

# Catridecacog

NOVOTHIRTEEN® (Novo Nordisk)

## COAGULOPATÍA ASOCIADA AL DÉFICIT DE FACTOR XIII

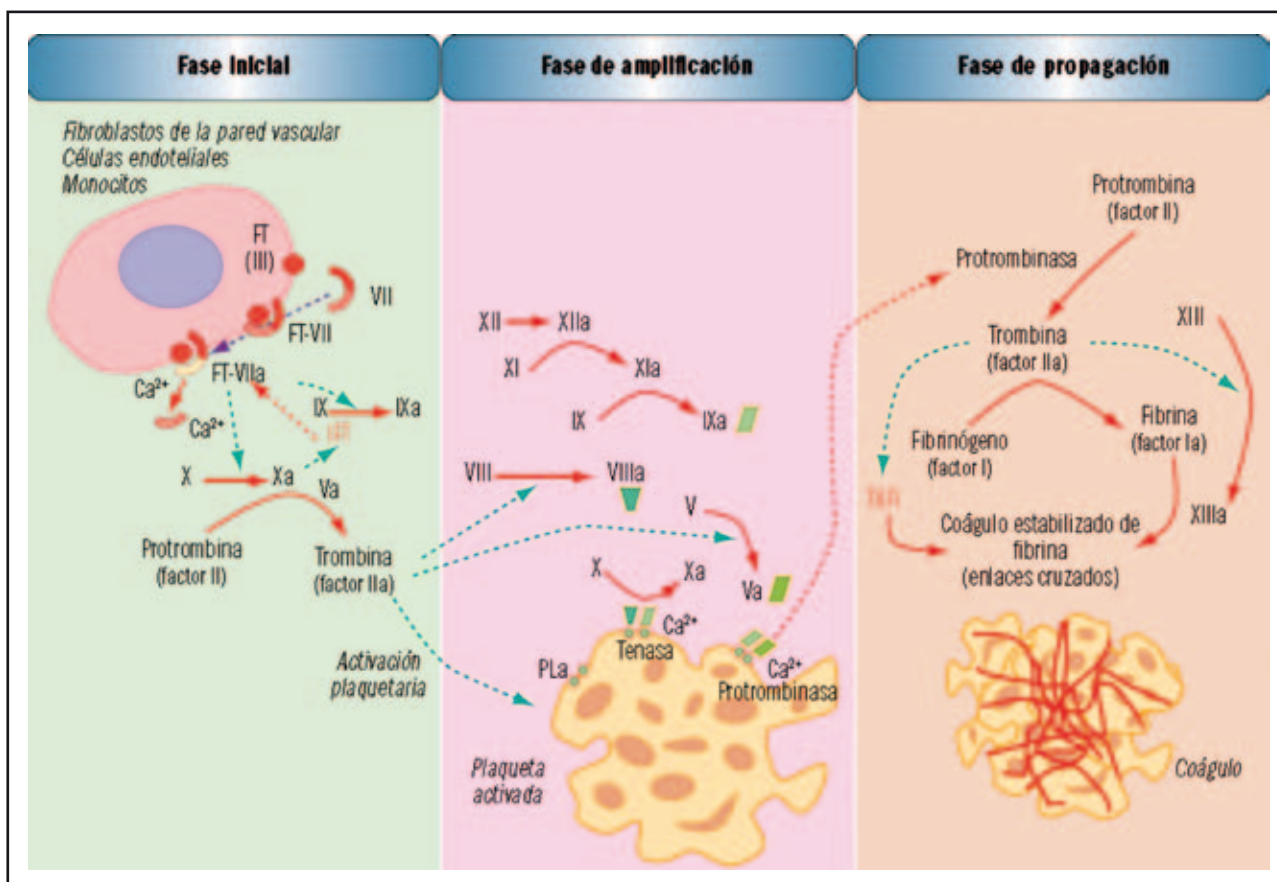
La coagulación consiste en una serie de reacciones que se genera en la superficie de las células, que expresan en su superficie el factor tisular, y cuyo objetivo es la formación de trombina en sitios de lesión vascular. En ella participan **factores de la coagulación**, que se producen principalmente en el hígado y son liberados en el plasma. Frente al modelo clásico de la coagulación, propuesto hace más de 40 años, los avances en el conocimiento de la fisiología del proceso han conducido a la definición de una “nueva cascada de la coagulación” (figura 1), que considera un proceso de 3 fases: inicio, amplificación y acción de la trombina (Benedí, 2102).

La **fase de inicio** se produce tras la lesión vascular, cuando el *factor VII* o *proconvertina* se une al *factor tisular* (FT) y, en presencia de  $\text{Ca}^{2+}$ , se activa proteolíticamente, dando lugar a *Factor VIIa* o *convertina*. El complejo *FT-VIIa* facilita la activación del factor IX y del factor X (factor Xa) en la superficie de la

célula que, junto con el factor Va, cataliza la formación de trombina en muy pequeña cantidad, ya que a su vez va a estimular la producción de *inhibidor del factor tisular* (IFT), interrumpiendo la generación de trombina por esta vía. Sin embargo, esta pequeña cantidad de trombina formada es suficiente como para

iniciar la **fase de amplificación**, ya que activa las plaquetas y diferentes factores de coagulación, permitiendo su ensamblaje a los fosfolípidos de membrana (PLa) y la unión a sus cofactores. Así, el *factor VIIIa* (*Factor Antihemofílico A activado*) y el *Factor IXa* (*Factor antihemofílico B* o *factor de Christmas*) van a constituir, asociados a los PLa y en presencia de calcio, el complejo *tenasa*, responsable de la activación proteolítica del *factor X* (*Factor de Stuart-Prower*). El *factor Va* (*proacelerina activada*), junto con el *factor Xa*,  $\text{Ca}^{2+}$  y PLa, constituyen el complejo *protrombinasa*.

En la **fase de propagación**, el complejo *protrombinasa*, 300.000 veces más activo que el *factor Xa* para generar trombina, hidroliza la *protrombina* (*Factor II*) liberando trombina, ya en gran cantidad, que



va a catalizar la formación de *fibrina* (*Factor I*) y, con ella, la formación del coágulo. La trombina y el  $\text{Ca}^{2+}$  favorecen la activación del *factor XIII* (*Factor Estabilizante de Fibrina*), dando lugar a una *transglutaminasa* que cataliza la formación de enlaces cruzados (gamma-glutamilepsilon-lisina) entre las cadenas de fibrina, lo que junto con un *inhibidor de la fibrinolisis* (TAFI, *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*) aportan estabilidad al coágulo, haciéndolo resistente a la lisis (*Benedí, 2012*).

Los trastornos asociados a una deficiencia congénita en la producción de determinados factores de la coagulación sanguínea constituyen uno de los ejemplos típicos de las metabolopatías congénitas de mayor impacto. Aunque se trata de patologías poco frecuentes, su incidencia en varias de las familias reales europeas – debido a la estrecha endogamia – las popularizó.

La más común de las **coagulopatías hereditarias** – en realidad, la menos infrecuente – es la **enfermedad de von Willebrand**, caracterizado por el déficit cualitativo y/o cuantitativo del *factor de von Willebrand* (*Factor vW*). Se ha calculado que en determinadas áreas puede llegar a afectar al 1% de la población, aunque los pacientes con problemas hemorrágicos graves no son numerosos. Por su parte, el déficit de *factor VIII* se conoce como **hemofilia A** y afecta entre uno y tres varones de cada 10.000 personas a nivel mundial. A su vez, la deficiencia de *factor IX* se conoce como **hemofilia B** y afecta a uno de cada 30.000 varones.

El resto de las coagulopatías congénitas son aún más infrecuentes. En todos los casos, tienen una herencia autosómica recesiva. Clínicamente se expresan con hemorragias de intensidad variable, manifestándose una mayor gravedad en los casos homocigóticos, en los que existe una muy baja concentración de factor de coagulación. El **déficit de protrombina** (factor II) ocurre en 1-2 casos por millón de habitantes. La deficiencia completa del factor II parece ser incompatible con la vida y en la mayoría de los casos se trata de deficiencias tipo I (disminución del factor II antige-

nico y funcional), aunque hay descritos casos de *disprotrombinemia*. El **déficit de factor VII** tiene una incidencia estimada en un caso por cada 500.000 habitantes y sus manifestaciones clínicas son similares al déficit de factor II. También el **déficit de factor X** tiene una frecuencia similar a la deficiencia de factor II; tiene una clínica similar al déficit de los otros factores del complejo protrombínico (II o VII).

Por su parte, el **déficit de factor XI o hemofilia C** tiene una incidencia de 1:1.000.000; la clínica hemorrágica suele ser moderada y el lugar más frecuente son las mucosas. La **deficiencia de Factor V** tiene una incidencia de un caso por millón de habitantes y se caracteriza por sangrado tras maniobras invasivas y sangrado mucoso. Las **deficiencias de factor XII** o de otras proteínas de la fase de contacto (precalicreína o cininógeno de alto peso molecular) son asintomáticas.

El **déficit congénito de factor XIII** está caracterizado por una tendencia hemorrágica, asociada frecuentemente a abortos espontáneos y anomalías de la cicatrización (*Peyvandi, 2012*). Se trata del más raro de los déficits de factores de coagulación; estimándose la prevalencia de las formas homocigotas en un caso por cada 2-5 millones de personas. Afecta por igual a hombres y mujeres, y puede manifestarse a cualquier edad, aunque generalmente se diagnostica durante la infancia; de hecho, la hemorragia del cordón umbilical se presenta en un 80% de los casos. Otros signos característicos son: hemorragia intracraneal (25-30%), sangrado de tejidos blandos, hematomas, hemartrosis (20%) y abortos espontáneos recurrentes. En la mayoría de los casos, las hemorragias después un trauma o una cirugía están retrasadas (12-36 horas). También se han descrito formas adquiridas de la enfermedad asociadas a insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, y leucemia mieloide.

El déficit congénito de FXIII está generalmente causado por mutaciones en el gen F13A1 (6p24.2-p23), que codifica la subunidad A catalítica de la molécula de Factor

XIII, pero también se han encontrado mutaciones en el gen F13B (1q31-q32.1), que codifica la subunidad B. La transmisión es autosómica recesiva y el fenotipo es menos grave cuando el gen mutado es el F13B.

Hasta ahora, el tratamiento de las hemorragias en estos pacientes consiste en el empleo de concentrados de factor XIII o plasma fresco congelado. El déficit congénito es tratado profilácticamente con concentrado de factor XIII para tratar de mantener niveles entre 1-3%, fundamentalmente para prevenir hemorragias recurrentes y graves, como las hemorragias intracraneales. Sin embargo, a parte de las hemorragias intracraneales, que comprometen el pronóstico vital, el pronóstico de la enfermedad es favorable, cuando el diagnóstico es temprano y el tratamiento adecuado (*Goudemand, 2009*).

## ACCIÓN Y MECANISMO

El catridecacog es una forma recombinante de la subunidad A del Factor XIII de la coagulación, que ha sido autorizado para el tratamiento profiláctico a largo plazo de hemorragias en pacientes a partir de 6 años con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII.

El Factor XIII circula como un heterotetrámero  $[\text{A}_2\text{B}_2]$  compuesto por 2 subunidades A y otras 2 B. La subunidad B carece de actividad biológica intrínseca y actúa como molécula transportadora de la subunidad A del Factor XIII en circulación, y está presente en exceso (en torno al 50%) con relación al total del Factor XIII en el plasma. El Factor XIII es un proenzima que es vez activado por la acción proteolítica de la trombina (Factor II activado), en presencia de  $\text{Ca}^{2+}$ .

La actividad enzimática reside en la subunidad A y cuando el sistema de coagulación es activado por la rotura o el daño de un vaso sanguíneo, la subunidad A del Factor XIII se disocia de la subunidad B dando lugar a la forma enzimáticamente activa, una *transglutaminasa*,

la cual facilita la unión de la fibrina con otras proteínas provocando un incremento de la resistencia mecánica y a la fibrinólisis química del coágulo de fibrina, contribuyendo con ello a favorecer la adhesión de plaquetas y del coágulo al tejido lesionado. En concreto, el Factor XIII activado (la subunidad A) se une a la fibrina y cataliza la formación de diversos enlaces de tipo amida entre moléculas diferentes de fibrina y con otras proteínas adyacentes. Además de ello, el Factor XIII facilita la incorporación al coágulo de ciertas proteínas plasmáticas y de la matriz extracelular implicadas en la inhibición de la fibrinólisis (como la alfa-2 antitripsina, el principal inhibidor de la degradación del coágulo inducida por plasmina) y en la resolución del daño vascular.

## ASPECTOS MOLECULARES

El catridecog es un homodímero (dos subunidades idénticas entre sí) de dos subunidades A del Factor XIII ( $A_2$ ), de origen recombinante e idéntico estructuralmente a la subunidad A del Factor XIII humano natural. El Factor XIII circula fisiológicamente como un heterotetrámero [A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>] compuesto por 2 subunidades A y 2 B unidas por fuertes interacciones de carácter no covalente. La unión de las subunidades A a las B del Factor XIII [A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>] tiene como misión fisiológica la prolongación de la persistencia en plasma de la subunidad A. El catridecog tiene un peso molecular aproximado de 166 kDa y cada subunidad A del Factor XIII está formada por 731 aminoácidos, conteniendo una zona catalítica; la serina N-terminal se encuentra bloqueada y no existe ningún puente disulfuro en la estructura.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas han sido adecuadamente documentadas a través de un ensayo

clínico de fase III, multicéntrico (23 centros), multinacional (11 países, incluida España), abierto, de un solo brazo y de dosis múltiples (EMA, 2012), de un año de duración, realizado sobre 41 pacientes con diagnóstico confirmado genotípicamente de deficiencia congénita de subunidad A del Factor XIII. Los pacientes tenían seis o más años de edad y al menos 20 kg de peso, con una media de 26,4 años, siendo tratados con 35 UI/kg cada cuatro semanas ( $\pm 2$  días), con ajuste mensual de la posología en función del peso de cada paciente; un 56% eran varones.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de episodios hemorrágicos que requirieron tratamiento con Factor XIII (terapia de rescate), expresada por paciente y año, obteniéndose un valor de 0,048 ( $CI_{95\%}$  0,009 a 0,250). Adicionalmente, los resultados de las principales variables secundarias fueron los siguientes:

- Porcentaje de pacientes que no presentaron ninguna hemorragia que obligase a emplear terapia de rescate con Factor XIII: 0,9581 (95,81%;  $CI_{95\%}$  72,42 a 99,50).
- Tasa de episodios hemorrágicos espontáneos que obligasen a emplear terapia de rescate con Factor XIII: 0 (0%).
- Tasa de episodios hemorrágicos de origen traumático que obligasen a emplear terapia de rescate con Factor XIII: 0,14 (14%).
- Tasa de episodios hemorrágicos intracraneales que obligasen a emplear terapia de rescate con Factor XIII: 0 (0%).
- Número de pacientes retirados del ensayo clínico debido a la falta de eficacia: 0.

Desde el punto de vista toxicológico, los eventos adversos de mayor incidencia (1-10%) fueron cefalea, leucopenia, dolor en las extremidades, dolor en el punto de inyección y presencia de anticuerpos anti-Factor XIII en la sangre. En el ensayo clínico se notificaron efectos adversos con más frecuencia en pacientes de entre 6 y menos de 18 años de edad que en otros

grupos. 4 pacientes (25%) menores de 18 años experimentaron efectos adversos graves en comparación con 3 pacientes mayores de 18 años (8,5%) que experimentaron efectos adversos graves. Se notificaron cuatro casos de desarrollo de anticuerpos no neutralizantes al comienzo del tratamiento en pacientes menores de 18 años, de los que 3 interrumpieron el ensayo.

## ASPECTOS INNOVADORES

El catridecog es una forma recombinante de la subunidad A del Factor XIII de la coagulación, que ha sido autorizado para el tratamiento profiláctico a largo plazo de hemorragias en pacientes a partir de 6 años con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII.

El medicamento ha demostrado prevenir de forma eficaz la aparición de crisis hemorrágicas graves, con una tasa de 0,048 episodios por paciente y año, muy lejos del valor de 2,91 encontrado en los controles históricos de este tipo de pacientes. Es importante tener en cuenta que entre los escasos episodios de hemorragia grave registrados en el ensayo clínico de referencia, ninguno de ellos fuera espontáneo (sin causa externa, tal como un traumatismo) ni tuviera una localización intracraneal; asimismo, es destacable que ninguno de los pacientes se viese obligado a suspender el tratamiento con catridecog por falta de eficacia clínica. En general, el perfil toxicológico no plantea problemas significativos, más allá de los previsibles para el uso extrínseco de un factor de coagulación.

Evidentemente, la extrema rareza del déficit congénito de Factor XIII (un caso por cada 2-5 millones de habitantes) condiciona su desarrollo clínico, en la medida en que es imposible disponer de un nutrido grupo de pacientes sobre los que investigar diferentes estrategias posológicas y otros aspectos del tratamiento. En cualquier caso, el origen recombinante del catridecog supone una mejora sobre

el Factor XIII de origen extractivo, en tanto que permite soslayar los riesgos inherentes a este origen. Un aspecto práctico relevante es que la conservación incorrecta del catridecacog una vez reconstituido, podría incrementar su nivel de actividad antifibrinolítica y, con ello, el riesgo de trombosis, por lo que es indispensable un riguroso control también en este ámbito.

Según la *Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2013)*, en España hay actualmente tres ensayos clínicos en fase de desarrollo con catridecacog:

- Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de la reposición de Factor XIII con dos dosis diferentes de factor XIII recombinante tras **cirugía de derivación cardiopulmonar (2008-006324-62)**.
- Ensayo multicéntrico, abierto, con un único brazo de tratamiento y dosis múltiple **sobre la eficacia y seguridad de la terapia sustitutiva mensual** con factor XIII recombinante (rFXIII) en sujetos con deficiencia congénita de factor XIII (2006-003148-51).

- Ensayo multicéntrico, abierto, con un único brazo de tratamiento y dosis múltiples **sobre la seguridad de la terapia sustitutiva mensual** con factor XIII recombinante (rFXIII) en sujetos con deficiencia congénita de factor XIII (2008-007883-41).

El medicamento fue designado inicialmente como medicamento huérfano en diciembre de 2003 por la EMA, pero en la actualidad ya no está incluido en Registro Comunitario de Medicamentos Huérfanos de la Unión Europea.

## BIBLIOGRAFIA

- **Benedí González J, Iglesias Peinado I.** Fármacos anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos. Fármacos antihemorrágicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 179-216.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **European Medicines Agency (EMA).** NovoThirteen. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/413121/2012*. <http://www.ema.europa.eu/>
- **European Medicines Agency (EMA).** EU Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (12 de diciembre de 2013).
- **Goudemand J.** Déficit congénito del factor XIII. *Orphanet*. <http://www.orpha.net/> (Octubre 2009).
- **Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, De Moerloose P.** Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012; 18 Suppl 4: 148-53. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02841.x.

## VALORACIÓN

CATRIDEACOG	
► NOVOTHIRTEEN® (Novo Nordisk)	
<b>Grupo Terapéutico (ATC):</b> B02BD. SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS. Antihemorrágicos: factores de coagulación sanguínea.	
<b>Indicaciones autorizadas:</b> tratamiento profiláctico a largo plazo de hemorragias en pacientes a partir de 6 años con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII.	
<b>Condiciones de conservación y dispensación:</b> - H: Medicamento hospitalario    - FR: Refrigeración (2-8° C)/ proteger de la luz - R: Requiere receta médica    - C: Caducidad inferior a cinco años.	
<b>VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA.</b> <i>Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.</i>	♣ ♣
<b>Novedad económico-técnica:</b> Obtenido mediante tecnologías más eficaces y seguras.	↑↑

## FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Factor XIII	Beriplast P*	Nycomed	2001

## COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	DDD	Coste anual
Catridecacog	35 UI/kg/mes	Niños**: 83.190,45 € Adultos***: 332.721,80 €

\* Contiene además protrombina y fibrinógeno. \*\* Considerando 18 kg de peso. \*\*\* Considerando 70 kg de peso.