

curso de formación sobre HEMOFILIA



Dra. Olga Benítez Hidalgo

Hematóloga. Unidad de Hemofilia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Entrevistado:

Dr. Juan Carlos Juárez Giménez

Farmacéutico adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

CASO CLÍNICO DE HEMOFILIA B

Presentación clínica del caso por la Dra. Benítez

Antecedentes; diagnóstico; complicaciones; tratamientos previos

Se trata de un paciente (actualmente de 32 años) con hemofilia B grave, sin historia familiar de hemofilia y con diagnóstico a los 6 meses de vida a causa de un hematoma tras vacunación. Desde el diagnóstico, el paciente presentó varias hemartrosis articulares, más frecuentes en el tobillo derecho. Inició profilaxis a los 8 años con factor IX recombinante (rFIX) 2 veces por semana. El paciente presenta un estilo de vida muy activo, con gran actividad física, por lo que, a pesar de la profilaxis, tiene una ABR de 1-2, todos traumáticos. Se decide cambio a rFIX de vida media extendida o *extended half life* (EHL) dentro de un ensayo clínico en este caso.

Planteamiento del cambio de factor IX al paciente

- 1. Protocolo del centro: Comité de Coagulopatías.** En nuestro centro, los cambios de tratamientos se consensúan en el Comité de Coagulopatías, que engloba al equipo de hematología, farmacia, enfermería, traumatología, rehabilitación y laboratorio de hemostasia.
- 2. Realización del cambio de factor IX (FIX).**
- 3. Procedimientos de enfermería en el cambio de FIX.** Educación sanitaria acerca del nuevo producto. Realización de las extracciones para puntos de farmacocinética.
- 4. Seguimiento.** Tras el cambio de tratamiento, se realiza una visita a los tres meses para una evaluación clínica y el control del inhibidor. En función de esta evaluación, se decide si es necesario un ajuste del tratamiento profiláctico.
- 5. Especificidades fisiopatológicas del paciente.** En este caso, se trata de un paciente con un estilo de vida muy activo. En la actualidad hace *powerlifting* (modalidad similar a la halterofilia), por lo que requiere niveles valle de FIX elevados para evitar eventos hemorrágicos. Como alternativas futuras, este paciente sería candidato a terapia génica.

Presentación terapéutica del caso por el Dr. Juárez

Comentario del tratamiento anterior (alternativas terapéuticas características farmacológicas diferenciales con la nueva molécula)

Como se ha indicado, anteriormente se trataba al paciente con un concentrado de FIX de vida media convencional recombinante o *standard half life* (SHL) con una vida media de unas 18-23 horas, lo que requería dos administraciones semanales (2500-3000 UI) y generaba unas concentraciones plasmáticas valle de alrededor del 1 %.

Los factores concentrados de FIX-SHL continúan siendo opciones de tratamiento sustitutivo en la hemofilia B, pero, en aquellos pacientes en los que las dosis habituales no consigan unos residuales terapéuticos adecuados o progrese la artropatía hemofílica, se hace necesario plantear cambios de tratamiento, como ha sido el caso de este paciente.

El cambio a un FIX-EHL permitirá, con mucha seguridad, espaciar las administraciones (semanales, quincenales e incluso más de 20 días, dependiendo de la molécula), con unos residuales adecuados.

Cabe destacar que, en el caso de utilizar el FIX-EHL, es muy necesario considerar la variabilidad interindividual y las necesidades de cada paciente según su estado articular y la actividad física, de forma que se requerirá un tratamiento mucho más personalizado que en el caso de los FIX-SHL.

Cambio. Características de la molécula, farmacocinética teórica. Procedimiento consensuado

Actualmente, se dispone de tres moléculas diferentes de rFIX modificadas en su estructura para aumentar la vida media de eliminación y considerarse EHL.

Por un lado, se encuentra **eftrenonacog α (rFIXFc)**, que se trata de un concentrado de FIX en el que la molécula se halla fusionada a un fragmento cristalizante de una inmunoglobulina, lo que le confiere una vida media de hasta 82,22 horas, según los datos de la ficha técnica. Por otro lado, se encuentra comercializado **albutrepenonacog α (rFIX-FP)**, que consiste en un concentrado de FIX en el que la molécula está fusionada a la proteína albúmina recombinante. Esta modificación molecular le confiere una vida media superior a las 90 horas (llega incluso a las 135 horas en su horquilla superior). Finalmente, se dispone de **nonacog β pegol (rFIX-GP)**, en el que la molécula de FIX se encuentra pegilada para aumentar su vida media (llega hasta las 115 horas).

Tabla 1

Principio activo	T _{1/2} (h)	Vd _{ee} (ml/kg)	Cl (ml/h/kg)
Factor IX (FIX) plasmático	26,7 \pm 3,8 (19,3-34,5)	–	3,6 \pm 0,9 (1,9-6,1)
FIX recombinante (rFIX)	23,9 \pm 4,5	225 \pm 59	8,0 \pm 0,6
Eftrenonacog α (rFIXFc)	82,22 (72,3-93,5)	316,8 (267,4-375,5)	3,39 (2,8-3,9)
Albutrepenonacog α (rFIX-FP)	95,3 (51,5-135,7)	–	1,04 (0,52-1,67)
Nonacog β pegol (rFIX-GP)	115	–	0,4

En nuestro caso, se realizó un cambio a **albutrepenonacog α (rFIX-FP)** con una vida media superior al resto de moléculas y se consiguió espaciar la administración hasta 21 días.

Los cambios de concentrados de factores de la coagulación, en general, en nuestro centro, se consensúan en el Comité Clínico de Coagulopatías Congénitas. De esta forma, se evalúan las condiciones fisiopatológicas del paciente, su adherencia al tratamiento anterior y la adherencia potencial al nuevo tratamiento, juntamente con los costes farmacoeconómicos que supone el cambio de molécula. Cabe destacar que, comparativamente, el coste anual de un tratamiento sustitutivo con un FIX-EHL puede ser más del 200 % del coste del tratamiento con un concentrado de FIX-SHL si no se realiza una optimización del tratamiento, ajustando la dosis en unidades y el intervalo de administración.

Monitorización farmacoterapéutica práctica del paciente

Para realizar el cambio adecuadamente y ajustar la dosis e intervalo, se realiza un estudio farmacocinético utilizando el *software* de cálculo farmacocinético poblacional WAPPS-Hemo. Este programa se encuentra disponible *online*, bajo suscripción, y permite la introducción de dos o tres concentraciones en tiempos diferentes y generar una curva farmacocinética individualizada para realizar un ajuste de dosificación.

En nuestro paciente, la curva farmacocinética obtenida por WAPPS-Hemo mostró una vida media de 170 horas, con un aclaramiento de 0,037 l/h.

Este comportamiento farmacocinético permitió espaciar las administraciones hasta 23 días con una dosis de 5500 UI, y recientemente ajustado a 21 días por la actividad deportiva.

PREGUNTAS

1

¿Qué herramientas de seguimiento y adherencia utilizan en su centro? ¿Se adaptan a pacientes con hemofilia B?

Dr. Juárez: Respecto a las herramientas utilizadas, básicamente son digitales en el 90 % de los pacientes.

Utilizamos, en una elevada proporción de ellos, la aplicación Haemoassist® para *smartphone*, que permite al paciente apuntar las dosis administradas en la pauta profiláctica y también las dosis extras puntuales sin son necesarias. Además, permite a los profesionales realizar el seguimiento a distancia *online* en una versión del programa para ordenadores de sobremesa. Esta aplicación se adapta sin problemas para pacientes tratados con terapia sustitutiva para hemofilia tanto A como B.

2

Farmacoeconómicamente, ¿qué supone el cambio?

Dr. Juárez: En este caso, y considerando que la innovación farmacológica siempre supone un incremento del coste, al conseguir espaciar la pauta hasta 21 días con casi el mismo número de unidades equivalentes (es decir, 5500 UI cada 21 días con el FIX-EHL frente a 5500 UI con el FIX-SHL), los costes calculados fueron equivalentes. Hay que tener en cuenta que el paciente mantiene unos residuales por encima del 6 % (frente al 1 % con SHL), además de bajar a 17 administraciones anuales, frente a las más de 100 administraciones que se realizaban con el FIX-SHL.

3

¿Puede explicarnos las ventajas clínicas del cambio a la nueva molécula?

Dra. Benítez: El cambio a rFIX-FP (Idelvion®)¹ nos ha permitido en este paciente tener unos niveles valle elevados, necesarios para que el paciente realice su actividad física habitual sin comprometer su salud articular por eventos hemorrágicos. Además, estos niveles valle se han conseguido sin necesidad de aumentar la frecuencia de administración. De hecho, la EHL del rFIX-FP nos ha permitido en este paciente pautas de dosificación en intervalos de 21 días asegurando la cobertura hemostática necesaria a la actividad física desarrollada.

4

¿Qué perspectivas terapéuticas de futuro hay en este paciente (por ejemplo, la terapia génica en la hemofilia B)?

Dra. Benítez: A pesar de la buena cobertura hemostática y de las pautas de dosificación con intervalos de administración muy aumentados, la profilaxis con concentrados de FIX supone niveles fluctuantes de FIX. Este paciente, dado su exigente nivel de actividad física, podría beneficiarse de terapia génica, que tiene como objetivo alcanzar niveles de FIX dentro del rango de normalidad o del paciente con hemofilia leve, sin fluctuaciones, por lo que supondría una cobertura estable y sin necesidad de administraciones endovenosas.

1. Ficha Técnica Idelvion®. Disponible en: <https://bit.ly/3x7cuvG>

Con el patrocinio de:

CSL Behring
Biotherapies for Life™