



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nonacog gamma (Rixubis®) en hemofilia B

IPT, 43/2017. V1

Fecha de publicación: 16 de noviembre de 2017[†]

La Hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX conocida como enfermedad de Christmas) es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X en la que se produce una alteración de la coagulación causada por un defecto en la producción 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 la prevalencia estimada es de 0,1 casos por 10.000 habitantes siendo considerada una enfermedad huérfana.

La prevalencia en España es de alrededor 387 personas, representando el 13,3% de los pacientes hemofílicos. 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 severidad de la enfermedad viene determinada por el nivel de factor, siendo los casos más graves aquellos con una actividad <1UI/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 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 HA. Los pacientes con HB grave sufren frecuentes y recurrentes sangrados espontáneos o traumáticos tanto a nivel tisular como en las articulaciones que pueden degenerar en artropatías graves. La inflamación y el sangrado recurrente en la misma articulación terminan dañando "articulaciones diana", las cuales se hacen cada vez más 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).

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

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 cada 3 o 4 días con el objetivo de alcanzar un nivel protector en plasma (como mínimo ≥ 1 UI/dl).

Actualmente existen en el mercado varios productos con FIX concentrado, 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 único producto con factor IX recombinante Benefix®. 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. Rixubis® sería el segundo factor IX recombinante en el arsenal terapéutico de la HB.

NONACOG GAMMA (RIXUBIS®)

El principio activo de Rixubis® es el Nonacog gamma, se trata de una única cadena de glicoproteína de 415 aminoácidos, producida por tecnología recombinante en células de ovario de hámster Chino (CHO).

Se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable en viales de 250UI, 500UI, 1000UI, 2000UI y 3000UI. Cada vial se disuelve con 5 ml de disolvente para obtener 50 UI, 100 UI, 200 UI, 400 UI y 600 UI de Nonacog gamma por 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.

Farmacología

El comportamiento farmacocinético (FC) de Rixubis® se ha estudiado en dos ensayos clínicos; el estudio 250901 en una población de pacientes previamente tratados (PPT) >12 años y en el estudio 251101 en niños <12 años. El protocolo de estos ensayos respecto a las variables estudiadas, los tiempos de muestreo (se recogieron muestras de sangre durante 72h) y el número de pacientes estudiados es acorde a las guías europeas (5).

En el estudio 250901 un total de 25 pacientes fueron reclutados en un diseño cruzado con Benefix®. Los resultados del estudio mostraron los siguientes valores en el análisis por protocolo (mediana y rango); ABC_{0-72h} (UI*hr/dL) 1108,35(696,07-1571,16), IR (UI/dl:UI/Kg) de 0,88(0,53-1,35), vida media (horas) 24,58(15,83-52,34) y aclaramiento 0,0622(0,0426-0,0912) dL/(Kg.h). Con los resultados obtenidos se demostró la bioequivalencia entre Rixubis® y Benefix® en los parámetros estudiados, encontrándose el intervalo de confianza (90%) del ABC_{0-72h/dosis} y del ABC_{0-72h} dentro de los márgenes del 80%-125%.

La evaluación del perfil FC se repitió después de 26±1 semanas en los mismos pacientes que habían sido evaluados en el estudio de FC cruzado, demostrándose la consistencia de los valores de cada variable.

El hecho de ser bioequivalente a Benefix® es una información relevante para conocer qué se puede esperar de este producto, dado que el comportamiento FC de un factor de coagulación es un parámetro subrogado de la eficacia del mismo.

Los resultados del estudio en 23 niños menores de 12 años mostraron una vida media ligeramente más corta y un aclaramiento ligeramente superior, siendo los valores de las medianas (min-max) 24,48h (21,8h-32,2h) y 0,0935 dL/(Kg.h) (0,069-0,144 dL/(Kg.h)) respectivamente (6).

Eficacia (14)

La eficacia de Ribuxis® ha sido estudiada en tres ensayos clínicos (250901, 251101 y 251002).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 9 de febrero de 2016

El estudio 250901 es un estudio fase I/III prospectivo, controlado y multicéntrico para evaluar la eficacia en profilaxis y en tratamiento a demanda en pacientes > 12 años afectados de hemofilia B severa (nivel de FIX <1%) o moderadamente severa (nivel de factor < 2%) previamente tratados. Se reclutaron 73 pacientes de los cuales 59 se incluyeron en la evaluación de la eficacia en profilaxis y 14 para el estudio de la eficacia a demanda. La dosis profiláctica fue 50 UI/kg (rango 40 UI/Kg-60UI/Kg) dos veces a la semana durante 6 meses o ≥ 50 días de exposición (DE). La dosis a demanda es la recomendada por las guías de práctica clínica y la establecida en el core de la FT del factor IX de coagulación (8).

En general el nivel necesario para cada paciente se puede calcular según la fórmula clásica que tiene en cuenta el peso del paciente, la actividad necesaria y el valor FC de recuperación.

Considerando una recuperación del 0,8 [UI/dl]/[UI/kg], el cálculo de dosis sería:

Peso corporal (kg) x aumento deseado de FIX (% o UI/dL) x 1,3 UI/kg).

En relación a las características basales de los pacientes del estudio, el 87,7% presentaban artropatía basal, el 41,1% de los casos tenían afectadas 1-2 articulaciones diana, el 12,3% 3-4 articulaciones diana y el 12,3% tuvieron más de 4 articulaciones diana.

El régimen de tratamiento previo al estudio mostró que el 37% de los pacientes recibían tratamiento sólo a demanda, el 45,2% recibían tratamiento a demanda y en profilaxis y el 17,8% recibían solo tratamiento profiláctico.

La mediana de edad de los 73 pacientes reclutados fue 33 años (rango 12-59 años), tres pacientes tuvieron 12,13 y 15 años.

La duración del estudio fue 22 meses, desde Julio de 2010 hasta mayo de 2012, encontrándose situados en Bulgaria, Ucrania y Rusia los centros con más pacientes reclutados.

El estudio 251101 es un fase II/III prospectivo, no controlado multicéntrico, diseñado para estudiar la eficacia y seguridad en población pediátrica. Se reclutaron a 23 pacientes, 11 menores de 6 años (rango 1,8 a 6 años) y 12 entre 6 y 11 años, ambos inclusive. Cuatro de los pacientes mayores de 6 años ya manifestaban artropatía en el momento del screening. Seis pacientes presentaban una actividad basal entre 1%-2%, en el resto la actividad fue <1%. La pauta profiláctica fue 50 UI/kg (rango de 40-80 UI/kg) dos veces a la semana, y dependiendo de la recuperación de factor y de la respuesta individual se permitía un ajuste de dosis y de frecuencia. El tratamiento en caso de sangrado estaba guiado por el juicio médico en cada caso en concordancia con la siguiente fórmula:

- Cálculo de la dosis: peso corporal (Kg) x aumento deseado de FIX (% o UI/Kg) x 1.4 UI/kg.
- La duración del estudio fue desde diciembre de 2011 hasta mayo del 2013.

El estudio 251002 es un estudio fase III, prospectivo, abierto, no controlado diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de Rixubis® en 30 pacientes sometidos a cirugía (procesos menores y mayores). Todos los pacientes tenían que haber participado en los estudios anteriores o en un estudio en marcha (251001). En caso de cirugía mayor la actividad del factor debía ser superior al 80%-100% hasta el cierre de la herida. Si la duración de la cirugía era superior a 4 horas se permitía añadir dosis adicionales. La pauta de tratamiento fue la establecida en la FT de estos productos (5).

Se estudiaron 14 pacientes, 13 de los cuales habían sido previamente tratados en el estudio 250901. En 11 casos fueron cirugías mayores (7 ortopédicas) y 3 fueron cirugías menores.

Eficacia en profilaxis

Las variables estudiadas para la prevención de eventos de sangrados fueron: la tasa anualizada de sangrados (TAS), el consumo de factor (número de infusiones, consumo ajustados al peso por mes y por año) y el número de episodios de sangrados (ES) entre las 24-48 horas subsiguientes a una infusión.

De los pacientes del estudio 250901, 56 (76,7%) tuvieron 50 o más DE. De los 56 pacientes en la cohorte en profilaxis la media de DE fue 56,3 (+/- 7,2). La TAS media fue de 4,26 en la cohorte de pacientes en profilaxis y 33,87 en la cohorte con tratamiento a demanda (ver tabla 1). En la cohorte de los pacientes en profilaxis la tasa de sangrados espontáneos fue de 1,72 +/-3,26, dato comparable a la tasa de los ES originados por un traumatismo (1,70 +/-2,80). De 56 pacientes en profilaxis, 22 no tuvieron ningún sangrado.

Tabla 1: Resultados de eficacia de Rixubis® en profilaxis en adultos y adolescentes

	Estudio 250901	
	Cohorte en profilaxis	Cohorte a demanda
TAS		
Media	4,26	33,87
Mediana	1,99	26,98
Rango	0-23,4	12,9-73
Número de ES tras un tiempo de la infusión		
En las 24h	21 (0,78%)	
En 24-48 horas	34 (1,26%)	
Nº de infusiones mensuales		
Media	6,9	3,1
Mediana	6,7	2,7
Rango	3 - 10	2 - 5
Consumo mensual (UI/kg)		
Media	356,1	166,6
Mediana	347,8	167,3
Rango	159 - 516	92 - 266
Consumo total en el estudio (UI/Kg)	11.609,436 (166,208)	804,354 (11,772)

Para la población total en profilaxis (n=59) la mediana de la dosis por infusión profiláctica fue de 50,49 UI/kg, y la mediana de infusiones a la semana fue 1,8 (1,5-1,92).

Los resultados en los niños que estuvieron en profilaxis al menos tres meses mostraron una TAS media de 2,7. Nueve pacientes (39,11%) no tuvieron ningún sangrado (ver tabla 2). La mayoría de los ES fueron consecuencia de un traumatismo siendo la TAS media de 2,4, mientras que la tasa media de sangrados espontáneos fue de 0,2.

Eficacia en el control del sangrado

Las variables estudiadas fueron el número de infusiones para controlar el sangrado, la respuesta hemostática y el consumo de factor por evento ajustado al peso.

La respuesta hemostática se basaba en una escala aceptada internacionalmente que considera cuatro grados de respuesta: excelente, buena, escasa y ninguna (ver tabla 3).

Tabla 2: Resultados de eficacia de Rixubis® en profilaxis en población pediátrica

	Estudio 251101		
	<6 N=11	6-<12 N=12	Total
TAS			
Media	1,9	3,4	2,7
Mediana	2,0	1,8	2,0
rango	0,0-5,4	0,0-10,8	0,0- 10,8
Número de ES tras un tiempo de la infusión			
En las 24h			7 (0,64%)
En 24-48 horas			10(0,91%)
Nº de infusiones semanales			
Media			1,97
Mediana			1,97
Rango			1,8-2,2
Nº de infusiones al año			
Media	82,1	85,9	84,1
Mediana	83,3	84,7	84,1
Rango	70-86	79-97	70 - 97
Consumo anual (UI/Kg/año)			
Media	4720,9	4978,2	4855,1
Mediana	4722,2	4532,6	4910,5
IQR	3857-5602	3822-6832	3822-6832

En el estudio 250901 hubo 249 episodios de sangrado; 115 durante el tratamiento profiláctico y 134 en los pacientes a demanda. Del total de episodios de sangrado 197 ocurrieron en las articulaciones y 52 en otros lugares anatómicos (tejidos blandos, músculos, cavidad corporal, y otros). Del total, 163 se clasificaron como moderados, 71 como menores y 15 como mayores. La mayoría (153; 61,4%) se resolvieron con una única infusión, el 23,3% con dos infusiones y el 15,3% con al menos tres infusiones. Siete de los 15 episodios mayores (46,7%) necesitaron más de tres infusiones. Los resultados de la respuesta hemostática y el consumo por evento aparecen en la tabla 4.

En los niños hubo 26 episodios de sangrado tratados con Rixubis®, 23 consecuencia de un traumatismo, 2 espontáneos y en un caso desconocido; 7 se produjeron en las articulaciones y 19 en otros lugares anatómicos. Atendiendo a su gravedad, 15 ES fueron calificados como menores, 9 como moderados y 2 como mayores. La mayoría fueron tratados con 1 o 2 inyecciones, y la eficacia hemostática resultó ser excelente o buena en el 96% de los ES.

Todas las variables de eficacia aparecen reflejadas en la tabla 4.

Eficacia en cirugía

Las variables estudiadas fueron la eficacia hemostática intraoperatoria y postquirúrgica según una escala de cuatro categorías (excelente, buena, escasa y ninguna) (ver tabla 5), la pérdida de sangre intraoperatoria, y la pérdida de sangre postoperatoria hasta el momento de retirar el drenaje (si la cirugía no requiere drenaje, transcurridas 72 horas), y el volumen de producto transfundido.

Tabla 3. Escala para la evaluación hemostática de los episodios de sangrado

Excelente	Alivio completo o del dolor y finalización objetiva de los síntomas de sangrado (inflamación, descenso de la incapacidad motora en hemorragias musculo-esqueléticas) después de una sola infusión. No se necesitan infusiones adicionales para el control del sangrado. La administración de inyecciones adicionales para mantener la hemostasia no afectaría a este scoring
Buena	Alivio definitivo del dolor y/o mejora en los síntomas de sangrado, posiblemente se necesita más de una inyección para alcanzar la resolución completa
Escaso	Probable o ligero alivio del dolor y ligera mejora en los síntomas del sangrado después de una sola inyección. Se necesita más de una inyección para una completa resolución
Ninguno	No hay mejora o se empeoran las condiciones

Tabla 4: Resultados de eficacia de Rixubis® en el tratamiento de los episodios de sangrado

	Estudio 250901		Estudio 251101		
	Cohorte en profilaxis (N=115 ES*)	Cohorte a demanda (N=134 ES)	<6 (N=11 ES)	6-<12 (N=15 ES)	Todas (26 ES)
Nº de infusiones por evento de sangrado					
1	49 (42,6%)	104 (77,6%)	9	6	15
2	30 (26,1%)	28 (20,9%)	1	7	8
>3	36 (31,3%)	2 (1,5%)	1	2	3
Eficacia hemostática					
Excelente	25,2%	54,5%	9(81,8%)	4(26,7%)	13(50,0%)
Buena	69,6%	42,5%	2(18,2%)	10(66,7%)	12(46,2%)
Escasa	3,5%	0,7%		1(6,7%)	1(3,8%)
Ninguna	0,0%	0,0%			
No reportada	1,7%	2,2%			
Consumo por ES (UI/Kg)					
Media	49,5	93,2	78,2	106,2	94,4
Mediana	50,5	87,1	61,5	11,5	71,4
Rango	40 - 63	34 -210	36 - 255	46 - 184	36-255

* ES: Episodios de Sangrado

Se presentan los datos de 14 cirugías, 11 mayores de las cuales 7 eran ortopédicas (10 fueron evaluadas) y 3 menores.

Durante el periodo intraoperatorio la media de dosis consumida fue 188 UI/Kg (rango 134-296 UI/kg) en 10 cirugías mayores, 200UI/kg (rango 147-296 UI/Kg) en 6 cirugías ortopédicas y 132 UI/kg (rango 55-203 UI/kg) en 3 cirugías menores.

Durante el periodo postquirúrgico la cantidad de producto consumido fue 1.264 UI/Kg (rango 415-2.965 UI/kg) en 10 cirugías mayores, 1487UI/Kg(rango 829-2965 UI/Kg) en 6 cirugías ortopédicas y 291 UI/kg (rango 55-601 UI/kg) en 3 cirugías menores.

En todos los pacientes que tuvieron una cirugía mayor, se hizo un estudio PK, y cada paciente recibió la dosis necesaria según su recuperación individual. A nivel intraoperatorio la eficacia hemostática fue excelente en todas las cirugías, a nivel postquirúrgico se clasificó en todas las operaciones como excelente o buena (ver tabla 6).

Tabla 5. Eficacia hemostática en la profilaxis quirúrgica

Evaluación intraoperatorio	
Excelente	La pérdida intraoperatorio es menos o igual a la esperada para el tipo de proceso quirúrgico (>100%)
Buena	La pérdida de sangre supera el 50% más de los esperado para el tipo de proceso quirúrgico (101-150%)
Escaso	La pérdida intraoperatorio es más de 50% de lo esperado en ese tipo de cirugía (>150%)
Ninguna	Hemorragia no controlada, requiriendo un cambio de producto
Evaluación en el postoperatorio hasta la retirada del drenaje	
Excelente	El volumen en el drenaje es menos o igual al esperado (\leq 100%)
Buena	Volumen en el drenaje hasta el 50% superior al esperado (101-150%)
Escaso	El volumen del drenaje es más del 50% superior al esperado (> 150%)
Ninguno	Sangrado no controlado que requiere un cambio de producto

Los requerimientos transfusionales de plasma fresco congelado y de concentrados de hematíes intraoperatorios fueron de media 725,3 ml (520-1225 ml), requiriéndose los mismos hasta en cuatro ocasiones. En el periodo postquirúrgico, se infundieron 575 ml en una ocasión.

Seguridad

La información sobre seguridad se obtuvo de 99 pacientes expuestos a Rixubis[®]; 23 niños (11 menores de 6 años, 12 entre 6 y 12 años) y 73 pacientes adultos o adolescentes reclutados en el estudio 250901 y 14 pacientes sometidos a cirugía, de los cuales 3 no habían sido reclutados en ningún estudio previo. La media de la exposición fueron 46,9 días en los pacientes mayores y 53,6 días en los niños. La mayoría de los pacientes (80,8%) tuvieron algún acontecimiento adverso, reportándose un total de 337, casi todos no graves (327/337) y no relacionados con Rixubis[®] (331/337). Los acontecimientos más frecuentes fueron infecciones leves, trastornos gastrointestinales leves, artralgias y test inmunológicos alterados. Se notificaron 10 acontecimientos adversos graves (8,1%) pero no se relacionaron con Rixubis[®].

Tabla 6: Resultados de eficacia de Rixubis[®] en cirugía

	Cirugía Mayor (N=11)	Cirugía Menor (N=3)	Todas (N=14)
Eficacia hemostática intraoperatorio excelente	11	3	14
Pérdida de sangre intraoperatorio^a (ml)			
Media	309,9	1,7	236,8
Mediana	100,0	2,0	35
Rango	10-1100	0-3	0-1100
Eficacia hemostática en el postoperatorio^b			
Excelente	7	2	9
buena	4		4
Pérdida de sangre en el postoperatorio^c (ml)			
Media	784,4	NA	784,4
Mediana	810,0	NA	810,0
Rango	11-1270	NA	11-1270

a. Pérdida de sangre comparada a media y máxima prevista por el cirujano

b. En el momento de dar de alta en el hospital

c. Pérdida de sangre hasta la retirada del drenaje

En 5 de los 99 pacientes, todos ellos > 12 años, se notificaron reacciones adversas relacionadas con Rixubis[®], tales como alteraciones del gusto (2 casos), dolor en las extremidades (1 caso), resultados anómalo de test inmunológicos (anticuerpos anti-rFurin positivos, dos casos) y anemia hemorrágica (1 caso).

Rixubis[®] tienen un perfil de seguridad conocido y no muy diferente a los otros productos autorizados, no se ha detectado ninguna señal inesperada y el producto es tolerado durante una administración crónica durante el tiempo que se ha estudiado (hasta 83 DE).

Rixubis[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes y también a las proteínas de hámster (el producto puede contener trazas de estas proteínas).

No se han detectado eventos tromboembólicos ni reacciones alérgicas graves, así como tampoco se ha notificado el desarrollo de inhibidores. Aún así el desarrollo de anticuerpos inhibidores es un riesgo muy importante que continua en estudio tras la autorización del medicamento (estudio de extensión 251001). La ficha técnica del producto incorpora información suficiente sobre este riesgo y su manejo.

En principio no hay ningún dato que indique que el perfil de seguridad en los niños pueda ser diferente de los adultos y se asumen las mismas advertencias y reacciones adversas. Rixubis[®] fue bien tolerado en los 23 niños tratados durante una media de 53,6 (+/-6,11) DE. Se registraron 48 acontecimientos adversos en 17 pacientes (73,9%), ninguno fue considerado relacionado con Rixubis[®]. Hubo 4 acontecimientos adversos graves (hemorragia subcutánea, fractura de fémur, infección de catéter y hemartrosis) en 3 niños entre 6 y 12 años, todas se resolvieron durante el estudio.

Puesto que no hay datos en población geriátrica la dosis en pacientes mayores de 65 años debe ser individualizada.

Dos pacientes se retiraron del estudio 250901 por reacciones adversas graves pero no relacionadas con Rixubis[®], también un niño discontinuó el tratamiento con Rixubis[®] en el estudio de pediatría, pero en este caso fue porque los tutores consideraron que la eficacia era insuficiente.

DISCUSIÓN

Rixubis[®] es el segundo factor IX recombinante en el tratamiento de la Hemofilia B. El primero y ampliamente conocido es Benefix[®] que fue autorizado en el año 1997. Ambos productos se obtienen de una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) y consisten en una cadena única de 415 aminoácidos. No se ha estudiado la eficacia y seguridad comparada entre estos dos productos ya que no es un requisito para obtener la autorización de este tipo de productos, dada además la dificultad de estos estudios en una enfermedad huérfana, pero el desarrollo clínico de Rixubis[®] es acorde a los requisitos establecidos en las guías europeas (5-9).

Aún así la compañía ha realizado un estudio de FC comparando el perfil de ambos productos, y ha demostrado la bioequivalencia en las principales variables analizadas. En los factores de coagulación una recuperación y una vida media dentro de lo esperable denotan una pauta posológica que va a variar poco de las recomendaciones ampliamente establecidas.

Según los datos de ficha técnica, mientras que la recuperación en plasma de Benefix[®] (10) es 0,73% de la actividad normal en pacientes mayores de 12 años, la de Rixubis[®] es 0,7% en los niños y en el resto de la población 0,8% (6). Este comportamiento en plasma no supone ninguna diferencia clínicamente importante entre los productos para el manejo de las hemorragias. Según el ensayo 250901 que compara la FC entre los dos factores, la vida media de Benefix[®] es 27,09 horas excepto en los niños que tiene un mayor aclaramiento y una vida media más corta. En Rixubis[®] la vida media es de 26,3 horas y también los datos indican un mayor aclaramiento en los niños (especialmente menores de 6 años). Estos datos tampoco trascienden en un diferente manejo de los pacientes en profilaxis. De manera que las dosis en profilaxis de los productos son prácticamente iguales, Rixubis[®] no ha aportado ninguna novedad en el abordaje de los pacientes en ninguno de los contextos clínicos estudiados.

Rixubis[®] no tiene datos de FC en infusión continua, por tanto no puede usarse con este régimen de administración. Solamente Mononine[®] tiene información disponible a este respecto en la ficha técnica (11).

Rixubis[®] ha demostrado ser eficaz en profilaxis con una TAS de 4,26 en pacientes adultos y adolescentes y 2,7 en los niños. La eficacia hemostática en el tratamiento de sangrados ha mostrado buenos resultados tanto en la población adulta como en la adolescente, ya que la resolución de los sangrados fue excelente en el 41% de los casos y buena en el 55%. La mayoría de los sangrados se resolvieron con una única inyección (61,4%), aunque el 23,3% necesitaron dos infusiones y un porcentaje pequeño (15,3%) necesitó tres administraciones. Estos resultados son comparables a los publicados con otros productos conteniendo FIX (tanto plasmáticos como recombinantes) (12-13). Se obtuvieron buenos resultados también en los niños, ya que 15 de un total de 26 episodios de sangrado se controlaron con una inyección, 8 con dos inyecciones y tres con tres o más inyecciones. Rixubis[®] también demostró ser eficaz en cirugía, con una buena respuesta hemostática, aunque en cirugía mayor 4 pacientes necesitaron un aporte adicional de derivados de sangre. De manera que es posible concluir que en el tratamiento a demanda, en cirugía y en profilaxis, la eficacia y seguridad ha quedado demostrada, sin embargo no existen datos en

Immunotolerancia (ITI), en población geriátrica (no se incluyeron pacientes mayores de 65 años en los ensayos clínicos), ni en pacientes naïve (no tratados previamente), así como tampoco existen datos en pacientes con enfermedad hepática crónica grave.

Uno de los problemas más importantes que se vio en el desarrollo de este producto fue la variabilidad en los ensayos de potencia, dando diferentes resultados según los reactivos utilizados en el ensayo de coagulación de una etapa (algunos reactivos dieron resultados hasta 40% por encima de la potencia marcada), lo cual tiene repercusión en la monitorización clínica. Este hallazgo no es una novedad y existen datos en la literatura que reportan la variabilidad en la determinación de la potencia de tanto el FVIII como del FIX (14-16), de tal manera que tanto en Rixubis[®] como en todos los productos que se autoricen a partir de ahora se incorpora una advertencia al respecto en la ficha técnica y la información necesaria para el adecuado seguimiento de la actividad del factor en el manejo de los pacientes por su médico (17).

Las incertidumbres de seguridad dada el escaso número de pacientes estudiados y el tiempo de seguimiento hacen necesario continuar con la investigación en un estudio a largo plazo (251001) cuyos resultados finales se esperan en 2016. El objetivo principal es continuar con el estudio del riesgo de desarrollo de inhibidores aumentado el número de días de exposición (mínimo 100 DE) y el de pacientes.

Por otro lado, en los planes de farmacovigilancia previstos por la compañía se encuentra la participación en los Registros Europeos más importantes como EUHASS y el PedNet para detectar cualquier señal de seguridad, y recopilar información en pacientes naïve.

Los excipientes de Benefix[®] son sacarosa, glicina, L-histidina, cloruro de sodio y polisorbato 80, Rixubis[®] no contiene glicina pero contiene además de los mencionados cloruro cálcico y manitol.

En relación al disolvente, el de Benefix[®] es una solución de cloruro de sodio en jeringa precargada, mientras que el de Rixubis[®] es agua para preparaciones inyectables en viales de 5 ml.

Con respecto a los productos que tiene FIX obtenido de plasma, aunque no está directamente estudiado es posible que igual que ocurre con Benefix[®] la recuperación en plasma con Rixubis[®] sea más baja que con otros FIX plasmáticos, pero sin trascendencia en dosis o intervalos de dosificación, ya que Rixubis[®] no se diferencia de los FIX plasmáticos a este respecto.

CONCLUSIÓN

Rixubis[®] representa una opción de tratamiento en pacientes con hemofilia B previamente tratados. El desarrollo clínico de este producto no ha demostrado ninguna ventaja respecto al arsenal terapéutico existente hoy en día para esta enfermedad.

No existen datos de eficacia y seguridad en inmunotolerancia ni en pacientes naïve.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección de tratamiento entre nonacog gamma y las alternativas deberá basarse en criterios de eficiencia.



REFERENCIAS

1. WFH Report on the Annual Global Survey 2013. Montreal, 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 and B. *Br J Haematol.* 2008;140(4):378-84.
4. Srivastava A, et al. Guidelines for management of hemophilia. *Hemophilia*, 2013;19(1):e1-e47.
5. Guideline on clinical investigation of recombinant and plasma-derived factor IX products (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 Rev 1).
6. Ficha técnica o resumen de las características del producto de Rixubis®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003771/WC500182066.pdf.
7. Informe público de evaluación de Rixubis®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003771/WC500182068.pdf
8. Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor IX products (EMA/CHMP/BPWP/1625/99 Rev. 2).
9. 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).
10. Ficha técnica o resumen de las características del producto de Benefix. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000139/WC500020390.pdf.
11. Ficha técnica o resumen de las características del producto de Mononine. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60312/FT_60312.pdf.
12. Lambert et al. Reformulated BENEFIX: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2007;13: 233-243.
13. Serban et al. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetic properties of the plasma-derived factor IX concentrate Haemonine in previously treated patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2012; 18:175-181.
14. Hubbard AR, Dodt J, Lee T, Mertens K, Seitz R, Srivastava A, Weinstein M, on behalf of the Factor VIII and Factor IX Subcommittee of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates. *J Thromb Haemost.* 2013;11:988-9.
15. Dodt J, Hubbard AR, Wicks SJ, Gray E, Neugebauer B, Charton E, Silvester G. Potency determination of factor VIII and factor IX for new product labelling and postinfusion testing: challenges for caregivers and regulators. *Haemophilia* 2015; 1 - 7.
16. Monitoring of modified factor VIII and IX products. Kitchen S et al. *Haemophilia*. 2014; 20:S4(36-42).
17. Workshop report: Characterisation of new clotting factor concentrates (FVIII, FIX) with respect to 587 potency assays used for labelling and testing of post infusion samples, 28-29 November 2013 588 (EMA/135928/2014).

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

M^a Teresa Álvarez Román

Médico Adjunto del Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz.

Servicio Aragonés de Salud

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 Hemotasia, 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.