



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de eftrenonacog alfa (Alprolix®) en hemofilia B

IPT, 31/2017. V1

Fecha de publicación: 31 de julio de 2017[†]

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 6.856 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 activa 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 IX 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, 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 factor IX, (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.

EFTRENONACOG ALFA (ALPROLIX®)

El principio activo de Alprolix® es eftrenonacog alfa (figura 1). Se trata de una proteína de fusión recombinante con factor IX de la coagulación y el dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1), producida por tecnología recombinante en células de riñón de embrión humano (HEK).

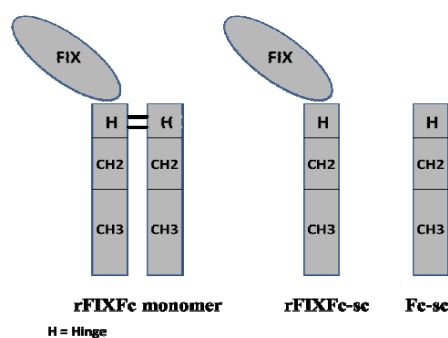
Los detalles de la posología aparecen descritos en la ficha técnica del producto, en este documento reflejamos únicamente las dosis para profilaxis:

- 50 UI/ Kg una vez por semana ajustada a la respuesta individual.
- 100 UI/ Kg una vez cada 10 días ajustando según la respuesta individual.
- Para niños se recomienda una dosis de comienzo de 50-60 UI/ Kg cada 7 días.

Se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable en viales de 250UI, 500UI, 1000UI y 2000UI y 3000UI. Cada vial se disuelve con 5 ml de disolvente.

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. Principio activo eftrenonacog alfa



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

Farmacología

El comportamiento farmacocinético (FC) de eftrenonacog alfa se ha estudiado en pacientes hemofílicos graves (actividad de FIX <2 %) reclutados en los ensayos clínicos SYn-FIXFC-07-001, 998HB102 y 9HB02PED. Además la caracterización FC está soportada por 3 estudios de FC poblacional.

En el estudio SYn-FIXFC-07-001001 se ensayaron diferentes niveles de dosis (1, 5, 12.5, 25, 50, y 100 UI/ Kg) y la caracterización FC se realizó para las dosis de 12,5, 25, 50 y 100 UI/ Kg. El descenso de la actividad del FIX sigue una función biexponencial, caracterizado por una fase de distribución corta y una vida de eliminación más prolongada. La vida media del producto es independiente de la dosis estudiada.

La recuperación está en línea con lo esperable para estos productos, por cada 1UI/ Kg de eftrenonacog alfa administrada se incrementa la concentración de FIX circulante en plasma una media de 0,9 UI/ dL.

Una descripción detallada aparece en la FT, en general la vida media resultó ser de 77,60h (IC95 %: 70,05-85,95).

En el estudio 998HB102 se incluye también una comparativa con el perfil FC de nonacog alfa, resultando la vida media 2.43 veces más larga en el caso de eftrenonacog alfa comparado con nonacog alfa.

En el estudio 9HB02PED la vida media también era más prolongada cuando se comparaba con los productos administrados a los pacientes antes del estudio. La vida media para los menores de 6 años fue 66,49 horas y para los niños entre 6 y menos de 12 años 70,34 horas.

Los resultados de las simulaciones mostraron que una dosis semanal de 50 UI/ Kg predecía que el 95 % de los pacientes tenía un valor umbral > 1 %, dosis de 100UI/ Kg cada 10 días predecían que más del 85 % alcanzaba el umbral, y que en una pauta de 14 días la predicción era del 50 %.

Eficacia (15)

La eficacia de eftrenonacog alfa se ha estudiado en 3 ensayos clínicos, dos completados; el estudio 998HB102 en pacientes adultos y adolescentes, el estudio 9HB02PED en población pediátrica y otro que continúan en desarrollo; el estudio 9HB01EXT de seguridad a largo plazo en pacientes reclutados en dos estudios anteriormente citados.

La eficacia en la profilaxis quirúrgica se comentará englobando todos los estudios.

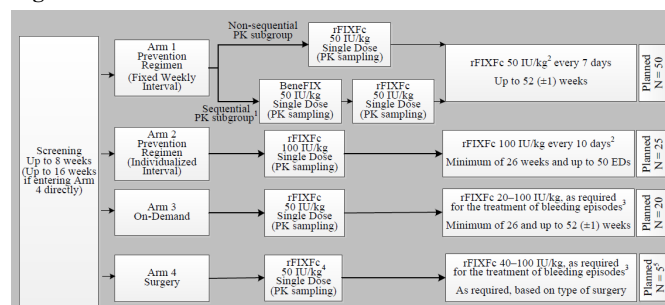
Estudio 998HB102

Se trata de un estudio fase III, abierto, prospectivo en pacientes adultos y adolescentes previamente tratados. Se prueban cuatro brazos de tratamiento, el brazo 1 se trata de un régimen de profilaxis semanal con una dosis de 50 UI/ Kg ajustadas para mantener un valor umbral de 1 UI/ dL a 3 UI/ dL, el brazo 2 consiste en un régimen individualizado con una dosis fija de 100 UI/ Kg con un intervalo de 10 días que puede alargarse o acortarse para mantener el mismo nivel valle que en el brazo anterior, un tercer brazo que incluye los pacientes tratados a demanda, con un rango de dosis entre 20-100UI/ Kg en concordancia con las guías internacionales y el core SmPC de los FIX⁶, y el brazo 4 que estudia a los pacientes sometidos a intervención quirúrgica con dosis de 40 a 100 UI/ Kg (figura 2).

La asignación de los pacientes a cada brazo no fue randomizada. Los pacientes que estaban en profilaxis antes del estudio entraban en los brazos de profilaxis, aquellos a demanda (con un mínimo de 8 episodios de sangrado las 52 semanas previas al estudio) podían entrar en un régimen de profilaxis o a demanda. El porcentaje de

pacientes con ≥ 1 articulación diana fue mayor en el régimen semanal que en individualizado (57 % y 27 % respectivamente).

Figura 2. Diseño del estudio 998HB102



En el brazo 1 se permitían ajustes de dosis con incrementos de 10 UI/ Kg, para mantener a los pacientes en un rango entre 20UI/ Kg y 100 UI/ Kg y un umbral mínimo de actividad entre el 1 - 3%, pudiendo llegar a 3-5 % en caso de tres sangrados espontáneos durante un mes.

La variable primaria de eficacia fue el número de sangrados ocurrido en los brazos 1 y 2 comparado con los ocurridos en el brazo 3.

Otras variables secundarias analizadas fueron: la dosis consumida (DM), la proporción de episodios de sangrado que necesitaron una 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 descenso de hemoglobina.

Estudio 9HB02PED

Se trata de un estudio abierto, multicéntrico en pacientes pediátricos con HB grave (nivel de FIX <2 %) y previamente tratados con FIX durante un mínimo de 50 días de exposición (DE), menores de 12 años.

Durante el estudio los niños estuvieron bajo un régimen profiláctico semanal con una dosis de 50-60 UI/ Kg. Se permitían ajustes de dosis (en incrementos de 10 UI/ Kg) hasta un máximo de 100UI/ Kg y hasta 2 inyecciones semanales.

Estudio 9HB01EXT

Se trata de un estudio abierto, multicéntrico a largo plazo para estudiar la eficacia y fundamentalmente la seguridad de los pacientes reclutados en los otros dos estudios pivotaes. Varios regímenes de tratamiento podían ser aplicados: régimen semanal, individualizado con la administración de 100 UI/ Kg en un intervalo de 8-16 días, o dos veces al mes y personalizado, el cual contemplaba una dosis previa a una actividad física de riesgo, alcanzar un nivel valle de >5 %, y administrar 25 UI/ Kg dos veces por semana para los pacientes pediátricos.

Resultados

Estudio 998HB102

En total 123 pacientes fueron reclutados en el estudio; 63 en el brazo 1 (2 de estos pacientes después de un procedimiento quirúrgico en el brazo 4), 29 en el brazo 2, 27 en el brazo 3 y 12 en el brazo 4.

Los resultados obtenidos de la variable primaria aparecen reflejados en la tabla 1 y los resultados de todas las variables en la tabla 2.

Tabla 1. TAS en cada brazo del estudio 998HB102

	Brazo1 N=63	Brazo2 N=29	Brazo3 N=27	Total N=119
n	61	26	27	114
Media	3,07	2,45	18,70	6,63
DE	3,8	3,0	10,0	8,6
Mediana	2,95	1,38	17,69	3,38
Percentil 25th,75th	1,0-4,35	0,0-3,43	10,7-23,24	1,0-8,39
Mín-Máx	0-12,8	0-8,9	2,2-41,6	0-41,6

Estudio 9HB02PED

Treinta pacientes fueron reclutados; 15 menores de seis años y 15 entre 6 y 12 años. El 90 % terminó el estudio.

La variable primaria del estudio fue la tasa anualizada de sangrado TAS, los resultados aparecen en las tablas 3 y 4.

Estudio 9HB01EXT

Se aportan datos del análisis intermedio recogido hasta el 17 de Octubre de 2014 con datos de 116 pacientes; 93 procedentes del estudio de adultos y 23 del estudio de niños. Las variables de eficacia en el tratamiento y en la profilaxis de episodios de sangrado están en línea con los estudios pivotaes demostrando la eficacia a largo plazo.

Tabla 2. Resultados del estudio 998HB102

	Brazo 1	Brazo2	Brazo 3
Nº Pacientes	63	29	27
TAS (valor medio)	3,07	2,45	18,70
DM(UI/Kg) (rango)	45,17 (38-53)	57,09 (53-68)	NA
NINF(%)			
1	142(85)	57(85)	376(93)
2	15(9)	8(12)	21(5,2)
>2	10(6)	2(3)	5(1,2)
EH(%)			
Excelente	61(32)	25(34)	147(37)
Buena	85(44)	32(43)	196(50)
Moderada	40(21)	15(20)	47(12)
Ninguna/Pobre	5(2,6)	2(2,7)	4(1)
No consta			

TAS: Tasa anualizada de sangrado. DM: Mediana de dosis semanal de rFIX-FP. NINF: N° de infusiones para parar un sangrado. EH: Eficacia hemostática.

Tabla 3. Tasa anualiza de sangrados en el estudio 9HB02PED

	<6años N=15	6-<12 años N=15	Total N=30
N	15	15	30
Media	1,72	2,0	2,26
DE	1,9	3,1	2,6
Mediana	1,09	2,13	1,97
Percentil 25th, 75th	0-2,9	0-4,2	0-3,13
Mín-Máx	0-5,6	0-10	0-10

Tabla 4. Resultados del estudio 9HB02PED

	<6 años	6-<12 años	Total
Nº Pacientes	15	15	30
TAS	1,72	2,80	2,26
DM (UI/Kg) (rango)	59,40 (31-68)	57,78 (46-110)	61,55 (37-142)
NINF (%)			
1	19(86)	26(68)	45(75)
2	2(9)	8(21)	10(17)
>2	1(4,5)	4(10,5)	5(8)
EH (%)			
Excelente	10(38)	19(35)	29(36,3)
Buena	10(38)	21(39)	31(38,8)
Moderada	1(3,8)	5(9,3)	6(7,5)
Ninguna/Pobre	1(3,8)	0	1(1,3)
No consta	4(15,4)	9(16,7)	13(16,3)

TAS: Tasa anualizada de sangrado. DM: Mediana de dosis semanal de rFIX-FP. NINF: N° de infusiones para parar un sangrado. EH: Eficacia hemostática.

Eficacia en profilaxis quirúrgica

Se recogieron datos de un total de 29 cirugías mayores en 19 pacientes, 14 de ellas en 12 pacientes durante el estudio 998HB102 y 15 en el estudio 9HB01EXT.

El día de la intervención quirúrgica se administraron entre 1-4 inyecciones en un rango de dosis entre 51,3 y 317,9 UI/Kg/día. Hasta el día tres después de la cirugía se administraron entre 1 y 9 inyecciones en un rango de dosis entre 17,1 y 227,3 UI/Kg/día, entre los 4 y los 14 días después de la intervención quirúrgica se administraron entre 0 y 23 inyecciones en un rango de dosis entre 6,9 y 115 UI/Kg/día.

La pérdida de sangre fue la esperada para el tipo de cirugía y la eficacia hemostática fue valorada como excelente o buena.

Seguridad

La base de datos de seguridad del producto consta de todos los pacientes expuestos a eftrenonacog alfa en los ensayos clínicos 998HB102, 9HB02PED, SYN-FIXFc-07-001 y los datos recogidos hasta el 17 de Octubre de 2014 en el estudio de extensión 9HB01EXT. En total 153 pacientes hemofílicos han recibido el producto, el 80 % durante más de 50 DE (días de exposición).

134 pacientes (87 %) tuvieron 869 acontecimientos adversos, 19 de ellos fueron considerados relacionados con eftrenonacog alfa, los cuales aparecen recogidos en la Ficha Técnica.

Un total de 39 pacientes (25,5 %) tuvieron 68 acontecimientos adversos graves, dos de ellos (uropatía obstructiva y cólico renal) ambos se consideraron relacionados con eftrenonacog alfa.

Dos pacientes suspendieron el tratamiento con eftrenonacog alfa y fueron retirados de los estudios, en una ocasión por un accidente de tráfico y en otro por una infección relacionada con un catéter. Ninguno de estos eventos se consideró relacionado con eftrenonacog alfa. Se notificó un evento tromboembólico no grave y no relacionado con eftrenonacog alfa. No se produjeron muertes durante el desarrollo de los estudios.

No se detectaron anticuerpos inhibidores en los pacientes estudiados, en 6 pacientes (4 %) se notificaron anticuerpos no-inhibidores "binding antibodies"; antes del tratamiento con eftrenonacog alfa en cuatro ocasiones y durante el tratamiento en 2 casos. No se observó repercusión clínica en ninguno de los seis casos.

El tipo y la incidencia de acontecimientos adversos comunicado durante los ensayos clínicos es la esperable en la población con H B. La experiencia post comercialización desde el año 2014 en los países dónde está comercializado tampoco revela ningún riesgo desconocido.

Tampoco se ha encontrado ningún problema de seguridad relacionado con la dosis, aunque éstas son más altas de lo habitual (algunos pacientes recibieron > 100 UI/kg).

Se dispone de poca información de los pacientes > 65 años, solo dos de los 153 pacientes reclutados tenían esa edad. Un paciente tuvo dos eventos adversos graves de angina de pecho y el otro caso un evento adverso grave de artralgia, no se consideraron relacionados con eftrenonacog alfa.

DISCUSIÓN

Eftrenonacog alfa es un factor IX recombinante en el tratamiento de la HB. El primero y ampliamente conocido es nonacog alfa que fue autorizado en el año 1997 (7), el segundo es nonacog gamma (8) autorizado en diciembre de 2014, pero aún no comercializado en España . En paralelo a la autorización de eftrenonacog alfa está

también la de albutreponacog alfa (9). 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 eftrenonacog alfa ha sido la fusión con una fracción Fc de la IgG1 y en el caso de albutreponacog alfa la fusión con albumina recombinante. 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) (10,11).

El desarrollo clínico de eftrenonacog alfa es bastante robusto y en general acorde a los requisitos de las guías europeas (13,14) 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 albutreponacog alfa en infusión continua en procesos quirúrgicos). No se ha estudiado la eficacia y seguridad comparada con otro FI, 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 reflejan la de los pacientes con HB y sin inhibidores, y hay una amplia representación de pacientes con diferentes edades (niños, adolescentes y adultos), aunque solo hay datos de dos pacientes mayores de 65 años. Este hecho se explica por dos motivos: como en otros productos, la población más anciana no suele reclutarse en los ensayos clínicos y por otro lado, solo recientemente los pacientes con HB han experimentado un incremento de su esperanza de vida debido a la generalización del uso de concentrados de factor IX. Una mayor proporción de pacientes con las articulaciones mejor conservadas fueron tratados en el brazo con una dosis fija de 100 UI/ Kg con un intervalo inicial de cada 10 días.

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 estudio en la población adulta, los pacientes que iniciaron el régimen semanal con 50 UI/ Kg terminaron con una dosis inferior, mediana (rango) de 45,17 UI/ Kg (38-53 UI/ Kg), lo cual unido a una baja TAS (valor medio de 3) avala la eficacia de este régimen profiláctico. Los pacientes randomizados al brazo con una dosis fija de 100 UI/ Kg comenzaron con un intervalo de dosificación de 10 días y terminaron con un intervalo más prolongado, mediana (rango): 12,53 días (7,8- 15,9 días), en este caso la TAS fue de 2,45 días por tanto la eficacia de este régimen también es aceptable. Los datos de eficacia de estos dos regímenes son consistentes con los resultados de FC.

Para los niños que recibieron profilaxis semanal los valores medianos de TAS son aceptables 1,09 (0-5,6) en menores de 6 años y 2,13 (0-10) y avalan el efecto preventivo de eftrenonacog alfa en la población pediátrica.

Tradicionalmente el 1 % de 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 eftrenonacog alfa busca como objetivo un nivel umbral entre el 1-3 %.

El hecho de que el intervalo de dosificación pueda ser iniciado con dosis semanales de 50 UI/ Kg aporta una ventaja terapéutica no demostrada con los FIX autorizados hasta ahora. Una prolongación del régimen posológico superior al semanal (100 UI/ Kg cada 10 días) puede ser beneficiosa para algunos pacientes. El aumento de la vida media de los 2 nuevos FIX eftrenonacog alfa y albutreponacog 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 preparados de 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 eftrenonacog alfa, por eso una mejor caracterización de este problema continúa en los estudios postautorización y en la recogida de datos de registros europeos (EUHASS y PedNet).

Los pacientes no tratados previamente (PNTP) no han sido estudiados en los ensayos clínicos y la evaluación del beneficio riesgo en esta población está pendiente de los resultados del estudio 998HB303.

La comparativa con albutreponacog alfa 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 resultados de FC en los cuales eftrenonacog alfa comparado con nonacog alfa demostró una vida media 2,42 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 en la fichas técnicas de cada producto (7-9) .

Tabla 5. Propiedades FC de los FIX recombinantes en población adulta con HB^a

	Nonacog alfa (75 UI/kg)	Nonacog gamma (\approx 75 UI/kg)	Eftrenonacog alfa (50 UI/Kg)	Albutreponacog alfa (50 UI/Kg)
AUC (ULh/dl)	940	1067,8	31,58 ^b	6638
F _{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 y albutreponacog alfa los dos productos son eficaces y seguros en un régimen de profilaxis semanal y los dos 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 albutreponacog 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 está en viales mientras que el de nonacog alfa y eftrenonacog alfa es una jeringa precargada.

Eftrenonacog alfa se debe almacenar en frío aunque puede estar a temperatura inferior a 30° por un periodo único inferior a seis meses, albutrepenonacog alfa, nonacog gamma y nonacog alfa no necesitan refrigeración.

Como ventajas de eftrenonacof alfa con respecto a albutrepenonacog alfa es su presentación en forma de jeringa precargada que facilitará la administración, y como desventajas que para conseguir espaciar las infusiones a 10 días hay que administrar 100 UI/ Kg a diferencia de albutrepenonacog alfa que con 75 UI/ Kg algunos pacientes pudieron espaciar a cada 14 días.

CONCLUSIÓN

Eftrenonacog 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 FIX autorizados a día de hoy.

Eftrenonacog alfa presenta la ventaja farmacocinética de tener una vida media larga que permite un régimen profiláctico semanal (50UI/ Kg) que puede prolongarse hasta 10 días (100 UI/ Kg) en los pacientes bien controlados. En este contexto, no presenta diferencias reales con albutrepenonacog alfa exceptuando que en los dos regímenes autorizados se necesita una dosis mayor en el caso de eftrenonacog alfa.

No se dispone de datos de eficacia y seguridad de eftrenonacog alfa en el tratamiento de pacientes no tratados previamente (PNTP).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Alprolix® (eftrenonacog alfa).

REFERENCIAS

1. WFH Report on the Annual Global Survey 2013. Monteval, Quebec: World Federation of Hemophilia;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 haemophilia 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. Guideline on core SmPC for human plasma derived 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.
7. Ficha Técnica de Benefix® (nonacog alfa)
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000139/WC500020390.pdf.
8. Ficha Técnica de Rixubis® (nonacog gamma)
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003771/WC500182066.pdf.
9. Summary of opinion (initial authorisation) of Idelvion® (albutrepenonacog alfa).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003955/WC500202414.pdf.
10. J.S. Powell. Longer-acting clotting factor concentrates for haemophilia. *Journal of thrombosis and Haemostasis*, 13 (suppl 1): S167-S175.
11. 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 Preference Adherence* 2014;8:1073-1083.
12. Elocta® (efmoroctocog alfa).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003964/human_med_001928.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
13. Guideline on clinical investigation of recombinant and plasma-derived factor IX products (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 Rev 1).
14. 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).
15. EPAR de Alprolix:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004142/WC500207016.pdf.



GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Grupo Evaluación Posicionamiento Terapéutico Comunidad Autónoma de La Rioja

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 Hemostasia, 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.