

# Angioedema hereditario: Nuevos tratamientos para ataque agudo y profilaxis a largo plazo

Dra. Ana María Gallardo O.

Inmunóloga

Clínica Universidad de Los Andes / Hospital Militar de Santiago



Clínica  
Universidad  
de los Andes

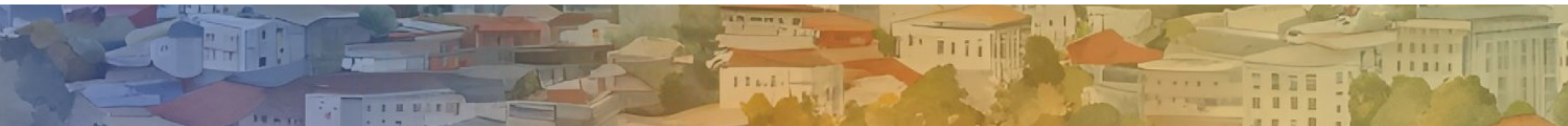


# Introducción

- Enfermedad rara (1:50.000 hbts.)
- Deficiencia en producción o función del Inhibidor de C1 (HAE-C1-Inh), mutaciones asociadas al sistema de contacto o disfunción endotelial (HAE-N-C1-Inh), o desconocidas
- Transmisión autosómica dominante
- Episodios recurrentes y autolimitados de angioedema que comprometen principalmente la piel, el tracto gastrointestinal y la faringe/laringe
- Afecta ambos sexos por igual
- Descrito en todas las etnias
- Edad de inicio más frecuente entre 8-12 años (90% antes de los 20 años en HAE-C1-Inh)

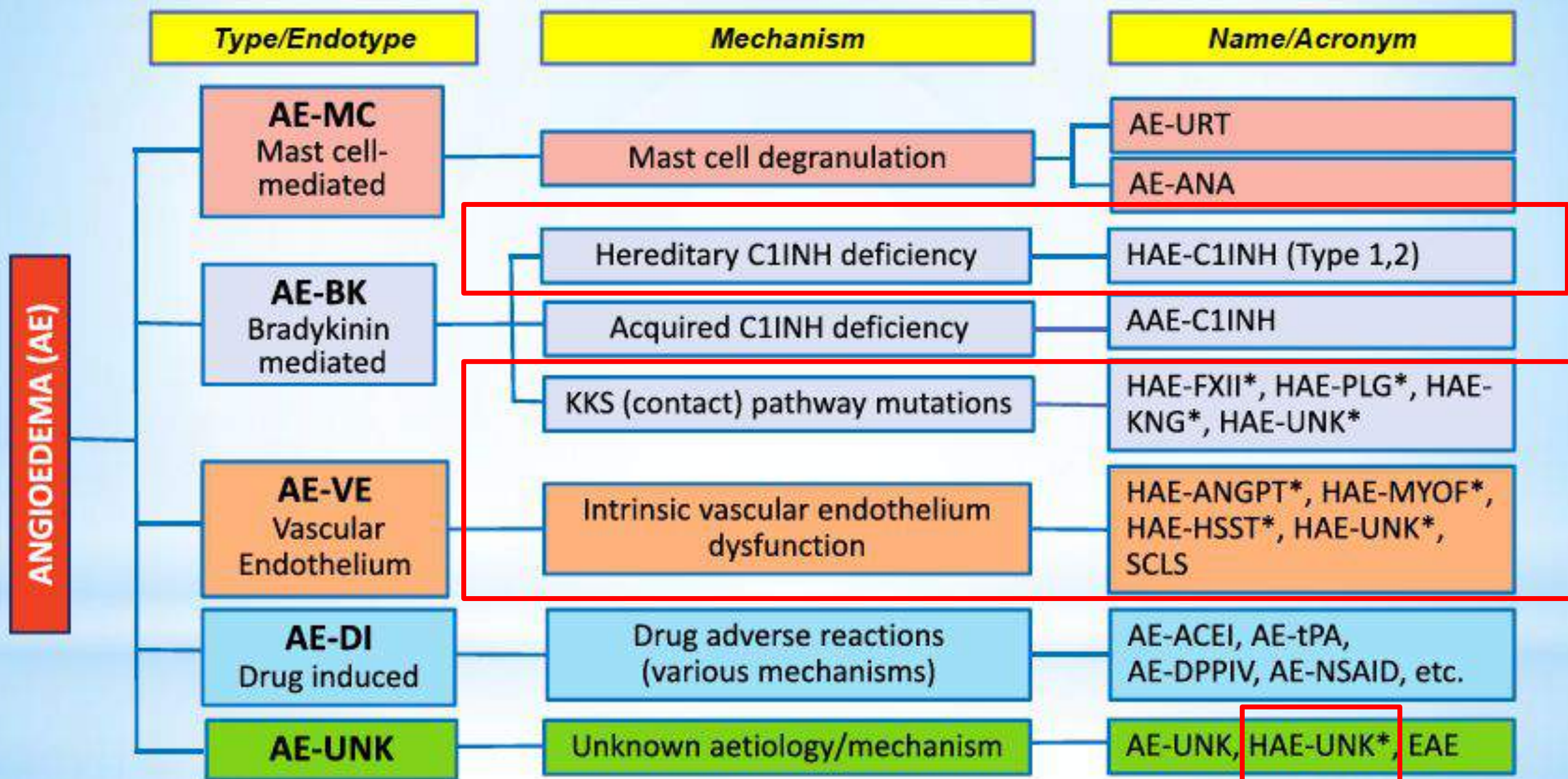
*BioDrugs (2019) 33:33–43*

*J Allergy Clin Immunol 2024;154:398-411*





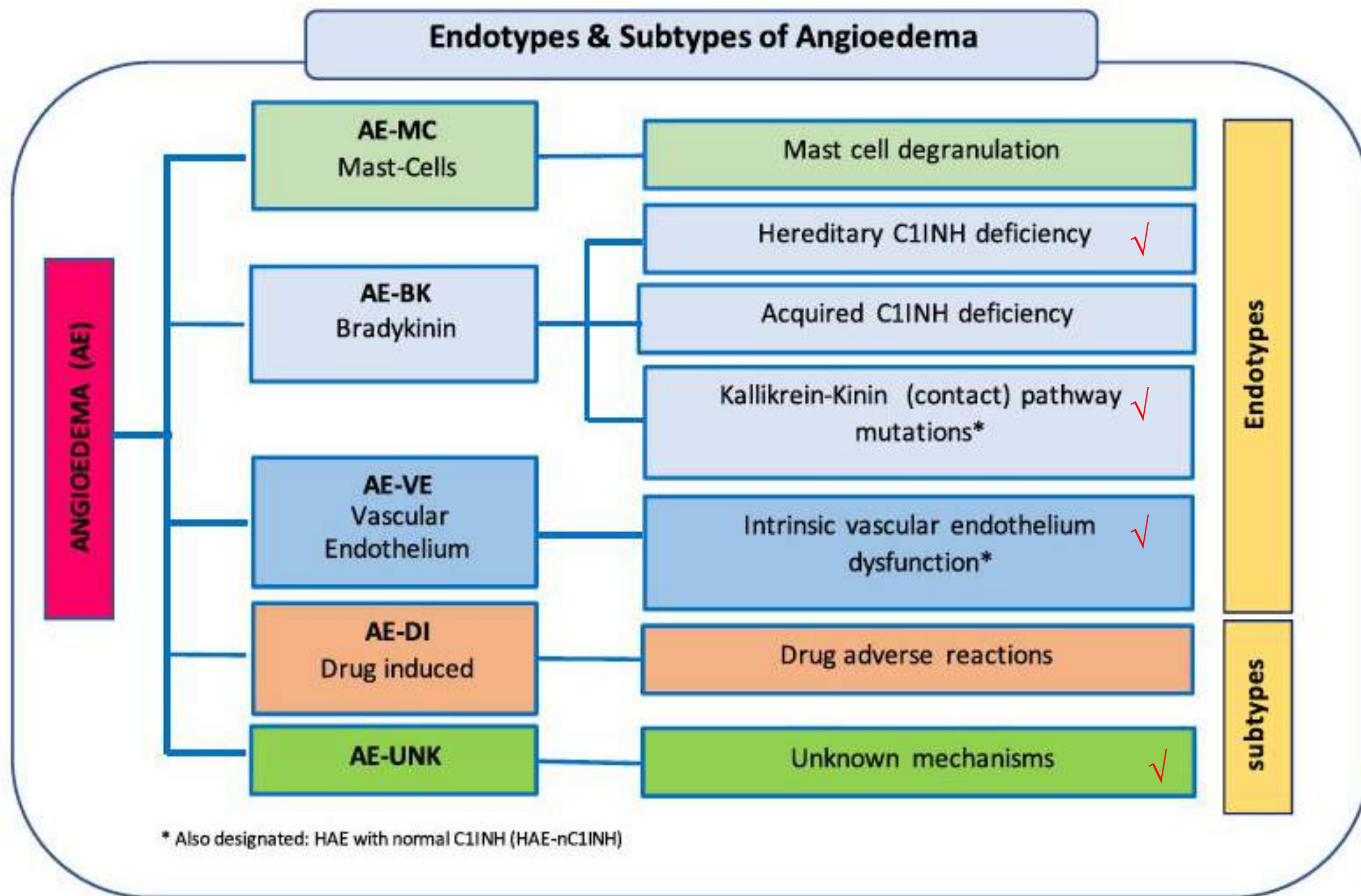
## New Classification of Angioedema Syndromes (2023)



\* Also designated: Normal C1INH angioedema (HAE-nC1INH)

*J Allergy Clin Immunol*  
2024;154:398-411

# Definition, Acronyms, Nomenclature & Classification of Angioedema (DANCE)



*J Allergy Clin Immunol*  
2024;154:398-411



# Categorization of HAE

**HAE due to  
C1INH deficiency**

**HAE Type I:** Low plasma levels of C1INH protein

**HAE Type II:** Normal or elevated plasma levels of dysfunctional C1INH protein

**HAE with  
normal C1INH**

**HAE-FXII:** Due to FXII mutation

**HAE-PLG:** Due to plasminogen mutation

**HAE-KNG1:** Due to kininogen-1 mutation

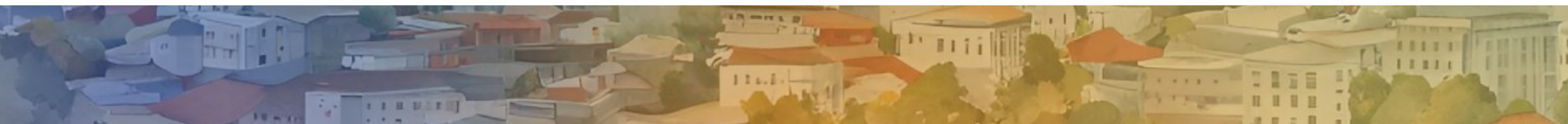
**HAE-ANGPT1:** Due to angiotensin-1 mutation

**HAE-MYOF:** Due to myoferlin mutation

**HAE-HS3ST6:** Due to heparan sulfate-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6 mutation

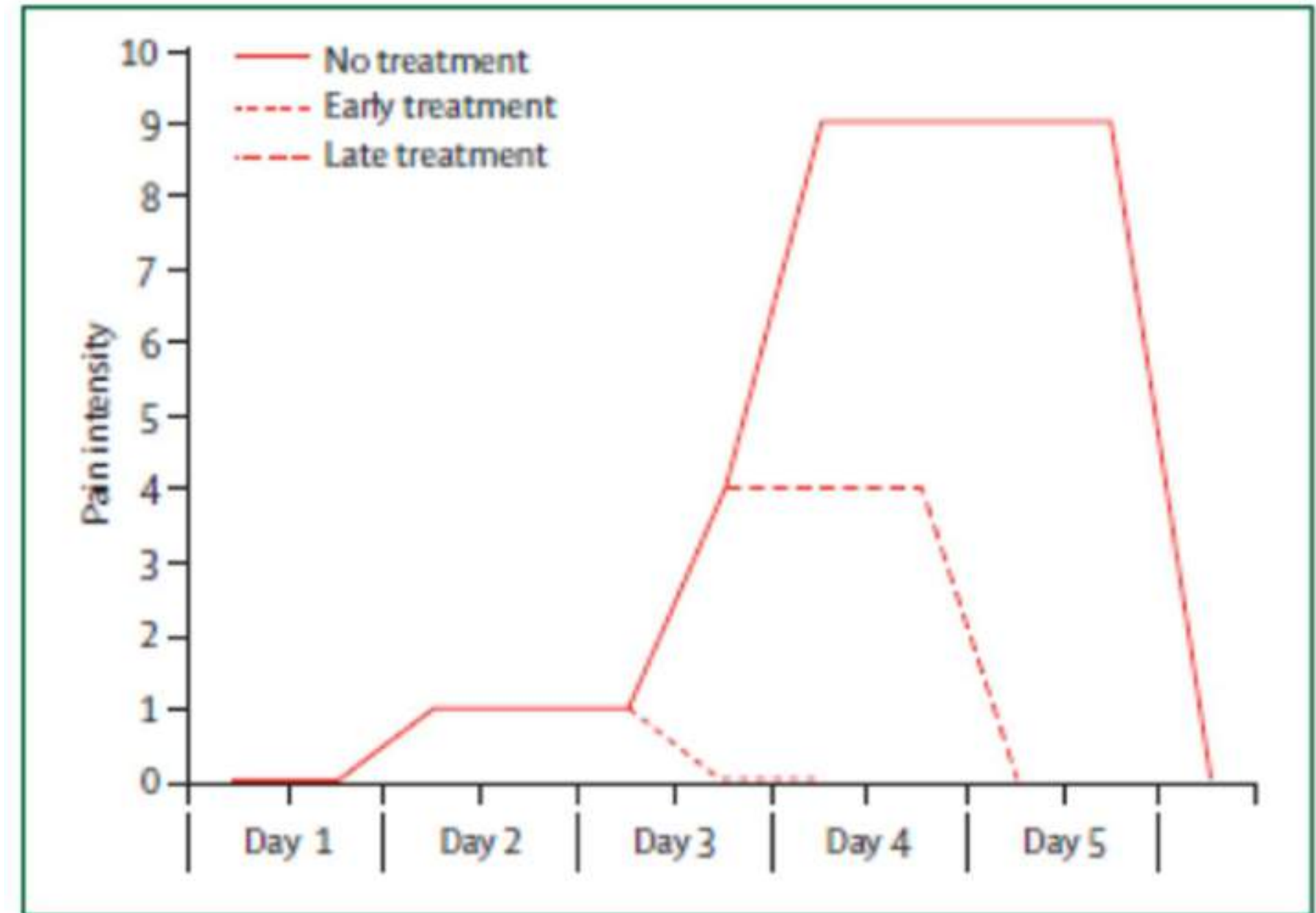
**HAE-UNK:** Due to unknown mutation

FIG 3. Categorization of HAE.



# Tratamiento

- Manejo de las crisis (*on demand*)
  - Al inicio de la crisis para disminuir duración y severidad
- Profilaxis
  - a largo plazo (*LTP*): prevenir crisis, frecuencia y severidad
  - a corto plazo (*STP*): antes de gatillantes conocidos o procedimientos invasivos
- Disminuir morbimortalidad
- Mejorar calidad de vida



*Ann Allergy Asthma Immunol*  
133(2024)380–390

# Tratamiento ataque agudo: 1era línea

- **Inhibidor C1 derivado de plasma por vía ev**

- Uso en adultos, adolescentes, niños y embarazadas, eficacia demostrada en AEH con def. CI Inh.
- Hemoderivados-Nanofiltrado

- **Inhibidor C1 recombinante por vía ev**

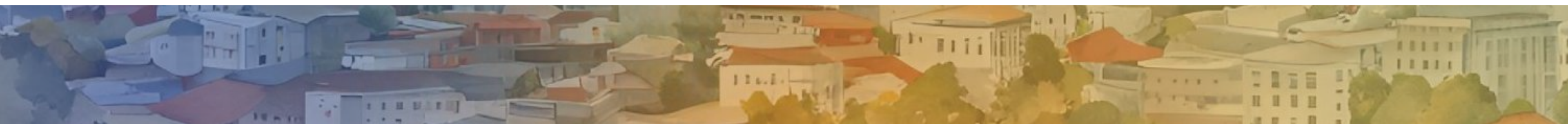
- C1 inhibidor humano recombinante purificado de la leche de conejos transgénicos
- Desde los 12 años

- **Inhibidor Kallicreína por vía sc**

- **Ecallantide**: inhibe a la kallicreína → inh. clivaje de los quininógenos y la formación de bradikinina
- Riesgo de anafilaxia en 3-4% de los pacientes (siempre administrar en centro salud)
- Desde los 12 años

- **Antagonista receptor de Bradikinina por vía sc**

- **Icatibant**: Decapéptido sintético, análogo de la bradikinina
- Antagonista selectivo y estable del receptor B2 de la bradikinina
- Desde los 2 años

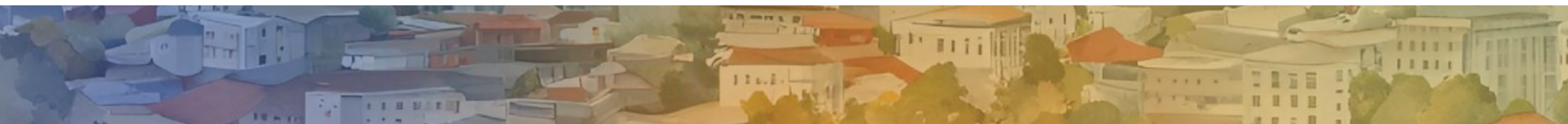


# Tratamiento agudo actual

- Limitaciones
  - **Uso parenteral:** endovenoso o subcutáneo requiere acudir a centro asistencial o llevar siempre kit tratamiento en caso de autoadministración
  - Esfuerzo necesario para transportar, almacenar y preparar el medicamento
  - Considerar dificultades de los pacientes para auto-administrarse el fármaco
  - Reticencia de algunos pacientes para usar el medicamento que los lleva a retrasar o suspender su uso

*N Engl J Med 2024;391:32-43.*

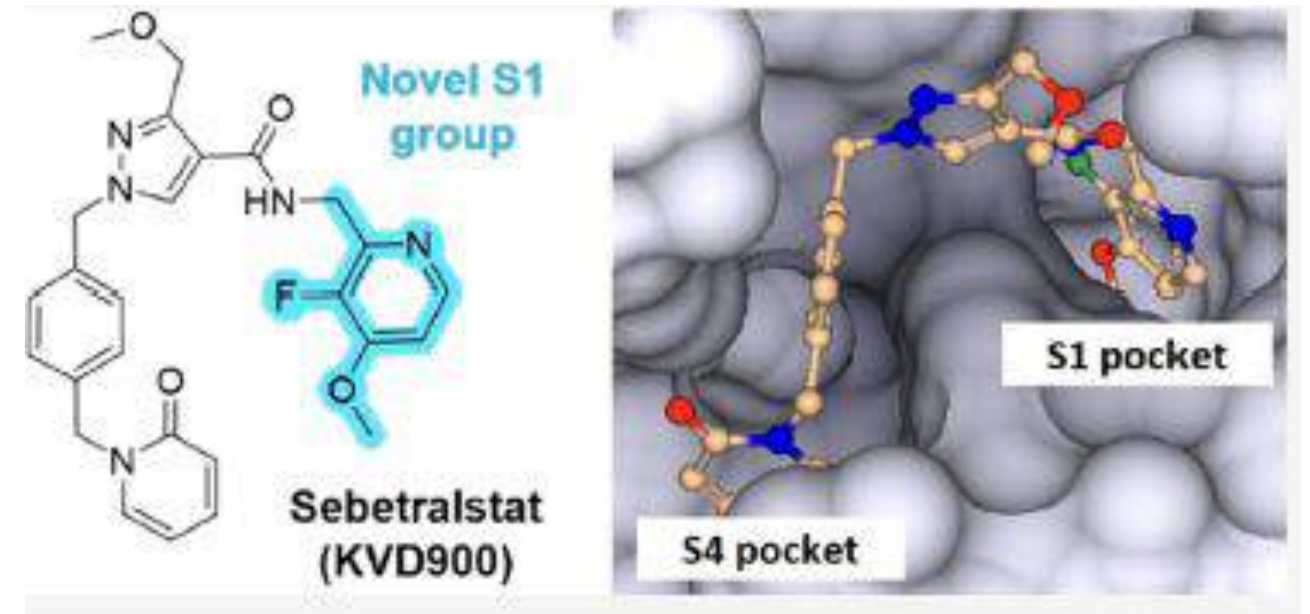
*Ann Allergy Asthma Immunol 133(2024)380–390*



# ¿Qué hay de nuevo? Moléculas pequeñas

- **Sebetralstat**

- Molécula pequeña
- Inhibidor potente kaliceína, misma familia berotralstat
- Absorción rápida (15 minutos) vía oral
- Estudio KONFIDENT
  - Fase 3, multicéntrico (66), 20 países
  - 136 pacientes: placebo, cápsulas 300mg y 600mg
  - AEH con def C1 Inh (tipo 1 y 2)
  - Desde los 12 años



*N Engl J Med 2024; 391:32-43*

*N Engl J Med 2024; 391:1-3*

*J. Med. Chem. 2022, 65, 13629–13644*

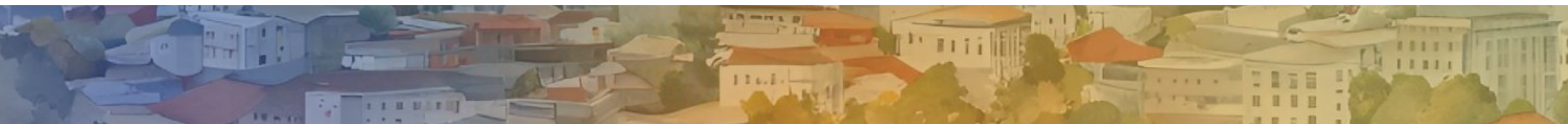
# Estudio KONFIDENT

**Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline (Full Analysis Population).\***

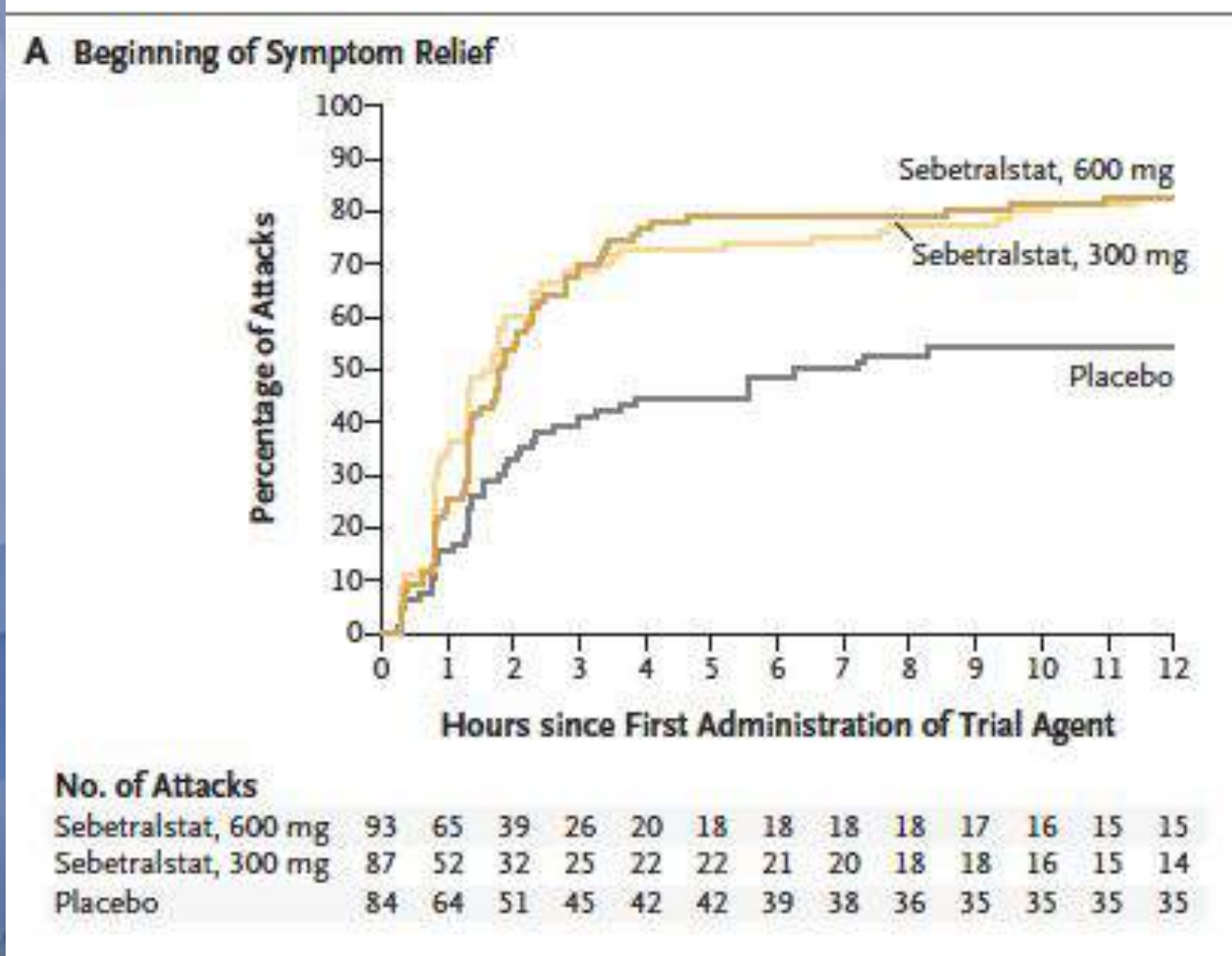
Characteristic	Sebetralstat, 300 mg (N=87)	Sebetralstat, 600 mg (N=93)	Placebo (N=84)	Overall (N=110)
Median age (IQR) — yr	37.0 (25.0–49.0)	39.0 (25.0–49.0)	38.0 (25.0–49.0)	39.5 (25.0–49.0)
Male sex — no. (%)	33 (37.9)	37 (39.8)	29 (34.5)	44 (40.0)
Race — no. (%)†				
White	73 (83.9)	80 (86.0)	73 (86.9)	92 (83.6)
Asian	9 (10.3)	8 (8.6)	7 (8.3)	10 (9.1)
Black	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)
Other	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (0.9)
Not reported	4 (4.6)	4 (4.3)	3 (3.6)	6 (5.5)
Median body-mass index (IQR)‡	26.3 (22.8–31.2)	26.2 (22.9–30.9)	26.2 (22.9–30.8)	26.2 (22.8–31.6)
Geographic region — no. (%)				
Europe	44 (50.6)	49 (52.7)	48 (57.1)	58 (52.7)
United States	27 (31.0)	28 (30.1)	23 (27.4)	34 (30.9)
Asia–Pacific region	16 (18.4)	16 (17.2)	13 (15.5)	18 (16.4)
HAE-C1INH type — no. (%)				
Type 1	79 (90.8)	87 (93.5)	79 (94.0)	101 (91.8)
Type 2	8 (9.2)	6 (6.5)	5 (6.0)	9 (8.2)
Median time since HAE-C1INH diagnosis (IQR) — yr	11 (6–22)	12 (7–22)	12 (7–22)	12 (7–22)
Current treatment regimen — no. (%)				
On-demand treatment only	68 (78.2)	72 (77.4)	66 (78.6)	86 (78.2)
Prophylaxis plus on-demand treatment	19 (21.8)	21 (22.6)	18 (21.4)	24 (21.8)

*N Engl J Med 2024; 391:32-43*

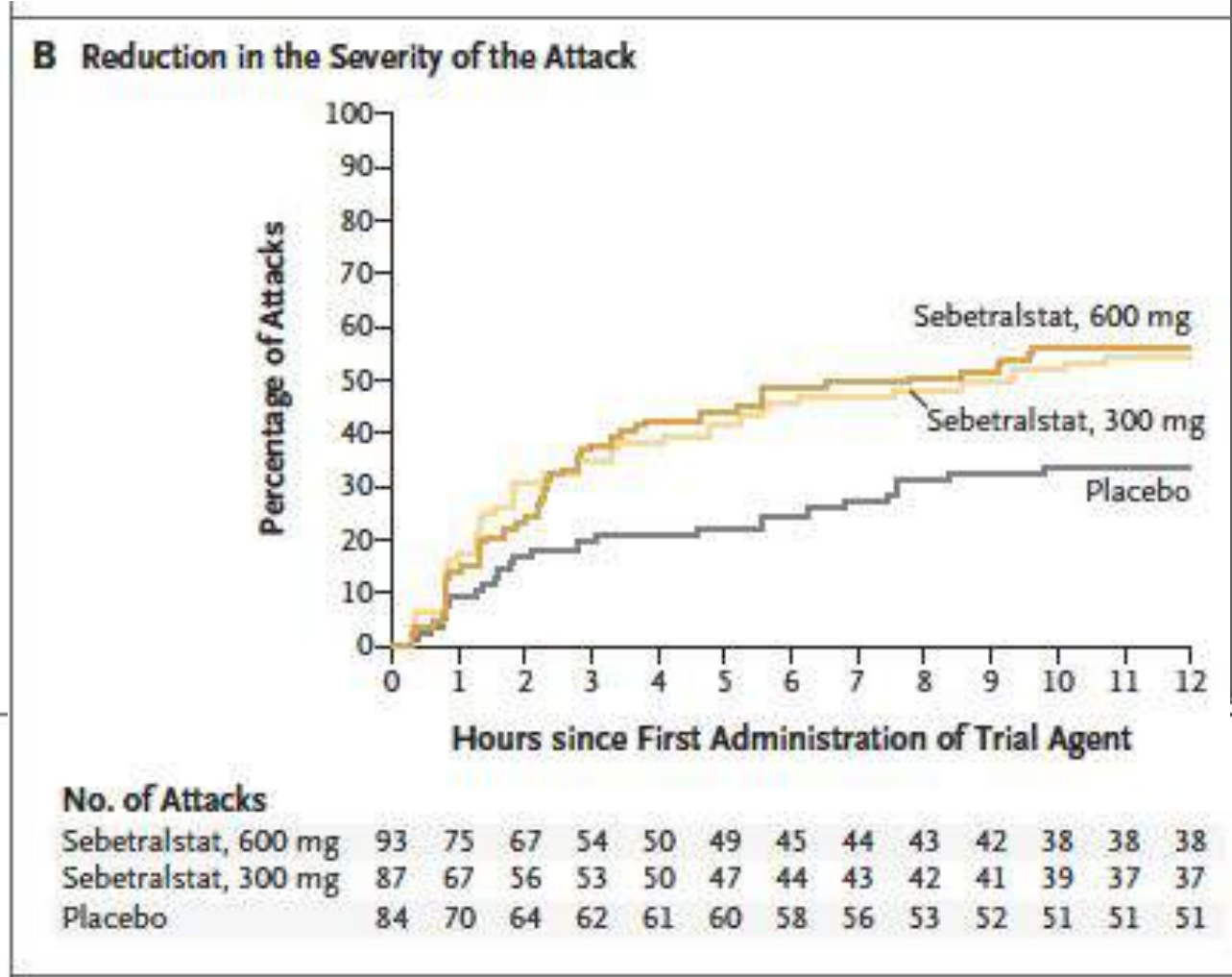
*N Engl J Med 2024; 391:1-3*



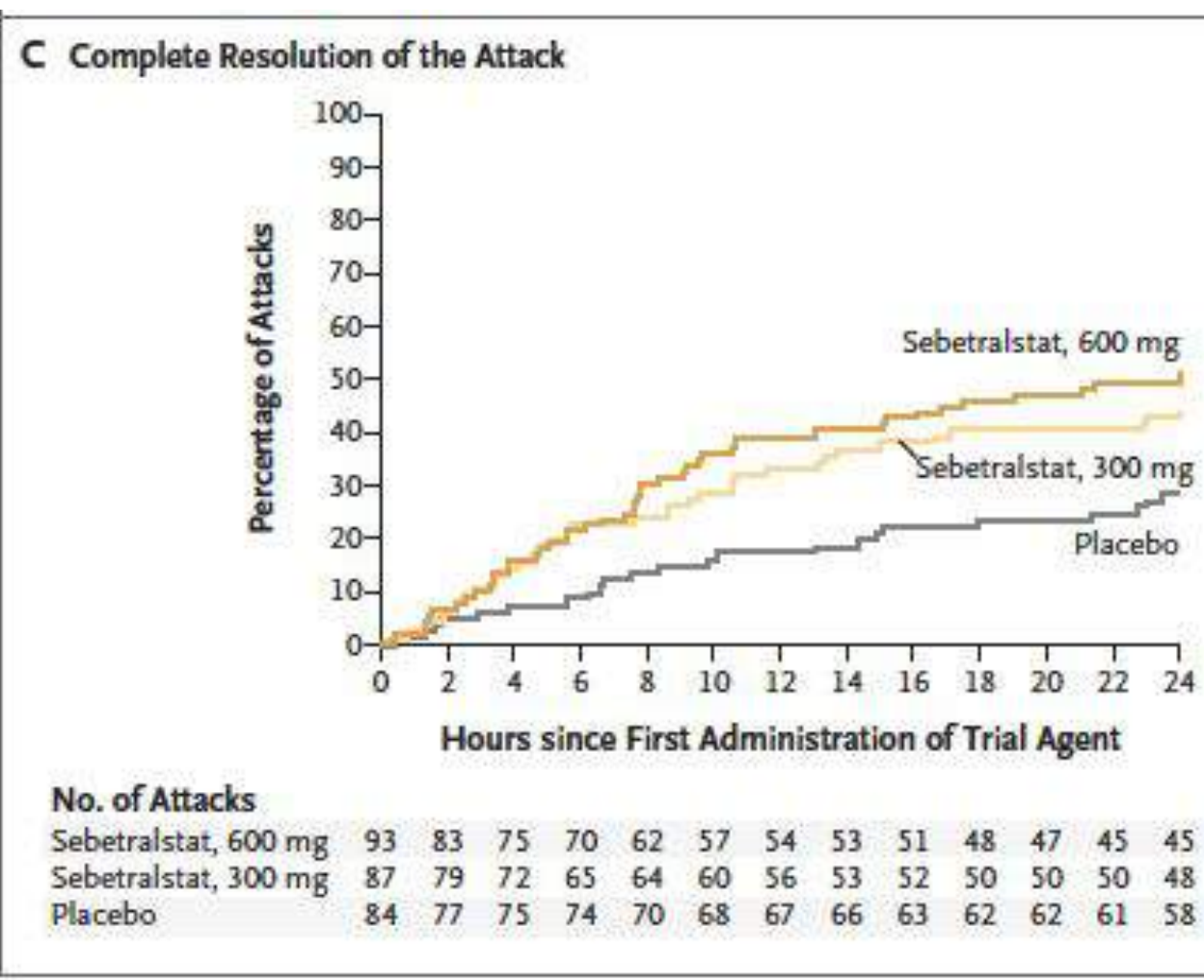
# Estudio KONFIDENT: Sebetralstat



Inicio del alivio de los síntomas



Reducción severidad ataque



Resolución completa ataque

*N Engl J Med 2024; 391:32-43*



# Oral Sebetralstat for Hereditary Angioedema

A PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Based on the NEJM publication: Oral Sebetralstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks by M.A. Riedl et al. (published May 31, 2024)

In this trial, researchers assessed the efficacy and safety of oral sebetralstat, as compared with placebo, for the on-demand treatment of hereditary angioedema attacks.

People living with hereditary angioedema have unpredictable and often debilitating episodes of tissue swelling that can be life-threatening if the upper airway is affected.

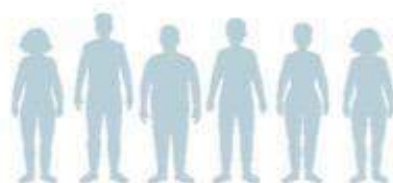
### WHY WAS THE TRIAL DONE?

All first-line on-demand treatments for hereditary angioedema are given parenterally, which can make adherence to treatment guidelines difficult. Sebetralstat is an oral plasma kallikrein inhibitor in development for the on-demand treatment of hereditary angioedema attacks.

Hereditary Angioedema



### PARTICIPANTS



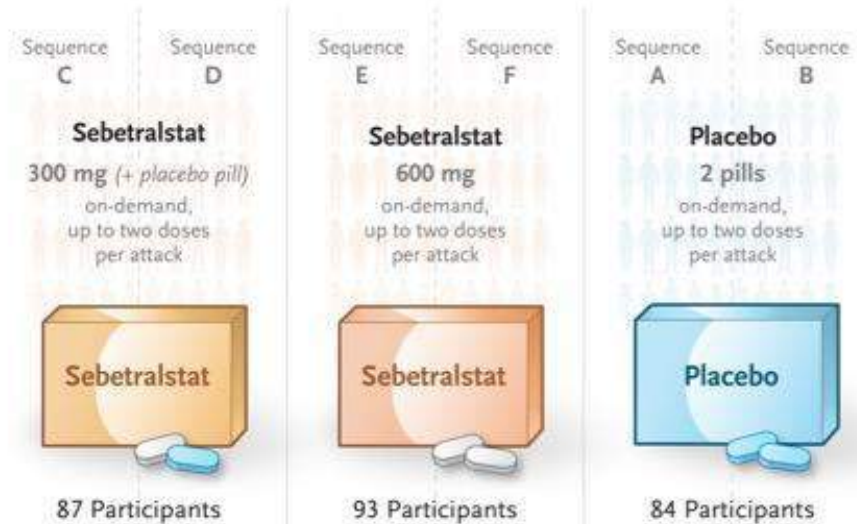
**WHO** 136 participants  
12 years of age or older

**CLINICAL STATUS** At least 2 hereditary angioedema attacks in previous 3 months

Access to conventional on-demand therapy

### HOW WAS THE TRIAL CONDUCTED?

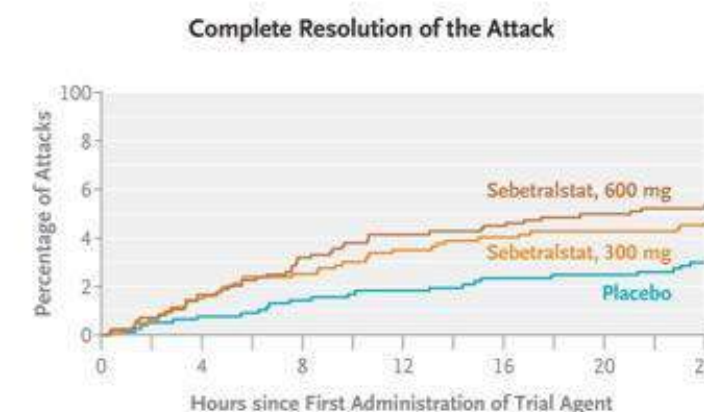
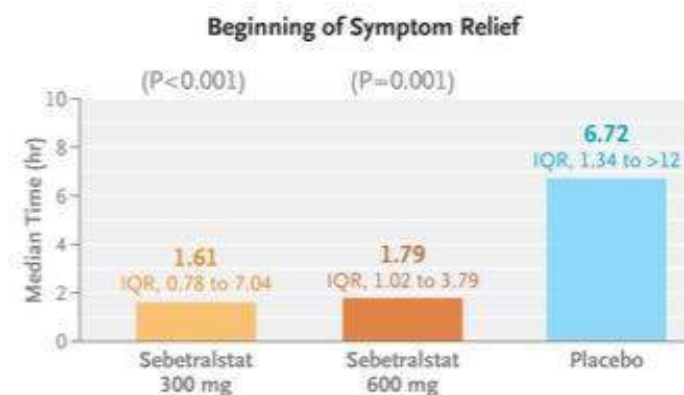
136 participants with type 1 or 2 hereditary angioedema and at least two documented recent disease attacks were assigned to take, in one of six treatment sequences, sebetralstat (300 mg or 600 mg) or placebo. Participants were instructed to take one dose of the trial agent as soon as possible after recognizing the attack. The primary end point was the time to the beginning of symptom relief, defined by a rating of “a little better” on the Patient Global Impression of Change scale for at least two consecutive time points within 12 hours after treatment.



### TRIAL DESIGN

- PHASE 3
- MULTINATIONAL
- RANDOMIZED
- DOUBLE-BLIND
- PLACEBO-CONTROLLED
- 3-WAY CROSSOVER

### RESULTS



Overall, 110 participants took sebetralstat or placebo for 264 attacks. The time to the beginning of symptom relief was significantly faster with each dose of sebetralstat than with placebo.

Secondary end points, including the time to complete resolution of the attack, also favored sebetralstat.

The percentage of participants with adverse events during treatment was similar across both doses of sebetralstat and placebo.

### Any Adverse Event during Treatment



### LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- Nearly 20% of the participants who underwent randomization were not included in the analyses, as they did not have an eligible attack during the trial.
- Participants assessed their post-treatment symptoms every half hour or hour through 12 hours, which may have led to delayed capture of outcomes.
- How oral sebetralstat compares with injectable on-demand treatments is unclear.

**LINKS:** FULL ARTICLE | NEJM QUICK TAKE | EDITORIAL

### CONCLUSIONS

In participants with attacks of hereditary angioedema, on-demand treatment with oral sebetralstat at doses of 300 mg or 600 mg led to faster symptom relief, as compared with placebo.

### FURTHER INFORMATION

Trial registration: ClinicalTrials.gov number, NCT05259917; EudraCT number, 2021-001226-21

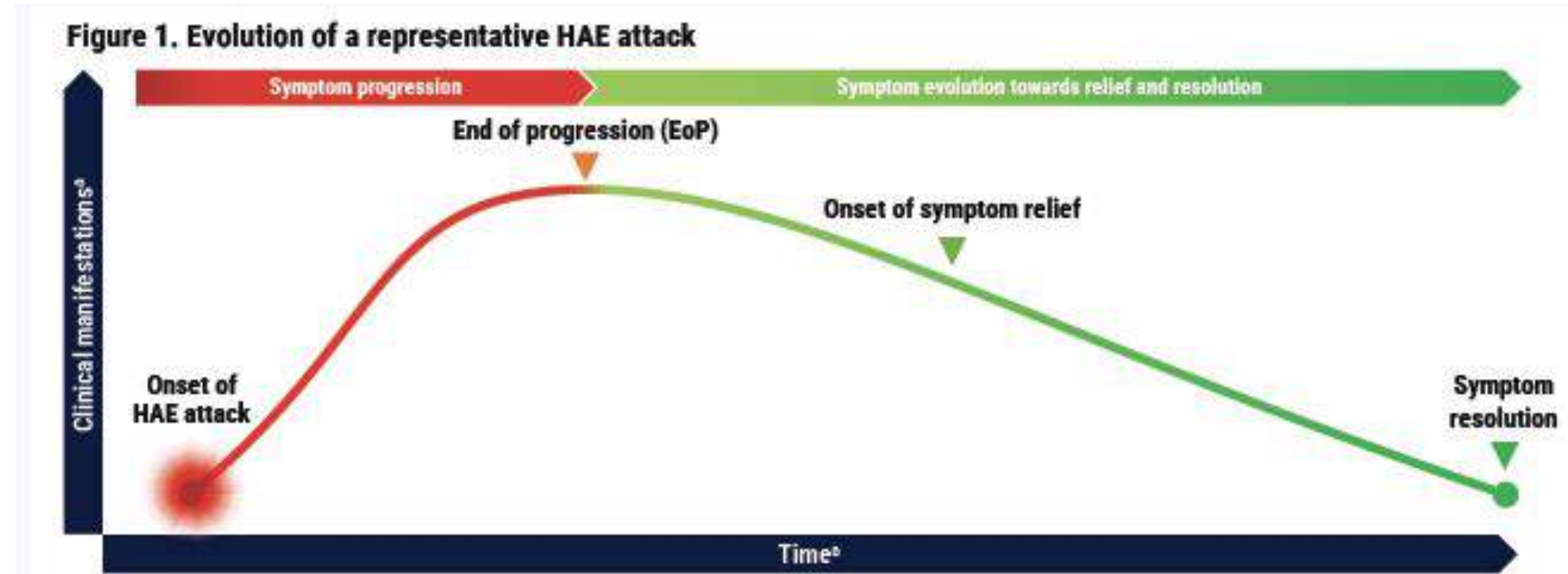
Trial funding: KalVista Pharmaceuticals

Full citation: Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, et al. Oral sebetralstat for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks. *N Engl J Med* 2024;391:32-43. DOI: 10.1056/NEJMoa2314192

For personal use only. Any commercial reuse of NEJM Group content requires permission. Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

# Deucrictibant

- Antagonista oral selectivo de receptor BK 2
- Actualmente en desarrollo para su uso en crisis (cápsula de liberación inmediata) y también LTP (tableta de liberación prolongada) contra ataques de HAE
- Estudio RAPIDe-1
  - DCPCR, fase 2
  - Cápsulas liberación inmediata: 10mg, 20mg, 30mg
  - AEH con def C1 Inh (tipo 1 y 2)
  - VAS-3 (dolor piel, AE mucocutáneo, dolor abdominal)
  - EoP: End of Progression



*J Allergy Clin Immunol. 2023;151(2):AB134.*

# Estudio RAPIDe-1: Deucricitibant

## Results

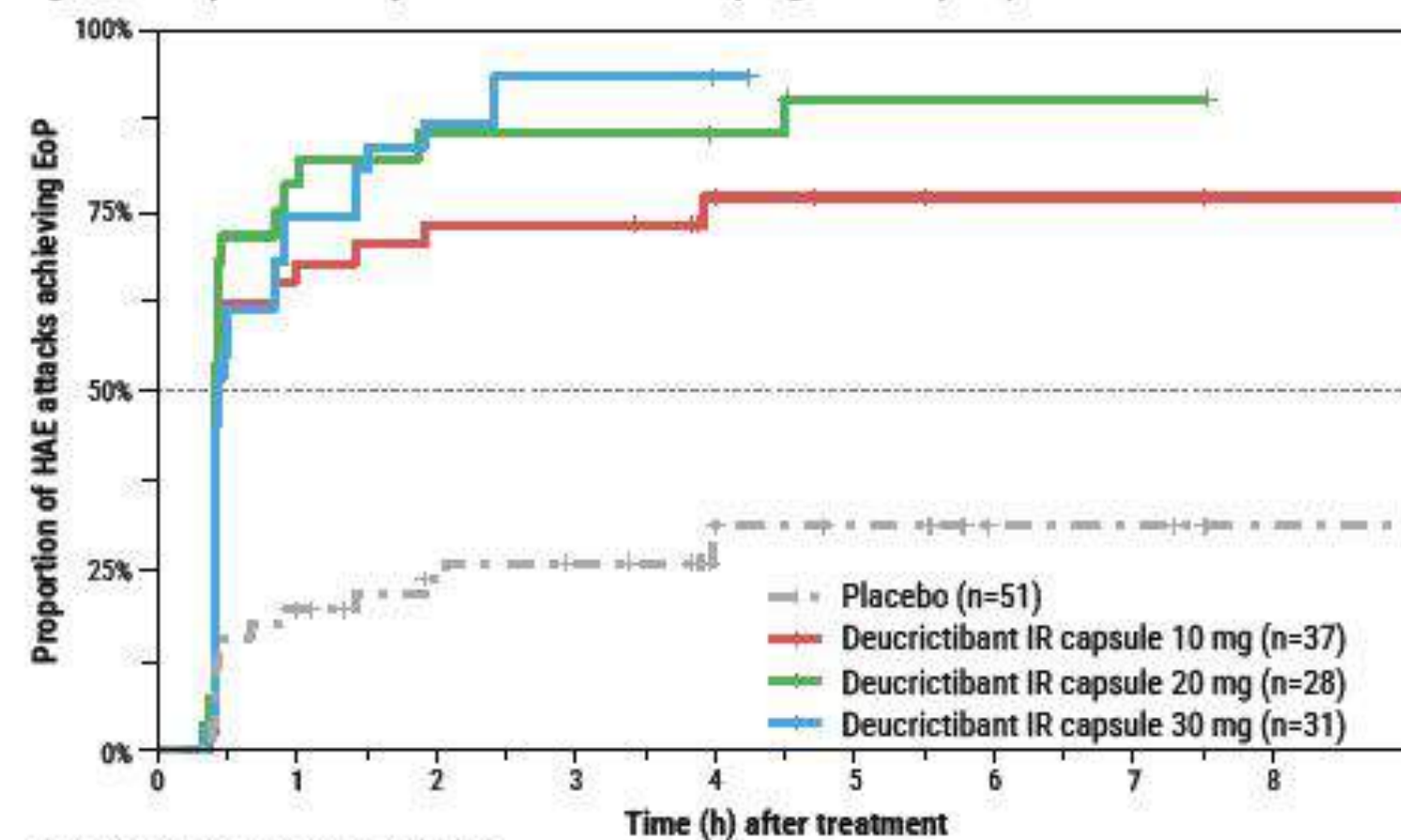
- The analysis included 147 qualifying HAE attacks treated by 62 participants with double-blinded placebo or deucricitibant IR capsule 10, 20, or 30 mg.
- Attacks treated with deucricitibant IR capsule (all dose groups) achieved EoP at a median time of 25–26 min vs 20 h for attacks treated with placebo (Table 1 and Figure 2).

**Table 1. HAE attacks achieving end of progression (EoP) in RAPIDe-1<sup>a</sup>**

	Placebo	Deucricitibant IR capsule 10 mg	Deucricitibant IR capsule 20 mg	Deucricitibant IR capsule 30 mg
Number of participants with treated attacks	51	21	16	20
Number of treated attacks	51	37	28	31
Attacks achieving EoP within 24 h, n (%)	15 (29.4)	29 (78.4)	25 (89.3)	29 (93.5)
Median (95% CI) time to EoP by KM estimate	20.0 h (NE, NE)	25 min (25, 59)	25 min (25, 26)	26 min (25, 50)
<b>Marginal Cox proportional hazard model<sup>b</sup></b>				
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		3.87 (2.15, 6.98)	5.09 (2.98, 8.72)	5.23 (2.93, 9.33)
Nominal P value		<0.0001	<0.0001	<0.0001

CI, confidence interval; EoP, end of progression; h, hours; HAE, hereditary angioedema; IR, immediate-release; KM, Kaplan-Meier; min, minutes; NE, not evaluable.  
<sup>a</sup>EoP was assessed in a post-hoc analysis of RAPIDe-1. <sup>b</sup>Hazard ratio >1 favors treatment vs placebo.

**Figure 2. Kaplan-Meier plot of time to end of progression (EoP) in RAPIDe-1<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>EoP was assessed in a post-hoc analysis of RAPIDe-1.

# Conclusiones RAPIDe-1

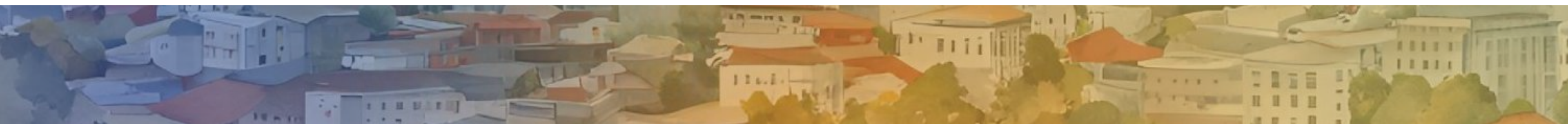
Inicio del alivio de los síntomas

- Evidencia de que el tratamiento con cápsulas de **Deucritibant** de liberación inmediata (IR) redujo el tiempo para llegar al final de la progresión de los síntomas de la crisis y el tiempo hasta el inicio del alivio sintomático

	Placebo	Deucritibant IR capsule 10 mg	Deucritibant IR capsule 20 mg	Deucritibant IR capsule 30 mg
<b>≥30% reduction in VAS-3 score vs pre-treatment</b>				
Number of treated attacks	51	37	28	31
Attacks with ≥30% reduction in VAS-3 within 48 h, n (%)	18 (35.3)	33 (89.2)	25 (89.3)	30 (96.8)
Median (95% CI) time by KM estimate (h)	8.0 (7.6, 46.9)	2.1 (1.5, 2.9)	2.7 (1.9, 3.5)	2.5 (1.9, 3.8)
P value <sup>a</sup>		<0.0001	0.0021	<0.0001

- El final de la progresión se alcanzó a los 25-26 minutos después del tratamiento con cápsulas de Deucritibant de liberación inmediata (IR), frente a las 20 horas con placebo (análisis post-hoc)
- El inicio del alivio sintomático se alcanzó aproximadamente a las 2 horas con cápsulas de deucritibant de liberación inmediata (IR), frente a las 8 horas con placebo, medido con ambas escalas VAS-3 (análisis primario).

*J Allergy Clin Immunol. 2023;151(2):AB134*



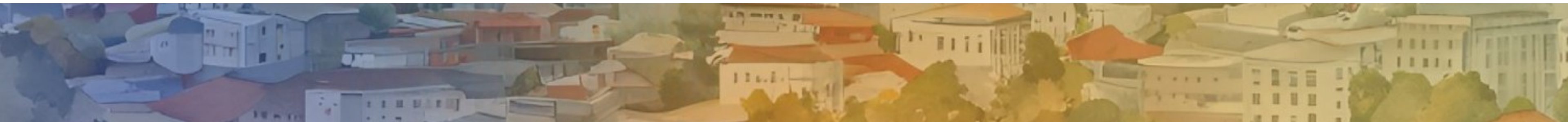
# Tratamiento: Profilaxis a largo plazo (LTP)

- A quien?
  - debe individualizarse y considerarse en todos los pacientes con AEH
    - actividad de la enfermedad
    - calidad de vida del paciente
    - disponibilidad de recursos sanitarios
    - la imposibilidad de lograr un control adecuado mediante una terapia a demanda adecuada
- LTP
  - Debe ser considerada en cada visita
  - Objetivo: lograr un control total de la carga de la enfermedad, intentar minimizar la carga del tratamiento y los efectos secundarios



# Profilaxis largo plazo: Tratamientos actuales 1era línea

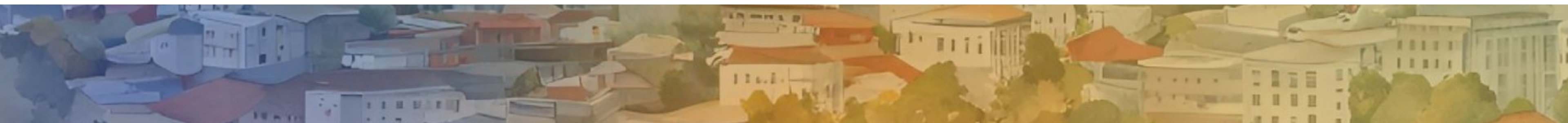
- Inhibidor C1 derivado de plasma
  - Endovenoso: niños y adultos, uso cada 3-4 días
  - Subcutáneo: niños y adultos, uso cada 3-4 días
- Lanadelumab
  - anticuerpo monoclonal completamente humano que inhibe la kalicreína plasmática (pKal)
  - Vía subcutánea
  - Niños (desde los 2 años y adultos)
  - Se usa cada 2 semanas, si paciente está estable podría espaciarse cada 4 semanas
- Berotralstat
  - Inhibidor por vía oral kalicreína plasmática, 1 cápsula al día
  - Efectos a los meses de uso
  - RAM: Gis
  - Interacciones medicamentosas
  - Desde los 12 años



# Profilaxis largo plazo: Tratamientos 2da línea

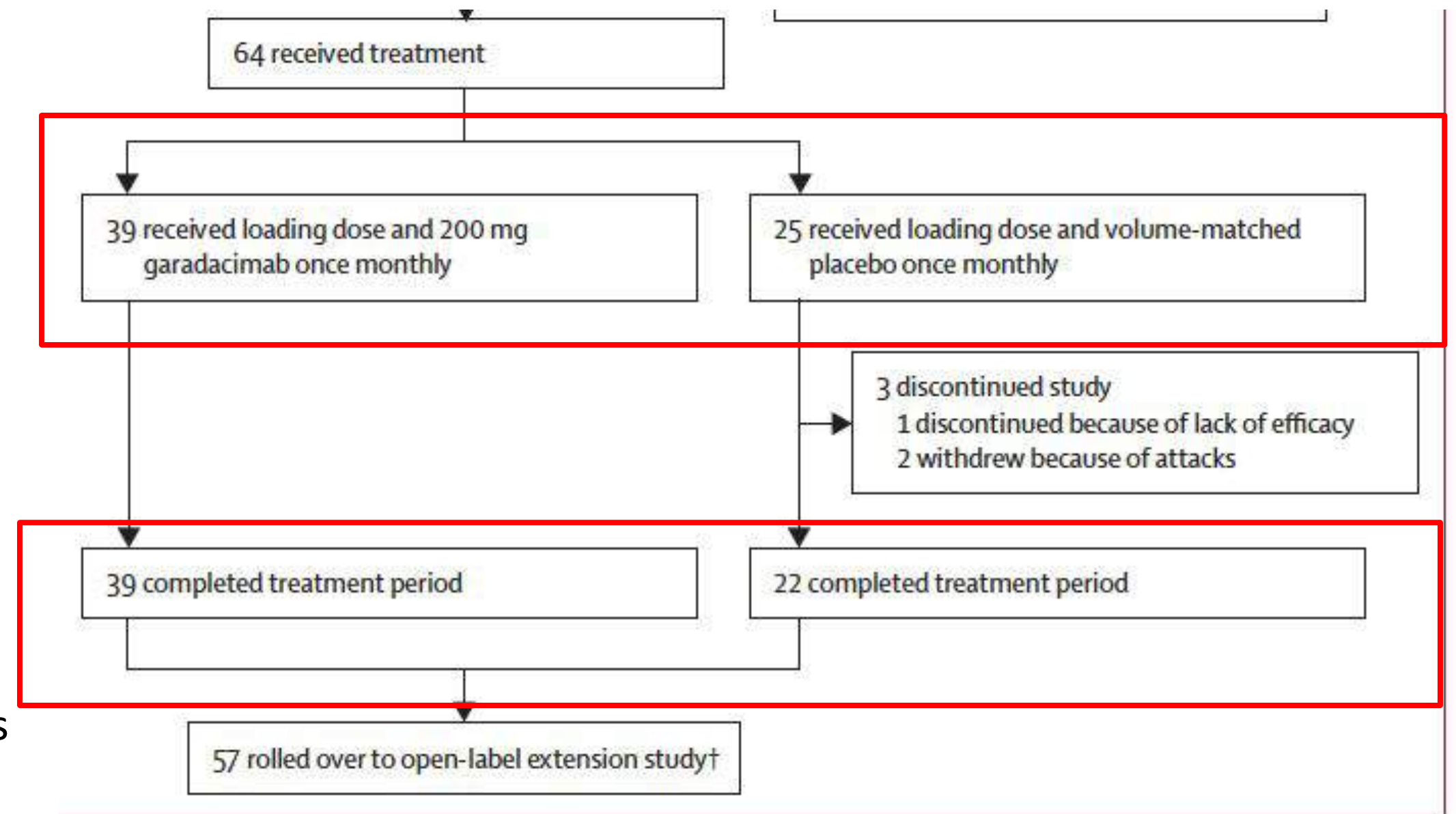
- Andrógenos atenuados
  - Efectivos
  - Administración oral
  - Contra: efectos adversos potenciales, dosis dependientes
    - Virilización en mujeres
    - Trastornos menstruales
    - Cefalea, mialgias, acné
    - Contraindicados embarazada, niños y adolescentes
    - Muchas interacciones medicamentosas
    - Monitoreo frecuente
  
- Antifibrinolíticos
  - No están recomendados por su poca efectividad
  - Se usan en escenarios donde no están disponibles tratamientos de 1era línea y hay contraindicaciones para uso andrógenos atenuados
  - Útil en LTP AEH con C1Inh normal

*Maurer et al. World Allergy Organization Journal (2022) 15:100627  
Allergy Asthma Proc 2022; 43: 413-8.*



# Garadacimab: Ac Monoclonal

- mAb IgG4 totalmente humano
- Inhibe Factor XIIIa
  - ↓ BK en plasma
- Efectivo LTP, sin riesgos de sangrado
- Estudio VANGUARD, fase 3
  - Multicéntrico
  - DCPCR: Garadacimab 200mg via sc mensual v/s placebo por 6 meses
  - AEH con def. C1 inh tipo 1 y 2
  - End point 1ario: reducción mensual número crisis



Craig, Timothy J et al.

*The Lancet* 2023, Volume 401, Issue 10382, 1079 - 1090

	Garadacimab 200 mg group (n=39)	Placebo group (n=25)
Total number of hereditary angioedema attacks (day 1 to day 182)	63	264
Primary endpoint (day 1 to day 182)		
Mean (95% CI) number of hereditary angioedema attacks per month	0.27 (0.05 to 0.49)	2.01 (1.44 to 2.57)
p value vs placebo (two-sided Wilcoxon test, hierarchical testing H01)*	<0.0001	..
Median (IQR) number of hereditary angioedema attacks per month	0 (0.0 to 0.31)	1.35 (1.00 to 3.20)
Least squares mean (95% CI) number of hereditary angioedema attacks per month†	0.22 (0.11 to 0.47)	2.07 (1.49 to 2.87)
Percentage difference vs placebo (95% CI)	-89% (-95 to -76)	..

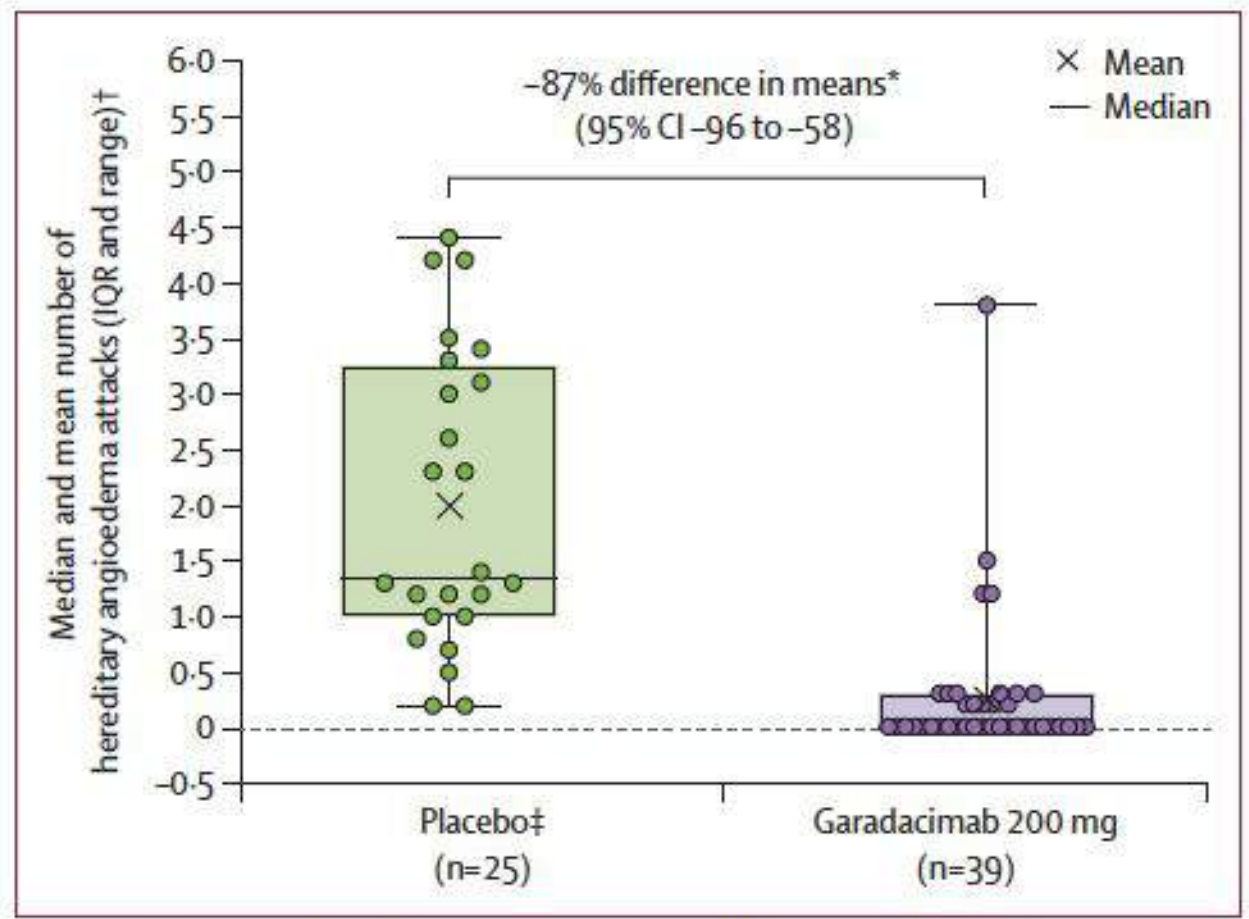
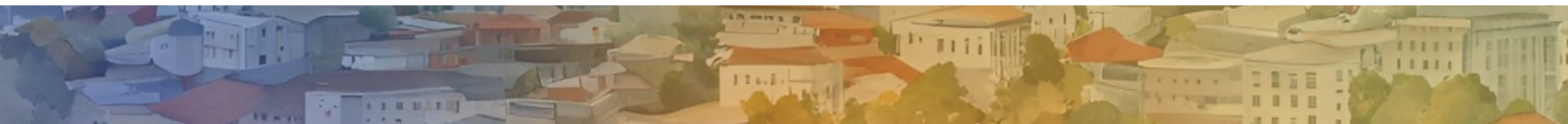


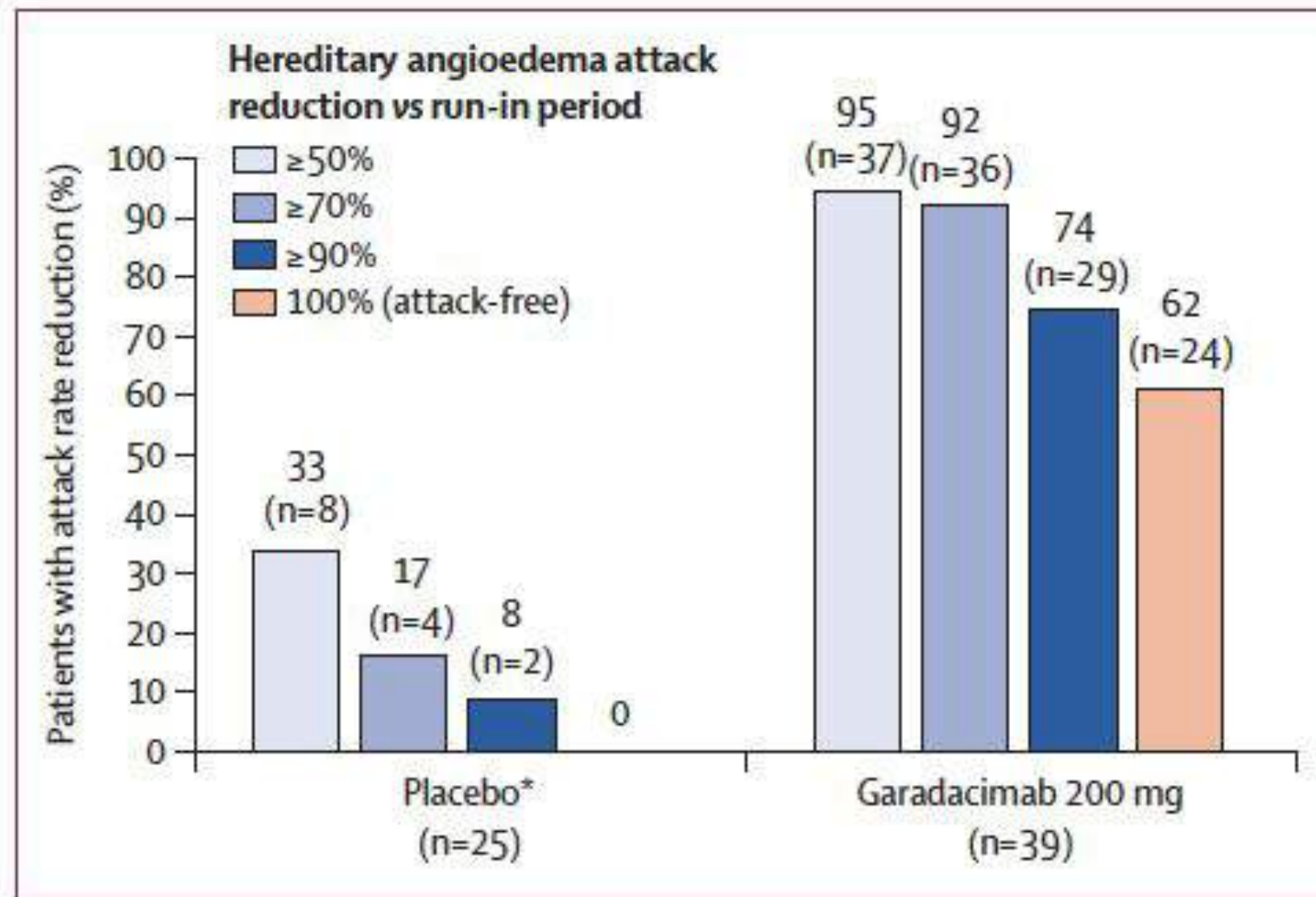
Figure 2: Mean and median number of monthly attacks during the 6-month treatment period

Craig, Timothy J et al.  
The Lancet 2023, Volume 401, Issue 10382, 1079 - 1090



# Garadacimab

% reducción ataques al mes



**Figure 3:** Percentage reduction in the hereditary angioedema attack rate per month compared with the run-in period

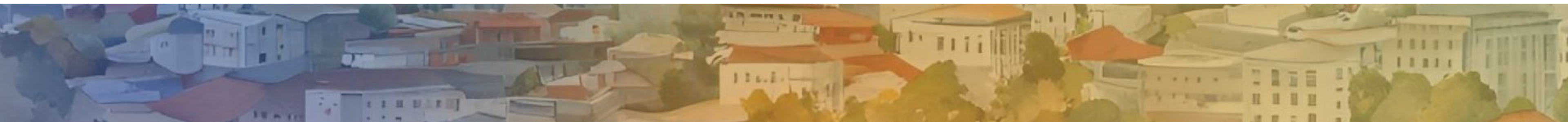
## Efectos adversos

	Garadacimab 200 mg 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		
Severe hypersensitivity or anaphylaxis	0	0
Thromboembolic events	0	0
Bleeding events	0	0
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

# Garadacimab

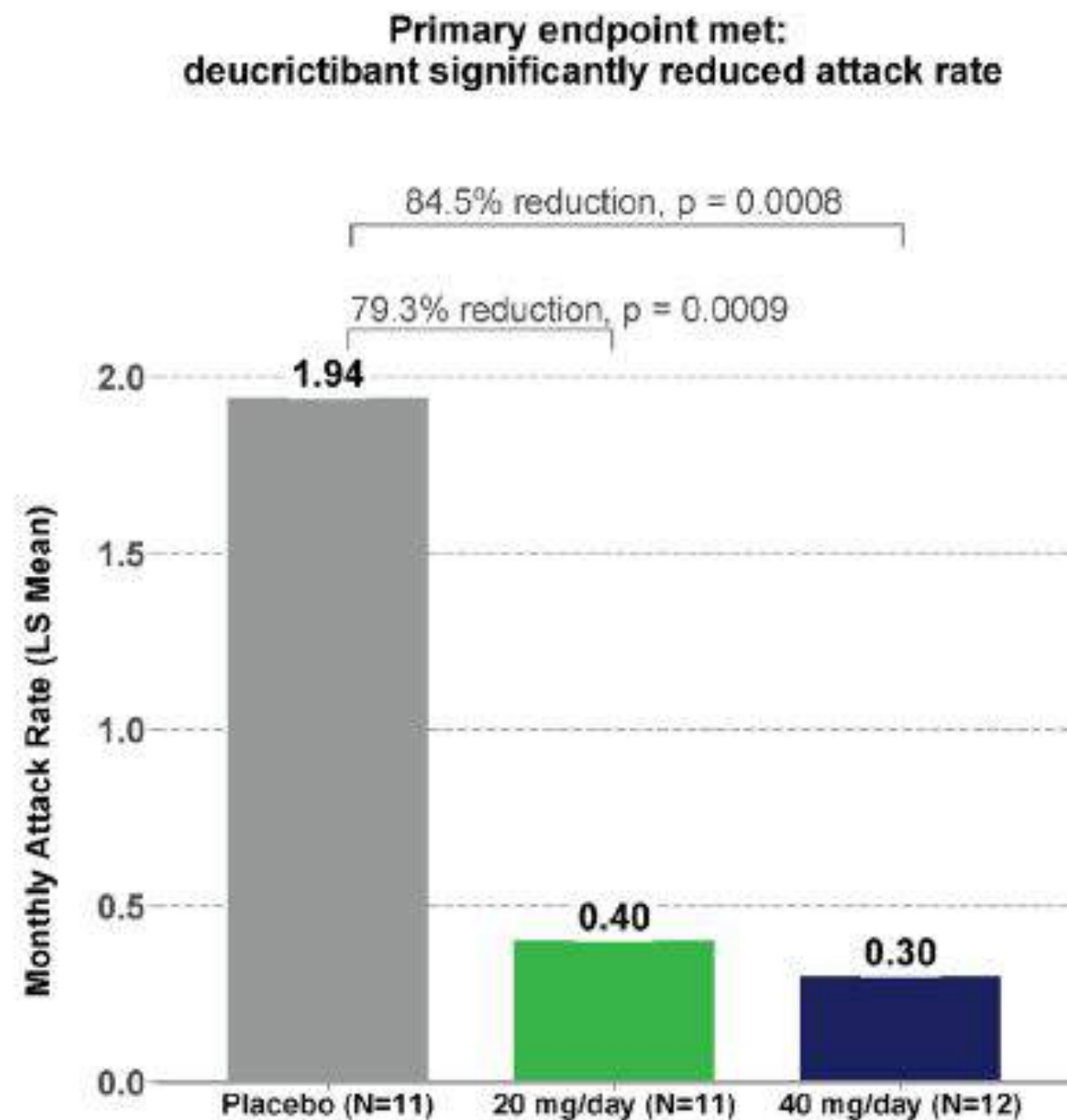
- Considerando estos datos, Garadacimab ofrecería protección contra los ataques de AEH desde la 1era dosis y esta continuaría durante todo el tratamiento
- Seguridad y eficacia a largo plazo se están investigando en el estudio de extensión abierto
- Este ensayo de fase 3 demostró la eficacia de Garadacimab subcutáneo mensual profiláctico para reducir los ataques de AEH en comparación con placebo, con un perfil de seguridad favorable
- Estos resultados respaldan el uso de Garadacimab como posible terapia profiláctica para el tratamiento del AEH en adolescentes y adultos

*The Lancet, Volume 401, Issue 10382, 1079 - 1090*

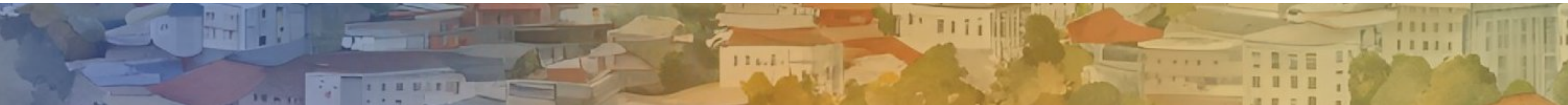


# Deucrictibant: molécula pequeña

- Estudio CHAPTER-1: Deucrictibant para LTP
- 40 mg/día de Deucritibant administrado por vía oral (cápsula liberación prolongada) redujeron significativamente la tasa media de ataques mensuales en un 84,5 % ( $p = 0,0008$ ) en comparación con placebo
- 92,3 % de reducción en la aparición de ataques moderados y graves
- 92,6 % menos de ataques tratados con medicación a demanda
- Deucritibant bien tolerado

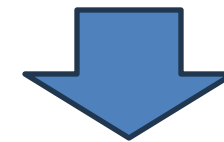


[https://ir.pharvaris.com/news-releases/news-release-details/pharvaris-announces-positive-top-line-phase-2-data-chapter-1.](https://ir.pharvaris.com/news-releases/news-release-details/pharvaris-announces-positive-top-line-phase-2-data-chapter-1)

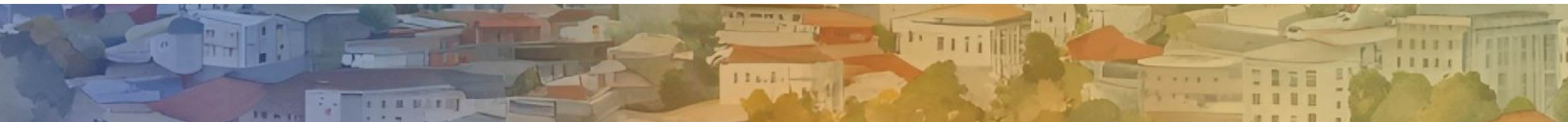


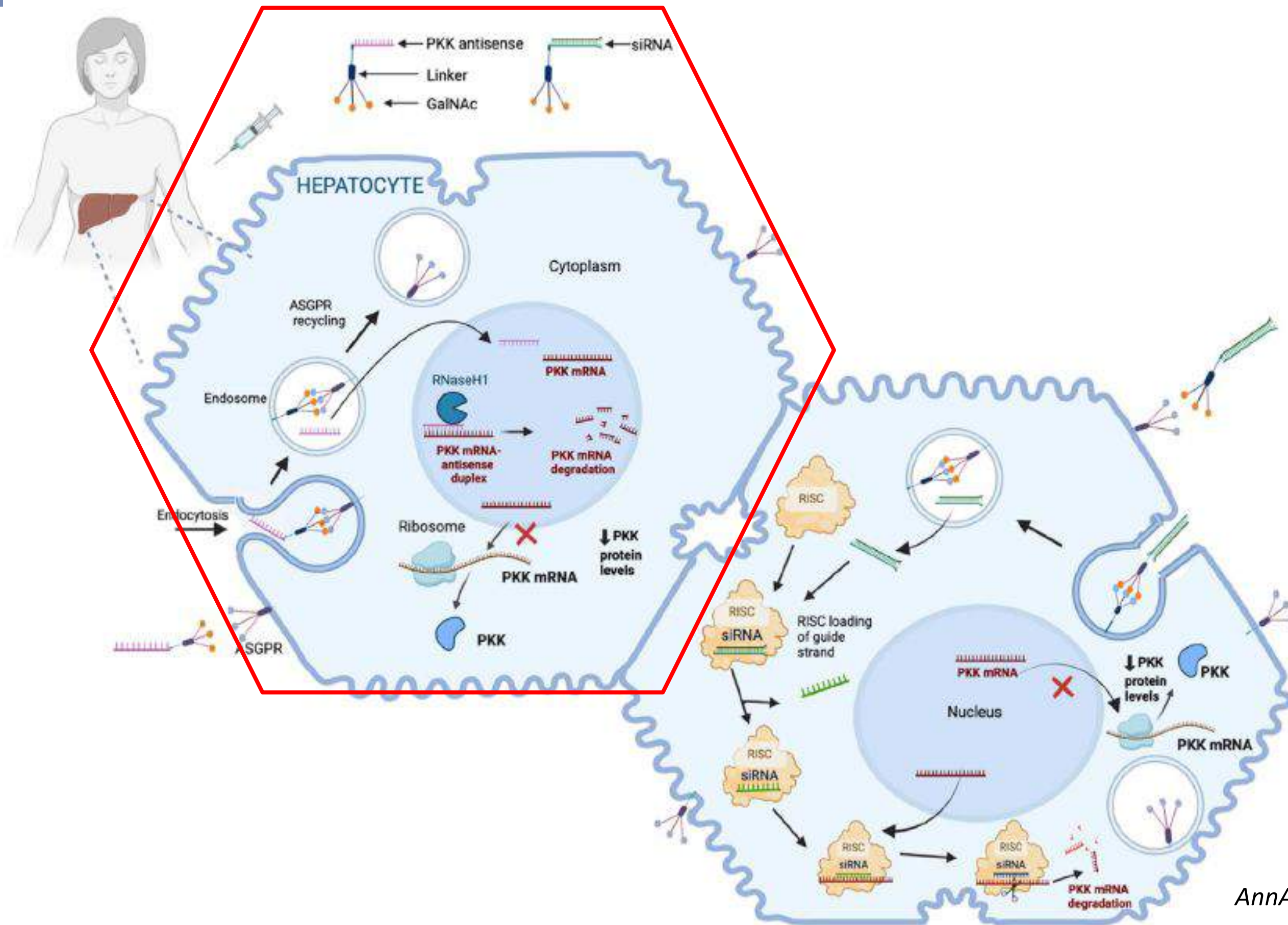
# Terapias basadas en RNA

- Modulan expresión génica y la producción de proteínas
  - proporcionando instrucciones para sintetizar proteínas funcionales
  - o interfiriendo con la producción de proteínas no deseadas al actuar sobre las moléculas de ARNm existentes
- No alteran el ADN, actúan a nivel transcripcional o traduccional
  - enfermedades genéticas, infecciosas y cáncer
- **ARN de interferencia (ARNi)**: aprovecha un proceso natural de interferencia ARN. Estos ARN se unen a los ARNm que contienen la información para producir proteínas defectuosas, bloqueando su traducción
- **Oligonucleótidos antisentido (ASO)**: ARN sintético diseñado para ser complementarias a un ARNm específico. Estos mini segmentos se unen al ARNm para impedir la producción de proteínas mutadas o defectuosas
- N-acetylgalactosamina (Gal-NAc): ligando afinidad por asialoglicoproteína receptor específico presente en hepatocitos



Conjugados GalNac-ASO y GalNac-siRNA





# Donidalorsen

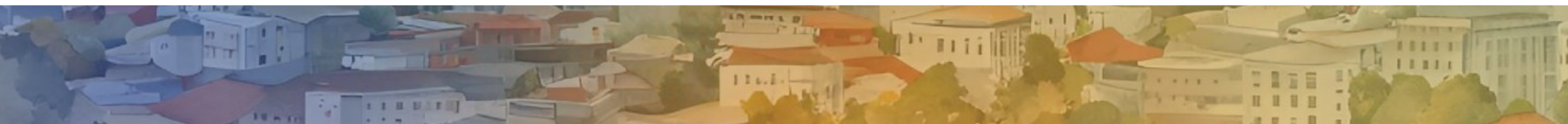
- Conjugados GalNAc-ASO que se unen a ARNm de Prekalikreína y reduce su expresión por degradación
- Uso por vía subcutánea
- Cada 4 semanas
- Estudios en mayores 18 años
- Estudio Fase 1
  - DCPCR
  - 20 pacientes
    - 14 Donidalorsen 80mg via sc cada 4 sem
    - 6 placebo
    - 17 semanas

**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\***

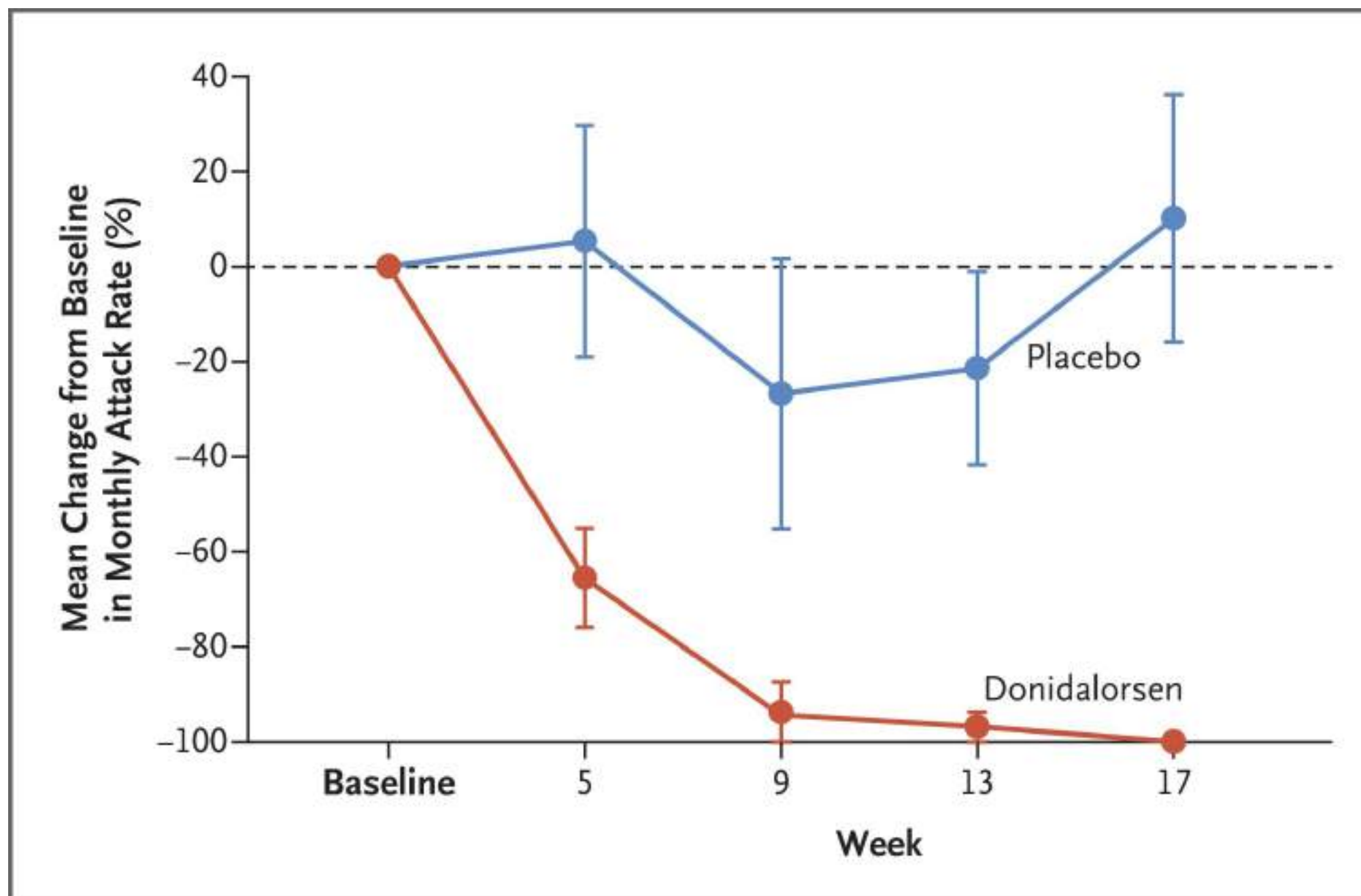
Characteristic	Donidalorsen (N=14)	Placebo (N=6)
Age—yr	37.8±14.4	40.0±13.8
Female sex—no. (%)	9 (64)	4 (67)
Race—no. (%)†		
White	14 (100)	5 (83)
Black	0	1 (17)
Body-mass index	29.6±7.5	26.2±3.4
Type I hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency—no. (%)	13 (93)	5 (83)
Age at onset of angioedema symptoms—yr	10.6±5.6	16.5±2.9
No. of hereditary angioedema attacks in previous 12 mo	23.1±16.2	25.3±22.9
Type of hereditary angioedema attacks—no. (%)		
Peripheral	13 (93)	6 (100)
Abdominal	14 (100)	6 (100)
Laryngeal	7 (50)	5 (83)

\* Plus-minus values are means ±SD. The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.  
† Race was reported by the patient.

*N Engl J Med Vol 386(11):1026-1033, 2022*



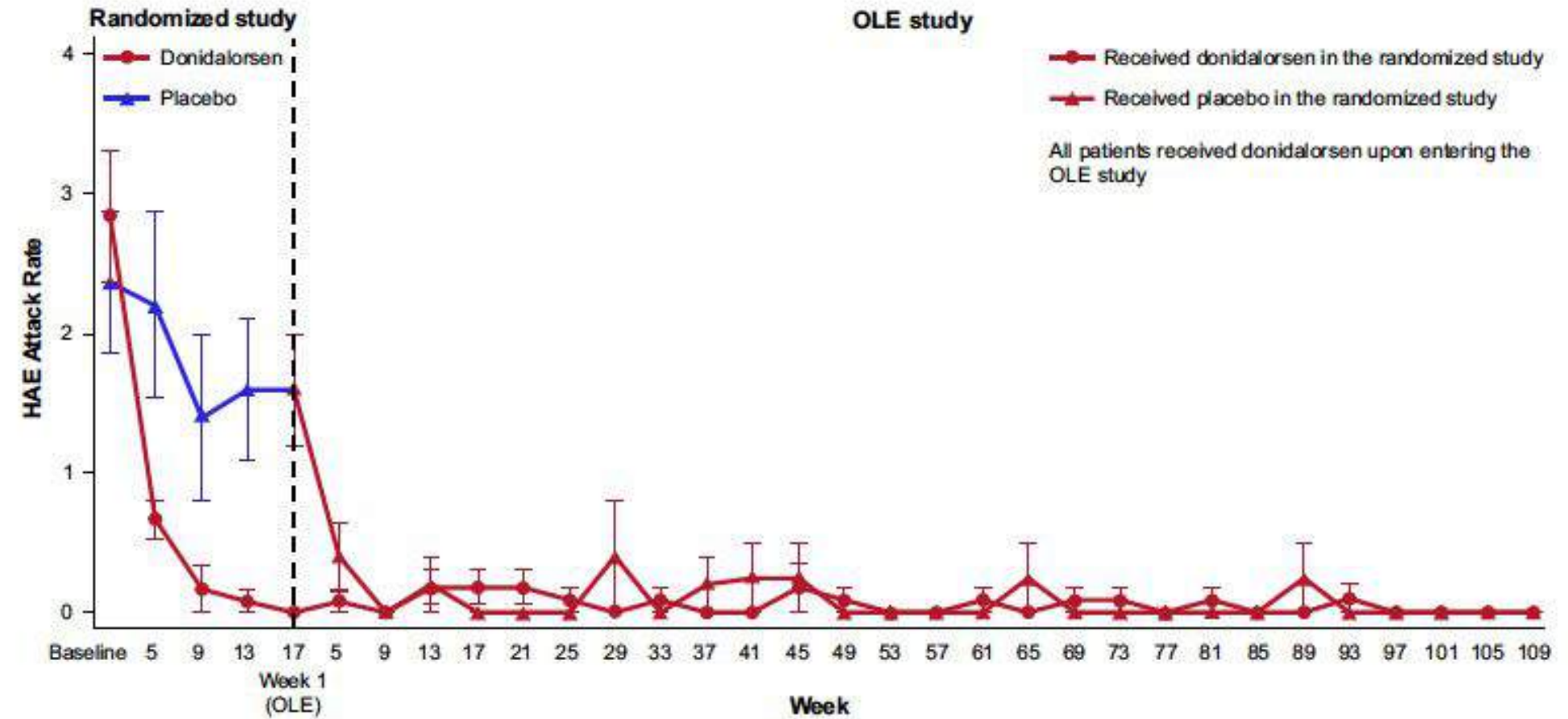
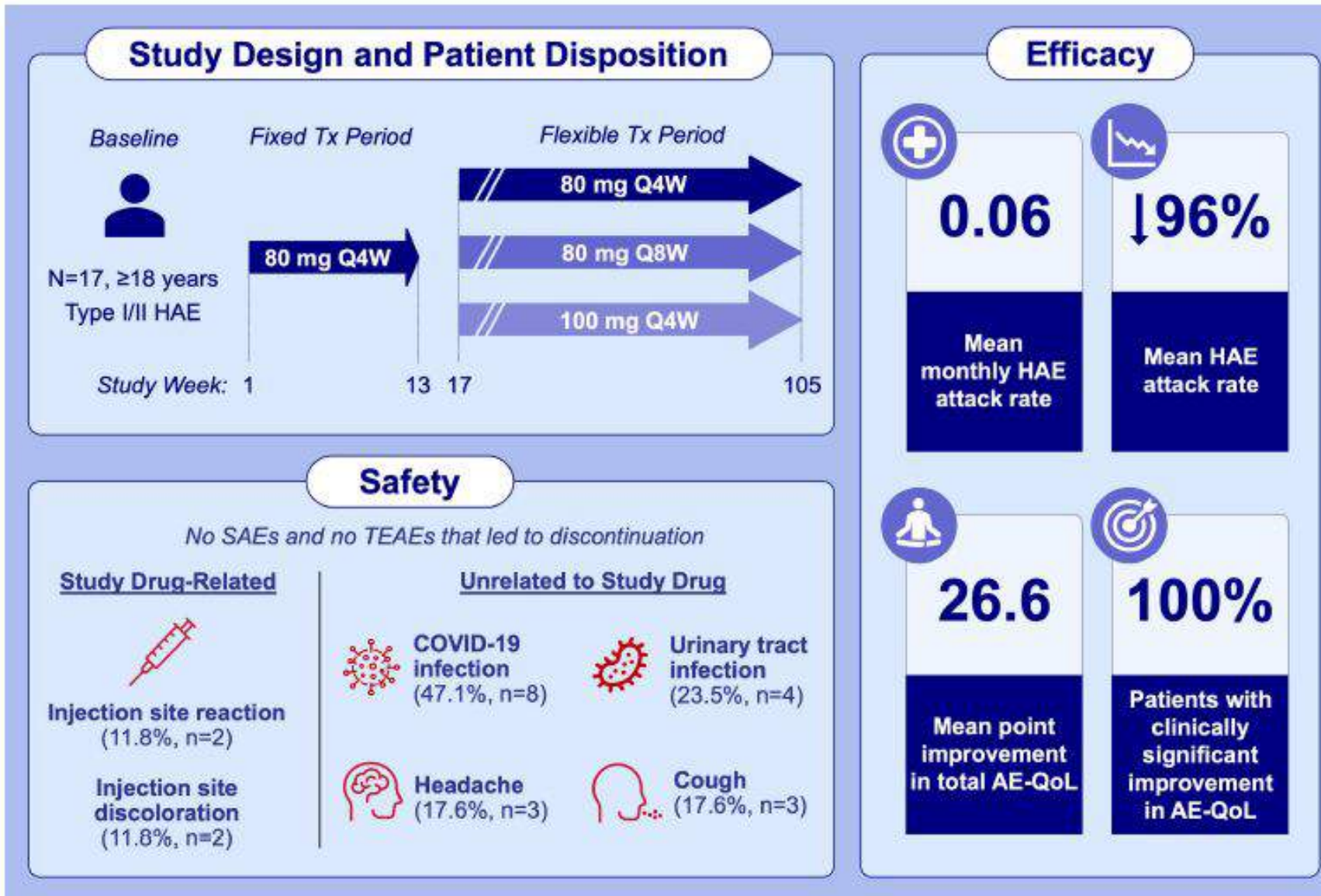
## Cambio porcentual en la tasa mensual de ataques de AEH



Conclusión: Entre los pacientes con AEH, el tratamiento con Donidalorsen resultó en una tasa significativamente menor de ataques de angioedema que el placebo

*N Engl J Med Vol 386(11):1026-1033, 2022*

# Donidalorsen: Estudio OLE extendido, 17 pacientes

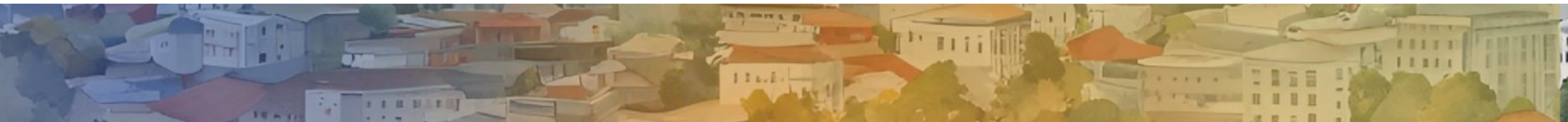


Allergy. 2024;79:724–734

# Donidalorsen

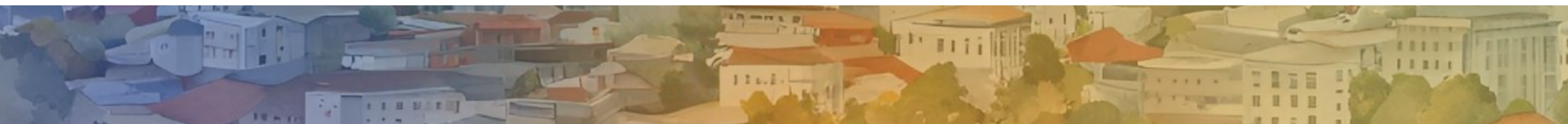
- Estudio de fase 3, DCPCR para el tratamiento profiláctico **OASIS-HAE**
- Objetivo principal: reducción n° ataques
- Donidalorsen cumplió el criterio de valoración principal con una reducción estadísticamente significativa en la tasa de ataques de AEH en pacientes tratados cada 4 semanas o pacientes tratados cada 8 semanas
- No se observaron eventos adversos graves en los sujetos tratados con Donidalorsen
- Se está llevando a cabo un estudio abierto de fase 3 para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo

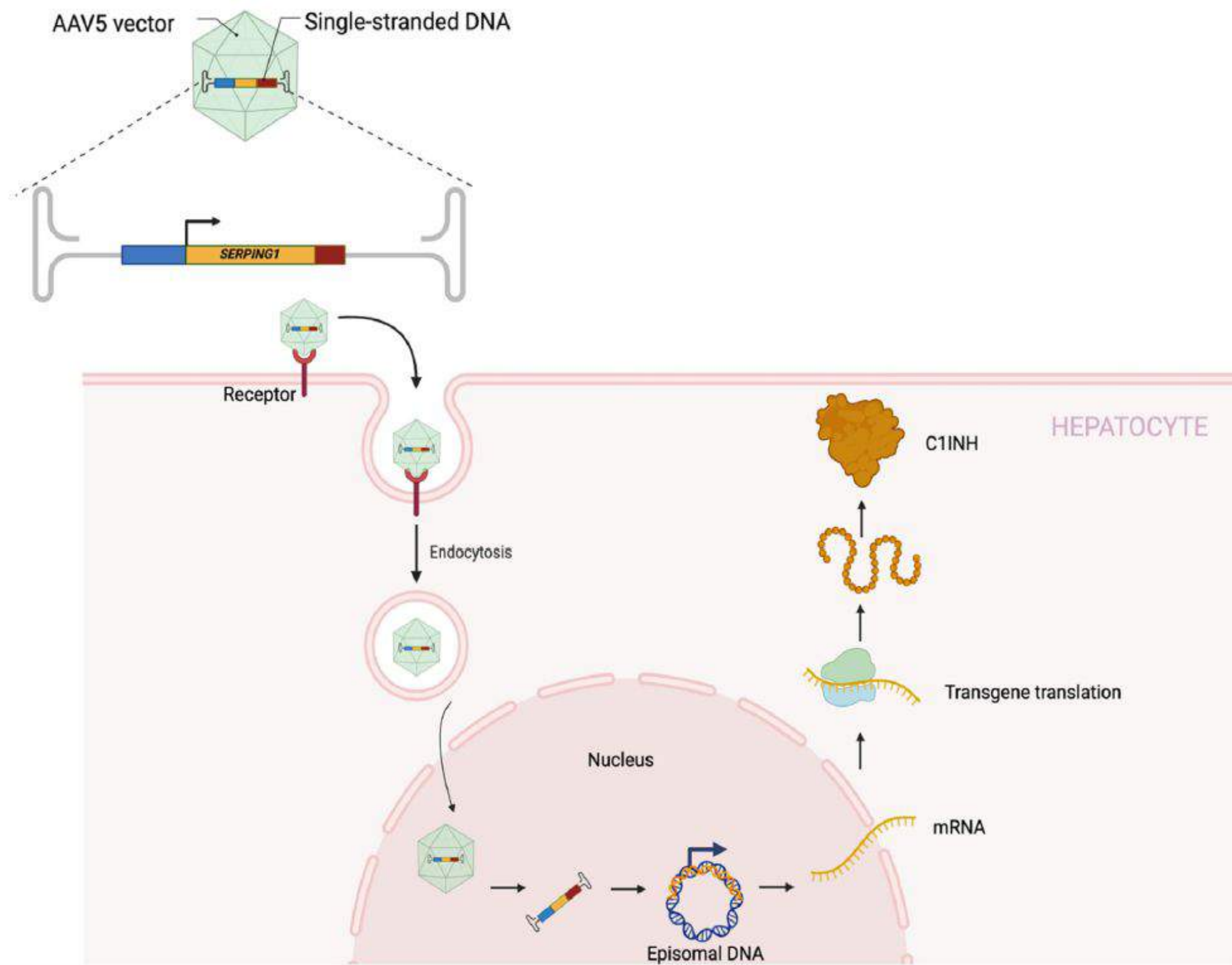
*J Allergy Clin Immunol Pract. 2025 Sep;13(9):2381-2389.e3.*



# Terapia Génica

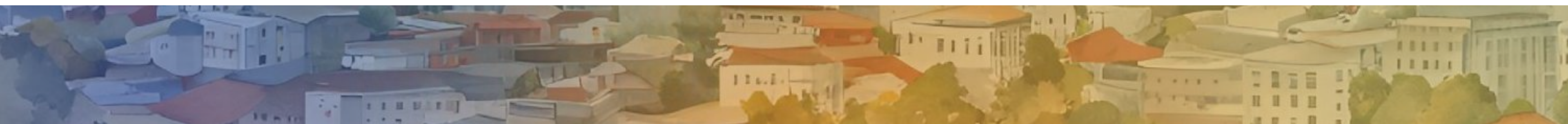
- Enfoque innovador para prevenir, tratar y potencialmente curar enfermedades mediante la transferencia de material genético modificado a células humanas
- AEH
  - Terapia ex vivo
  - El método consiste en aislar células madre hematopoyéticas del paciente, seguido de una transducción viral para introducir copias funcionales de un gen defectuoso
  - Las células transducidas se administran luego al paciente, desde una infusión intravenosa (similar trasplante de CMH)





**BMN-331**  
**OTL-105**

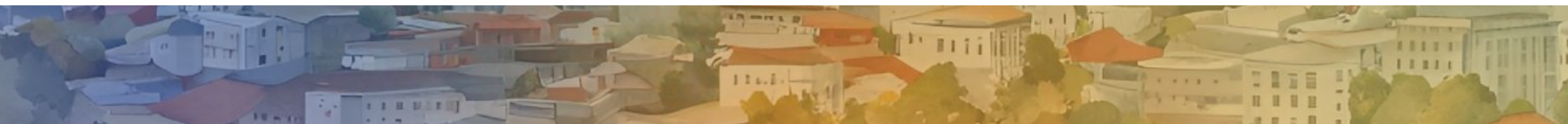
*Ann Allergy Asthma Immunol*133(2024)380–390

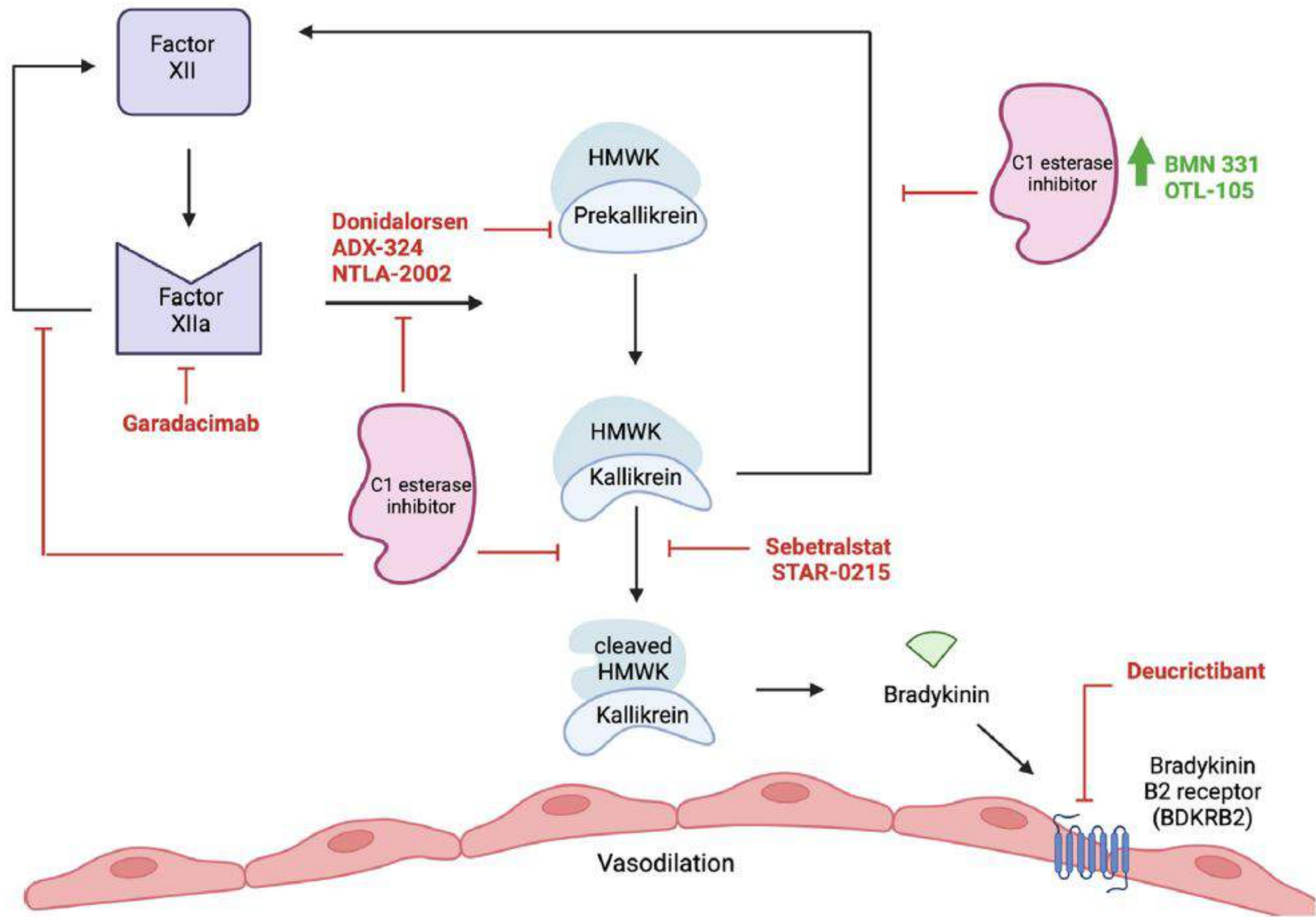


**Table 1**  
Hereditary Angioedema Therapeutics in Development

Drug (class)	Target	Dose frequency	Route	Indications	Current Study Phase	ClinicalTrials.gov identifier
<b>Small molecule inhibitors</b>						
Sebetralstat	Kallikrein	On-demand	Oral	Acute treatment	3 (completed)	NCT05259917
Deucrictibant	B2 bradykinin receptor	On-demand; once to twice daily	Oral	Acute treatment (PHVS416); Prophylaxis (PHVS719)	2 (completed) 2 (completed)	NCT05047185 NCT05396105
<b>Monoclonal antibodies</b>						
Garadacimab	Factor XIIa	Q 4 weeks	Subcutaneous	Prophylaxis	3 (completed)	NCT05819775
STAR-0215	Kallikrein	Single/multiple dose regimen	Subcutaneous	Prophylaxis	1b/2 (ongoing)	NCT05695248 NCT06007677
<b>RNA-based therapeutics</b>						
Donidalorsen (ASO)	Prekallikrein	Q 4 weeks	Subcutaneous	Prophylaxis	3 (completed)	NCT05139810 NCT05392114
ADX-324 (siRNA)	Prekallikrein	Dose frequency TBD	Subcutaneous	Prophylaxis	1 (ongoing)	NCT05691361
<b>Gene therapies and gene editing</b>						
BMN 331 (AAV5 gene therapy)	C1INH	Single administration	Intravenous	Gene therapy	1/2 (ongoing)	NCT05121376
OTL-105 (autologous HSC gene therapy)	C1INH	Single administration	Intravenous	Gene therapy	Predinical	—
NTLA-2002 (CRISPR/Cas9 gene editing)	Prekallikrein	Single administration	Intravenous	Gene therapy	2 (ongoing)	NCT05120830

Abbreviations: ASO, antisense oligonucleotides; AAV5, adeno-associated virus 5; C1INH, C1 inhibitor; CRISPR/Cas9, clustered regularly interspaced palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9; HSC, hematopoietic stem cell; siRNA, small interfering RNA.

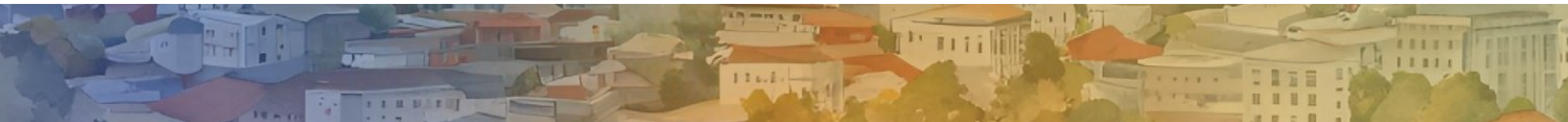




*Ann Allergy Asthma Immunol*  
133(2024)380–390

# Conclusiones

- En las últimas décadas, los avances médicos han mejorado la comprensión biológica del AEH y acelerado el desarrollo de fármacos para terapias profilácticas y a demanda más eficaces.
- Estrategias actuales para el manejo del AEH incluyen tratamientos profilácticos y a demanda que reemplazan el inhibidor de la C1-esterasa, reducen la actividad de la kalicreína o bloquean la unión de la bradikinina al receptor B2 de bradikinina.
- La investigación clínica se ha centrado en terapias que puedan ofrecer mayor eficacia, tolerabilidad y menor carga terapéutica para los pacientes con AEH.
- Nuevos fármacos en desarrollo: **de inhibidores de moléculas pequeñas, anticuerpos monoclonales, terapias dirigidas al ARN, terapias genéticas** en estudios preclínicos y ensayos clínicos en humanos para ampliar aún más las opciones terapéuticas en el AEH.





Muchas gracias por su atención!