

orladeyo[®]
(berotralstat) capsules 150 mg

SIMPOSIO PINT PHARMA

**Redefiniendo el estándar en AEH:
innovación oral, impacto real**

**XXXI CONGRESO
INTERNACIONAL
SCAI 2025**

SOCIEDAD CHILENA DE ALERGIA E INMUNOLOGIA

PUERTO VARAS / HOTEL ENJOY - 1 A 4 DE OCTUBRE



"Redefiniendo el estándar en AEH: innovación oral, impacto real"



Dr. Daniel Vazquez

Esp.jerarquizado en alergia e inmunología
Past President de la AAAeIC
Miembro del comité científico de AEH de la AAAeIC
Miembro del comité científico de AEH de la SLAAI
Chair of the WAO Skin Allergy - HAE

Speaker disclosures

He recibido honorarios en concepto de presentaciones educativas y apoyo a la investigación por parte de **Sanofi, Eurofarma, Novartis, GSK, Phoenix, Stallergenes , Shire, CSL Behring, Casasco, Elea.**
Miembro del Advisory Board de Laboratorio Takeda. Pint Pharma.

Las imágenes de los pacientes cuentan con su consentimiento para su divulgación en el ámbito científico o están disponibles en internet o en la bibliografía citada

Las imágenes descriptivas de cuadros clínicos están disponibles en internet y/o en la bibliografía citada.

Objetivos de la conferencia



Comprender las recomendaciones WAO/EAACI de “objetivos” de tratamiento en AEH y cómo se traducen en la práctica clínica.



Comprender cómo un enfoque de "tratamiento personalizado" para el manejo del AEH puede contribuir a optimizar los resultados en el paciente.



Presentación de un caso clínico y experiencias del tratamiento con Orladeyo en la vida real en Argentina

El AEH es una EPOF que se caracteriza por episodios recurrentes e impredecibles de hinchazón

Los ataques ocurren con mayor frecuencia en la cara, las extremidades, los genitales, el tracto intestinal, y pueden poner en peligro la vida ^{1,2}

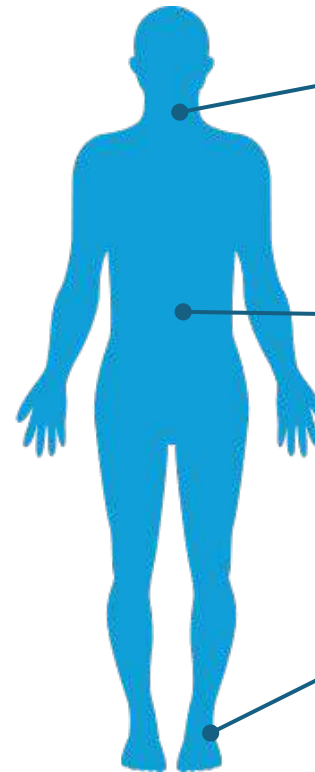


AEH es una **enfermedad genética** que se asocia principalmente a la deficiencia de C1-INH.



El 75% de los casos de AEH son **hereditarios**.
Afecta **aproximadamente** a **1 de cada 50.000 a 100.000 personas**²

No se han identificado diferencias en la prevalencia según **el sexo o la etnia**^{1,2}



Laringe

Puede provocar cambios en la voz, dificultad para respirar y en casos graves, muerte por asfixia.

Abdomen

Puede provocar dolor intenso, vómitos, diarrea y calambres abdominales.

Extremidades

La hinchazón de las extremidades (manos, brazos, piernas, pies y muslos) puede ser funcionalmente incapacitante.

C1-INH, C1 esterase inhibitor; HAE, hereditary angioedema.

1. Bernstein JA. *Am J Manag Care*. 2018;24:S292-8; 2. Longhurst H and Cicardi M. *Lancet*. 2012;379:474-81.

AEH en pediatría



El defecto genético está presente al nacer



El edema subcutáneo es el síntoma más común y el más temprano



Los síntomas son infrecuentes durante la edad neonatal.
La edad media de inicio de los síntomas es de aproximadamente 12 años.

En las mujeres el 50% son sintomáticas a la edad de 12 años de edad y a los 23 años, el 90% son sintomáticas

En los varones, el 50% son sintomáticos a la edad de 13 años y el 90% a la edad de 25



AEH en pediatría



Los ataques pueden ser **desfigurantes, dolorosos y potencialmente mortales** si se produce inflamación laríngea



Los síntomas abdominales suelen ser frecuentes y no reconocidos.
El eritema marginado como signo prodrómico es más frecuente en la población pediátrica. (42% a 58% de los casos)
 El inicio temprano de los síntomas se asocia con mayor gravedad y un mayor impacto en la calidad de vida.



Bernatoniene J, Bourgoïn-Heck M, Cancian M, Yang W, Hagin D, Pagnier A, Stobiecki M, Kinaciyán T, Phillips-Angles E, Gayet S, Bara NA, Hunter J, Mateescu E, DeSpirito M, Johnston D, Long D, Iocca H, Petroni D, Aygören-Pürsün E. Oral berotralstat for hereditary angioedema prophylaxis in patients aged 2 to <12 years: APeX-P interim results. Ann Allergy Asthma Immunol. 2025 Jul 25:S1081-1206(25)00352-7. doi: 10.1016/j.anai.2025.07.012. Epub ahead of print. PMID: 40716738.

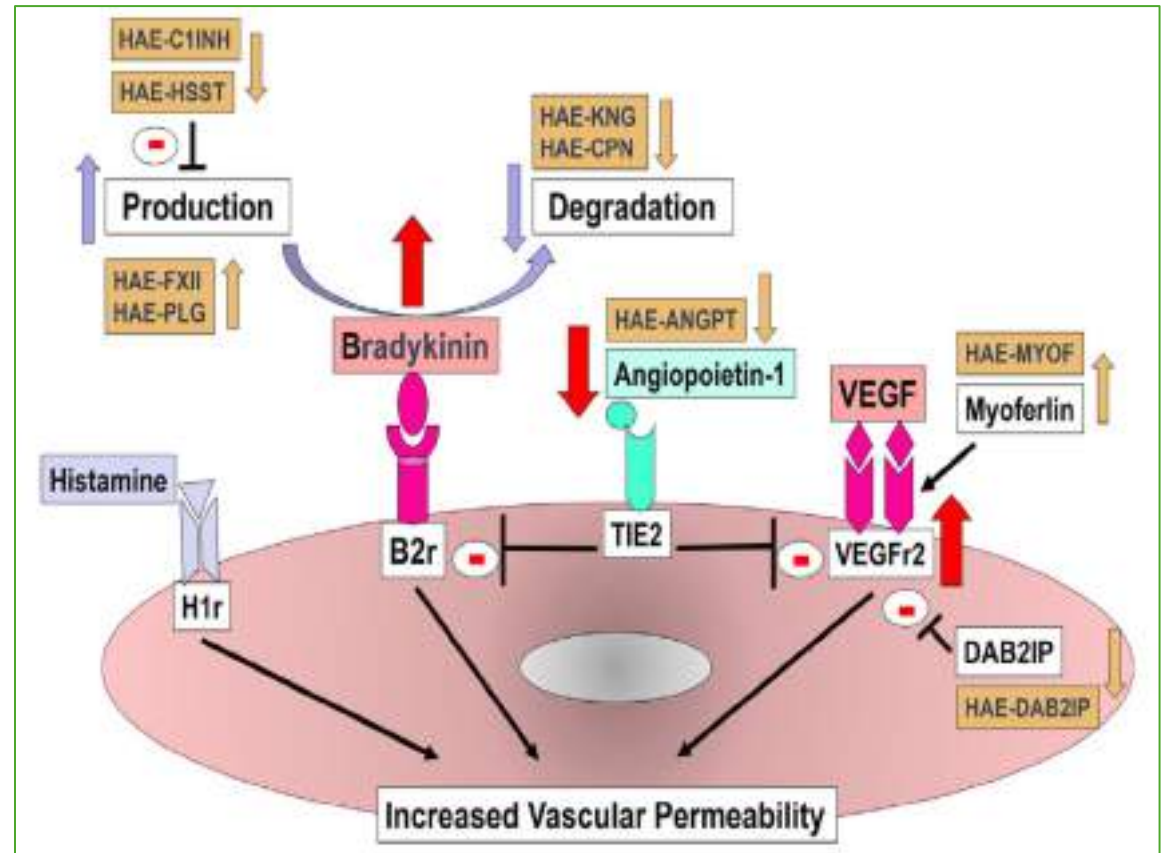
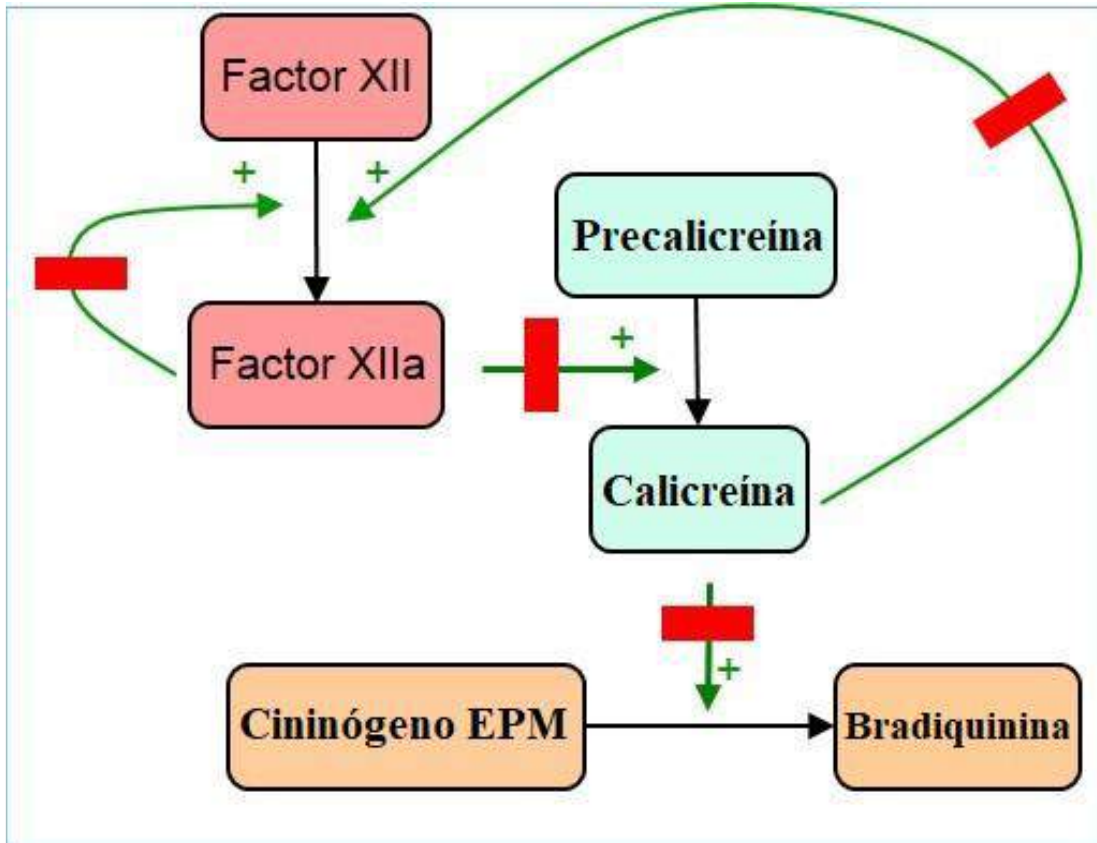
CLASIFICACIÓN DE AEH

	Genética	Nomenclatura	Mediador
AEH con déficit de C1 Inhibidor	SERPING1 (cromosoma 11)	HAE-1	Bradiquinina (receptor BR2)
	SERPING1 (cromosoma 11)	HAE-2	Bradiquinina (receptor BR2)
	Factor XII (cromosoma 5)	HAE-FXII	Bradiquinina (receptor Br2)
	Plasminógeno (cromosoma 6)	HAE-PLG	Bradiquinina (receptor BR2)
	Angiopoyetina-1 (cromosoma 8)	HAE-ANGTP1	VEGF-Bradiquinina (receptor TIE-2)
AEH con C1 Inhibidor normal	HMWK (cromosoma 3)	HAE-HK	Bradiquinina (receptor BR2)
	Myoferlin (cromosoma 10)	HAE-MYOF	VEGF (receptor VEGFR2)
	HS3ST6 (cromosoma 16)	HAE-HSST	Bradiquinina (receptor BR2)
	CPN (cromosoma 10)	HAE-CPN	Bradiquinina (receptor BR2)
	DAB2IP (cromosoma 9)	HAE-DAB2IP	VEGF (receptor VEGFR2)

Longhurst, H Bork K, British Journal of Hospital Medicine, July 2019, Vol 80, N° 7Maas C (2019) Front. Immunol. 10:2046. doi: 10.3389/fimmu.2019.02046 J Allergy Immunol 2018;141:884Bork et al: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.011> Vincent D et al. J Allergy Clin Immunol Global. 2024;3(2):100223.

D'Apolito M, Santacroce R, Vazquez DO, et al. DAB2IP associates with hereditary angioedema: insights into the role of VEGF signaling in HAE pathophysiology. J Allergy Clin Immunol. 2024;S0091-6749(24):558. X.

Fisiopatología del angioedema recurrente con sus endotipos y mediadores.



Vía de producción de bradiquinina. EPM = elevado peso molecular. Los puntos de acción de la proteína C1INH se muestran con líneas rojas. Tariq El-Shanawany, Hospital Universitario de Gales, Reino Unido Traducción: Isabel Cortegano, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España Revisión: Jesús Gil, Instituto de Biología Molecular, Mainz, Alemania

D'Apolito M, Santacroce R, Vazquez DO, et al. DAB2IP associates with hereditary angioedema: insights into the role of VEGF signaling in HAE pathophysiology. J Allergy Clin Immunol. 2024;S0091-6749(24):558. X.

Giavina-Bianchi PMID: 38818086; PMCID: PMC11137532.P, Vivolo Aun M, Giavina-Bianchi M, Ribeiro AJ, Camara Agondi R, Motta AA, Kalil J. Hereditary angioedema classification: Expanding knowledge by genotyping and endotyping. World Allergy Organ J. 2024 May 23;17(5):100906. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100906.

□ Con Deficit de C1IHN

CLÍNICOS

- – Angioedema no inflamatorio autolimitado sin urticaria, recurrente, duración mayor a 12 hs
- – Dolor abdominal autolimitado sin causa orgánica clara, recurrente, duración mayor de 6 hs.
- – Edema laríngeo recurrente.

LABORATORIO

- – C1INH <50% en 2 tomas separadas por 1 mes
- – C1INH funcional <50% en 2 tomas separadas por 1 mes
- – Mutación en gen de C1INH

□ Con C1INHIB NORMAL

- -Mutación para genes candidatos.

Marcus Maurer, Markus Magerl, Stephen Betschel, Konrad Bork, Tom Bowen, Henrik Balle Boysen, Henriette Farkas, Anete Grumach, Michihiro Hide, Constance Katelaris, Richard Lockey, Hilary Longhurst, William Lumry, Inmaculada Martinez-Saguer, Dumitru Moldovan, Alexander Nast, Ruby Pawankar, Paul Potter, Emel Aygören Pürsün, Marc Riedl, Bruce Ritchie, Yuxiang Zhi, Bruce Zuraw, Timothy Craig

Provisional paper for WAO society review 5 Sep 2017 .The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary 1 angioedema – the 2017 revision and update 2
J Allergy Clin Immunol 2004 Sep;114(3 Suppl):S51-131

AEH en pediatría



La descendencia de un paciente con HAE-1/2 tiene un 50% de probabilidad de heredar la enfermedad

Las concentraciones de complemento medidas en la sangre del cordón umbilical de los neonatos a término son más bajas que las maternas.

Los niveles de C1-INH antigénicos y funcionales corresponden al 70% y el 62% de valores de adultos respectivamente

El uso de sangre del cordón umbilical puede producir resultados falsos positivos.

□ **La medición de C4 no es útil para diagnosticar HAE-1/2 en niños menores de 12 meses, ya que los niveles de C4 son frecuentemente bajos en lactantes sanos**



Marcus Maurer, Markus Magerl, Stephen Betschel, Konrad Bork, Tom Bowen, Henrik Balle Boysen, Henriette Farkas, Anete Grumach, Michihiro Hide, Constance Katelaris, Richard Lockey, Hilary Longhurst, William Lumry, Inmaculada Martinez-Saguer, Dumitru Moldovan, Alexander Nast, Ruby Pawankar, Paul Potter, Emel Aygören Pürsün, Marc Riedl, Bruce Ritchie, Yuxiang Zhi, Bruce Zuraw, Timothy Craig

Provisional paper for WAO society review 5 Sep 2017. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary 1 angioedema – the 2017 revision and update 2



AEH: Etapas de diagnóstico

1

Paciente con sospecha clínica de AEH:

C1 inhibidor funcional

C1 inhibidor total

C4

2

Paciente con pruebas positivas

C1 inhibidor funcional

C1 inhibidor total

C4

3

Paciente con pruebas negativas

Mutaciones para AE con C1 Inhibidor normal

Table 1 Reference ranges for serological assays

	C4 (g/l)	C1 inhibitor (g/l)	Functional C1 inhibitor (% mean normal)
SMH	0.15–0.50	0.15–0.35	70–130
BRI	0.17–0.65	0.15–0.35	70–130

BRI, Bristol Royal Infirmary; SMH, Southmead Hospital.

Laboratorios especializados en AE

Factor XII
Plasminógeno
Angiopoyetina 1
HMWK
Myoferlin
HS3ST6
CPN
DAB2IP

?

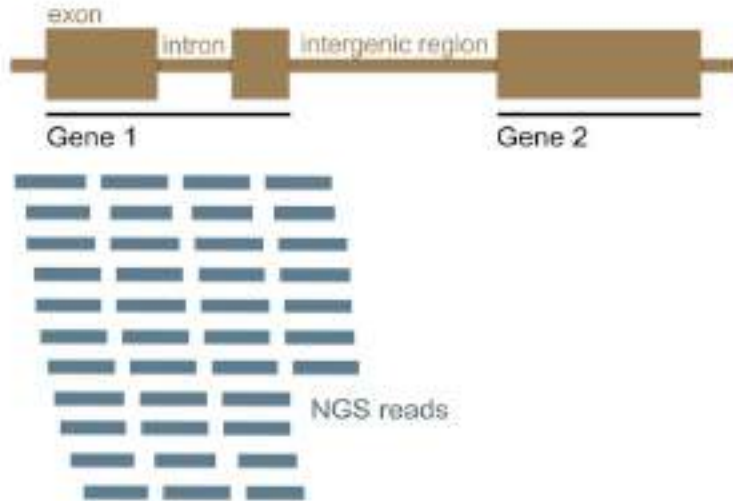
¿Cuál es la opción si no encontramos una mutación conocida?

- *J Clin Pathol* 2002; 55:145-147
- *Allergy* 2022;00:1-30
- *DAB2IP associates with hereditary angioedema: Insights into the role of VEGF signaling in HAE pathophysiology*
Maria D'Apolito, MSc, PhD-Rosa Santacroce, MSc, PhD-Daniel Osvaldo Vazquez, MD-Giorgia Cordisco, BSc-Claudio Agustin Fantini, MD-Giovanna D'Andrea, MSc-Angelica Leccese, BSc Anna Laura Colia, MSc, PhD-Pablo Martinez, MSc-Andrea Zanichelli, MD-Dario Josviack, MD-Maurizio Margaglione, MD
Published: May 30, 2024
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.05.017>

AEH: Etapas de diagnóstico

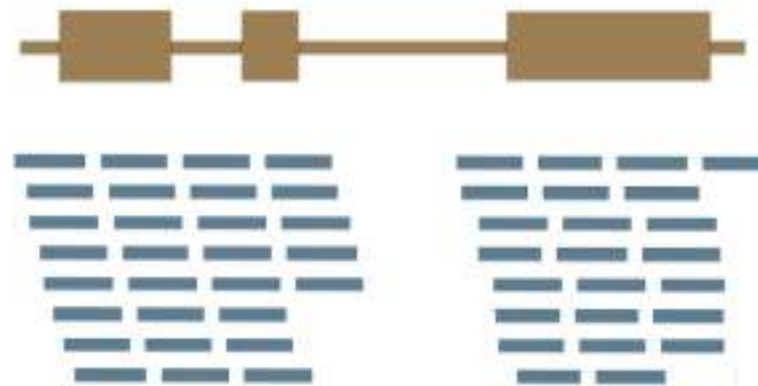
Estudios genéticos

Targeted Sequencing (TS)



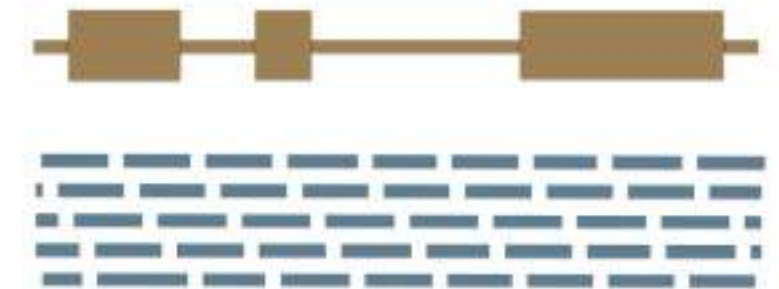
- Selection (capture):**
Panel of genes of interest
(typically 20-200 predefined genes)
- greatest sequencing depth*

Whole Exome Sequencing (WES)



- Selection (capture):**
All exons of all known genes
(1.5-2% of all human DNA)
- variable read depth at boundaries

Whole Genome Sequencing (WGS)



- No selection:**
Entire human DNA analyzed
Including introns, RNA genes, etc.
- moderate read depth*

EL AEH se asocia con una carga sustancial y multifacética en la vida diaria de los pacientes.

Trabajo/educación

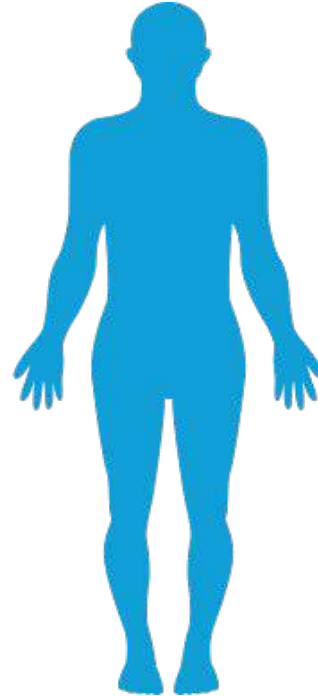
El 49% declara haber estado ausente del trabajo o la escuela durante el año anterior ¹

Función física (incluyendo dolor y fatiga)

Dos tercios informan haber experimentado limitaciones físicas durante su ataque más reciente ²

Tratamiento

El 44% informa que el tratamiento (profilaxis IV/SC o andrógenos) perjudica el trabajo y las actividades cotidianas ⁴



Actividades sociales/de ocio

El 35% pierde actividades importantes en sus vidas debido a ataques (por ejemplo, ejercicio físico o viajes) ¹

Salud mental (ej: ansiedad/depresión)

El 38 % y el 17,4% informan ansiedad y depresión de moderadas a graves, respectivamente ³

Recursos financieros (incluidos procedimientos médicos innecesarios)

El 37,6 % informa haber recibido ≥ 1 visita a urgencias relacionada con AEH durante el último año ³

Reproducción y planificación familiar

5

[†]Nationwide, multicentric study involving eight Belgian hospitals; 112 patients with type I and III HAE were surveyed.¹ [‡]Online survey (Jan–June 2021) on 99 patients with HAE in Germany.²

[§]Non-interventional, cross-sectional, web-based survey of 242 patients with a self-reported diagnosis of HAE type 1/2 in Australia, Austria, Canada, France, Germany, Spain, Switzerland, and the UK.³

[¶]Online survey (May–June 2020) of 75 patients with HAE in the US.⁴

HAE, hereditary angioedema; IV, intravenous; SC, subcutaneous.

1. Van der Poorten MM, et al. *Front Allergy*. 2023;4:1143897; 2. Magerl M, et al. *Front Med (Lausanne)*. 2024;10:1274397; 3. Mendivil J, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:94; 4. Radojicic C, et al. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42:S4–10; 5. Tunçel ÖK, et al. *Int J Psychiatry Med*. 2019;54:377–94.

Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con angioedema hereditario de Argentina. Estudio multicéntrico Health related to quality life of patients with hereditary angioedema in Argentina. A multicenter study. *Rev Alerg Mex*. 2023;70(2):64-71.

Iris Medina, Darío Josviack, Alejandro Berardi, Cecilia Cavallo, Marcela Chinigo, Gonzalo Chorzepa, Gabriel Fueyo, Marcela García, Cora Onetti, Daniel Vázquez

Primeras terapias

- ❖ Danazol, estanozolol, oxandrolona
- ❖ El ácido tranexámico (TxA) y el ácido β -aminocaproico (ϵ -ACA)
- ❖ PFC

Terapias de reemplazo

- ❖ C1-INH (pasteurización, nanofiltración e inactivación viral)
- ❖ rhC1-INH

Terapias cascada sist.cont

- ❖ Ecallantide
- ❖ Icatibant
- ❖ Sebetralstat

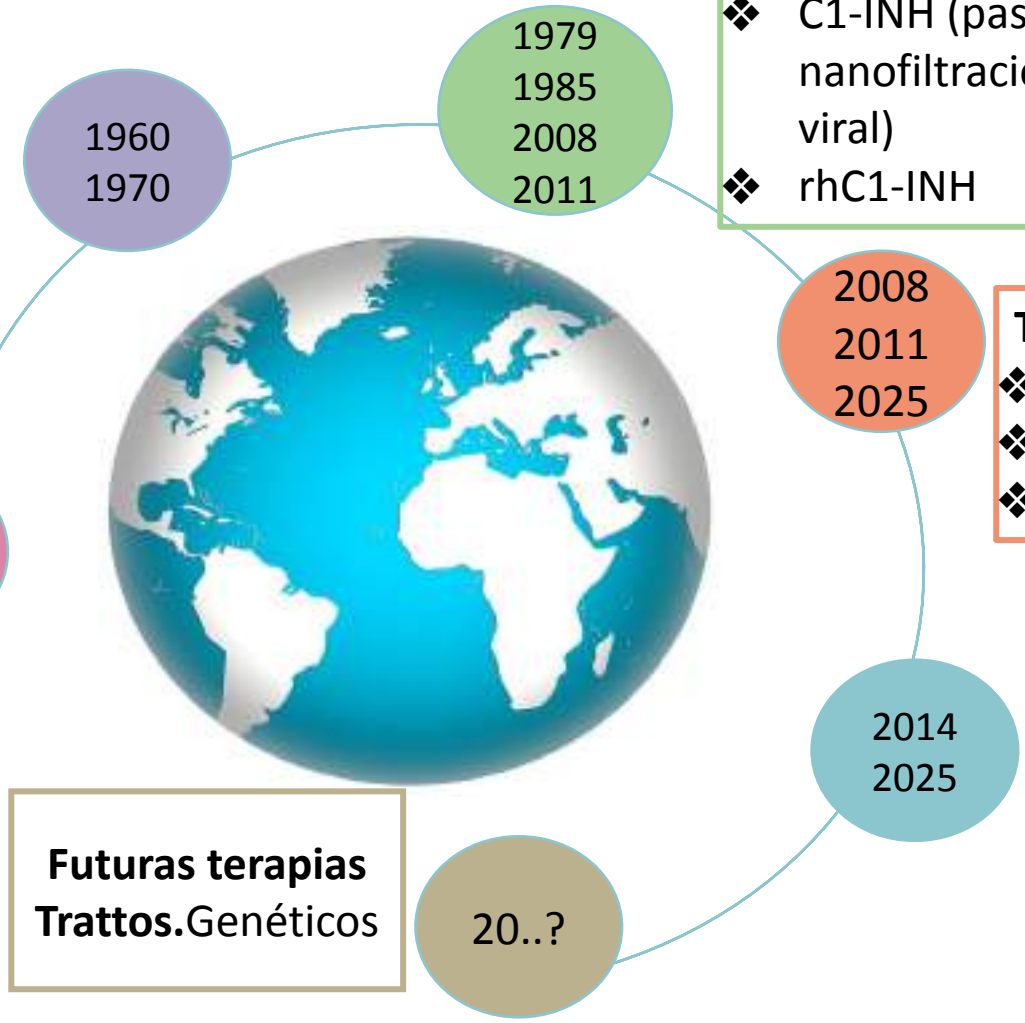
Terapias para PLP

- ❖ C1-INH sc
- ❖ Lanadelumab
- ❖ **Berotralstat**
- ❖ Garadacimab

Tratamientos empíricos

- ❖ adrenalina, efedrina, morfina, atropina, histamina, pilocarpina, Benadryl, piribenzamina, aspirina, calcio, vitaminas, parathormona, ACTH, extracto de ovario, rayos ultravioleta, "vacunas elaboradas a partir de la flora intestinal de los pacientes"...

Futuras terapias Trattos.Genéticos



Las estrategias de tratamiento de HAE tienen como objetivo proporcionar un alivio rápido durante los ataques, prevenir episodios posteriores a procedimientos y reducir la carga general de la enfermedad.



Estrategia de tratamiento¹



WAO/EAACI 2021 recomienda ²

Tratamiento a demanda

Minimiza la duración y la gravedad de un ataque en curso



Todos los ataques se consideran para tratamiento a demanda y se tratan lo antes posible.

Profilaxis a corto plazo (PPC)

Para prevenir ataques asociados con procedimientos que pueden desencadenarlos.



Se debe considerar la PPC antes de procedimientos médicos, quirúrgicos o dentales, así como la exposición a otros eventos que inducen ataques de angioedema.

Profilaxis a largo plazo (PLP)

Para prevenir los ataques y lograr los objetivos del tratamiento del AEH: control completo de la enfermedad y normalización de la vida.



La PLP debe individualizarse y **considerarse en todos los pacientes con AEH**

¹All patients with HAE are recommended to have ready access to effective on-demand therapy to treat attacks. ¹EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; HAE, hereditary angioedema; STP, short-term prophylaxis; WAO, World Allergy Organization. 1. Craig T, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121:673–9; 2. Maurer M, et al. *Allergy.* 2022;77:1961–90.

Se recomiendan ORLADEYO, lanadelumab y pdC1-INH como tratamiento a largo plazo (PLP) de primera línea en adultos y adolescentes con AEH.


Recomendado por la guía WAO/EAACI para la profilaxis a largo plazo de 1era línea

ORLADEYO
(berotralstat)



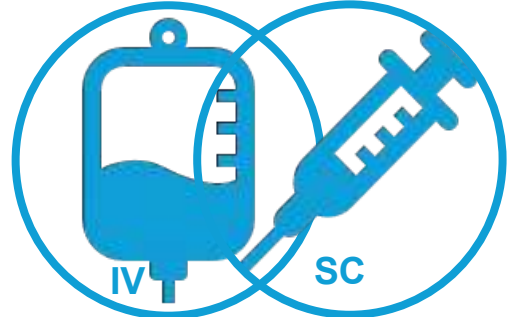
Inhibidor oral de la caliceína plasmática

Lanadelumab



Antic.monoc.inh subc caliceína plasmática

pdC1-INH



Terap.de reemplazo C1-INH

2

El uso de **andrógenos** se recomienda solo como tratamiento a largo plazo (PLP) de segunda línea



Los **antifibrinolíticos**, como el TXA, no se recomiendan para la PLP.

[†]Ruconest[®] (an rhC1-INH) is indicated for on-demand treatment of HAE only. [‡]Used only where first-line options are not available.
 C1-INH, C1 esterase inhibitor; EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; HAE, hereditary angioedema; IV, intravenously administered; LTP, long-term prophylaxis; pd, plasma-derived; rh, recombinant human; SC, subcutaneously administered; TXA, tranexamic acid; WAO, World Allergy Organization.
 Maurer M, et al. *Allergy*. 2022;77:1961–90.

ORLADEYO (berotralstat) es un inhibidor oral de la calicreína plasmática indicado para la prevención de ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o más.

La eficacia y seguridad de ORLADEYO se han demostrado tanto en ensayos clínicos como en estudios del mundo real en adultos y adolescentes con AEH.

APeX-2

Estudio de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de ORLADEYO en 121 pacientes con AEH^{1,2}

Constó de 3 partes:

Parte 1 – Semanas 1-24: Fase doble ciego (n = 121)

Parte 2 – Semanas 24-48: Fase activa ciega (n = 108)

Parte 3 – Semanas 48-240: Fase abierta (n = 81)

Criterio de valoración principal:

Tasa de ataques de AEH confirmados por el investigador durante el período de 24 semanas

APeX-S

Estudio internacional, abierto, de fase 2 de ORLADEYO en 227 pacientes con AEH³

Tratamiento previo de PLP:

81 % (n = 183), siendo el tratamiento más frecuente el tratamiento con andrógenos atenuados (AA; 63 %)

Criterio de valoración principal:

Seguridad y tolerabilidad a largo plazo

EAMS (UK)

Berotrastat para la profilaxis del angioedema hereditario (N.54)
Datos de evidencia del mundo real del Reino Unido

Tratamiento previo de LTP: 59 % (n=32); de ellos, el 50 % recibía AA, el 38 % TXA, el 6 % recibía tanto AA como TXA, y el 6 % recibía terapia con C1-INH.

Resultados: Información del cuestionario sobre el tratamiento, los eventos adversos, la frecuencia de los ataques y la gravedad de la enfermedad.

¹; 2. Kiani-Alikhan S, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12:733–43.e10; 3. Farkas H, et al. *Clin Transl Allergy.* 2021;11:e12035;

⁴. Ahuja M, et al. *Allergy.* 2023;78:1380–3. ⁵Aged ≥12 years.

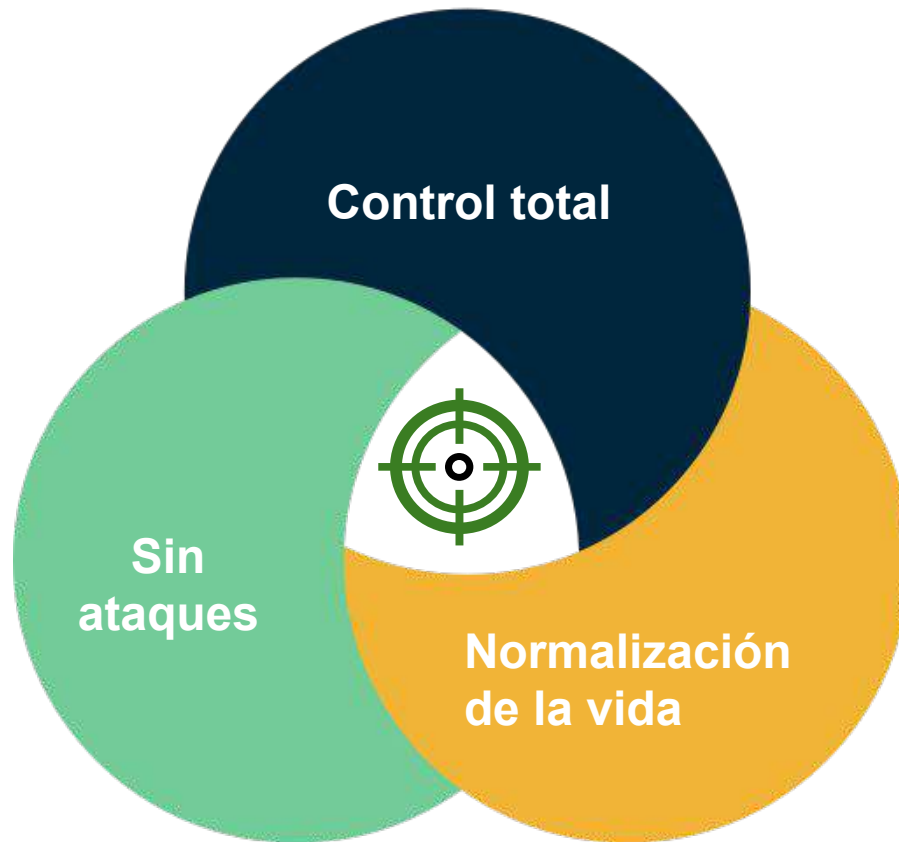
AA, attenuated androgens; APeX, angioedema prophylaxis; C1-INH, C1 esterase inhibitor; EAMS, Early Access to Medicines Scheme; HAE, hereditary angioedema; LTP, long-term prophylaxis;

RWE, real-world evidence; TXA, tranexamic acid. ⁶1. Zuraw B, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148:164–72

Las directrices destacan que los objetivos del tratamiento de la AEH son lograr un control completo y normalizar la vida de los pacientes.



Objetivos del tratamiento según las directrices WAO/EAACI



Estos objetivos terapéuticos son más alcanzables gracias a la introducción del tratamiento PLP...

...pero todavía existe una necesidad insatisfecha de estrategias de manejo, que apoyen el logro de estos objetivos.

La recomendación WAO/EAACI enfatiza la atención centrada en el paciente, la toma de decisiones compartida y el seguimiento regular para lograr los objetivos del tratamiento.



Objetivos del tratamiento según las directrices WAO/EAACI



¿qué significan realmente estos objetivos?

¿ cómo podemos implementar las directrices en la práctica clínica diaria para alcanzarlos?

Una estrategia orientada a objetivos debe incorporar un seguimiento regular y una toma de decisiones compartida ^{1,2}



La monitorización activa con un enfoque individualizado de tratamiento para alcanzar los objetivos puede ayudar a los pacientes a alcanzar los objetivos terapéuticos.

1. Turner D, et al. *Gastroenterology*. 2021;160:1570–83; 2. Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3–15.

¿Qué objetivos buscamos a corto y largo plazo con PLP?

Objetivos a corto plazo (3-4 meses)

Mejora progresiva del control de la enfermedad y la calidad de vida



Reducción significativa de los ataques



Mejora de la capacidad para realizar actividades cotidianas



Satisfacción y tolerancia al tratamiento

Objetivos a largo plazo (6-12 meses)

Normalización de la vida



Alcanzando el potencial de los pacientes



Vivir sin miedo ni limitaciones en su vida diaria.



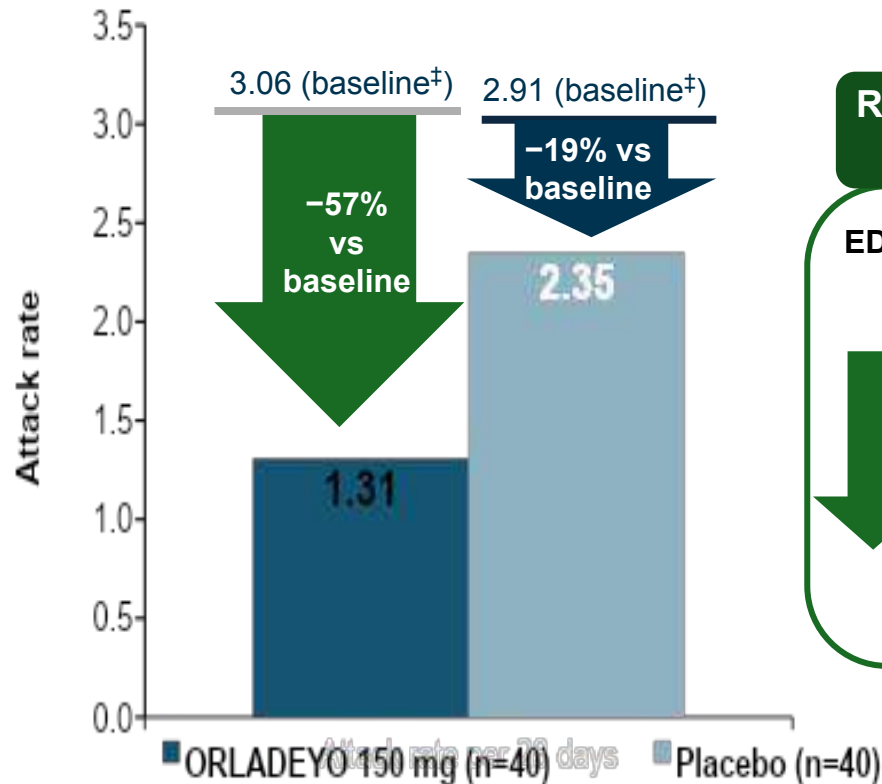
Libre de ataques



Carga mínima del tratamiento

Reducciones significativas en las tasas de ataque y una mejor calidad de vida para ptes con AEH son objetivos importantes a corto plazo.

Estudio ORLADEYO APeX-2: Tasa media de ataques de AEH confirmada por el investigador hasta la semana 241



Reducción de Tasa de ataques

EDPOINT PRIMARIO

Reducción significativa en la tasa de ataque para ORLADEYO frente a placebo (p < 0,001)

Mejoría QoL

ORLADEYO 150 mg produjo un cambio medio con respecto al valor inicial en la puntuación general de AE-QoL, lo que representó una mejora clínicamente significativa a las 24 semanas.

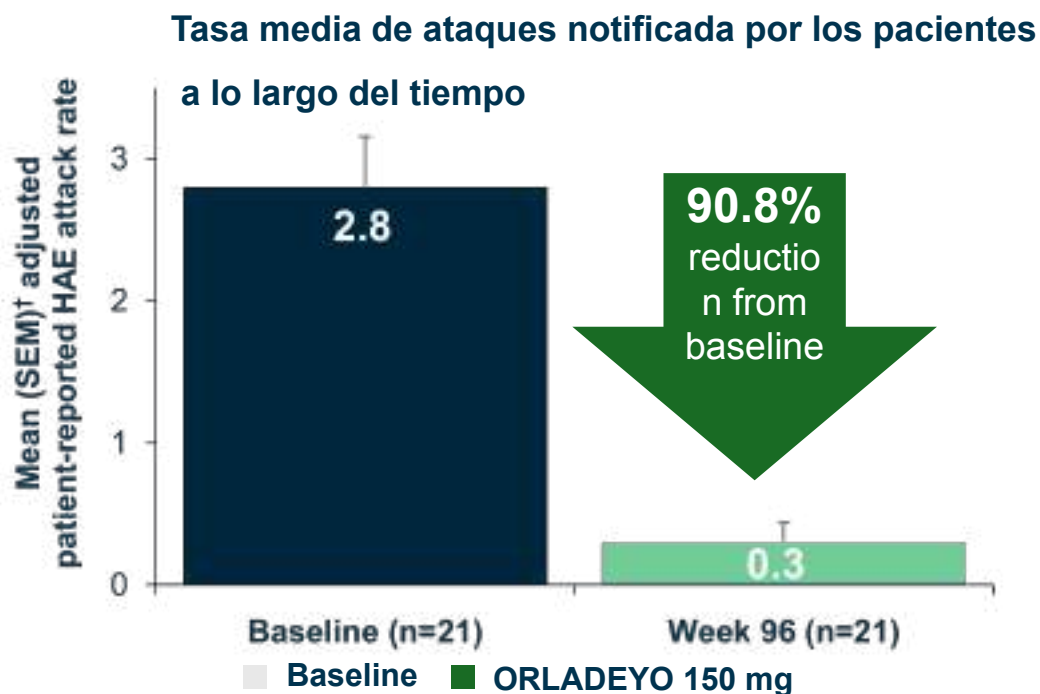
Se observó una mejora de 4,9 puntos en la puntuación total de AE-QoL con ORLADEYO 150 mg frente a placebo.

Figura adaptada de Zuraw B, et al. 2021.

La tasa de ataques confirmada por el investigador se define como el número total de ataques de AEH confirmados por el investigador experimentados en todo el período de dosificación de la Parte 1. El análisis estadístico se basa en un modelo de regresión binomial negativa en el que el número de ataques confirmados por el investigador se incluye como variable dependiente, el tratamiento se incluye como efecto fijo, la tasa de ataques confirmada por el investigador inicial se incluye como covariable y el logaritmo de la duración del tratamiento se incluye como variable de compensación. †Tasa de ataques confirmada por el investigador inicial, media. §Diferencia de medias por mínimos cuadrados. APeX, profilaxis del angioedema; AE-QoL, cuestionario de calidad de vida del angioedema; AEH, angioedema hereditario; QoL, calidad de vida. Zuraw B, et al. J Allergy Clin Immunol. 2021;148:164–72.†

A largo plazo, el tratamiento debería conducir a reducciones sostenidas de los ataques, permitiendo a los pacientes vivir una vida más normal.

ORLADEYO ha demostrado reducciones sostenidas en la tasa de ataque y mejoras clínicamente significativas en los dominios de calidad de vida desde el inicio a largo plazo (96 semanas de tratamiento).



Cambio en las puntuaciones del dominio AE-QoL desde el inicio hasta la semana 96 (n = 19)

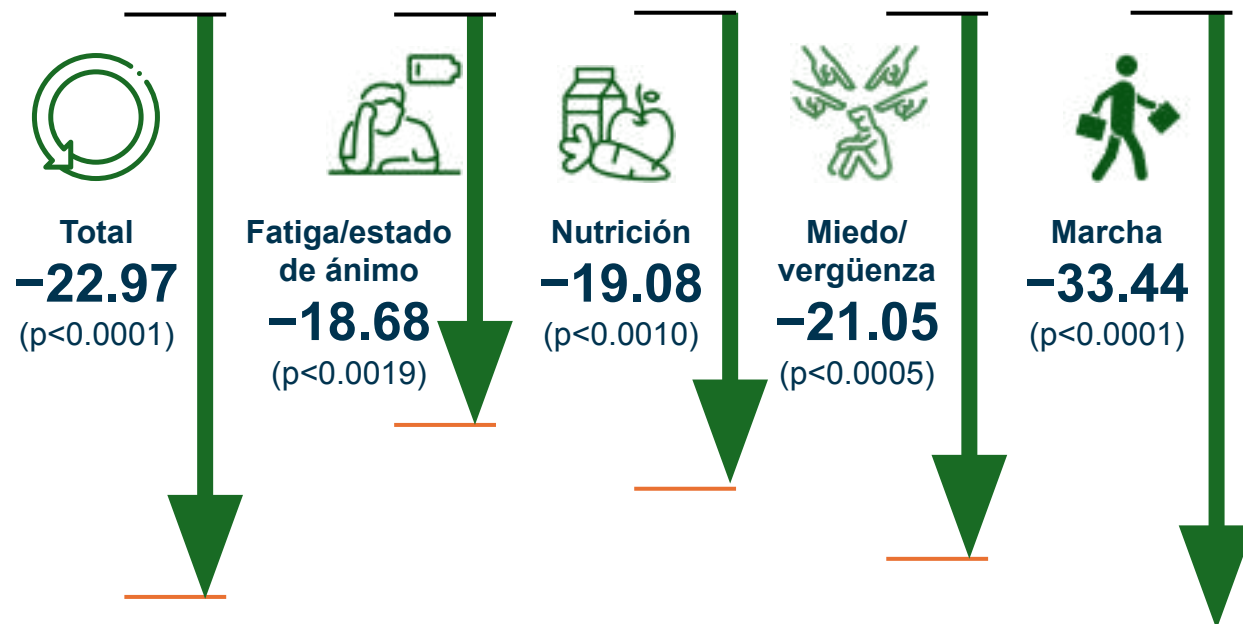


Figura adaptada de Kiani-Alikhan S, et al. 2024.

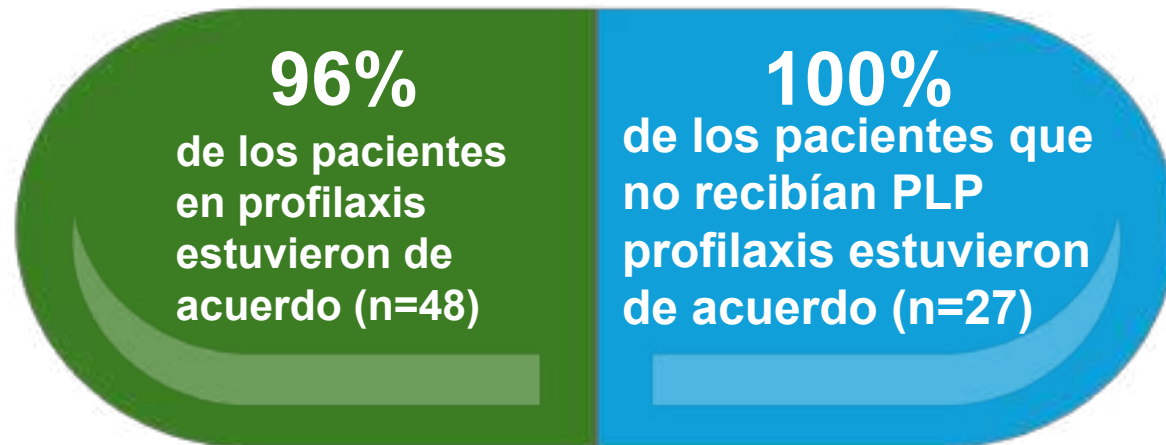
†Mean adjusted patient-reported HAE attack rates from baseline to Week 96 in patients who entered Part 3 of APeX-2 and completed 96 weeks of ORLADEYO 150 mg treatment (150 mg group completers). Five patients discontinued ORLADEYO 150 mg treatment during Part 3 (one due to illness/condition, one due to perceived lack of efficacy, two due to withdrawn consent and one due to a lab abnormality of TEAE). Baseline adjusted subject-reported HAE attack rates are based on the number of HAE attacks experienced between screening and the start of Part 1 (i.e. the run-in period). ‡Mean (SEM) change from baseline in AE-QoL scores for patients who completed 96 weeks of ORLADEYO treatment in the 150 mg group. AE-QoL, Angioedema Quality of Life questionnaire; APeX, angioedema prophylaxis; HAE, hereditary angioedema; MCID, minimal clinically important difference; QoL, quality of life; SEM, standard error of the mean; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Kiani-Alikhan S, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12:733-43.e10.

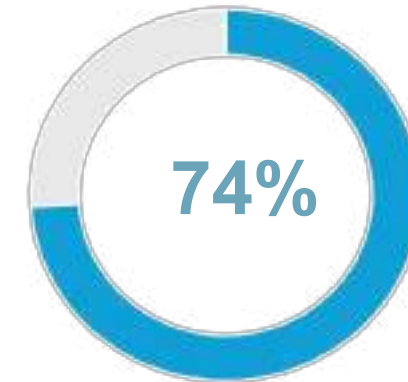
La satisfacción con el tratamiento se considera un objetivo importante

Muchos pacientes prefieren un tratamiento oral para controlar su AEH debido a la facilidad de administración^{1,2}

Una encuesta en línea de 2018 preguntó a pacientes estadounidenses si un tratamiento oral se adaptaría mejor a su estilo de vida que uno inyectable¹



Una encuesta en línea de 2021 preguntó a pacientes alemanes sobre su interés en utilizar PLP oral.



de los pacientes que utilizan PLP no oral indicaron un interés fuerte o muy fuerte en cambiar a una forma oral

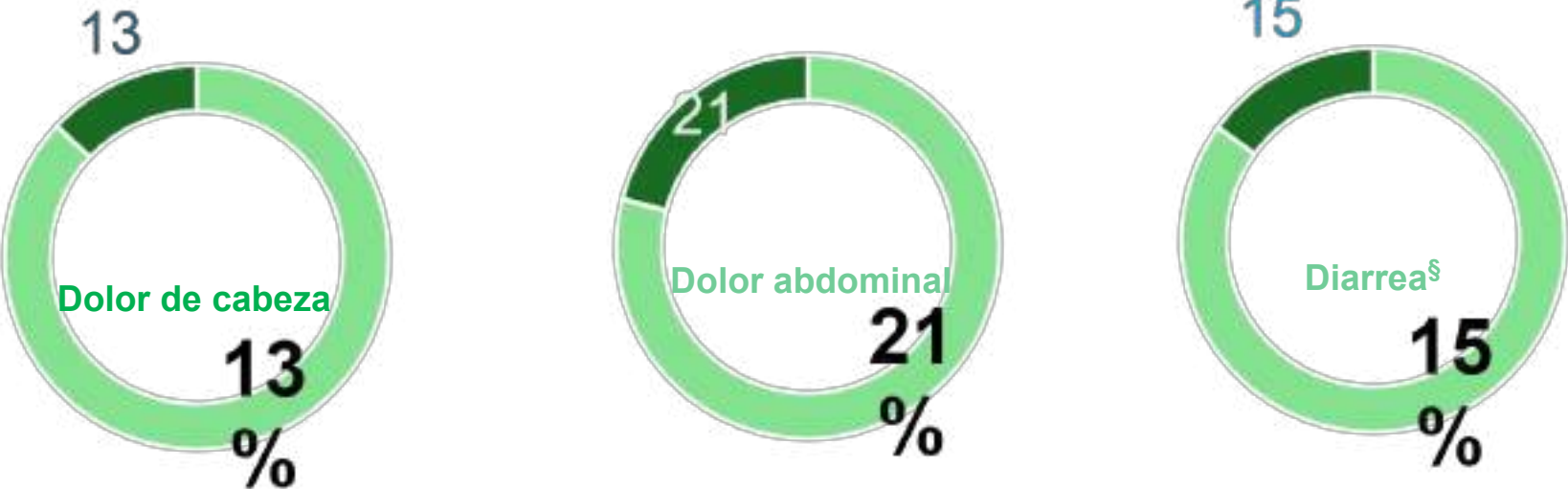
HAE, hereditary angioedema; LTP, long-term prophylaxis.

1. Geba D, et al. *J Drug Assess.* 2021;10:51–6; 2. Magerl M, et al. *Front Med (Lausanne).* 2024;10:1274397.

El tratamiento a largo plazo debe tener como objetivo reducir la carga del tratamiento.

ORLADEYO fue generalmente bien tolerado en pacientes con AEH, y se ha informado que la incidencia de EA abdominales gastrointestinales fue generalmente leve y autolimitada^{1,2}

EA notificados con mayor frecuencia (según la ficha técnica de ORLADEYO):¹



El perfil de seguridad de ORLADEYO fue similar en pacientes adultos y adolescentes de 12 a <18 años de edad y con un peso ≥40 kg¹

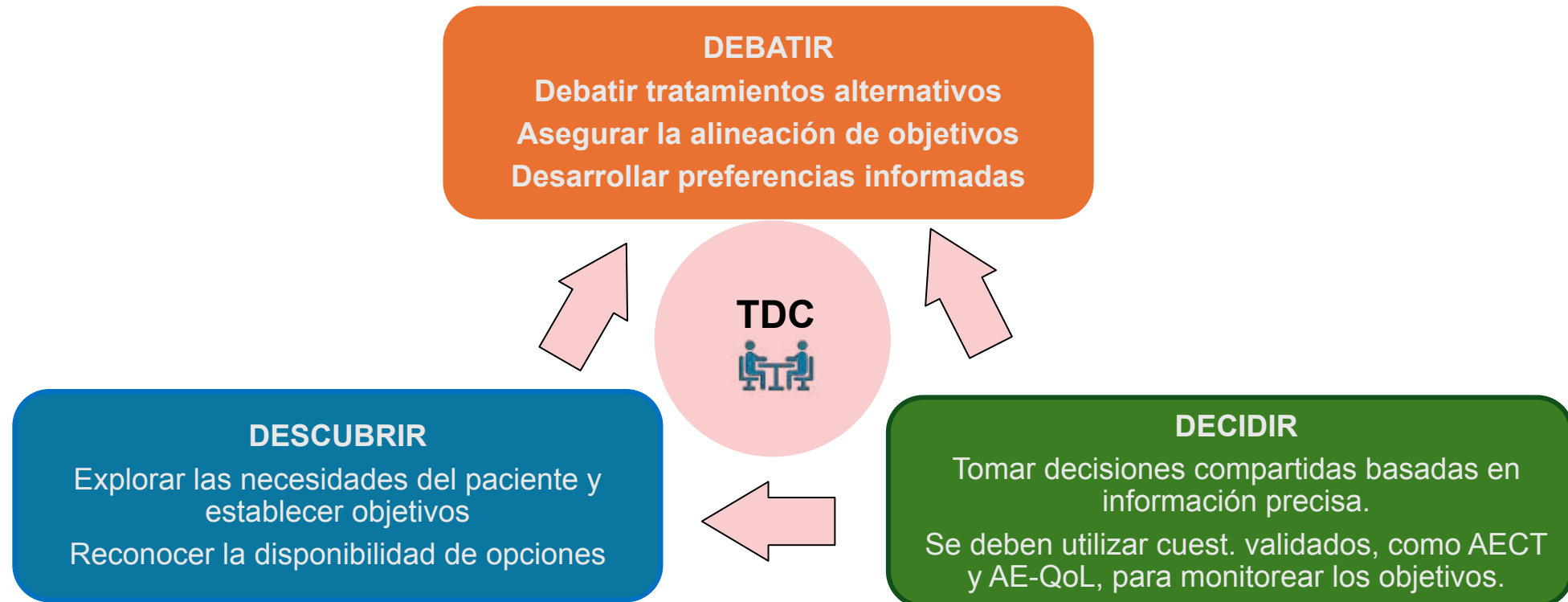
Entre los pacientes que continuaron con APeX-2 Parte 3, ORLADEYO fue generalmente bien tolerado durante las 96 semanas de tratamiento³

[†]Includes the events of headache and sinus headache.¹ [‡]Includes the events of abdominal pain, abdominal discomfort, abdominal pain upper, abdominal pain lower, epigastric discomfort and abdominal tenderness.¹
[§]Includes the events of diarrhoea, faeces soft and frequent bowel movements.¹
 AE, adverse event; APeX, angioedema prophylaxis; GI, gastrointestinal; HAE, hereditary angioedema; SmPC, Summary of Product Characteristics; TEAE, treatment-emergent adverse event.
 1. Orladeyo®. Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_en.pdf. Accessed: May 2025;
 2. Zuraw B, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:164–72; 3. Kiani-Alikhan S, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:733–43.e10.

Los objetivos y planes de tratamiento deben individualizarse mediante la toma de decisiones compartida para optimizar el control de la enfermedad.

El objetivo de TDC es proporcionar al paciente información actualizada sobre las opciones de tratamiento y ayudar al médico a comprender las necesidades y los objetivos del paciente.

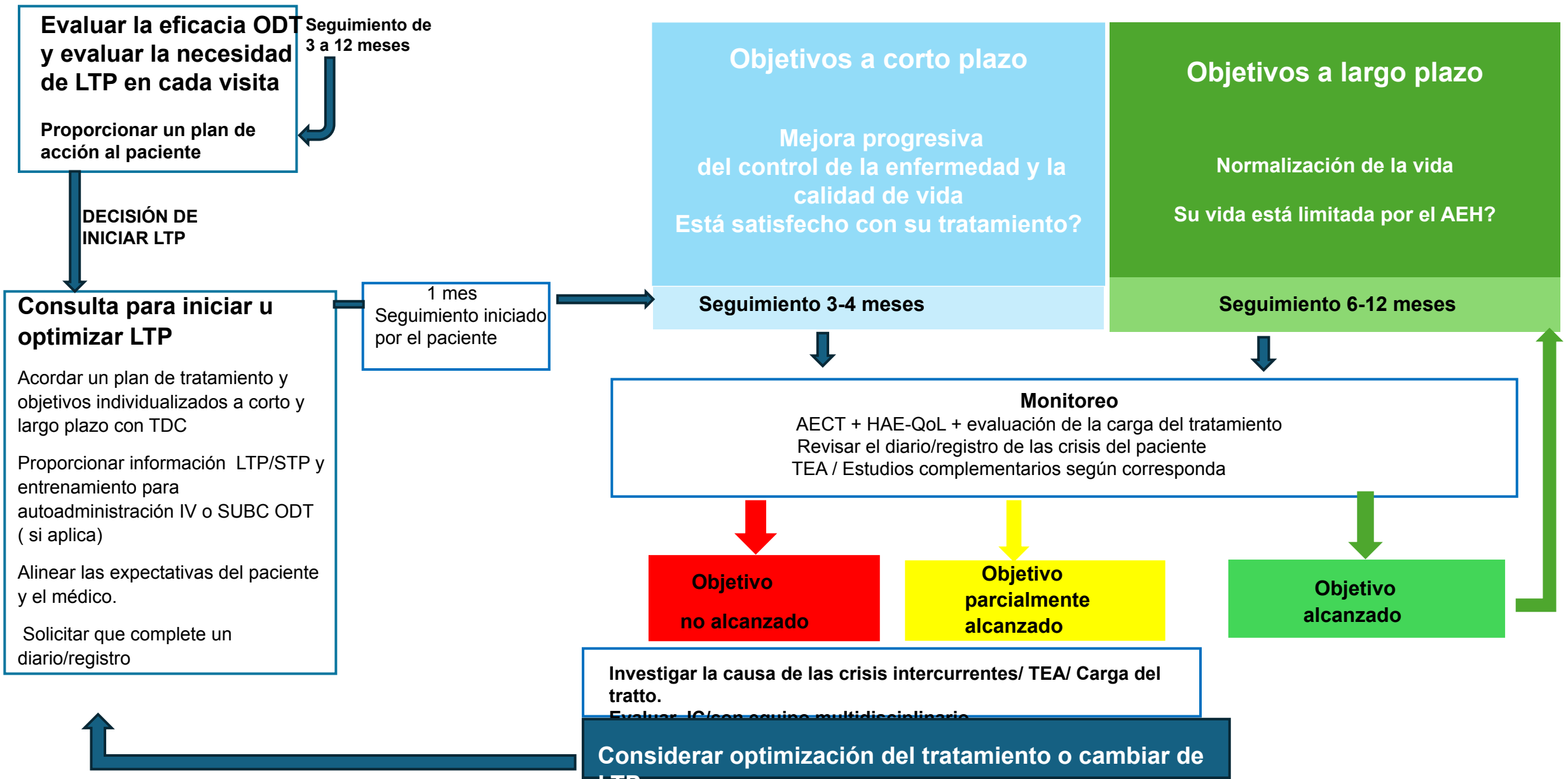
El modelo 3D para TDC en la práctica del AEH en el mundo real



Lograr la "normalización de la vida" significa más que estar libre de crisis "se trata de vivir sin restricciones"



HAE, hereditary angioedema.
Expert opinions from the HAE³ Steering Committee group.



Resumen

El enfoque de tratamiento dirigido puede ayudar a los pacientes con AEH a lograr sus objetivos de tratamiento óptimos a través de un monitoreo activo^{1,2}

Los objetivos del tratamiento a corto y largo plazo deben revisarse periódicamente utilizando el AECT más la evaluación de la calidad de vida y la carga del tratamiento, con el objetivo de normalizar la vida a largo plazo^{1,2}

Si un paciente no cumple con sus objetivos individualizados en el seguimiento, considerar optimizar el manejo o cambiar las terapias^{1,2}

ORLADEYO ofrece una reducción sostenida de la tasa de ataque y mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida durante 96 semanas³ ORLADEYO también ha demostrado mantener o mejorar los resultados clínicos al cambiar de andrógenos o PLP inyectable^{4,5}

¹Based on mean adjusted patient-reported HAE attack rates from baseline to Week 96 in patients who entered Part 3 of APeX-2 (open-label phase, not placebo-controlled) and completed 96 weeks of ORLADEYO 150 mg treatment (150 mg group completers)³. ²APeX-S was an open-label study and was not placebo-controlled.^{4,5} AECT, Angioedema Control Test; HAE, hereditary angioedema; LTP, long-term prophylaxis; QoL, quality of life.

1. Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3–15; 2. Caballero T, et al. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;33:238–49; 3. Kiani-Alikhan S, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:733–43.e10; 4. Peter JG, et al. *World Allergy Organ J*. 2023;16:10084; 5. Riedl MA, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132:505–11.e1.

FF



Caso clínico: FF, 34 años-masculino

- Trabaja : serv.técnico de TV por cable
- Diag.de AEH Tipo 1 en 2010

Años:

Historia de la enfermedad

1992-2010

- Desde el 1er.año de vida gastroenteritis recurrentes. Varias internaciones por abd.agudo.
- AE de manos, pies, testículos y en menor frecuencia la cara

2010-2012

- Inicialmente 3 a 4 ataques/año

2012

- Aumento de la frecuencia y severidad de las crisis (aprox 2 a 4 /mes)
- 3 ataques con compromiso laríngeo, que requirieron internación y tratamiento con C1 Inh dp

2016

- 1 a 2 ataques al mes (en su mayoría leves o moderados)
- Lugares de ataque: Manos y GI

2023

- Gran carga del tratamiento

Historial de tratamiento

TRANSTORNOS DE ANSIEDAD :
CLONAZEPAN 0,5/DÍA ESCITALOPRAN
0,25/DÍA

Tratamiento a demanda

Danazol (400 mg/día)
Buen control de las crisis
EA: Hipercolesterolemia y Aumento de peso

Danazol 200/50 mg/día
(pobre control de la enfermedad)

Necesidad de tratamiento de rescate

El paciente FF experimentó un control deficiente de la enfermedad y efectos secundarios con danazol.

Consulta para revisar el tratamiento



Scores:

- AECT: 8

AECT score range: 0–16;
AECT ≥ 10 = bien controlada;
MCID = 3-puntos de aumento

- AE-QoL: 42

AE-QoL score range: 0–100;
MCID = 6-puntos de reducción

Monitoreo

Discusión/diario del paciente:

Efectos secundarios del danazol: Aumento de peso, hipercolesterolemia.

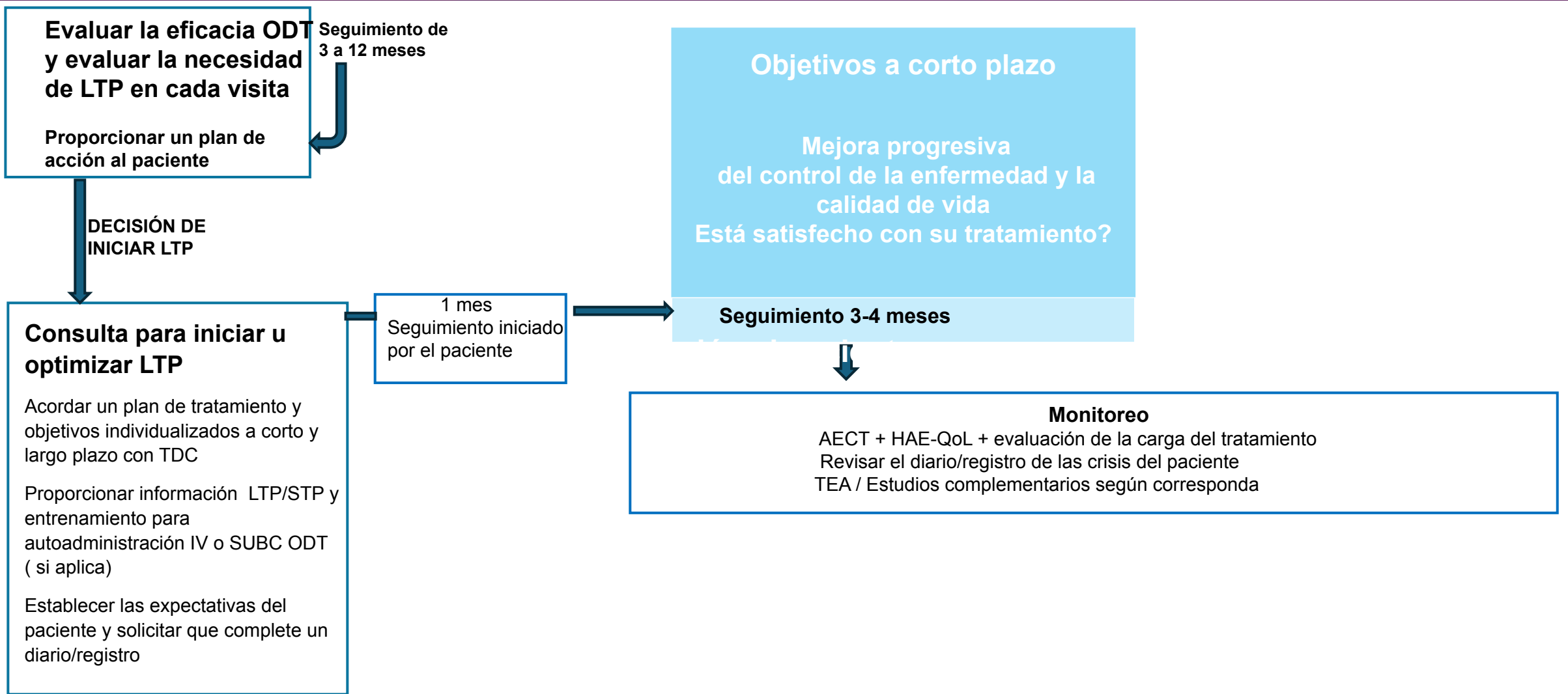
Las dosis bajas de danazol no controlan la enf.

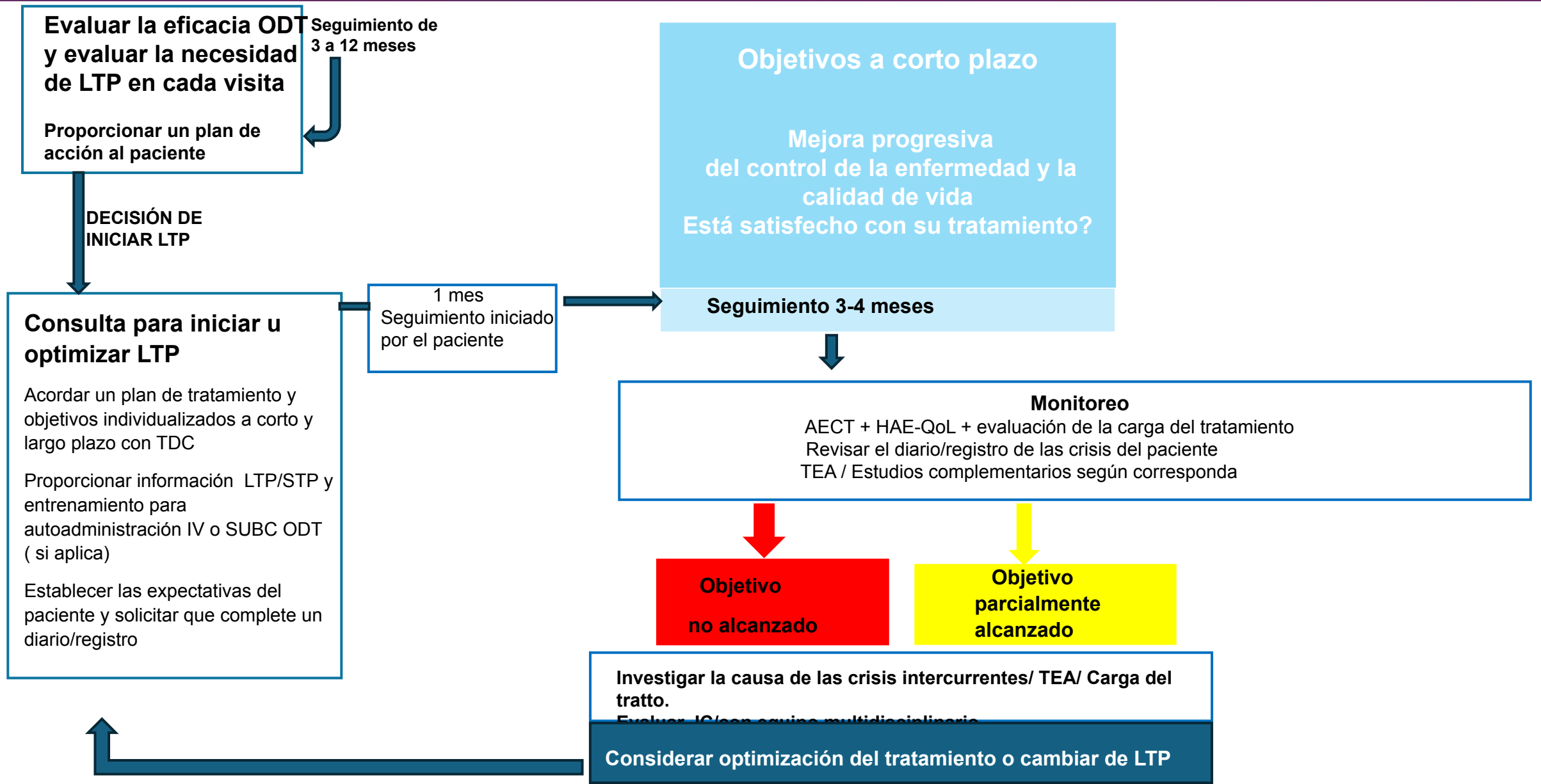
Las crisis intercurrentes están afectando la calidad de vida.

Deseo evitar inyecciones frecuentes (IV o SC) para tratar las crisis intercurrentes.

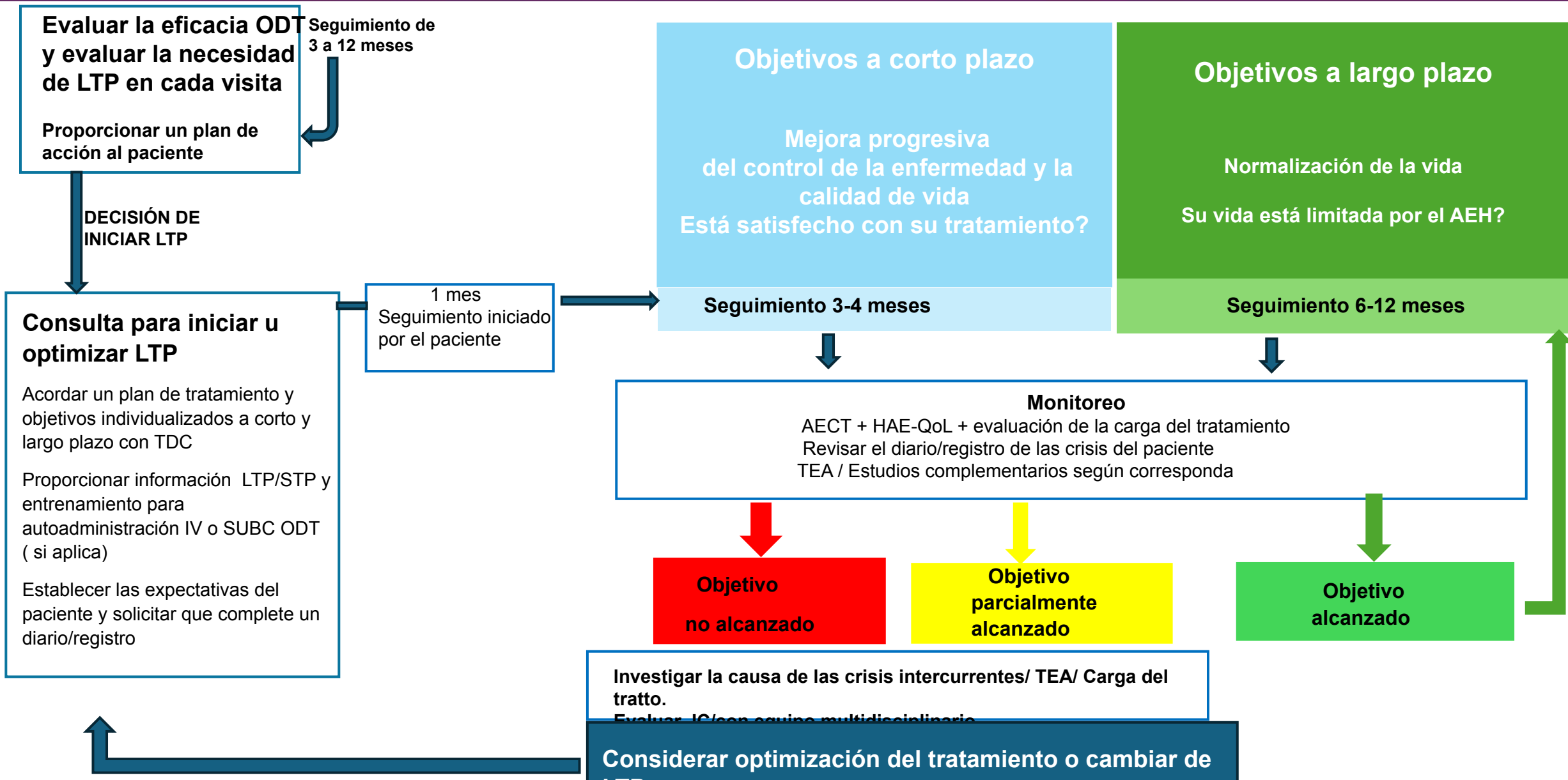
El paciente no está controlado con danazol + los efectos secundarios están afectando su QoL

Considerar optimizar el manejo y/o cambiar el tratamiento.





Algoritmo de tratamiento dirigido a los objetivos en AEH: una herramienta práctica para implementar las recomendaciones de WAO/EAACI y respaldar el logro de objetivos a corto y largo plazo



Después de la TDC, se realizó el "switch" a ORLADEYO

Consulta para cambiar de tratamiento

Acordar un plan de tratamiento y objetivos individualizados a corto y largo plazo basados TDC



Objetivos a corto plazo (3-4 meses) Mejora progresiva del control de la enfermedad y la QoL



Tratamiento cómodo que no interfiere con su trabajo.



Menos interferencias con la actividad diaria y social.



Mayor autonomía en el tratamiento, evitando inyecciones y uso de tratamiento a demanda.

Basados en TDC, el paciente aceptó cambiarse a ORLADEYO.

Cambio de LTP en el paciente FF de andrógenos a

ORLADEYO



Preocupaciones sobre el cambio:

Ataques durante el período de cambio

Mayor ansiedad del paciente debido a la posibilidad de crisis

Interrupción prematura del tratamiento debido a ataques antes de que el nuevo fármaco surta efecto

Opciones de cambio :¹⁻³

Retirada inmediata de AA
e inicio posterior de
ORLADEYO 150 mg/día

o

Reducción gradual de AA
con un período de
lavado **antes de iniciar**
ORLADEYO 150 mg/día

o

Reducción gradual de AA
después del inicio de
ORLADEYO 150 mg/día



AA, androgenos atenuados;

1. Maurer M, et al. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18:4; 2. Johnston DT, et al. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42:22–9; 3. Peter JG, et al. *World Allergy Organ J.* 2023;16:100841.

Cambio de pacientes de andrógenos a ORLADEYO

	Revisión del panel de expertos(2024) ¹	Ensayo clínico APeX-S(2023) ²	EAMS: UK real-world study (Ahuja et al. 2023) ³
Recomendación clave	Utilizar TDC y personalizar la pauta de reducción gradual.	Evitar la interrupción brusca; el período de lavado corto (<14 días) puede aumentar el riesgo hepático.	Considere la monitorización hepática; la superposición puede ser útil en algunos casos
Estrategia de cambio	Reducción gradual mayoritaria.	Cambios mayoritariamente bruscos	Superposición de AA y ORLADEYO
Pacientes que hicieron la transición	5 especialistas en AEH analizaron estrategias para cambiar de AA a ORLADEYO y evaluaron la experiencia real de cambiar de AA a ORLADEYO en 7 pacientes. Hubo consenso en que las estrategias deben adaptarse a cada paciente, considerando las comorbilidades, el patrón de ataque y las preferencias del paciente.	39 pacientes interrumpieron AA <60 días antes de comenzar con ORLADEYO Dos subgrupos: <14 días frente a 14-59 días entre la interrupción de AA y el inicio de ORLADEYO	16 de 54 pacientes (30%) cambiaron de AA a ORLADEYO. 8 pacientes presentaron superposición de AA y ORLADEYO (no se informó el método exacto para todos los pacientes).
Síntomas o efectos de abstinencia	NR	<ul style="list-style-type: none"> Las elevaciones de ALT solo se produjeron en el subgrupo de <14 días (18%) Todos los casos fueron transitorios 	<ul style="list-style-type: none"> 1 paciente que interrumpió recientemente el tratamiento con AA dejó de recibir ORLADEYO debido a anomalías en las enzimas hepáticas. No se informaron otros síntomas de abstinencia.

Se debe evitar la interrupción brusca de los andrógenos inmediatamente antes de iniciar el tratamiento con ORLADEYO.

AA, andrógenos atenuados; ALT, alanina aminotransferasa; APeX, profilaxis del angioedema; EAMS, Plan de Acceso Temprano a Medicamentos; HAE, angioedema hereditario; NR, no informado; SDM, toma de decisiones compartida.

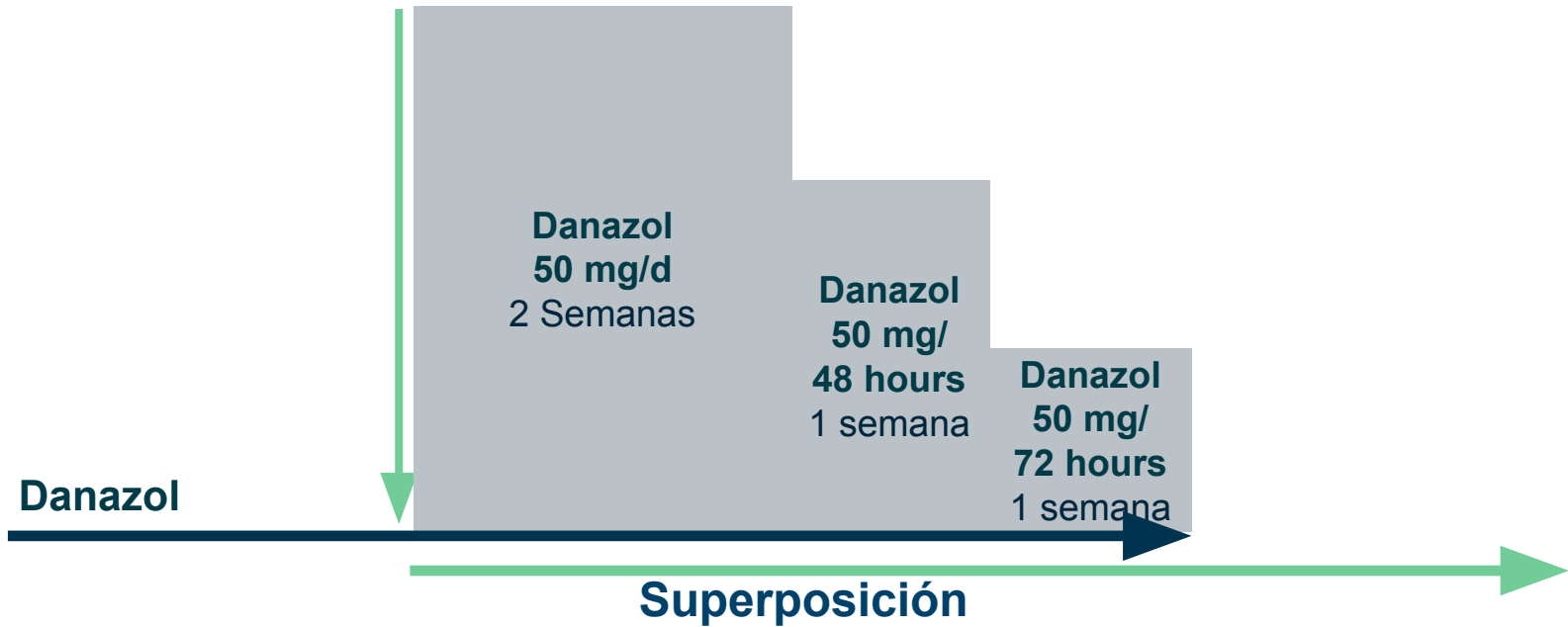
1. Lumry WR, et al. *Allergy Asthma Proc* 2024;45:44–9; 2. Peter JG, et al. *World Allergy Organ J.* 2023;16:100841; 3. Ahuja M, et al. *Allergy.* 2023;78:1380–3.

En el paciente FF, la dosis de danazol se redujo gradualmente después del inicio del tratamiento con ORLADEYO.



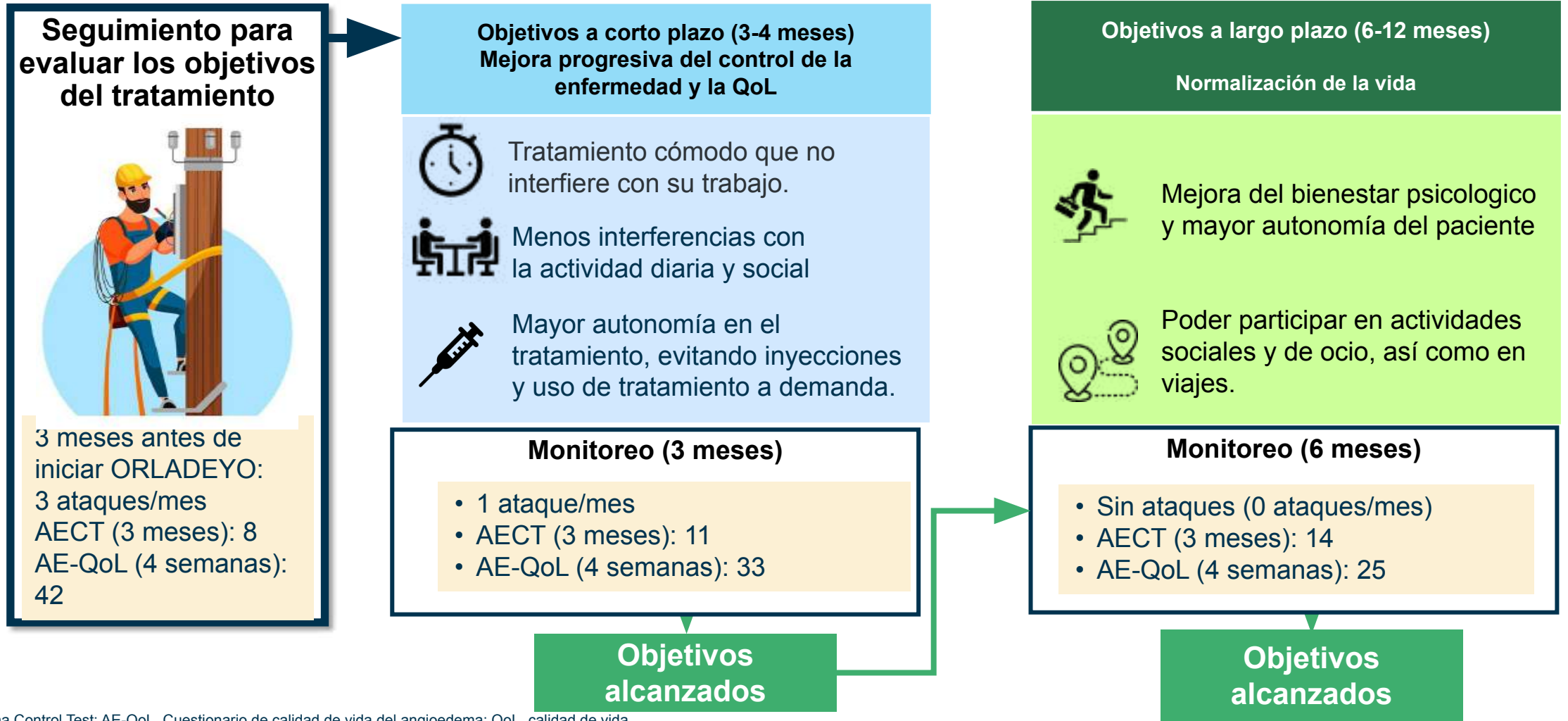
Programa de reducción gradual

ORLADEYO 150 mg OD



- Las enzimas hepáticas se normalizaron un mes después del inicio de ORLADEYO.
- El cambio a ORLADEYO fue exitoso y bien tolerado.
- No se requirieron protocolos de cambio complejos.

El paciente FF cumplió sus objetivos a corto y largo plazo con ORLADEYO



AECT, Angioedema Control Test; AE-QoL, Cuestionario de calidad de vida del angioedema; QoL, calidad de vida.

¡ MUCHAS GRACIAS !



Siempre pensemos en la calidad de vida de los pacientes !