta a l'aparició de l'atac en els pacients *rollover*. (1,15)

Comparador

Els fàrmacs usats per a la profilaxi a llarg termini són els andrògens atenuats, els antifibrinolítics i els inhibidors de la C1 esterasa derivats del plasma. En el cas de l'estudi HELP, la comparació de lanadelumab amb els inhibidors de la C1 esterasa, considerats preferents actualment, hauria estat més adient. Per altra banda, la comparació de l'inhibidor de la C1 esterasa subcutani amb l'endovenós o amb els tractaments orals hauria estat més adient a l'estudi COMPACT, ja que lanadelumab encara no estava disponible. No es disposa de comparacions directes entre les opcions terapèutiques per a la profilaxi a llarg termini.

Població inclosa

La població inclosa en ambdós estudis sembla similar, amb una mitjana d'edat semblant, la majoria són dones, de raça blanca i amb un pes al voltant dels 80 kg. La majoria presenten AEH de tipus I. El tret més diferent és la ràtio d'atacs / 4 setmanes en el període de tempteig, que sembla superior per a l'estudi COMPACT respecte als grups de tractament amb lanadelumab; en canvi, l'ús de profilaxi prèvia a l'estudi és inferior.

A l'estudi HELP s'inclou un limitat grup de pacients < 18 anys, però donada la naturalesa rara de la malaltia es considera adient. (1) Per altra banda, la formació de tres grups de tractament actiu fa que la mida de cada grup sigui petita i condiona la distribució homogènia dels pacients segons les característiques basals demogràfiques i clíniques. Quant a les característiques demogràfiques, s'observa un desequilibri en relació amb el sexe, la raça i el pes. Respecte al sexe, el grup tractat amb lanadelumab presentava un percentatge més gran d'homes (35,7%; varia entre el 28,6% i el 44,4%) respecte al grup de placebo (17,1%). Algunes publicacions mostren que el sexe femení podria donar lloc a formes més greus de la malaltia. (1) En relació amb la raça, el grup tractat amb lanadelumab 300 mg / 2 setmanes és el que té un nombre més elevat de pacients de raça negra. Si més no, el total de la població per a aquest grup és petit (n = 10). En relació amb el pes, també el

grup tractat amb lanadelumab és el que presenta un pes mitjà més gran, especialment per a la dosi de 300 mg / 2 setmanes. (1) Pel que fa a les característiques clíniques, la distribució segons la ràtio d'atacs basal (període de tempteig), la mediana d'atacs en els 12 mesos previs, el tipus d'AEH i el requeriment de tractament previ tampoc no estan del tot ben equilibrats. Respecte a la ràtio d'atacs basal, els grups tractats amb lanadelumab presenten una ràtio més petita que el grup de placebo. Les diferències en la ràtio d'atacs basal condicionen i influeixen directament en els resultats, atès que s'observa que com més gran és la ràtio d'atacs basal, més alta és la ràtio durant el tractament. Si més no, la majoria de pacients (65/125) presenta una ràtio d'atacs de ≥ 3 atacs / 4 setmanes. (1,11) Respecte a la mediana d'atacs en els 12 mesos previs, la pauta de 300 mg / 2 setmanes és la que mostra un valor més baix. Aquesta pauta també és la que presenta un nombre més gran de pacients amb AEH tipus II. Finalment, els pacients de la pauta 300 mg de lanadelumab / 4 setmanes són els que més havien requerit tractament previ (69,0%). (1,11)

En el cas de l'estudi COMPACT, els grups de tractament presenten algunes diferències en la distribució de les característiques basals segons l'edat, el sexe, el tipus d'AEH, el nombre d'atacs d'AEH en els 3 mesos previs a l'estudi i l'ús de tractament profilàctic previ. El grup tractat amb la dosi de 60 UI/kg era més jove i presentava un percentatge més gran de dones, així com de pacients amb AEH de tipus II (el doble respecte al grup tractat amb 40 UI/kg), una ràtio d'atacs inferior i, en canvi, un percentatge més gran d'ús de tractament profilàctic en els tres mesos previs. Tot i així, entre els grups de tractament no es van trobar diferències estadísticament significatives en les característiques basals dels pacients. (12)

Variables

Les variables d'eficàcia dels estudis pivot es consideren adients, tot i que les variables secundàries i primàries inclouen en part els mateixos resultats, cosa que pot ser redundant. A l'estudi HELP, les variables exploratòries no estaven ajustades per multiplicitat. (1,11) A l'estudi COMPACT es va realitzar una anàlisi descriptiva dels resultats de les variables secundàries. La comparació entre els grups es considerava exploratòria. (12)

Eficàcia

Els resultats obtinguts a l'estudi HELP es consideren clínicament rellevants, ja que s'observa una resposta més gran i estadísticament significativa de lanadelumab per a totes les pautes respecte de placebo. La reducció de l'RR de lanadelumab en comparació amb el placebo és d'entre el 73% i el 87% i correspon a una reducció d'1,5 a 1,7 atacs / 4 setmanes. En aquest estudi s'observa un possible efecte placebo, ja que al voltant d'un terç dels pacients en el grup de control redueixen els atacs $\geq 50\%$. (1) El canvi absolut de totes les variables respecte a les dades basals va ser del 84-97% per a lanadelumab respecte del 38-40% per a placebo. Els resultats de l'estudi *post hoc* d'eficàcia a l'estat estacionari mostren una possible millor resposta en aquest període respecte al període complet de tractament. A més, els resultats de l'estudi *ad hoc* semblen indicar un ràpid inici de l'efecte, atès que s'observa una reducció dels atacs en les 2 primeres setmanes de tractament. Tot i que l'estudi no està dissenyat per avaluar la resposta entre els grups de tractament actiu, el grup tractat amb 300 mg / 2 setmanes sembla que mostra numèricament millors resultats. (1)

A l'anàlisi de subgrups, en general s'observa una resposta similar a la de la població global. Tanmateix, per als pacients de < 18 anys, raça diferent de la blanca, AEH de tipus II i pes ≥ 100 kg, la

resposta de lanadelumab sembla inferior i heterogènia. En els tres primers casos cal tenir en compte la reduïda mida de la mostra. En el cas del pes, se sap que l'exposició al fàrmac és més gran quan el pes corporal és més petit. Els pacients amb pes ≥ 100 kg tractats amb la pauta més baixa de lanadelumab presentaven resultats similars als obtinguts amb placebo. Així, tenint en compte que per a la pauta de 300 mg / 2 setmanes un 44% dels pacients van estar lliures d'atacs durant tot el període de tractament i un 77% ho van estar a l'estat estacionari, i que per a la pauta de 300 mg / 4 setmanes el 44% dels pacients van estar lliures d'atacs a l'estat estacionari, es considera adequat espaiar la pauta de 300 mg / 2 setmanes a cada 4 setmanes en pacients lliures d'atacs, especialment si tenen baix pes corporal. (1) Pel que fa a l'edat, els adolescents inclosos també presenten una millor resposta al tractament amb lanadelumab, però donat el baix nombre de pacients i que l'interval de confiança creua el valor 1, es considera que la informació és limitada i les diferències no són estadísticament significatives. S'espera que les possibles diferències observades entre la població adulta i la població adolescent es deguin a les diferències en el pes corporal. (1)

L'estudi d'extensió, tot i aportar dades d'eficàcia amb caràcter únicament descriptiu, mostra uns resultats en consonància amb els de l'estudi pivot.

Estudi COMPACT: s'observa una reducció evident i estadísticament significativa amb l'inhibidor de la C1 esterasa de la ràtio d'atacs respecte a placebo, un alt percentatge de pacients responsius i una reducció important del nombre d'atacs que requereixen tractament agut. La resta de variables estan en consonància amb la variable principal, amb bons resultats per a ambdues dosis de tractament actiu. Tot i que la comparació entre dosis era exploratòria, la dosi de 60 UI/kg sembla que obté uns resultats numèricament millors que la dosi de 40 UI/kg, amb una reducció del 95% dels atacs i del 100% en l'ús de tractament agut.

L'estudi COMPACT d'extensió valorava l'eficàcia com a objectiu secundari. Si més no, dona suport a les dades obtingudes a l'estudi COMPACT amb resultats numèricament millors per a la dosi de 60 UI/kg, amb la reducció a < 1 atac al mes per al 86% dels pacients, un menor ús de medicació de rescat i una disminució de la duració dels símptomes (mitjana d'1,3 dies per a la dosi de 40 UI/kg respecte de 0,7 dies per a la dosi de 60 UI/kg). També s'evidencia una menor necessitat d'incrementar la dosi per al grup tractat amb 60 UI/kg, tot i que el nombre total de pacients que va requerir incrementar la dosi va ser baix.

En els dos estudis pivot, l'avaluació de la qualitat de vida mostra resultats comparables en el moment del cribratge. En ambdós casos, l'administració del tractament actiu millora la qualitat de vida dels pacients amb AEH. En el cas de l'estudi HELP, el qüestionari utilitzat va ser específic per a la malaltia; en canvi, per a l'estudi COMPACT aquest qüestionari encara no estava disponible.

No hi ha comparacions directes entre les diferents alternatives per a la PLT dels atacs d'AEH, però es disposa d'una comparació indirecta entre l'inhibidor de la C1 esterasa subcutani i l'endovenós (annex 2). A més, el 2017, el COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) va presentar les dades d'una comparació indirecta que té en compte les tres alternatives en el context de l'assaig clínic pivot de cada fàrmac. Aquesta comparació conclou que lanadelumab i l'inhibidor de la C1 esterasa subcutani presenten una eficàcia similar, mentre que lanadelumab tindria una eficàcia superior respecte a l'inhibidor de la C1 esterasa endovenós. Per altra banda, lanadelumab mostra avantatges respecte a les altres alternatives ateses la via d'administració, la posologia i el volum d'administració. Cal tenir en compte, però, les limitacions de les comparacions indirectes a causa de les diferències

entre els estudis inclosos, fet que en pot comprometre la interpretació dels resultats. A l'annex 1 es descriu amb més detall la comparació realitzada pel COMP. (19)

Seguretat

A l'estudi HELP, el tractament amb lanadelumab va mostrar un percentatge d'EA més gran que amb placebo. Els principals EA van ser els relacionats amb l'administració i el lloc d'injecció. Els pacients tractats amb lanadelumab presentaven valors de TTPa més allargats respecte al grup de placebo. El tractament amb lanadelumab pot incrementar el TTPa degut al seu mecanisme d'acció. Una deficiència rellevant de precal·licreïna s'ha associat a allargaments del TTPa de fins a 100 segons sense incrementar el risc de sagnat. Els nivells baixos de precal·licreïna, factor XII o cininogen d'alt pes molecular sembla que no incrementen tampoc el risc de sagnat. D'aquesta manera, la inhibició de cal·licreïna pot provocar una prolongació del TTPa sense relacionar-se amb un augment del risc de sagnat. Per altra banda, no es va poder descartar l'afectació de la funció hepàtica degut a lanadelumab. Finalment, no es van produir EA greus relacionats amb el tractament ni cap mort, i la producció d'anticossos neutralitzants es va donar en un percentatge molt baix de la població. Numèricament, sembla que el grup tractat amb 300 mg de lanadelumab / 2 setmanes presenta un percentatge més gran d'EA i EA relacionats amb el fàrmac, especialment per a dolor en el lloc d'injecció, infecció vírica del tracte respiratori superior i cefalea. A l'estudi HELP d'extensió no s'observen diferències importants entre els pacients *non-rollover* i els *rollover*, i no sembla que la incidència d'EA augmenti amb el temps d'exposició. En relació amb el pes < 50 kg, tot i que la proporció de població inclosa era baixa, es considera que l'exposició més gran al fàrmac en aquests pacients i la possibilitat de patir més EA pot justificar l'ús d'una dosi més baixa en aquesta població. Finalment, respecte a l'edat, es considera que la informació és limitada, tant per als pacients pediàtrics com per als més grans de 65 anys. (1)

Pel que fa a l'estudi COMPACT, les dues dosis estudiades tenen una tolerància similar, tot i que la dosi de 60 UI/kg va presentar més discontinuacions per EA. Els EA principals van estar relacionats amb l'administració del tractament. A l'estudi d'extensió, l'EA principal continua essent les reaccions relacionades amb el lloc d'injecció, i la tolerància és similar per a ambdues dosis. En aquest cas, els pacients tractats amb 40 UI/kg van presentar més EA relacionats amb el tractament i una freqüència més gran de reaccions en el lloc d'injecció.

Lanadelumab i l'inhibidor de la C1 esterasa semblen tenir un perfil de toxicitat acceptable, amb esdeveniments adversos moderats o lleus, principalment relacionats amb l'administració.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 14 es presenten els costos del tractament amb lanadelumab i l'inhibidor de la C1 esterasa davant del cost del comparador.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos i les possibles mesures d'accés acordades. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 14. Cost de lanadelumab, de l'inhibidor de la C1 esterasa i del seu comparador

	Lanadelumab*	Inhibidor de la C1 esterasa SC	Inhibidor de la C1 esterasa EV
Presentació	Lanadelumab: xeringa precarregada, 300 mg	Inhibidor de la C1 esterasa SC: vial 2.000 i 3.000 UI	Inhibidor de la C1 esterasa EV: 2 vials 500 UI
Preu unitari†	14.143,33 € / vial 300 mg	2.204,80 € / vial 2.000 UI, 3.307,20 € / vial 3.000 UI	551,20 € / vial 500 UI
Posologia	300 mg cada 2 setmanes. Es pot reduir a 300 mg cada 4 setmanes en pacients estables i sense crisis, especialment en aquells amb baix pes	60 UI/kg, 2 cops per setmana	1.000 UI cada 3-4 dies; pot ser necessari ajustar l'interval d'administració conforme a la resposta del pacient
Cost profilaxi/dia	1r any: 814 € 2n any: 620 €	1.323 €	315 €
Cost anual profilaxi**	1r any: 296.939 € 2n any: 226.152 €	482.851 €	114.965 €
Cost anual atacs moderats i greus que requereixen tractament de rescat durant la profilaxi***	3.799 €	5.781 €	28.311 €
Cost anual total (profilaxi + tractament atacs)	1r any: 300.738 € 2n any: 229.951 €	488.632 €	143.276 €
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡	1r any: + 157.462 € 2n any: + 86.675 €	+ 345.356 €	Referència

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut) el març de 2021 ([PVL notificat + IVA 4%] – RD 8/2010).

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

* Per al càlcul del cost de lanadelumab, es considera un consum de 21 vials/any el primer any de tractament i 16 vials/any el segon any de tractament, assumint que l'espaiament de dosi indicat a la fitxa tècnica té lloc a partir dels 6 primers mesos de tractament.

** S'assumeix durada de tractament com a condició crònica.

*** Cost anual dels atacs moderats i greus de cada tractament profilàctic calculat sobre la base d'un cost mitjà ponderat per atac de 1.386 €, segons consideracions d'experts i tenint en compte el nombre d'atacs que requereixen tractament agut a l'any per a cada tractament profilàctic sobre la base de les dades dels assaigs clínics (20,42 atacs aguts/any per a Cinryze, 4,17 per a Berinert EV i 2,74 per a lanadelumab).

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

L'estimació de pacients susceptibles de rebre el tractament amb lanadelumab i l'inhibidor de la C1 esterasa prové de dades epidemiològiques obtingudes de l'Institut Nacional de Estadística (INE), així com de dades proporcionades pels experts consultats.

A la taula 15 es presenta l'estimació dels pacients que actualment podrien rebre el tractament amb lanadelumab i l'inhibidor de la C1.

Taula 15. Estimació de la població diana

Estimació de pacients de 12 anys d'edat o més amb angioedema hereditari diagnosticat que són simptomàtics i candidats a profilaxi a llarg termini		
Àmbit: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal: 3 anys		
0. Població Catalunya > 12 anys ^a	-	6.868.360
A. Població amb angioedema hereditari de tipus I i II a Catalunya ^b	1/50.000 (incidència: 5 casos/any)	137
B. Pacients diagnosticats ^b	77,5%	106
C. Pacients simptomàtics ^b	85,0%	90
D. Pacients candidats a profilaxi a llarg termini ^b	50%	45
^a Instituto Nacional de Estadística (INE), 2020. ^b Consultes a experts.		

Malgrat que l'inhibidor de la C1 esterasa d'administració subcutània està comercialitzat des de desembre de 2019, el seu consum durant el 2020 per part dels centres del SISCAT s'ha considerat residual. El 2020 només s'han facturat 6 tractaments amb l'inhibidor de la C1 esterasa administrat per via subcutània en dos hospitals, corresponents a un consum de 522.537 € (237 vials). Per aquest motiu, l'impacte pressupostari preveu la introducció dels dos fàrmacs alhora en l'escenari potencial.

A la taula 16 es presenta l'impacte pressupostari incremental estimat per als pròxims 3 anys.

Taula 16. Impacte pressupostari incremental

	Escenari actual			Escenari potencial		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
Població diana	45	47	49	45	47	49
Inhibidor de la C1 esterasa EV (%)	34 (75%)	35 (75%)	37 (75%)	5 (12%)	5 (10%)	2 (5%)
Lanadelumab (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (44%)	22 (46%)	25 (51%)
Inhibidor de la C1 esterasa SC (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (20%)	10 (22%)	12 (24%)
Andrògens (%)*	11 (25%)	12 (25%)	12 (25%)	11 (24%)	10 (22%)	10 (20%)
Impacte pressupostari**	2.417.773 €	4.943.003 €	5.157.916 €	5.562.997 €	10.225.167 €	11.228.692 €
Impacte inhibidor de la C1 esterasa EV	2.417.773 €	4.943.003 €	5.157.916 €	386.844 €	673.395 €	351.025 €
Impacte lanadelumab	- €	- €	- €	2.977.306 €	4.826.695 €	5.478.277 €
Impacte inhibidor de la C1 esterasa SC	- €	- €	- €	2.198.847 €	4.725.077 €	5.399.390 €
Impacte pressupostari incremental				3.145.224 €	5.282.164 €	6.070.776 €

* No s'ha considerat el cost de la teràpia oral amb andrògens per al càlcul de l'impacte pressupostari.

** S'assumeix que el total dels pacients incidents inicien tractament repartits de manera proporcional durant els dotze mesos de l'any. No es consideren les aturades de tractament per millora clínica.

L'impacte pressupostari incremental agregat per als pròxims tres anys seria d'aproximadament 14,5 M€. En el supòsit d'una reducció en la posologia de l'inhibidor de la C1 esterasa d'administració subcutània dels 60 UI/kg / 2 cops per setmana (equivalent a 4.200 UI / 2 cops per setmana per a un pacient de 70 kg) a 2.000 UI / 2 cops per setmana, l'impacte pressupostari incremental agregat per als pròxims 3 anys es veuria reduït en 6,4 M€.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Avaluacions per altres organismes

Taula 17. Recomanacions d'altres organismes*		
Organisme	Lanadelumab	Inhibidor de la C1 esterasa
Scottish Medicines Consortium (SMC) (20)	<u>Novembre 2019</u> : recomana l'ús restringit de Takhzyro [®] dins el sistema nacional de salut amb la indicació de prevenció rutinària dels atacs d'angioedema hereditari recorrents en pacients de ≥ 12 anys. Es restringeix a pacients amb AEH tipus I o II que en altres condicions haurien estat candidats a tractament profilàctic de llarg termini amb inhibidors de C1 esterasa.	No disponible
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (21)	<u>Novembre 2019</u> : se'n recomana la inclusió en el sistema nacional de salut per a la prevenció rutinària dels atacs d'angioedema hereditari, complint: <ul style="list-style-type: none"> • Condicions d'inici i prescripció: edat ≥ 12 anys, diagnòstic d'AEH tipus I o II realitzat per un metge especialista, haver patit ≥ 3 atacs que hagin requerit tractament agut injectable en un període de 4 setmanes. Lanadelumab no es pot utilitzar de forma concomitant amb altres fàrmacs indicats per a la profilaxi a llarg termini de l'AEH. La dosi no pot superar els 300 mg cada 2 setmanes. • Condicions de manteniment del tractament: reavaluació de la resposta cada 3 mesos i manteniment d'una resposta adequada al llarg del tractament. Es discontinuarà el tractament si el pacient respon de manera inadequada o en cas de pèrdua de resposta. • Criteris econòmics: reducció del preu. 	No disponible
Haute Autorité de Santé (HAS)	<u>Juny 2019</u> : opinió favorable sobre l'ús de lanadelumab en el tractament preventiu a llarg termini per a pacients ≥ 12 anys amb crisis d'AEH greus i recorrents, intolerants o insuficientment controlats amb el tractament adequat preventiu de primera línia (tractament oral durant 3-6 mesos). El benefici de lanadelumab és insuficient per a ser finançat pel sistema nacional de salut en altres situacions clíniques, incloent-hi els pacients ≥ 12 anys que presenten atacs d'AEH greus i recorrents naïfs al tractament de primera línia.	No disponible
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	<u>Octubre 2019</u> : lanadelumab es recomana com a opció per a la prevenció dels atacs recorrents d'angioedema hereditari en pacients de ≥ 12 anys, només si: <ul style="list-style-type: none"> • Són candidats al tractament profilàctic amb l'inhibidor de la C1 esterasa (≥ 2 atacs clínicament significatius per setmana, durant 8 setmanes, tot i el tractament profilàctic oral, o el tractament profilàctic oral està contraindicat o no es tolera). • S'indica la dosi més baixa de lanadelumab segons les condicions de la indicació (malaltia estable, fase lliure d'atacs). • El laboratori proveeix el fàrmac en les condicions comercials acordades. 	No disponible

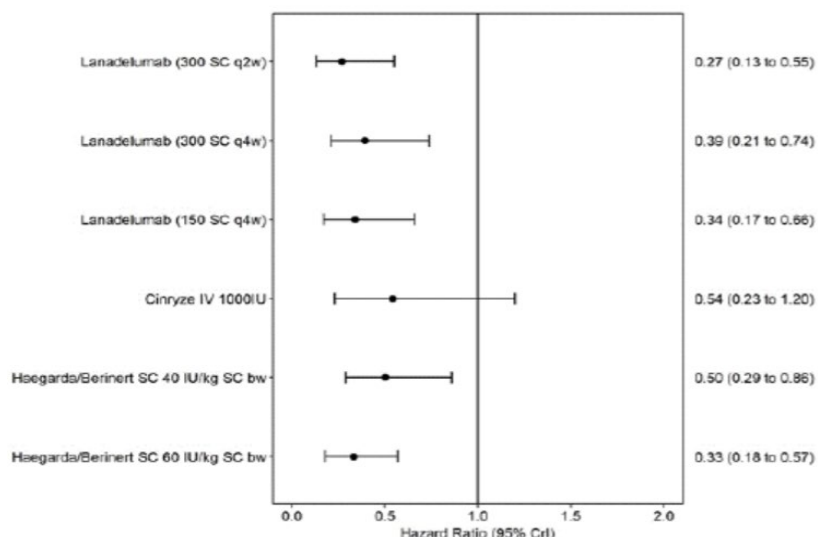
* No es disposa d'informe de posicionament terapèutic (IPT) per a cap dels fàrmacs avaluats.

Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) - Orphan Maintenance Assessment Report (19)

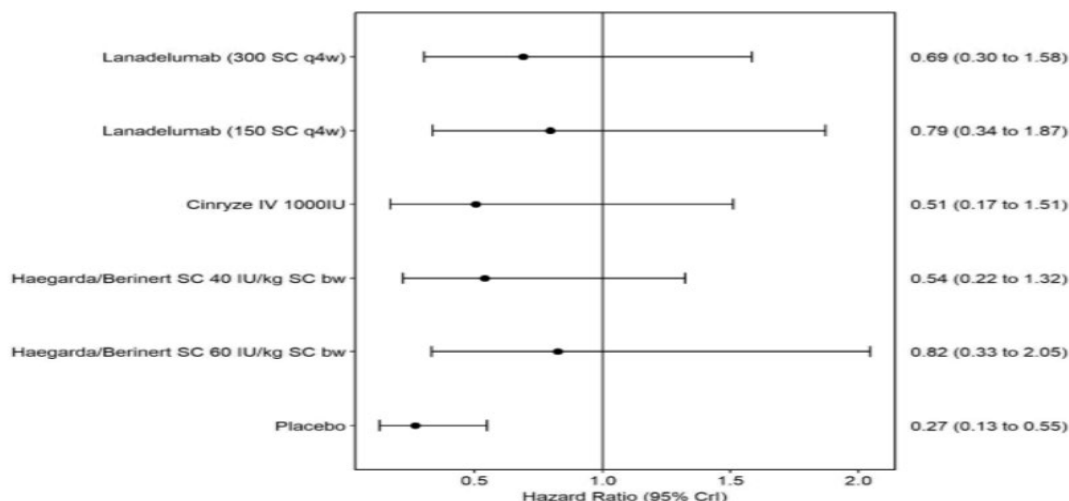
El 2015, el COMP va designar lanadelumab com a medicament orfe per al tractament de l'AEH, i el 2017 va revisar els criteris per a la designació en el moment de l'autorització del medicament. A l'informe de 2017 es presenta una comparació indirecta entre l'inhibidor de la C1 esterasa per via subcutània, per via endovenosa i lanadelumab. Els objectius eren el temps fins al primer atac després del dia 0, el dia 14 i el dia 70, amb les dades dels estudis HELP, COMPACT i CHANGE. L'estudi CHANGE és l'estudi pivot de fase III, aleatoritzat, amb cegament doble i controlat amb placebo per a l'inhibidor de la C1 esterasa d'administració endovenosa. Aquesta comparació presenta certes limitacions que cal tenir en compte, com ara: el disseny de l'estudi (creuat per als estudis COMPACT i CHANGE, i paral·lel per a l'estudi HELP), la durada de l'estudi (14 setmanes a COMPACT, 12 a CHANGE i 26 a HELP) i l'anàlisi estadística. A més, tot i que la població era similar en els estudis COMPACT i HELP, el nombre d'atacs en els 3 mesos previs a l'estudi també era diferent (10,5 atacs per a lanadelumab respecte a 9,8 per a l'inhibidor de la C1 esterasa subcutani).

Gràfic 3. Hazard ratio del tractament respecte a placebo per al temps fins al primer atac després del dia 0

Els resultats del temps fins al primer atac després del dia 0 són similars per a lanadelumab i l'inhibidor de la C1 esterasa subcutani (gràfic 3). Els resultats en els altres punts de tall són també similars. També es va comparar la pauta de lanadelumab 300 mg / 2 setmanes amb les altres opcions de tractament per al risc de patir un primer atac d'angioedema (gràfic 4).



Gràfic 4. Diagrama de bosc dels hazard ratios de lanadelumab 300 mg / 2 setmanes respecte de l'inhibidor de la C1 esterasa d'administració endovenosa (Cinryze®) i d'administració subcutània (Beriner®)



També es van presentar les corbes de predicció de la supervivència per a cadascun dels objectius, tractaments i dosis, amb millors resultats per al tractament amb lanadelumab 300 mg / 2 setmanes. Per altra banda, es va realitzar un model predictiu per calcular el percentatge de pacients lliures d'atacs al cap de 5 anys segons si eren tractats amb l'inhibidor de la C1 esterasa subcutani o lanadelumab, que va mostrar uns resultats del 46% per a lanadelumab i del 5% per a l'inhibidor de la C1 esterasa subcutani.

Amb tota la informació disponible, el COMP va concloure que lanadelumab mostra una eficàcia superior respecte a l'inhibidor de la C1 esterasa endovenós, però que, comparat amb l'inhibidor de la C1 esterasa subcutani, l'eficàcia és similar i només s'observen diferències en el model predictiu de pacients lliures d'atacs al cap de 5 anys, fet que es considera insuficient per posicionar un producte millor que un altre. Es creu, doncs, que l'eficàcia entre ells és similar.

A l'informe del COMP també es va valorar la qualitat de vida dels pacients en relació amb l'administració del tractament. Es considera que lanadelumab presenta un avantatge pel que fa a la qualitat de vida dels pacients en comparació amb l'inhibidor de la C1 esterasa endovenós i subcutani degut a la via d'administració, la freqüència i el volum d'administració d'aquest fàrmac.

Guies internacionals

Guia internacional/canadenca de l'angioedema hereditari (2019) (6)

Recomanacions per a la profilaxi a llarg termini en l'AEH tipus I i II:

- La profilaxi a llarg termini (PLT) pot ser apropiada en alguns pacients per reduir la freqüència, la duració i la gravetat dels atacs.
- L'inhibidor de C1 derivat del plasma és una teràpia eficaç per a la PLT en pacients amb AEH tipus I i II.
- Lanadelumab és una teràpia eficaç per a la PLT en pacients amb AEH tipus I i II.
- L'inhibidor de C1 subcutani i lanadelumab s'haurien d'utilitzar com a tractament de primera línia en la PLT en pacients amb AEH tipus I i II.
- Els andrògens atenuats i antifibrinolítics no s'han d'utilitzar com a tractament de primera línia en la PLT en pacients amb AEH tipus I i II.
- Els andrògens atenuats són una teràpia efectiva per a la PLT en alguns pacients amb AEH tipus I i II.
- Tots els pacients han de tenir un pla terapèutic que inclogui l'accés immediat al tractament efectiu dels atacs, fins i tot estant en tractament profilàctic.

Annex 2. Resultats dels principals comparadors

Taula 18. Resum de l'eficàcia i la seguretat de l'inhibidor de la C1 esterasa administrat per via endovenosa

Fàrmac	Inhibidor de la C1 esterasa endovenós	
Estudi, any de publicació	CHANGE (22), 2010	CHANGE III (23), -
Disseny	Estudi de fase III, aleatoritzat (1:1), creuat (2 períodes de tractament de 12 setmanes), cegament doble, controlat amb placebo, multicèntric	Estudi de fase III, obert, d'un sol braç de tractament, multicèntric
N de pacients	24 aleatoritzats, 22 inclosos en l'avaluació d'eficàcia	146 aleatoritzats i inclosos
Críteris d'inclusió i exclusió rellevants	<u>Críteris d'inclusió</u> <ul style="list-style-type: none"> Edat \geq 6 anys i AEH confirmat amb nivells de C1q normals Atacs d'angioedema freqüents (\geq 2 atacs/mes) 	<u>Críteris d'inclusió</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacients amb \geq 1 atac d'AEH / mes o antecedents d'edema a la laringe
Tractament actiu	1.000 UI cada 3-4 dies, per via endovenosa	1.000 UI cada 3-7 dies, per via endovenosa
Comparador	Placebo	-
Grups de tractament	T-C:11; C-T: 11	Un sol braç de tractament: 146 pacients
Variable principal	Nombre d'atacs d'AEH durant cada període de tractament, normalitzat per l'exposició	Freqüència d'atacs d'AEH
Resultats d'eficàcia destacats	(T vs. C): <u>Mitjana (DE) del nombre d'atacs durant les 12 setmanes de tractament:</u> 6,1 (5,43) vs. 12,7 (4,80). Diferència de 6,47 atacs, $p < 0,001$ <u>Mitjana (DE) de la gravetat dels atacs:</u> 1,3 \pm 0,85 vs. 1,9 \pm 0,36, $p < 0,001$ <u>Mitjana (DE) de la duració dels atacs:</u> 2,1 \pm 1,13 vs. 3,1 \pm 1,39, $p = 0,002$ <u>Mitjana de les infusions de rescat:</u> 4,7 \pm 8,66 vs. 15,4 \pm 8,41, $p < 0,001$ <u>Mitjana (DE) dels dies de duració de l'edema:</u> 10,1 (10,73) vs. 29,6 (16,9)	Mitjana (DE) de la ràtio d'atacs per mes 0,5 (0,754) Mediana de la ràtio d'atacs per mes per a pacients a 0,21 (rang de 0-4,56) La ràtio d'atacs es va mantenir constant en 46 pacients que hi van estar exposats durant 1 any.
EA dels fàrmacs d'estudi principals	Infeccions, especialment les del tracte respiratori superior i sinusitis, seguides dels trastorns gastrointestinals i els trastorns de la pell. Les reaccions locals relacionades amb la injecció del tractament eren poc freqüents.	
Comentaris	<ul style="list-style-type: none"> Es permetia mantenir el tractament previ de l'AEH, inclosos els fàrmacs antifibrinolítics i els andrògens atenuats. Es permetia el tractament de rescat obert amb inhibidor de la C1 esterasa. Els atacs d'AEH es registraven al diari del pacient i eren revisats per personal entrenat almenys setmanalment. 	- Es permetia el tractament de rescat obert amb inhibidor de la C1 esterasa. - En el moment del cribratge, la ràtio d'atacs era de 3 atacs per mes (rang de 0,08 a 28,0).
Valoració del CHMP: la reducció de la taxa d'atac en l'estudi pivot (CHANGE) hauria estat més notable amb l'optimització de la dosi. Per altra banda, tot i que el resultat per a la variable primària és estadísticament significatiu, la reducció de la ràtio d'atacs a la meitat no es considera un objectiu òptim. A més, s'ha de tenir en compte que els pacients inclosos mantenien el tractament per a l'AEH de base, per la qual cosa es considera restringir la indicació als casos més greus d'AEH, que són resistentos o intolerants a la medicació de profilaxi.		

Taula 19. Comparació indirecta entre l'inhibidor de la C1 esterasa d'administració endovenosa i el d'administració subcutània

Estudi	Disseny	Població Tractament	Variables	Resultats			
				Variable	COMPACT	CHANGE	Diferència
Comparació indirecta (Bernstein JA, et al.) (24)	Estudi exploratori. Comparació indirecta entre l'inhibidor de C1 esterasa administrat per via subcutània i l'administrat per via endovenosa (estudis COMPACT i CHANGE, respectivament).	<p>67 pacients inclosos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 45 pacients tractats amb inhibidor de la C1 esterasa per via subcutània, 60 UI/kg, 2 cops/setmana. - 22 pacients tractats amb inhibidor de la C1 esterasa per via endovenosa, 1.000 UI, 2 cops/setmana. <p>- L'edat mitjana dels pacients era similar entre els grups de tractament (36 anys per a l'estudi CHANGE i 37 per a l'estudi COMPACT).</p> <p>- La majoria eren dones, però en major proporció a l'estudi CHANGE (90,9% vs. 71,1%).</p> <p>- El pes mitjà era inferior per a l'estudi CHANGE (73,4 kg vs. 80,2 kg).</p> <p>- La majoria de pacients eren de raça blanca i presentaven AEH tipus I.</p>	<p>- Diferència en la reducció respecte a placebo en la mitjana del nombre d'atacs, ajustats segons l'exposició al mes.</p> <p>- Diferència en la mediana de reducció respecte a placebo de la ràtio d'atacs al mes.</p> <p>- Comparació (odds ratio) en el percentatge de pacients responsius ($\geq 50\%$, $\geq 70\%$ i $\geq 90\%$).</p> <p>Donat el caràcter exploratori, aquestes variables no estan ajustades per multiplicitat. El valor d'alfa es va fixar en 0,05.</p>	Reducció respecte a placebo en la mitjana del nombre d'atacs, ajustats segons l'exposició; mitjana (IC 95%)	3,6 (2,9; 4,2)	2,3 (1,4; 3,3)	1,3 (0,1; 2,4), p = 0,034
				Reducció respecte a placebo de la ràtio d'atacs al mes; mediana (IC 95%)	95,1% (86,4; 100,0)	53,1% (30,7; 88,3)	42,7% (11,6; 73,7), p = 0,008
				Percentatge de pacients responsius:			
				- $\geq 50\%$	91%	50%	OR = 1,33; p = 0,003
- $\geq 70\%$	84%	46%	OR = 6,19; p = 0,005				
- $\geq 90\%$	57%	18%	OR = 6,04; p = 0,007				
<p>Fortaleses: els dos estudis presenten un disseny creuat, un comparador comú (placebo), una ràtio d'atacs basal ≥ 2 atacs/mes com a criteri d'inclusió i una ràtio d'atacs durant el tractament com a variable primària. Tots dos estudis disposaven de dades individuals dels pacients en els dos períodes, per la qual cosa cada pacient és alhora el seu control.</p> <p>Limitacions: la mida de la mostra és petita. La selecció de la població inclosa prové de grups de tractament i períodes de tractament especificats a l'estudi original, cosa que pot comportar que hi hagi factors de confusió que puguin haver influït en els resultats. Per altra banda, s'han comparat les dosis aprovades i usades als estudis; si més no, se sap que aquestes dosis poden ser individualitzades a la pràctica real.</p>							

Bibliografia

1. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Takhzyro® (lanadelumab). EMEA/H/C/004806/0000. London (United Kingdom): European Medicines AGENCY (EMA); octubre [Internet]. 2018 [Consulta: 10 d'agost de 2020]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf
2. Zuraw B. Hereditary angioedema: Pathogenesis and diagnosis. A: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Walham, MA (US); 2018 (last review: Jul 2020) [Consulta: 10 d'agost de 2020].
3. Navarro Ruiz A, Crespo Diz C, Poveda Andrés JL, Cebollero De Torre A. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo. *Farm Hosp*. 2013;37(6):521–9.
4. Farkas H, Zuraw B. Hereditary angioedema: Epidemiology, clinical manifestations, exacerbating factors, and prognosis. A: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Walham, MA (US); 2020 (last review: Jul 2020).
5. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):1–20.
6. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2019;15(1):1–29. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0376-8>
7. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2018 May 4;13(1):73. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728119>
8. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Nov;199(5):484.e1-4.
9. Zuraw B, Farkas H. Hereditary angioedema (due to C1 inhibitor deficiency): General care and long-term prophylaxis. A: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate, Waltham, MA (US); 2020 (last review: Jul 2020).
10. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int*. 2019;28(1):16–29.
11. 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 - J Am Med Assoc*. 2018;320(20):2108–21.
12. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131–40.
13. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1793-1802.e2.

14. Li HH, Zuraw B, Longhurst HJ, Cicardi M, Bork K, Baker J, et al. Subcutaneous C1 inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema: Additional outcomes and subgroup analysis of a placebo-controlled randomized study. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2019;15(1):1–8. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0362-1>
15. 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(1):1–10.
16. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, Banerji A, Longhurst HJ, Li HH, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2879–87.
17. Lumry WR, Weller K, Magerl M, Banerji A, Longhurst HJ, Riedl MA, et al. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. *Allergy*. 2020 Nov.
18. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1733-1741.e3.
19. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report. Takhzyro® (lanadelumab). EU/3/15/1551 (EMA/OD/075/15). London (United Kingdom). European Medicines Agency (EMA); novembre de 2018 [Internet]. [Consulta: 19 de gener de 2021]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/takhzyro-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
20. Consortium SM. Lanadelumab 300mg solution for injection (Takhzyro®). SMC2206 [Internet]. 2019 [Consulta: 28 d'agost de 2020]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4947/lanadelumab-takhzyro-final-november-2019-for-website.pdf>
21. Canadian Drug Expert Committee (CDEC). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. LANADELUMAB (TAKHZYRO — SHIRE PHARMA CANADA ULC) [Internet]. 2019. Disponible a: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0618_Takhzyro - CDEC Final Recommendation November 22%2C 2019_for posting.pdf
22. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010 Aug;363(6):513–22.
23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Cinryze (International Nonproprietary Name: C1 inhibitor, human). EMEA/H/C/001207. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); [Internet]. 07/2011. [Consulta: 20 de desembre de 2020]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cinryze-epar-public-assessment-report_en.pdf
24. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, Manning ME, Lawo J-P, Machnig T, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2019;15(1):13. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0328-3>