

Albutrepenonacog alfa

▼ Idelvion® (CSL Behring)

Hemofilia B

RESUMEN

El albutrepenonacog alfa es una proteína de fusión de origen recombinante formada por una única molécula codificada por una secuencia de ADN producto de la fusión de los genes humanos codificantes del factor IX de coagulación y de la albúmina. La escisión en el interior del cuerpo permite la liberación paulatina de Factor IX. Ha sido autorizada para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (déficit de Factor IX). Los datos acumulados de los tres estudios clínicos disponibles han establecido adecuadamente su eficacia y su seguridad, tanto en uso profiláctico como a demanda, incluyendo pacientes pediátricos y sometidos a intervenciones quirúrgicas. El albutrepenonacog alfa presenta un perfil toxicológico benigno, equiparable al de otros factores de coagulación utilizados en clínica. Por el momento, no se ha observado el desarrollo de anticuerpos inhibidores durante la administración de albutrepenonacog. Aparentemente, no hay diferencias en términos clínicos con otras formas extractivas o recombinantes de factor IX, salvo en los que se refiere a la semivida de eliminación, que es de 95 h en adultos y de 86-89 en niños (< 12 años) para el albutrepenonacog alfa, claramente superior a las 17-27 h de las formas extractivas, 24 h del nonacog alfa (16 h en < 12 años) y 25 h del nonacog gamma (tanto en adultos como en niños). Esto se traduce en que en los tratamientos convencionales de profilaxis el albutrepenonacog alfa requiere una infusión IV cada 7-10 días (eventualmente, 14) frente a los 3-4 días del resto de formas extractivas o recombinantes de Factor IX disponibles actualmente. Ello supone una cierta mejora en tanto que reduce la frecuencia de administración al menos a la mitad de lo requerido actualmente.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La coagulación es un proceso extremadamente complejo que incluye una serie de reacciones generadas en la superficie de las células, que expresan en su superficie el **factor tisular** (FT), y cuyo objetivo es la formación de trombina en sitios de lesión vascular. La denominada de **cascada de la coagulación** considera un proceso de 3 fases: inicio, amplificación y acción de la trombina. La fase de inicio se produce tras la lesión vascular, cuando el **factor VII** (proconvertina) se une a las células que presentan en su superficie el **factor tisular de tromboplastina** (factor III), lo que conduce a la liberación proteolítica de la **convertina** (VIIa).

El complejo FT-VIIa facilita la generación de los **factores Xa** y **IXa** y esto causa la producción de una pequeña cantidad de trombina que inicia el proceso. La fase de amplificación se centra en la superficie de las plaquetas, activadas por la trombina, que acumulan en su superficie factores y cofactores y permiten su ensamblaje, dando lugar a complejos con actividad enzimática, como tenasa o protrombinasa, que facilitan la fase de propagación, con la formación de grandes cantidades de trombina que favorecen la generación de fibrina y su polimerización, para dar lugar al coágulo estable, según se indica en la figura 1.

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, un trastorno congénito transmitido autosómicamente, caracterizado por el déficit cualitativo y/o cuantitativo del **factor de von Willebrand** (Factor vWF). 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. El déficit de **factor VIII** se conoce como **hemofilia A** y afecta 1 de cada 10.000 personas a nivel mundial; por tanto, se puede considerar como una *enfermedad rara* (menos de 5 casos por 10.000 habitantes, en la Unión Europea), al igual que el resto de las coagulopatías hereditarias, aún menos frecuentes que la hemofilia A, salvo la mencionada enfermedad de von Willebrand. Por su parte, la deficiencia de **factor IX** se conoce como **hemofilia B** y afecta a uno de cada 30.000 varones. Según la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), en 2016 había en España alrededor de 3.000 pacientes con hemofilia (un 85% con hemofilia A y un 15% con hemofilia B); en el caso de la hemofilia A, el 96% de los casos se trata de varones y un 94% de los casos de hemofilia B.

Todas estas coagulopatías 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. Los dos tipos principales de hemofilia (A y B) se transmiten de forma recesiva ligada al sexo (concretamente, en el cromosoma X del par 23), de tal forma que el 100%

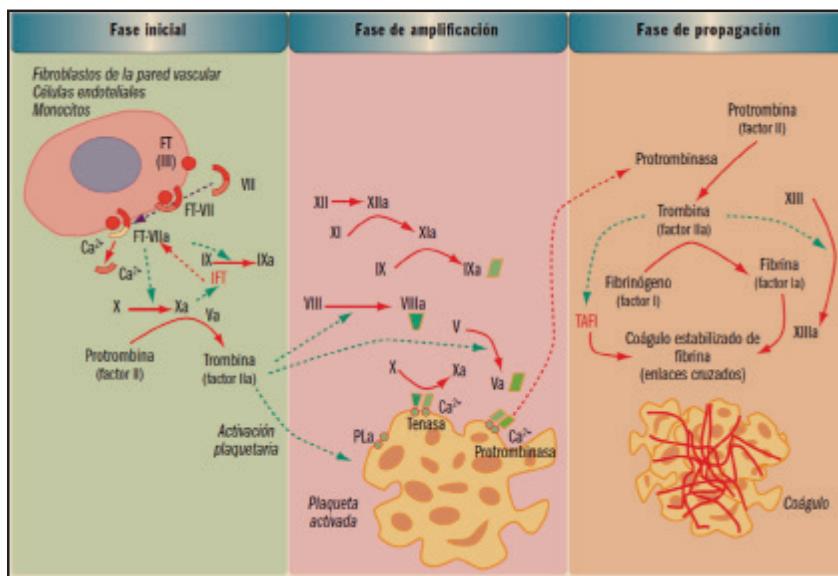


Figura 1. Cascada de coagulación sanguínea.

de las hijas de hemofílicos son portadoras y el 50% de los hijos de mujeres portadoras manifiestan la forma clínica de la hemofilia.

Existe un buen número de enfermedades genéticas ligadas a la pareja cromosómica sexual (XX en las mujeres y XY en los varones). Como los hombres la pareja es heterogénea (XY) sólo tienen una copia de los genes de cada uno de los dos cromosomas (X e Y), por lo que no existen otra copia del gen que puedan contrarrestar la función defectuosa del alelo anómalo situado en dicho cromosoma. Este es el caso de las **hemofilias**.

La inversión en la secuencia de ADN que se encuentra en el intrón 22 del gen del factor VIII es la anomalía molecular más frecuentemente detectada en pacientes con hemofilia A grave, siendo responsable de la enfermedad en el 45% de los casos. Aproximadamente el 50% de hemofílicos con afección grave y la práctica totalidad de hemofílicos con diátesis hemorrágica moderada o leve presentan mutaciones puntuales. En cambio, en la **hemofilia B** las delecciones parciales o completas del gen representan el principal defecto molecular. La existencia de mutaciones puntuales es responsable de las formas variantes de enfermedad (alteraciones funcionales). Se han identificado un importante número de alteraciones moleculares responsables de la hemofilia B;

en este sentido, el gen humano *F9*, responsable de la producción de Factor IX, está situado en la región subtelomérica del brazo largo del cromosoma X; tiene una extensión de 34 kb y se divide en ocho exones y siete intrones. El Factor IX se sintetiza exclusivamente en el hígado por los hepatocitos y se procesa durante su secreción en el torrente sanguíneo. El polipéptido maduro del Factor IX contiene tres dominios: Gla - péptido de activación - dominio catalítico. El *péptido de activación* es liberado durante la conversión de Factor IX activado, que es modificado mediante hidroxilación y por un proceso de carboxilación dependiente de vitamina K (Cuéllar, 2013).

La hemofilia B es el resultado de múltiples mutaciones en el gen *F9*, y los pacientes con este trastorno de la coagulación se clasifican como positivos para *material de reacción cruzada* (CRM), caracterizados por presentar una concentración normal de antígeno de Factor IX pero una actividad reducida del mismo; asimismo, hay pacientes con CRM reducido, con niveles reducidos de antígeno de Factor IX y niveles de actividad y CRM negativos. Los pacientes CRM-positivos generalmente tienen mutaciones sin sentido en regiones codificantes o mutaciones de empalme o de transcripción que dan lugar a cantidades reducidas de Factor IX. Por su parte, los pacientes CRM-negativos suelen

tener mutaciones de diversa tipología. En la hemofilia B, a diferencia de la hemofilia A, hay una intensa correlación entre la presencia de delecciones parciales o completas de genes y el desarrollo de inhibidores.

La expresión clínica más característica de todas las formas de hemofilia es la hemorragia, que se manifiesta en múltiples niveles y localizaciones orgánicas: muscular, sistema nervioso central, partes blandas y, muy especialmente, en las articulaciones. La gravedad de las manifestaciones clínicas suele estar en relación con la cantidad de factor existente:

1. **Forma grave.** Cuando la actividad funcional del factor de la coagulación es indetectable, es decir inferior al 1%. Habitualmente se trata de pacientes con sangrado espontáneo antes de los 6 meses de edad o hemorragia intracranal en el parto.
2. **Forma moderada.** Los niveles de factor se encuentran entre el 1 y el 5% de lo normal. El sangrado aparece generalmente antes de los dos años de edad, tras producirse traumas mínimos o pequeñas maniobras exploratorias invasivas.
3. **Forma leve.** Los niveles de factor VIII o IX son superiores al 5% e inferiores al 40%. El sangrado es raro y puede aparecer ante traumatismos importantes o tras intervenciones quirúrgicas.

La **hemartrosis** o **hemorragia articular** es la forma de sangrado más frecuente (65-90%), hasta el punto de que constituye el sello distintivo de las hemofilias. En pacientes con hemofilia A o B grave, más del 90% de todos los episodios hemorrágicos se producen en las articulaciones, y 80% de estos representan hemartrosis de los tobillos, rodillas y codos; es menos habitual en la articulación del hombro. En cualquier caso, la hemartrosis produce dolor, tumefacción e impotencia funcional.

Por detrás de la hemartrosis, en orden de frecuencia, los **hematomas musculares** suponen el 30% de las complicaciones hemorrágicas. Pueden complicarse con síndromes compartimentales e incluso shock hemorrágico; a la larga producen atrofia muscular. Finalmente, la **hemorragia intracranal**

es la complicación más grave, pero apenas constituye entre el 2 y 13% de las complicaciones hemorrágicas. Si no hay un tratamiento rápido puede causar la muerte. Los hemofílicos también pueden presentar complicaciones hemorrágicas en otras localizaciones, destacando la **hematuria** y la **hemorragia gastrointestinal y orofaríngea**.

La incidencia de sangrado en los pacientes con hemofilia durante el período neonatal oscila entre un 20% y un 44%, mientras que la hemorragia intracraneal (HIC) aparece en un 3,5-4% de los neonatos con hemofilia, aunque la cifra podría ser mayor si se incluyen las asintomáticas.

Hace ya más de 150 años que se conocen los beneficios de la transfusión de sangre para controlar la hemorragia relacionada con hemofilia y hace casi un siglo (1923), que Feissly demostrara la superioridad de plasma sobre la sangre total para este fin. La introducción en la década de 1970 de los concentrados con factores derivados del plasma permitió un tratamiento mucho más eficaz y funcional, así como una notable reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la hemorragia.

Esta favorable evolución del **tratamiento de restauración o de reemplazo** de los factores sanguíneos implicados en las coagulopatías hereditarias sufrió a principios de la década de los años 80 del pasado siglo un grave revés. Nada menos que tres de cada cuatro pacientes con hemofilia grave acabaron infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y prácticamente todos con el de la hepatitis C (VHC), como consecuencia de la transfusión de concentrados de plasma contaminados. En las décadas siguientes, la seguridad de estos productos se convirtió un elemento clave y derivó en la producción de concentrados no contaminados biológicamente, gracias a la incorporación de dobles sistemas de inactivación viral. A ello, cabe agregar la disponibilidad de análogos recombinantes de los factores naturales, carentes por completo de riesgo de contaminación por virus humanos.

Sin embargo, tanto los medicamentos de origen extractivo, a partir de plasma humano, como los de origen recombinante siguen teniendo un problema hipotético que puede limitar o incluso anular su utilidad: la producción de *inhibidores* en la sangre de los pacientes.

Los objetivos principales de la terapia son prevenir y, en su caso, tratar la hemorragia, así como sus complicaciones y secuelas, restaurar y mantener la función articular e integrar a los pacientes en la vida social normal. Para ello, los hemofílicos A moderados y leves se pueden tratar con desmopresina y antifibrinolíticos en un buen número de ocasiones; por el contrario, en las formas graves, es preciso utilizar un tratamiento sustitutivo con factor VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B), que pueden ser concentrados plasmáticos purificados o bien productos de origen recombinante. En todos los casos, la cantidad de factor a infundir depende de la gravedad de la hemorragia. Así, para combatir hemorragias graves o de riesgo vital se debe alcanzar un 100% de factor circulante. Ante una hemartrosis, el tratamiento debe ser lo más precoz posible (antes de 4 horas) y ante la duda, siempre se debe tratar. El objetivo de factor a conseguir es de un 30-50% (habitualmente 20-40 U/kg de factor VIII y 30-60 U/kg de factor IX, según el tipo de hemofilia).

En recién nacidos con sospecha de hemofilia se recomienda administrar **vitamina K** por vía intravenosa a través de los vasos umbilicales. En caso de que no sea posible, otra alternativa es la vía oral, con una dosis de carga de 1 mg, seguida de 25 µg durante varios días.

La **desmopresina** es un análogo sintético de la vasopresina capaz de liberar del endotelio Factor vW vascular al torrente circulatorio, con aumentos de 4-5 veces su valor basal y durante 8-10 horas. Los efectos adversos son ligeros, habiéndose descrito enrojecimiento facial, cefalea, hipotensión y taquicardia. La desmopresina se administra por vía endovenosa o intranasal y debe considerarse como primera opción terapéutica en pacientes con he-

mofilia A leve y hemorragias leves o moderadas o procedimientos invasivos menores. Para las hemorragias mucocutáneas se ha mostrado especialmente útil la administración de ácido tranexámico.

La actividad de los factores de coagulación se expresa en unidades internacionales (UI), que corresponden al 100% de actividad del correspondiente factor en 1 ml de plasma de donantes sanos. La administración de 1 UI/kg de peso aumenta 1-2% de su nivel en plasma. En general, los pacientes con enfermedad grave aumentan 1% después de la primera inyección mientras que el aumento del 2% solo se produce cuando se consigue un equilibrio entre los compartimentos intra y extravascular. En cualquier caso, los regímenes de dosificación habituales se basan en ajustes según el peso de los pacientes, pero la mejor comprensión de la respuesta farmacocinética de un individuo ha demostrado ser más eficaz en la predicción de los niveles de factor de coagulación que protegen contra episodios de sangrado.

El desarrollo de la artropatía hemofílica está directamente relacionado con el número de episodios de sangrado, aunque algunos estudios sugieren que el deterioro de las articulaciones puede ocurrir incluso sin evidencia clínica de hemartrosis. La artropatía, una vez establecida, es irreversible y progresiva; por lo tanto, la **profilaxis**, definida como la administración a largo plazo regular de los correspondientes factores implicados para prevenir hemorragias articulares, constituye el eje central de la gestión para los niños con hemofilia severa. La **profilaxis primaria** consiste en la infusión regular de concentrados del factor deficitario, que se mantiene durante más de 46 semanas al año, y es iniciada antes de la aparición de alteraciones articulares. Hay datos clínicos que demuestran que la profilaxis iniciada a temprana edad protege contra el daño de las articulaciones y disminuye la frecuencia de las hemartrosis y otras hemorragias.

ACCIÓN Y MECANISMO

El albutrepenonocog alfa es una proteína de fusión de origen recombinante formada por una única molécula codificada por una secuencia de ADN producto de la fusión de los genes humanos codificantes del factor IX de coagulación y de la albúmina. La escisión en el interior del cuerpo permite la liberación paulatina de Factor IX. Ha sido autorizada para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (déficit de Factor IX).

El Factor IX es un factor de coagulación dependiente de vitamina K que forma parte del grupo de las serina proteasas. Participa en la vía intrínseca de la coagulación sanguínea mediante la activación del factor X a su forma activa (Factor X_a), en presencia de calcio (Ca^{2+}), fosfolípidos y cofactor VIII (complejo tenasa). El Factor X activado facilita la activación del Factor II (protrombina) a II_a (trombina) que, a su vez, activa la agregación plaquetaria y la conversión de Factor I (fibrinógeno) a I_a (fibrina); esta última es responsable de la estabilización del trombo sanguíneo mediante la formación de cadenas cruzadas de fibrina.

La semivida de eliminación es de 95 h en adultos y de 86-89 en niños (<12 años) para el albutrepenonacog alfa, claramente superior a las 17-27 h de las formas extractivas, 24 h del nonacog alfa (16 h en <12 años) y 25 h del nonacog gamma (tanto en adultos como en niños).

ASPECTOS MOLECULARES

Como se ha indicado, el albutrepenonocog alfa es una proteína de fusión de origen recombinante formada por una única molécula codificada por una secuencia de ADN producto de la fusión de los genes humanos codificantes del factor IX de coagulación y de la albúmina; es decir, el ADN complementario (ADNc) codificante del Factor IX humano es unido al correspondiente ADNc de la albúmina humana. La secuencia peptídica de enlace entre

el Factor IX deriva de la propia secuencia endógena del Factor IX implicada en la activación biológica de este último, lo que permite que el proceso de escisión de la proteína de fusión sea catalizado por las mismas enzimas que activan el Factor IX de forma fisiológica durante el proceso de coagulación sanguínea, liberando la fracción correspondiente a la albúmina. La secuencia peptídica correspondiente al Factor IX presente en el albutrepenonacog alfa es idéntica al Factor IX natural, conteniendo dos restos N-glicosilados y, al menos, otros dos restos O-glicosilados; además, contiene 12 restos de ácido gamma (γ) glutámico carboxilados (Gla) y 11 enlaces intramoleculares por puentes disulfuro (-S-S-). El Factor IX de coagulación humano presenta varios dominios funcionales, incluyendo el dominio Gla , dos dominios de Factor de Crecimiento Epidérmico (EFG1 y EFG2), un péptido de activación y el dominio catalítico.

El proceso de activación del Factor IX consiste en la escisión de la cadena peptídica a nivel de los restos de arginina (Arg) de las posiciones 145 y 180, por la acción del Factor XI_a (en la vía intrínseca de la coagulación) o de la combinación del Factor VII_a /Factor Tisular (en la vía extrínseca), lo que da lugar a dos cadenas peptídicas unidas por puentes disulfuro (-S-S-).

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del albutrepenonacog alfa han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante tres ensayos clínicos multicéntricos y abiertos.

El **estudio 2004** fue un estudio de seguridad, farmacocinética y eficacia de fase 1/2 en 17 pacientes con 13-46 años de edad que recibieron albutrepenonacog alfa para la profilaxis rutinaria ($n=13$) o el tratamiento bajo demanda de la hemofilia B ($n=4$). Este estudio se utilizó como un estudio piloto del

estudio 3001, de fase 3. La dosis utilizada para la cinética fue de 25 ó 50 UI/kg. Para los sujetos bajo tratamiento profilácticos de rutina, el tratamiento se inició con una dosis inicial de entre 15 y 35 UI/kg. Para los sujetos en régimen bajo demanda, la dosis fue determinada en función de los datos cinéticos, pero fue de al menos 25 UI/kg. Ambos grupos podrían tener las dosis ajustadas a una dosis máxima de 75 UI/kg.

El número de episodios hemorrágicos en sujetos que recibieron un régimen de tratamiento profiláctico durante las últimas 12 semanas fue de $0,8 \pm 1,2$, con una tasa anualizada de 4,4; en el caso de los pacientes tratados bajo demanda ($n=4$) fue de $6,8 \pm 1,3$ y una tasa anualizada de 26,8. El tiempo transcurrido entre la infusión más reciente y el inicio de un episodio de sangrado espontáneo fue de $101,4 \pm 40,1$ h (profilaxis; P) y $313,3 \pm 163,1$ h (bajo demanda; BD). La dosis media por infusión fue de 61,9 (P) y 28,3 (BD) UI/kg. La proporción de episodios hemorrágicos que requirió una única infusión fue del 89,4%, mientras que el restante 10,6% requirió dos. Finalmente, la evaluación clínica general del investigador de la eficacia hemostática para el tratamiento de episodios hemorrágicos, basados en una escala ordinal de 4 puntos (excelente, buena, moderada, pobre/ninguna) mostró un 62,4% de valoración excelente, un 34,1% buena y un 3,5% moderada.

El **estudio 3001** fue un estudio abierto de seguridad y eficacia, fase 2/3, para la profilaxis de rutina semanal y cada 10 a 14 días de profilaxis de rutina y/o manejo perioperatorio (subestudio quirúrgico) en 63 pacientes con hemofilia B, de 12 a 61 años de edad.

– Los pacientes del **brazo 1** ($n=40$) fueron tratados con profilaxis semanal (7 días) durante la duración del estudio;

- Los pacientes incluidos en el **bloque A** continuaron con la misma dosis semanal de estudio que la utilizada en el Estudio 2004. Después de completar la dosificación de una vez por se-

- mana durante 26 semanas, los sujetos podrían cambiar a otro régimen de dosificación (un intervalo de 10 días o 14 días) a una dosis de 75 UI/kg.
- Los pacientes del **bloque B**, todos los cuales no habían recibido albutrepenonacog alfa previamente, se sometieron a una evaluación cinética de dos semanas de su producto de Factor IX anterior y comenzaron una evaluación de dos semanas con 60 UI/kg de albutrepenonacog alfa como dosis inicial; posteriormente, los sujetos permanecieron en la profilaxis semanal de rutina con dosis de 35-50 UI/kg. Después de completar el tratamiento una vez por semana durante 30 semanas, los sujetos podrían cambiar a un régimen de 10 días o 14 días a una dosis de 75 UI/kg.
 - Los pacientes en el **bloque C** completaron una valoración cinética de 50 UI/kg como la primera dosis de albutrepenonacog alfa; los sujetos fueron tratados con profilaxis rutinaria con dosis de 35-50 UI/kg. Después de completar el tratamiento una vez por semana durante 30 semanas, los sujetos podrían cambiar a un régimen de 10 días o 14 días a una dosis de 75 UI/kg.
 - Los pacientes del **brazo 2** ($n=23$) fueron tratados con un régimen bajo demanda durante aproximadamente 26 semanas, usando una dosis de tratamiento calculada a partir de los datos cinéticos, seguido de aproximadamente 26 semanas de tratamiento semanal profiláctico.

En los pacientes sometidos a **profilaxis rutinaria**, los resultados mostraron una tasa anualizada de hemorragias de 1,24 (dosis cada 7 días), 0,82 (10 días) y 1,96 (14 días), mientras que **bajo demanda** fue de 20,28 (2,87 en el periodo de tratamiento semanal profiláctico). El tiempo transcurrido entre la infusión más reciente y el inicio de un episodio de sangrado espontáneo en profilaxis rutinaria fue de 105,0 h (cada 7 días) y 207,1 h (cada 14 días). La dosis media de albutrepenonacog alfa en el tratamiento profiláctico rutinario fue de 47,8 UI/kg

(cada 7 días), 70,6 (cada 10 días) y 71,9 (cada 14 días), mientras que bajo demanda fue de 44,2 UI/kg. El 92,1% de los pacientes tratados de forma profiláctica requirió una única infusión, y dos el resto 7,9%; por su parte, el 93,6% de los tratados bajo demanda requirieron una única infusión, dos el 5,0% y más de dos el 1,4%. La evaluación clínica general del investigador de la eficacia hemostática para el tratamiento de episodios hemorrágicos mostró un 83,0% de valoración global excelente, un 11,2% buena, un 2,5% moderada y un 0,5% pobre. Finalmente, la comparación de las tasas anualizadas de eventos hemorrágicos en el brazo 2 mostró una reducción del 96% con el tratamiento profiláctico ($p < 0,0001$); sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tratamientos profilácticos (cada 7 días vs. 10 o 14 días).

El **estudio 3002** es un estudio abierto de fase 3 realizado en 27 niños (12 menores de 6 años de edad y 15 entre 6 y 11 años), que recibieron albutrepenonacog alfa para tratamiento bajo demanda o profilaxis de rutina. Los participantes recibieron una profilaxis de rutina semanal con 35-50 UI/kg, y se usó la misma dosis para el tratamiento de episodios hemorrágicos. El protocolo permitió una modificación de la dosis de 5-15 UI/kg a una dosis máxima de 75 UI/kg, para los sujetos que desarrollaron un episodio de sangrado espontáneo.

Los resultados mostraron una tasa global anualizada de hemorragias de 3,78 (4,22 para < 6 años y 3,44 para 6-11 años). El tiempo transcurrido entre la infusión más reciente y el inicio de un episodio de sangrado espontáneo fue de 132,2 h. La dosis media de albutrepenonacog alfa utilizada fue de 46,7 UI/kg (49,0 en < 6 años y 45,2 en 6-11 años). El 88,7% de los pacientes pediátricos (sin diferencias de edad) requirió una única infusión, y dos el 8,5% (11,1% en < 6 años y 6,6% en 6-11 años); un 4,9% de los pacientes entre 6 y 11 años requirieron más de dos infusiones de albutrepenonacog alfa. La evaluación clínica general del investigador de la eficacia hemostática para el tra-

tamiento de episodios hemorrágicos leves o moderados mostró un 75,0% de valoración global excelente (83,7% para < 6 años y 68,9% para 6-11 años) y buena en el 21,2% (14,0 y 26,2%).

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el albutrepenonacog alfa presenta un **perfil toxicológico** benigno, equiparable al de otros factores de coagulación utilizados en clínica. De todos los pacientes incluidos en el programa de investigación clínica ($n=107$) solo se han reportado eventos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento en el 7,5%. De ellos, el único considerado como frecuente (1-10%) es la cefalea. Por el momento, no se ha observado el desarrollo de anticuerpos inhibidores durante la administración de albutrepenonacog alfa en ninguno de los pacientes incluidos en el análisis de seguridad de los estudios clínicos.

ASPECTOS INNOVADORES

El albutrepenonacog alfa es una proteína de fusión de origen recombinante formada por una única molécula codificada por una secuencia de ADN producto de la fusión de los genes humanos codificantes del factor IX de coagulación y de la albúmina. La escisión en el interior del cuerpo permite la liberación paulatina de Factor IX. Ha sido autorizada como **medicamento huérfano** para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con **hemofilia B** (déficit de Factor IX).

Los datos acumulados de los tres estudios clínicos disponibles han establecido adecuadamente su eficacia y su seguridad, tanto en uso profiláctico como a demanda, incluyendo pacientes pediátricos y sometidos a intervenciones quirúrgicas. En los pacientes sometidos a profilaxis rutinaria, los resultados mostraron una tasa anualizada de hemorragias de 1,24 (dosis cada 7 días), 0,82 (10 días) y 1,96 (14 días), mientras que bajo demanda fue de 20,28. En el caso de pacientes pediátricos, la tasa global anualizada de hemorragias fue de 3,78 (4,22

para <6 años y 3,44 para 6-11 años). Es interesante constatar que, en los tratamientos profilácticos rutinarios, hay un sector relevante de pacientes que pueden estar bien controlados con cadencias mayores a la semanal, llegando hasta los 10 o incluso 14 días, lo que supone una cierta innovación en este campo.

El albutrepenonacog alfa presenta un perfil toxicológico benigno, equiparable al de otros factores de coagulación utilizados en clínica. De todos los pacientes incluidos en el programa de investigación clínica (n = 107) solo se han reportado eventos adversos potencialmente

relacionados con el tratamiento en el 7,5%. De ellos, el único considerado como frecuente (1-10%) es la cefalea. Por el momento, no se ha observado el desarrollo de anticuerpos inhibidores durante la administración de albutrepenonacog alfa en ninguno de los pacientes incluidos en el análisis de seguridad de los estudios clínicos.

Aparentemente, no hay diferencias en términos clínicos con otras formas extractivas o recombinantes de factor IX, salvo en los que se refiere a la semivida de eliminación, que es de 95 h en adultos y de 86-89 en niños (<12 años) para el

albutrepenonacog alfa, claramente superior a las 17-27 h de las formas extractivas, 24 h del nonacog alfa (16 h en <12 años) y 25 h del nonacog gamma (tanto en adultos como en niños). Esto se traduce en que en los tratamientos convencionales de profilaxis el albutrepenonacog alfa requiere una infusión IV cada 7-10 días (eventualmente, 14) frente a los 3-4 días del resto de formas extractivas o recombinantes de Factor IX disponibles actualmente. Ello supone una cierta mejora en tanto que reduce la frecuencia de administración al menos a la mitad de lo requerido actualmente.

VALORACIÓN

ALBUTREPENONACOG ALFA

▼ IDELVION® (CSL Behring)

Grupo Terapéutico (ATC): B02BD. SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS. Vitamina K y otros hemostáticos: factores de la coagulación sanguínea.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX).

INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Factor IX	Mononine	CSL Behring	1994
	Factor IX Grifols	Grifols	2004
	Immunine	Baxalta	2009
	Octanine	Octapharma	2011
Nonacog alfa	Benefix	Pfizer	2007
Nonacog gamma	Rixubis	Baxalta	2016
Albutrepenonacog alfa	Idelvion	CSL Behring	2017

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Hemofilia y otras coagulopatías hereditarias. *Panorama Actual Med.* 2013; 37(362): 232-42.
- Cuéllar Rodríguez S. Nonacog gamma en hemofilia B. *Panorama Actual Med.* 2016; 40(399): 1121-5.
- European Medicines Agency (EMA). Idelvion®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/196132/2016; EMEA/H/C/003955. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003955/WC500207382.pdf
- Food & Drug Administration (FDA). Idelvion®; Clinical Review. <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvacines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm491972.pdf>
- Lyseng-Williamson KA. Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion®): A Review of Its Use in Haemophilia B. *Drugs.* 2017; 77(1): 97-106. doi: 10.1007/s40265-016-0679-8.
- Morfini M. Pharmacokinetic drug evaluation of albutrepenonacog alfa (CSL654) for the treatment of hemophilia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016 Oct 2: 1-7. [Epub ahead of print]