



**Real Fundación
VICTORIA EUGENIA**

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO RESPECTO AL USO DE FACTORES DE VIDA MEDIA EXTENDIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA B

Documento elaborado por la Comisión Científica
de la Real Fundación Victoria Eugenia
Mayo 2019

Sociedad Científica adherida al documento:





POSICIONAMIENTO RESPECTO AL USO DE FACTORES DE VIDA MEDIA EXTENDIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA B

El tratamiento de elección en los pacientes con hemofilia de fenotipo grave es la profilaxis¹. Su objetivo es prevenir la presencia de sangrados tanto en hemofilia A como en hemofilia B a cualquier edad^{2,3}. Con ello se ha conseguido una esperanza de vida similar a la del resto de la población sin hemofilia reduciendo la incidencia de sangrados graves o vitales. Así mismo, la profilaxis permite evitar y/o retrasar la artropatía hemofílica. La prevención de la artropatía consigue normalizar la calidad de vida de este colectivo^{1,2}.

Existen distintos esquemas de profilaxis según la dosis y la frecuencia de la administración del factor. La elección de uno u otro esquema depende de los accesos venosos del paciente, el fenotipo hemorrágico con uno u otro esquema, la adherencia al tratamiento y los costes. En el caso de la hemofilia B, las dosis habituales son 50 UI/kg por vía intravenosa (IV) dos veces en semana, o 100 UI/kg/IV en dosis única semanal. Esto supone en nuestro medio en el caso de la hemofilia B, una dosis de 32-98 UI/kg/semana⁴, siendo tratados con productos recombinantes entre el 74,3% y el 98,4% de los pacientes. La eficacia de estos esquemas de tratamiento en vida real es una tasa anual de sangrados media de entre 1,7 a 6,5 en los países de nuestro entorno⁴, con una adherencia cercana al 67% en nuestro país⁵.

La aparición de los factores IX (FIX) de vida media extendida pueden optimizar aún más los resultados de la profilaxis en eficacia y calidad de vida para los pacientes:

- Reducen entre un 30% y un 50% el número de dosis administradas en régimen de profilaxis y demanda, mejorando



la calidad de vida de los pacientes (menos venopunciones y disminución de vías centrales necesarias por malos accesos venosos)⁵⁻⁹.

- Reducen las tasas anuales de sangrado, elevando los niveles valle de los pacientes tratados^{3,5, 7-9}.
- Posible repercusión positiva en los costes de tratamiento dada la disminución del número de unidades consumidas^{3,5-9}.

En la tabla 1 se desglosan las características de cada producto de FIX de larga duración, vida media, esquema de profilaxis y tasas anuales de sangrado⁶⁻¹³. Las características farmacocinéticas y de eficacia clínica de los FIX de larga duración (Tabla 1), superan a las de los FIX recombinantes de vida media estándar (Tabla 2), resultando éstos últimos en un mayor consumo (32-98 UI/kg/semana)⁴, mayor frecuencia (1 o dos dosis en semana), tasas anuales de sangrado iguales o mayores (1,7 a 6,5⁴) y menor recuperación, incidiendo esto último en los picos necesarios para control de sangrados graves y cirugías.



Tabla 1. Características farmacocinéticas y eficacia clínica de productos FIX de vida media modificada⁸⁻¹³.

Producto	Fabricante	Ensayo clínico	Dosis	Pacientes	Vida media	Recuperación	Tasa anual de sangrados
rFIXFc, Alprolix, efmononatocog alfa	Biogen/ Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)	Phase III (B-LONG)	. 50-100 UI/kg/7d . 100UI/kg q 10d(8- 16d, según PK)	n=61 n=26	82h	0,92	. 3 .1,4
		Clinical post hoc B-LONG: switching from rFIX	. 50UI/kg/7d o . 100 UI/kg q 10 (PK-dosing)	n=39			
		Interim analysis phase III kids B-LONG	. 50-60 UI/kg/7d	(<12 años) n=24	64-70h		
rIX-FP, Idelvion, albutrepenonacog alfa	CSL Behring	Phase III PRO-LONG-9FP	. 50 UI/kg/ 7-14 d . 50-75 UI/kg/14 d	n=46 n=63	105h	1,18	.1,24 .1,96
		Pediatric Phase III					
N9-GP, Refixia, Nonacog β pegol	Novo Nordisk	Phase III	. 10 UI/kg/7d . 40 UI/kg/7d	n=30 n=29	.85h .93h		.2,9 .1
		Pediatric Phase III Paradigm	. 40 UI/kg/7d	0-6 años, n=12 6-12 años, n=13	.70h .76 h		1

d, día; h, hora; Kg, kilogramo; PK, farmacocinética; UI, unidades internacionales.



Tabla 2. Características farmacocinéticas de los productos de FIX estándar^{7,8,12,13}.

	Nonacog alfa (75 UI/kg)	Nonacog gamma (≈75 UI/kg)
AUC (UAI.h/dl)	940	1067,8
T 1/2 (h)	22,4	26,7
R^c	0,73	0,87

AUC, Área bajo la curva; h, horas; Kg, kilogramo; R, recuperación; T1/2, vida media; UI, Unidades Internacionales.

CONCLUSIONES

Por estos motivos la **Comisión Científica de la Fundación Victoria Eugenia recomienda** en pacientes con hemofilia B de fenotipo grave:

- La profilaxis debe ser el tratamiento de elección.
- Por sus ventajas clínicas, debe priorizarse el uso de FIX de vida media extendida siempre que no haya condiciones que los contraindiquen.
- En los menores de 12 años es preferible emplear productos no pegilados, salvo cambio en la recomendación al respecto de la EMA.
- Aun así, en pacientes con profilaxis previa con FIX de vida media estándar, tasa anual de sangrado muy baja y buena adaptación del paciente al tratamiento, podría continuarse con el FIX habitual, salvo cambios clínicos o personales que aconsejen replantear el tratamiento.



BIBLIOGRAFÍA

1. World Federation of Haemophilia (WFH). Guidelines for the management of haemophilia. 2nd edition ed. Montreal, Québec: Blackwell Publishing Ltd. 2012.
2. MASAC. Document#24, (Replaces#179). MASAC RECOMMENDATION CONCERNING PROPHYLAXIS, (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding). The following recommendation was approved by the Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) on February 27, 2016, and adopted by the NHF Board of Directors on February 28, 2016. Disponible en: <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/241Prophylaxis.pdf>
3. Berntorp, E, Andersson, Ng. Prophylaxis for Hemophilia in the Era of Extended Half-Life Factor VIII/Factor IX Products. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42:518–525.
4. Berntorp E, Dolan G, Hay C, Linari S, Santagostino E, Tosetto A et al. European retrospective study of real-life haemophilia Treatment. *Haemophilia.* 2017;23:105–114.
5. García-Dasí M, Aznar JA, Jiménez-Yuste V, Altisent C, Bonanad S, Mingot E, et al. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2015;21:458-64.
6. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates. *J. Clin. Med.* 2017;6:39-53.
7. Ficha Técnica de Benefix® (nonacog alfa). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EP_Product_Information/human/000139/WC500020390.pdf
8. Ficha Técnica de Rixubis® (nonacog gamma). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/003771/WC500182066.pdf
9. Summary of opinion (initial authorisation). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Sum_Initial_authorisation/human/004142/WC500202421.pdf
10. Summary of opinion (initial authorisation) of Idelvion (albutrepenonacog alfa). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summ_Initi



al_authorisation/human/003955/WC500202414.pdf

11. EPAR de Alprolix: GB/document_library/EPAR-
_Public_assessment_report/human/004142/WC500207016.pdf.

12. Informe de Posicionamiento Terapéutico de eftrenonacog alfa (Alprolix®) en hemofilia B. IPT, 31/2017.V1. Fecha de publicación: 31 de julio de 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-eftrenonacog-alfa-Alprolix-hemofilia-B.pdf>

13. Informe de Posicionamiento Terapéutico de albutrepenonacog alfa (Idelvion®) en hemofilia B. IPT, 30/2017.V1. Fecha de publicación: 31 de julio de 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-albutrepenonacog-alfa-Idelvion-hemofilia-B.pdf>