

JULIO 2024

Albutrepenonacog alfa en hemofilia B



Documento en Proceso de Consulta Pública – Versión abierta a comentarios hasta 08/10/2024

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.¹

AUTORES

- Dra. Lina Merlotti
- Dr. Agustín Ciapponi
- Dra. Verónica Alfie
- Dr. Jhonatan Mejia
- Dra. Mariana Latorraca
- Dr. Sebastián García Martí
- Dr. Andrés Pichón-Riviere
- Dr. Federico Augustovski
- Dra. Andrea Alcaraz
- Dr. Ariel Bardach

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

www.iecs.org.ar/consorcios

Para citar este informe: Merlotti, L; Ciapponi, A; Alfie, V; Mejía, J; Latorraca, M; García Martí, S; Pichon Riviere, A; Augustovski, F; Alcaraz, A; Bardach, A., **Albutrepenonacog alfa en hemofilia B**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 980, Buenos Aires, Argentina. Julio 2024. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar

Albutrepenonacog alfa versus productos derivados plasmáticos de reemplazo del Factor de coagulación IX como tratamiento profiláctico, perioperatorio y de episodios agudos de sangrado en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia B moderada a severa

EVIDENCIA

- Alta
- Moderada
- Baja**
- Muy baja / Nula

BENEFICIO NETO

- Mayor
- Considerable
- Menor**
- Marginal/Nulo/Incierto/Negativo**

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- Favorable
- Incierto**
- No favorable



La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I. Se consideró a los productos derivados plasmáticos con una eficacia y seguridad similares a las de los productos recombinantes de vida media estándar como reemplazo del factor de coagulación IX. El beneficio se consideró menor para el tratamiento profiláctico de episodios de sangrado y beneficio marginal para las indicaciones en el perioperatorio y en el tratamiento de episodios de sangrado.

Albutrepenonacog alfa versus factores recombinantes de vida media estándar como tratamiento profiláctico de episodios de sangrado en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia B moderada a severa

EVIDENCIA

- Alta
- Moderada
- Baja**
- Muy baja / Nula

BENEFICIO NETO

- Mayor
- Considerable
- Menor**
- Marginal/Nulo/Incierto/Negativo

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- Favorable**
- Incierto
- No favorable



La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que no favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores.

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I. Se consideró evidencia de baja calidad por tratarse de evidencia indirecta, proveniente de ensayos clínicos no aleatorizados, abiertos y estudios observacionales con un número reducido de pacientes.

Albutrepenonacog alfa versus productos recombinantes de vida media estándar como tratamiento perioperatorio y de episodios agudos de sangrado en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia B moderada a severa

EVIDENCIA

- Alta
- Moderada
- Baja**
- Muy baja / Nula

BENEFICIO NETO

- Mayor
- Considerable
- Menor
- Marginal/Nulo/Incierto/Negativo**

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- Favorable
- Incierto**
- No favorable



La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I. Se consideró evidencia de baja calidad para los productos recombinantes de vida media estándar, por tratarse de evidencia indirecta, proveniente de ensayos clínicos no aleatorizados, abiertos y estudios observacionales con un número reducido de pacientes. El beneficio se consideró marginal para los productos recombinantes de vida media estándar y nulo para los productos recombinantes de vida media extendida.

Conclusiones

Evidencia de baja calidad sugiere que el uso de albutrepenonacog alfa como tratamiento profiláctico de episodios de sangrado en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia B moderada a severa tratados previamente con productos de reemplazo del factor IX, comparado con los productos derivados del plasma, podría tener un beneficio clínico menor, dado que disminuiría la frecuencia de inyecciones semanales requeridas, conservando los beneficios de la profilaxis en la prevención de sangrados espontáneos y articulares. Esto podría mejorar la adherencia al tratamiento. El beneficio neto para el tratamiento perioperatorio y de episodios de sangrado se consideró marginal dado que aportaría un control adecuado de la hemostasia durante y después de los procedimientos quirúrgicos, con un número menor de infusiones requeridas. En base a la evidencia disponible, se asumió que la efectividad y seguridad de los derivados plasmáticos es similar a los factores recombinantes de vida media estándar.

Evidencia de baja calidad sugiere que el uso de albutrepenonacog alfa como tratamiento profiláctico de episodios de sangrado en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia B moderada a severa tratados previamente con productos de reemplazo del Factor IX, comparado con los productos recombinantes de acción estándar, podría tener un beneficio clínico menor dado que disminuiría la cantidad de inyecciones semanales requeridas, con una probable mejoría en la adherencia.

Evidencia de baja calidad sugiere que el uso de albutrepenonacog alfa en el manejo del perioperatorio y en el tratamiento de los episodios de sangrado, en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia B moderada a severa tratados previamente con productos de reemplazo del Factor IX, comparado con los productos recombinantes de vida media estándar, tendría un beneficio clínico marginal, con disminución en las dosis requeridas.

Evidencia de baja calidad sugiere que el uso de albutrepenonacog alfa comparado con otros productos de reemplazo de vida media extendida, son similares en relación a la seguridad y eficacia para las tres indicaciones mencionadas anteriormente.

Las guías de práctica clínica identificadas no priorizan la elección de un producto de reemplazo sobre otro y sugieren que la elección debe consensuarse entre los pacientes y el médico tratante. Financiadores públicos de Europa, Reino Unido, Australia, Canadá, y financiadores privados de los Estados Unidos de Norteamérica dan cobertura a esta tecnología. En Latinoamérica no se menciona la cobertura de esta tecnología. En Argentina se encuentra contemplada bajo la recuperación a través del Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades.

No se cuenta con estudios económicos realizados en Argentina, Uruguay u otros países de la región. Sin embargo, los costos mensuales del tratamiento profiláctico con albutrepenonacog alfa comparados con los costos derivados de los productos plasmáticos son superiores. Cuando se comparan los costos del tratamiento profiláctico con los factores recombinantes de vida media estándar, los costos del albutrepenonacog alfa son inferiores.

Albutrepenonacog Alfa for Hemophilia B

Conclusions

Low-quality evidence suggests that the use of albutrepenonacog alfa as prophylactic treatment for bleeding episodes in pediatric and adult patients with moderate to severe hemophilia B, previously treated with factor IX replacement products, when compared with plasma-derived products, might offer a lower clinical benefit by reducing the frequency of required weekly injections while maintaining the prophylactic benefits in preventing spontaneous and joint bleeds. This could potentially improve treatment adherence. The overall benefit for perioperative and bleeding episode management was considered marginal as it would provide adequate hemostatic control during and after surgical procedures with fewer infusions required. Based on the available evidence, it was assumed that the effectiveness and safety of plasma-derived products are similar to standard half-life recombinant factors.

Low-quality evidence suggests that the use of albutrepenonacog alfa as prophylactic treatment for bleeding episodes in pediatric and adult patients with moderate to severe hemophilia B, previously treated with factor IX replacement products, when compared with standard half-life recombinant products, may offer a lower clinical benefit by reducing the number of weekly injections required, potentially improving treatment adherence.

Low-quality evidence suggests that the use of albutrepenonacog alfa in perioperative management and treatment of bleeding episodes in pediatric and adult patients with moderate to severe hemophilia B, previously treated with factor IX replacement products, when compared with standard half-life recombinant products, may provide a marginal clinical benefit with a decrease in the number of doses required.

Low-quality evidence suggests that the use of albutrepenonacog alfa, when compared with other extended half-life replacement products, is similar in terms of safety and efficacy for the three indications mentioned above.

The clinical practice guidelines identified do not give priority to choosing one replacement product over another and suggest that the decision should be a consensus between patients and their treating physician. Public health funders from Europe, the United Kingdom, Australia, Canada, and private health funders from the United States provide coverage for this technology. In Latin America, coverage of this technology is not mentioned. In Argentina, it is covered under the Unique System of Reimbursement for Disease Management.

No economic studies have been conducted in Argentina, Uruguay, or other countries in the region. However, the monthly costs of prophylactic treatment with albutrepenonacog alfa are higher when compared with the costs associated with plasma-derived products. When comparing the costs of prophylactic treatment with standard half-life recombinant factors, the costs of albutrepenonacog alfa are lower.

To cite this document in English: Merlotti, L; Ciapponi, A; Alfie, V; Mejía, J; Latorraca, M; Garcia Marti, S; Pichon Riviere, A; Augustovski, F; Alcaraz, A; Bardach, A . Albutrepenonacog Alfa for Hemophilia B. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 928 Buenos Aires, Argentina. July 2024. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar

1. Contexto clínico

La hemofilia B (HB) es un trastorno genético recesivo ligado al cromosoma X causado por una mutación en el gen F9, lo que resulta en una deficiencia o ausencia del factor de coagulación IX (FIX). La gravedad de la enfermedad viene determinada por el nivel de FIX, siendo los casos más graves aquellos con una actividad < 1 %, teniendo en general una buena correlación entre el fenotipo hemorrágico y el nivel de actividad en plasma.²⁻⁴

Los pacientes con HB grave sufren frecuentes y recurrentes sangrados espontáneos o traumáticos tanto a nivel tisular como en las articulaciones que pueden provocar artropatías graves degenerativas. La inflamación y el sangrado recurrente en la misma articulación terminan dando lugar a "articulaciones diana", cada vez más deterioradas, frágiles y propensas a nuevos sangrados, causando dolor, discapacidad y pérdida de calidad de vida.⁵ La HB es una enfermedad poco frecuente y el segundo tipo más común de hemofilia con una incidencia de aproximadamente 1 en 30.000 personas en todo el mundo. En Uruguay se estima una incidencia de cinco casos cada 100.000 personas y en Argentina una incidencia de aproximadamente uno en 30.000 a 50.000 personas.^{3,6,7}

Actualmente no existe ningún tratamiento curativo de la enfermedad, y además del tratamiento agudo de los episodios hemorrágicos, el tratamiento profiláctico con el factor de coagulación deficiente debe ser el objetivo del tratamiento de la hemofilia para preservar la función musculoesquelética normal.⁸⁻¹⁰

La profilaxis puede ser de carácter primaria, secundaria o intermitente, dependiendo del nivel de actividad del FIX del paciente, los antecedentes de hemorragias previas, presencia de enfermedad articular y circunstancias específicas como: el nivel de actividad física o la necesidad de procedimientos quirúrgicos. En relación a estos últimos, la Federación Mundial de Hemofilia recomienda valores de FIX entre 60 a 80 UI/dL previo a cirugías mayores y un mantenimiento con descenso escalonado de esos niveles en los 14 días posteriores al procedimiento, para lo que se requieren de múltiples inyecciones de reemplazo de FIX.²

De los productos de reemplazo del FIX, por un lado, se encuentran los derivados plasmáticos, preparados mediante fraccionamiento de plasma de donante con procedimientos de inactivación viral. Estos presentan una vida media de aproximadamente 18 horas y por lo general se administran con un régimen de dos a tres veces por semana para lograr una reducción significativa de los episodios hemorrágicos. Por otro lado, se encuentran los productos recombinantes de FIX humano, productos modificados genéticamente mediante la inserción del gen del factor IX humano en una línea celular de ovario de hámster chino. Entre estos últimos, están los de vida media estándar (SHL, por sus siglas en inglés *standard half life*) tales como nonacog alpha (BeneFIX®), nonacog gamma (Rixubis®), trenonacog alfa (Ixinity®), que tienen una vida media entre 18 a 24 horas y por lo tanto, al igual que con los anteriores, se requieren infusiones frecuentes de profilaxis (dos a tres veces por semana). Esta necesidad de perfusiones intravenosas (IV) frecuentes, suponen una disminución significativa de la calidad de vida, mala adherencia a los tratamientos, dependencia para los pacientes y sus familiares, falta de accesos venosos, sobretudo en pacientes pediátricos, requiriendo en diversos casos la utilización de accesos venosos centrales u otro tipo de dispositivos que faciliten la administración IV,

aumentando aún más la morbilidad de estos pacientes. Por este último motivo, se desarrollaron productos de factor IX de vida media extendida (EHL, por sus siglas en inglés *extended half life*) tales como eftrenonacog alfa (Alprolix®), nonacog beta pegol (Refixia®) y alfabutrepnonacog alfa (Idelvion®).⁴ Se postula al albutrepnonacog alfa, como una alternativa de producto de reemplazo del FIX dado que disminuiría el número de infusiones semanales para mantener niveles de FIX adecuados al prolongar la vida media, y con esto, se podría mejorar la adherencia al tratamiento y la eficacia en cuanto a la profilaxis del sangrado, mejorando la calidad de vida de los pacientes con HB.

2. Tecnología

El albutrepnonacog alfa es una proteína de fusión recombinante compuesta por el factor IX de la coagulación y albúmina (rIX-FP), producida mediante tecnología recombinante en células de ovario de hámster chino. Se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable endovenosa en viales de 250 UI, 500 UI, 1.000 UI y 2.000 UI. Cada vial se disuelve con 2,5 mL de disolvente para obtener 250 UI, 500 UI, y 1.000 UI de albutrepnonacog alfa por mL de disolvente, o en un vial de 5 mL para obtener 2.000 UI.

El perfil farmacocinético de este producto, muestra una prolongación de la vida media comparada con los productos derivados del plasma humano y los factores recombinantes de vida media estándar, con una mediana (mínimo-máximo) de 95,3 h (mín/máx: 51,5 h a 135,7 h).^{9,11}

Su uso ha sido autorizado para el tratamiento y control de episodios de sangrado, manejo perioperatorio de sangrado y profilaxis de rutina para disminuir los episodios de sangrado, en todas las edades. Para los esquemas de profilaxis la dosis recomendada en adolescentes y adultos es de 25 a 40 UI/kg una vez a la semana, 50 a 75 UI/kg cada 10 o 14 días o 100 UI/kg cada 21 días. En pacientes pediátricos menores de 12 años, se recomienda una dosis de 35 a 50 UI/kg una vez a la semana o dosis de 50 a 75 UI/kg cada 14 días.

En marzo de 2016, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó el albutrepnonacog alfa para el control sangrado en el entorno perioperatorio, para control de episodios de sangrado y para profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en todas las edades de pacientes. En 2015 la agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) también aprobó su uso para las indicaciones mencionadas anteriormente y además, en 2020, se aprobaron regímenes extendidos de hasta 21 días para pacientes seleccionados. En Argentina la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT), aprobó esta tecnología en el año 2022 para su comercialización en el país, a su vez en Uruguay, también se encuentra registrado para su comercialización dentro del listado de medicamentos del Ministerio de Salud Pública de Uruguay.^{5,12}

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de albutrepnonacog alfa en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia B moderada a severa.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), Tripdatabase y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet .[VA1]

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.	
Población	Pacientes adultos y pediátricos con Hemofilia B moderada a severa (actividad < 2% del FIX)
Intervención	Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)
Comparador	<ul style="list-style-type: none"> • Productos del FIX derivados plasmáticos (Aimafix®, Octanine®) • Terapias recombinantes de reemplazo FIX de vida media estándar: nonacog alpha (BeneFIX®), nonacog gamma (Rixubis®), trenonacog alfa (Ixinity®) • Terapias recombinantes de reemplazo de FIX de acción prolongada: eftrenonacog alfa (Alprolix®), nonacog beta pegol (Refixia®)
Resultados (en orden decreciente de importancia)	<p>Eficacia: éxito en la prevención de episodios de sangrado, éxito en el tratamiento de sangrados traumáticos y espontáneos, hemostasia en el perioperatorio, desarrollo de inhibidores, adherencia al tratamiento, calidad de vida.</p> <p>Seguridad: Eventos adversos serios, eventos adversos totales.</p>
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

5. Resultados

Se incluyeron: una revisión sistemática (RS), cinco ensayos clínicos, cuatro estudios observacionales, dos informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS), tres guías de práctica clínica (GPC), una evaluación económica (EE) y catorce informes sobre políticas de cobertura sobre el uso de albutrepenonacog alfa en hemofilia B.

5.1 Eficacia y seguridad

Davis y cols. publicaron en 2019 una RS con metaanálisis, sobre la eficacia de productos de factores IX recombinantes de acción estándar contra productos de factores recombinantes de acción prolongada, para la profilaxis de sangrado en adultos con HB moderada a severa (actividad FIX < 2%).¹³ Realizaron comparaciones indirectas sobre la tasa anualizada de sangrado, tasa anualizada de sangrado espontáneo y tasa anualizada de sangrado articular en adultos y adolescentes, a partir de ensayos clínicos de fase III abiertos no randomizados. Los estudios incluidos fueron: 3 estudios de factores recombinantes de acción prolongada y 4 estudios de productos de acción estándar, la selección de los mismos fue hasta octubre de 2018. Los regímenes de profilaxis utilizados variaron desde tres veces por semana, a un régimen de cada 14 días, el más utilizado fue un régimen semanal, reportado en cuatro de los siete estudios¹⁴⁻¹⁷. La mediana de los valores oscilaron entre 0 a 3,0 para tasa anual de sangrado, 0 a 1,0 para la tasa anualizada de sangrado espontáneo y 0 a 1,1 para la tasa anualizada de sangrado articular. Al comparar entre los regímenes de siete días, para los productos EHL y los productos de acción estándar, las tasas de sangrado medianas fueron más bajas con rIX-FP que con otros productos (todos cero para la tasa anualizada de sangrado, la tasa anualizada de sangrado espontáneo y la tasa anualizada de sangrado articular con rIX-FP), que sólo fue igualado por BAX 326 (cero para la tasa anualizada de sangrado espontáneo y la tasa anualizada de sangrado articular), rFIX (cero para tasa anualizada de sangrado articular) y N9-GP (solo la dosis de 40 UI/kg, 0 para tasa anualizada de sangrado articular). Los valores medios oscilaron entre 0,82 y 4,26 para la tasa anualizada de sangrado, 0,13 y 2,6 para la tasa anualizada de sangrado espontáneo y 0,34 a 2,85 para tasa anualizada de sangrado articular. Los datos de la tasa anualizada de sangrado espontáneo y la tasa anualizada de sangrado articular para rFIXFc y los datos de la tasa anualizada de sangrado y la tasa anualizada de sangrado espontáneo para N9-GP, se excluyeron de la comparación estadística, ya que los datos de media y desvío estándar (DE), no estaban disponibles para estos resultados. Los resultados mostraron una diferencia significativa en la tasa anualizada de sangrado entre rIX-FP y la mayoría de los otros estudios (utilizando como comparadores a los estudios: rFIXFc, rFIX, IB1001 y BAX 326). Excepto por el valor observado entre rIX-FP y rFIX en¹⁸(p=NS), todos los demás estudios rFIX mostraron una diferencia significativa comparados con rIX-FP (p<0,02). La media de la tasa anualizada de sangrado estaba en al menos 1,8 episodios menos para el estudio rIX-FP en comparación con todos los otros estudios. Se encontró que la tasa anualizada de sangrado espontáneo era significativamente menor para rIX-FP en comparación a rFIX BenefIX® (p=0,04), y los pacientes experimentaron un promedio de 2,1 episodios menos por año con rIX-FP que con rFIX. Los valores de la tasa anualizada de sangrado articular fueron significativamente menores con rIX-FP en comparación con BAX 326 (p<0,01), en un promedio de dos episodios menos por año.

Santagostino y cols. publicaron en 2016 un ensayo abierto, prospectivo, de fase III que comparaba regímenes de tratamiento a demanda versus regímenes profilácticos con rIX-FP en pacientes adolescentes y adultos con HB grave o moderadamente grave (actividad FIX ≤ 2 %), previamente tratados con factores IX.¹⁴ Los criterios de inclusión eran adolescentes y adultos de 12 a 65 años de edad, con HB moderada/severa (actividad de FIX ≤ 2 %), con exposición previa a productos de reemplazo de FIX y sin inhibidor detectable de FIX. Se asignaron a un grupo uno de profilaxis (profilaxis/profilaxis) o un grupo dos a demanda (a demanda/profilaxis).. El grupo uno recibió rIX-FP una vez cada siete días como profilaxis de rutina, durante las primeras 26 semanas con una dosis inicial de 35 a 50 UI/kg. Después de 26 semanas, a los pacientes se les permitió cambiar a intervalos de tratamiento de 10 o 14 días con 75 UI/kg de rIX-FP después de cumplir con los criterios de cambio (ausencia de sangrados espontáneos durante al menos cuatro semanas y recibir ≤ 40 UI/kg rIX-FP o ≤ 50 UI/kg rIX-FP para cambiar al intervalo de 14 y 10 días respectivamente. El grupo 2 recibió tratamiento a demanda con rIX-FP para episodios hemorrágicos durante las primeras 26 semanas, seguido de profilaxis de siete días con una dosis fija entre 35 y 50 UI/kg. Los episodios hemorrágicos fueron tratados con rIX-FP, en dosis entre 35 y 50 UI/kg. Se incluyeron 63 pacientes de 32 centros en 10 países entre febrero de 2012 y julio de 2014. Los pacientes tenían entre 12 y 61 años de edad (media 33 años). El análisis primario se realizó en la población de eficacia primaria (n = 19), que incluyó pacientes del grupo 2. La tasa anualizada de sangrado espontáneo se redujo significativamente después del tratamiento profiláctico con rIX-FP en comparación con el tratamiento a demanda (mediana de 0 y 15,43, respectivamente, p < 0,01). Hubo una reducción del 100 % en la tasa anualizada de sangrado espontáneo y una reducción del 90 % en tasa anualizada de sangrado total, cuando cambiaron a profilaxis semanal con rIX-FP. En el grupo uno, después de completar 26 semanas con profilaxis de siete días con una dosis mediana de 40 UI/kg de rIX-FP, 28 (70%) pacientes cumplieron los criterios de cambio y cambiaron al régimen de profilaxis de 14 días con 75 UI/kg (21 pacientes) o de 10 días con 75 UI/kg (siete pacientes). La mediana de la tasa anualizada de sangrado espontáneo fue 0,00 para todos los regímenes de profilaxis probados en el grupo uno, y la media estimada de la tasa anualizada de sangrado espontáneo fue 0,83, 0,56 y 0,65 en los regímenes de profilaxis de 14, 10 y 7 días, respectivamente. Una comparación intraindividual de la tasa anualizada de sangrado espontáneo entre los regímenes de 7 y 14 días mostró que el régimen de 14 días no fue inferior al régimen de 7 días, con una diferencia media de -0,79 (IC95%: -1,78 a 0,20). Se trataron un total de 358 episodios hemorrágicos con rIX-FP y la probabilidad de éxito, definida como requerir menor o igual a dos infusiones para lograr la hemostasia, fue del 98,6% (IC95: 96,2-99,5). Se observó una eficacia del tratamiento similar en pacientes que recibieron profilaxis y tratamiento a demanda, independientemente de la causa (espontánea, inducida por traumatismo o desconocida) o la ubicación (articular, muscular u otra) de los episodios hemorrágicos. No se detectaron inhibidores contra FIX, tampoco anticuerpos no neutralizantes contra las proteínas de la célula huésped rIX-FP o células de ovario de hámster chino. Se notificaron un total de 347 eventos adversos (EA) en 54 (85,7%) pacientes. Los EA más frecuentes fueron catalogados como de carácter leve a moderado y fueron: nasofaringitis, cefalea, artralgia e influenza. Dos pacientes optaron por suspender el tratamiento tras experimentar un EA (uno con hipersensibilidad, uno con dolor de cabeza). Se consideró probable que el EA de hipersensibilidad fuera una reacción relacionada con la infusión, con náuseas, palpitaciones leves y disgeusia. Todos los síntomas se resolvieron en 23 minutos sin tratamiento.

Hubo un total de 28 (0,7%) reacciones en el lugar de la inyección informadas por 12 pacientes. No hubo informes de eventos tromboembólicos, anafilaxia o EA potencialmente mortales.

Mancuso y cols. publicaron en 2019 un ensayo clínico de extensión de fase III, multicéntrico y abierto, donde evaluaron la seguridad y eficacia a largo plazo de rIX-FP para la profilaxis de rutina y tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes adultos y adolescentes con HB moderada a severa (actividad FIX < 2%).¹⁹ Fueron inscritos pacientes que ya participaban del estudio de fase III (NCT01496274) o que se sometieron a cirugía con profilaxis con rIX-FP. Se utilizaron intervalos de siete (35-50 UI/kg), 10 o 14 días (50-75 UI/kg) en el período de tratamiento inicial de seis meses. A partir de entonces, los intervalos de dosificación podrían cambiarse en cualquier visita de seguimiento de seis meses durante el estudio. Además, los pacientes ≥ 18 años podrían ampliar su intervalo de dosificación a 21 días a una dosis de 100 UI/kg si estaban bien controlados en un régimen de 14 días durante al menos 6 meses y con una evaluación farmacocinética de 100 UI/kg de rIX-FP. En total se inscribieron 59 pacientes masculinos ≥ 12 años con hemofilia B, de 29 sitios en 12 países y fueron tratados con rIX-FP entre febrero de 2014 y junio de 2018. Cincuenta y cuatro pacientes (91,5%) completaron el estudio y cinco pacientes lo interrumpieron. Las razones para la interrupción incluyen: EA (n = 1), retiro de consentimiento (n = 2), y por decisión del médico (n = 2). Los pacientes tenían entre 13 y 63 años de edad. Durante el estudio, la mayoría de los pacientes pudieron ser tratados con un intervalo de dosificación de profilaxis de 10, 14 o 21 días. Durante el estudio, 37 pacientes mantuvieron su intervalo de dosificación profiláctica, 18 alargaron su intervalo y cuatro acortaron su tratamiento, de acuerdo a decisión del investigador y tasas de sangrado. La media total del consumo mensual de rIX-FP fue de 146,9 UI/kg/mes durante el período de 21 días, en comparación con 206,4 UI/kg/mes en un régimen de 7 días y 158,0 UI/kg/mes en un régimen de 14 días. La mediana de la tasa anualizada de sangrado fue de 0 para los regímenes de 7 y 21 días y de 0,28 y 0,37 para los regímenes de 10 y 14 días, respectivamente. La diferencia media en la tasa anualizada de sangrado espontáneo entre el régimen de 14 días y el de siete días fue de -0,84 (IC95%: -1,41 a -0,27) episodios hemorrágicos/año/sujeto. Las tasas de hemorragia en el régimen de 21 días fueron comparables a las del régimen de siete días en pacientes ≥ 18 años, la diferencia media en la tasa anualizada de sangrado espontáneo fue de -0,45 (IC95 %: -1,46 a 0,56) episodios de hemorragia/año/sujeto. Durante el estudio, 8/59 (13,6%) pacientes desarrollaron cada uno una articulación diana, definida como al menos tres hemorragias espontáneas en una sola articulación dentro de un período de seis meses consecutivos. En seis de siete pacientes con datos disponibles, la articulación objetivo se desarrolló en una articulación con antecedentes de artropatía hemofílica. Tres pacientes estaban en un régimen de siete días y cinco pacientes estaban en un régimen de 14 días cuando se desarrolló la articulación objetivo; a dos pacientes se les cambió a un intervalo de dosificación más corto para reducir los episodios hemorrágicos. Las articulaciones objetivo se resolvieron en seis pacientes al finalizar el estudio. Se notificaron un total de 379 episodios hemorrágicos en 38 (64,4%) pacientes, de los cuales 328 sangrados (87%) requirieron tratamiento con rIX-FP (incluidos 164 sangrados espontáneos, 108 episodios hemorrágicos inducidos por traumatismos y 56 episodios desconocidos). El 90,1 % y el 96,5 % de estos episodios hemorrágicos se trataron con éxito con una o dos infusiones de rIX-FP, respectivamente. La probabilidad de éxito, definida como la probabilidad de lograr la hemostasia con una o dos infusiones, fue del 98,0% en todos los regímenes.

Kenet y cols. publicaron en 2020 un ensayo clínico de extensión fase III B (como parte del ensayo PROLONG-9FP), que evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo de rIX-FP para la profilaxis de rutina y el tratamiento a demanda de hemorragias en pacientes pediátricos con hemofilia B.²⁰ Los participantes elegibles eran pacientes <12 años de edad, con HB de moderada a grave (actividad FIX 2%), previamente tratados con FIX de acción estándar y sin antecedentes personales de inhibidores de FIX. Los participantes fueron asignados a un tratamiento de inyecciones cada siete días (25–50 UI/kg), 10 días o cada 14 días (50 a 75 UI/kg) durante los primeros seis meses del estudio. En cada intervalo de seis meses, el investigador podría cambiar el régimen basándose en una evaluación de la eficacia en el paciente, seguridad, cumplimiento del tratamiento y/o preferencia. El tratamiento con rIX-FP continuó durante aproximadamente 30 meses para alcanzar un mínimo de 100 días de exposición (DE). El estudio se llevó a cabo entre febrero de 2014 y octubre de 2018 en 14 sitios en nueve países. Veinticuatro pacientes tratados previamente (actividad FIX 2%) se inscribieron en el estudio, siete estaban en el grupo de edad más joven (<6 años) y 17 pacientes en el grupo de mayor edad grupo de edad (6 a <12 años). Los pacientes fueron tratados con rIX-FP por una media 31,7 meses (DE: 9,8). Los pacientes fueron asignados a 7 (n = 18), 10 (n = 2) o 14 días (n=4) del régimen de profilaxis. Ningún paciente tenía articulaciones diana al ingresar al estudio. En total, 23 pacientes completaron el estudio y uno se retiró a los 2,5 meses de tratamiento, dado que sufrió dos hemorragias traumáticas durante un período de 14 días régimen (75 UI/kg) y otros dos sangrados traumáticos con intervalo de siete días (50 UI/kg). Ningún paciente desarrolló inhibidores contra FIX. El consumo mensual global, incluido el tratamiento de eventos hemorrágicos, fue 231,2 UI/kg (DE: 42,0), 224,2 UI/kg (DE: 58,4) y 185,4 UI/kg (DE: 24,0) para los regímenes de 7, 10 y 14 días, respectivamente. La mediana de tasa anualizada de sangrado espontáneo fue 0 para los regímenes de 7 y 10 días, y 1,1 para el régimen de 14 días. La media de tasa anualizada de sangrado espontáneo fue 0,6 (DE: 1,3), 1,6 (DE: 2,5), y 1,7 (DE: 2,0) para los regímenes de 7, 10 y 14 días, respectivamente. La diferencia media entre 7 días y 14 días en tasa anualizada de sangrado espontáneo fue de 1,2 (IC95%: 2,6 a 0,3) episodios hemorrágicos por año por paciente y 2,9 (IC95%: 5,3 a 0,5) en la tasa anualizada de sangrado (ABR, por su sigla del inglés *annualized bleeding rate*) total. Dos pacientes, de cinco y siete años, desarrollaron un total de tres articulaciones objetivo durante el estudio de extensión. El primero presentó durante un régimen de 10 días 11 sangrados en la articulación del codo durante un período de seis meses, se ajustó la dosis de 55 a 76 UI/kg cada 10 días y luego se cambió a 70 UI/kg cada siete días debido a un mayor número de eventos de sangrado. Posteriormente desarrolló tres hemorragias en el tobillo durante un período de 4,5 meses, resuelta esta articulación objetivo, se redujo su dosis a 45 UI/kg cada siete días hasta el final del estudio. El segundo paciente desarrolló una articulación diana en la rodilla después de un traumatismo, mientras estaba en un régimen de siete días, informó tres hemorragias en esta articulación durante un período de cuatro meses. Después del sangrado inicial su dosis se ajustó de 41 a 48 UI/kg cada siete días, y permaneció con esta dosis más alta hasta el final del estudio. Durante el transcurso del estudio, mientras estuvieron en profilaxis de siete o diez días con rIX-FP, todas las articulaciones objetivo se resolvieron en ambos pacientes. Se produjeron un total de 301 episodios hemorrágicos. De 71 hemorragias espontáneas que requirieron tratamiento, 35, 13 y 23 eran de pacientes bajo un régimen de 7 (n = 21), 10 (n = 8) o 14 días (n = 8). De 152 episodios hemorrágicos traumáticos que requieren tratamiento, 102, 16, y 34, se informaron en pacientes que recibieron un régimen de 7 días (n = 21), 10 días (n = 8) o 14 días (n = 8). El tratamiento con una o dos inyecciones de rIX-FP se informó en el 96% de las hemorragias

que requirieron tratamiento. Se evidenciaron un total de 215 EA en 23 (95,8%) pacientes durante el estudio, el 95,8% era de gravedad leve o moderada y no se consideraron relacionados con el fármaco del estudio. Los notificados con más frecuencia fueron pirexia (15 eventos en n=10), nasofaringitis (15 eventos n=8), artralgia (10 eventos n=6) y cefalea (9 eventos n=5). Se detectaron 14 EA graves en siete (29,1%) pacientes, todos requirieron hospitalización. Los mismos fueron: cuatro traumatismos craneoencefálico, dos anemias graves, una apendicitis aguda, una hemartrosis un día después de una artrocentesis de rodilla (se trató el episodio con cuatro dosis de rIX-FP), una lesión muscular, una hematuria, una artralgia, un hematoma extradural potencialmente mortal debido a una caída, un absceso mandibular y una epistaxis. No se consideraron relacionados con el producto del estudio. No se evidenciaron reacciones anafilácticas ni tromboembólicas.

Lemons y cols. publicaron en 2024 un ensayo clínico no aleatorizado multicéntrico prospectivo y abierto de fase III, para evaluar la seguridad y eficacia de rIX-FP en pacientes pediátricos con HB sin tratamiento previo con FIX.²¹ Como criterios de inclusión, los pacientes eran menores de 18 años, con HB moderadamente severa/severa (actividad de FIX $\leq 2\%$), sin exposición previa a productos de reemplazo de FIX y sin inhibidores de FIX. Los pacientes comenzaron profilaxis una vez por semana (dosis de 25 a 50 IU/kg, hasta 75 IU/kg), aunque también se permitía el tratamiento a demanda, proporcionado para episodios de sangrado con un objetivo de actividad de FIX del 40 al 80% a una dosis de 35 a 75 IU/kg. Al final del primer período de prueba de 12 meses, y después de que completaran 50 días de exposición (ED) en un régimen de profilaxis semanal, continuaban con este régimen hasta el final del estudio. Se incluyeron 12 pacientes (11 pacientes < 6 años de edad y un paciente de 11 años de edad). Durante el estudio, 11 pacientes fueron tratados con rIX-FP en un régimen de siete días y un paciente en un régimen de diez días. Un paciente desarrolló inicialmente un inhibidor del FIX de bajo título (0,58 BU/mL) después de ocho días de exposición (ED) a rIX-FP y experimentó una leve reacción de hipersensibilidad relacionada con rIX-FP. Un mes después, el paciente recibió la última dosis de profilaxis rutinaria de 50 UI/kg de rIX-FP, y 14 días después de la infusión, los niveles de inhibidor aumentaron a un título alto de 5,6 BU/mL. En respuesta al desarrollo del inhibidor, el paciente recibió un régimen de tratamiento intensificado fuera del protocolo de 100 UI/kg cada siete días durante aproximadamente dos meses, pero esto resultó en un mayor aumento del título del inhibidor. Fue cambiado a tratamiento a demanda, durante aproximadamente un año, con episodios de sangrado tratados exitosamente con dosis de 100 UI/kg de rIX-FP. Finalmente, el paciente fue retirado del estudio por el investigador debido a dos reacciones de hipersensibilidad leve durante las infusiones de rIX-FP para tratar un sangrado articular. Ningún paciente desarrolló anticuerpos neutralizantes contra rIX-FP o proteínas derivadas de células de ovario de hámster chino. En el régimen de profilaxis, 12 pacientes tuvieron una tasa anualizada de sangrado anual mediana de 1,0 (rango 0 a 3,9), con 9 de los 12 pacientes registrando una tasa anualizada de sangrado espontáneo de cero. La tasa anualizada de sangrado anual de 3,9 ocurrió en el paciente que desarrolló un inhibidor. En los diez pacientes que fueron tratados con profilaxis durante más de seis meses, la tasa anualizada de sangrado mediana fue de 1,1. No se reportaron sangrados mayores en ningún paciente durante el estudio, ocurrieron 24 sangrados articulares en seis de los 12 pacientes (14 fueron espontáneos, siete fueron traumáticos y tres fueron de origen desconocido), 23 de los 24 sangrados articulares requirieron tratamiento y nueve de los 24 sangrados articulares ocurrieron en cuatro pacientes tratados con el régimen de profilaxis de

siete días. Los sangrados espontáneos se controlaron exitosamente con una o dos infusiones de rIX-FP en el 93.8% de los casos. Tres pacientes se sometieron a procedimientos quirúrgicos. Al primero se le realizó la colocación de un de acceso venoso, experimentando un evento de sangrado que fue tratado con 50 UI/kg de rIX-FP. Otro paciente se sometió a dos procedimientos quirúrgicos para la inserción de un puerto de acceso vascular único y la inserción de tubos bilaterales en los oídos, sin experimentar episodios de sangrado perioperatorio. El último paciente se sometió a un procedimiento quirúrgico para la craneosinostosis de la sutura sagital, y tampoco experimentó episodios de sangrado perioperatorio. No se reportó ninguna transfusión de productos sanguíneos durante el período quirúrgico de ninguno de los pacientes. Se experimentaron 135 EA en 11 de los 12 pacientes, la mayoría de carácter leve. Cinco pacientes tuvieron cinco EAS, que se registraron como: influenza, infección relacionada con dispositivo, lesión en la cabeza, neumonía y aumento de anticuerpos anti-FIX. Tres pacientes tuvieron nueve EA de especial interés, que se registraron como hipersensibilidad (incluyendo sarpullido y urticaria). No hubo reacciones locales asociadas con el tratamiento con rIX-FP, y no se indicaron problemas de seguridad en los parámetros de laboratorio o signos vitales. No ocurrieron muertes, casos de anafilaxis o eventos trombóticos durante el período del estudio.

Lissitchkov y cols. publicaron en 2013 un ensayo clínico abierto de extensión, no aleatorizado, multicéntrico, a una sola rama, para comparar la farmacocinética (PK) entre AlphaNine® (derivado plasmático de reemplazo del FIX) y BeneFIX® (producto recombinante de vida media estándar).²² Después de un período de 12 meses de tratamiento regular con AlphaNine®, los pacientes se reclutaron para el estudio bajo los mismos criterios de inclusión. La comparación se realizó con el análisis farmacocinética más reciente realizado con AlphaNine®. Los pacientes eran excluidos si había evidencia de desarrollo de inhibidores de FIX, estaban sangrando activamente, tenían reacciones alérgicas conocidas a cualquier componente de BeneFIX® o habían desarrollado alguna condición médica que pudiera afectar potencialmente la adherencia al estudio. En el estudio anterior, se realizaron dos análisis de farmacocinética con AlphaNine® (PK1 al inicio y después de seis meses) después de una dosis única en bolo de 65–75 UI/kg administrada al menos siete días después de la última administración regular de AlphaNine®. Después de un tercer período de lavado de 7 a 15 días, los pacientes recibieron una infusión intravenosa única de 65–75 UI/kg de BeneFIX® y se llevó a cabo la tercera evaluación PK (PK3). La recuperación in vivo (aumento de UI/dl por UI/kg infundido) se determinó como el pico observado de actividad plasmática de FIX alcanzado durante la primera hora después de la infusión (FIXmax). Se incluyeron 22 pacientes de cinco centros de tratamiento de hemofilia en Polonia y Bulgaria, en los cuales se llevó a cabo un tercer análisis PK con BeneFIX®. Los 22 pacientes completaron los requisitos de muestreo programados de 72 horas y fueron evaluables para las determinaciones de los parámetros PK, recibieron una infusión única media de 70,2 UI/kg (rango: 61,5 a 75,0). Estas dosis produjeron una recuperación in vivo media de $1,00 \pm 0,3$ IU/dL por UI/kg para BeneFIX®. En comparación con la evaluación PK más reciente (PK2) realizada con AlphaNine® (IVR: $1,30 \pm 0,4$), se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,01$). La vida media terminal media (\pm DE), la depuración y el volumen de distribución de BeneFIX® fueron $36,0 \pm 12,8$ h, $0,05 \pm 0,01$ dl/kg/min y $1,75 \pm 0,52$ dl/kg, respectivamente. En comparación con AlphaNine®, estos valores no fueron estadísticamente diferentes, a pesar de ser excepcionalmente altos para $t_{1/2}$ y excepcionalmente bajos para la depuración en el caso de BeneFIX®. No se reportaron manifestaciones alérgicas ni EA potencialmente relacionados con el medicamento del estudio

durante el estudio. En todos los pacientes, los inhibidores del FIX permanecieron negativos a lo largo del estudio.

Astermark y cols. publicaron en 2021 un estudio observacional donde compararon ABR estimadas para rFIXFc y rIX-FP.²³ Los datos para el análisis se extrajeron de los ensayos de fase 3 (B-LONG para rFIXFc y PROLONG-9FP para rIX-FP), que proporcionaron datos de eficacia y seguridad para la autorización de comercialización. Se utilizó la comparación indirecta ajustada por coincidencia para comparar el ABR de ambos tratamientos. Los datos de pacientes individuales del estudio B-LONG se ponderaron con los de los pacientes en el estudio PROLONG-9FP, considerando la edad, peso corporal, etnia, y el número medio de eventos de sangrado antes de la inscripción en el estudio. El resultado de eficacia evaluado fue el ABR medio. Los datos se analizaron según el régimen de tratamiento antes de la entrada al estudio: profilaxis previa (rFIXFc, n=48; rIX-FP, n=40) o tratamiento a demanda previo (n=43 y n=19, respectivamente). Después de ajustar por edad, peso, sangrados previos y etnicidad, la ABR estimada en pacientes que recibieron profilaxis previa fue de 1,87 para rFIXFc y de 1,58 para rIX-FP. La diferencia entre los dos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa, razón de tasas de incidencia 1,18 (IC95: 0,67 a 2,10). Por último, la diferencia en la ABR estimada en pacientes con tratamiento a demanda previo tampoco fue estadísticamente significativa, razón de tasas de incidencias 1,01 (IC95%: 0,40 a 2,57).

Mancuso y cols. publicaron en 2020 un estudio observacional donde evaluaron el cumplimiento de diferentes regímenes de rIX-FP en dos ensayos clínicos de fase tres y datos de la práctica en tres centros expertos en el tratamiento de pacientes con HB.²⁴ Fueron incluidos la población del ensayo (NCT0101496274) y del ensayo de pacientes pediátricos (NCT01662531). En ambos estudios los pacientes o sus cuidadores, utilizaron un diario electrónico para registrar la dosis, la frecuencia de la dosificación y el consumo de rIX-FP, además, devolvieron sus viales usados y no usados en cada visita del estudio. El cumplimiento de la profilaxis se definió como recibir $\geq 80\%$ del número esperado de inyecciones para el cronograma de profilaxis asignado. El cumplimiento de la dosis se determinó en términos de la dosis prescrita en pacientes ≥ 12 años únicamente y se definió como recibir dentro del 10% de la dosis prescrita $\geq 80\%$ del tiempo. En relación a la práctica diaria, se recopilaron datos sobre el cumplimiento en tres centros expertos en tratamiento de la hemofilia: Rush Hemophilia and Thrombophilia Center (Rush University Medical Center, Chicago, EE. UU.), Centro de Hemofilia y Trombosis Angelo Bianchi Bonomi (Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico (Milán, Italia) y la Clínica Universitaria del Centro de Hemofilia de Bonn (Bonn, Alemania). El cumplimiento informado por el paciente se midió mediante la realización de una revisión con el paciente, con evaluación de registros de infusión del paciente y recetas escritas y surtidas a partir de registros de farmacia. En el grupo de profilaxis de los ensayos clínicos, en pacientes ≥ 12 años, la proporción de pacientes que cumplieron con su dosis prescrita fue del 95,0%, 85,7% y 81,0% con los regímenes de 7, 10 y 14 días, respectivamente. Además, el 94,9% (56/59) cumplió con la definición de cumplimiento de su régimen de profilaxis. Del grupo de pacientes ≥ 12 años que durante los primeros 6 meses del estudio recibieron rIX-FP a demanda, la proporción de pacientes que se consideraron adherentes a las dosis prescritas fue del 52,2%. Después de cambiar a profilaxis de siete días (n = 19), la proporción de estos pacientes que cumplieron con la dosis aumentó al 84,2%. De estos pacientes, una alta un 89,5% también cumplió con su programa de profilaxis una vez que cambiaron. Los 27 pacientes pediátricos (100%) cumplieron con un régimen de rIX-FP de siete

días, con una tasa de cumplimiento media del 97,9% y tasas de cumplimiento similares entre los grupos de edad, media 97,3% en pacientes de uno a cinco años y 98,3% en los de seis a 11 años. De un total de 36 pacientes, la proporción de pacientes que cumplieron con sus regímenes prescritos en los tres centros fue del 57,1 % (n = 4/7) en el Rush Hemophilia and Thrombophilia Center y del 100 % (n = 14 y n = 15) en los centros Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia y Centro de Trombosis y la Clínica Universitaria del Centro de Hemofilia de Bonn, respectivamente. Las razones del incumplimiento en el Centro Rush de Hemofilia y Trombophilia fueron la pérdida o problemas con el seguro (n = 2) y problemas tiempos y comunicación de los padres con los niños (n = 1). En los tres centros, la duración general del tratamiento con rIX-FP osciló entre cuatro y 31 meses.

Négrier y cols. publicaron en 2016 como parte de un estudio de extensión del ensayo clínico PROLONG-9FP, la eficacia y seguridad de rIX-FP en el entorno perioperatorio de pacientes pediátricos y adultos.²⁵ Los participantes que requirieron de cirugías programadas en dos estudios de Fase III, uno en pacientes de 12 a 65 años (NCT01496274) y uno otro en pediátricos <12 años (NCT01662531), o un estudio de extensión fase III (NCT02053792) eran elegibles para inscribirse en este subestudio quirúrgico. Los pacientes elegibles eran adultos y pediátricos con hemofilia moderada a severa (FIX \leq 2%) sin antecedentes de Inhibidores de FIX. El uso de productos sanguíneos (concentrados de glóbulos rojos, sangre completa, plasma fresco congelado o plaquetas) fue permitido, si fuese necesario, durante el período perioperatorio. Antes de la cirugía, el investigador determinó las transfusiones planificadas. Cualquier transfusión no planificada utilizada durante la cirugía fueron documentadas. Las terapias de reemplazo de FIX distintas a rIX-FP se permitían cuando se necesitase de rescate en caso de no lograrse hemostasia con rIX-FP. La eficacia se calificó inmediatamente después de la cirugía y cada 24 horas, hasta 72 horas por el investigador utilizando un instrumento de cuatro puntos escala de eficacia hemostática (excelente, buena, moderada, pobre/sin respuesta) para la evaluación de la hemostasia de la federación mundial de hemofilia. Se reportaron 21 cirugías (n=19), incluyendo nueve cirugías ortopédicas mayores (n=8). En este último grupo, los ocho tenían 18 años o más y presentaban artropatía hemofílica previa, todos continuaron con profilaxis con rIX-FP después de la cirugía según protocolo. Además de las cirugías ortopédicas discutidas, se realizaron 12 cirugías mayores o menores adicionales con rIX-FP en 12 pacientes pediátricos y adultos. Cuatro de las cirugías fueron extracciones dentales. La eficacia hemostática determinada por el investigador/cirujano fue calificada como excelente (n = 17) o buena (n = 4). La pérdida estimada real de sangre intraoperatoria fue cercana a la predicha por el investigador/cirujano antes de la cirugía en todas las cirugías ortopédicas mayores. En la mayoría de las cirugías (n = 7), no se requirieron transfusiones de sangre no planificadas. Dos sujetos sometidos a un reemplazo total de rodilla recibieron tres unidades de glóbulos rojos después de la cirugía que no se registraron como transfusiones planificadas. A su vez, informaron tres eventos de sangrado postquirúrgico en la articulación reemplazada (n=2) o en el músculo del muslo (n=1) durante el período postoperatorio de 14 días. De los cuales dos fueron tratados con éxito con una dosis de rIX-FP y uno requirió dos dosis de rIX-FP para lograr la hemostasia. Ocho de las nueve cirugías ortopédicas documentadas se manejaron con éxito con una sola dosis preoperatoria de rIX-FP. La media de inyecciones de rIX-FP administradas durante el postoperatorio de 14 días el período fue 7 (rango: 6 a 12). Para las 12 cirugías no ortopédicas la hemostasia se mantuvo con éxito en todas las cirugías con una dosis de rIX-FP administrada

preoperatoriamente. La media de inyecciones administradas durante los 14 días del período postoperatorio fue 3 (rango: 2 a 4) y todos los sujetos volvieron a la profilaxis previa con rIX-FP antes de los 14 días. Se informaron 8 EA (n=5) que se sometieron a una cirugía ortopédica: taquicardia, pirexia, anemia, infección del tracto urinario, infección de sitio quirúrgico y ampollas. Todos los EA fueron leves o moderados, y no se los considero relacionados con rIX-FP. No se reportaron EA en ningún paciente sometido a cirugías no traumatológicas. No se detectaron inhibidores de FIX ni anticuerpos contra rIX-FP en ningún paciente. No se reportaron eventos trombóticos, reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia.

Von Mackensen y cols. publicaron en 2018 un estudio para evaluar el impacto de la profilaxis con rIX-FP en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) en pacientes pediátricos menores de 12 años y la satisfacción con el tratamiento entre sus cuidadores.²⁶ A los pacientes del estudio que tenían al menos cuatro años de edad, se les pidió que respondieran la versión autoinformada específica para el grupo de edad del cuestionario de Calidad de Vida Relacionada con la Hemofilia (Haemo-QoL)²⁷ en el momento basal y en su visita al final del estudio al menos 12 meses después. A los padres/cuidadores de todos los sujetos del estudio se les pidió que completaran el cuestionario de satisfacción con el tratamiento específico para la hemofilia informado por el observador (Hemo-SatP) en el momento basal y al final del estudio. Se recabaron datos completos de 17 pacientes, en 17 centros de diez países entre enero de 2013 y octubre de 2014, para estos pacientes la duración del estudio tuvo una media 451,7 días (DE: 75,82). Al final del estudio, estos pacientes informaron mejoras en características sociodemográficas clave. Se observó una mayor proporción de pacientes (94%, n = 16) que no faltaron ni un día a la escuela debido a su enfermedad, en comparación con su régimen inicial (70,6%, n = 12). A su vez el 94,1% (n = 16) de los cuidadores no faltaron un día de trabajo por necesidad de cuidar al sujeto en comparación con el 82,4% (n = 14) al inicio. Un 94,1% de los pacientes (n = 16) mantuvieron o mejoraron sus niveles de actividad física en comparación con el valor inicial. Los pacientes en el grupo uno (< 4 años, n=12) mostraron una buena calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) en el momento basal, con las mayores limitaciones en los dominios "familia", "salud física" y "tratamiento" del Haemo-QoL. Por otro lado, los pacientes en el grupo de edad dos (> 4 años, n = 8) reportaron las mayores limitaciones en los dominios sociales, específicamente en "apoyo", "amigos" y "familia" en el momento basal. La denominación de respondedor de la HRQoL y la satisfacción con el tratamiento, fueron mejoras a nivel de sujeto, evaluadas como el porcentaje de sujetos que mostraron una disminución en los valores medios de desde el inicio hasta el final del estudio, mayor que la mitad de la desviación estándar al inicio. En el grupo de edad uno, el 60% de los pacientes respondieron en el dominio "salud física". En el grupo de edad dos, el 71,4% de los pacientes respondieron en "puntuación total", mientras que más del 50% de los pacientes respondieron en los dominios "familia", "deportes y escuela", "manejo" y "otros". El menor número de respondedores se observó en los dominios "tratamiento" y "amigos". La mayoría de los pacientes (94,1%, n = 16) mantuvieron o mejoraron sus niveles de actividad física en comparación con el momento basal. El cuestionario Hemo-SatP fue completado por los cuidadores de 23 pacientes. Los cuidadores mostraron una alta satisfacción con el tratamiento en el momento basal en la puntuación total del Hemo-SatP. Para los cuidadores, la mayor mejora se observó en el dominio "carga", con pequeñas mejoras en la "satisfacción general" y un descenso en el dominio "especialista".

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Administración de Bienes Terapéuticos del departamento de salud de Australia (TGA, su sigla del inglés *Therapeutic Goods Administration*) en su evaluación de tecnología publicada en 2017, concluye que la evidencia disponible sobre albutrepenonacog alfa permite recomendar su uso en todos los pacientes con hemofilia B, para profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos, control y prevención de episodios hemorrágicos y control y prevención de hemorragias en el entorno perioperatorio.²⁸

La Agencia Europea de Medicina (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) en su evaluación de tecnología publicada en el año 2016, basándose en la calidad de la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del albutrepenonacog alfa, considera que el equilibrio riesgo-beneficio de esta tecnología es favorable para su uso en todos los grupos de edad, para el tratamiento de episodios de sangrado, profilaxis de sangrado y tratamiento perioperatorio de pacientes con hemofilia B. Sin embargo aclaran que es importante mantener una farmacovigilancia activa dado el número pequeño de pacientes evaluados en los estudios reportados hasta ese momento.²⁹

5.3 Costos de la tecnología

En la siguiente Tabla 2, se lista el valor del tratamiento profiláctico mensual para Argentina y Uruguay. En pacientes adultos y adolescentes se tomó 70 kg de peso promedio y en la población pediátrica < 12 años 20 Kg de peso promedio. Se realizó el cálculo de la dosis en UI/Kg e intervalos de dosificación promedio (días al mes), según las recomendaciones para cada producto. La dosis para los tratamientos de episodios de sangrado agudos y perioperatoria varían en cada paciente y según el tipo de procedimiento/lugar de sangrado, por lo tanto, no se realizó el costeo para estas indicaciones.

Tabla 2. Costos del tratamiento profiláctico en pacientes con Hemofilia B moderada a severa		
Argentina	Costo total en ARS	Costo total en USD
Adultos y Adolescentes > 12 años		
Factores Recombinantes de vida media extendida		
Albutrepenonacog alfa	55.973.998 a 56.074.130	62.263 a 62.374
Nonacog Beta Pegol	55.266.971	61.476
Factores recombinantes de vida media estándar		
Nonacog alfa	57.880.469	64.383
Nonacog Gamma	69.167.392	76.938
Derivados plasmáticos de reemplazo		
Factor IX (Aimafix)	42.957.877	47.784

Tabla 2. Costos del tratamiento profiláctico en pacientes con Hemofilia B moderada a severa		
Argentina	Costo total en ARS	Costo total en USD
Factor IX (Octanine)	49.245.647	54.778
Pediátricos < 12 años		
Factores recombinantes de vida media extendida		
Albutrepenonacog alfa	15.735.088 a 20.913.362	17.503 a 23.263
Nonacog Beta Pegol	15.790.563	17.565
Factores recombinantes de vida media estándar		
Nonacog alfa	15.311.378	17.032
Nonacog Gamma	23.714.534	26.379
Derivados plasmáticos de reemplazo		
Factor IX (Aimafix)	12.273.679	13.653
Factor IX (Octanine)	14.070.185	15.651
Uruguay	Costo total en URU	Costo total en USD
Adultos y Adolescentes > 12 años		
Albutrepenonacog alfa	1.471.470 a 498.224	37.730 a 38.416
Factor IX (Aimafix)	180.600	4.631
Pediátricos < 12 años		
Albutrepenonacog alfa	420.420 a 558.776	10.780 a 14.328
Factor IX (Aimafix)	51.600	1.323
Tasa de cambio promedio: 899 pesos por dólar - 39 uruguayos por dólar ³⁰		

Los valores son estimados considerando el precio de venta al público, sin embargo, el costo final de compra puede variar como resultado de comercialización/negociaciones entre los financiadores y las empresas farmacéuticas o los intermediarios.

Aiello y cols. publicaron en el año 2022 una evaluación económica para estimar el costo de la terapia con dos de los factores de reemplazo del FIX de vida media extendida: albutrepenonacog alfa (rIX-FP) y etfrenonacog alfa (rFIXFc), en pacientes adultos con hemofilia B.³¹ El análisis consideró los regímenes de administración semanal para ambos productos, la administración cada 21 días para rIX-FP y el régimen a demanda para rFIXFc (media de 13,6 días). Los costos anuales medios para el tratamiento con rFIXFc se estimaron entre GBP 224.407 (de los cuales GBP 214.284 fueron para profilaxis) para la administración semanal y GBP 230.355 (de los cuales GBP 224.446 para profilaxis) para la administración casi cada 14 días (intervalo medio de 13,6 días). Los costos anuales medios del tratamiento para rIX-FP, oscilaron entre GBP

242.259 (de los cuales GBP 239.760 fueron para profilaxis) para la administración cada 21 días y GBP 368.587 (de los cuales GBP 358.198 fueron para profilaxis) para la administración semanal. Con un descuento del 10% en el precio de rIX-FP, es decir, GBP 1,78 €/UI, el costo anual del tratamiento semanal continuaba siendo más alto que con rFIXFc, con un costo promedio de GBP 331.356. Se evidenció un aumento en el costo anual equivalente a GBP 101.001 frente a rFIXFc cada 14 días y GBP 106.949 frente a rFIXFc semanalmente. Un escenario con rIX-FP administrado cada 21 días fue muy similar al de rFIXFc (ambas frecuencias de administración), con un costo anual promedio de GBP 217.789. Tomando en cuenta el escenario que considera un precio de GBP 1,78 €/UI para rIX-FP, se estimaron los cambios en el gasto en una cohorte hipotética de 200 pacientes adultos, de los cuales 100 fueron tratados con rFIXFc casi cada 14 días (hipótesis conservadora) frente a 100 tratados con rIX-FP, con proporciones variables entre la terapia semanal y la de 21 días. En un escenario con el 10% de los 100 pacientes de la cohorte de rIX-FP reciban administraciones cada 21 días, el costo total sería de 32 € millones comparado con GBP 23 millones de euros en la cohorte de rFIXFc, con un gasto adicional (cohortes rIX-FP – rFIXFc) de GBP 8.964.460 por 100 pacientes por año. Otro escenario donde el 50% de los pacientes tratados con rIX-FP recibieron administraciones cada 21 días, se observa un gasto adicional de GBP 4,421,760 frente a rFIXFc administrado casi cada 14 días.

En base a este análisis económico, rIX-FP lograría paridad de costos frente a rFIXFc (con administración casi cada 14 días), cuando al menos el 89% de los pacientes fueran tratados con administración cada 21 días. Por último, si se considerara una comparación con rFIXFc en profilaxis semanal, el porcentaje de pacientes tratados con rIX-FP cada 21 días ascendería al 94%.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 3.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

En la guía para el manejo de la Hemofilia, publicada en 2020 por la Federación mundial de la Hemofilia (WFH, del inglés, *World Federation of Hemophilia*), concluyen que no hay una preferencia sobre concentrados de coagulación recombinantes por sobre los productos de reemplazo del FIX derivados de plasma y que la elección entre estas clases de productos debe realizarse con base en criterios locales sobre disponibilidad, costo y preferencias de los pacientes.¹⁰ En la Guía para la terapia profiláctica de reemplazo en pacientes con hemofilia A y B publicada en 2020 por la sociedad británica de hematología, consideran que la elección del producto de reemplazo de factor debe implicar una toma de decisiones compartida con la persona con hemofilia y/o su padre/tutor legal y que los productos recombinantes de vida media extendida deben usarse de acuerdo con la guías publicadas y solo cuando proporcionen un beneficio clínico claro sobre los productos de vida media estándar.³² Por último, en la Guía para el manejo de la hemofilia congénita publicada en el 2021 por la Fundación de la hemofilia en

Argentina, no recomiendan el uso de los factores recombinantes de reemplazo de vida media extendida sobre los otros productos de reemplazo.³³

En relación a las políticas de cobertura, Canadá, Australia, así como los financiadores privados de Estados Unidos de Norteamérica, cubren el uso de la tecnología. Respecto de las políticas de cobertura en Europa, el Comité Federal Conjunto de Alemania (G-BA, del alemán, *Gemeinsamer Bundesausschuss*) y la Alta autoridad de Salud (HAS, del francés, *Haute Autorité de Santé*) hacen explícita su cobertura, siguiendo las normativas de la Agencia europea de medicamentos (EMA, del inglés, *European Medicines Agency*).^{34,35} El Instituto Nacional de Salud y Excelencia del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) también cubre el uso de esta tecnología.^{34,36,37(Homepage)}

En Latinoamérica, la comisión nacional de incorporación de tecnologías (CONITEC, del portugués, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde*) y la agencia nacional de salud suplementar en Brasil, cubren el uso de esta tecnología.³⁸ No se encontraron menciones al uso de albutrepenonacog alfa en las demás políticas relevadas en Latinoamérica. Por último, en Argentina, el uso de albutrepenonacog alfa se recupera a través del Sistema Único de Reintegro por gestión de enfermedades (SURGE).³⁹

Tabla 3: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

POLÍTICAS DE COBERTURA			
Financiado o Institución	País	Año	Profilaxis y tratamiento de episodios de sangrado
ARGENTINA			
Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SURGE) (#) ³⁹	Argentina	2023	NM/Sí
OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS ³⁸	Brasil	2022	NM
Agência Nacional de Saúde Suplementar ⁴⁰	Brasil	2022	NM
Garantías Explícitas en Salud (#) ⁴¹	Chile	2024	NM*
POS (#) ⁴²	Colombia	2024	NM*
Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ⁴³	México	2024	NM*
Fondo Nacional de Recursos (#) ⁴⁴	Uruguay	2024	NM*
OTROS PAÍSES			
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ⁴⁵	Alemania	2021	Sí
Australia department of health and aged care ⁴⁶	Australia	2017	Sí
Provincial Funding Summary ⁴⁷	Canadá	2016	Sí
Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁶	Francia	2017	Sí
Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ⁴⁸	EE.UU. ⁴⁹	2016	Sí
Aetna ⁵⁰	EE.UU.	2016	Sí
Anthem ⁵¹	EE.UU.	2016	Sí
Cigna ⁵²	EE.UU.	2023	Sí
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁵³	Reino Unido	2015	Sí
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA			
Guía para el manejo de la Hemofilia Congénita ³³	Argentina	2021	Sí
Guía para el manejo de la Hemofilia ¹⁰	WFH	2020	Sí
Guía para la terapia profiláctica de reemplazo en pacientes con hemofilia A y B	Reino Unido	2020	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

Financiamiento

Esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés

Los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida

Este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública

Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: CSL Behring Argentina, Sociedad Argentina de Hematología - SAH, Sociedad Argentina de Pediatría - SAP, Fundación de la Hemofilia. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Albutrepenonacog alfa en hemofilia B

Fecha de realización: Julio del 2024 / ISSN 1668-2793

- Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>
- **IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

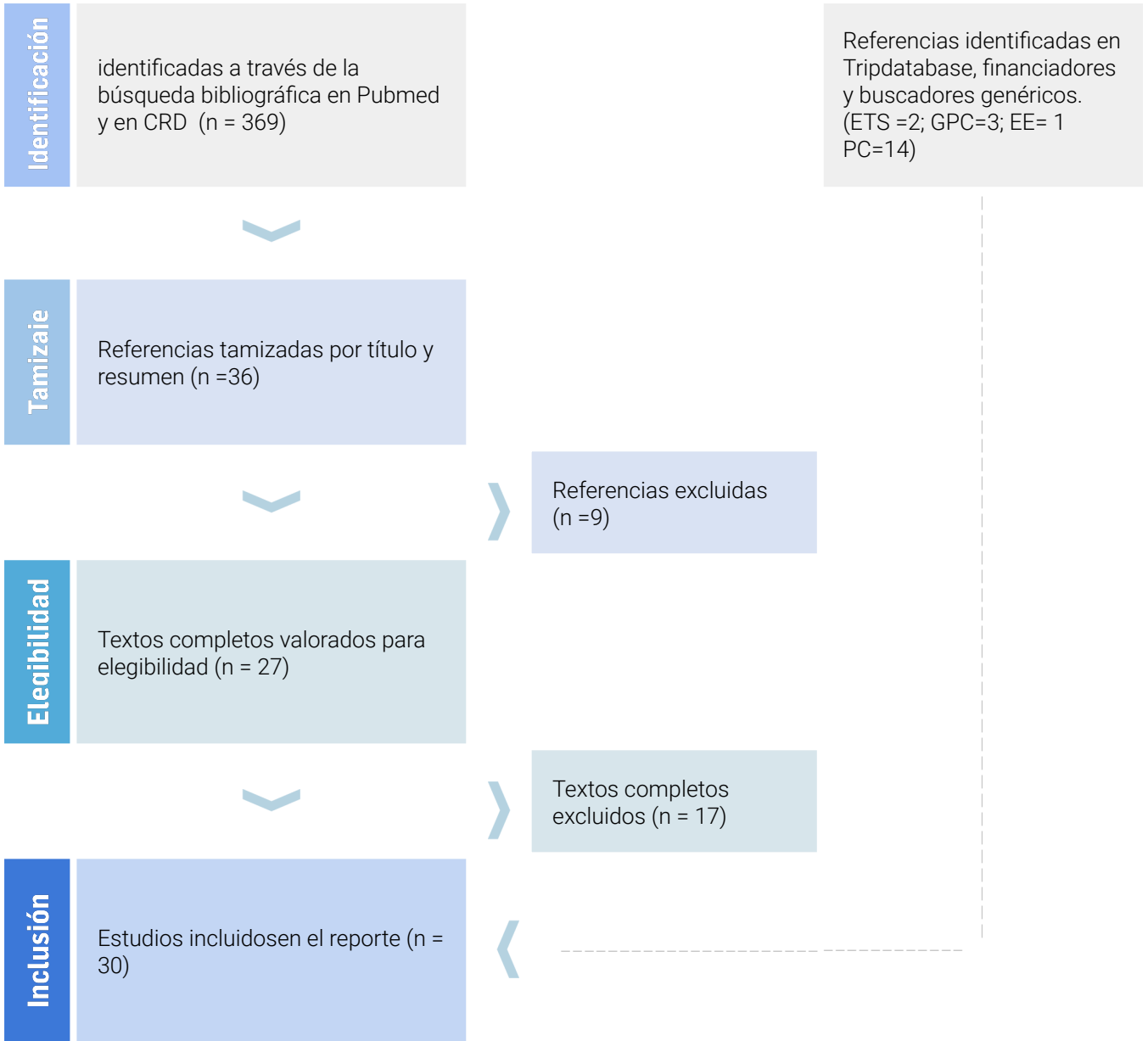
Anexo I: METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 27 de mayo de 2024. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Mononine[Supplementary Concept] OR "Plasma-Derived Factor-IX"[tiab:~3] OR "Plasma-Derived Factor-9"[tiab:~3] OR Nonacog Alpha[tiab] OR BeneFIX[tiab] OR Nonacog Gamma[tiab] OR Rixubis[tiab] OR Trenonacog Alfa[tiab] OR Ixinity[tiab] OR Recombinant Factor-IX[tiab] OR Recombinant FIX[tiab] OR Albutrepenonacog Alfa[Supplementary Concept] OR Albutrepenonacog[tiab] OR Idelvion[tiab] OR rIX-FP[tiab]) AND (Hemophilia B[Mesh] OR Hemophili*[tiab] OR Haemophili*[tiab] OR F9 Deficien*[tiab] OR Factor-IX Deficien*[tiab] OR Factor-9 Deficien*[tiab])

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

Figura 1: ■ ■ ■ Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



DOCUMENTO

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Eficacia y seguridad**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 3.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



En ocasiones los documentos pueden no estar acompañados de una recomendación. Esta situación es decisión del grupo de investigación, basándose en características de la tecnología, indicación y/o población destinataria

Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta
<p>La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como "Mayor" pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de "Considerable", esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de "Alta" a "Moderada".</p>	
B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ■ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
<p>El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.</p> <p>La clasificación fue realizada por IECS en base a la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG <i>Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/</i>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto "Considerable" o "Menor" en lugar de "Mayor".</p>	

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario§ ó ■ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado¥, 2) la población afectada es pequeña£, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario§.
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ■ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

Anexo II: EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA

Albtrepenonacog alfa como tratamiento profiláctico de episodios de sangrado, en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia B (previamente tratados con productos de reemplazo del FIX)

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

- Pacientes pediátricos y adultos con Hemofilia B
- Enfermedad moderada a severa (actividad FIX <2%)
- Expuestos a terapia previa con productos de reemplazo del FIX (ya sean derivados plasmáticos o productos recombinantes de vida media estándar)
- Sin presencia de inhibidores



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

- En adultos y adolescentes >12 años los regímenes de profilaxis pueden ser semanales (25 a 40 UI/kg), cada 14 días (50 a 75 UI/kg) o en algunos casos hasta 21 días (100 UI/kg)
- Pacientes pediátricos < 12 años los regímenes pueden ser semanales (35 a 50 UI/kg) o cada 14 días (50 a 75 UI/kg)
- Discontinuar la aplicación ante cualquier reacción de hipersensibilidad
- Discontinuar administración ante el desarrollo de inhibidores



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura de albtrepenonacog alfa en pacientes como hemofilia B moderada a severa, los pacientes deberán cumplir los siguientes requisitos: exposición previa a productos de reemplazo del FIX (ya sean derivados plasmáticos o productos recombinantes de vida media estándar) y no presentar inhibidores del FIX al momento del inicio de la terapia y en el mantenimiento de la misma.

Anexo III: CONSULTA PÚBLICA – PERÍODO DE EMBARGO

Comentario de actores relevantes sobre el documento preliminar.

Los actores relevantes involucrados con la tecnología en estudio han sido invitados, durante un breve período previo a su publicación, a leer el documento y a hacer comentarios sobre el mismo. Abajo se adjuntan dichos comentarios, que son responsabilidad exclusiva de quien los realiza. IECS evalúa los comentarios recibidos, y en caso de detectar algún error importante o considerarlo adecuado, edita o corrige el documento antes de publicar la versión para consulta pública. IECS se reserva el derecho de no publicar comentarios ofensivos, inadecuados o no pertinentes.



Comentario emitido por Productor de Tecnología.

No se recibieron comentarios.



Comentario emitido por Sociedad Científica.

No se recibieron comentarios.



Comentario emitido por Sociedad de Paciente.

No se recibieron comentarios.

Referencias

1. Bardach E, Patashnik EM. *A Practical Guide for Policy Analysis: The Eightfold Path to More Effective Problem Solving*. CQ Press; 2019.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-e47.
3. Arbesú, Guillermo Dávoli, Mauro Elhelou, Ludmila Gastaldo, Susana Honnorat, Egle López, María José Morell, Daniela Neme, Daniela Rescia, Virginia Romero Maciel, Ángeles Sánchez, María Elena Sliba, Gabriela Tezanos Pinto, Miguel Torresi, María Andrea. Guía de Tratamiento de la Fundación de la Hemofilia de la Argentina. Published online 2017. <http://sah.org.ar/docs/2017/003-Hemofilia.pdf>
4. W Keith Hoots, MD, Amy D Shapiro. Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis. Published online April 2024. www.uptodate.com
5. Escobar M, Mancuso ME, Hermans C, et al. IDELVION: A Comprehensive Review of Clinical Trial and Real-World Data. *J Clin Med Res*. 2022;11(4). doi:10.3390/jcm11041071
6. Orphanet: Albutrepenonacog alfa. Accessed June 3, 2024. <https://www.orpha.net/en/drug/substance/217137>
7. Casuriaga A, Lemos F, Giachetto G, et al. Características epidemiológicas y clínicas de los menores de 18 años con hemofilia asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. 2016 - 2018. *Arch Pediatr Urug*. 2021;92(1). doi:10.31134/ap.92.1.12
8. Coppens M, Pipe SW, Miesbach W, et al. Etranacogene dezaparvovec gene therapy for haemophilia B (HOPE-B): 24-month post-hoc efficacy and safety data from a single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2024;11(4):e265-e275.
9. de Uso Humano DDEM. Informe de Posicionamiento Terapéutico de albutrepenonacog alfa (Idelvion®) en hemofilia B. Published online 2020. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-albutrepenonacog-alfa-Idelvion-hemofilia-B-v2.pdf>
10. Inicio – FMH - Federación Mundial de Hemofilia. FMH - Federación Mundial de Hemofilia. Published October 8, 2021. Accessed June 7, 2024. <https://wfh.org/es/>
11. Factor IX Levels. Accessed June 3, 2024. <https://www.idelvion.com/hcp/fix-levels>
12. FDA Approves First Coagulation Factor–Albumin Fusion Protein for Hemophilia B. Published online December 30, 2021. Accessed June 3, 2024. <https://ashpublications.org/ashclinicalnews/news/2852/FDA-Approves-First-Coagulation-Factor-Albumin>
13. Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. *J Med Econ*. 2019;22(10):1014-1021.
14. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*.

- 2016;127(14):1761-1769.
15. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2313-2323.
 16. Collins PW, Young G, Knobe K, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014;124(26):3880-3886.
 17. Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, et al. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2016;22(3):381-388.
 18. Lambert T, Recht M, Valentino LA, et al. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2007;13(3):233-243.
 19. Mancuso ME, Lubetsky A, Pan-Petes B, et al. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1065-1074.
 20. Kenet G, Chambost H, Male C, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Previously Treated Pediatric Patients with Hemophilia B: Results from a Phase 3b Extension Study. *Thromb Haemost*. 2020;120(4):599-606.
 21. Lemons R, Wang M, Curtin J, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Untreated Patients with Hemophilia B. *TH Open*. 2024;8(1):e155-e163.
 22. Lissitchkov T, Matysiak M, Zavisla K, et al. Head-to-head comparison of the pharmacokinetic profiles of a high-purity factor IX concentrate (AlphaNine®) and a recombinant factor IX (BeneFIX®) in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2013;19(5):674-678.
 23. Astermark J, Wojciechowski P, Aballéa S, Hakimi Z, Nazir J, Klamroth R. Efficacy of rFIXFc versus rIX-FP for the Treatment of Patients with Hemophilia B: Matching-Adjusted Indirect Comparison of B-LONG and PROLONG-9FP Trials. *J Blood Med*. 2021;12:613-621.
 24. Mancuso ME, Oldenburg J, Boggio L, et al. High adherence to prophylaxis regimens in haemophilia B patients receiving rIX-FP: Evidence from clinical trials and real-world practice. *Haemophilia*. 2020;26(4):637-642.
 25. Négrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia*. 2016;22(4):e259-e266.
 26. von Mackensen S, Shah J, Seifert W, Kenet G. Health-related quality of life in paediatric haemophilia B patients treated with rIX-FP. *Haemophilia*. 2019;25(1):45-53.
 27. Introduction – Haemo-QoL. Accessed June 4, 2024. <https://haemoqol.de/questionnaire/introduction/>
 28. Department of health-Terapeutic goods administration. Australian Public Assessment

- Report for Albutrepenonacog alfa (rch). Published online 2017.
<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-albutrepenonacog-alfa-rch-170926.pdf>
29. European Medicines Agency. *Assessment Report Idelvion.*; 2016.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idelvion-epar-public-assessment-report_en.pdf
 30. Banco Central de la República Argentina. Accessed May 20, 2024.
<https://www.bcra.gob.ar/>
 31. Aiello A, Mancuso ME, Leone S, Rossi L, Cioni L, Teruzzi C. Cost analysis of extended half-life recombinant factor IX products in the treatment of haemophilia B in Italy: an update. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2022;9:9-13.
 32. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol.* 2020;190(5):684-695.
 33. de la Hemofilia Argentina F. Guía para el manejo de la Hemofilia Congénita.
<https://www.hemofilia.org.ar/sites/default/files/protocolos/GuiaTratamientoFHA.pdf>
 34. Startseite - Gemeinsamer Bundesausschuss. Accessed April 25, 2024.
<https://www.g-ba.de/>
 35. PALYNZIQ (pegvaliase). Haute Autorité de Santé. Accessed May 6, 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221966/fr/palynziq-pegvaliase
 36. IDELVION (albutrepenonacog alpha), antihaemophilic factors (factor IX). Haute Autorité de Santé. Accessed June 4, 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2682486/en/idelvion-albutrepenonacog-alpha-antihaemophilic-factors-factor-ix
 37. Homepage. European Medicines Agency. Accessed June 10, 2024.
<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
 38. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Accessed June 7, 2024. <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
 39. Implementación del nuevo Sistema Único de Reintegros por Gestión de Enfermedades SURGE. Argentina.gob.ar. Published March 30, 2023. Accessed June 10, 2024.
<https://www.argentina.gob.ar/noticias/implementacion-del-nuevo-sistema-unico-de-reintegros-por-gestion-de-enfermedades-surge>
 40. Hemofilia B tem novo tratamento. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Published July 4, 2022. Accessed June 7, 2024.
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/hemofilia-b-tem-novo-tratamento>
 41. Garantías Explícitas en Salud (GES). Orientación en Salud. Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. Accessed May 6, 2024.
<https://www.superdesalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html>

42. Plan Obligatorio de Salud (POS). Accessed May 16, 2024.
<https://consensomontevideo.cepal.org/es/instrumento/plan-obligatorio-de-salud-pos>
43. Sitio Web “Acercando el IMSS al Ciudadano.” Accessed June 10, 2024.
<https://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/cuadros-basicos/medicamentos>
44. Home. Fondo Nacional de Recursos. Published October 21, 2022. Accessed June 10, 2024. <https://www.fnr.gub.uy/>
45. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Accessed June 4, 2024.
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/749/>
46. Australian Government Department of Health, Care A. Department of Health and Aged Care. Australian Government Department of Health and Aged Care. Published April 25, 2024. Accessed April 25, 2024. <https://www.health.gov.au/>
47. PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION. Published 2016.
<https://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/IDELVION/EN/IDELVION-Product-Monograph.pdf>
48. Home - Centers for Medicare & Medicaid Services. Accessed June 10, 2024.
<https://www.cms.gov/>
49. IDELVION Connect—Co-Pay Assistance. Accessed June 4, 2024.
<https://www.idelvion.com/savings-support/co-pay>
50. Pegvaliase-pqpz (Palyngiq). Aetna. Clinical Policy Bulletins. Accessed April 25, 2024.
http://www.aetna.com/cpb/medical/data/900_999/0933.html.
51. Clinical Criteria. Accessed June 4, 2024.
<https://www.anthem.com/ms/pharmacyinformation/clinicalcriteria.html>
52. Albutrepenonacog Alfa (Factor IX) Injection 1 unit (FACTOR IX, RECOMBINANT - INJECTION). Accessed June 10, 2024.
<https://www.cigna.com/es-us/knowledge-center/hw/medicamentos/albutrepenonacog-alfa-injection-1-unit-fdbm23975-7246>
53. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Accessed June 10, 2024.
<https://www.nice.org.uk/>