



Resumen Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria

Albutrepenonacog alfa como tratamiento y profilaxis en hemofilia B

IRETS 2024-006

Introducción

La hemofilia B es una enfermedad hereditaria que se transmite de forma recesiva, ligada al cromosoma X, en la que se produce una alteración de la coagulación debido a una deficiencia en el factor IX, siendo su principal manifestación clínica la hemorragia. Afecta solo al sexo masculino y a nivel mundial, se estima una prevalencia de 1 cada 30.000 varones nacidos (por lo cual se la considera una enfermedad poco frecuente). No se disponen de datos epidemiológicos para esta enfermedad en Uruguay.

La gravedad de esta enfermedad está determinada por el nivel plasmático del factor IX, siendo las formas más graves aquellas con una actividad menor a 1 UI/dL, identificándose por sangrados espontáneos frecuentes y sangrados en exceso luego de un traumatismo (con afección predominantemente articular, que lleva progresivamente a discapacidad) o una cirugía.

El tratamiento habitual consiste en la administración del factor IX con el objetivo de prevenir la aparición de sangrado (profilaxis) o de controlar las hemorragias y sus complicaciones, tanto a corto como a largo plazo. Existen dos tipos de factor IX: los de origen plasmático y los fabricados mediante ingeniería genética.

Uno de los principales problemas del tratamiento profiláctico en la hemofilia moderada y severa, especialmente en niños, está relacionado con las inyecciones intravenosas repetidas que implica una disminución importante de la calidad de vida para los pacientes y sus familiares. Albutrepenonacog alfa es un factor IX combinado genéticamente con albúmina que podría tener mayor vida media reduciendo la frecuencia de sus aplicaciones.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a la cobertura en Uruguay del uso de albutrepenonacog alfa en pacientes con hemofilia B en comparación con otros factores IX (plasmáticos y/o recombinantes).

Metodología

Se efectuó la revisión y el análisis del Informe Rápido de Síntesis de Evidencia





(IR 2024-006) y el Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas (IREE 2024-007) realizados por AETSU, con posterior extracción de los datos para su procesamiento.

Resultados

Finalmente se seleccionaron dos estudios clínicos fase III, no controlados y no aleatorizados (pivotales); un estudio con comparación indirecta y un estudio de calidad de vida.

La principal información proviene de los dos estudios pivotales, uno realizado en adolescentes y adultos de 12 a 65 años y el otro realizado en pacientes menores de 12 años que evaluaron la eficacia hemostática de albutrepenonacog alfa en distintos regímenes de profilaxis, en el tratamiento a demanda y en la profilaxis quirúrgica.

Albutrepenonacog alfa mostró una mayor eficacia en el tratamiento profiláctico comparado con el tratamiento a demanda en adultos y adolescentes, reflejado en una mediana de la tasa espontánea anualizada de sangrados de 15,43 (intervalo intercuartílico 7,98 a 17,96) a demanda vs. 0,00 (intervalo IC 0,00 a 0,96) en profilaxis.

Asimismo, la eficacia de albutrepenonacog alfa fue similar en la profilaxis cada 7 días o cada 10 días (tasa de sangrado anualizada = 0,0 en ambos regímenes). En la profilaxis cada 14 días la eficacia fue levemente inferior (tasa de sangrado anualizada= 1,08) aunque la comparación intraindividual mostró que el régimen de 14 días no fue inferior al de 7 días.

La profilaxis semanal con albutrepenonacog alfa en los niños en general y en los menores de 6 años en particular proporcionó tasas anuales de sangrado espontáneo iguales a cero; sin embargo, en los niños de 6 a 11 años, la respuesta al tratamiento con albutrepenonacog alfa fue menor (tasa anual de sangrado espontáneo= 0,78). Los regímenes de tratamiento profiláctico de 7 y 14 días fueron comparables en la prevención de hemorragias espontáneas. La mediana de la tasa espontánea de sangrado fue de 0,0 para los regímenes de 7 y 10 días, y de 1,1 para el régimen de 14 días. La eficacia en el tratamiento de episodios hemorrágicos en todos los niños fue calificada por los investigadores como excelente o buena para el 96,2% de los sangrados.

El análisis de farmacocinética mostró que los niveles medios de actividad de F-IX en todos los pacientes pediátricos se mantuvo por encima de 5 UI/dl hasta el día 10 luego de recibir una dosis de 50 UI/kg de albutrepenonacog alfa, superior a otros factores IX (rFIX o pdFIX).





En los estudios de extensión a largo plazo al comparar la eficacia albutrepenonacog alfa en un régimen de profilaxis cada 14 días vs. 21 días, la diferencia de la media de la tasa de sangrado anualizada fue de $-0,75$ (IC95%: $-1,639$ a $0,146$) en ≥ 18 años bien controlados.

La adherencia al tratamiento en adultos y niños fue elevada en la profilaxis con albutrepenonacog alfa a intervalos de 7, 10 y 14 días mostrando altas tasas de cumplimiento y tasas de hemorragia muy bajas.

También en pacientes adultos y pediátricos con hemofilia B de grave a moderadamente grave que requirieron cirugía mayor o menor pero no de urgencia, la eficacia hemostática lograda con albutrepenonacog alfa intraoperatoria o postoperatoria fue calificada como excelente en 17 cirugías y como buena en 4 cirugías.

La estimación de la eficacia de albutrepenonacog alfa vs. otro factor-IX mediante comparaciones indirectas mostró una tasa espontánea de sangrado con un riesgo relativo = $0,42$ (IC95%: $0,22$ a $0,82$, $p = 0,0107$) favorable al tratamiento con albutrepenonacog alfa.

Albutrepenonacog alfa fue bien tolerado mostrando un perfil de seguridad aceptable tanto en adultos como en niños, ya sea administrado como tratamiento profiláctico o a demanda, a largo plazo o en cirugías. No se detectaron inhibidores del F-IX, ni anticuerpos anti- albutrepenonacog alfa en ningún paciente. La calidad de vida para los pacientes como para los cuidadores mostró una mejora desde el inicio hasta el final del estudio.

En relación con la evaluación económica del uso de albutrepenonacog alfa, no se dispone de datos que permitan afirmar costo efectividad de su uso en el tratamiento de pacientes con hemofilia B, y únicamente España y Francia presentan información relacionada al uso de albutrepenonacog alfa en sus políticas de cobertura.

Conclusiones

En un contexto de evidencia disponible, el uso de albutrepenonacog alfa ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento profiláctico, así como también en el tratamiento a demanda en niños, adolescentes y adultos con hemofilia B. Dadas sus características farmacocinéticas permitiría un régimen de tratamiento profiláctico semanal que puede prolongarse hasta 10 días, e incluso 14 o 21 días en pacientes bien controlados y con características clínicas adecuadas, contribuyendo a una probable mejora en la calidad de vida y favoreciendo la adherencia al tratamiento.





Debe considerarse que la evidencia en la que se basó este informe fue de baja calidad (diseño de estudios y baja cantidad de pacientes por tratarse de una patología poco frecuente), según el sistema GRADE (confianza limitada en la estimación del efecto, pudiendo el efecto real estar lejos del estimado).

Por lo tanto, usando el lenguaje controlado y validado por GRADE Cochrane Iberoamérica podemos concluir que albutrepenonacog alfa podría reducir la tasa de sangrado espontánea anualizada y la tasa de sangrado anualizada.

En consecuencia, no podemos afirmar que albutrepenonacog alfa sea más eficaz, y/o más costo-efectivo que otros tratamientos, particularmente otros factores-IX, en la profilaxis o el tratamiento a demanda de pacientes con hemofilia B.





Grupo de trabajo

El grupo de trabajo responsable de elaborar el informe estuvo integrado por miembros de AETSU.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés personales que puedan competir con el enfoque primario y los objetivos de este informe ni influir en su juicio profesional al respecto.

Fecha: mayo, 2024



Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

info@aetsu.org.uy

www.aetsu.org.uy

