

XXXI Congreso Internacional SCAI – 2025

Simposio CSL Behring “NUEVAS FRONTERAS EN LA PROFILAXIS DEL AEH”

Darío O. Josviack

Especialista Universitario en Alergia e Inmunología Clínica (U.B.A. – AAAeIC)

www.institutomedicinarespiratoria.com.ar



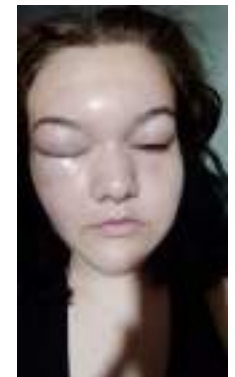
CHI-BRN-0033

DECLARACIÓN DE INTERESES

- Percibo honorarios de Laboratorio CSL Behring por esta presentación.
- Honorarios por conferencias y apoyo a la investigación de Laboratorios CSL Behring, Takeda y Pint Pharma.
- Advisory Board Laboratorios Takeda, CSL Behring, Pint Pharma.
- Las fotografías de los pacientes cuentan con la debida autorización.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH)

- Es una enfermedad genética rara (prevalencia 1/50000), con herencia autosómica dominante debida a mutaciones en el gen SERPING 1.
- Presenta niveles disminuidos (Tipo I - 85% de los casos) o actividad disfuncional (Tipo II – 15% de los casos) de la proteína C 1 Inhibidor.
- Se presenta con edemas recurrentes, episódicos, no pruriginosos, circunscriptos, **SIN URTICARIA**. Los ataques son impredecibles y se pueden presentar en cualquier localización.
- El diagnóstico temprano es esencial para disminuir la mortalidad por edema de glotis.



AEH: De dónde venimos y a dónde vamos ?

Un poco de historia...

Primer paciente diagnosticado en Argentina (I.A.A.I.) 1978.

Fabiani J.E, Simkin G. Alergia, Vol. XXX -1-1983

ANGIOEDEMA HEREDO FAMILIAR

Dr. José Egidio Fabiani*
Dr. Guillermo Simkin*

RESUMEN

Se trata de un caso típico de angioedema heredo-familiar diagnosticado y tratado en nuestro Instituto, este caso sirve de modelo para la descripción y actualización diagnóstica y terapéutica de una patología relativamente frecuente y muy pocas veces diagnosticada.

Se trata de una paciente con crisis de angioedema recidivante desde los cinco años de edad, con algunos episodios de obstrucción laríngea, alternados con edemas en cara, miembros superiores e inferiores sin causa aparente y sin antecedentes alérgicos. Presenta trece familiares afectados por idéntica patología, algunos fallecidos, entre ellos su madre, muerta en una de sus crisis laríngeas.

Se le efectuó diagnóstico a los veintidós años de edad, se investigó el nivel plasmático del C₁, por inmunodifusión radial y certificado más tarde por el descenso del C₁INH medido con igual técnica.

No obstante parecer fácil el diagnóstico, la paciente presentaba un aspecto "cushingoide" debido al uso continuado e indebido de corticoides.

El desarrollo del presente trabajo se basa en la experiencia obtenida sobre un caso de AEHF típico. Dicho caso servirá como modelo de exposición a la vez que su desarrollo tratará de informar sobre la existencia de una patología tan grave que muchas veces no se diagnostica a tiempo. Nos llama mucho la atención que en la literatura extranjera abundan informaciones respecto de varios grupos familiares, mientras en nuestro país prácticamente se desconoce la afección.

Como hemos tenido recientemente una paciente de 21 años de edad, que presentaba edemas localizados en cara, miembros inferiores y miembros superiores en forma alternada, con graves episodios de edemas de glotis desde los 5 años de edad y con varios familiares directos fallecidos por la misma causa, incluyendo a su madre, hemos creído interesante presentar este trabajo con el fin de alertar sobre la existencia de este cuadro grave.

INTRODUCCION

EL AEHF fue descrito por primera vez en 1843 por Robert Graves. En 1882 Heinrich Quinke publica un artículo titulado "En relación al edema agudo localizado de la piel". Fue él quien encaró por primera vez el estudio de la enfermedad, haciendo notar como hecho saliente el edema de laringe, postulando como causa etiológica a un cambio en la permeabilidad de la pared vascular.

* Directores del Instituto Argentino de Alergia e Inmunología, Medrano 291 (1138), Buenos Aires.



Médicos directos
Indirectos
(Ausentismo laboral/escolar)



Costos

Impacto del Angioedema Hereditario

Característica de la Enfermedad

Comienzo temprano
Diagnóstico tardío
Diagnósticos erróneos
Enf. Crónica



Características de las Crisis

Impredecibles
Prolongadas
Frecuentes
Dolorosas
Debilitantes
Amenazan la vida



Tratamiento



Diferentes Opciones
Acceso
Efectos colaterales



Calidad de vida

Depresión (25%)
Ansiedad (50%)
Actividades sociales
Viajes
Trabajo
Escuela
Hospitalización



Multicenter study on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in Argentina

¹Medina I, ²Josviack D, ³Berardi A, ⁴Cavallo C, ⁵Chinigo M, ⁶Chorzepa G, ⁷Fueyo G, ⁸García M, ⁹Onetti C, ¹⁰Vázquez D

Poster presentation – WAC 2022 – ISTAMBUL, TURKEY, 13-15 October 2022

100 pacientes – 10 centros

- 1 Centro Médico Vitae, 9 de Julio, Argentina
- 2 Instituto de Medicina Respiratoria, Rafaela, Argentina
- 3 Instituto de Asma, Alergia y Enfermedades Respiratorias, Corrientes, Argentina
- 4 Hospital San Martín, Paraná, Argentina
- 5 Hospital Interzonal Especializado de Agudos San Juan de Dios, La Plata, Argentina
- 6 Sanatorio Parque, Rosario, Argentina
- 7 Centro Cardiológico Trelew, Trelew, Argentina
- 8 Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Argentina
- 9 Hospital General De Agudos José María Penna, Buenos Aires, Argentina
- 10 Clínica Privada Monte Grande, Buenos Aires, Argentina

MULTICENTER STUDY ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA IN ARGENTINA

Medina I, ¹Josviack D, ²Berardi A, ³Cavallo C, ⁴Chinigo M, ⁵Chorzepa G, ⁶Fueyo G, ⁷García M, ⁸Onetti C, ⁹Vázquez D

OBJECTIVES

To describe health-related quality of life (HRQL) in a nationwide cohort of hereditary angioedema (HAE) in Argentina with validated tools.

BACKGROUND

- HAE is a potentially life-threatening disorder. Deficiency of functional C1 inhibitor (C1-INH) protein is a characteristic of HAE pathophysiology. Misdiagnosis and mismanagement is common and an accurate diagnosis may be delayed for more than 10 years.^{1,2}
- HAE is broadly divided into type 1 (lifelong levels of C1-INH protein and function) and type 2 (normal levels of C1-INH protein with reduced functional activity). HAE with severe C1-INH function dysfunctionology is not conclusively understood and is linked to several underlying mutations.³
- HAE is associated with a high disease burden and a distinct disease impact on HRQL.⁴ How specific therapeutic plays a key role in improving HRQL.⁵

STUDY DESIGN

- A cross-sectional, non-interventive, descriptive study was performed in a specialized tertiary hospital in Argentina.
- Inclusion criteria were: (a) confirmed diagnosis of HAE by laboratory tests; (b) symptoms aged ≥ 18 years old; (c) geographic and clinical data were retained; (d) severity was categorized as asymptomatic, mild, moderate and severe, according to current recommendations.⁶
- HRQL was evaluated by the patient-specific quality of life (P-SQOL) questionnaire (Subj. version, Argentina [Spanish] v2.0) and the SF-36 v2 (version 2) (SF-36 v2 (SF-36)) were calculated for total and each domain scores.
- Data were analyzed using IBM SPSS® Statistics v20.0.0 and Quality Metric PRO, Care Stream Measurement® 1.2.7055.27000 software. Missing values were not included.

BASELINE CHARACTERISTICS

Table 1. Main demographic data

n	100
Age (median, range), years (†)	41 (21-75)
Race (self-defined) (%)	White: 100%
Ethnicity (self-defined) (%)	Argentinian: 100%
Female gender, %	95%
High school educational level or higher, %	70%
Long-term population, %	77%

Figure 1. Distribution by (HAE) type (%) (HAE) severity (%)

KEY RESULTS

- Total and every individual domain of HAE QoL scores were reduced in our population. When compared to healthy, total scores were significantly higher for males aged 35 to 45 years old ($p = 0.00237$, U Mann-Whitney test).
- Among females, total and each domain scores were lower (SD), excepting for "concern about offspring" and "anxiety related stigma" among older patients. No significant differences were observed among all age-defined subgroups.
- Among males, total and each domain scores were below (SD), excepting for "concern about offspring" and "anxiety related stigma and social functioning" (longer patient) or "physical functioning and health", "anxiety related stigma" and "social roles and social functioning" (older patients). Among males aged ≥ 50, scores were below (SD) for total and each domain scores, excepting for "concern about offspring".

Table 2. Mean scores (SD) (person's SD)

Subgroup	Female, 18-45	Female, 46-50	Female, > 50	Male, 18-45	Male, 46-50	Male, > 50
n	24	21	21	20	1	23
Total score, health-related quality of life	71.5 (person's SD)	69.4 (person's SD)	61 (person's SD)	68.5 (person's SD)	63 (person's SD)	60 (person's SD)
Mean score for SF-36	Worsening about the frequency of attacks	Avoiding situations for fear of triggering event	Worrying about the cost of medication	Worrying about the treatment possibilities	Difficulties to perform basic activities of daily living	Inability to go for a bath or shower at home
Mean score for HRQL	Worrying about the frequency of attacks	Worrying about the cost of medication	Worrying about the treatment possibilities	Difficulties to perform basic activities of daily living	Worrying about the frequency of attacks	Worrying about the cost of medication

CONCLUSION

- Our nationwide large sample was highly representative of all HAE Argentinian patients and validated general QoL (SD) and disease-specific (HAE QoL) (SD) were used.
- Type 2 HAE was the predominant form of the disease, which is consistent with previous registries from other countries.
- HRQL was markedly reduced in Argentinian patients with HAE. The need for multidisciplinary strategies addressing HRQL complex disease is highlighted.

© 2022 Wolters Kluwer | https://doi.org/10.1097/00006123-202209000-00001

WORLDWIDE | 100 patients with HAE in Argentina | Accepted for publication 12 October 2022 | Published online 12 October 2022 | DOI: 10.1097/00006123-202209000-00001

© 2022 Wolters Kluwer | https://doi.org/10.1097/00006123-202209000-00001



El dominio con mayor impacto negativo es **“dificultades para el tratamiento”** (p25)(#22 **“¿con qué frecuencia le ha preocupado la posibilidad de que no se disponga de tratamiento cuando lo necesite?”**) , seguido por **“función física y salud”** (p35) (#1 **“¿hasta qué punto los episodios de angioedema han dificultado que pueda realizar las actividades básicas de la vida diaria?”**) y **“salud mental”** (p35)



El dominio con mayor impacto negativo sobre la calidad de vida podría ser la **salud mental** (p35)



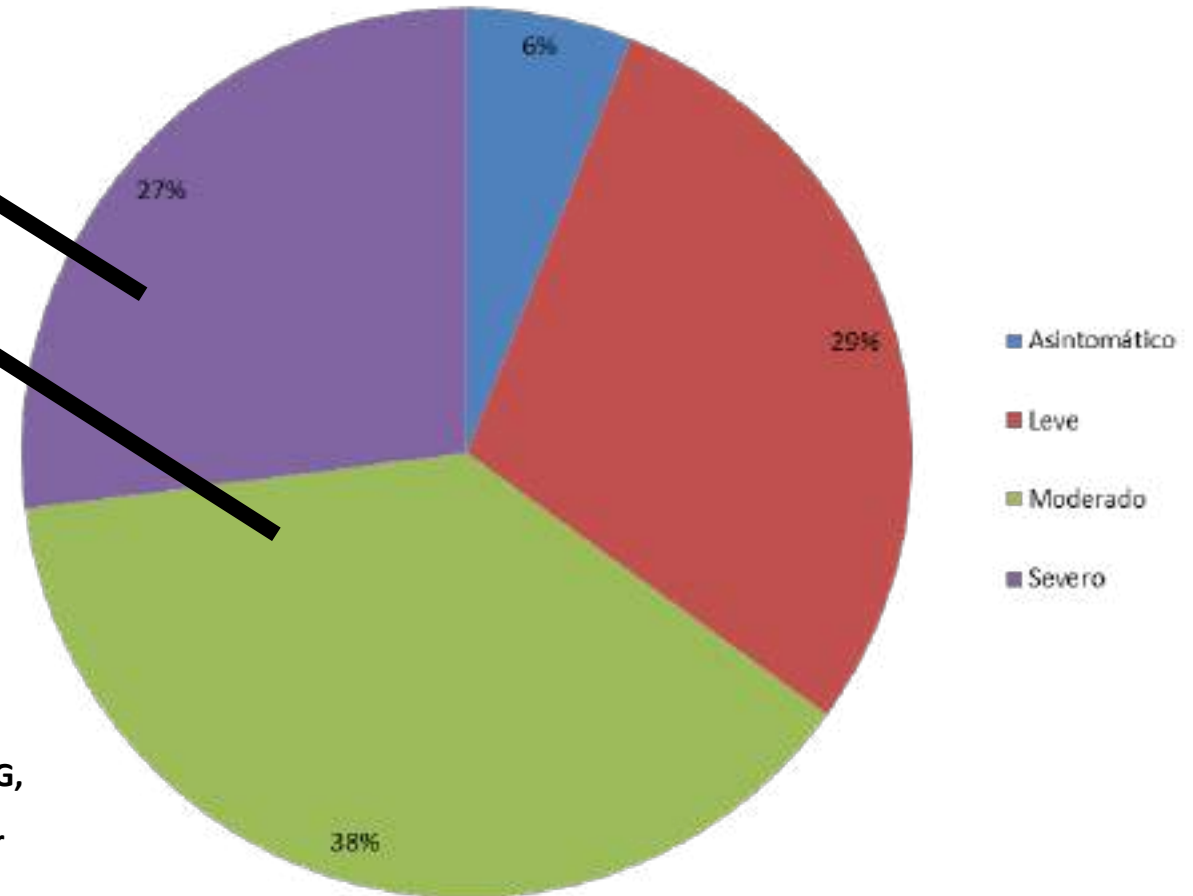
Los dominios con mayor impacto negativo sobre la calidad de vida son **“función física y salud”** y **“estigma asociado”** (p10), sucedidos por **“preocupación por la descendencia”** (p30) y **“salud mental”** (p35) Dentro de **“función física y salud”**, la pregunta más influyente fue la #1 (**“¿hasta qué punto los episodios de angioedema han dificultado que pueda realizar las actividades básicas de la vida diaria?”**). Dentro de **“estigma asociado”**, la pregunta más influyente fue la #7 (**“¿hasta qué punto le ha influido en su vida diaria el hecho de evitar situaciones estresantes o que requieran un esfuerzo físico por miedo a que desencadenen un episodio de angioedema?”**)

Los pacientes con datos faltantes fueron omitidos de los cálculos
Las barras corresponden al intervalo intercuartilo (Q1-Q3) y las líneas abarcan máximos y mínimos

PACIENTES CON PLP

- PACIENTES MODERADOS Y SEVEROS:
65 %

- TOTAL CON PLP: 17 %



- ¹Medina I, ²Josviack D, ³Berardi A, ⁴Cavallo C, ⁵Chinigo M, ⁶Chorzepa G, ⁷Fueyo G, ⁸García M, ⁹Onetti C, ¹⁰Vázquez D
Poster presentation – WAC 2022 – ISTAMBUL, TURKEY, 13-15 October 2022

TRASTORNOS DEL SUEÑO EN AEH

- 139 pac. / 17 centros LATAM
- Elevada frecuencia de trastornos del sueño (GSAQ)
- Insomnio: 54%
- Apneas de sueño: 28%
- Somnolencia diurna: 22%
- STOP-BANG: 35% riesgo de apnea de sueño mod / severa
- Mala calidad del sueño (SATED): Score de 5 (0 a 10)
- Solo 6% alta calidad del sueño
- Josviack D, Cherrez Ojeda I et al. Póster presentation. EAACI 2024. Valencia, España

Prevalence of sleep disorders in patients with Hereditary Angioedema

Orario Josviack1; I. Cherrez-Ojeda2, 3; S. Nieto-Martínez4; IM. Madrigal Beas5; MM. Obvares6; G. Chorzepa7; MF. Osorio2, 3; O. Calderon8; K. Robles-Velasco2, 3; A. Ormaza3; JJ. Matta Campos9; B. Morfin-Maciell10; G. Guldos11; GD. Ramon12; M. Faystong-Haro2, 3, 13, 14; JC. Sagnay Pinilla2, 3; N. Alarcon15

Background
Over 60% of adult dermatologic patients had signs of inadequate sleep. Despite advances in understanding and managing HAE, the potential sleep complaints of these patients might not be understood.

Objective
To assess the prevalence of sleep disorders in patients with HAE and explore their association between the clinical activity, the control of the disease, the type of treatment received, and the quality of life.

Methods
Exploratory cross-sectional study with the HAE Network of Latin America which included: Mexico, Argentina, Peru, Colombia, and Ecuador. The activity of the disease was assessed using HAE-AS and AE-QoL for quality of life. GSAQ was used for screening sleep disorders, STOP-BANG for obstructive sleep apnea risk assessment and SATED for sleep quality. STATA version 18.0 software was used for analysis.

Results

Table 1. Demographics characteristics of the participants

Variable	n (%)
Age, mean (SD)	40.050 (16.188)
Sex, male (SD)	39.622 (28.171)
Female	
HAE subtype	
HAE localized (type 1)	99 (64.3%)
HAE localized (type 2)	17 (12.2%)
HAE with FX3 inclusion	9 (6.4%)
HAE with unknown mutation	12 (7.2%)
HAE of unknown cause	3 (1.4%)
Days Remission	17 (12.2%)
Management	
None	27 (19.4%)
Only On Demand	90 (64.3%)
Only Long-term Prophylaxis	9 (6.4%)
Both prophylaxis and long-term prophylaxis	47 (33.9%)
AE-QoL	
Transcatheter closure, mean score (SD)	30.725 (25.146)
Endovascular closure, mean score (SD)	31.211 (22.089)
Fludrocortisone, mean score (SD)	46.087 (22.087)
Androgen therapy, mean score (SD)	31.437 (23.088)
ASST	
Uncontrolled	71 (51.1%)
Controlled	69 (49.9%)
HAE-AS	
Low activity	41 (29.5%)
High activity	78 (56.5%)

Fig 1. Sleep disorders screened by GSAQ

Fig 2. Obstructive sleep apnea risk per STOP-BANG

Fig 3. Sleep quality assessed by SATED

SATED, mean (SD): 5.450 (1.870)

Table 2. Classification of identified sleep disorders according to the type of treatment being received.

Sleep disorder	No treatment	On Demand	Long term	Both	p
Insomnia	14 (21.2%)	61 (89.8%)	3 (4.5%)	78 (56.5%)	<0.001
Daytime sleepiness	5 (7.7%)	11 (16.0%)	1 (1.5%)	17 (12.2%)	0.200
OSA	1 (1.5%)	13 (19.0%)	2 (2.9%)	16 (11.6%)	0.001
Non-OSA	1 (1.5%)	11 (16.0%)	1 (1.5%)	13 (9.4%)	0.171
SLAP/OSA	1 (1.5%)	11 (16.0%)	3 (4.5%)	15 (10.9%)	<0.001
NSA/OSA	1 (1.5%)	11 (16.0%)	0 (0.0%)	12 (8.7%)	0.040
NSA/OSA	1 (1.5%)	11 (16.0%)	0 (0.0%)	12 (8.7%)	0.040
SLAP/OSA	1 (1.5%)	11 (16.0%)	3 (4.5%)	15 (10.9%)	<0.001
NSA/OSA	1 (1.5%)	11 (16.0%)	0 (0.0%)	12 (8.7%)	0.040
SLAP/OSA	1 (1.5%)	11 (16.0%)	3 (4.5%)	15 (10.9%)	<0.001
NSA/OSA	1 (1.5%)	11 (16.0%)	0 (0.0%)	12 (8.7%)	0.040

Table 3. Classification of identified sleep disorders according to the level of disease activity assessed by HAE-AS

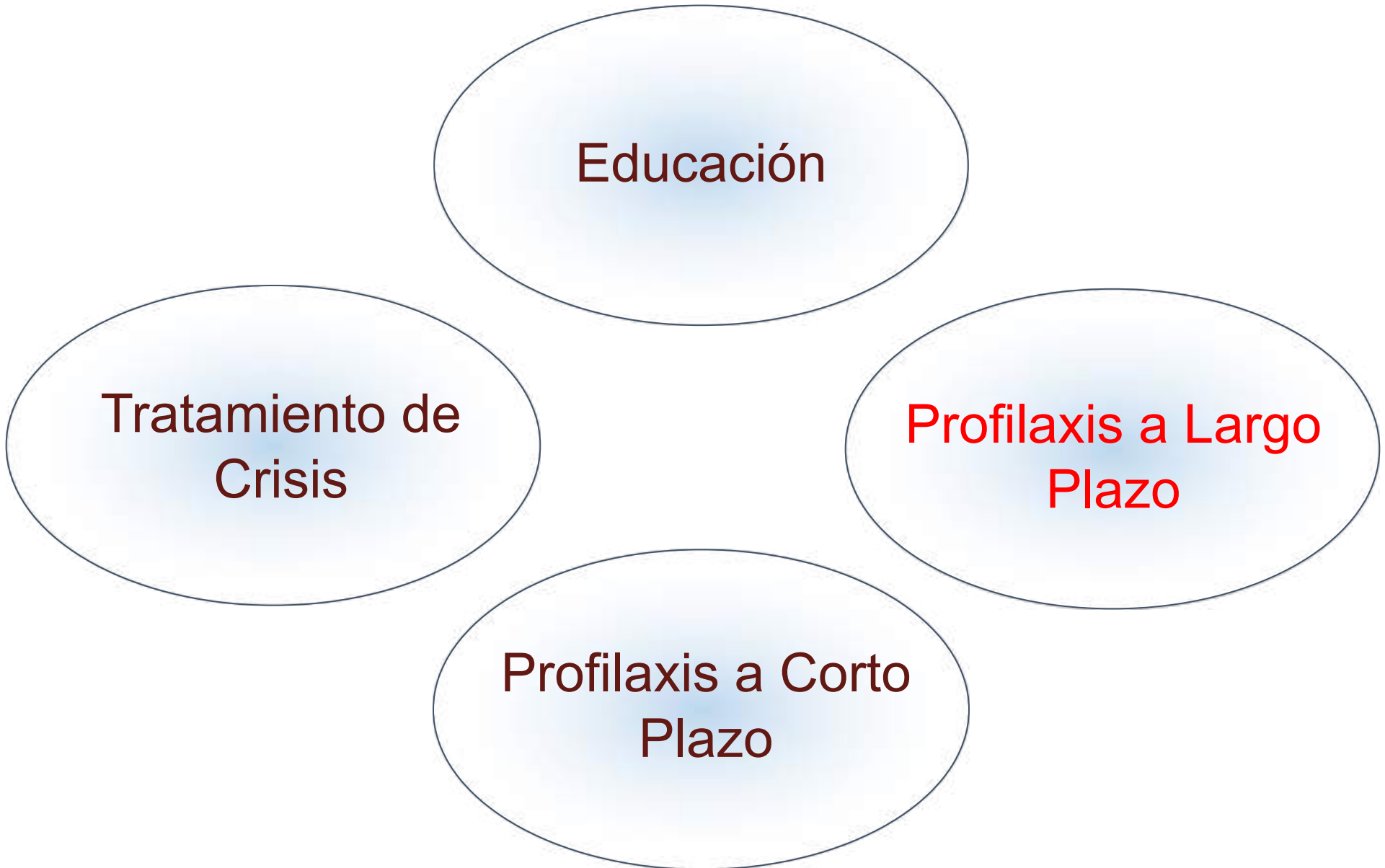
Sleep disorder	Low activity	High activity	p
Insomnia	26 (39.2%)	51 (36.2%)	<0.001
Daytime sleepiness	15 (21.4%)	2 (1.4%)	0.001
OSA	1 (1.5%)	12 (8.5%)	0.001
Non-OSA	1 (1.5%)	10 (7.1%)	0.071
SLAP/OSA	1 (1.5%)	10 (7.1%)	<0.001
NSA/OSA	1 (1.5%)	10 (7.1%)	0.001
SLAP/OSA	1 (1.5%)	10 (7.1%)	<0.001
NSA/OSA	1 (1.5%)	10 (7.1%)	0.001
SLAP/OSA	1 (1.5%)	10 (7.1%)	<0.001
NSA/OSA	1 (1.5%)	10 (7.1%)	0.001

Quality of life is highly impacted among patients positive to a sleep disorder

Patients with insomnia had a higher impact on their QoL domains, including fatigue/mood (50% vs. 30%) and fears/chaos (57% vs. 49%). Similarly, patients with OSA measured by STOP-BANG also showed a significant impact in fatigue/mood (64% vs. 45%) and nutrition (60% vs. 37%) domains, (p-value <0.001).

Conclusions
Individuals with hereditary angioedema often experience elevated rates of sleep disturbances, particularly insomnia and obstructive sleep apnea, which can significantly impact their quality of life and disease management, necessitating further research into effective treatment strategies.

MANEJO DEL PACIENTE



Recomendaciones para la profilaxis de las crisis a largo plazo (PLP)

- Qué es?
- Cuándo y en quién la indicamos?
- Con qué?
- Por cuánto tiempo?



Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario (AEH) en Argentina.
Vazquez D, Josviack D, Fantini C, Fili N, Berardi A, Zwiener R, Fabiani J y Col. Rev Alerg Mex. 2021; 68 Supl 2:s1-s22.

Recomendaciones para la profilaxis de las crisis a largo plazo (PLP)

- Se entiende por profilaxis de las crisis a largo plazo al procedimiento de mantener un tratamiento de forma continua para prevenir la aparición de ataques en el tiempo

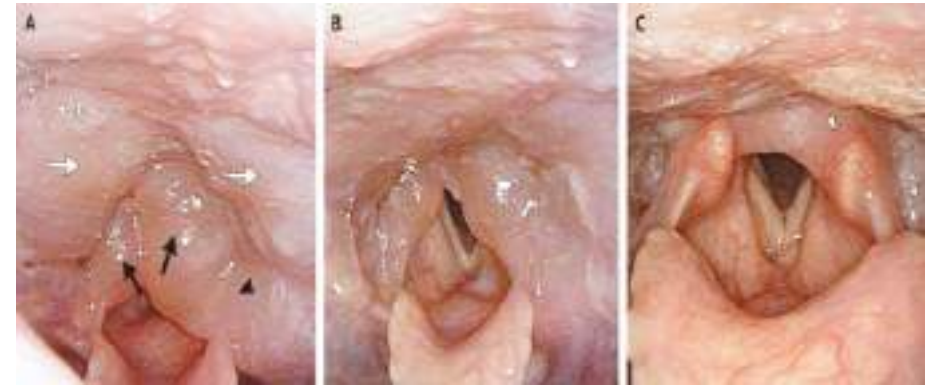


Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario (AEH) en Argentina.

Vazquez D, Josviack D, Fantini C, Fili N, Berardi A, Zwiener R, Fabiani J y Col. Rev Alerg Mex. 2021; 68 Supl 2:s1-s22.

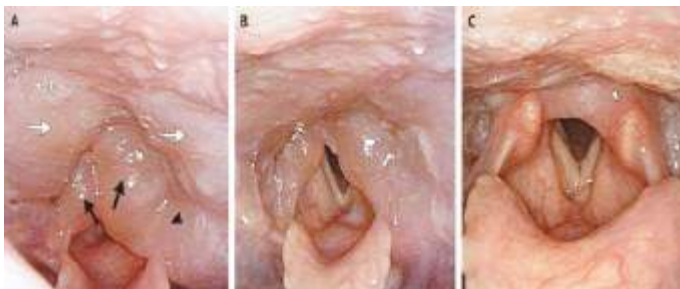
Más vale
prevenir
que
curar

[facebook.com/PracticasdeEducat](https://www.facebook.com/PracticasdeEducat) [ProfedeELE.es](https://www.instagram.com/ProfedeELE.es)



Recomendaciones para la profilaxis de las crisis a largo plazo (PLP)

- Se recomienda **en todo paciente** con AEH, evaluar la necesidad de profilaxis de las crisis a largo plazo.
- Al momento de decidir la profilaxis a largo plazo, se recomienda tener en cuenta la **cantidad de episodios** previos, así como también la **severidad y localización** de los episodios, el **acceso a unidades de emergencia** y el impacto en la **calidad de vida** que las crisis han tenido.



Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario (AEH) en Argentina. Vazquez D, Josviack D, Fantini C, Fili N, Berardi A, Zwiener R, Fabiani J y Col. Rev Alerg Mex. 2021; 68 Supl 2:s1-s22.

Evolución del Tratamiento

Tratamiento de las Crisis
pdC1-INH intravenoso
icatibant



Profilaxis a Largo Plazo
Nuevas drogas



Tratamiento Profiláctico a Largo Plazo

FRECUENCIA DE CRISIS

GRAVEDAD DE LAS CRISIS

IMPACTO DE LAS CRISIS EN LA CALIDAD DE VIDA

DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA CRISIS

DECISIÓN COMPARTIDA CON EL PACIENTE



Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario (AEH) en Argentina. Vazquez D, Josviack D, Fantini C, Fabiani J y Col. Rev Alerg Mex. 2021; 68 Supl 2:s1-s22.

Maurer M. World Organ J. 2022;15:100627

Tratamiento Profiláctico del AEH

OBJETIVOS

- ✓ Sin mortalidad
- ✓ Sin morbilidad
- ✓ Medicamentos sin efectos secundarios
- ✓ Capacidad para llevar una vida normal



Control total de crisis
Crisis = 0

The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update

RECOMMENDATION 13

We **recommend** that the goals of treatment are to achieve total control of the disease and to normalize patients' lives.

RECOMMENDATION 14

We **recommend** that patients are evaluated for long-term prophylaxis at every visit, taking disease activity, burden, and control as well as patient preference into consideration.

RECOMMENDATION 15

We **recommend** the use of plasma-derived C1 inhibitor as first-line long-term prophylaxis.

RECOMMENDATION 16

We **recommend** the use of lanadelumab as first-line long-term prophylaxis.

RECOMMENDATION 17

We **recommend** the use of berotralstat as first-line long-term prophylaxis.

RECOMMENDATION 18

We **recommend** the use of androgens only as second-line long-term prophylaxis.

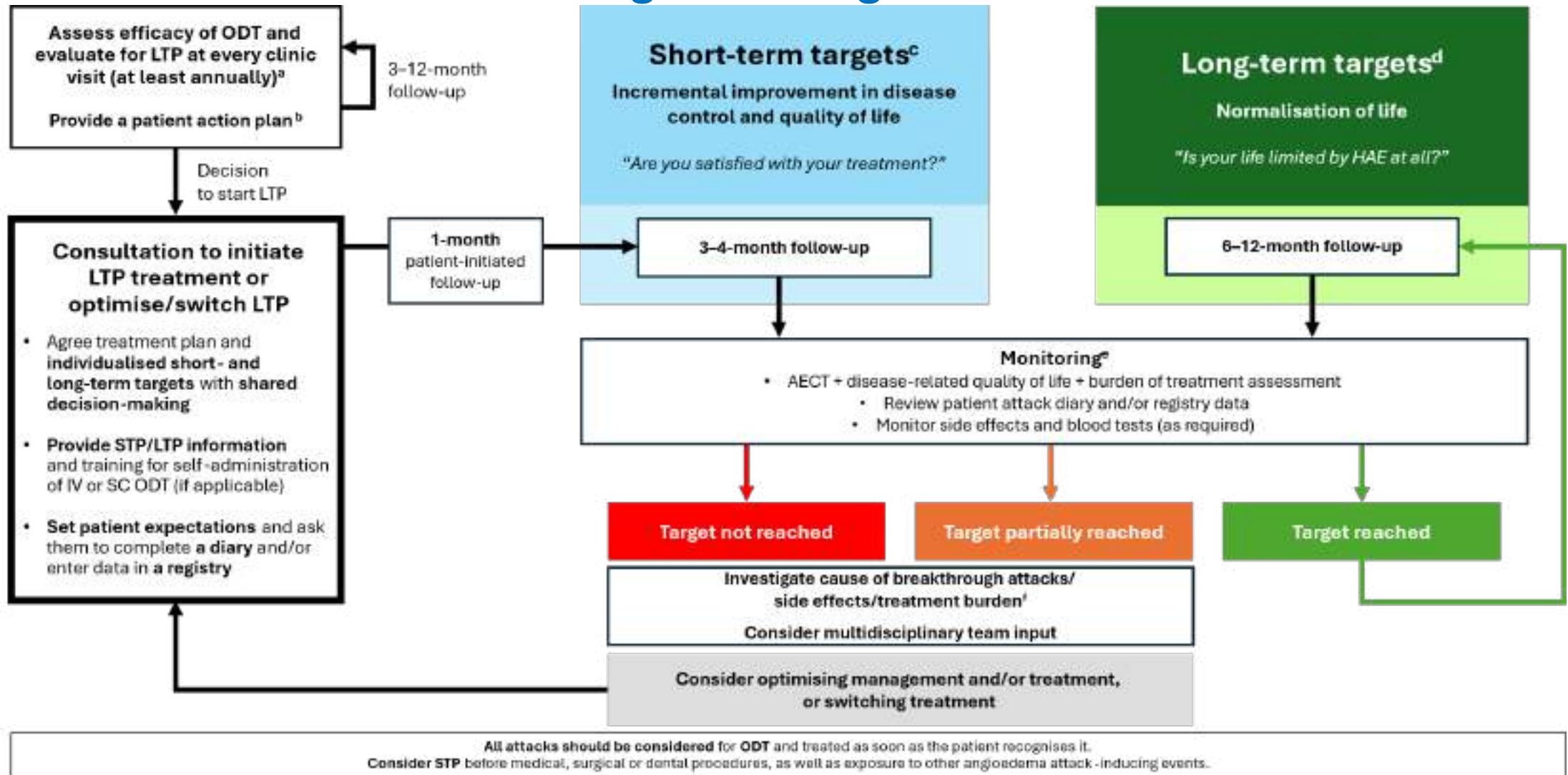
RECOMMENDATION 19

We **suggest** all patients who are using long-term prophylaxis be routinely monitored for disease activity, impact, and control to inform optimization of treatment dosages and outcomes.

Reacciones Adversas y Contraindicaciones de Medicamentos utilizados “off label” para Profilaxis a Largo Plazo del AEH

Medicamento	Efeitos adversos	Contraindicaciones	Observações
Danazol	Hormonal: seborreia, acne, hirsutismo, irregularidade menstrual, virilização, alteração de libido, alteração de voz. Alquilação na posição 17 alfa: hepatotoxicidade, aumento de transaminases, adenoma hepático, hepatocarcinoma. Outros: ganho de peso, alteração no perfil lipoproteico, risco aumentado de aterogênese, aumento de pressão arterial, fechamento de epifises	Crianças (Tanner I-IV), gestação, câncer de mama, câncer de próstata, síndrome nefrótica e alterações na função hepática	Interação com outras drogas: estatinas (rabdomiólise), aumenta a concentração de carbamazepina, aumenta a resistência à insulina, aumenta o tempo de protrombina em usuários de warfarina
Ácido tranexâmico	Necrose muscular (astenia, mialgia, aumento de CPK, aldolase aumentada), tonturas e hipotensão postural, náusea, diarreia e dor abdominal, câibras musculares, dismenorrea, prurido, risco teórico de trombose	Trombofilia	Risco aumentado de trombose
Inibidor de C1 derivado de plasma (pdC1-INH)	Risco teórico de transmissão de agentes infecciosos, trombose (doses extremamente altas <i>off-label</i>), anafilaxia (muito rara), anticorpos anti-C1-INH neutralizantes		
Lanadelumabe	Reações locais leves, reações de hipersensibilidade, interferência com testes de coagulação (prolongamento de TTPa)		

Introducing a treat-to-target algorithm in HAE: A practical tool to implement WAO/EAACI recommendations and to support achievement of short- and long-term targets



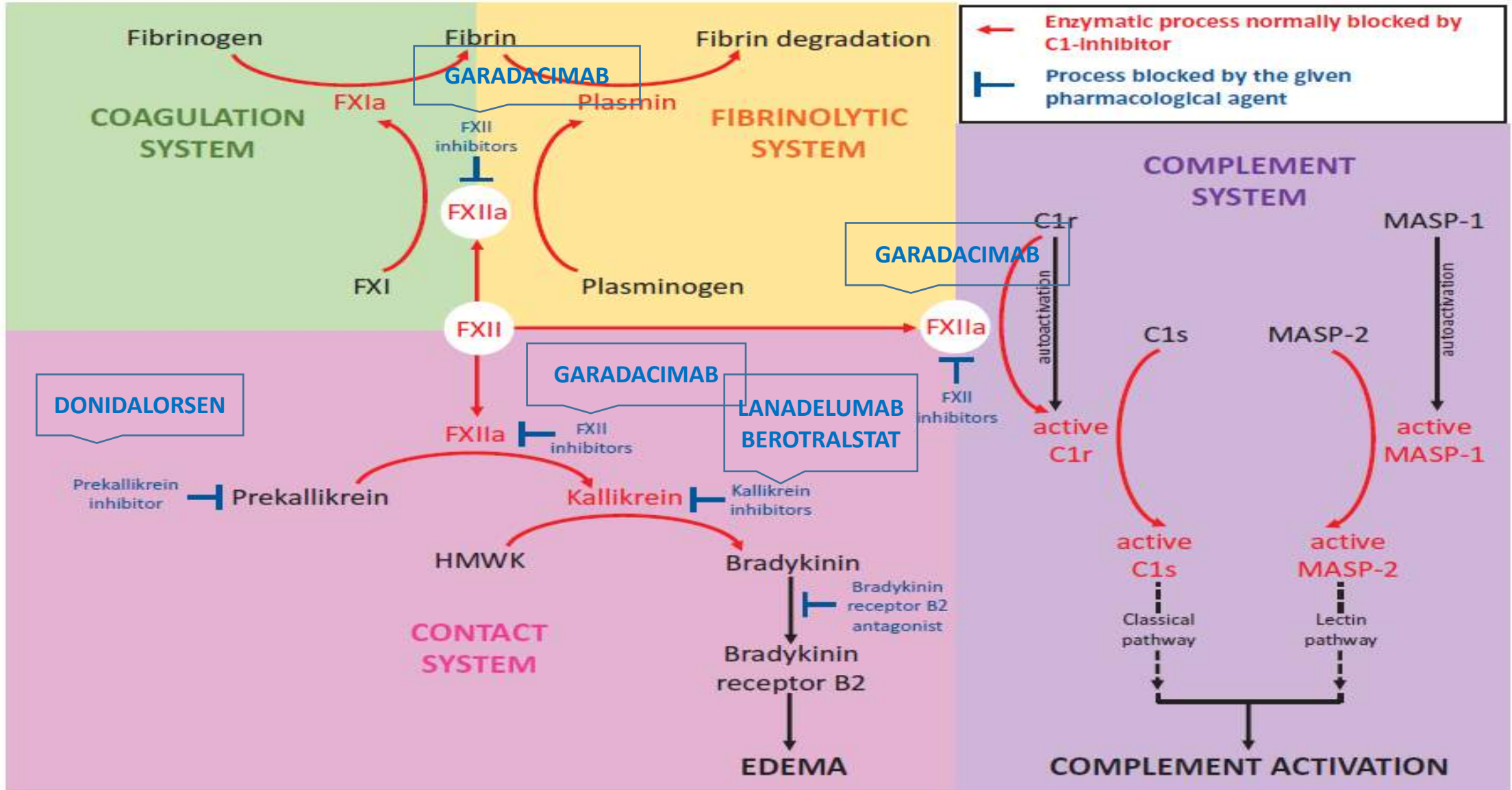
All attacks should be considered for ODT and treated as soon as the patient recognises it.
 Consider STP before medical, surgical or dental procedures, as well as exposure to other angioedema attack-inducing events.

DROGAS APROBADAS PARA PLP – FDA - 2025

Approved Drugs for HAE Long-Term Prophylaxis:

- [Andembry[®] \(garadacimab\)](#):
 - A monoclonal antibody that inhibits factor XIIa, that targets the beginning of the HAE cascade, approved for monthly dosing to provide sustained protection.
- [Dawnzera[™] \(donidalorsen\)](#):
 - An RNA-targeted medicine that targets prekallikrein, offering long-term disease control with dosing every four or eight weeks.
- [Takhzyro[®] \(lanadelumab\)](#):
 - A monoclonal antibody that inhibits plasma kallikrein to reduce bradykinin levels and prevent HAE attacks.
- [C1 Esterase Inhibitor \(C1-INH\) Replacement Therapies](#):
 - Medications like **Haegarda[®]** and **Cinryze[®]** that replenish the deficient or dysfunctional C1 inhibitor protein.
- [Orladeyo[®] \(Berotralstat\)](#):
 - An oral kallikrein inhibitor approved for once-daily dosing for long-term HAE prophylaxis.

SITIO DE ACCIÓN DE NUEVAS DROGAS PARA PLP



Henriette Farkas et al.(2017): Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials for hereditary angioedema, Expert Opinion on Investigational Drugs, DOI: 10.1080/13543784.2018.1415325

CONCENTRADO DE C1 INHIBIDOR dp - Subcutáneo

- Haegarda[®] – Berinert subcutáneo[®]
- Reemplaza el C1 inhibidor deficiente en el paciente.
- 60 UI/Kg de peso dos veces por semana vía subcutánea.
- Polvo liofilizado para reconstituír. Viales de 2000 y 3000 UI de C1inh.
- Pacientes de 8 años o más. FDA: 2017 – Arg. 2023
- Seguro en embarazo?

New England Journal of Medicine 2017;376:1131–1140

Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor

H. Longhurst, M. Cicardi, T. Craig, K. Bork, C. Grattan, J. Baker, H.H. Li, A. Reshef, J. Bonner, J.A. Bernstein, J. Anderson, W.R. Lumry, H. Farkas, C.H. Katelaris, G.L. Sussman, J. Jacobs, M. Riedl, M.E. Manning, J. Hebert, P.K. Keith, S. Kivity, S. Neri, D.S. Levy, M.L. Baeza, R. Nathan, L.B. Schwartz, T. Caballero, W. Yang, I. Crisan, M.D. Hernandez, I. Hussain, M. Tarzi, B. Ritchie, P. Králíčková, M. Guilarte, S.M. Rehman, A. Banerji, R.G. Gower, D. Bensen-Kennedy, J. Edelman, H. Feuersenger, J.-P. Lawo, T. Machnig, D. Pawaskar, I. Pragst and B.L. Zuraw, for the COMPACT Investigators

COMPACT

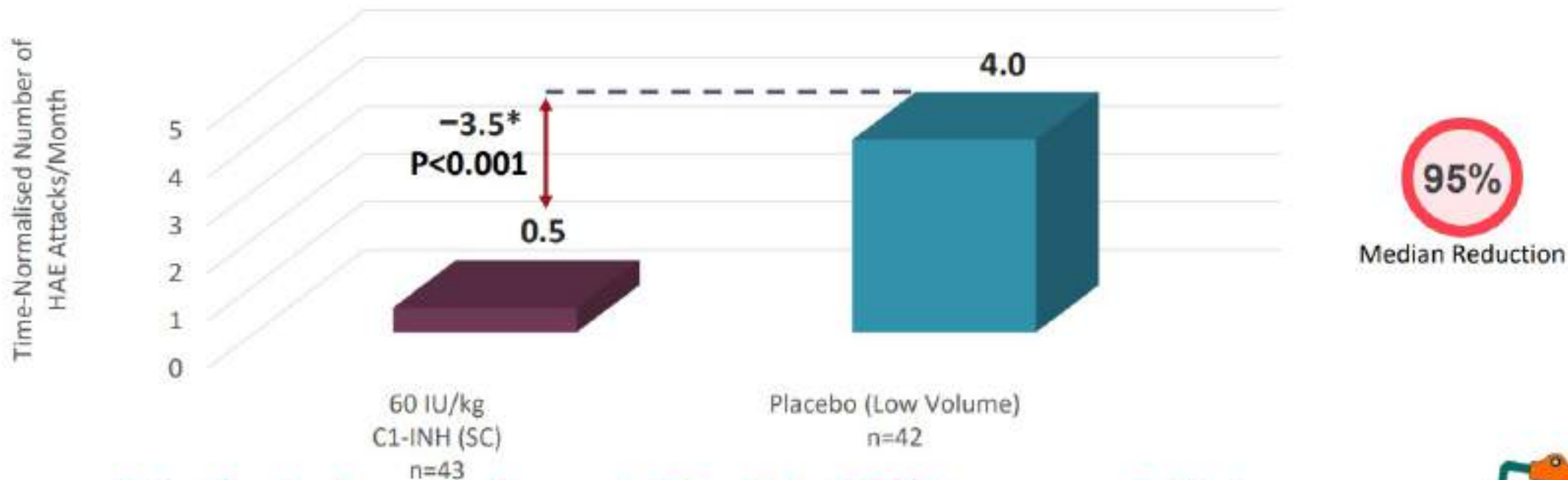
Global Studies for Optimal Management of
Preventing Angioedema Attacks with Intravenous
Subcutaneous C1 Inhibitor Replacement Therapy

ESTUDIO COMPACT – Endpoint primario

Rate of Angioedema Attacks



There was a 95% median reduction in HAE attack rate vs placebo with 60 IU/kg C1-INH (SC)



Rate of angioedema attacks was significantly ($p<0.001$) lower among Subjects receiving C1-INH (SC) than those receiving placebo

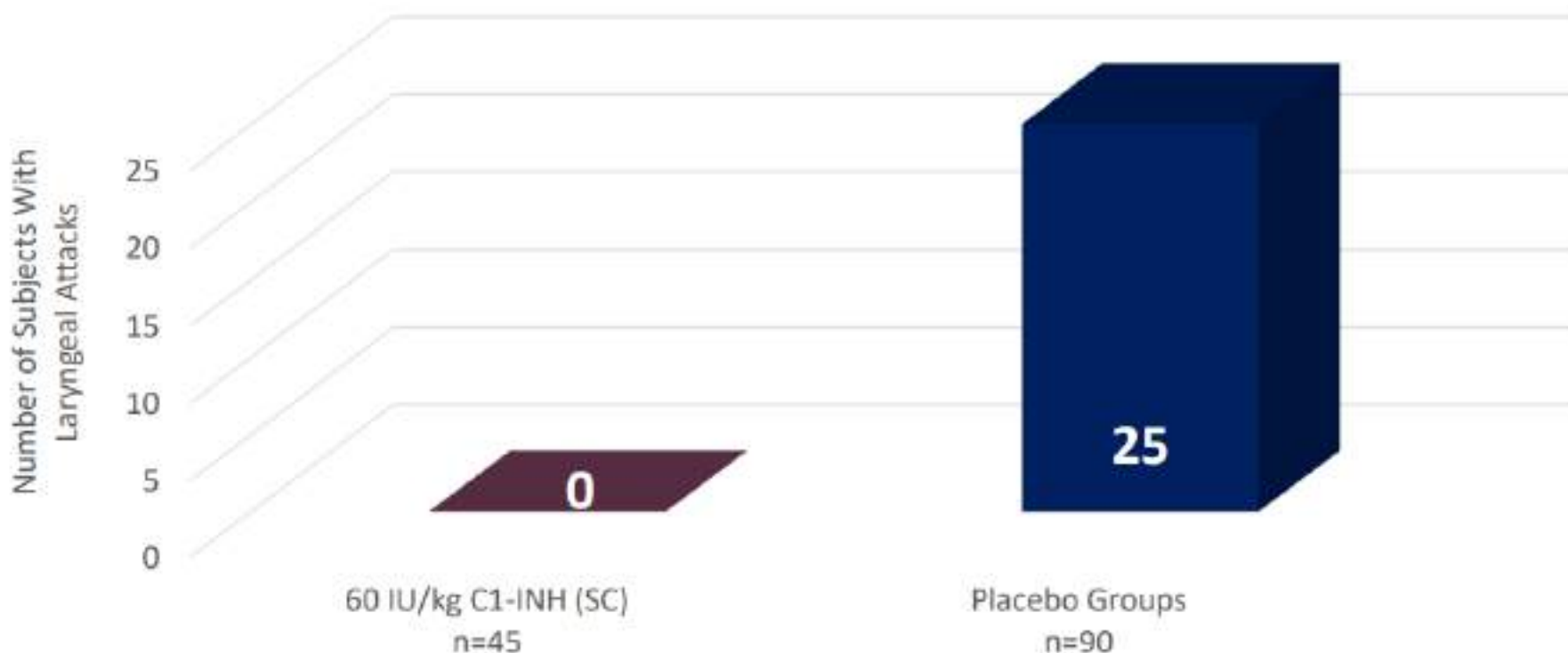
*LSM estimate.
C1-INH (SC), Subcutaneous C1-Esterase Inhibitor; IU, International Units; LSM, Least Squares Mean.
Longhurst H et al. *N Engl J Med* 2017;376:1131–1140.



Incidence of Laryngeal Attacks



No Subjects receiving 60 IU/kg C1-INH (SC) experienced laryngeal attacks

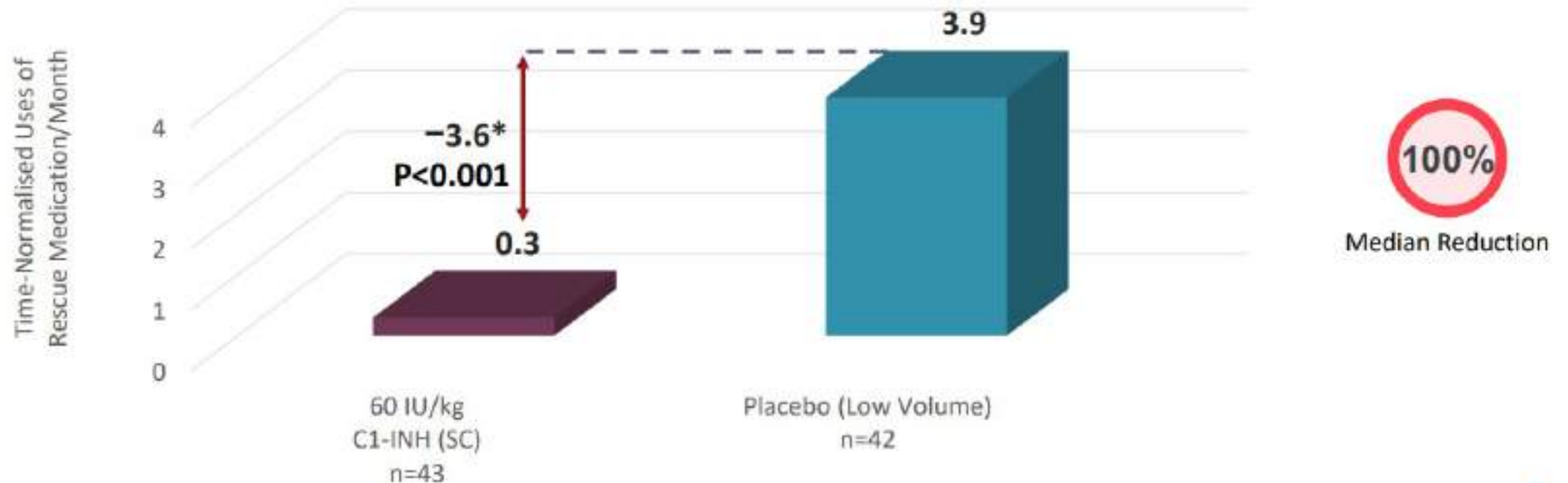


ESTUDIO COMPACT – Endpoint secundario

Rescue Medication/Month



There was a 100% median reduction in use of rescue medication/month vs placebo with C1-INH (SC)



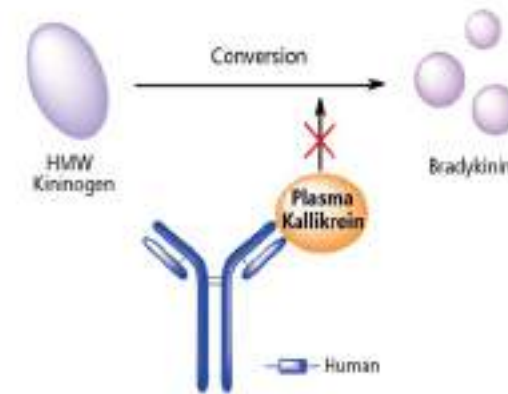
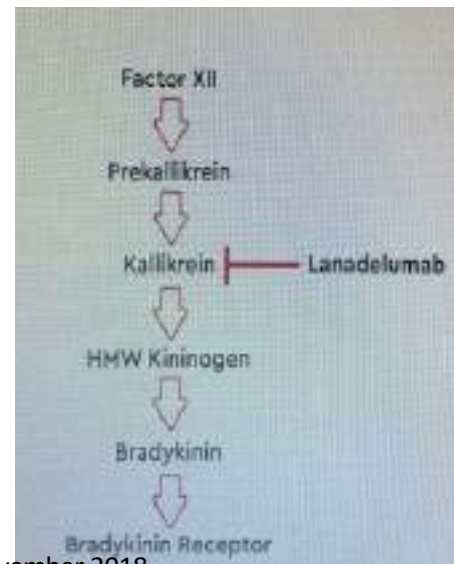
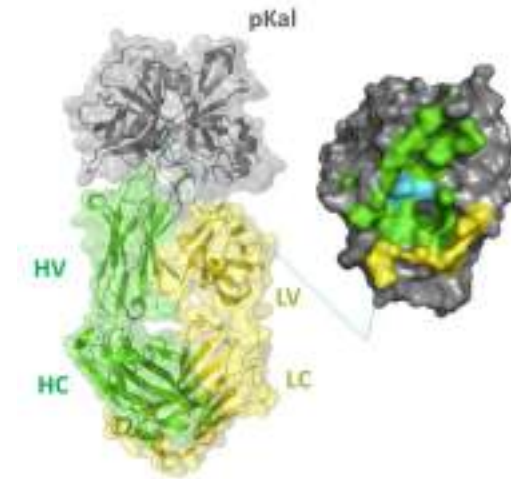
Mean time-normalised number of uses of rescue medication per month was significantly reduced ($P < 0.001$) with C1-INH (SC) compared with placebo

*LSM estimate.
C1-INH (SC), Subcutaneous C1-Esterase Inhibitor; IU, International Units; LSM, Least Squares Mean.
Longhurst H et al. *N Engl J Med* 2017;376:1131–1140.



LANADELUMAB

- Anticuerpo monoclonal **potente** ($K_i = 125 \text{ pM}$) y **altamente específico** que inhibe la **calicreína plasmática**, sin inhibición de ninguna proteasa probada, incluida la calicreína 1 tisular (potencialmente importante para la seguridad a largo plazo)



LANADELUMAB: PLP en AEH

- IgG1 mAb1 Recombinante, totalmente humanizado
- Inhibe potente y específicamente la calicreína plasmática ^(1,2)
- Vida media ~ 2 semanas (estado estable en ~70 días) ⁽³⁾
- Aprobado en Argentina para la prevención habitual de ataques recurrentes de AEH en pacientes ≥ 12 años ⁽⁴⁾ y en U.S.A. en niños a partir de los 2 años (FDA, 3 febrero 2023)
- Aprobado en Argentina en niños de 2 a 12 años (31 de mayo 2024) ⁽⁵⁾
- Estudios pivotaes HELP₍₃₎ Y HELP-OLE₍₆₎
- **Dosis:** Adultos: 300 mg. Subcutáneos (Jeringa pre-llenada) cada 14 a 20 días.
Niños: 2 a 6 años: 150 mg c/4 semanas // 6 a 12 años: 150 mg c/2 semanas.

1. Kenniston JA, et al. J Biol Chem 2014;289:23596-23608. 2. Banerji A, et al. N Engl J Med 2017;376:717-728. 3. Banerji A, et al. JAMA 2018 S2:320;2108-2121. 4. Disp. ANMAT 4645/20. Reg. Esp. Med. Nº 59.236. 5. Disp. ANMAT 4952/24. Reg. Esp. Med. Nº 59.236.

6. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, Lumry WR, Magerl M, Maurer M, Martinez-Saguer I, Zanichelli A, Hao J, Inhaber N, Yu M, Riedl MA; HELP OLE Investigators. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. Allergy. 2022 Mar;77(3):979-990. doi: 10.1111/all.15011. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34287942.

LANADELUMAB – Estudio HELP



QUESTION Is lanadelumab, a monoclonal antibody that inhibits plasma kallikrein, effective in preventing hereditary angioedema attacks?

CONCLUSION Findings from this study support the use of lanadelumab for the prevention of hereditary angioedema attacks.

POPULATION



37 Males
88 Females

Patients aged ≥ 12 years
with hereditary angioedema
type I or II

Mean age: 41 years

LOCATIONS

41
International sites



INTERVENTION



PRIMARY OUTCOME

Confirmed angioedema attacks over 26 weeks

FINDINGS

Lanadelumab
150 mg every 4 weeks

0.48 angioedema attacks/mo
(95% CI, 0.31-0.73)

Lanadelumab
300 mg every 4 weeks

0.53 angioedema attacks/mo
(95% CI, 0.36-0.77)

Lanadelumab
300 mg every 2 weeks

0.26 angioedema attacks/mo
(95% CI, 0.14-0.46)

Placebo

1.97 angioedema attacks/mo
(95% CI, 1.64-2.36)

Difference from placebo

-1.49 for Lanadelumab 150 mg every 4 weeks

-1.44 for Lanadelumab 300 mg every 4 weeks

-1.71 for Lanadelumab 300 mg every 2 weeks

(all $P < .001$)

© AMA

Real-World safety and effectiveness of
lanadelumab in patients aged 12 years and
older with hereditary angioedema (HAE) in
Argentina. Interim analysis of a post-
marketing surveillance (PMS) study



TAK-743-4008 Investigators, Argentina:

¹Daniel Vazquez, ²Darío Josviack, ³Natalia Fili, ⁴Ricardo Zwiener ⁵Abel Adrián Maldonado, ⁶Carina Luna, ⁷Claudio Fantini, ⁸Griselda Moreno, ⁹Luis Humberto Sayago, ¹⁰Alejandra Schmid, ¹¹Gonzalo Chorzepa, ¹²Gustavo Vijoditz, ¹³Ledit Arduso, ¹⁴ Maria Eugenia Bessone, ¹⁵Maria Soledad Crisci, ¹⁶Monica Marocco, ¹⁷Marcela Chinigo, ¹⁸Matias Oleastro, ¹⁹Carla Ritchie, ²⁰Lionel Alfie, ²⁰Georgina Fernandez, ²⁰Laura Arias

Lionel Alfie, PhD
MSL, Takeda Argentina

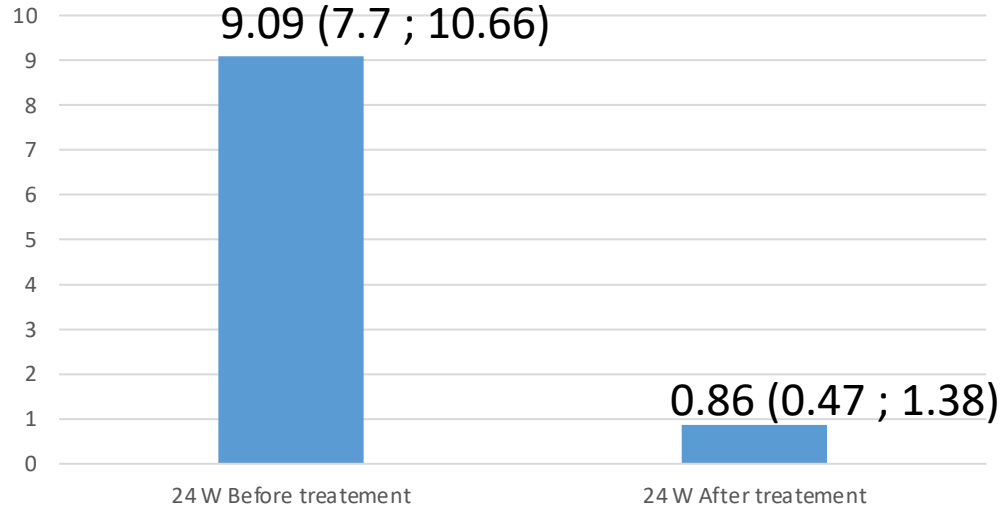
Oct 2022

NCT04955964

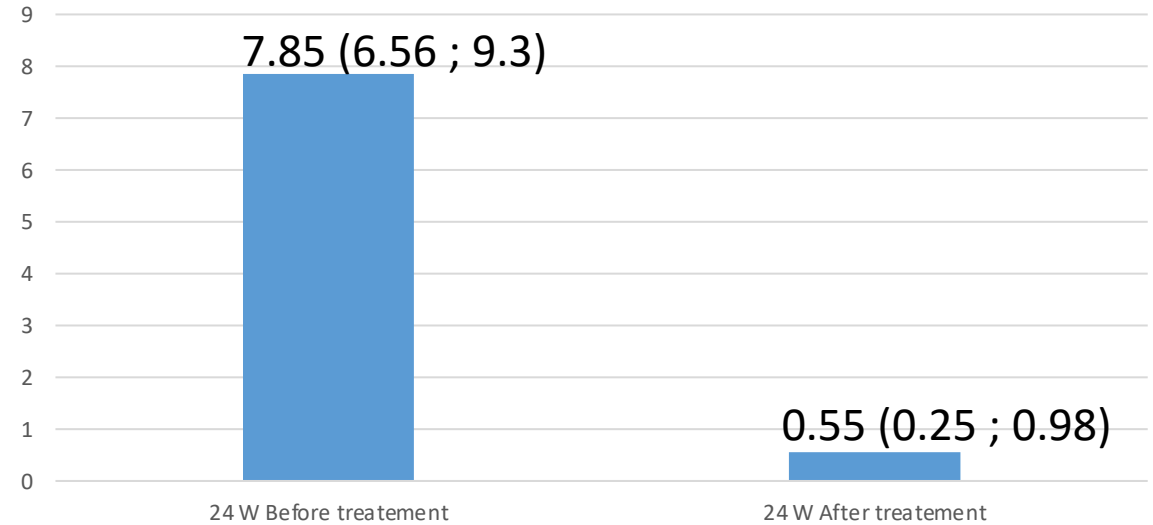
Results Effectiveness on the reduction of the Number of Angioedema Attacks at 24 weeks (n=16)



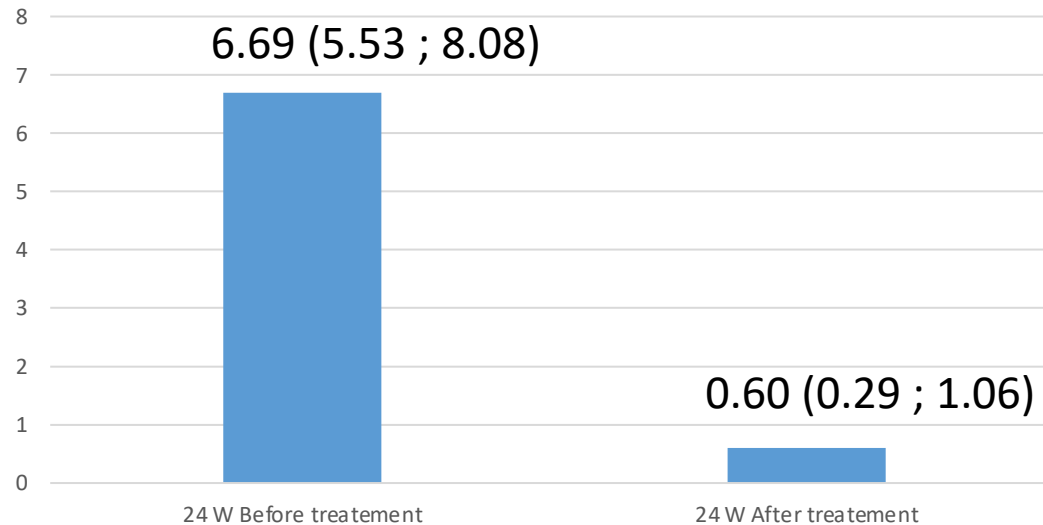
NNA attacks per months (95% CI)



NNA per month moderate or severe attacks (95% CI)

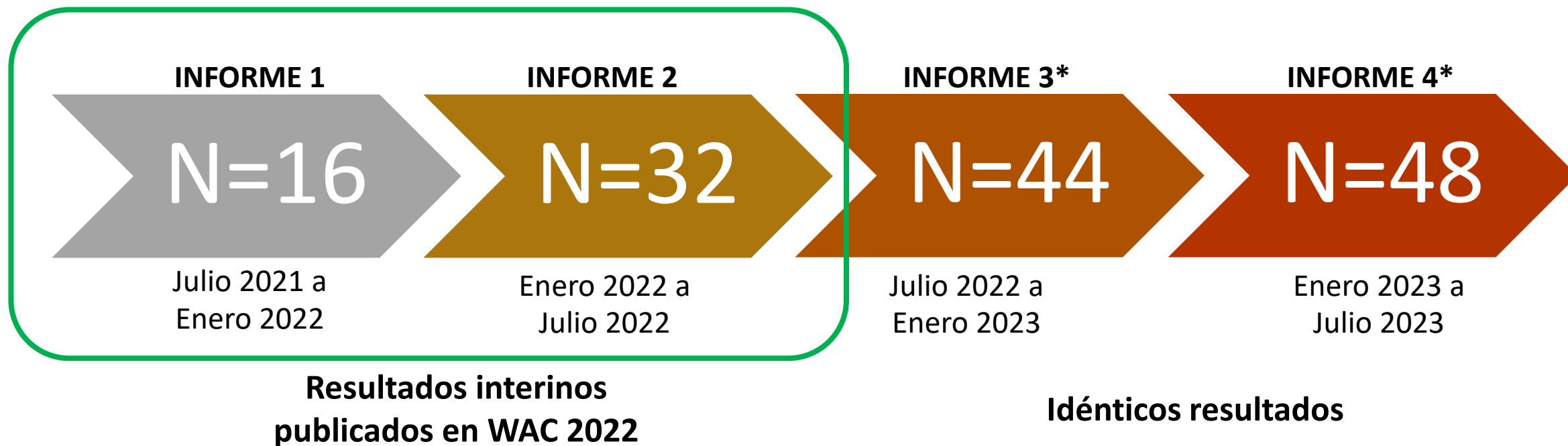


NNA per month requiring acute treatment (95% CI)



AMPLIACIÓN DEL ESTUDIO

Ingreso de pacientes según cortes del estudio

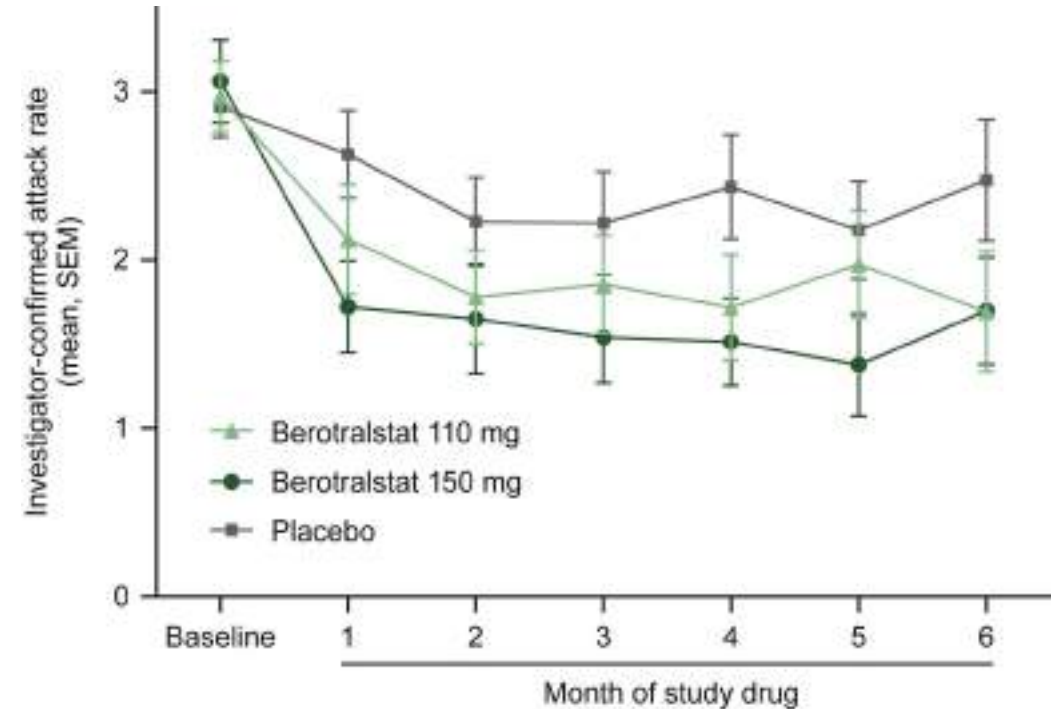
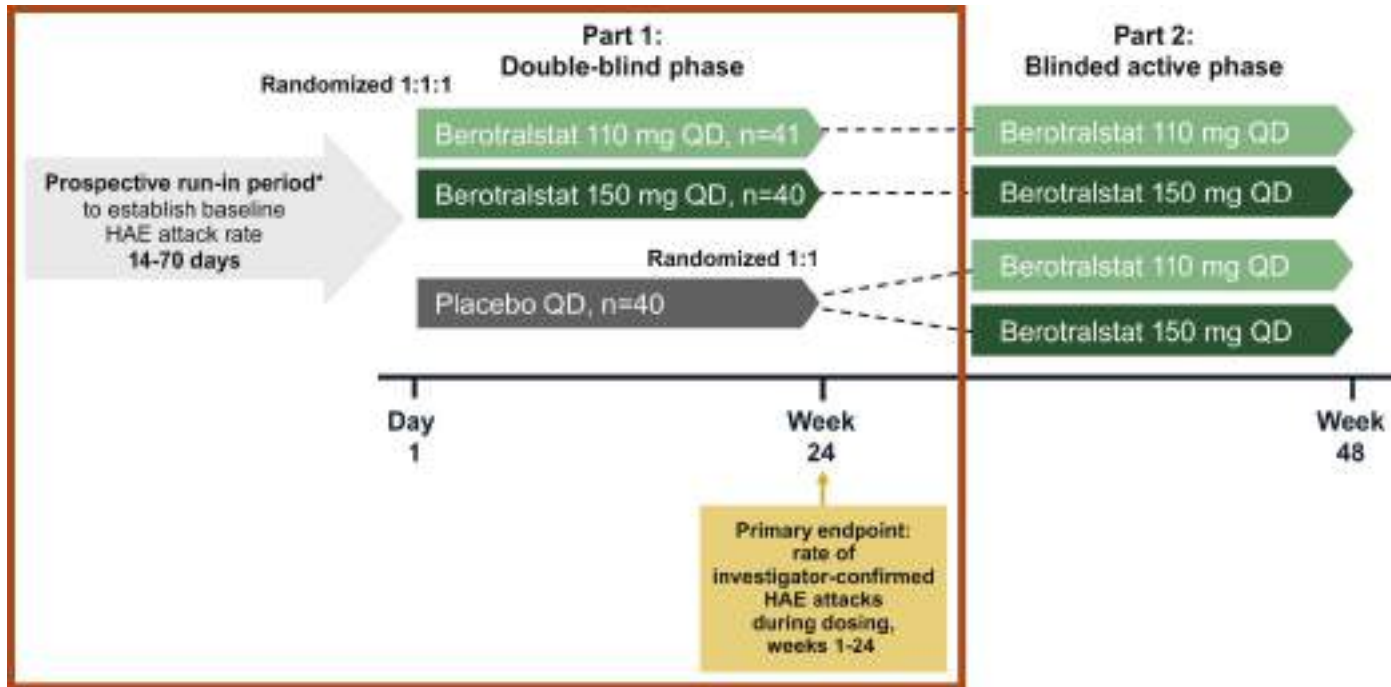


BEROTRALSTAT

- Es un inhibidor (por VÍA ORAL) de la calicreína plasmática, que se une a la misma, inhibiendo su actividad proteolítica.
- La calicreína plasmática es una proteasa que escinde el kininógeno de alto peso molecular, generando grandes cantidades de bradikinina.
- 1 cápsula de 150 mg VO una vez al día con una comida.
- Pacientes de 12 años o más.
- FDA: año 2020 /Argentina: Octubre 2024

BEROTRALSTAT – Estudio APeX-2

- Efficacy and Safety Study of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in HAE (APeX-2)



BEROTRALSTAT – Estudio APeX-2

Tabla 1. Criterio de valoración principal de eficacia (estudio clínico 1):
Reducción de la tasa de ataques de AEH - Población ITT

Resultado	ORLADEYO®		Placebo
	110 mg QD	150 mg QD	
	N = 41	N = 40	N = 40*
Tasa de ataques de AEH tasa por 28 días [†]	1.65	1.31	2.35
% de reducción de la tasa [‡] (95% CI)	30.0% (4.6, 48.7)	44.2% (23.0, 59.5)	-
Valor p	0.024	< 0.001	-

* Un paciente del análisis ITT fue aleatorizado a placebo, pero no fue tratado

† Análisis estadístico basado en un modelo de regresión binomial negativa; el número de ataques incluido como variable dependiente, el tratamiento incluido como efecto fijo, la tasa de ataques basal incluida como covariable y el logaritmo de la duración en el tratamiento incluido como variable de compensación.

‡ Porcentaje de reducción en relación con el placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas observadas en ≥10% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento con ORLADEYO (estudio 1)

Reacción adversa	Placebo (N = 39)	ORLADEYO®		
		110 mg (N = 41)	150 mg (N = 40)	Total (N = 81)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Dolor abdominal*	4 (10)	4 (10)	9 (23)	13 (16)
Vómito	1 (3)	4 (10)	6 (15)	10 (12)
Diarrea [†]	0	4 (10)	6 (15)	10 (12)
Dolor de espalda	1 (3)	1 (2)	4 (10)	5 (6)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0	4 (10)	2 (5)	6 (7)

* Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal;

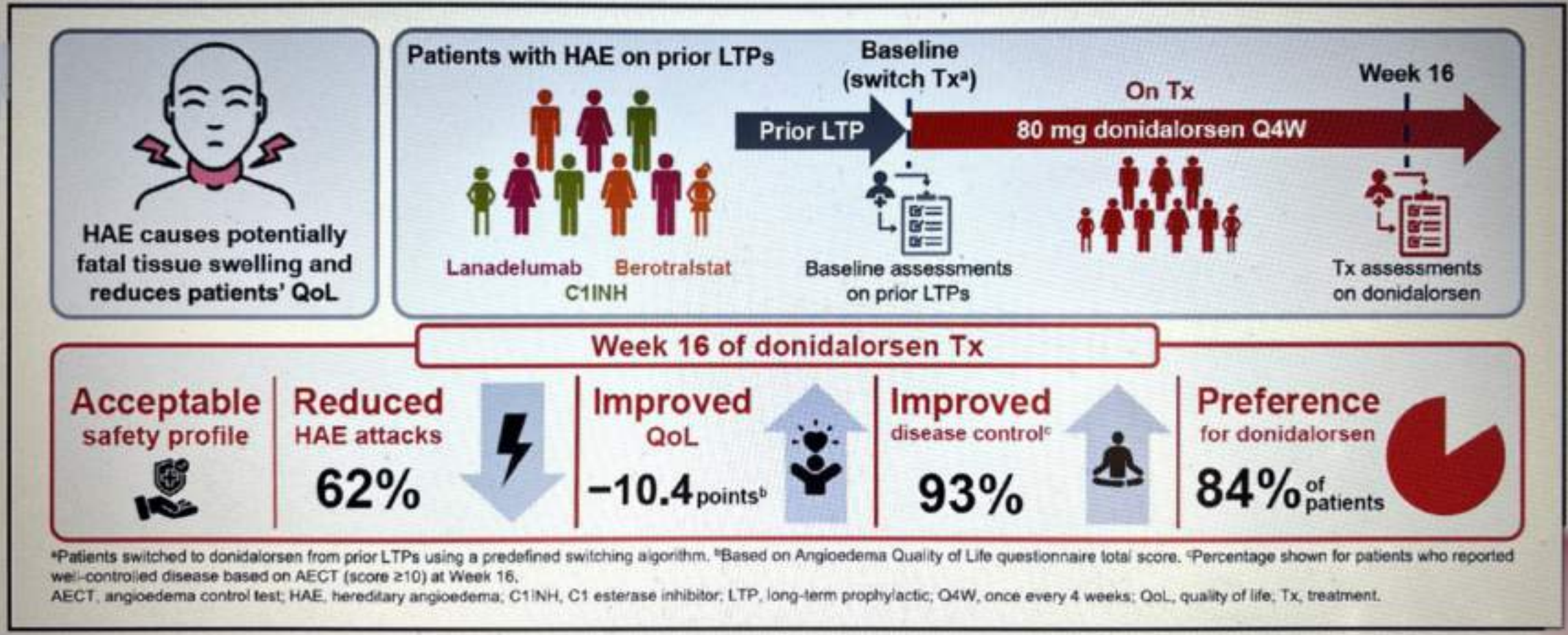
† Incluye diarrea y deposiciones frecuentes

1-Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol. 2020 Oct 21. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.015>

DONIDALORSEN

- **21/8/25** - U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved DAWNZERA™ (donidalorsen) for prophylaxis to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE) in adult and pediatric **patients 12 years of age and older**. DAWNZERA is the first and only RNA-targeted medicine approved for HAE, **designed to target plasma prekallikrein (PKK)**, a key protein that activates inflammatory mediators associated with acute attacks of HAE. DAWNZERA **80mg is self-administered via subcutaneous autoinjector once every four (Q4W) or eight weeks (Q8W)**.
- The approval of DAWNZERA™ was based on positive results from the **Phase 3 global, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled OASIS-HAE study** (1) in patients with HAE. The study met its primary endpoint, with DAWNZERA Q4W significantly **reducing monthly HAE attack rate by 81%** compared to placebo over 24 weeks. Mean attack rate reduction increased to 87% when measured from the second dose, a key secondary endpoint. Additionally, DAWNZERA Q4W reduced moderate-to-severe HAE attacks by **~90%** over 24 weeks when measured from the second dose.

DONIDALORSEN

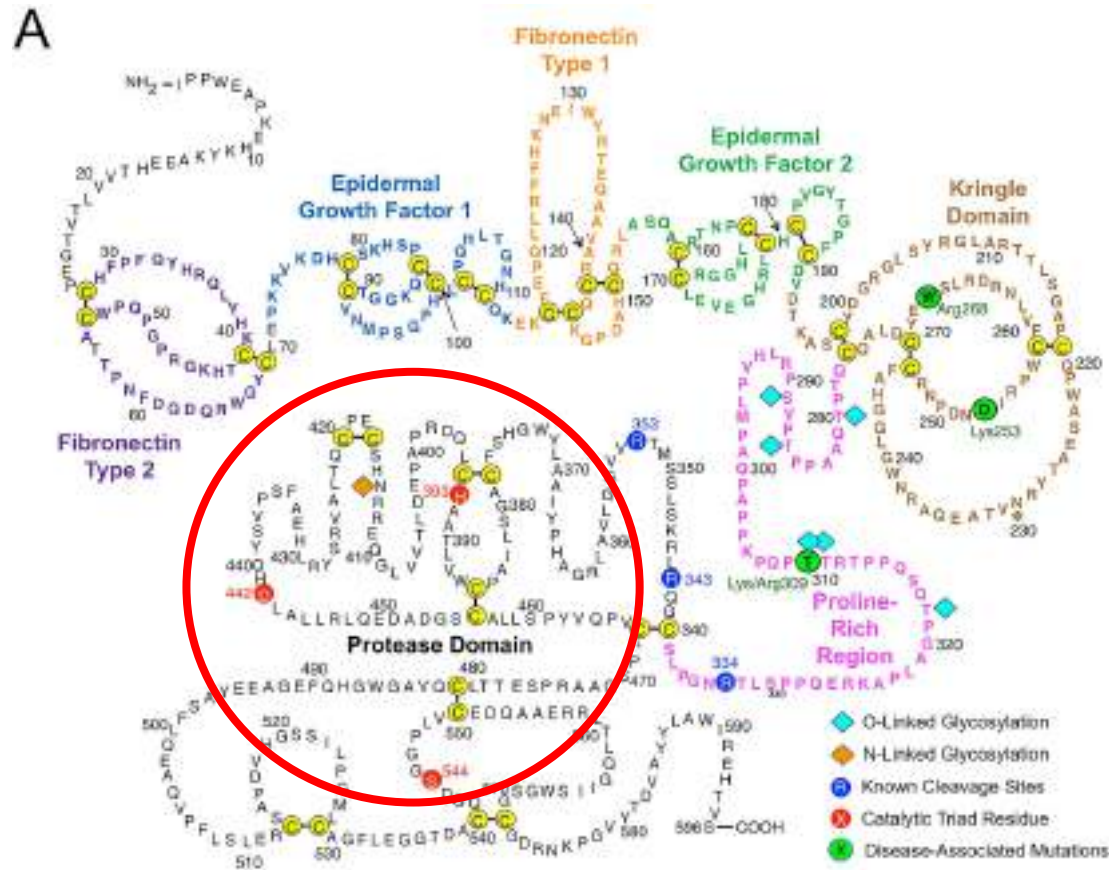


Donidalorsen Treatment of Hereditary Angioedema in Patients Previously on Long-Term Prophylaxis. Riedl, Marc A. et al. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, Volume 13, Issue 9, 2381 - 2389.e3- Sept. 2025.

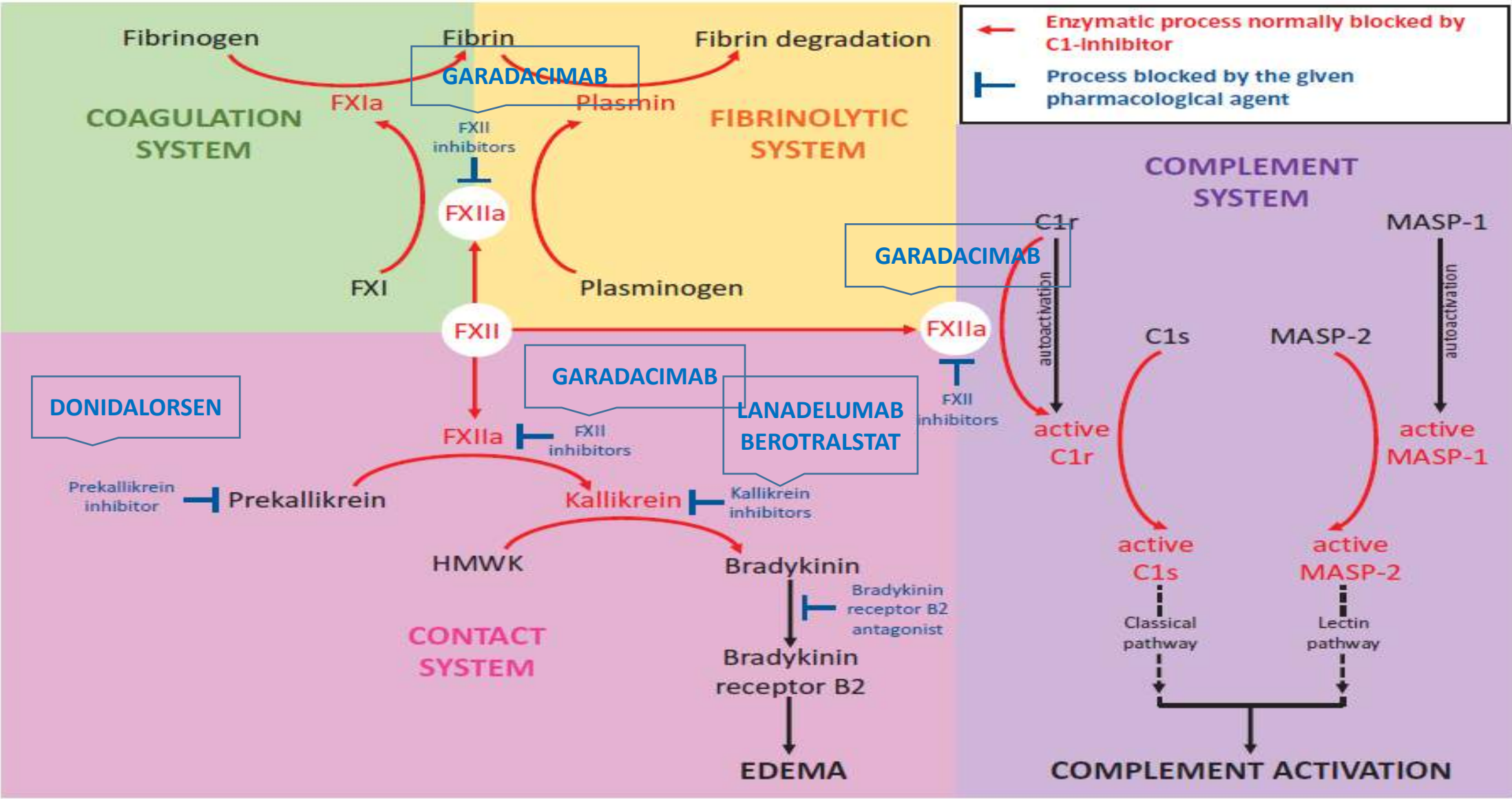
GARADACIMAB

- Es un anticuerpo monoclonal IgG4/lambda recombinante y totalmente humanizado.
- Producido en células de Ovario de Hamster Chino (CHO) por tecnología de ADN recombinante.
- Se liga al dominio catalítico del Factor XII activado (FXIIa y β FXIIa) e **inhibe su actividad catalítica**.
- La inhibición del FXIIa previene los ataques de AEH, bloqueando la cascada de eventos en la vía de la Calicreína (Contacto), incluyendo la activación de Precalicreína a Calicreína y la generación de Bradikinina (mediador final de los edemas)
- Pacientes de 12 años y mayores
- 200 mg (Lapicera pre-llenada de 1,2 ml).
- Dosis de carga inicial de 400 mg. – Luego 200 mg. una vez al mes.
- Aprobado por FDA el 16 de junio de 2025.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL FACTOR XII

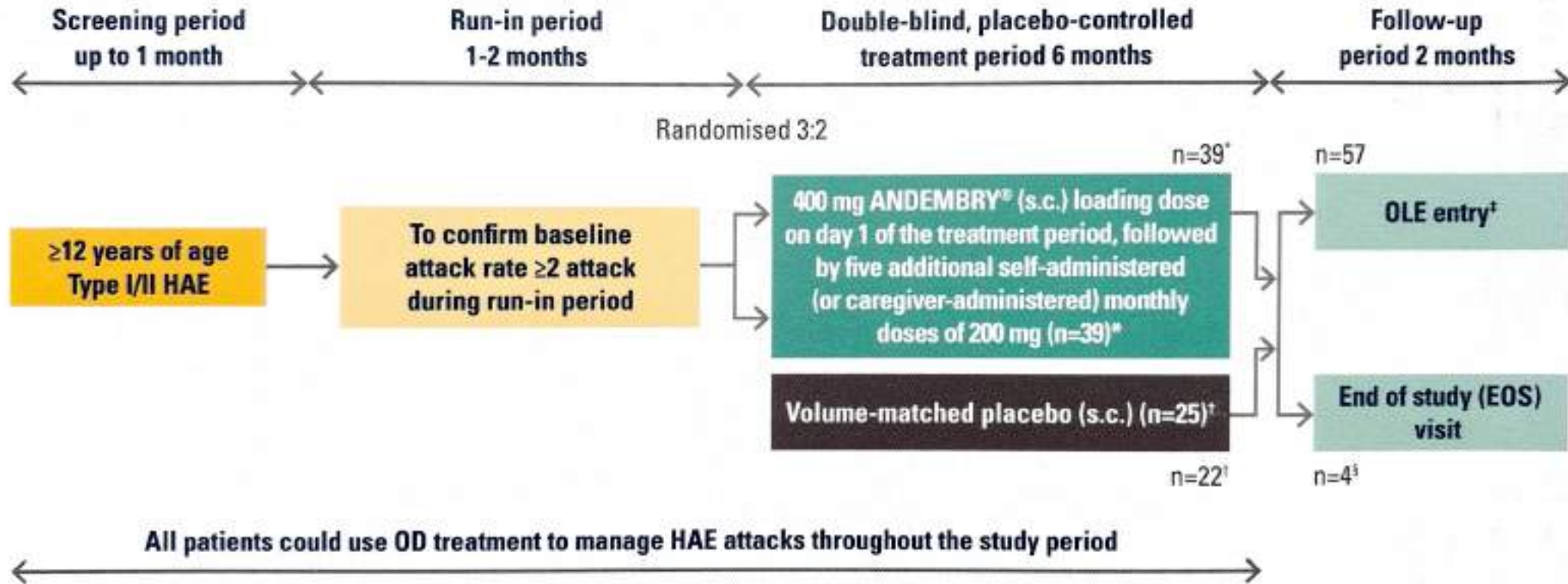


SITIO DE ACCIÓN DE NUEVAS DROGAS PARA PLP



Henriette Farkas et al.(2017): Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials for hereditary angioedema, Expert Opinion on Investigational Drugs, DOI: 10.1080/13543784.2018.1415325

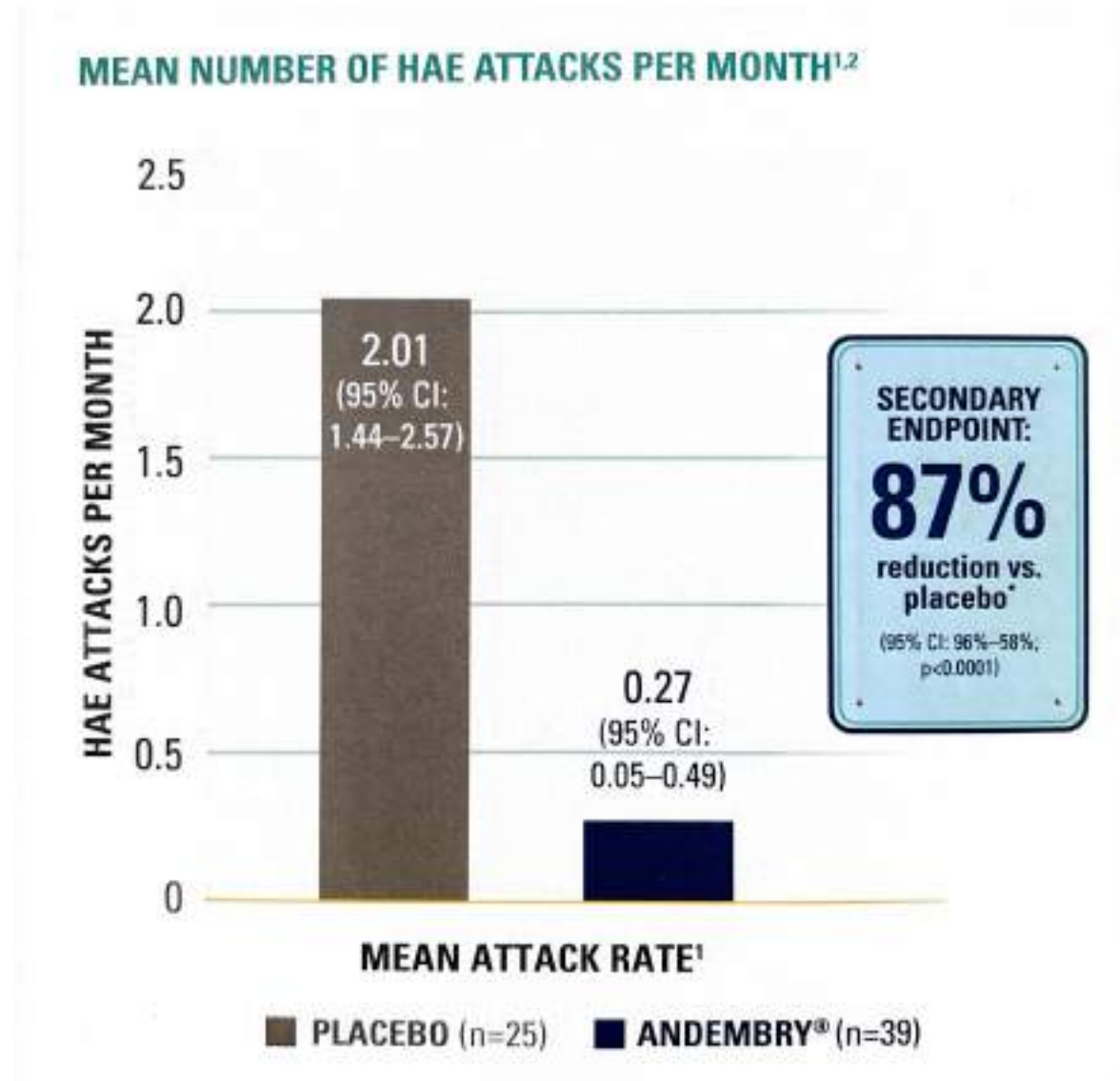
GARADACIMAB – Estudio VANGUARD



Craig TJ, Reshef A, Li HH, et al. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10382):1079-1090.

GARADACIMAB

Estudio VANGUARD

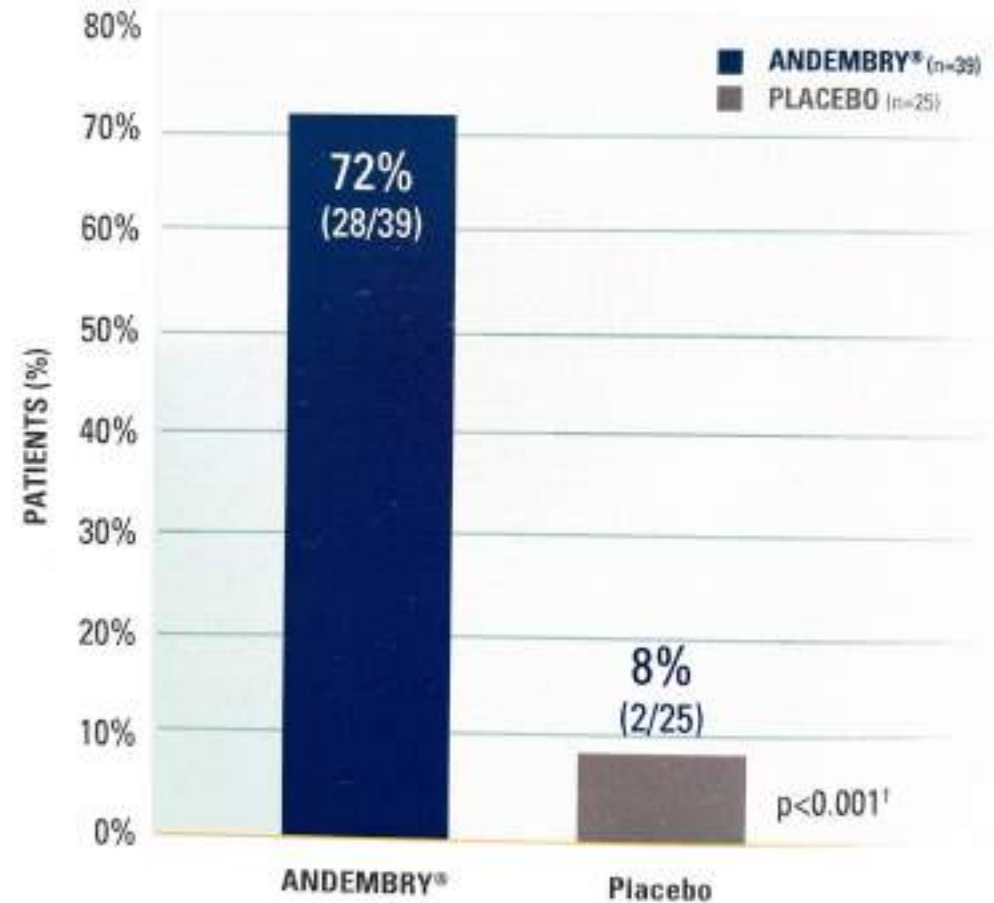


Craig TJ, Reshef A, Li HH, et al. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10382):1079-1090.

GARADACIMAB

Estudio VANGUARD

% OF PATIENTS ATTACK-FREE* FROM DAY 1 THROUGH TO DAY 91†



Craig TJ, Reshef A, Li HH, et al. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10382):1079-1090.

GARADACIMAB – Estudio VANGUARD

SECONDARY ENDPOINT[†]

Percentage of patients rating therapy as 'good' or better with SGART at day 182[†]



SGART: Patient^{†‡}

82%

(n=31/38)

of ANDEMBRY[®]-treated patients rated their response to treatment as 'good' or 'excellent' at day 182 vs. 33% (n=8/24) in the placebo group; p<0.001[†]

- SGART: Subject's Global Assessment of Response to Therapy
(Posibles respuestas: "pobre", "regular", "bueno" ó "excelente")

Craig TJ, Reshef A, Li HH, et al. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10382):1079-1090.

GARADACIMAB – Estudio VANGUARD

Eventos Adversos

	Garadacimab 200mg group (n=39)	Placebo group (n=25)
Treatment-emergent adverse events	25 (64%)	15 (60%)
Common treatment-emergent adverse events in ≥5% of patients by Preferred Term		
Upper-respiratory tract infection	4 (10%)	2 (8%)
Nasopharyngitis	3 (8%)	1 (4%)
Headache	3 (8%)	4 (16%)
Treatment-emergent adverse events related to study treatment	4 (10%)	3 (12%)
Serious treatment-emergent adverse events	1 (3%)*	0
Treatment-emergent adverse events of special interest	0	0
Severe hypersensitivity or anaphylaxis	0	0
Thromboembolic events	0	0
Bleeding events	0	0

	Garadacimab 200mg group (n=39)	Placebo group (n=25)
Treatment-emergent adverse events leading to study discontinuation	0	0
Treatment-emergent adverse events leading to death	0	0
Injection-site reactions†	2 (5%)	3 (12%)*
Injection-site erythema	1 (3%)	2 (8%)
Injection-site bruising	1 (3%)	0
Injection-site pruritus	1 (3%)	0
Other	0	1 (4%)*
Prothrombin fragment 1+2 increased	1 (3%)	0

Craig TJ, Reshef A, Li HH, et al. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10382):1079-1090.

Long-term safety and efficacy of garadacimab for preventing hereditary angioedema attacks: Phase 3 open-label extension study (VANGUARD OLE)

Abbreviations: AESI, adverse event of special interest (abnormal bleeding, thromboembolic, hypersensitivity, or anaphylaxis events);

FXIIa, activated factor XII;

HAE, hereditary angioedema;

ISR, injection-site reaction;

OLE, open-label extension;

q1m, once monthly;

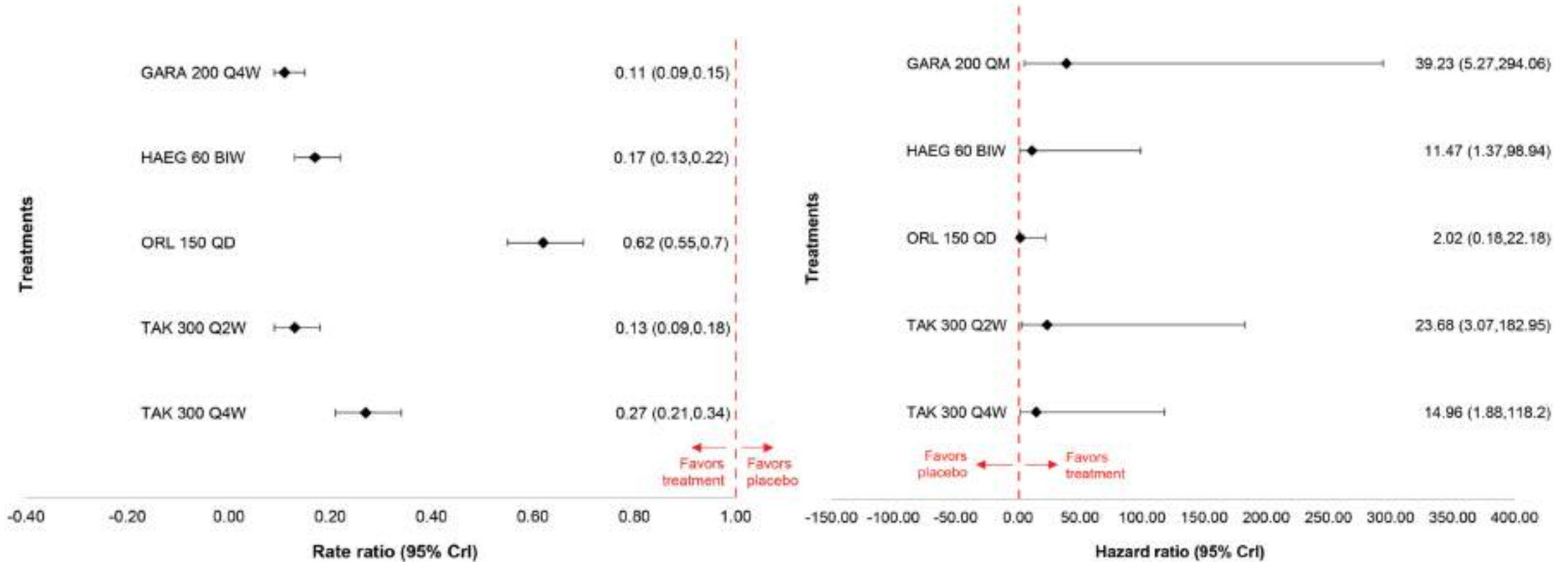
SAE, serious adverse event;

SC, subcutaneous;

TEAE, treatment-emergent adverse event.



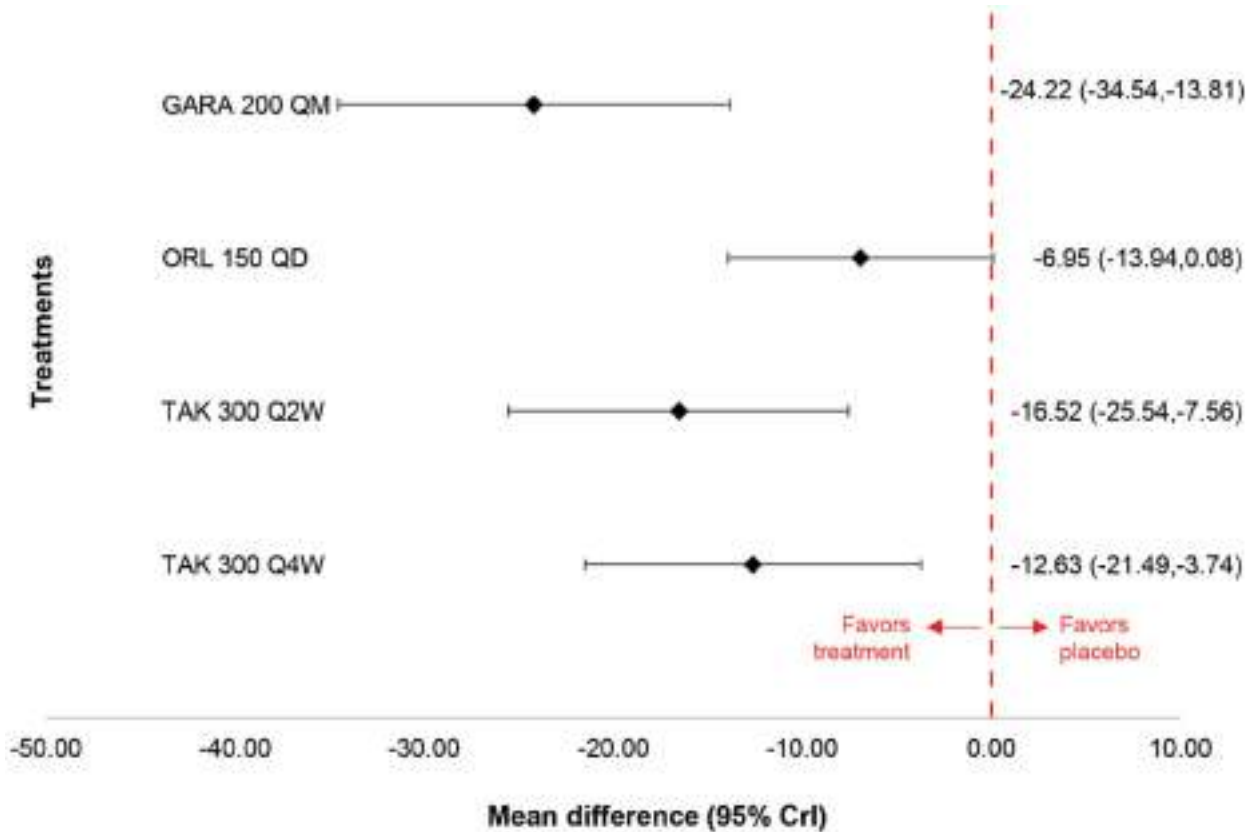
METANÁLISIS DE NUEVAS TERAPIAS PARA PLP- 2025



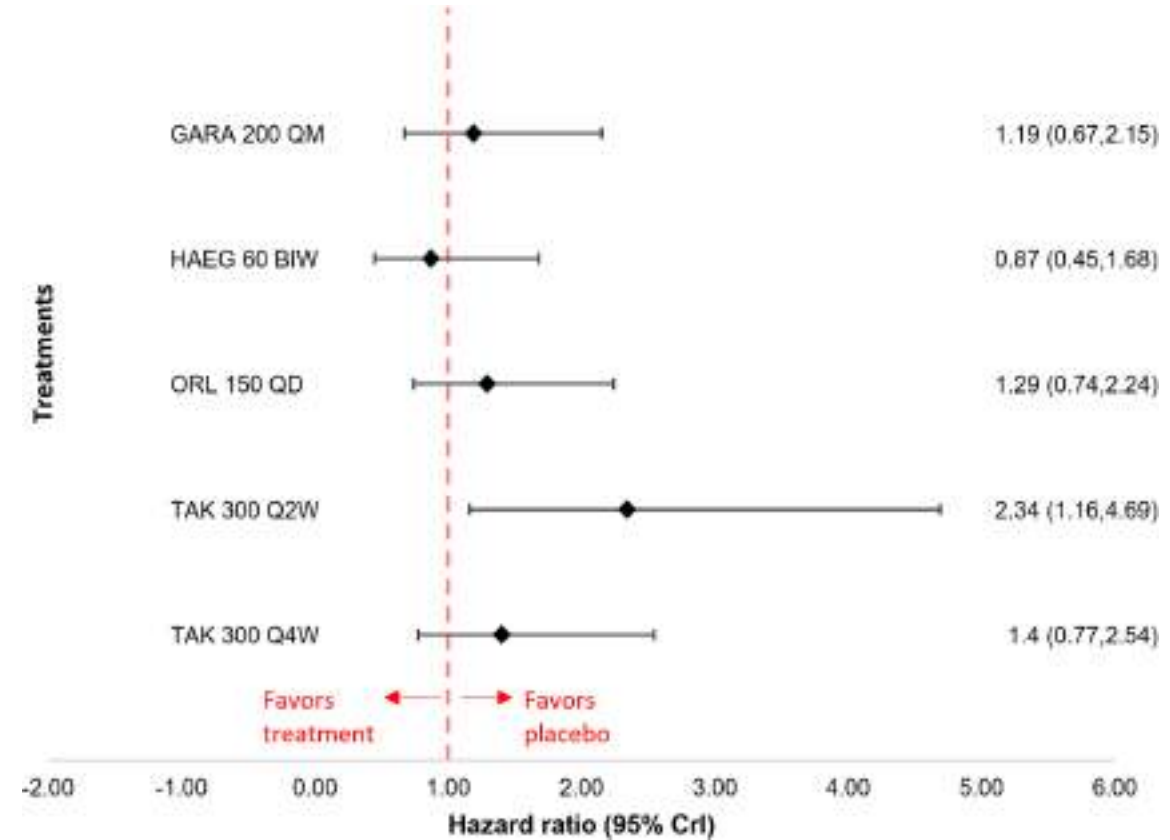
TIME-NORMALIZED NUMBER OF ATTACKS

PROPORTION OF ATTACK-FREE PATIENTS

METANÁLISIS DE NUEVAS TERAPIAS PARA PLP - 2025



CHANGES IN AE-QoL TOTAL SCORES



TEAEs

GRAFICANDO DOS CASOS CLÍNICOS



Femenina de 50 años – AEH severo - Lanadelumab

PRE

AECT= 3
HAE-QOL= 74 (Percentil 25)

REFERENCIAS



 CRISIS  CONC. C₁ INHIBIDOR  ICATIBANT



POST

AECT= ND
HAE-QOL= ND

REFERENCIAS

 CRISIS  LANADELUMAB  ICATIBANT



Femenina de 66 años – AEH severo - Berotralstat

PACIENTE: SC - 66 AÑOS ♀ HAE - C1 INH

PRE
AECT= 3




R E F E R E N C I A S

 CRISIS  ICATIBANT  CONC. C1 INHIBIDOR (EV)



POST
AECT= 11

R E F E R E N C I A S

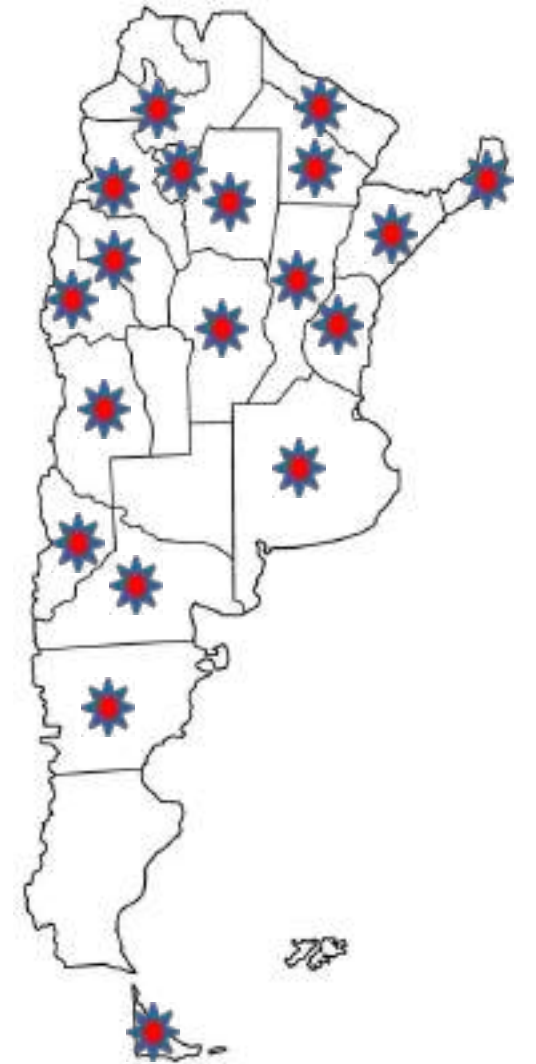
 CRISIS  BEROTRALSTAT 150 mg (1 cápsula por día)  ICATIBANT



Casística, distribución geográfica y características clínicas de pacientes con AEH en Argentina (2025)

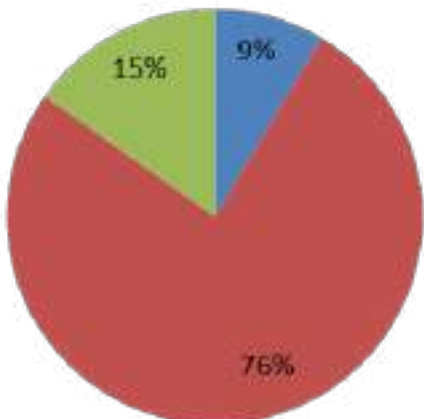
- 75 CENTROS PARTICIPANTES
- 19 PROVINCIAS
- **538 pacientes**
- Edad promedio: 33 años (75% menores de 46)
- 119 niños (22%)
- 58,7% Sexo Femenino

Data en archivo CC de AEH AAAeIC - En prensa

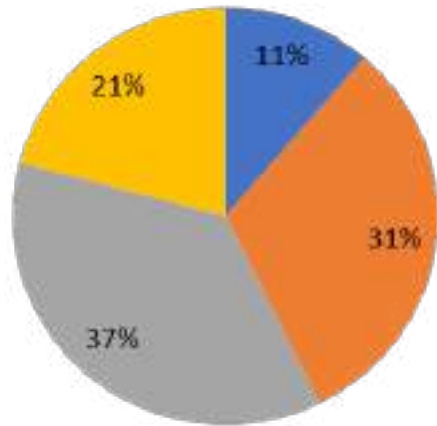


Distribución acorde a Tipo de AEH (A) y Severidad (B)

[A] HAE type



[B] HAE severity



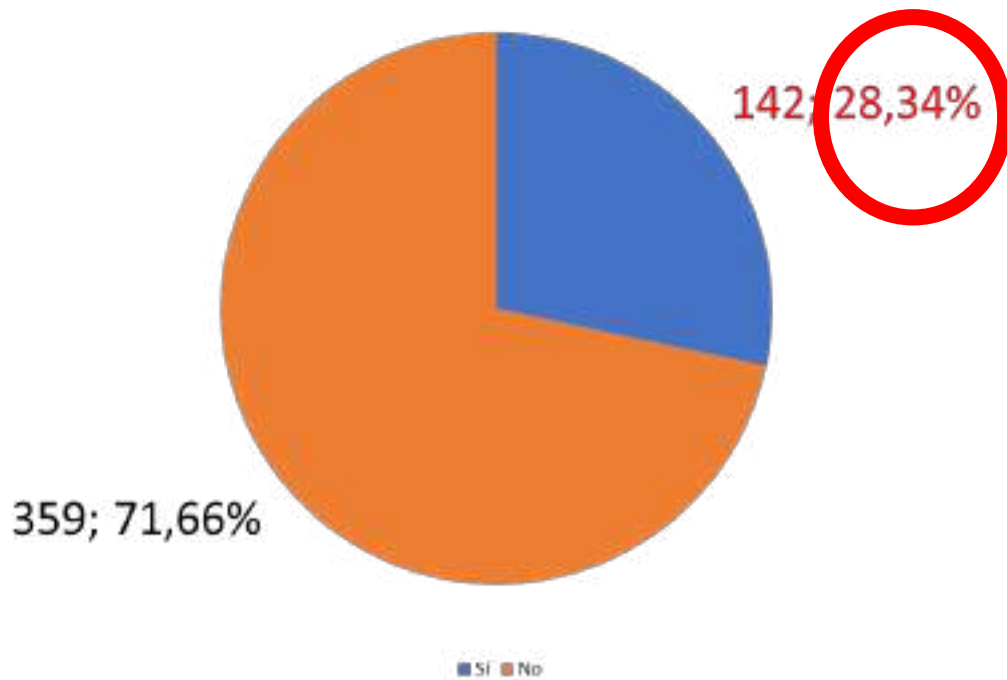
■ C1INH normal levels ■ Quantitative C1INH deficiency ■ Functional C1INH deficiency

■ Asymptomatic ■ Mild ■ Moderate ■ Severe

9% de pacientes con C1-INH NORMAL: Mutación F XII y DAB2IP (1)

1-D'Apolito M, Santacroce R, Vazquez DO, Cordisco G, Fantini CA, D'Andrea G, et al. DAB2IP associates with hereditary angioedema: Insights into the role of VEGF signaling in HAE pathophysiology. J Allergy Clin Immunol. 2024;154(3):698-706, doi: 10.1016/j.jaci.2024.05.017.

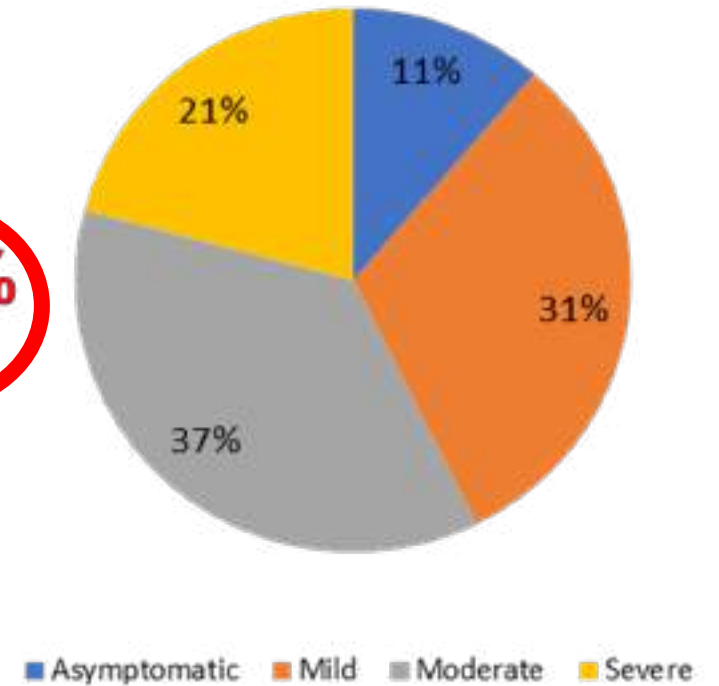
Uso de Profilaxis a Largo Plazo



VS.

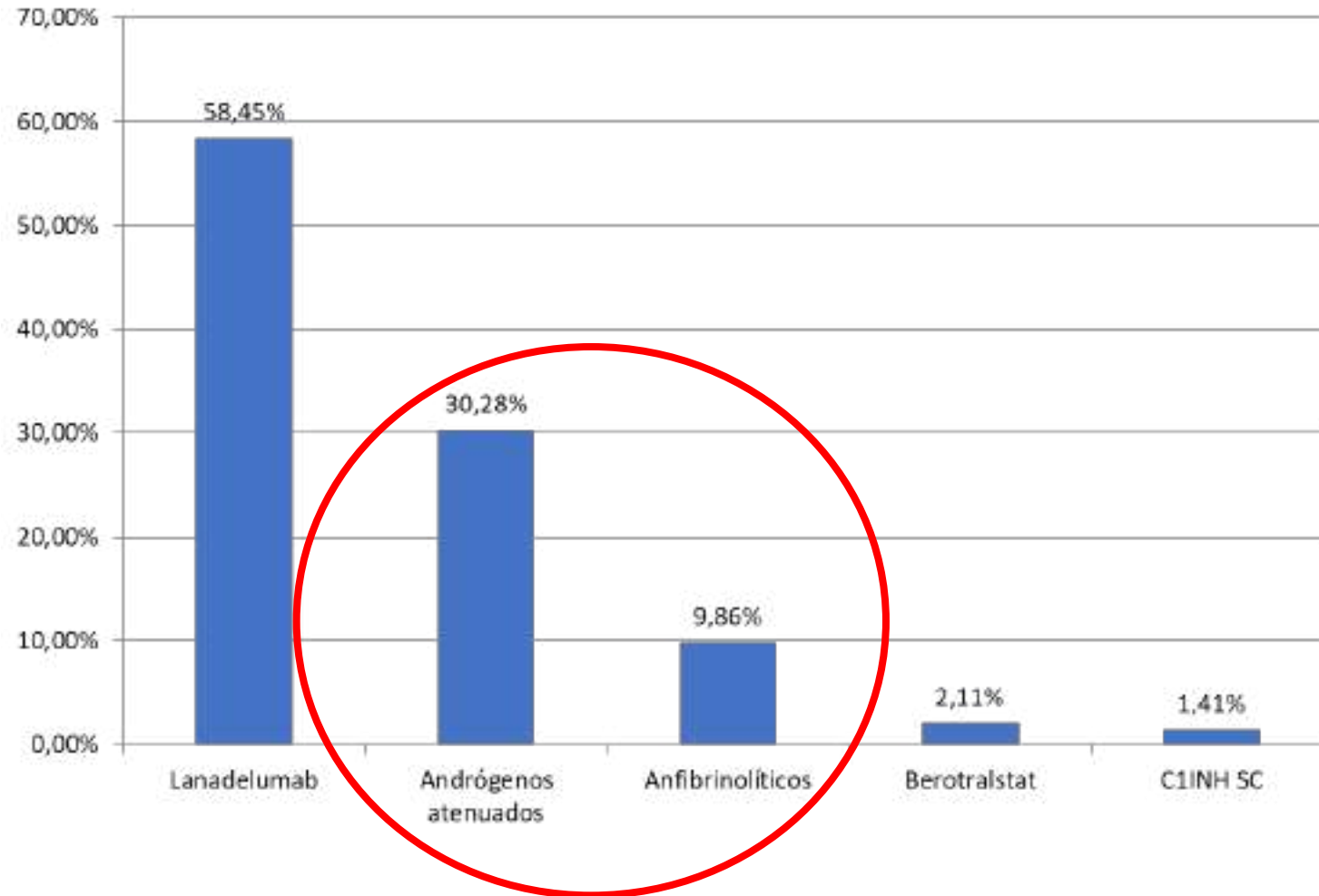
58%

[B] HAE severity



N = 501 con datos confirmados

Profilaxis a Largo Plazo (Por fármaco)



Los % suman más de 100 % ya que algunos pacientes utilizan más de una alternativa farmacológica

N = 142 con datos confirmados

CONCLUSIONES

- Aún debemos mejorar el diagnóstico del AEH en nuestra región.
- De acuerdo a las guías internacionales, todos los pacientes son pasibles de estar con PLP.
- En los que presentan una enfermedad moderada a severa, su indicación sería más urgente.
- Sin embargo muy pocos están recibiendo algún tipo de PLP, y muchas de estas indicaciones corresponden a medicación de segunda línea (efectos adversos).
- Contamos con medicación de vanguardia y opciones terapéuticas para una óptima decisión compartida con cada paciente.
- Si bien se observan **barreras en el acceso a la medicación (especialmente para PLP)**, es nuestro deber como médicos tratantes ayudar a los pacientes a superarlas.
- No podemos curar el AEH, pero podemos normalizar la vida de nuestros pacientes (objetivo a largo plazo) y brindarles confort e independencia.

TIME LINE EN LA VIDA DE ROCÍO (AEH moderado)



FUTURO



Con PLP



Sin PLP

PREGUNTAS ?



MUCHAS
GRACIAS!!



djosviack@gmail.com