

Innovazioni Terapeutiche nell'Angioedema Ereditario

Reali Miglioramenti per il Paziente ?



Massimo Triggiani

Immunologia Clinica ed Allergologia

AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona

Università degli Studi di Salerno

XXX Congresso Nazionale SIAAIC

Firenze, 8 Aprile 2017

Massimo Triggiani, MD, PhD

- ***Conflict of Interest Disclosure***

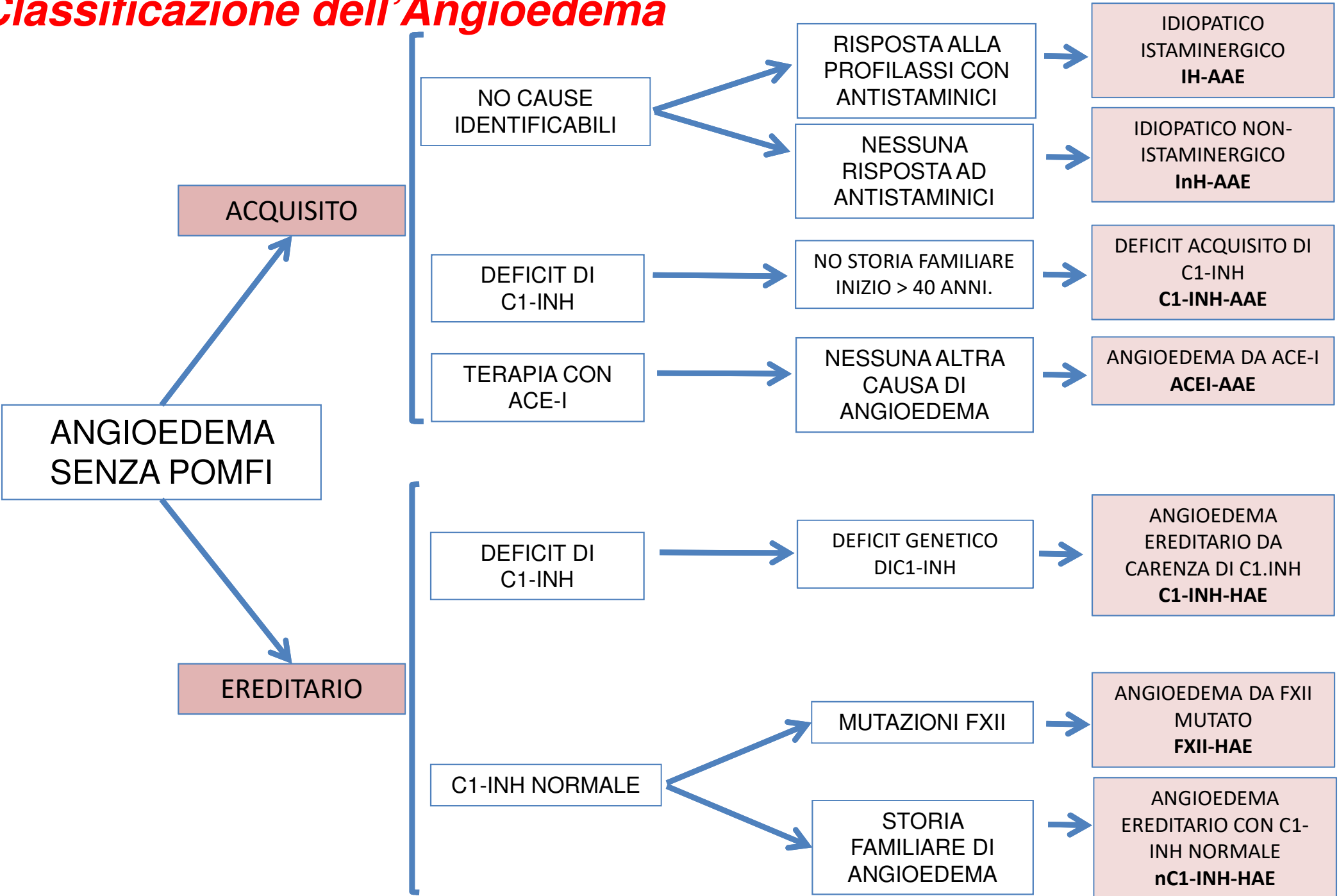
- **Shire**

- **CSL Behring**

- **BioCryst**



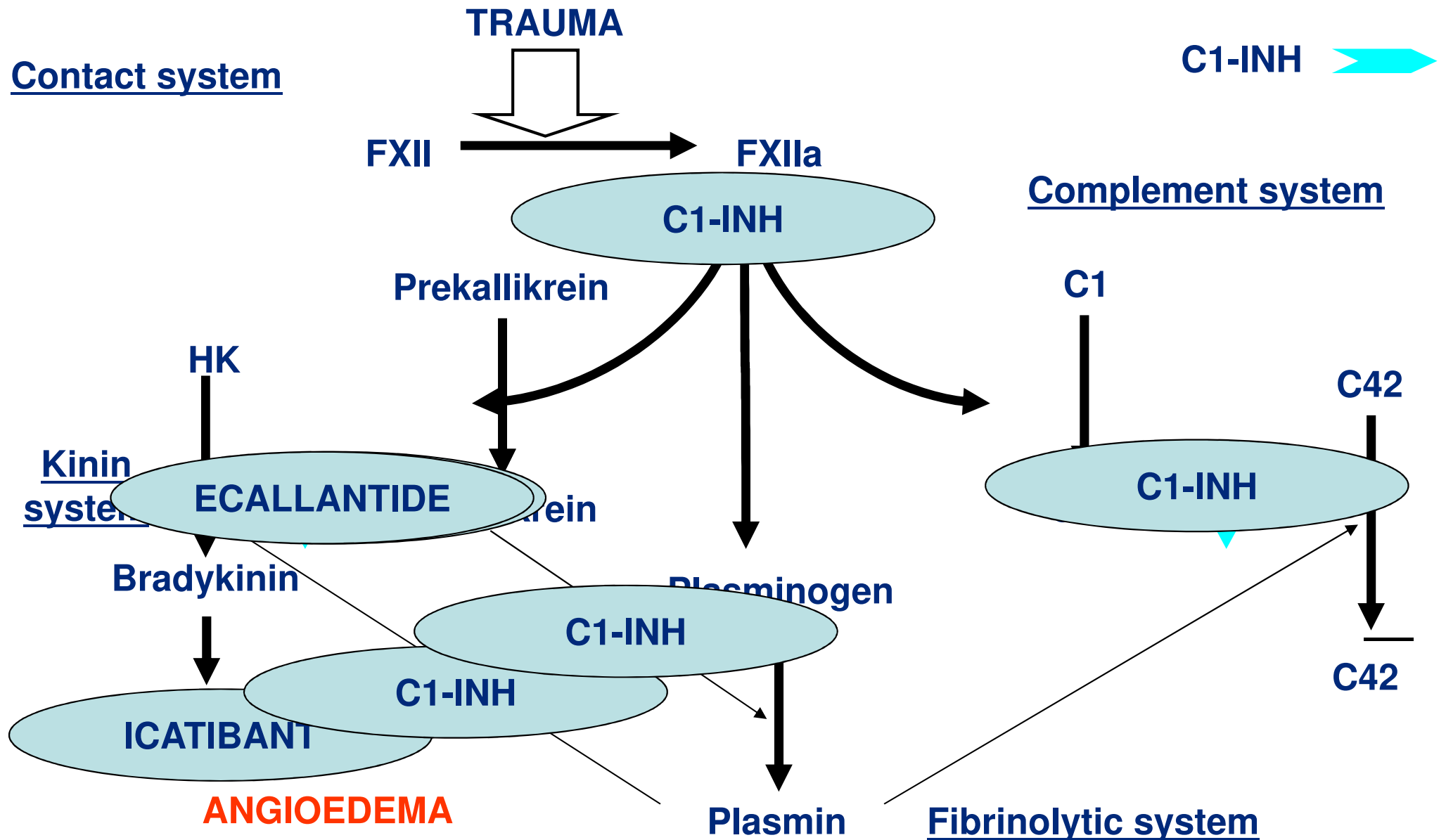
Classificazione dell'Angioedema



HAE: SCOPI DELLA TERAPIA

- **Prevenire la mortalità**
- **Trattare la morbidità**
- **Migliorare la qualità di vita**
- **Ridurre i costi sociali**

La patofisiologia dell'HAE e il suo trattamento



TRATTAMENTO DELL'ANGIOEDEMA EREDITARIO

**ATTACCO
ACUTO**



C1 Inibitore
**Antagonisti
bradichinina**

**PROFILASSI
A BREVE TERMINE**



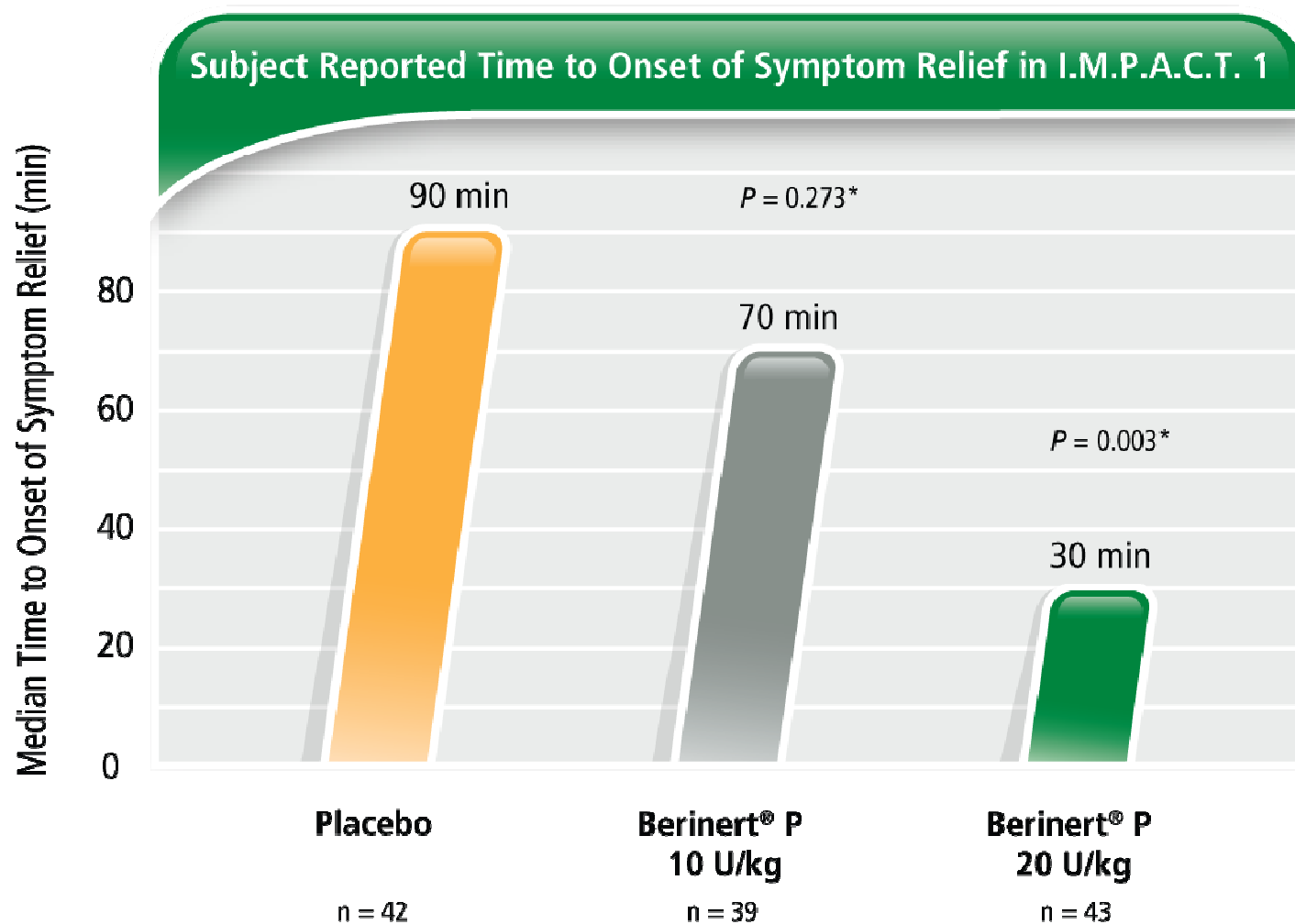
**Androgeni
attenuati**
C1 Inibitore

**PROFILASSI
A LUNGO TERMINE**



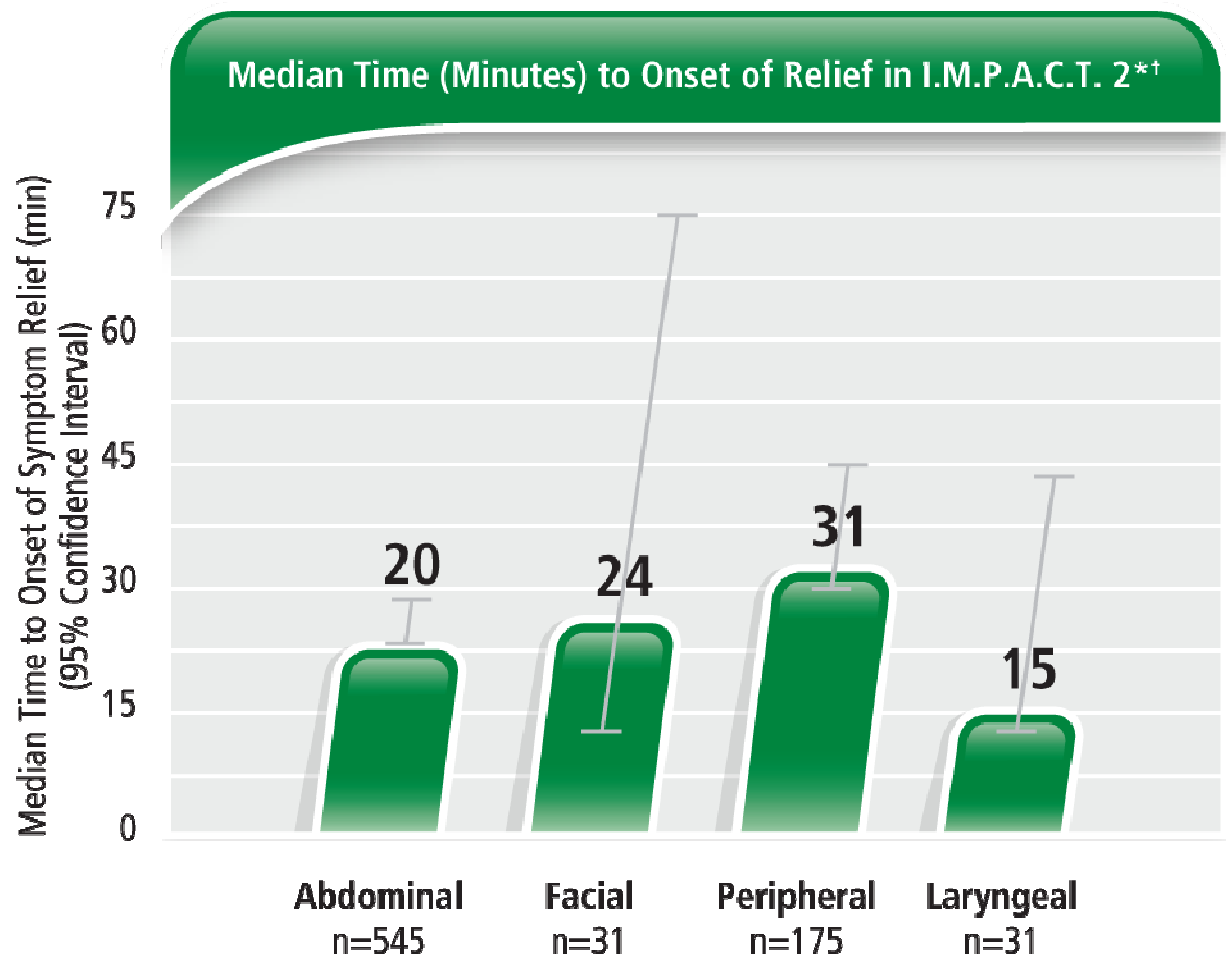
**Androgeni
attenuati**
Antifibrinolitici
C1 Inibitore

Results



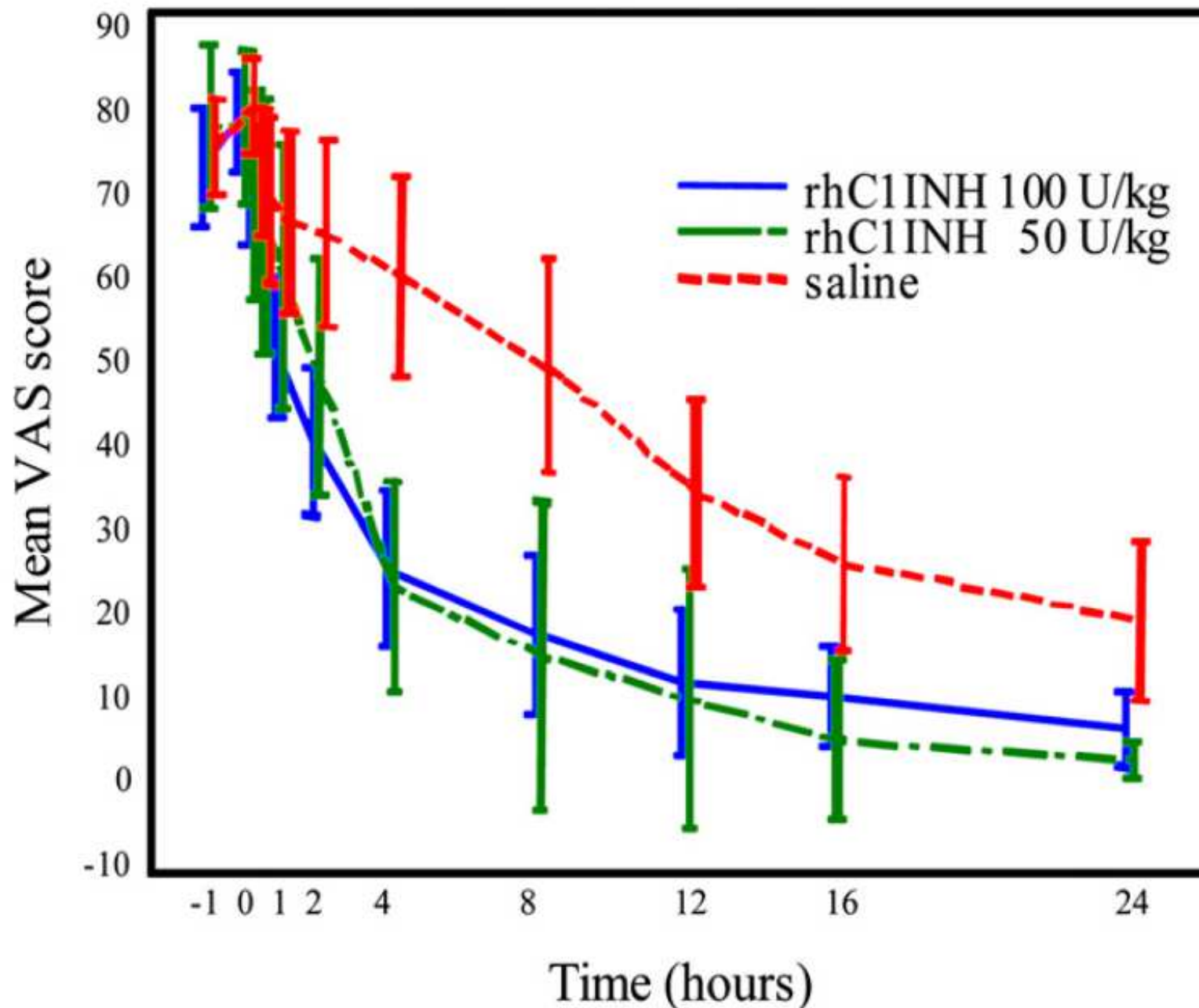
*One-sided two-sample Wilcoxon test for comparison to placebo.
 Note: Time to onset of symptom relief was set to 24 hours if a subject received rescue study medication.

Time to Onset of Symptom Relief



*Open-label extension study.
 †Total = 789 attacks; 7 attacks were designated as "other."

C1 Inibitore Ricombinante



Efficacy of and Sustained Response to Recombinant C1INH on HAE Acute Attacks

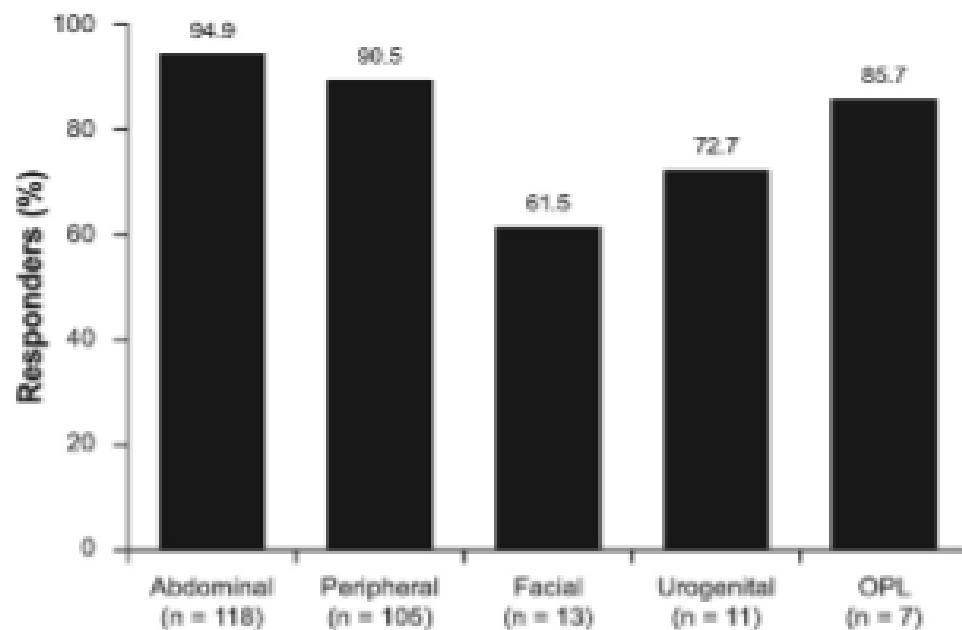


Figure 1. Percentage of patients who responded to recombinant human C1 esterase inhibitor treatment, by hereditary angioedema attack location. OPL, Oropharyngeal-laryngeal.

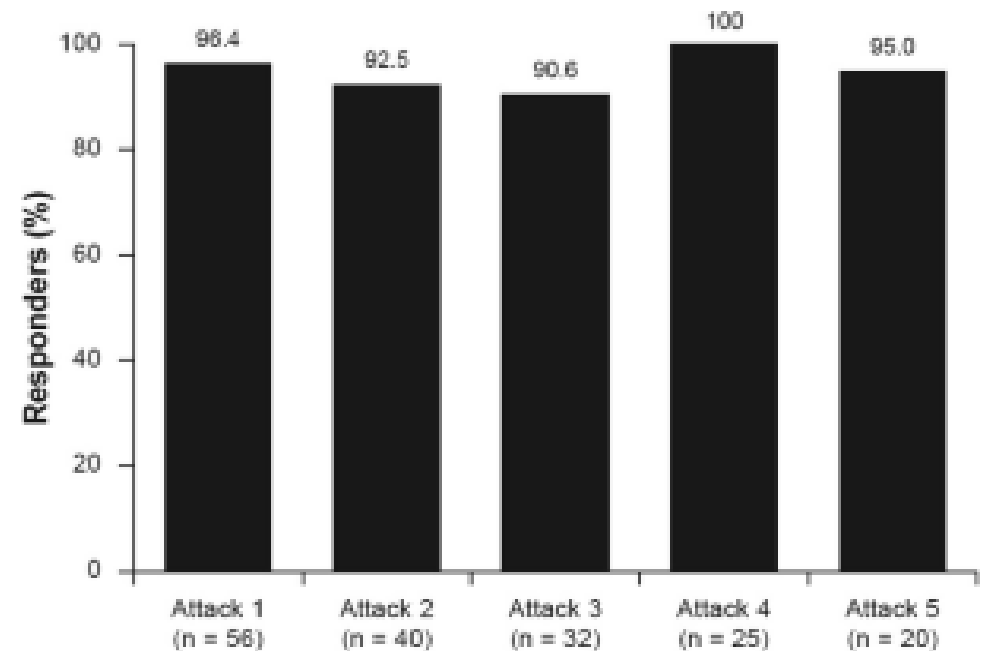
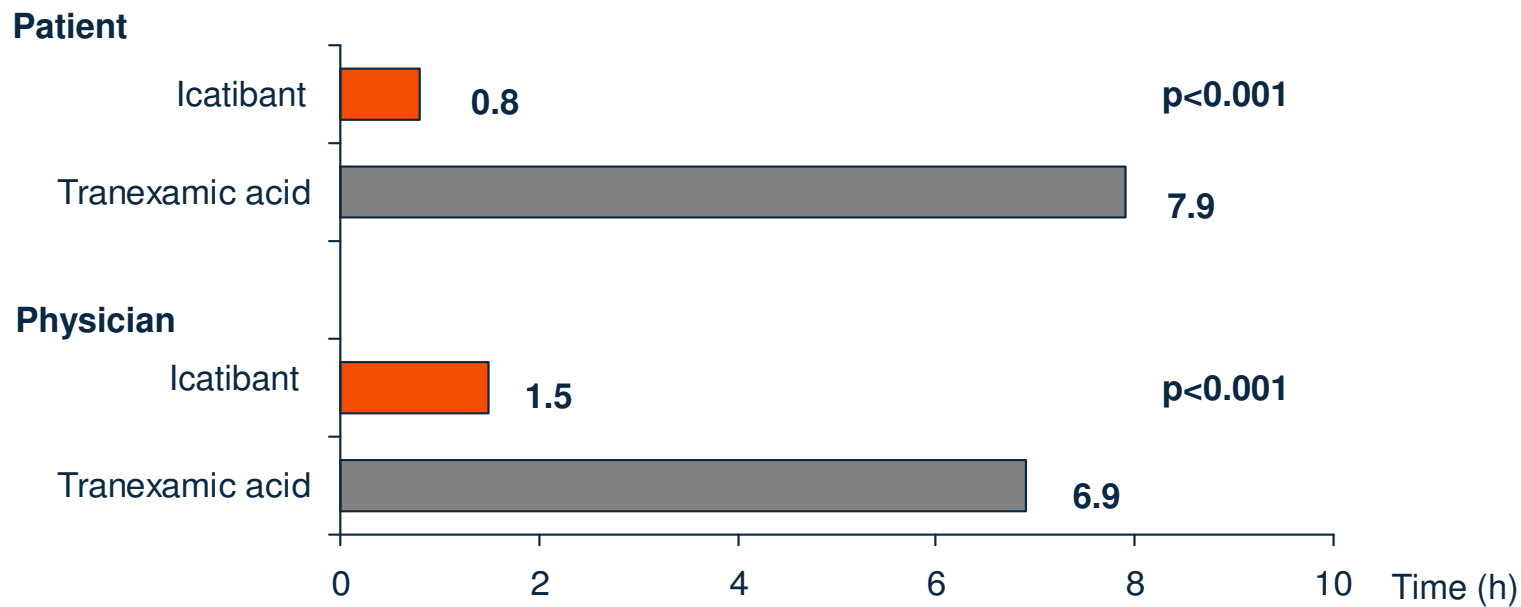


Figure 2. Lack of hereditary angioedema attack recurrence or new hereditary angioedema attack onset within 72 hours of recombinant human C1 esterase inhibitor treatment.

FAST-2: Icatibant Provided Rapid Time to First Symptom Improvement

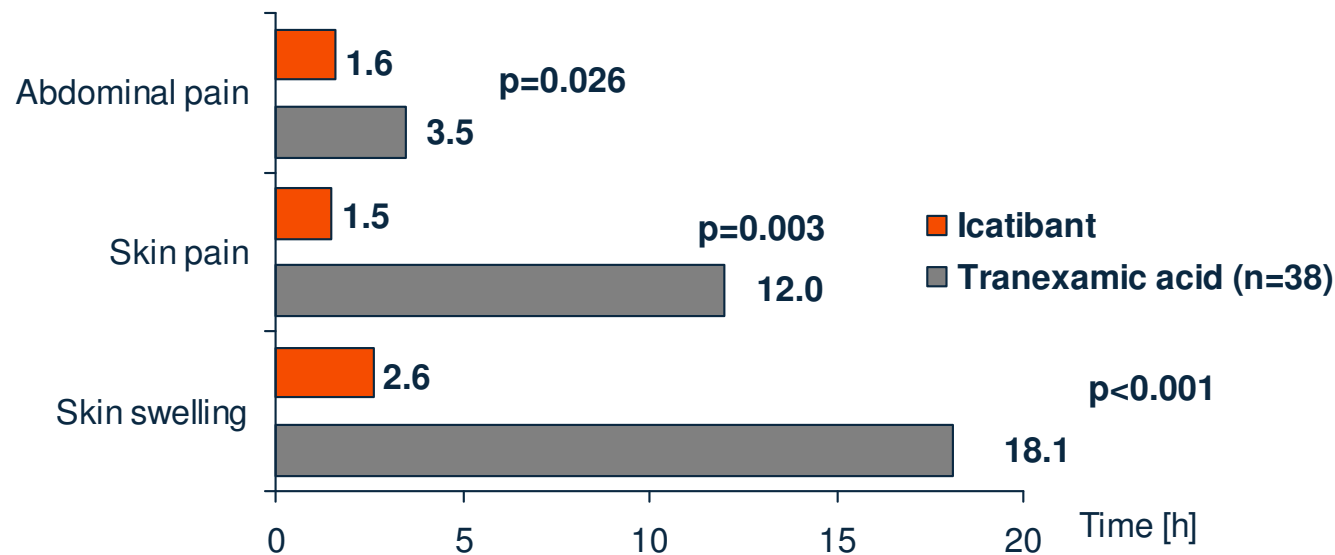
Median time to first symptom improvement



Icatibant provided first symptom improvement at a median time of 48 minutes (0.8 h)

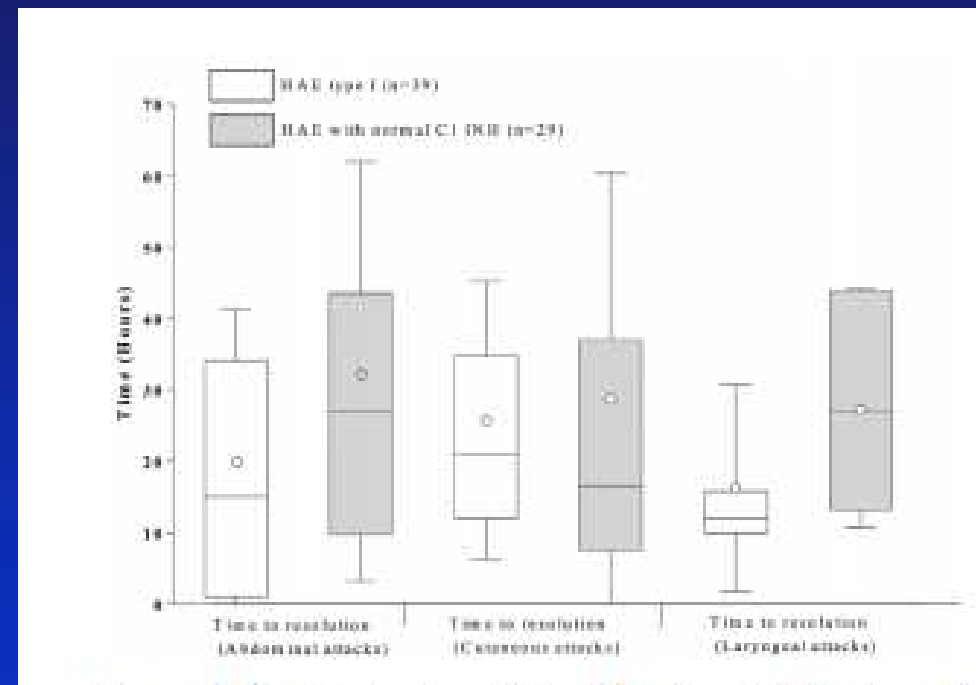
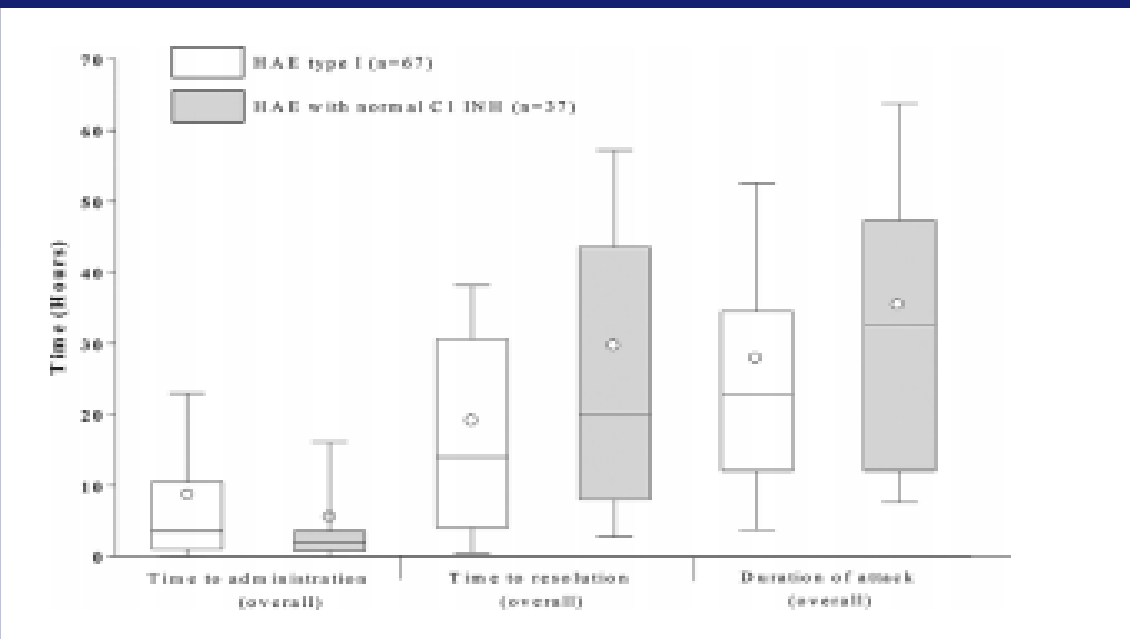
FAST-2: Icatibant is Effective in Cutaneous and Abdominal Attacks

TOR30+: median time point of symptom relief of at least 30%



Icatibant provided a rapid onset of clinically significant symptom relief of each of the different symptoms assessed

Icatibant in HAE with Normal C1 Inhibitor



Profilassi a Breve Termine

QUANDO

- Deve essere effettuata nei pazienti con angioedema ereditario in previsione di eventi potenzialmente in grado di indurre un attacco: manipolazioni del cavo orale, interventi chirurgici, esami endoscopici, parto e situazioni di stress

COME

Androgeni attenuati (danazolo)

Agenti antibrinolitici (usati raramente)

Concentrato plasmatico di C1 INH

In ogni caso, durante la procedura deve essere disponibile una adeguata quantità di farmaco per il trattamento dell'attacco acuto (Concentrato plasmatico di C1 INH od icatibant)

Profilassi a Lungo Termine

QUANDO

- Le manifestazioni devono essere di tipo moderato-severo e frequenti (più di 4 attacchi al mese) oppure di tale entità da compromettere l'attività sociale o lavorativa per più di 24 giorni all'anno

COME

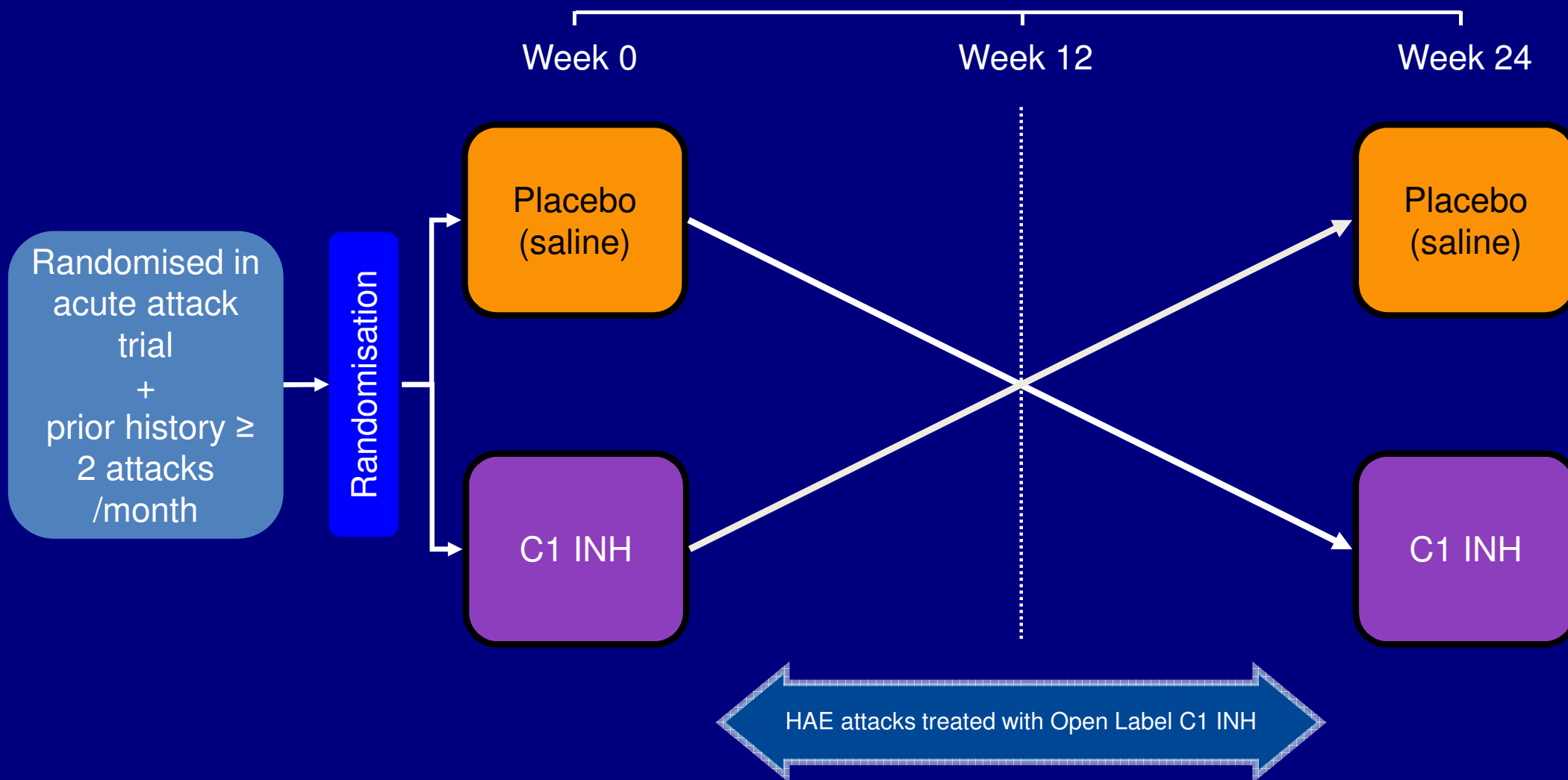
C1- Inibitore nanofiltrato

Androgeni attenuati (danazolo)

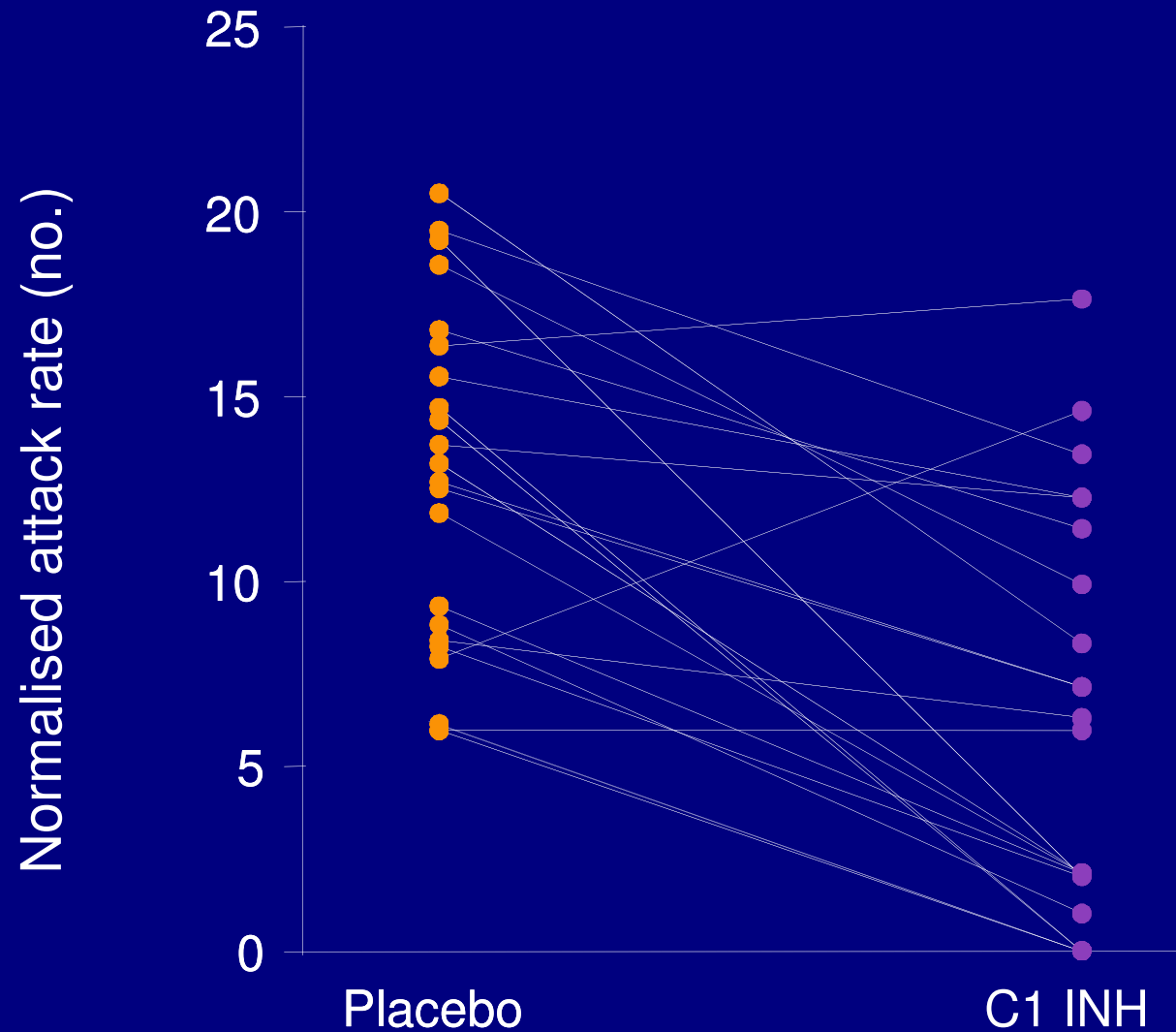
Antifibrinolitici (uso pressochè limitato ai bambini)

Profilassi a Lungo Termine con C1 INH

CHANGE Study design



CHANGE part B: Normalized rate of angioedema attacks by subjects



Unmet Needs in HAE Treatment

- **Complete Prevention of attacks**
- **Drugs easier to handle**
 - **Oral drugs**
 - **Once-a-time administration**
- **Faster resolution of symptoms**
- **Lack of side effects**
- **Cure of the disease**

Subcutaneous C1 Inhibitor (CSL830) in HAE Prophylaxis

90 patients
4 or 60 IU/Kg
s.c. twice/week

16-week treatment
Crossover
Placebo-controlled

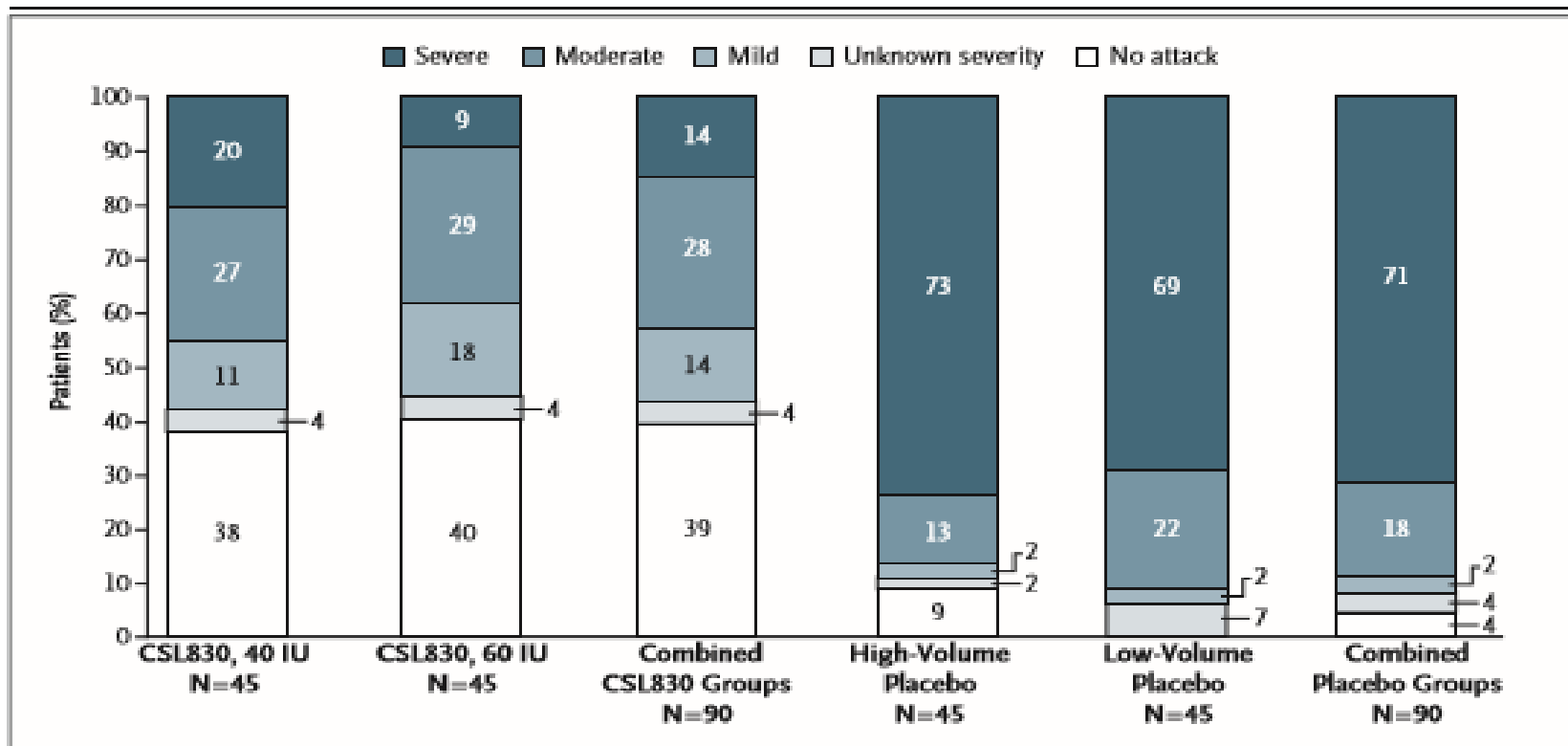
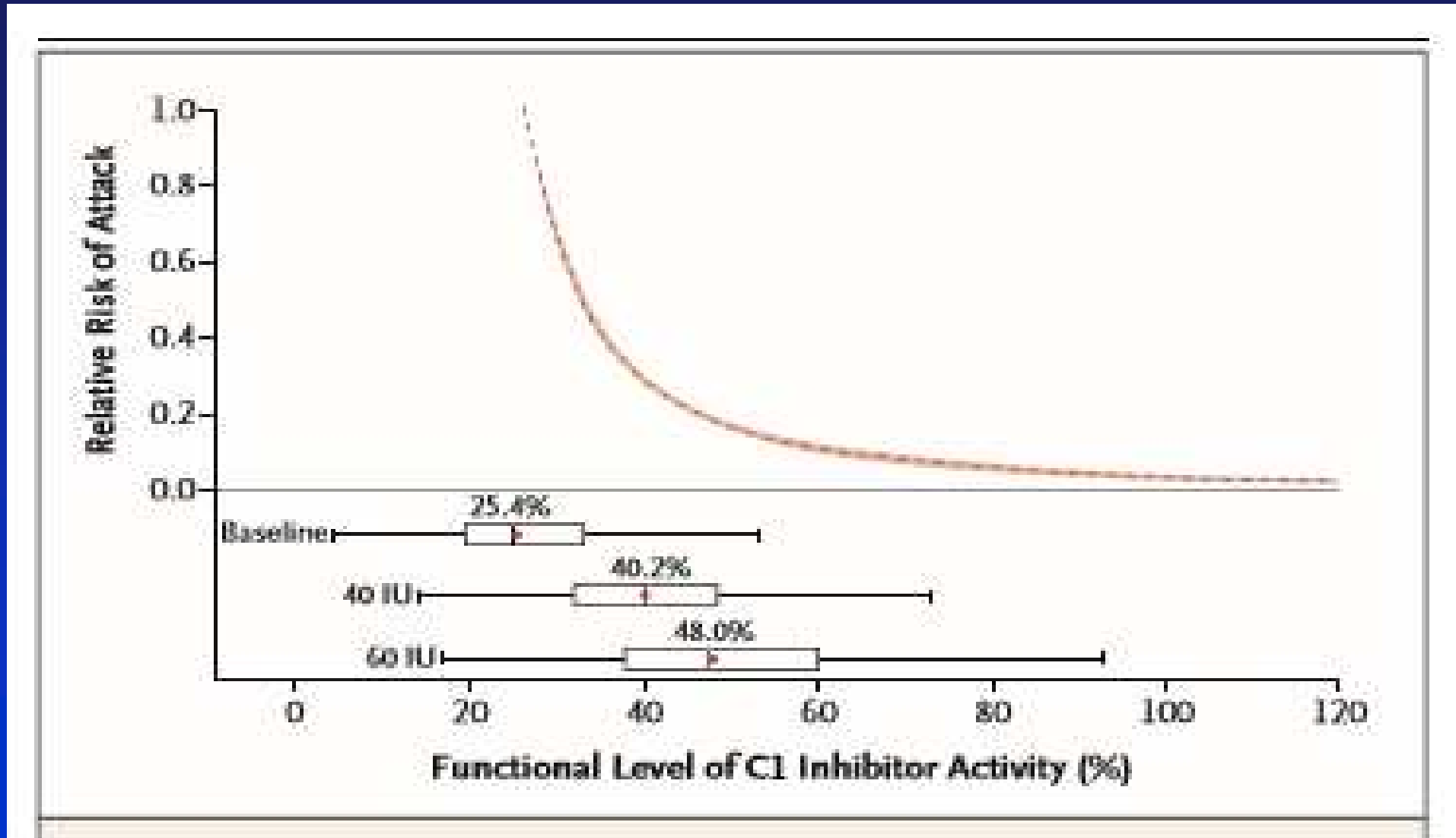


Figure 1. Attacks of Hereditary Angioedema, According to the Maximum Severity of the Attack.

The investigator graded the severity of each attack according to the intensity of the most severe symptom among the patients in the intention-to-treat population. Percentages may not total 100 because of rounding.

Subcutaneous C1 Inhibitor (CSL830) in HAE Prophylaxis



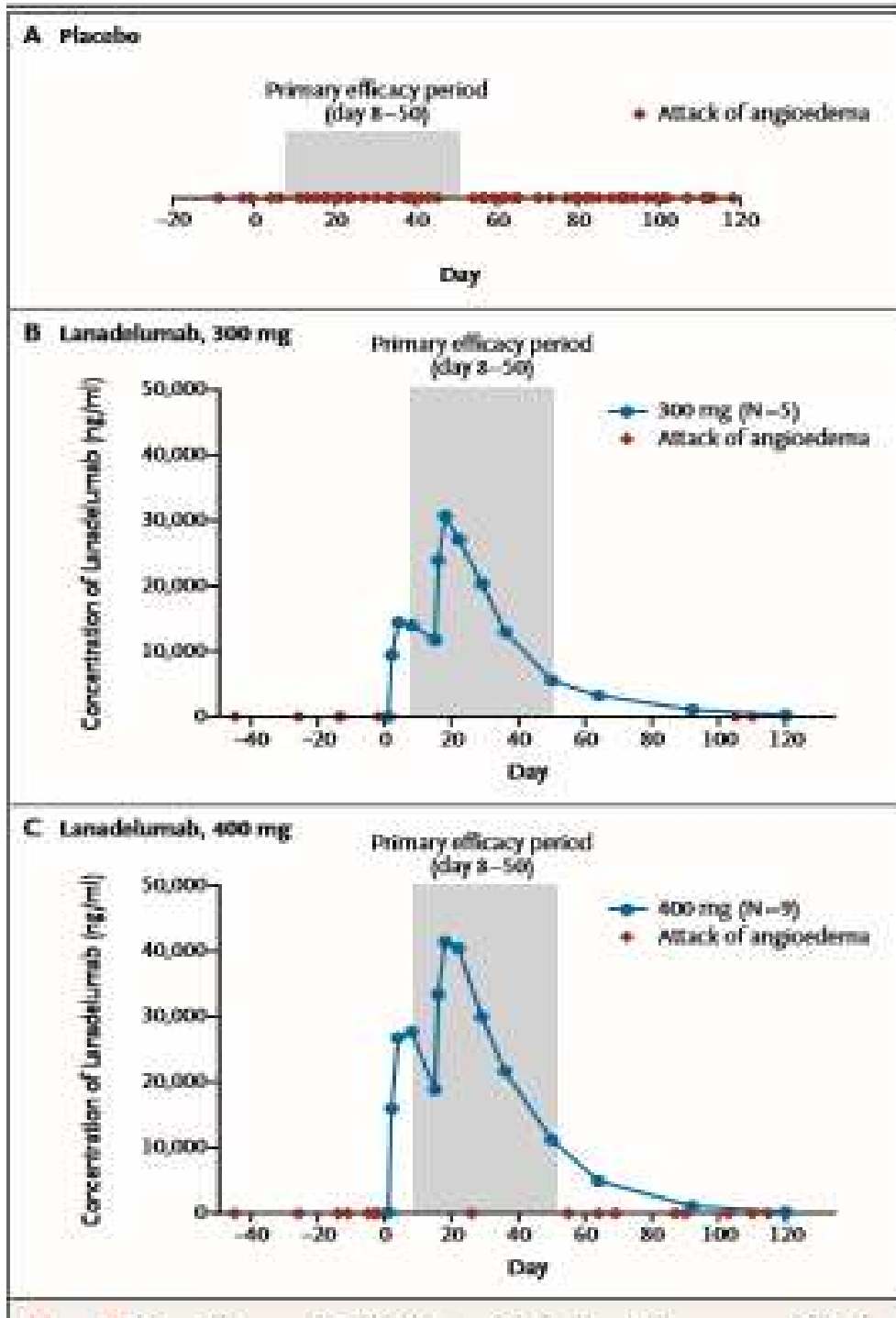
Longhurst H et al N Engl J Med 2017; 376, 1131

Phase Ib Trial with DX-2930

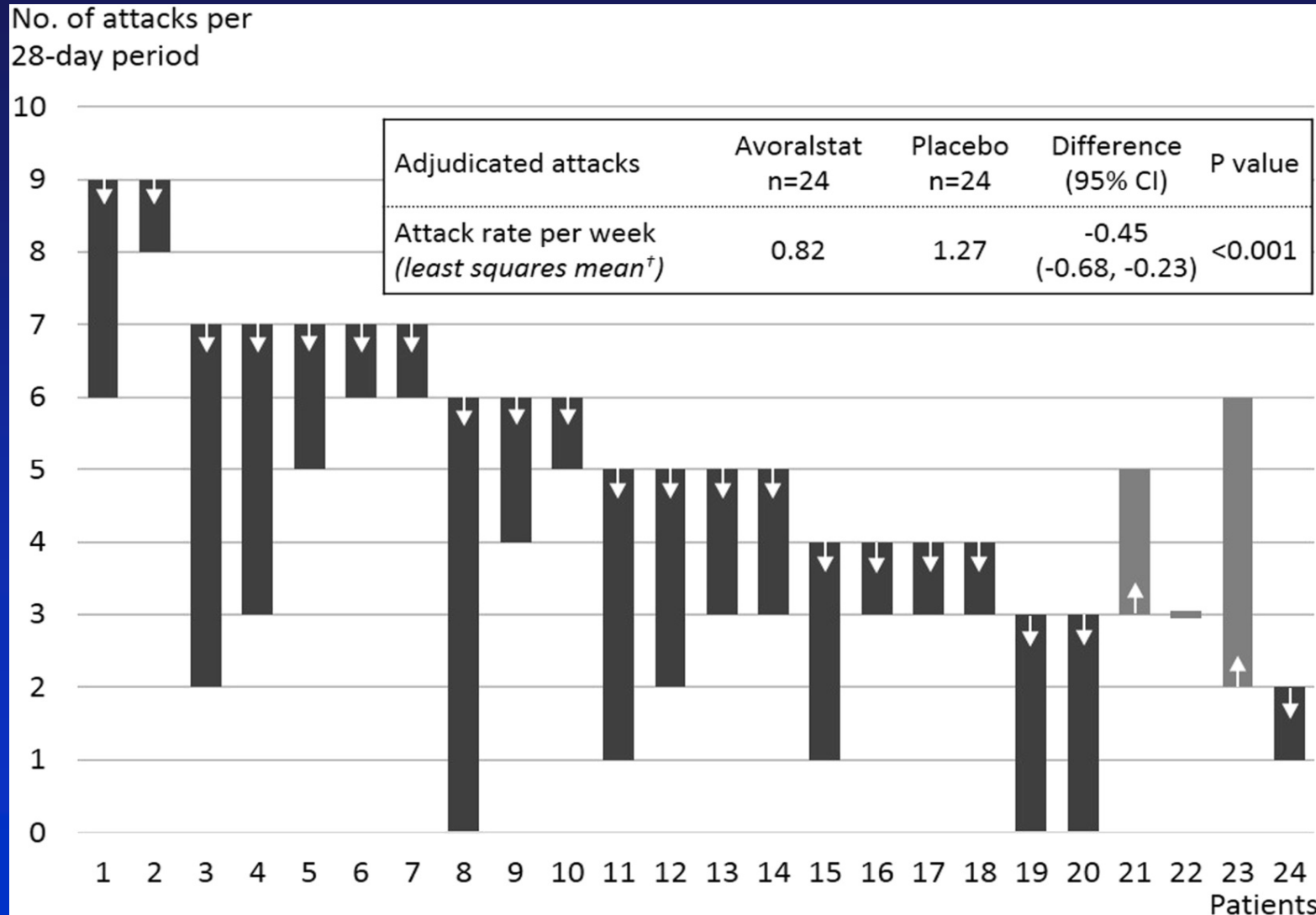
17 pts
Subcutaneous injections
At day 1 and 15

Lanadelumab, a subcutaneous MoAb inhibitor of kallikrein, is effective in prophylaxis of HAE attacks

Banerji A et al. N Engl J Med 2017; 376,717



Effect of Avoralstat, an Oral Kallicrein Inhibitor on Prophylaxis of HAE Attacks



Journal of Allergy and Clinical Immunology 2016 138, 934-936.

Conclusioni

- **Esistono oggi diverse opzioni terapeutiche efficaci per il trattamento degli attacchi di angioedema ereditario**
- **La disponibilità di farmaci, somministrabili anche per via sottocutanea, ha consentito una gestione più efficace dei pazienti ed il trattamento di un maggior numero di attacchi**
- **L'efficacia e la tollerabilità delle nuove terapie ne consente l'uso nella profilassi a lungo termine**
- **Esistono ancora bisogni insoddisfatti dei pazienti che richiedono nuove strategie terapeutiche (efficacia, via e tempi di somministrazione) che migliorino la qualità di vita**

*Dipartimento di Medicina
Allergologia e Immunologia Clinica
Università di Salerno*

*Dipartimento delle Specialità Mediche
Azienda Ospedaliera Universitaria
San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona*



**Roberta Parente
Maria Bova**

**Chiara Cardamone
Tommaso Bucci**

**Giulia De Feo
Ludovica Guerritore**

mtriggiani@unisa.it