

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-170/V1/18092023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Etranacogén dezaparvovec (Hemgenix®) en Hemofilia B grave y moderadamente grave

Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023

Fecha de corrección de erratas: 05 de octubre de 2023 (ver al final)

## Introducción

La hemofilia B (HB), conocida también como enfermedad de Christmas, es una enfermedad rara, congénita ligada al cromosoma X, caracterizada por mutaciones en el gen que codifica la síntesis del factor de coagulación humano IX (FIX), generando una alteración de la coagulación causada por un defecto en la actividad procoagulante del FIX.

La población mundial de HB estimada en el año 2021, según los datos de la Federación Mundial de Hemofilia es de aproximadamente 37.998 casos, con una incidencia de 5/100.000 varones y una prevalencia de 3,2/100.000 varones (1,1/100.000 se consideran graves). En España, en el año 2021, el número total de pacientes con HB era de 298<sup>1</sup>. Según datos no publicados proporcionados por la Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO), a fecha 31 de enero de 2023, en España había 106 pacientes con HB grave y 98 con HB moderada.

El rango normal de actividad del FIX es de 50 a 150 UI/dL (es decir, 50% a 150% de factor endógeno). La gravedad de la enfermedad viene determinada por el nivel de factor, pudiendo ser grave (actividad < 1 UI/dL), moderada (actividad entre 1 y 5 UI/dL) o leve (actividad en el rango de 5 a 40 UI/dL). En general existe una buena correlación entre el fenotipo hemorrágico y el nivel de actividad de FIX en plasma. Los pacientes con HB grave (actividad de FIX <1%) y moderadamente grave (actividad de FIX entre 1 y ≤2%) sin un tratamiento adecuado sufren frecuentes y recurrentes hemorragias espontáneas o traumáticas a nivel tisular y articular, que pueden provocar artropatías graves degenerativas. La inflamación y la hemorragia recurrente en "articulaciones diana" provocan dolor, discapacidad y empeoramiento de la calidad de vida. Las complicaciones más graves son las hemorragias en el sistema nervioso central que pueden llevar a la muerte<sup>2</sup>.

Actualmente, no existe ningún tratamiento curativo de la enfermedad, y el enfoque terapéutico es la administración del factor deficitario (bien con FIX obtenido de plasma humano o por tecnología recombinante), con el objetivo de detener y controlar el

sangrado cuando éste se manifieste (tratamiento a demanda) o bien para prevenir su aparición a largo plazo (profilaxis). La profilaxis tiene como objetivo alcanzar un nivel plasmático protector frente a los episodios hemorrágicos (como mínimo  $>1$  UI/dL). La profilaxis en la prevención del desarrollo de artropatías, así como en la reducción de las hemorragias es una práctica recomendada en las guías de práctica clínica en el tratamiento de la hemofilia<sup>3,4</sup>.

Entre los FIX actualmente autorizados en España podemos distinguir los siguientes, de acuerdo a su proceso de producción<sup>4</sup>.

- los concentrados de FIX plasmático humano (pFIX), producidos a partir del plasma humano de donantes (Factor IX Grifols®, Novix Grifols®, Immunine®, Octanine® y Betafact®).
- los FIX recombinantes (rFIX), que se producen mediante recombinación genética y cultivo celular. Dentro de los rFIX se distinguen dos grupos dependiendo de su vida media:
  - los rFIX de vida media estándar: nonacog alfa (BeneFix®) y nonacog gamma (Rixubis®).
  - los rFIX de vida media prolongada: eftrenonacog alfa (Alprolix®), albutrepenonacog alfa (Idelvion®) y nonacog beta pegol (Refixia®).

Tanto los pFIX, como los rFIX de vida media estándar, tienen una vida media de eliminación de entre 15-30 horas, por lo que es necesario administrarlos cada 3 o 4 días. Sin embargo, los rFIX de vida media extendida presentan una vida media de eliminación de hasta 70-105 horas, lo cual permite prolongar los intervalos de administración a una o incluso dos semanas.

La terapia sustitutiva con FIX ha mejorado significativamente el cuidado de los pacientes con hemofilia, si bien, el desarrollo de anticuerpos inhibidores frente a ellos ocurre en el 3-13% de los pacientes con HB<sup>3</sup>. En dichos pacientes el tratamiento no es efectivo y se observa un aumento de episodios hemorrágicos, empeoramiento de su calidad de vida y mayor morbilidad.

A pesar de los avances en el manejo de la HB, sigue existiendo una necesidad médica no cubierta, ya que las opciones de tratamiento disponibles requieren administración parenteral, que añaden a la carga propia de la enfermedad, la carga del tratamiento a largo plazo.

## Etranacogén dezaparovec (Hemgenix®)

Etranacogén dezaparovec es un medicamento de terapia génica que expresa el FIX de coagulación humano<sup>5,6</sup>.

Está indicado para el tratamiento de la HB grave y moderadamente grave (deficiencia congénita del FIX) en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del FIX.

La posología recomendada es  $2 \times 10^{13}$  copias de genoma por kilogramo de peso corporal (gc/kg), equivalente a 2 ml/kg de peso corporal, administrados en una única perfusión intravenosa.

No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, edad avanzada (en pacientes de 65 años o más los datos disponibles son limitados), insuficiencia hepática, ni en pacientes con VIH (los datos son limitados en pacientes con infección VIH controlada).

No se ha establecido la seguridad, ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal e insuficiencia hepática grave. Asimismo, etranacogén dezaparovec está contraindicado en pacientes con infecciones hepáticas agudas o crónicas no controladas y en pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis. No se recomienda su uso en pacientes con otros trastornos hepáticos significativos.

Etranacogén dezaparovec obtuvo la designación “PRIME” (del inglés “PRiority MEdicines”) el 21 de abril de 2017 para la indicación “tratamiento de la hemofilia B grave”. Ha recibido asesoría científica de la EMA sobre el desarrollo de aspectos no clínicos y clínicos relevantes para la indicación autorizada. Recibió una autorización condicional de la comercialización por parte de la Comisión Europea el 20 de febrero de 2023. Asimismo, la designación como medicamento huérfano fue evaluada por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) en marzo de 2018 y reevaluada positivamente tras la obtención de la autorización de comercialización en febrero de 2023<sup>7</sup>.

## Farmacología

Etranacogén dezaparovec es un medicamento de terapia génica diseñado para introducir una copia de la secuencia de ADN codificante del FIX humano en los hepatocitos.

Es un vector recombinante basado en un vector que contiene una secuencia de ADN codificante optimizada por codones de coagulación humana R338L (FIX-Padua) bajo el control de un promotor específico del hígado (LPI), encapsulada en un vector vírico adenoasociado recombinante no replicativo de serotipo 5 (AAV5). Etranacogén

dezaparvovec se produce en una línea celular (Sf9) de *Spodoptera frugiperda* mediante la tecnología de ADN recombinante.

Tras la perfusión, el etranacogén dezaparvovec se dirige preferentemente a las células hepáticas, donde el ADN del vector reside casi exclusivamente en forma episomal. Después de la transducción, etranacogén dezaparvovec mejora parcial o completamente la deficiencia de actividad procoagulante del factor IX circulante en pacientes con HB<sup>5</sup>.

## Eficacia<sup>5-9</sup>

Los datos de eficacia de etranacogén dezaparvovec proceden de un estudio fase IIb (CT-AMT-061-01) y un estudio fase III (HOPE-HB, CT-AMT-061-02). Ambos estudios compartieron criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión: pacientes con HB grave o moderadamente grave (actividad de FIX  $\leq$  2%) en tratamiento con FIX profiláctico continuo ( $>$  150 días de exposición con FIX) y en profilaxis estable durante al menos los dos meses previos al cribado.

Criterios de exclusión: pacientes con inhibidores frente al FIX; pacientes con niveles de ALT, AST, bilirrubina total, fosfatasa alcalina o creatinina  $>$  2 veces el límite superior normal (LSN); trombocitopenia definida como un recuento de plaquetas  $<$   $50 \times 10^9/L$ ; pacientes VIH positivos no controlados con terapia antivírica ( $CD4^+ \leq 200/\mu L$ ); pacientes con infección por VHB o VHC activa con los siguientes criterios: en tratamiento antiviral y/o con antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) positivo (excepto si el investigador consideraba que era debido a una vacunación previa frente a hepatitis B) o ADN (hepatitis B)/ARN (hepatitis C) viral positivo; pacientes que presentaban alguna condición médica importante que pudiera afectar significativamente la transducción prevista del vector y/o la expresión y actividad de la proteína.

### Estudio CT-AMT-061-01 (NCT 03489291)<sup>8</sup>

Se trata de un estudio fase IIb, abierto, multicéntrico, de un solo brazo, que incluyó 3 hombres mayores de 18 años en tratamiento con FIX profiláctico o a demanda, que recibieron una dosis única de  $2 \times 10^{13}$  gc/kg de etranacogén dezaparvovec. En los 12 meses previos a la selección, los pacientes presentaron 1, 3, o 5 episodios de sangrado (espontáneos y de severidad de leve a grave). Ninguno de ellos presentaba alteraciones articulares en el momento de la selección y los tres habían tenido infección previa por Hepatitis C. Asimismo, 2 de ellos presentaban infección VIH controlada. Se dispone de 3 años de seguimiento.

La variable principal de eficacia fue la actividad media de FIX en la semana 6 post-perfusión (post-infusión). Las variables secundarias de eficacia seleccionadas fueron las

siguientes: actividad media de FIX en la semana 52, actividad media de FIX post-perfusión, tasa anualizada de sangrados (TAS) y uso de FIX de reemplazo.

La actividad de FIX en la semana 6 post-perfusión fue de  $30,6\% \pm 6,97\%$  (media $\pm$ DE). La actividad de FIX en la semana 52 fue de  $40,8\% \pm 9,45\%$  (media $\pm$ DE). Los valores obtenidos en los meses 18, 24 y 30 fueron  $47,0 \pm 12,66\%$ ;  $44,2 \pm 7,66\%$ , y  $50,0 \pm 11,40\%$ , respectivamente. En el mes 36, la actividad media de FIX fue de  $36,9\%$  (valor determinado a partir de las muestras disponibles en dos pacientes).

La TAS promedio para los tres pacientes durante el periodo de tres años fue de 0,22. La TAS para episodios hemorrágicos espontáneos y traumáticos en el mismo período fue de 0,11 para ambos. No se detectaron episodios de sangrado en el periodo comprendido entre el mes 30 y 36 de seguimiento, ocurriendo los sangrados en los primeros 18 meses post-perfusión.

El uso de FIX de reemplazo fue de 306.204,9 UI/año en los 12 meses previos a la selección, 260.285,8 UI/año en los 30 días previos, y 299.330,7 UI/año en el momento basal. Los pacientes utilizaban medicamentos de vida media extendida. Todos los pacientes interrumpieron la profilaxis de rutina con FIX entre 1 y 4 días después de la administración de etranacogén dezaparovec.

El uso medio de FIX fue de 1.220,4 UI/año a los 30 meses post-perfusión y 689,1 UI/año en el período posterior a la interrupción de la profilaxis de rutina. A los 36 meses, la media anualizada del uso de FIX post-perfusión fue de 1.157,2 UI/año (714,6 UI/año en el período posterior a la interrupción de la profilaxis de rutina).

Ninguno de los 3 pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes frente AAV5 en los 3 años de seguimiento.

## **Estudio CT-AMT-061-02 (HOPE-B, NCT03569891 y EudraCT 2017-004305-40)<sup>5,9</sup>**

### **Diseño y tratamiento experimental administrado**

Es un estudio fase III, abierto, de un solo grupo de tratamiento, multicéntrico, con una fase de detección (inicial, pretratamiento), una fase de tratamiento y una fase de seguimiento, que está en desarrollo. La fase inicial duró un mínimo de 26 semanas, en la cual los pacientes registraron el uso de terapia sustitutiva con FIX, así como los episodios hemorrágicos.

Se administró una dosis única de  $2 \times 10^{13}$  gc/kg de etranacogén dezaparovec.

La variable principal de eficacia fue la reducción en la TAS (basada en todos los episodios hemorrágicos) en el período de 52 semanas entre los meses post-perfusión 7 y 18. En

primer lugar, se planteó una hipótesis de no inferioridad y si se demostraba, posteriormente, la superioridad frente al tratamiento con FIX profiláctico (comparación pre-post-perfusión).

Las principales variables secundarias de eficacia evaluadas en el estudio fueron las siguientes: nivel de actividad del FIX, consumo medio de FIX (terapia de reemplazo), pacientes que permanecen libres de profilaxis continua con FIX, pacientes con actividad de FIX < 12 % del valor normal, tasa de episodios de sangrado espontáneo y articular, y en articulaciones diana y pacientes sin episodios hemorrágicos y calidad de vida y actividad física. Para la evaluación de la calidad de vida se utilizó el cuestionario EQ-5D-5L, que evalúa 5 dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar, ansiedad/depresión) e incluye la escala visual analógica (EVA) que refleja la percepción del paciente sobre su salud general en una escala de 0 a 100.

Se calculó una muestra de 54 participantes necesarios para demostrar la no inferioridad con un margen de no inferioridad de 1,8 y al menos un 82% de potencia. La no inferioridad de etranacogén dezaparovec se demostraría si el límite superior del intervalo de confianza de Wald del 95% bilateral era menor que el margen de no inferioridad de 1,8.

La población primaria para el análisis estadístico fue la población de análisis completa, que incluyó todos los participantes incluidos en la fase inicial, que recibieron etranacogén dezaparovec, y que tenían al menos una evaluación de la variable principal de eficacia después de recibir el fármaco.

### **Población a estudio**

De los 67 pacientes incluidos en la fase inicial, 54 recibieron la dosis de etranacogén dezaparovec (13 pacientes discontinuaron el estudio antes de la administración del producto en investigación). Cincuenta y tres de los 54 pacientes completaron seguimiento de dos años (un paciente de 75 años falleció por shock cardiogénico a los 15 meses post-perfusión, si bien, el evento no se consideró relacionado con el tratamiento). Uno de los pacientes recibió sólo una dosis parcial de fármaco (10% de la dosis establecida) por reacción durante la perfusión. A continuación, se detallan las principales características demográficas y clínicas basales en relación a la HB de los pacientes incluidos en el ensayo (tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas y características clínicas basales.

Característica	Población post-infusión (N=54)	Población por protocolo (N=53)
<b>Edad (años)</b>		
n	54	53
Media (DE)	41,5 (15,8)	40,9 (15,5)
Mediana (Q1-Q3)	37,0 (30,0-53,0)	37,0 (30,0-50,0)
Min, max	19,75	19,75
<b>Peso (kg)</b>		
Media (DE)	85,1 (19,3)	85,5 (19,3)
Mediana (Q1-Q3)	84,0 (74,0-93,0)	84,0 (75,0-93,0)
Min- Max	58- 169	58- 169
<b>Episodios hemorrágicos (año previo a la selección), n (%) [episodios]</b>		
Cualquier sangrado	44 (81,5) [215]	43 (81,1) [214]
Articular	30 (55,6) [132]	29 (54,7) [131]
Espontáneo	32 (59,3) [118]	31 (58,5) [117]
Traumático	20 (37,0) [64]	20 (37,7) [64]
Desconocido	11 (20,4) [33]	11 (20,8) [33]
<b>Episodios hemorrágicos (año previo a la selección), n (%)</b>		
0 episodios	10 (18,5)	10 (18,9)
1 episodio	9 (16,7)	8 (15,1)
2 episodios	10 (18,5)	10 (18,9)
3 episodios	8 (14,8)	8 (15,1)
4 episodios	4 (7,4)	4 (7,5)
5 episodios	2 (3,7)	2 (3,8)
6 episodios	2 (3,7)	2 (3,8)
7 episodios	2 (3,7)	2 (3,8)
8 episodios	2 (3,7)	2 (3,8)
10 episodios	0	0
11-15 episodios	3 (5,6)	3 (5,7)
>20 episodios	2 (3,7)	2 (3,8)
<b>Terapia de reemplazo con FIX, n (%)</b>		
Profilaxis	54 (100,0)	53 (100,0)

A demanda	4 (7,4)	4 (7,5)
<b>Tipo FIX, n (%)</b>		
Vida media extendida	31 (57,4)	30 (56,6)
Vida media estándar	23 (42,6)	23 (43,4)
<b>Estado VIH, n (%)</b>		
Negativo	51 (94,4)	50 (94,3)
<b>Infección VHB, n (%)</b>		
Previa resuelta	9 (16,7)	9 (17,0)
<b>Infección VHC, n (%)</b>		
Previa resuelta	28 (51,9)	27 (50,9)
En curso	3 (5,6)	3 (5,7)
Positivo en el cribado	1 (1,9)	1 (1,9)

## Resultados de eficacia

En relación a la variable principal, la TAS ajustada para todos los episodios hemorrágicos se redujo de 4,19 (IC del 95 %: 3,22 - 5,45) pretratamiento a 1,51 (IC del 95 %: 0,81-2,82) entre los meses 7 a 18 post-perfusión (riesgo relativo de 0,36 (95% Wald CI, 0,20 a 0,64;  $p < 0,001$ ), demostrando no inferioridad y superioridad de etranacogén dezaparvovec comparado con la profilaxis con factor IX.

En la tabla 2 se incluyen las TAS y los acontecimientos hemorrágicos.

**Tabla 2.** Acontecimientos hemorrágicos y tasas anualizadas de hemorragias.

	Población post-perfusión (N=54)		Población por protocolo (N=53)	
	Período de pre-inclusión de $\geq 6$ meses (N = 54) <sup>a</sup>	7-18 meses después de la administración (N = 54) <sup>b</sup>	Período de pre-inclusión de $\geq 6$ meses (N = 53)	7-18 meses después de la administración (N = 53)
Pacientes con hemorragias, n (%)	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Pacientes sin hemorragias, n (%)	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Hemorragias	136	54	136	49
TAS ajustada (IC 95 %) para	4,19 (3,22, 5,45)	1,51 (0,81, 2,82)	3,89 (2,93, 5,16)	1,07 (0,63, 1,82)

<b>cualquier hemorragia</b>				
<b>Reducción de la TAS (desde la preinclusión hasta después del tratamiento)</b>	---	64 %	---	72 %
<b>IC de Wald bilateral del 95 %</b>		(36 %, 80 %)		(57 %, 83 %)
<b>Valor de p unilateral*</b>		0,0002		$p < 0,0001$
<b>Pacientes con hemorragias graves, n (%)</b>	10 (18,5 %)	7 (13 %)	---	---
<b>Pacientes con hemorragias muy graves, n (%)</b>	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	---	---
<b>TAS ajustada para las hemorragias espontáneas</b>	1,52	0,44	---	---
<b>Valor de p unilateral</b>		$p = 0,0034$		
<b>TAS ajustada para las hemorragias articulares</b>	2,35	0,51	---	---
<b>Valor de p unilateral</b>		$p < 0,0001$		
<b>TAS ajustada para las hemorragias traumáticas</b>	2,09	0,62	---	---
<b>Valor de p unilateral</b>		$p < 0,0001$		

TAS = tasa anualizada de hemorragias; IC = intervalo de confianza.

\* Se consideró estadísticamente significativo un valor de p unilateral  $\leq 0,025$  para el post-infusión/preinclusión  $< 1$ .

a El período inicial equivalían a 33,1 años-persona.

b Los meses 7 a 18 equivalen a 49,8 años-persona.

Durante el período inicial (pre-perfusión), 40 de los 54 pacientes (74,1%) presentaron episodios hemorrágicos. Así, se registraron 136 episodios hemorrágicos durante el período inicial, incluidos 118 episodios hemorrágicos tratados con FIX. La mayoría de ellos (118/136) fueron de gravedad muy leve a moderada. Asimismo, se notificaron 14 episodios hemorrágicos graves y 4 muy graves en 10/54 (18,5%) y 3/54 (5,6%) pacientes, respectivamente. Se notificaron episodios hemorrágicos traumáticos y espontáneos en 29/54 (53,7 %) y 24/54 (44,4%) pacientes, respectivamente. Las localizaciones más frecuentes de los episodios hemorrágicos en el período inicial (pretratamiento) fueron las articulaciones (59,3%) y los músculos (31,5%).

Durante los meses 7-18 post-perfusión, se notificaron episodios hemorrágicos en 20/54 (37,0%) pacientes, y se informaron 54 episodios hemorrágicos. Un total de 15 pacientes (27,8%) que desarrollaron 30 episodios hemorrágicos requirieron tratamiento con FIX.

Mientras que durante el periodo de preinclusión con profilaxis con FIX, los datos correspondientes fueron de 37 pacientes (68,5%) y 118 episodios hemorrágicos que necesitaron tratamiento con FIX (Tabla 3). La mayoría de los episodios hemorrágicos (43/54) fueron de gravedad muy leve a moderada; se notificaron 7 episodios hemorrágicos graves y 2 muy graves en 7/54 (13,0%) y 2/54 (3,7%) de los pacientes, respectivamente (no se disponía de la gravedad de 2 episodios). Se reportaron episodios hemorrágicos traumáticos y espontáneos en 12/54 (22,2%) y 9/54 (16,7%) pacientes, respectivamente. Las localizaciones más frecuentes de los episodios hemorrágicos durante el periodo 7-18 meses post-perfusión fueron articulares (20,4%) y superficiales (14,8%).

La TAS ajustado para los meses 7-24 post-perfusión fue 1,51 (0,83; 4,76). El 50% de los pacientes<sup>27</sup> no reportó ningún episodio hemorrágico entre el mes 7 y el 24. El 27,8% de los pacientes notificó hemorragias articulares entre los meses 7 y 24.

En el estudio también se demostró la superioridad del etranacogén dezaparvovec 18 meses post-perfusión en comparación con la terapia profiláctica con FIX (tabla 3). La TAS para los episodios hemorrágicos tratados con FIX durante el período post-perfusión del mes 7 al 18 se redujo en un 77% (TAS en el periodo de inicio: 3,65; TAS a los 7-18 meses: 0,84); razón de tasa de sangrado anualizada, 0,23; IC de Wald del 95%, 0,12 a 0,46).

**Tabla 3.** Tasas anualizadas de hemorragias para episodios hemorrágicos tratados con factor IX.

	Período de pre-inclusión de ≥ 6 meses (N = 54) <sup>a</sup>	7-18 meses después de la administración (N = 54)
Pacientes con hemorragias tratadas con factor IX, n (%)	37/54 (68,5 %)	15/54 (27,8 %)
Hemorragias tratadas con factor IX	118	30
TAS ajustada (IC del 95 %) para las hemorragias tratadas con factor IX	3,65 (2,82 - 4,74)	0,84 (0,41 - 1,73)
TAS para las hemorragias tratadas con factor IX (del post-perfusión a la preinclusión)	---	0,23 (0,12, 0,46)
IC de Wald bilateral del 95 %		
Valor de <i>p</i> unilateral		<i>p</i> < 0,0001
TAS ajustada (IC del 95 %) para las hemorragias espontáneas	1,34 (0,87 - 2,06)	0,45 (0,15 - 1,39)

tratadas con factor IX		
TAS para las hemorragias espontáneas tratadas con factor IX (del post-perfusión a la preinclusión)	---	0,34
IC de Wald bilateral del 95 %		(0,11 - 1,00)
Valor de $p$ unilateral		$p = 0,0254$
TAS ajustada (IC del 95 %) para las hemorragias articulares tratadas con factor IX	2,13 (1,58 - 2,88)	0,44 (0,19 - 1,00)
TAS para las hemorragias articulares tratadas con factor IX (del post-perfusión a la preinclusión)	---	0,20
IC de Wald bilateral del 95 %		(0,09 - 0,45)
Valor de $p$ unilateral		$p < 0,0001$

TAS = tasa anualizada de hemorragias; IC = intervalo de confianza.

En relación a los niveles de actividad de FIX, después de una dosis única de etranacogén dezaparovec, se observaron aumentos estadísticamente significativos en la actividad del FIX, medido por ensayo de una etapa (tabla 4). Así, los niveles de actividad de FIX fueron estables a lo largo del tiempo con una variación de entorno al 10% en el nivel medio de actividad de FIX informado de un mes a otro. En el mes 6 se obtuvo un valor medio de 38,95 (mediana 37,30), y posteriormente del 41,48 en el mes 12 (mediana 39,90), 36,90 en el mes 18 ( mediana 35,55) permanecieron estables en el mes 24 (media 36,66; mediana 33,85). Ningún sujeto presentó valores >150%.

**Tabla 4.** Actividad del factor IX a los 6, 12, 18 y 24 meses (ensayo de una etapa, basado en el TTPa).

	Basal (N=54)	6 meses después de la administración (N = 51) <sup>2</sup>	12 meses después de la administración (N = 50)	18 meses después de la administración (N = 50)	24 meses después de la administración (N = 50)
<b>Media porcentual (DE)</b>	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
<b>Mediana porcentual (mín., máx.)</b>	1,0 (1,0, 2,0)	37,30 (8,2, 97,1)	39,90	33,55 (4,5, 122,9)	33,85 (4,7, 99,2)

			(5,9, 113,0)		
<b>Cambio respecto al valor basal</b>		36,18	38,81	34,31	34,13
<b>Media de los mínimos cuadrados (MC) (EE)<sup>3</sup></b>	NP	(2,432)	(2,442)	(2,444)	(2,325)
<b>IC del 95 %</b>		31,41, 40,95	34,01, 43,60	29,52, 39,11	29,57, 8,69
<b>Valor de p unilateral</b>		<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

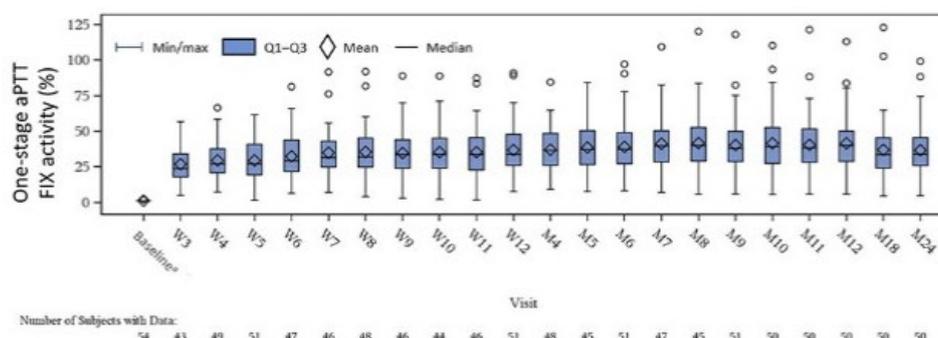
DE = desviación estándar; EE = error estándar; IC = intervalo de confianza; máx. = máximo; MC = mínimos cuadrados; mín. = mínimo; NP = no procede; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activada.

También se midió la actividad del factor IX entre el mes 6 y el mes 24 después de la administración, con un ensayo cromogénico, y los resultados fueron más bajos que los resultados del ensayo de una etapa (basado en el TTPa), cuya relación media entre la actividad cromogénica y la de una etapa del factor IX osciló entre 0,408 y 0,547.

El inicio de la expresión del FIX fue detectable desde la primera medida sin utilización de FIX en la semana 3.

En la figura 1 se representa la evolución de los niveles de FIX en el tiempo. Así, puede observarse niveles de FIX estables desde el mes 6 hasta los 24 meses.

**Figura 1.** Evolución del nivel de FIX en el tiempo.



Los anticuerpos neutralizantes frente a AAV5 estaban presentes en 21/54 (38,9%) sujetos al inicio del estudio (pretratamiento). Existen datos limitados en pacientes con anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 por encima de 1:678. En 1 paciente con un nivel de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes de 1:3212, en el estudio clínico no se observó la expresión del factor IX y fue necesario reiniciar la profilaxis con factor IX exógeno. En los estudios clínicos con etranacogén dezaparovec, en el subgrupo de pacientes con anticuerpos

neutralizantes anti-AAV5 preexistentes detectables hasta un nivel de 1:678, los niveles medios de actividad del factor IX se encontraban dentro del mismo rango, pero eran numéricamente más bajos que los del subgrupo de pacientes sin anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes detectables. No obstante, ambos grupos de pacientes, con y sin anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes detectables, demostraron una mejor protección hemostática que con la profilaxis estándar con factor IX tras la administración de etranacogén dezaparovec.

**Tabla 5.** Niveles de actividad del factor IX endógeno después de la administración en pacientes con y sin anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes (ensayo de una etapa [basado en el TTPa]).

	Número de pacientes	Media de la actividad del factor IX (%) (DE)	Mediana de la actividad del factor IX (%) (mín., máx.)	Cambio respecto al valor basal		
				Media de los mínimos cuadrados (EE) <sup>†</sup>	IC del 95%	Valor de <i>p</i> unilateral
<b>Con anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes</b>						
<b>Basal</b>	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0, 2,0)	NA	NA	NA
<b>Mes 6</b>	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2, 90,4)	30,79 (3,827)	23,26, 38,32	< 0,0001
<b>Mes 12</b>	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5, 73,6)	31,59 (3,847)	24,02, 39,16	< 0,0001
<b>Mes 18</b>	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3, 57,9)	26,83 (3,854)	19,24, 34,41	< 0,0001
<b>Mes 24</b>	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1, 88,3)	28,35 (3,928)	20,62, 36,08	< 0,0001
<b>Sin anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes</b>						
<b>Basal</b>	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0, 2,0)	NA	NA	NA
<b>Mes 6</b>	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4, 97,1)	39,46 (3,172)	33,23, 45,69	< 0,0001
<b>Mes 12</b>	32	44,82	38,65	43,07	36,83, 49,31	< 0,0001

		(23,21)	(5,9, 113,0)	(3,176)		
<b>Mes 18</b>	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5, 122,9)	38,72 (3,172)	32,49, 44,95	< 0,0001
<b>Mes 24</b>	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7, 99,2)	37,40 (2,933)	31,64, 43,16	< 0,0001

DE = desviación estándar; EE = error estándar; IC = intervalo de confianza; máx. = máximo; MC = mínimos cuadrados; mín. = mínimo; NA = no aplicable; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activada.

El consumo de FIX disminuyó significativamente en 248.825,0 UI/año/paciente (98,42%;  $p < 0,0001$ ) entre el mes 7 y 18, y en 248.392,6 UI/año/paciente (96,52%;  $p < 0,0001$ ) entre el mes 7 y 24 post-perfusión con etranacogén dezaparovec en comparación con la profilaxis con factor IX durante el período inicial predosis.

Desde el día 21 hasta los meses 7 a 24, 52 pacientes de 54 (96,3%) permanecieron libres de profilaxis con factor IX. Uno de los dos pacientes que tuvieron que volver a terapia sustitutiva con FIX recibió un 10% de la dosis estimada según peso corporal al desarrollar reacciones de hipersensibilidad. Otro de los pacientes, presentaba un nivel alto de anticuerpos frente a AAV5 al inicio del estudio (3.212) y no respondió al tratamiento con etranacogén dezaparovec.

Ninguno de los pacientes mostró evidencia de inhibidores neutralizantes del factor IX derivado de etranacogén dezaparovec durante los 2 años posteriores a la administración.

Se comparó el porcentaje de pacientes que alcanzaron una actividad valle de FIX < 12% (medida mediante el ensayo de una etapa) entre el período inicial (pretratamiento) y el período post-perfusión. Al final del período inicial, 43/54 (79,6 %) sujetos presentaron una actividad valle de FIX < 12%. Tres meses después del tratamiento, la actividad valle de FIX fue < 12 % en 4/51 (7,8%) pacientes. Esta mejora en la actividad de FIX se mantuvo durante el mes 12 post-perfusión, con 4/50 (8,0%) pacientes con una actividad valle de FIX < 12%. En el mes 18 y el mes 24, había 3/50 (6,0%) y 5/50 (10,0%) pacientes con actividad valle de FIX < 12% respectivamente.

El 16,7 % de los pacientes experimentó episodios hemorrágicos espontáneos en el mes 18 y el 20,4%, en el mes 24 después del tratamiento, en comparación con el 44,4 % de los pacientes que presentaron hemorragias en el período inicial pretratamiento. El 20,4 % de los sujetos informaron episodios de hemorragia articular después del tratamiento hasta el mes 18 y el 27,8% notificaron hemorragias articulares hasta el mes 24, mientras que el 59,3% de los pacientes informó sobre tales eventos durante el período inicial pretratamiento.

En relación a las articulaciones, se definieron como articulaciones diana aquellas que presentaran 3 o más episodios de sangrado espontáneo en el periodo inicial (pretratamiento) y no se hubieran resuelto en el momento de la administración de etranacogén dezaparovec. Dos pacientes presentaron articulaciones diana que se resolvieron durante el periodo post-perfusión (a los 121 y 127 días post-perfusión). Adicionalmente, en un paciente (con expresión de FIX estable) se reportó el día 381 post-perfusión una articulación diana nueva (articulación de la rodilla izquierda) no resuelta en el momento del corte de datos. Si bien, se trata del paciente con títulos de anticuerpos frente a AAV5 > 3.000 (paciente no respondedor).

El número (%) de pacientes sin episodios hemorrágicos aumentó después del tratamiento pasando de 14/54 (25,9 %) durante el período inicial (pretratamiento) a 34/54 (63,0 %) pacientes durante el periodo de 7-18 meses post-perfusión. Durante el periodo 7-24 meses, 27/54 (50,0%) pacientes no presentaron episodios hemorrágicos. En relación a los pacientes sin anticuerpos frente a AAV5 a nivel basal, 11/33 (33,3 %) no presentaron episodios hemorrágicos durante el período inicial (pretratamiento). A los 18 meses y 24 meses, el número de pacientes sin episodios hemorrágicos fue de 23/33 (69,7 %) y 19/33 (57,6 %) respectivamente. En relación a los pacientes con anticuerpos preexistentes, 3/21 (14,3%) no presentaron episodios hemorrágicos durante el período inicial, mientras que 11/21 (52,4 %) y 8/21 (38,1 %) pacientes no tuvieron sangrados durante los meses 7 a 18 y los meses 7 a 24 posteriores al tratamiento, respectivamente.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones obtenidas en el cuestionario internacional de actividad física entre los periodos pre y post-perfusión. En relación a los cuestionarios de calidad de vida, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la escala EQ-5D-5L entre el periodo inicial, previo a la administración de la terapia y el periodo post-perfusión. Sin embargo, en el segundo año posterior al tratamiento hubo una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones medias de EQ-5D-5L EVA.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

En relación a las limitaciones detectadas, se debe destacar que la evidencia clínica de etranacogén dezaparovec procede de estudios abiertos, de un solo brazo, no controlados y no aleatorizados. Estos aspectos podrían influir en la validez interna y externa de los mismos. Si bien, el perfil de pacientes y las características de la propia enfermedad, así como su prevalencia, dificulta en gran medida la realización de estudios cegados, controlados y aleatorizados. Aunque no hubo grupo control, los 54 pacientes incluidos en el estudio principal habían participado en una fase inicial observacional previa de al menos 6 meses de duración en la que se recogieron datos basales, para disponer de los

datos necesarios para realizar una comparación antes-después de la administración de etranacogén dezaparovec.

Cabe destacar que, de los 21 pacientes que presentaban anticuerpos frente a AAV5 a nivel basal en el ensayo pivotal, uno de ellos presentaba niveles elevados de anticuerpos (>3.000) y no respondió al tratamiento. Son necesarios estudios adicionales que determinen la eficacia de etranacogén dezaparovec en función del nivel de anticuerpos preexistentes.

## Evaluaciones por otros organismos

En la fecha de elaboración de este informe de posicionamiento terapéutico, no se han encontrado informes de evaluación de tecnologías sanitarias para este medicamento en la indicación considerada por parte de otras agencias evaluadoras como el NICE, CADTH, HAS o KCE.

## Seguridad<sup>5-9</sup>

Para caracterizar el perfil de seguridad de etranacogén dezaparovec, se evaluaron los datos obtenidos en el ensayo fase IIb CT-AMT-061-01 (3 pacientes) y el ensayo fase III HOPE-B (54 pacientes). En total se incluyeron 57 pacientes con HB grave o moderadamente grave (actividad de FIX  $\leq$  2%) que recibieron una dosis única de  $2 \times 10^{13}$  gc/kg de etranacogén dezaparovec (excepto un paciente que recibió una dosis parcial del 10% de la dosis total).

Los 54 pacientes incluidos en el ensayo fase III presentaron los siguientes acontecimientos adversos (AA) durante el periodo de inicio (pretratamiento) en el cual recibieron tratamiento profiláctico con FIX: 37 pacientes (68,5%) reportaron 87 AAs, siendo los más comunes nasofaringitis (n=8; 14,8%) y artralgia (n=4; 7,4%).

Tras la perfusión de etranacogén dezaparovec, 56 pacientes (98,2 %) notificaron 460 AA leves (grado 1), 39 pacientes (68,4 %) informaron sobre 135 AA moderados (grado 2) y 11 pacientes (19,3 %) informaron sobre 18 AA graves (grado 3).

De los 57 pacientes, el 68,4 % de ellos (39) experimentó AA relacionados con el tratamiento (con 95 AAs en total) siendo los más comunes los siguientes: cefalea (9 pacientes [15,8 %], 10 eventos); aumento de ALT (9 pacientes [15,8 %] con 10 eventos); enfermedad tipo gripe (7 pacientes [12,3 %], 8 eventos), aumento de AST (5 pacientes [8,8 %] con 6 eventos), aumento de CPK (4 pacientes [7%] con 6 eventos), mareo, fatiga y náusea (4 pacientes [7%] con 4 eventos). No se observó relación entre los AA y factores como edad, raza, origen étnico o IMC. La mayoría de los eventos fueron leves (27 pacientes [47,4%]) o moderados (11

pacientes [19,3%]). Un paciente (1,8%) notificó 2 eventos graves relacionados con el tratamiento (aumento de ALT y AST).

En los 33 pacientes que no presentaban anticuerpos frente a AAV5 al inicio se notificaron 325 AA, siendo los más frecuentes: cefalea (12 [36,4 %] sujetos, 22 eventos), artralgia (11 [33,3 %] sujetos, 22 eventos), aumento de ALT (8 [24,2 %], 9 eventos), fatiga (9 [27,3 %] sujetos, 11 eventos), nasofaringitis (8 [24,2 %], 12 eventos), COVID-19 (7 [21,2 %], 7 eventos), dolor de muelas (6 [18,2 %], 10 eventos), aumento de AST (5 [15,2 %], 6 eventos), dolor de espalda (5 [15,2 %], 5 eventos) e hipertensión (5 [15,2 %], 5 eventos). De ellos, 22 pacientes (66,7%) presentaron 57 AA relacionados con el tratamiento: aumento de ALT (6 [18,2 %], 7 eventos), aumento de AST (4 [12,1 %], 5 eventos), cefalea (6 [18,2 %], 7 eventos), mareos (3 [9,1 %], 3 eventos), fatiga (3 [9,1 %], 3 eventos) y cuadro pseudogripal (3 [9,1 %], 4 eventos).

En los 24 pacientes que presentaban al inicio anticuerpos frente a AAV5 se detectaron 288 AAs, que incluían artralgia (10 [41,7%], 15 eventos), nasofaringitis (7 [29,2%], 8 eventos), cefalea (6 [25,0%], 13 eventos), dolor de espalda (6 [25,0%], 9 eventos), dolor en extremidades (6 [25,0%], 7 eventos), incremento de CPK y fatiga (5 [20,8%], 6 eventos para cada AA), cuadro pseudogripal (4 [16,7%], 7 eventos), diarrea (4 [16,7%], 4 eventos), náusea (4 [16,7%], 4 eventos), y dolor orofaríngeo (4 [16,7%], 4 eventos). De ellos, 17 pacientes (70,8 %) experimentaron 38 AA relacionados con el tratamiento, siendo los más comunes los siguientes: enfermedad tipo gripal (4 [16,7%], 4 eventos), cefalea (3 [12,5%], 3 eventos), aumento de ALT (3 [12,5 %], 3 eventos), aumento de proteína C reactiva (3 [12,5 %], 3 eventos) y reacción relacionada con la infusión (3 [12,5 %], 3 eventos). No se identificó un mayor riesgo de sufrir AA en el paciente que presentaba un nivel de anticuerpos frente a AAV5 de 3.212.

En la tabla 6 se describen las anomalías hepáticas encontradas en el laboratorio tras la administración de etranacogén dezaparovec.

**Tabla 6.** Anomalías hepáticas de laboratorio en pacientes a los que se les administró 2 x 10<sup>13</sup> gc/kg de peso corporal de etranacogén dezaparovec.

Parámetros de laboratorio	Pacientes n (%) N = 57
<b>ALT aumento &gt; LSN</b>	<b>23 (40,4%)</b>
> LSN – 3,0 x LSN	21 (36,8%)
> 3,0 – 5,0 x LSN	1 (1,8%)
> 5,0 – 20,0 x LSN	1 (1,8%)

<b>AST aumento &gt; LSN</b>	<b>24 (42,1%)</b>
> LSN – 3,0 x LSN	18 (35,1%)
> 3,0 – 5,0 x LSN	4 (7,0%)
<b>Bilirrubina aumento &gt; LSN</b>	<b>14 (24,6%)</b>
> LSN – 1,5 x LSN	14 (24,6%)

\* LSN = límite superior de la normalidad.

En relación a la elevación de transaminasas mediada inmunológicamente, se produjeron elevaciones de la ALT en 13 (22,8 %) de los 57 pacientes. El inicio de las elevaciones de ALT osciló entre los días 22 y 787 siguientes a la administración. Nueve (15,8%) de los 13 pacientes con elevaciones ALT recibieron una tanda de corticosteroides con reducción gradual. La duración media del tratamiento con corticosteroides en estos pacientes fue de 81,4 días. Nueve de los 10 pacientes con elevaciones de la ALT también experimentaron elevaciones de la AST. Ninguno de los AA aparecidos durante el tratamiento de elevación de la ALT fueron graves y se resolvieron en un plazo de 3 a 127 días.

Quince pacientes (26,3%) presentaron 18 AA graves (AAG). En dos pacientes (3,5%) se notificaron anemia tras los episodios hemorrágicos. No se reportaron otros AAG que afectaran a más de un paciente. Ninguno de los AAG fue relacionado con el tratamiento. De los 33 pacientes seronegativos frente a AAV5, seis pacientes (18,2%) experimentaron 6 AAG, así como 9 pacientes (37,5%) de los 24 seropositivos presentaron 12 AAG.

Se notificó la muerte en el estudio CT-AMT-061-02 (HOPE-B) de un paciente de 75 años con antecedentes médicos de fibrilación auricular e hipertensión, que experimentó un shock cardiogénico el día 464 del estudio tras una infección del tracto urinario. El evento no se relacionó con la terapia en estudio.

El día 365 post-perfusión, se notificó un AAG, carcinoma hepatocelular (CHC) en el estudio CT-AMT-061-02 en un paciente de 68 años con múltiples factores de riesgo, incluidos antecedentes de hepatitis B, hepatitis C, consumo de alcohol e hígado graso. El paciente no había mostrado evidencia de fibrosis/cirrosis significativa, ni esteatosis durante el periodo de cribado (pretratamiento). El análisis genómico no relacionó el CHC con la terapia administrada.

A continuación se indican los AA de especial interés detectados: 19 AA en 12 pacientes (21,1%), la mayoría de gravedad leve o moderada (18/19 eventos). Se consideraron relacionados con el tratamiento 14/19 AA. Siete pacientes desarrollaron AA relacionados con la administración de etranacogén dezaparvec: reacción relacionada con la infusión

(2 [3,5%]), hipersensibilidad (1 [1,8%]), reacción en el lugar de la infusión (1 [1,8%]), mareos (2 [3,5%]), prurito ocular (1 [1,8%]), sofocos (1 [1,8%]), cefalea (1 [1,8%]), dolor abdominal superior (1 [1,8%]), urticaria (1 [1,8%]), malestar torácico (1 [1,8%]), y pirexia (1 [1,8%]). Tres de los pacientes con reacciones a la infusión relacionadas con el fármaco requirieron una interrupción de la dosis. Cinco de los 7 pacientes presentaban anticuerpos frente a AAV. Uno de los 7 pacientes presentó reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron durante la administración de etranacogén dezaparovec y resultó en la interrupción del tratamiento y la recepción de una dosis parcial (aproximadamente 10%).

En relación al desarrollo de cualquier cáncer nuevo/recurrente, fueron notificados los siguientes en 3 pacientes: CHC (descrito anteriormente), cáncer de próstata (inicio 350 días después del tratamiento con etranacogén dezaparovec) y carcinoma basocelular (inicio 550 días después de la dosis), que se consideraron no relacionados con el tratamiento.

Se notificaron cuatro AA relacionados con eventos tromboembólicos en tres pacientes incluidos en el estudio fase III: angina de pecho (2 eventos), enfermedad oclusiva arterial periférica (1 evento) y accidente isquémico transitorio (1 evento). Los pacientes presentaban edades comprendidas entre 70 y 75 años y antecedentes médicos vasculares y cardíacos relevantes. Los casos de angina de pecho y enfermedad oclusiva arterial periférica fueron considerados no relacionados con el fármaco. El ataque isquémico transitorio fue considerado como improbablemente relacionado con etranacogén dezaparovec.

No se notificaron alteraciones analíticas bioquímicas, ni hematológicas clínicamente significativas desde el inicio hasta después del tratamiento con etranacogén dezaparovec, a excepción de parámetros hepáticos elevados (descritos previamente) en 18/57 (31,6 %) pacientes.

En el estudio fase 3 HOPE-B, se confirmó la ausencia de ADN del vector en semen y sangre en 37/54 (69 %) y 30/54 (56 %) pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la ausencia de excreción fue de 52,3 semanas, en sangre y de 45,8 semanas, en semen tras los 24 meses posteriores a la dosis. Considerando también los resultados obtenidos de las últimas 2 muestras consecutivas disponibles, se identificó un total de 47/54 (87%) y 40/54 (74%) pacientes en los que no se detectó el vector de ADN en sangre, ni en semen, respectivamente, a los 24 meses después de la dosis única de etranacogén dezaparovec.

La mayoría de los marcadores inflamatorios no se vieron afectados (IL-1 $\beta$ , IL-6 y MCP-1) o solo se elevaron transitoriamente (IL-2, IFN $\gamma$ ). Dos pacientes presentaron alfa-fetoproteína elevada.

En relación a la inmunogenicidad, no se observó el desarrollo de inhibidores del factor IX, y en todos los pacientes tratados con etranacogén dezaparvovec se observó respuesta inmunitaria humoral sostenida con producción de anticuerpos frente a la cápside del vector AAV5. Los niveles de anticuerpos anti-AAV5 aumentaron por encima del límite superior de cuantificación de 1:8748 en la tercera semana tras la administración y permanecieron elevados por encima del límite superior de cuantificación, medido en el mes 24 siguiente a la administración.

## Valoración del beneficio clínico

Etranacogén dezaparvovec constituye la primera terapia génica autorizada para el tratamiento de pacientes con hemofilia B. El uso de esta terapia fue evaluado en los estudios CT-AMT-061-01 (fase II) y HOPE-B o CT-AMT-061-02 (fase III) en pacientes con HB grave y moderadamente grave (deficiencia congénita de FIX con actividad de FIX  $\leq$  2%) en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del FIX.

Así, se observó una reducción en las hemorragias (TAS), un aumento en los niveles de FIX y una reducción en el uso anual de concentrados de FIX. La reducción en la TAS se produce tanto en las hemorragias espontáneas, como en las de origen traumático. También se objetivó una mejora en la calidad de vida a partir del segundo año tras la infusión, medido con la escala EQ-5D-5L VAS.

Sin embargo, los datos a largo plazo son muy limitados, y existe incertidumbre tanto en la duración del efecto, como en relación al perfil de seguridad a largo plazo. Se ha descrito un riesgo identificado de integración genómica y un riesgo potencial de mutagénesis insercional. Tampoco existen datos clínicos en población pediátrica, ni en pacientes con inhibidores de FIX, y los datos son limitados en pacientes de edad avanzada, pacientes con infección VIH controlada, y en pacientes con alteraciones hepáticas.

## Discusión

La evaluación de la eficacia de etranacogén dezaparvovec se basa principalmente en el estudio HOPE-B (CT-AMT-061-02), estudio fase III (pivotal) de un solo grupo de tratamiento que incluye 54 hombres con edades comprendidas entre 19 y 75 años ( $n=47 \geq 18$  y  $< 65$  años;  $n=7 \geq 65$  años) con HB grave o moderada y sin antecedentes de inhibidores del FIX, que recibieron una dosis única de  $2 \times 10^{13}$  gc/kg de etranacogén dezaparvovec. De los 54 pacientes, 21 (38,9%) presentaban anticuerpos neutralizantes frente a AAV5, de los cuales 20 presentaban títulos  $< 3.000$ , y uno presentó niveles superiores. Los pacientes habían participado en una fase inicial pretratamiento que duró un mínimo de 26 semanas, en la cual los pacientes registraron el uso de terapia de reemplazo con FIX y los episodios hemorrágicos. El seguimiento es de 5 años.

En el estudio pivotal, la TAS se redujo de 4,19 pretratamiento a 1,51 en el periodo entre el mes 7 y 18 post-perfusión (reducción del 64%). Se consigue demostrar la no inferioridad frente al uso de FIX profiláctico y la superioridad. La TAS para los episodios hemorrágicos tratados con FIX en el periodo 7-18 meses post-perfusión se redujo un 77%.

Un total de 15 pacientes (27,8%), que desarrollaron 30 episodios hemorrágicos, requirió tratamiento con FIX, mientras que durante el periodo de preinclusión con profilaxis con FIX, los datos correspondientes fueron de 37 pacientes (68,5%) y 118 episodios hemorrágicos tratados con FIX. Por lo tanto, aproximadamente el 28% de los pacientes necesitó administración de FIX para el control de las hemorragias de manera puntual. Menos del 5% de pacientes necesitó volver a la profilaxis con FIX durante los 2 años de seguimiento disponibles. Asimismo, el 16,7% de los pacientes experimentó episodios de sangrado espontáneo en el mes 18 y el 20,4% de los sujetos en el mes 24 después del tratamiento, en comparación con el 44,4% de los pacientes que presentaron hemorragias en el periodo inicial pretratamiento. Esto podría considerarse una mejora clínicamente relevante con respecto a la profilaxis con FIX, puesto que en la HB se producen numerosas hemorragias espontáneas en las articulaciones y la artropatía se agrava a lo largo del tiempo a pesar de la profilaxis.

Con la terapia con etranacogén dezaparovec, se observan aumentos clínicamente relevantes en la actividad de FIX, obteniéndose valores medios > 30% a partir del sexto mes post-perfusión se mantienen estables durante el periodo de estudio (datos limitados a 24 meses). Aunque se observó una actividad media de FIX numéricamente inferior en pacientes con anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes, no se identificó ninguna correlación clínicamente significativa entre el nivel de anticuerpos y actividad del FIX en los 18 meses post-perfusión. Si bien, uno de los pacientes con títulos de anticuerpos de 3.212 no respondió al tratamiento con etranacogén dezaparovec. En relación al consumo de FIX, éste se redujo en 250.000 UI /año/paciente aproximadamente (96-98%) y 52 de los 54 pacientes no necesitaron profilaxis con FIX durante el periodo de seguimiento de 24 meses.

Por lo tanto, el estudio demuestra la eficacia del tratamiento, si bien, la duración del efecto a largo plazo sigue siendo impredecible, ya que aún se desconoce si la disminución de la actividad del FIX tras el mes 24 post-perfusión permite una actividad del FIX suficiente para respaldar la eficacia hemostática durante varios años o si se producirá un descenso que lleve al valor inicial. Otros aspectos a considerar son la influencia de los anticuerpos frente a AAV5 en la eficacia del tratamiento y la variabilidad en la disminución del nivel de actividad de FIX entre los pacientes tratados. En éste sentido, sólo un seguimiento a muy largo plazo ayudará a dilucidar este punto, y será necesario esperar a obtener los datos de seguimiento que se proporcionarán en el marco de la autorización de comercialización condicional.

A los 24 meses, las puntuaciones obtenidas en el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) no mostraron cambios estadísticamente significativos, al igual que tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación EQ-5Q-5L tras el primer año. No obstante, se detecta una mejora entre el año 1 y el año 2 en la escala EQ-5Q-5L EVA. La mayoría de los pacientes ya habían recibido profilaxis con FIX de última generación con productos de vida media prolongada, por lo que la carga de infusiones es relativamente baja y es más difícil demostrar un efecto beneficioso adicional en la calidad de vida.

Los resultados de estudio CT-AMT-061-01 fase IIb son consistentes con el estudio fase III observándose valores medios en la actividad de FIX en la semana 6 post-perfusión de 30,6%; 40,8%, en la semana 52; 47% en el mes 18; 44,2% a los 24 meses, 50% a los 36 meses y 36,9% a los 3 años de seguimiento. La TAS para episodios de sangrado espontáneo y traumático en el mismo período fue de 0,11 para ambos. No se detectaron episodios de sangrado en el periodo comprendido entre los 3 y 36 meses de seguimiento, ocurriendo las hemorragias en los primeros 18 meses post-perfusión. Así, los 3 pacientes demostraron aumentos clínicamente relevantes en la actividad del factor IX y discontinuaron su profilaxis de reemplazo de factor IX de rutina durante el período de 3 años después de la dosis. Estos valores son bajos, si bien, el ensayo fase II no incluía una fase inicial pretratamiento especificada en el protocolo, por lo que no es posible realizar una comparación entre datos pre y post-perfusión de terapia génica.

En los estudios, etranacogén dezaparavec disminuyó la carga del tratamiento (consumo de FIX en UI/kg/año y número de perfusiones) y la TAS. En los pacientes respondedores a terapia génica, la mayoría van a pasar a presentar una hemofilia B leve. No obstante, presenta incertidumbres en cuanto a su eficacia y seguridad a largo plazo en comparación con el perfil de eficacia y seguridad a largo plazo bien conocido de la profilaxis con FIX.

En relación al perfil de seguridad, los datos evaluados indican que la perfusión de etranacogén dezaparavec fue tolerada adecuadamente en la mayoría de los pacientes. Los AA más frecuentes fueron el incremento de transaminasas (que pueden requerir tratamiento con corticosteroides), cefaleas, reacciones debidas a la perfusión (un participante sólo recibió el 10% de la dosis debido a una reacción de hipersensibilidad) y cuadros de tipo gripal, que estarían relacionados con el vector viral. Adicionalmente, no se han visto diferencias relevantes en cuanto al desarrollo de AA entre los pacientes con y sin anticuerpos frente a AAV5. Sin embargo, debido al número limitado de pacientes tratados es probable que no se hayan podido identificar AA poco frecuentes, siendo especialmente relevante el seguimiento post-comercialización en este sentido.

No se detectaron pacientes que desarrollaran anticuerpos neutralizantes frente a FIX, aunque no puede descartarse el riesgo de desarrollarlos y, por lo tanto, este aspecto debe evaluarse adecuadamente durante el tratamiento.

Un aspecto especialmente relevante a tener en cuenta en relación al perfil de seguridad, es el potencial riesgo de mutagénesis insercional que puede existir en pacientes tratados con terapia génica, existiendo un riesgo en relación a la posible activación de oncogenes. Uno de los pacientes incluidos en el estudio pivotal desarrolló un CHC, si bien, cabe destacar que en el estudio no se excluyeron pacientes con historia de hepatitis C que podrían presentar un mayor riesgo de sufrir hepatocarcinoma.. En el caso concreto del paciente indicado, el análisis genómico concluyó que la neoplasia estaría relacionada con la historia de hepatitis C del paciente y no con la terapia génica. Por lo tanto, no puede establecerse claramente el perfil de seguridad a largo plazo, siendo necesarios datos adicionales que han sido requeridos por la Agencia Europea de Medicamentos en el marco de la autorización condicional. El riesgo potencialmente grave y de por vida de mutagénesis por inserción y, posteriormente, de carcinogénesis después de la administración de terapia génica intravenosa se ha incluido en la información del producto y en el Plan de gestión de riesgos.

El Plan de Gestión de Riesgos señala como riesgos importantes identificados: hepatotoxicidad y reacciones a la infusión (incluyendo hipersensibilidad); como riesgos potenciales importantes: eventos tromboembólicos, desarrollo de inhibidores de FIX, hemorragias como resultado de la falta de eficacia debido a neutralización inmunomediada del vector AAV-5, transmisión a terceros (transmisión horizontal), transmisión a línea germinal y riesgo de neoplasias en relación con la integración del vector en el ADN celular; y en relación a la falta de información importante, se señala el efecto a largo plazo, el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave y el uso en mujeres.

Por otra parte, dentro de las obligaciones específicas de la autorización condicional, el titular de la autorización de comercialización deberá presentar datos de seguimiento a largo plazo de los estudios fase IIb y fase III (datos finales a 5 años de seguimiento) y realizar un estudio observacional (estudio CSL222\_4001).

En relación a la población con anticuerpos preexistentes frente a AAV5, son necesarios estudios adicionales para determinar la eficacia del tratamiento en función del nivel de los mismos. . No obstante, el único paciente con títulos altos de anticuerpos frente al vector AAV5 no respondió al tratamiento.

Etranacogén dezaparvec constituye actualmente la primera terapia génica autorizada para el tratamiento de pacientes con hemofilia B. Su uso ha sido evaluado en los estudios CT-AMT-061-01 (fase II) y CT-AMT-061-02 (fase III) en pacientes con HB grave o moderadamente grave. Así, se observó un aumento de los niveles de FIX y una reducción en las

hemorragias (TAS) y en el uso anual de FIX. Sin embargo, no se conocen los datos a largo plazo. Asimismo, no se puede establecer el perfil de seguridad a largo plazo, sin poder excluirse un riesgo de integración que podría derivar en un potencial mutagénico.

Actualmente no existe ninguna otra terapia génica autorizada como alternativa a etranacogén dezaparovec, si bien, en relación a otras alternativas autorizadas, la administración de regímenes de profilaxis con rFIX o pFIX por vía intravenosa constituyen actualmente el único tratamiento disponible para los pacientes con HB.

## Conclusión

Etranacogén dezaparovec es una terapia génica basada en el vector vírico adenoasociado de serotipo 5 (AAV5) que se ha estudiado en pacientes adultos con HB grave y moderadamente grave sin antecedentes de inhibidores del FIX.

En cuanto a la eficacia, durante los estudios se observaron incrementos en el nivel de actividad del FIX, reducción en la tasa anual de sangrados y disminución en el uso anual de FIX. La mayoría de los pacientes que respondieron a la terapia génica con etranacogén dezaparovec pasaron a presentar una hemofilia B leve. Aproximadamente, un 28% de los pacientes necesitó al menos una administración de factor IX durante el primer año tras la terapia génica por presentar algún tipo de sangrado relevante, aunque menos del 5% de los pacientes necesitó volver a la profilaxis continuada con FIX por falta de eficacia de la terapia génica. En comparación con las terapias sustitutivas basadas en administración de FIX en profilaxis, etranacogén dezaparovec presentaría ventajas importantes en la disminución de la necesidad de recibir perfusiones periódicas, disminución en la frecuencia de los sangrados, así como mejora en la calidad de vida en las poblaciones estudiadas en ensayos clínicos con seguimiento a 2-3 años.

En relación a la seguridad, las reacciones adversas más frecuentes a corto plazo fueron el incremento de transaminasas, cefalea, reacciones debidas a la perfusión, artralgia, fatiga y cuadro pseudogripal.

La terapia génica con etranacogén dezaparovec presenta en la actualidad con la evidencia disponible, incertidumbre en cuanto a su eficacia y seguridad a largo plazo, que deberán aclararse con la generación de datos adicionales posautorización en el marco de la autorización de comercialización condicional.

Respecto a la eficacia, en la actualidad no es posible identificar a los pacientes que vayan a responder o no a la terapia, si bien un título alto de anticuerpos frente al vector AAV5 parece asociarse a una falta de eficacia. Tampoco es posible prever, con los datos disponibles, cuál será la duración del efecto.

Respecto a seguridad, no se puede excluir que el riesgo identificado de integración pudiera derivar en mutagénesis insercional. Uno de los pacientes incluidos en el ensayo pivotal desarrolló carcinoma hepatocelular, si bien, no se consideró relacionado con el tratamiento

Por otra parte, tampoco existen datos clínicos de eficacia y seguridad en población pediátrica, ni en pacientes con inhibidores de FIX, y los datos son limitados en pacientes de edad avanzada, pacientes con infección VIH controlada, y en pacientes con alteraciones hepáticas.

En conclusión, etranacogén dezaparvovec podría considerarse una opción de tratamiento alternativa a la administración a largo plazo de regímenes de profilaxis con rFIX o pFIX por vía intravenosa en pacientes adultos con HB grave o moderadamente grave (actividad de FIX  $\leq$  2%) sin antecedentes de anticuerpos inhibidores del FIX y sin títulos altos de anticuerpos frente al vector AAV5, si bien existe incertidumbre importante respecto a la identificación de los pacientes respondedores, duración del efecto, poblaciones no estudiadas y seguridad a largo plazo que dificultan establecer un posicionamiento más preciso.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo) y la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Referencias

1. WFH Report on the Annual Global Survey 2021. Montreal, Quebec: World Federation of Hemophilia; 2021. WFH AGS 2021 Report\_English
2. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A y B. Br J Haematol. 2008; 140: 378-84.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26:1-158.
4. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. ISBN: 978-84-18987-48-9. Disponible en: <https://www.seth.es/index.php/seth/la-sociedad/actividades-auspiciadas/2022/1991-guias-espanolas-para-el-manejo-del-paciente-con-hemofilia.html> (acceso 9 de Enero de 2023)
5. Ficha técnica autorizada de Hemgenix® (Etranacogene Dezaparovec). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_es.pdf) (Acceso marzo 2023).
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CAT assessment report (adopted by CHMP) of marketing authorisation for Hemgenix® (etranacogene dezaparovec). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf) (Acceso marzo 2023)
7. Hemgenix: EPAR-Orphan maintenance Assessment Report. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/hemgenix-epar-orphan-maintenance-assessment-report-en.pdf> (Acceso marzo 2023)
8. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G, Key NS, Lattimore S, Leebeek FWG et al. Etranacogene dezaparovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. Blood Adv. 2019;3:3241-3247. Erratum In: Blood Adv. 2020 Aug 11;4(15):3668.
9. S.W. Pipe, F.W.G. Leebeek, M. Recht, N.S. Key, G. Castaman, W. Miesbach, et al. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparovec for Hemophilia B. N Engl J Med 2023;388:706-18.

## Fe de erratas

Con fecha 05 de septiembre de 2023, se ha corregido las siguientes erratas:

En la tabla 3 “Tasas anualizadas de hemorragias para episodios hemorrágicos tratados con factor IX” donde decía:

Período de pre-inclusión de = 6 meses (N = 53)

Debe decir:

7-18 meses después de la administración (N = 54)