

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de albutrepenonacog alfa (Idelvion®) en hemofilia B

IPT, 30/2017. V2

Fecha de publicación: 27 de marzo de 2020†

La Hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX conocida como enfermedad de Christmas) (HB) es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X en la que se produce una alteración de la coagulación causada por un defecto en la actividad procoagulante del factor IX.

La prevalencia mundial según los datos de la Federación Mundial de Hemofilia es de aproximadamente 28.430 casos, esto supone 0,04 casos por 10.000 habitantes (1).

En Europa se han identificado aproximadamente 6856 casos siendo la prevalencia estimada de 0,1 casos por 10.000 habitantes y considerándose una enfermedad huérfana (1).

La prevalencia en España se estima alrededor 319 personas, representando el 13,3 % de los pacientes con hemofilia. El ratio de Hemofilia A (HA) y Hemofilia B (HB) es de 6,5:1(2).

El factor IX es una serin-proteasa vitamina K dependiente que se sintetiza en el hígado, y que es sustrato para los factores XI y VII. Cualquiera de estas proteasas activan el factor IX, el cual una vez activado forma un complejo con el factor VIII activado, que a su vez activa el factor X.

El rango normal de actividad es 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, siendo los casos más graves aquellos con una actividad <1 UI/ dL, los moderados aquellos con actividad entre 1 y 5 UI/ dL, y los leves los que tienen una actividad en el rango de 5 a 40 UI/ dL, habiendo en general una buena correlación entre el fenotipo hemorrágico y el nivel de actividad en plasma.

La deficiencia del factor IX retrasa el proceso de la coagulación y causa un sangrado similar a la Hemofilia A (HA). Los pacientes con HB grave sufren frecuentes y recurrentes sangrados espontáneos o traumáticos tanto a nivel tisular como en las articulaciones que pueden provocar artropatías graves degenerativas. La inflamación y el sangrado recurrente en la misma articulación terminan dando lugar a "articulaciones diana", cada vez más deterioradas, frágiles y propensas a nuevos sangrados, causando dolor, discapacidad y pérdida de calidad de vida. Las complicaciones más graves son las hemorragias a nivel del sistema nervioso central que pueden llevar a la muerte (3,5).

Actualmente no existe ningún tratamiento curativo de la enfermedad, y el enfoque terapéutico a día de hoy es la infusión del factor deficitario (bien con FIX obtenido de plasma o de tecnología recombinante), con el objetivo de parar y controlar el sangrado cuando éste es manifiesto (tratamiento a demanda) o bien para prevenir su aparición a largo plazo (profilaxis).

Los beneficios de la profilaxis en la prevención del desarrollo de artropatías, así como en la reducción de los sangrados son

ampliamente reconocidos, siendo esta una práctica recomendada por grupos de expertos internacionales y españoles (1,4). Generalizando, podemos decir que la profilaxis consiste en la administración de factor de forma periódica y mantenida cada 3 o 4 días con el objetivo de alcanzar un nivel plasmático protector frente a los episodios hemorrágicos (como mínimo >1 UI/dl).

Esta necesidad de infusiones intravenosas cada 3 o 4 días suponen una disminución significativa de la calidad de vida y dependencia para los pacientes con hemofilia y sus familiares y requieren, en diversos casos, de la utilización de accesos venosos centrales u otro tipo de dispositivos que faciliten la administración IV.

Actualmente existen en el mercado varios productos con concentrado de FIX, bien como único principio activo o formando parte del complejo de protrombina humana. Entre los primeros existen productos plasmáticos como BerininP®, Factor IX de Grifols®, Immunine®, Mononine®, Octanine® y como productos con factor IX recombinante Benefix® y Rixubis® (aún no comercializado). Entre los segundos se encuentra Beriplex®, Octaplex®, Prothromplex®. En España los complejos de protrombina no son una opción terapéutica común para el tratamiento de la HB, puesto que se dispone de productos con factor purificado.

ALBUTREPENONACOG ALFA (IDELVION®)

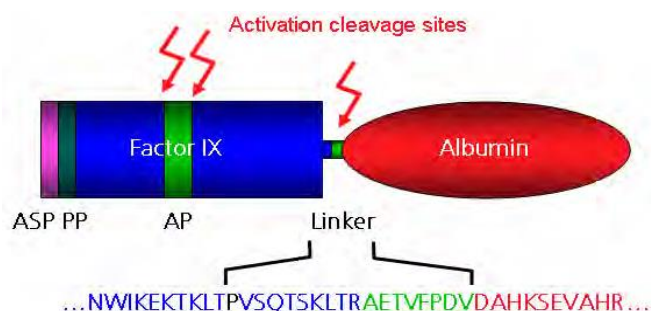
El principio activo de Idelvion® es albutrepenonacog alfa, se trata de una proteína de fusión recombinante con factor IX de la coagulación y albumina (rIX-FP), producida por tecnología recombinante en células de ovario de Hámster Chino (CHO). La proteína contiene albumina recombinante y FIX recombinante (figura 1).

Se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable en viales de 250 UI, 500 UI, 1000 UI y 2000 UI. Cada vial se disuelve con 2,5 mL de disolvente para obtener 250 UI, 500 UI, y 1000 UI de albutrepenonacog alfa por ml de disolvente, o en un vial de 5 mL para obtener 2000UI.

Los detalles de la posología aparecen descritos en la Ficha Técnica del producto, en este documento reflejamos únicamente las dosis para profilaxis:

- La dosis recomendada es de 35-50 UI/Kg una vez a la semana.
- Algunos pacientes que están bien controlados con el regimen semanal pueden ser tratados con 75 UI/Kg cada 10 o 14 días.
- Para niños se recomienda una dosis 35 a 50 UI/kg una vez a la semana. Ha sido autorizado para el tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) en todas las edades.

Figura 1. Albutrepenonacog alfa



† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de julio de 2016.

Farmacología

El comportamiento farmacocinético (FC) de albutrepenonacog alfa se ha estudiado en 107 pacientes con hemofilia (actividad de FIX <2 %) reclutados en los ensayos clínicos 2001, 2004, 3001 y 3002. Se evaluaron tres dosis diferentes 25, 50 y 75 UI/kg. En un subgrupo de pacientes de los estudios 2001, 3001 y 3002 también se realizó una comparativa con el perfil FC de los productos plasmáticos o recombinantes que los pacientes estuvieran recibiendo como tratamiento previo.

La recuperación está en línea con lo esperable para estos productos, por cada 1 UI/kg de albutrepenonacog alfa administrada se incrementa la concentración de FIX circulante en plasma una media de 1,18 UI/dL. En el estudio 2004, 13 pacientes recibieron una dosis de 25 UI/Kg, la media recuperación del factor (IR) UI/dL/UI/Kg fue 1,45 y la vida media 94,8 horas.

Las características FC para la población adulta aparecen descritas en la Ficha Técnica del producto, destacando una mediana (mínimo-máximo) de semivida de eliminación de 95,3 h (51,5 h-135,7 h).

Los resultados del estudio 3002 muestran las características FC en los niños menores de 12 años, la Ficha Técnica recoge los principales parámetros por grupos de edad; de 1 a <6 años, de 6 a <12 años y entre 12 y <18 años.

El perfil FC de albutrepenonacog alfa muestra una prolongación de la vida media del producto tanto en adultos como en niños. albutrepenonacog alfa comparado con nonacog alfa demostró una vida media 4,2 veces más prolongada.

El desarrollo incluyó también un estudio de FC poblacional mediante simulaciones matemáticas, en todos los grupos de edad la mediana de la actividad valle entre inyecciones fue >3 %, tanto para los regímenes de 25 UI/Kg-40 UI/Kg semanales, como para el régimen de 50 UI/Kg cada 10 días. En los adultos/adolescentes y niños de 6-<12 años la actividad superaba el 2 % en un régimen de 50 UI/Kg cada 14 días. Las simulaciones sugieren que tras la administración de 50UI/kg el tiempo necesario para alcanzar una actividad de FIX del 5% es de 12,5 días en adultos, 7 días en niños de 1-<6 años, 9 días en niños de 6-<12 años y 11 días para adolescentes de 12-<18 años.

Eficacia

La eficacia de albutrepenonacog alfa se estudió en un ensayo clínico fase 1/2 (estudio 2004) y en tres ensayos clínicos fase 3; uno en población adolescente y adulta (estudio pivotal 3001), otro en población pediátrica (estudio 3002) y en un tercer estudio de extensión que incluía la evaluación de la seguridad y eficacia a largo plazo de los pacientes reclutados en los otros estudios pivotaes además de un subgrupo de pacientes sometidos a cirugía (estudio 3003).

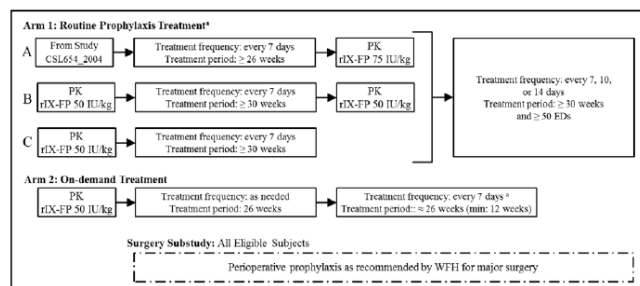
La eficacia en cirugía deriva de los estudios 3001, 3002 y 3003 y se presenta de manera conjunta.

Estudio 3001

Se trata de un estudio abierto, multicéntrico y prospectivo en pacientes adolescentes y adultos con HB grave o moderada (actividad de FIX < 2 UI/dL) previamente tratados (más de 150 días de exposición (DE) al FIX previo) sin inhibidores. Los pacientes fueron asignados a un brazo de profilaxis (brazo 1) o a un brazo de tratamiento a demanda (brazo 2) en línea con el uso que estuvieran haciendo del previo FIX. Todos los pacientes asignados al brazo 2 como criterio de inclusión tenían que tener un mínimo de dos sangrados espontáneos por mes en los tres a seis meses previos al reclutamiento necesitando tratamiento con FIX y eran excluidos si recibían más de dos infusiones al mes previas a una actividad física.

En la figura 2 aparece el diseño del estudio. Los pacientes que necesitaran una intervención quirúrgica no urgente constituían el subgrupo de pacientes quirúrgicos del estudio.

Figura 2. Esquema del diseño del estudio 3001



Abbreviations: ED, exposure day; PK, pharmacokinetic; rIX-FP, recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin; WFH, World Federation of Hemophilia.

* During prophylaxis treatment, rIX-FP could also be administered on demand to treat bleeding episodes or as prevention, as needed.

Tratamiento y ajustes de dosis en el brazo 1

Cuarenta pacientes asignados al brazo 1, recibieron una dosis semanal de 35-50 UI/Kg durante 26-30 semanas, después los pacientes podían cambiarse a un régimen de 75 UI/Kg cada 10-14 días durante otras 30 semanas.

Aquellos pacientes que recibían una dosis < 40 UI/Kg semanales cambiaban a 75 UI/kg en un intervalo de 14 días, aquellos que recibían una dosis > 40 y < 50 UI/kg semanales cambiaban a 75 UI/kg en un intervalo de 10 días. Siempre y cuando se cumplieran los siguientes requisitos:

- a- no hubieran tenido ajuste de dosis en el mes previo (recibían dosis estable)
- b- no tenían sangrados espontáneos en el mes previo
- c- la dosis semanal era < 50 UI/Kg
- d- el paciente manifestaba su consentimiento

Aquellos cuyo régimen semanal fuera >50 UI/Kg no podían cambiar de régimen profiláctico.

La pauta de dosificación cada 14 días era reducida a 10 días si los pacientes experimentaban dos sangrados espontáneos durante dos meses, y a 7 días si en el régimen de los 10 días ocurrían 2 sangrados espontáneos durante dos meses.

Tratamiento y ajustes de dosis en el brazo 2

Veintitrés pacientes asignados al brazo 2, estuvieron en tratamiento durante 26 semanas a demanda, transcurrido este tiempo o bien si tenían 12 episodios de sangrado espontáneos, entraban en un régimen de profilaxis durante 26 semanas (mínimo 12 semanas), recibiendo una dosis de 35-50 UI/Kg semanal que podían incrementarse hasta un máximo de 75 UI/Kg.

Las dosis administradas en caso de episodio de sangrado o de procedimiento quirúrgico fueron las estándares recomendadas por la Federación Mundial de Hemofilia (WFH), adaptadas a la gravedad del episodio y las características FC del paciente.

La variable principal del estudio fue la comparación de la TASE (tasa anualizada de sangrados espontáneos) entre el régimen a demanda o en profilaxis en el brazo 2.

Otras variables analizadas fueron:

- La comparación de la TASE entre el régimen de profilaxis semanal y el régimen expandido a 10-14 días (test de no inferioridad).

- El tiempo transcurrido desde la última inyección de rFIX-FP y la aparición de un sangrado espontáneo (TTSBE).
- La media de dosis consumida (DM) por mes durante el tratamiento profiláctico.
- La proporción de episodios de sangrado que necesitaron 1 o dos infusiones para cesar el sangrado (NINF).
- La eficacia hemostática (EH) a juicio del investigador en caso de episodio de sangrado y en caso de intervención quirúrgica, según una escala de eficacia de: ninguno/ pobre, moderada, buena, excelente.
- Si ocurría una intervención quirúrgica, se anotaban las siguientes variables; la pérdida de sangre, las necesidades transfusionales y el cambio de hemoglobina.

En total 63 pacientes (de los 69 que pasaron el periodo de screening) fueron reclutados en el estudio. Tres pacientes del brazo 1 y 1 del brazo 2 tuvieron una intervención quirúrgica. 55/63 (87,3 %) completaron el estudio, 37/40 (92,5 %) en el brazo 1 y 18/23 (78,3 %) en el brazo 2.

De los 40 pacientes reclutados en el brazo 1, un subgrupo pasó a un régimen extendido de 10-14 días. 21 pacientes permanecieron en el régimen de 14 días durante una mediana de 386 días.

Los resultados obtenidos aparecen en la tabla 1

Tabla 1. Resultados de la variable primaria y secundaria del estudio.

	Profilaxis	Demanda	Total (7 días)
	7 días: N=40 10-días: N=7 14-días: N=21	N=23 7 días* N=19	59
TAS	7 días: 1,24 10-días: 0,82 14-días: 1,96	20,28 7 días*: 2,9	1,76
TTSBE	7 días: 105h 14-días: 207,07h	NA	99,72h
DM (UI/Kg)	7-días: 47,8 10-días: 70,6 14-días: 71,9	44,155 7 días: 45,519	47,085
NINF (%)			
1		208 (94,5)	N=63
2		9 (4,1)	335 (93)
>2	93 (92,1)	3 (1,4)	18 (5,0)
1	8 (7,9)	7 días*34 (91,9)	5 (1,4)
2	0	1 (2,7)	
>2		2 (5,4)	
EH (%)			
Excelente	72 (71,3)	225 (87,5)	297 (83)
Buena	21 (20,8)	19 (7,4)	40 (11)
Moderada	3 (3,0)	6 (2,3)	9 (2,5)
Ninguna/ Pobre	0	1 (0,4)	1 (0,3)
Pérdida	5(5,0)	6 (2,3)	11 (3,1)

7 días*: pacientes del brazo 2 que reciben un régimen de profilaxis semanal después de haber estado a demanda. **TAS**: Tasa anualizada de sangrado valor medio, **TTSBE**: tiempo desde la última inyección hasta la aparición del primer sangrado. **DM**: Media de la dosis de rFIX-FP por inyección. **NINF**: Nº de infusiones para parar un sangrado. **EH**: Eficacia hemostática

En el estudio 3001 la mediana (rango) de la TAS fue mayor a medida que se prolongaron los regímenes de dosificación; 0(0-6) semanalmente, 0 (0-3,0) en 10 días, 1,08 (0-9,1) en 14 días. De los 21 pacientes que estuvieron en el régimen de 14 días, 8 (38 %) tuvieron un sangrado el día 14 aunque no habían experimentado ninguno en su régimen semanal.

tuvieron un sangrado el día 14 aunque no habían experimentado ninguno en su régimen semanal.

Estudio 3002

Se trata de un estudio fase III, abierto, multicéntrico y prospectivo en niños con HB menores de 12 años.

Veintisiete niños con hemofilia grave/moderada (actividad de FIX ≤ 2 %), sin historia previa de inhibidores y previamente tratados fueron reclutados; 12 niños < 6 años y 15 niños entre 6 y < 12 años recibieron tratamiento profiláctico semanal. Antes de comenzar el estudio 24/27 (88,9 %) pacientes recibían tratamiento profiláctico con previos FIX y tres recibían tratamiento a demanda.

La dosis inicial fue 35-50 UI/kg la cual podía incrementarse hasta un máximo de 75 UI/kg con el fin de mantener un nivel basal superior al 3 %-5 % entre dosis.

Las variables principales del estudio fueron determinar los parámetros FC y el perfil de seguridad.

Las variables secundarias fueron; el consumo de producto, el número de inyecciones necesarias para parar un episodio de sangrado, la eficacia hemostática y la TAS durante la profilaxis.

De los 29 pacientes de la fase de screening, 27 fueron reclutados y tratados con albutrepenonacog alfa, ningún paciente discontinuó el estudio. Los resultados del estudio aparecen en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados del estudio 3002

	<6 años	6-<12 años	Total
N	12	15	27
TAS	4,22	3,44	3,78
MD (UI/Kg)	49,03	45,12	46,67
TTSBE	NA	NA	132,2
NINF (%)			
1	40 (88,9)	54 (88,5)	94 (88,7)
2	5 (11,5)	4 (6,6)	9 (8,5)
>2	0	3 (4,9)	3 (2,8)
EH (%)			
Menor/Moderado			
Excelente	36(83)	42(68)	78(75)
Buena	6(14)	16(26)	22(21)
Moderada	0	1(2)	1(1)
Ninguna/Pobre	0	0	0
No consta	1 (2)	2 (3,3)	3 (3)
EH (%)			
Graves			
Excelente	0	0	0
Buena	2 (100)	0	2 (100)
Moderada	0	0	0
Ninguna/Pobre	0	0	0
No Consta	0	0	0

TAS: Valor medio de Tasa anualizada de sangrado, **TTSBE**: tiempo desde la última inyección hasta la aparición del primer sangrado. **DM**: Media de la dosis de rFIX-FP por inyección. **NINF**: Nº de infusiones para parar un sangrado. **EH**: Eficacia hemostática

Estudio 3003

Se trata de un estudio multicéntrico, abierto prospectivo que aún continua, con objeto de estudiar la seguridad y la eficacia a largo plazo. Los pacientes reclutados venían de los estudios 3001 y 3002 (excepto el subgrupo de cirugía). Incluye un subestudio de pacientes con HB sometidos a intervenciones quirúrgicas. Los datos recogidos cubren hasta la fecha de 9 de enero de 2015.

Se permitía el uso de una dosis profiláctica previo al desarrollo de una actividad física con una dosis entre 35-50 UI/kg.

La duración prevista del estudio es de 3 años, o el tiempo necesario para completar 100 días de exposición (DE).

Las dosis recomendadas para cada intervalo aparecen en la tabla 3.

Tabla 3. Guía de la dosis para la profilaxis de rutina del estudio 3003

	Dosis en UI/kg por intervalo de tratamiento			
	7 días	10 días ^a	14 días	21 días
Recomendada	25-50	50-75	75	100
Máximo	50 ^b	75	75	100

^aPuede ser una vez cada diez días, o tres veces por meses (días primero, undécimo y vigésimo primero) Resultados del estudio 30001. ^bPuede ser más alta de 50 UI/kg si el nivel valle es inferior al 5 % en el día 7, y para prevenir sangrados espontáneos se necesita un nivel valle mayor.

Hasta la fecha de cierre del estudio 83 pacientes pasaron el screening y 81 fueron reclutados, 80 fueron tratados (24 de ellos menores de 12 años). El subgrupo de cirugía estuvo formado por 7 pacientes, que tuvieron 7 intervenciones quirúrgicas. En junio de 2014 hubo un cambio en protocolo del estudio para incorporar a pacientes no tratados previamente (PNTP). Los resultados intermedios de las variables de prevención y tratamiento de los episodios de sangrado corroboran los resultados de los estudios pivotales.

Estudio 2004

Se trata de un estudio fase 1/2 la dosis inicial en profilaxis fue 15-35 UI/Kg semanales y para el tratamiento a demanda no menos de 25 UI/kg, sin embargo las dosis tuvieron que incrementarse a lo largo del estudio.

Los datos aparecen reflejados en la tabla 4.

Eficacia en procesos quirúrgicos

El desarrollo clínico de albutrepenonacog alfa contiene datos de eficacia de 15 procedimientos quirúrgicos mayores, 12 en adolescentes y adultos y 3 en niños menores de 12 años.

De las 15 cirugías en solamente una (reemplazamiento de rodilla) fue necesaria una transfusión de eritrocitos (280 mL), y la pérdida de sangre durante todos los procedimientos fue menor que la inicialmente prevista.

En el estudio 3001 el consumo de factor durante el procedimiento quirúrgico fue 240UI/Kg (mín. máx.: 106,380 UI/kg), en el estudio 3002 las dos extracciones dentales necesitaron 40 UI/kg y 50 UI/kg cada una, en el estudio 3003, la media de consumo durante 14 días fue 270 UI/kg (mín. máx. 160,375 UI/kg).

Seguridad

El perfil de seguridad de albutrepenonacog alfa deriva de los datos obtenidos de 107 pacientes expuestos durante todo el desarrollo clínico con edades comprendidas entre 1 año y 61 años, y un total de 6480 inyecciones administradas. El seguimiento de los pacientes cumple con los requisitos europeos de un mínimo de 50 DE, resultando una media de días de exposición de 60,5, setenta y cinco pacientes tuvieron >50 DE, 33 >75 DE y 16 >100 DE.

Hubo 579 acontecimientos adversos en 94 pacientes (87,9 %), 15 de estos eventos adversos ocurridos en 8 pacientes (7,5 %) estuvieron relacionados con albutrepenonacog alfa, todos aparecen

descritos en la FT. Dos pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a las reacciones de cefalea e hipersensibilidad.

Un total de 8 acontecimientos adversos graves ocurrieron en 6 pacientes, ninguno de ellos relacionado con albutrepenonacog alfa. No se produjeron muertes durante el curso de los ensayos clínicos.

Tabla 4. Dosis de rFIX-FP al comienzo y al final del tratamiento durante el estudio 2004

	Grupos de Tratamiento		
	Profilaxis N=13	A demanda N=4	Total N=17
Dosis inicial prescrita			
Media (DE)	34,3 (1,7)	30,0 (0,0)	33,3 (2,4)
Mediana	35,0	30,0	35,0
Mín-Máx	30,0-35,0	30,0-30,0	30,0-35,0
Dosis final prescrita			
Media (DE)	61,9 (11,5)	28,3 (2,5)	57,4 (15,9)
Mediana	60,0	28,3	55,0
Mín-Máx	50,0-75,0	26,5-30,0	26,5-75,0
Dosis administrada			
Media (DE)	66,7 (31,0)	31,3 (8,2)	50,9 (29,5)
Mediana	59,2	30,0	45,5
Mín-Máx	30,8-151,1	19,9-68,6	19,9-151,1

Los datos recogidos hasta ahora no muestran problemas de inmunogenicidad, no se han detectado anticuerpos inhibidores contra FIX en ninguno de los estudios. Tampoco se encontraron problemas de anticuerpos contra proteínas de hámster.

Solamente un paciente tuvo anticuerpos frente a nonacog alfa, pdFIX y rFIX-FP antes de la primera inyección y en el día 10 de la evaluación PK, los anticuerpos resultaron negativos en la semana 12.

No se han detectado reacciones adversas de eventos tromboembólicos o síndrome nefrótico. Solamente un paciente tuvo marcadores de la coagulación aumentados de manera transitoria pero sin relevancia clínica.

No se detectó una relación entre la dosis (25UI/Kg, 50UI/kg o 75UI/kg) y la incidencia de acontecimientos adversos.

En cualquier caso el número de pacientes reclutados en los ensayos clínicos es escaso para determinar el riesgo de algunas reacciones adversas (como la incidencia de anticuerpos neutralizantes), por este motivo el estudio de extensión 3003 continúa abierto (incluyendo también a PNTP). Además también se espera que los datos de seguridad a largo plazo sean obtenidos a través de Registros de pacientes como el registro EUHASS.

DISCUSIÓN

Albutrepenonacog alfa es el tercer factor IX recombinante en el tratamiento de la Hemofilia B. El primero y ampliamente conocido es nonacog alfa (6) que fue autorizado en el año 1997, el segundo es nonacog gamma (7) autorizado en diciembre de 2014, pero aún no comercializado en España (IPT XXX). En paralelo a la autorización de albutrepenonacog alfa está también la de eftrenonacog alfa (8). Estos dos productos están diseñados para prolongar la vida media del FIX y permitir un intervalo de dosificación más distanciado al que existe hoy en día con los otros FIX autorizados (2-3 veces por semana). La modificación hecha a la molécula en caso de albutrepenonacog alfa ha sido la fusión con albumina recombinante y en el caso de eftrenonacog alfa la fusión con una fracción Fc de la IgG1. Existen otros métodos de fabricación que llevan al mismo

resultado (prolongación de la vida media) y que se están empleando en otras moléculas de FIX en desarrollo (como la pegilación) (9,10).

Albutrepenonacog alfa ha utilizado una tecnología que sigue el camino natural que protege a las proteínas de su degradación y las mantiene en circulación. En este sentido no es esperable que la modificación del FIX se traslade en un incremento de efectos adversos conocidos para los FIX.

El desarrollo clínico de albutrepenonacog alfa es bastante robusto y en general acorde a los requisitos de las guías europeas (11-13) en cuanto al número de pacientes estudiados, el tiempo de seguimiento y las variables analizadas. La eficacia y seguridad del producto se ha estudiado en los tres contextos clínicos habituales; profilaxis, tratamiento de los episodios de sangrado y profilaxis de la intervención quirúrgica (sin que se disponga, al igual que ocurre con otros FIX, de información sobre la administración de albutrepenonacog alfa en infusión continua en procesos quirúrgicos). No se ha estudiado la eficacia y seguridad comparada con otro FIX, ya que no es un requisito para obtener la autorización. La incidencia y la prevalencia de la HB es muy baja y esto justifica que los estudios hayan sido abiertos, lo que es habitual en la investigación clínica de este tipo de productos.

En general las características de la población estudiada refleja la de los pacientes con HB sin inhibidores. El desarrollo clínico aporta datos de niños, adolescentes y adultos, no hay evidencia de pacientes mayores de 65 años, por dos motivos: como en otros productos la población más anciana no suele reclutarse en los ensayos clínicos, y en el caso particular de la hemofilia, la esperanza de vida solo ha empezado a prolongarse de forma muy reciente con la generalización del uso de concentrados de factor IX seguros en las últimas décadas.

Con respecto a la eficacia en el tratamiento de los sangrados, la mayoría de los episodios se han tratado satisfactoriamente con 1-2 inyecciones, y la EH era excelente o buena para la mayoría de los episodios. Sin embargo, sería deseable disponer de información real de práctica clínica para confirmar los datos observados con el tratamiento a demanda.

En los productos de larga vida media es imprescindible la consistencia entre los resultados de FC, las simulaciones de FC y los resultados de eficacia, para que el parámetro de la vida media sea una buena variable "subrogada" de la eficacia de los diferentes regímenes de dosificación. En el dossier de albutrepenonacog alfa los datos fueron algo inconsistentes en este sentido. En el estudio 2004 la media de dosis inicial de 34 UI/Kg/semanal en el grupo de profilaxis se tuvo que incrementar a 62 UI/kg, lo que es inconsistente con el resultado de FC que señalaba una cobertura semanal suficiente con dosis de 25 UI/Kg. En el estudio 3001 la mediana (rango) de la TAS fue mayor a medida que se prolongaron los regímenes de dosificación; 0(0-6) semanalmente, 0 (0-3,0) en 10 días, 1,08 (0-9,1) en 14 días, aunque las tasas son aceptables. De los 21 pacientes que estuvieron en el régimen de 14 días, 8 (38 %) tuvieron un sangrado el día 14 mientras que no habían experimentado ninguno en su régimen semanal. Esto denota que no todos los pacientes tienen buena cobertura durante 14 días, y que por tanto este régimen está restringido solo para aquellos que están bien controlados semanalmente y que presentan unas características basales clínicas y fenotípicas óptimas para prolongar la pauta de dosificación.

Para los niños que recibieron una profilaxis semanal los valores medianos son aceptables 2,64 (0-10) en menores de 6 años y 3,39 (0-9,5) en menores de 12 años, demostrando la eficacia preventiva de albutrepenonacog alfa en pediatría.

Tradicionalmente el 1 % de la actividad de FIX se ha considerado suficiente para prevenir las artropatías, sin embargo

algunos pacientes requieren niveles más altos, por eso la dosificación necesita ser individualizada y adaptada a las necesidades del paciente (edad-actividad física y patrón fenotípico). El desarrollo clínico de albutrepenonacog alfa busca como objetivo un nivel umbral entre el 5 %-10 %.

El hecho de que el intervalo de dosificación pueda ser iniciado con dosis semanales de 35-50 UI/kg aporta una ventaja terapéutica no demostrada con los FIX autorizados hasta ahora. Una prolongación del régimen posológico superior al semanal (75 UI/kg cada 10-14 días) puede ser beneficiosa para algunos pacientes.

El aumento de la vida media de los 2 nuevos FIX eftrenonacog alfa y albutrepenonacog alfa posibilita un mayor intervalo posológico. Sin embargo, la falta de datos robustos sobre la adherencia y repercusión en la calidad de vida, escasamente recogidos en los ensayos clínicos pre-autorización, limitan el conocimiento de las ventajas finales que estas moléculas suponen para el paciente.

Los datos del perfil de seguridad no son inesperados y la incidencia de reacciones adversas y la ocurrencia de las mismas son las ya conocidas para los otros FIX. El riesgo de inmunogenicidad es un problema inherente en el tratamiento de los pacientes con HB (aunque en menor cuantía que en los pacientes con HA) y no está descartado en el caso de albutrepenonacog alfa, por eso una mejor caracterización de este problema debe continuar en los estudios postautorización.

Los pacientes no tratados previamente (PNT) no han sido estudiados en los ensayos clínicos y la evaluación del beneficio riesgo en esta población está pendiente de los resultados del estudio 3003. Mientras tanto, el criterio médico en cada caso particular determinará la pertinencia de administrar albutrepenonacog alfa teniendo en cuenta esta falta de datos en el desarrollo clínico.

La comparativa con eftrenonacog alfa (8), basándonos en los datos recogidos hasta ahora no puede realizarse siguiendo una metodología adecuada para comparaciones indirectas fundamentalmente porque la variable principal "TAS" no se ha recogido de una manera estandarizada y cualquier conclusión es susceptible de importantes sesgos. Los únicos datos disponibles de comparaciones directas son los de FC en los cuales albutrepenonacog alfa comparado con nonacog alfa demostró una vida media 4,2 veces más prolongada. Para una mejor ilustración de las características FC de los cuatro FIX recombinantes autorizados a día de hoy se recoge la vida media, la recuperación y el área bajo la curva en la tabla 5 tal y como aparecen reflejados en las fichas técnicas de cada producto (6-8).

Tabla5. Propiedades FC de los FIX recombinantes en población adulta con HB^a

	Nonacog alfa (75 UI/kg)	Nonacog gamma (≈ 75 UI/kg)	Eftrenonaco g alfa (50 UI/Kg)	Albutrepeno- nacog alfa (75 UI/Kg)
AUC (UI.h/dl)	940	1067,8	31,58	6638
T_{1/2} (h)	22,4	26,70	77,60	95,3
R^c	0,73	0,87	0,92	1,18

^aDatos recogidos de la sección 5.2 de las FT de cada producto.

^b(UI*h/dL per UI/Kg)

^cRecuperación (UI/dL por UI/Kg)

Con respecto a eftrenonacog alfa e albutrepenonacog alfa los dos productos son eficaces y seguros en un régimen de profilaxis semanal y ambos productos pueden alargar el intervalo hasta 10 días (o incluso más) en algunos pacientes, individualizando la pauta a las necesidades particulares. Sin embargo, la dosis necesaria para el

tratamiento con eftrenonacog alfa en superior a albutrepenonacog alfa tanto semanalmente (50 UI/Kg versus 35-50 respectivamente) como en el régimen de 10 días (100 UI/kg versus 75UI/kg respectivamente). Lo que teóricamente podría suponer un mayor consumo de producto.

En cualquiera de los dos casos, la infusión cada 10 días probablemente sea más difícil de seguir por los pacientes, debido a que es más difícil de recordar, hipotéticamente afectando a la adherencia.

Respecto a la forma farmacéutica señalar que el disolvente de albutrepenonacog alfa y nonacog gamma se presenta en viales mientras que el de nonacog alfa y eftrenonacog alfa en una jeringa precargada.

Albutrepenonacog alfa al igual que nonacog alfa y nonacog gamma no necesita refrigeración, eftrenonacog alfa puede conservarse a menos de 30 grados durante un periodo único inferior a seis meses, pero se debe almacenar en frío.

Albutrepenonacog alfa tiene una administración un poco más complicada que eftrenonacog alfa, en el sentido de que se presenta en viales a diferencia de eftrenonacog alfa en forma de jeringa precargada que facilitará la administración.

CONCLUSIÓN

Albutrepenonacog alfa ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento y en la prevención de los episodios de sangrado de los pacientes con HB previamente tratados en la misma línea que los demás preparados de FIX autorizados a día de hoy.

Albutrepenonacog alfa presenta la ventaja farmacocinética de tener una vida media larga que permite un régimen profiláctico semanal (35-50 UI/Kg) que puede prolongarse hasta 10 días (75UI/kg) en los pacientes bien controlados. En este sentido no se presenta diferencias reales con eftrenonacog alfa exceptuando la dosis.

Sin embargo albutrepenonacog alfa cuenta con datos de pacientes tratados en un régimen de 14 días, esta ventaja sobre eftrenonacog alfa se ve limitada porque el número de pacientes tratados es pequeño y los resultados obtenidos son ligeramente inferiores a los obtenidos con el régimen semanal. Serían candidatos a este régimen aquellos pacientes bien controlados y con características clínicas adecuadas para un tratamiento quincenal.

No se dispone de datos de eficacia y seguridad de albutrepenonacog alfa en el tratamiento de pacientes no tratados previamente.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Idelvion® (albutrepenonacog alfa) en su indicación de tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B.

En la selección entre albutrepenonacog alfa y sus alternativas se deberán tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. WFH Report on the Annual Global Survey 2013. Monteval, Quebec: Word Federation of Heamophilia;2014.
<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1591.pdf>
2. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Batlle J, Balda I, Parra R, Cortina VR Haemophilia in Spain. Hemophilia 2009; 15:665-75.
3. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haaemophilia A y B. Br J Haematol. 2008;140(4):378-84
4. Srivastava A, et al. Guidelines for management of hemophilia. Haemophilia, 2013;19(1):e1-e47
5. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, et al. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. Br J Haematol.2011;152(2):211-6.
6. Ficha Técnica de Benefix® (nonacog alfa).
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000139/WC500020390.pdf
7. Ficha Técnica de Rixubis® (nonacog gamma)
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003771/WC500182066.pdf
8. Summay of opinion (initial authorisation).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004142/WC500202421.pdf
9. J.S. Powell. Longer-acting clotting factor concentrates for haemophilia. Journal of thrombosis and Haemostasis, 13 (suppl 1): S167-S175
10. Marical G Miguelino, Jerry S Powell. Clinical utility and patient perspectives on the use of extended half -life rFIXFc in the management of hemophilia B. Patient Prefer Adherence 2014;8:1073-1083
11. Guideline on clinical investigation of recombinant and plasma-derived factor IX products (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 Rev 1)
12. Guideline on the declaration of the quantitative composition / potency labelling of biological medicinal products that contain modified proteins as active substance (EMA/CHMP/BWP/85290/2012)
13. Guideline on core SmPC for human plasma erived and recombinant coagulation factor IX products. (EMA/CHMP/BPWP/1625/1999rev.2)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179583.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Extremadura

Inmaculada Soto Ortega

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasias, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Federación Española de Hemofilia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.