

### ORAL ONCE-DAILY BEROTRALSTAT FOR THE PREVENTION OF HEREDITARY ANGIOEDEMA ATTACKS: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 TRIAL

Bruce Zuraw, William R Lumry, Douglas T Johnston, Emel Aygören-Pürsün, Aleena Banerji, Jonathan A Bernstein, et al.

*J Allergy Clin Immunol*, 2020 Oct 21;S0091-6749(20)31484-6 (ahead of print)

**Introdução:** O berotralstat é um fármaco oral inibidor da calicreína plasmática, de administração diária, desenvolvido para a profilaxia de crises de angioedema hereditário (AEH). Pretendeu-se, com este estudo, avaliar a eficácia, tolerância e segurança do berotralstat em doentes com AEH ao longo de 24 semanas de tratamento (estudo de fase 3 APeX-2). **Métodos:** O APeX-2 foi um ensaio duplo-cego e de grupos paralelos que randomizou doentes de 40 centros em 11 países num rácio 1:1:1 para receberem uma dose diária de berotralstat 110mg, 150mg ou placebo. Foram incluídos doentes com idade igual ou superior a 12 anos com AEH por défice de CI-inibidor e com, pelo menos, duas crises confirmadas pelo investigador nos primeiros 56 dias de um período prospetivo *run-in*. O principal *outcome* de eficácia foi a frequência de crises de AEH confirmadas pelo investigador durante 24 semanas de tratamento. **Resultados:** Foram randomizados 121 doentes, 120 dos quais receberam pelo menos uma dose dos fármacos em estudo (n=41, 40, e 39 nos grupos de berotralstat 110mg, 150mg, e placebo, respetivamente). O berotralstat demonstrou uma redução

significativa da frequência de crises com 110mg (1,65 crises/mês; p=0,024) e 150mg (1,31 crises/mês; p<0,001) comparando com placebo (2,35 crises/mês). Os efeitos adversos com necessidade de tratamento que ocorreram mais frequentemente com berotralstat do que com placebo foram dor abdominal, vômitos, diarreia e lombalgia. Não foram reportados efeitos adversos graves associados à terapêutica. **Conclusão:** As doses de berotralstat de 110 e 150mg reduziram a frequência de crises de AEH comparativamente a placebo, foram seguras e globalmente bem toleradas. A dose diária de 150mg mostrou o melhor perfil de risco-benefício.

**Comentário:** O angioedema hereditário com défice de CI-inibidor é uma doença rara caracterizada por episódios recorrentes (em média, a cada duas semanas) de angioedema mucoso ou subcutâneo, que se associam a elevada morbidade e podem potencialmente ser fatais. As crises são tratadas com terapêuticas como o concentrado plasmático de inibidor de CI ou o icatibant, mas a sua imprevisibilidade provoca um impacto emocional significativo nos doentes e reduz a qualidade de vida. Estes fatores relevam a necessidade de complementar a terapêutica de fase aguda com um tratamento profilático eficaz. Nos últimos anos as opções terapêuticas para o AEH evoluíram significativamente, incidindo em três mecanismos diferentes – terapêutica de substituição com CI-inibidor endovenoso ou subcutâneo, inibidores subcutâneos da calicreína plasmática, antagonistas subcutâneos do recetor B2 da bradicinina. Todas estas terapêuticas melhoraram o controlo sintomático e a qualidade de vida dos doentes, e os dados mais recentes destacam um ensaio clínico de novembro de 2020 (HELP) realizado com lanadelumab (anticorpo inibidor da calicreína

aprovado pela EMA em 2018) que mostrou excelentes resultados na profilaxia em doentes com défice quantitativo ou funcional de CI-inibidor. Não obstante os avanços recentes nesta área, até agora todos os fármacos do AEH requeriam uma administração parentérica. Deste modo, o aparecimento de um fármaco prático, de via oral, como o berotralstat, poderá revolucionar a quali-

dade de vida dos doentes com AEH. No futuro, seria interessante realizarem-se estudos comparativos entre os novos fármacos.

*Pedro Botelho Alves*  
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e  
Universitário de Coimbra