

Berotrastat en angioedema hereditario

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°8

Fecha de realización: 28 de octubre de 2022

Fecha de última actualización: 28 de octubre de 2022



Ministerio de Salud
Argentina

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de berotralstat para el tratamiento de personas mayores de 12 años de edad con angioedema hereditario, se basa en un ensayo clínico aleatorizado con pocos participantes. Este estudio demostraría que su utilización, comparado con el uso de placebo, podría disminuir el número de ataques mensuales y su duración al corto plazo. Si embargo, no se observarían mejoras en la calidad de vida de las personas frente a placebo al corto plazo, y se han presentado discontinuaciones del tratamiento por eventos adversos. La seguridad y eficacia de berotralstat frente a otras opciones terapéuticas disponibles no puede ser establecida debido a que no se encontraron estudios que hayan evaluado estas comparaciones.

Las agencias regulatorias relevadas han autorizado su comercialización en la indicación evaluada, advirtiendo que no se puede utilizar en el tratamiento de los ataques agudos de la enfermedad. Una recomendación actualizada para Argentina no menciona la tecnología entre las opciones terapéuticas disponibles en la indicación evaluada, mientras que Reino Unido la considera una opción cuando se cumpla el acuerdo de comercial con el productor, que incluye un descuento en el precio de venta. No se hallaron evaluaciones económicas publicadas, aunque el costo estimado del fármaco es muy elevado.

GRUPO DE TRABAJO

Autor: González Lucas

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario es un trastorno genético, de herencia autosómica dominante poco frecuente, que se manifiesta con episodios repentinos y recurrentes de edema cutáneo y mucoso. (1,2)

Cualquier parte del organismo puede verse afectada, sin embargo, los episodios que involucran a la orofaringe o laringe pueden provocar compromiso de las vías respiratorias, asfixia y conducir a la muerte. Los episodios suelen ser autolimitados, con una intensidad creciente durante las primeras 24 horas y posterior remisión espontánea durante los siguientes dos o tres días. Los episodios pueden ser espontáneos o desencadenados por diferentes estímulos, como por ejemplo procedimientos odontológicos. La expresión clínica o fenotipo es muy variable en cuanto a la frecuencia y gravedad de los episodios en distintas personas.(1,2)

Las formas hereditarias de la enfermedad se las dividen fenotípicamente en las que cursan con déficit del inhibidor del complemento 1 esterasa (C1-INH) y mutación en el gen SERPING1, y las que no presentan déficit. En ambas formas se puede observar un aumento en la producción de bradiquinina que se une al receptor de bradiquininas tipo 2 de (RB2) que conduce a un aumento de permeabilidad vascular localizado y angioedema.(1,2)

El diagnóstico de angioedema hereditario se basa en la sospecha clínica basada en episodios recurrentes de angioedema cutáneo, dolor abdominal o edema laríngeo recurrente, sobre todo si se añaden antecedentes familiares de síntomas similares, que se debe confirmar mediante determinaciones de laboratorio. Concentraciones bajas de C4 y del C1-INH, asociado una disminución de la actividad funcional de C1-INH, permiten diagnosticar el déficit de C1-INH con valores elevados de especificidad y valores predictivos positivos.(1,2)

El manejo terapéutico se divide en el tratamiento de la crisis y en la profilaxis a corto y largo plazo. El objetivo de la profilaxis a largo plazo es la disminución de la frecuencia, la gravedad y la duración de los ataques. No existe consenso sobre las indicaciones para iniciar profilaxis a largo plazo debiéndose considerar la frecuencia, gravedad y la calidad de vida de los pacientes ante los ataques. Un consenso internacional considera que estaría indicada cuando, a pesar de un tratamiento optimizado, el paciente presenta más de 12 episodios moderados o graves al año o está afectado por la enfermedad más de 24 días/año. Dentro de las recomendaciones enumeran diferentes medidas generales (como evitar la toma de estrógenos o fármacos con acción estrogénica e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), y distintas opciones terapéuticas farmacológicas (andrógenos atenuados, antifibrinolíticos, etc.). (1,2)

TECNOLOGÍA

Berotralstat es un inhibidor de la enzima plasmática llamada calicreína.(3,4) La calicreína es la encargada de la liberación de bradiquinina, un potente vasodilatador que aumenta la permeabilidad vascular. En los pacientes con angioedema hereditario por deficiencia o

disfunción del C1-INH, la regulación normal de la actividad de la calicreína plasmática está alterada, lo que provoca aumentos de bradicinina que conduce a la crisis de angioedema.

Se encuentra autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en marzo del 2020 y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA; su sigla del inglés *European Medicines Agency*) en abril de 2021 para ser utilizado para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario en pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante.(3,4) FDA añade que no debe utilizarse para ataques agudos de la enfermedad, mientras que EMA le ha otorgado inicialmente la designación de medicamento huérfano y la retiro posteriormente.

La dosis de inicio recomendada para adultos y adolescentes de 12 años en adelante, y con un peso igual o mayor a 40 kg, es de 150 mg de berotralstat (una capsula) una vez al día por vía oral.(3,4) En personas con falla renal en etapa terminal no se recomienda su utilización, mientras que en personas con hepática moderada o severa se requiere un ajuste de la dosis.

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de berotralstat para el tratamiento de personas con angioedema hereditario.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I. La fecha de búsqueda de información fue hasta el 28 de octubre de 2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (berotralstat [Supplementary Concept] OR berotralstat [tiab] OR BCX7353 [tiab]) AND (“Angioedemas, Hereditary” [MESH] OR “Angioedemas, Hereditary” [tiab] OR Hereditary Angioedema [tiab]).

EVIDENCIA CLÍNICA

Zuraw y col. publicaron en el año 2021 un estudio ensayo clínico aleatorizado (ECA) con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de berotralstat en pacientes con angioedema hereditario (AEH) con déficit del inhibidor de la C1 esterasa (estudio denominado APeX-2; NCT03485911).⁽⁵⁾ Los pacientes enrolados (n=121) debían ser mayores de 12 años, tener diagnóstico confirmado de AEH debido a la deficiencia del inhibidor de C1, y al menos dos ataques de angioedema confirmados por el investigador en los 56 días previos a la fase de enrolamiento. El diagnóstico de AEH fue confirmado por el nivel funcional de C1-INH (<50% por ensayo cromogénico) y el nivel del C4 por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir berotralstat una vez al día en una dosis de 110 o 150 mg o placebo durante 24 semanas.

A la semana 24 los pacientes aleatorizados al uso de berotralstat mostraron una reducción en la tasa de ataques mensuales tanto con la dosis de 110 mg (1,65 ataques por mes; p=0,024) como con 150 mg (1,31 ataques por mes, p<0,001), en comparación con el uso de placebo (2,35 ataques por mes). Aunque no se informó la mediana, el número promedio (media) de días con síntomas de angioedema fue de 20,8 (± 19,22), 19,4 (± 21,50) y 29,2 (± 24,29) para los grupos de dosis de 110 mg, dosis de 150 mg de berotralstat y placebo, respectivamente. El porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción del 50% o más en los ataques durante las 24 semanas fue del 25 % en el grupo de placebo, del 51 % en el grupo de dosis de 110 mg (OR: 3,04; IC 95%: 1,18 a 7,82; p=0,02), y del 58% entre los que recibieron 150 mg (OR: 3,91; IC 95%: 1,51

a 10,16; $p=0,005$). No existió diferencias entre los grupos al evaluar la calidad de vida de los pacientes por un cuestionario específico para pacientes adultos con angioedema hereditario por déficit del inhibidor de la C1 esterasa. Los eventos adversos asociados al tratamiento más frecuentes con el uso de berotralstat fueron dolor abdominal, vómitos, diarrea y dolor de espalda. Los eventos adversos llevaron a la discontinuación de berotralstat en cinco pacientes.

Posteriormente los pacientes continuaron la fase de extensión del estudio antes mencionado, donde los que habían recibido placebo fueron aleatorizados berotralstat 100 o 150 mg.(6) Los pacientes que habían sido randomizados previamente a las ramas activas continuaron con la misma dosis de berotralstat. El número total de pacientes en este estudio de extensión fue de 108, donde el objetivo primario fue evaluar la seguridad y tolerancia. El 72% (88/121) de la totalidad de los pacientes enrolados completaron las dos fases del estudio a la semana 48. El 83% de los pacientes incluidos reportaron eventos adversos durante la segunda etapa del estudio. Estos eventos adversos fueron clasificados como severos (grado 3 o 4) en el 9% de los casos, y los eventos adversos llevaron a la discontinuación de berotralstat en siete pacientes.

Farkas y col. publicaron en el año 2021 un ensayo clínico no aleatorizado abierto con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de berotralstat en pacientes con (estudio denominado APeX-S; NCT03472040).(7) Los criterios de inclusión para el enrolamiento de pacientes fueron similares al estudio APeX-2 ($n=227$). Al momento de realizar el análisis, el 25% de los pacientes habían suspendido el berotralstat antes de completar las 48 semanas. Las razones más comunes para la suspensión fueron la percepción de falta de eficacia del berotralstat (12%) y anomalías de laboratorio o eventos adversos (8%). La mediana de duración del tratamiento fue de 342 días (rango 11–540) entre los pacientes que recibieron 150 mg y 307 días (rango 14–429) para aquellos con 110 mg. Los pacientes que recibieron 150 y 110 mg de berotralstat tuvieron una mediana de 1,0 y 0,5 ataques/mes, respectivamente. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron infección del tracto respiratorio superior (40%), dolor abdominal (25%), dolor de cabeza (18%) y diarrea (14%). Estos eventos adversos fueron clasificados como severos (grado 3 o 4) en el 15% de los casos.

COSTOS

Para Reino Unido el costo de adquisición berotralstat es de 10.205 libras esterlinas (GBP) por 28 cápsulas de 150 mg, lo que equivale a un costo anual de tratamiento de 133.120 GBP (equivalentes a 23.695.360 ARS).(8)

RECOMENDACIONES

En el Reino Unido el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) recomienda el uso de berotralstat como una opción para prevenir ataques recurrentes de angioedema hereditario en personas de 12 años o más, solo si: tienen al menos 2 ataques por mes, y se continua solo si el

número de ataques por mes se reduce en al menos un 50% después de 3 meses. Esta recomendación es solo si la empresa proporciona un descuento sobre el precio de lista a través de un acuerdo comercial.(8) En Canadá, la Agencia de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) se encuentra actualmente evaluando del medicamento.(9)

En referencia a las guías de practica clínicas y recomendaciones, un consenso argentino de expertos para el diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario publicado en el año 2021 no menciona la utilización de berotralstat dentro de las opciones terapéuticas.(2) Las recomendaciones para profilaxis a largo plazo de las crisis de pacientes con AEH tipos I y II incluye el uso de lanadelumab, andrógenos atenuados o ácido tranexámico, mientras que en pacientes con AEH nC1-INH menciona al ácido tranexámico, las progestinas y los andrógenos atenuados.

REFERENCIAS

1. Caballero Molina T, Pedrosa Delgado M, Gómez Traseira C. [Hereditary angioedema]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2015 Oct 21 [cited 2022 Oct 21];145(8):356–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25726303/>
2. Vazquez DO, Josviack DO, Fantini CA, Fili NL, Berardi AM, Zwiener RD, et al. [Argentine Consensus of the Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema]. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 21];68 Suppl 2(6):S1–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34371527/>
3. U.S. Food and Drug Administration. ORLADEYO™ (berotralstat). New Drug Application (NDA): 214094.
4. European Medicines Agency. Orladeyo (berotralstat) [Internet]. [cited 2022 Oct 28]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo>
5. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, 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* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Oct 28];148(1):164-172.e9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33098856/>
6. Wedner HJ, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Craig T, Gower R, Jacobs JS, et al. Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Oct 28];9(6):2305-2314.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33866032/>
7. Farkas H, Stobiecki M, Peter J, Kinaciyani T, Maurer M, Aygören-Pürsün E, et al. Long-term safety and effectiveness of berotralstat for hereditary angioedema: The open-label APeX-S study. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Oct 28];11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161665/>
8. National Institute for Health and Care Excellence. Berotralstat for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. Technology appraisal guidance [TA738] [Internet]. [cited 2022 Oct 21]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta738>
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Reimbursement Reviews: berotralstat [Internet]. [cited 2022 Oct 28]. Available from: <https://www.cadth.ca/berotralstat>

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud