



Universidad Internacional de La Rioja
Facultad de Empresa y Comunicación

Máster Universitario en Farmacoeconomía

Dossier de valor y estrategia de acceso al
mercado para el medicamento Hemgenix®
(etranacogén dezaparvovec)

Trabajo fin de estudio presentado por:	Raquel San José Rodríguez
Tipo de trabajo:	Abierto
Individual/Grupal:	Individual
Director/a:	Eduardo Gutierrez Abejón
Fecha:	01/09/2023

Resumen

El desarrollo de las terapias avanzadas es uno de los principales hitos médicos y científicos alcanzados en los últimos años en el abordaje de enfermedades en las que existe una gran necesidad no cubierta. Son medicamentos que constituyen una nueva oportunidad y esperanza para muchos pacientes que, hasta ahora, no contaban con otros tratamientos.

No obstante, dado su alto impacto sanitario y elevado coste económico, es necesario asegurar un adecuado acceso al mercado de los mismos, garantizando la accesibilidad para todos los pacientes, así como la medición de resultados en salud y determinación de su valor terapéutico, que, en la mayoría de los casos, no está suficientemente demostrado en el momento de su aprobación, existiendo una elevada incertidumbre que tanto el laboratorio titular como el pagador y los pacientes deben manejar.

El presente Trabajo de Fin de Máster tiene como objetivo plantear el Dossier de valor y la posible estrategia de acceso al mercado para el medicamento Hemgenix®.

Con ello será posible establecer adecuadamente el valor terapéutico y el posicionamiento de este nuevo medicamento teniendo en cuenta los datos disponibles en el momento de su realización, así como establecer una estrategia de acceso aplicable y proporcionada a los beneficios establecidos para el producto, que permita manejar de forma equitativa y justa, la incertidumbre asociada a las condiciones de su autorización.

Palabras clave: Hemofilia B (HB), Hemgenix®, Impacto presupuestario, incertidumbre, enfermedad rara.

Abstract

The development of advanced therapies is one of the main medical and scientific milestones achieved in the recent years in addressing diseases in which there are great unmet needs. They are medicinal products that constitute a new opportunity and hope for a lot of patients that, up to this moment, had no other therapeutic alternatives.

However, their high sanitary impact and their high economic costs make necessary to ensure an adequate market access for them, guaranteeing accessibility for all patients, as well as an adequate monitoring and measurement of health results and the establishment of their therapeutic value. In most cases there is not enough evidence at the time of its approval, and so there is a high degree of uncertainty that all the involved agents: the authorization holder, the payer, and the patients, must manage.

The objective of this TFM is to present the “Value Dossier” and a feasible market access strategy for the drug Hemgenix®.

This will make possible to establish the therapeutic value and the position of this new drug, considering the data available at this moment, as well as will stand a feasible access strategy, proportional to the benefits established for the product that will allow the manage of the uncertainty associated with the conditions of its authorization in an equitable and fair way.

Keywords: Hemophilia B (HB), Hemgenix®, Budget impact, uncertainty, rare disease.

Índice de contenidos

1.	INTRODUCCIÓN	8
1.1.	ANTECEDENTES.....	8
1.2.	JUSTIFICACIÓN DEL TEMA PROPUESTO	9
1.3.	OBJETIVO.....	10
2.	PROPUESTA DE VALOR HEMGENIX®.....	11
2.1.	PARTE I: ASPECTOS CLÍNICOS	11
2.1.1.	PROBLEMA DE SALUD: HEMOFILIA B	11
2.1.2.	OPCIONES DE TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA.....	16
2.1.3.	NECESIDADES CLÍNICAS NO CUBIERTAS	18
2.1.4.	ETRANACOGÉN DEZAPARVOVEC.....	19
2.1.5.	EFICACIA Y SEGURIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS	22
2.1.6.	VENTAJAS TERAPÉUTICAS EN RELACIÓN CON LAS ALTERNATIVAS	26
2.1.7.	EVALUACIÓN POR OTROS ORGANISMOS.....	29
2.2.	PARTE II: ASPECTOS ECONÓMICOS	31
2.2.1.	COSTE DE LAS ALTERNATIVAS AL MEDICAMENTO DISPONIBLES EN EL MERCADO 31	
2.2.2.	PREVISIÓN DE VENTAS DEL MEDICAMENTO.....	35
2.2.3.	PRECIO Y CONDICIONES DE FINANCIACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS DE LA UNIÓN EUROPEA DONDE SE ENCUENTRA COMERCIALIZADO	41
3.	ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO	43
3.1.	METODOLOGÍA	43
3.2.	RESULTADOS	45
4.	PROPUESTA DE ACUERDO DE RIESGO COMPARTIDO.....	52
4.1.	PRECIO DEL MEDICAMENTO.....	52

4.2.	CONDICIONES DE PAGO.....	52
4.3.	RESULTADOS FARMACOLÓGICOS A OBTENER PARA COMPLETAR EL PAGO.....	53
4.4.	CONDICIONES DE ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO.....	53
4.5.	TECHO DE GASTO.....	54
4.6.	REVISIÓN DEL PRECIO.....	54
5.	CONCLUSION.....	55
	Referencias bibliográficas.....	56

Índice de figuras

Figura 1. <i>Diagrama de la cascada de coagulación</i>	11
Figura 2. <i>Patrón de la herencia genética de la hemofilia</i>	12
Figura 3. <i>Vector viral AAV5</i>	20
Figura 4. <i>Funcionamiento de la terapia génica en el tratamiento de hemofilia A o B</i>	20
Figura 5. <i>Actividad del FIX endógeno durante los 18 meses post tratamiento (análisis de la población total del ensayo HOPE B)</i>	24
Figura 6. <i>Representación del análisis de sensibilidad determinístico (Gráfico de tornado)</i>	51

Índice de tablas

Tabla 1. <i>Distribución por edad de la HB en España (2021)</i>	14
Tabla 2. <i>Relación entre la severidad de la enfermedad y actividad del FIX en sangre</i>	14
Tabla 3. <i>Resultados de la actividad media de FIX Estudio CT-AMT-061-01</i>	22
Tabla 4. <i>Precios (PVL+IVA) de los tratamientos de Factor IX disponibles en el mercado</i>	32
Tabla 5. <i>Cálculo de los costes anuales de los tratamientos de profilaxis actuales de la HB</i>	34
Tabla 6. <i>Coste total de tratamiento con FIX: profiláctico+sangrados espontáneos</i>	35
Tabla 7. <i>Cálculo de la población diana del medicamento de acuerdo a los datos del informe de la Federación Mundial de Hemofilia (2021).</i>	36
Tabla 8. <i>Escenario actual</i>	48
Tabla 9. <i>Impacto presupuestario de Hemgenix® a ocho años</i>	48
Tabla 10. <i>Impacto total anual del tratamiento para Hemofilia B</i>	49
Tabla 11. <i>Análisis de sensibilidad</i>	50

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES

El 20 de febrero de 2023, la Agencia Europea de Medicamentos (en adelante EMA) autorizó por procedimiento centralizado el medicamento Hemgenix®, del Titular de Autorización de Comercialización (en adelante TAC) CSL Behring GmbH. De acuerdo a la información del producto publicada en febrero de 2023 en la página web de la EMA (EMA 2023b), la indicación para la cual se ha aprobado es para el **tratamiento de adultos con hemofilia B grave y moderadamente grave**, un trastorno hemorrágico hereditario causado por la deficiencia del factor IX (una proteína necesaria para producir coágulos de sangre para detener las hemorragias). La indicación se restringe a adultos que no han desarrollado inhibidores (proteínas producidas por las defensas naturales del organismo) frente al factor IX.

Dado que la hemofilia B es una enfermedad “rara”, Hemgenix® fue designado además “medicamento huérfano” el 21 de marzo de 2018.

Hemgenix® es un medicamento de terapia avanzada denominado medicamento de “terapia génica”, es decir, un tipo de medicamento que actúa introduciendo genes en el organismo. En concreto, su principio activo, el etranacogén dezaparvovec, se basa en un virus que contiene copias del gen responsable de producir el factor IX. Cuando se administra al paciente, el virus lleva el gen del factor IX a las células hepáticas, lo que les permite producir el factor IX que falta y, por tanto, limitar los episodios hemorrágicos.

En la actualidad, y hasta que el medicamento sea accesible para todos los pacientes, los enfermos de hemofilia B grave necesitan un tratamiento de por vida con la terapia de sustitución del factor IX. Son varios los medicamentos aprobados con este principio activo (factor IX) y para la misma indicación que Hemgenix®.

De acuerdo a los datos de los Ensayos Clínicos presentados por el TAC para su autorización, Hemgenix®, administrado en una única perfusión, fue eficaz para prevenir las hemorragias durante un período de al menos 2 años, lo que permitió a los pacientes interrumpir el tratamiento de sustitución del factor IX, reduciendo con ello los efectos derivados del tratamiento crónico de la enfermedad.

No obstante, existe incertidumbre sobre la duración de este efecto, ya que el estudio principal que sirvió de base para su autorización evaluó la respuesta de un reducido número de pacientes, y durante un tiempo máximo de 2 años. Asimismo, el perfil de seguridad se consideró aceptable a pesar de que los datos de seguridad a largo plazo eran limitados.

Por todo ello, al medicamento Hemgenix® se le ha concedido una “*autorización condicional*”. Esto significa que la EMA ha emitido informe positivo, estableciendo que los beneficios de Hemgenix® son mayores que sus riesgos, si bien el TAC tendrá que aportar pruebas adicionales tras la autorización, que la EMA revisará hasta que los datos sean completos. Principalmente la compañía deberá aportar datos adicionales sobre seguridad y eficacia a largo plazo, incluida la duración de la respuesta, en pacientes con hemofilia B grave o moderadamente grave.

1.2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA PROPUESTO

Una vez autorizado el medicamento por procedimiento centralizado para la indicación expuesta, el TAC, debe iniciar los trámites para la **solicitud de financiación** en España.

La Ley 39/2015 de Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas establece los requisitos generales para la tramitación de la solicitud de fijación de precio, y dicha solicitud incluirá un dossier de valor del medicamento, que recogerá los siguientes aspectos:

- Resumen ejecutivo.
- Problema de salud: descripción de la patología, epidemiología, prevalencia e incidencia en España para la indicación solicitada, diagnóstico, carga socioeconómica, información sobre la calidad de vida.
- Opciones actuales de tratamiento: objetivos de tratamiento y estrategias, esquemas de tratamiento y tratamientos disponibles.
- Necesidades no cubiertas que ofrece el nuevo medicamento.
- Descripción y características del producto: estructura, mecanismo de acción, farmacología, indicaciones terapéuticas y posología.
- Eficacia y seguridad comparativa: descripción de los ensayos clínicos y otros estudios, variables y resultados, programas de acceso temprano y uso en situaciones especiales.
- Ventajas terapéuticas: en relación con las alternativas y evaluación de otros organismos.

Estos aspectos marcarán los diferentes apartados del presente trabajo, así como una propuesta de acceso al mercado, basada en los siguientes aspectos económicos relacionados con el medicamento, en la medida en que sea posible disponer de los datos correspondientes:

- El estudio de los costes de las alternativas disponibles en el mercado.
- La previsión de ventas del medicamento durante los primeros tres años de comercialización y su justificación.
- La situación de precio y condiciones de financiación del medicamento en los Estados miembros de la Unión Europea donde estuviera comercializado.
- Impacto presupuestario: poblaciones/subpoblaciones más susceptibles a beneficiarse del medicamento, escenarios con y sin producto, costes directos del tratamiento.
- Propuesta de acuerdo de riesgo compartido/ de acuerdo sobre condiciones especiales de financiación en el SNS.

1.3. OBJETIVO

El presente Trabajo de Fin de Máster (en adelante TFM), tiene por tanto como **objetivo** plantear el Dossier de valor y la posible estrategia de acceso al mercado para el medicamento Hemgenix®, teniendo en cuenta los datos disponibles en el momento de su realización, con la finalidad de establecer adecuadamente el valor terapéutico y el posicionamiento de este nuevo medicamento, así como una estrategia de acceso aplicable y proporcionada a los beneficios establecidos para el mismo, que permita manejar de forma equitativa y justa, la incertidumbre asociada a las condiciones de su autorización.

2. PROPUESTA DE VALOR HEMGENIX®.

2.1. PARTE I: ASPECTOS CLÍNICOS

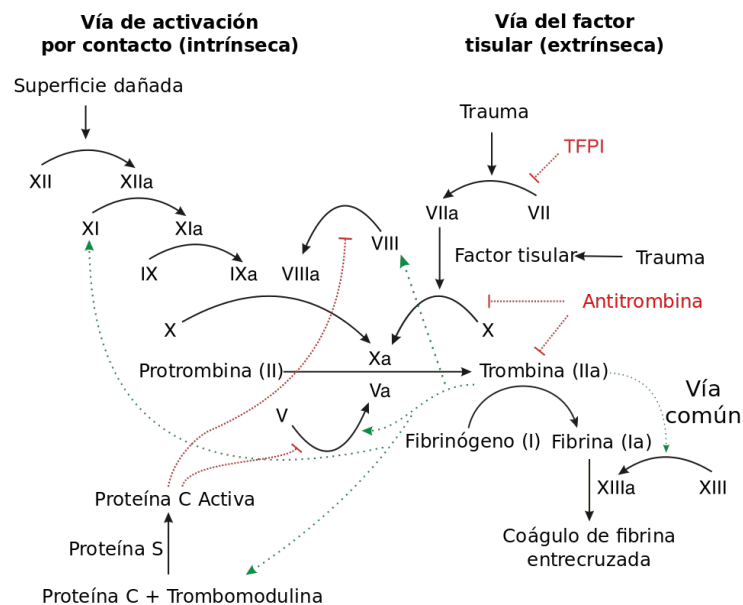
2.1.1. PROBLEMA DE SALUD: HEMOFILIA B

2.1.1.1. DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

La hemofilia, es una coagulopatía considerada poco frecuente, siendo su fenotipo característico la tendencia a las hemorragias, ya que los enfermos de hemofilia, no tienen suficiente factor de coagulación en su sangre.

El sistema de coagulación de la sangre, funciona gracias a 13 factores de coagulación, numerados del I al XIII, que funcionan conjuntamente generando la denominada “cascada de la coagulación” (Figura 1). Si uno de los factores no funciona adecuadamente, la cascada se interrumpirá, y el coágulo que impide el sangrado, se formará más lentamente, como consecuencia de lo cual las lesiones sangran durante más tiempo, pudiéndose producir con ello hemorragias internas y/o externas.

Figura 1. Diagrama de la cascada de coagulación



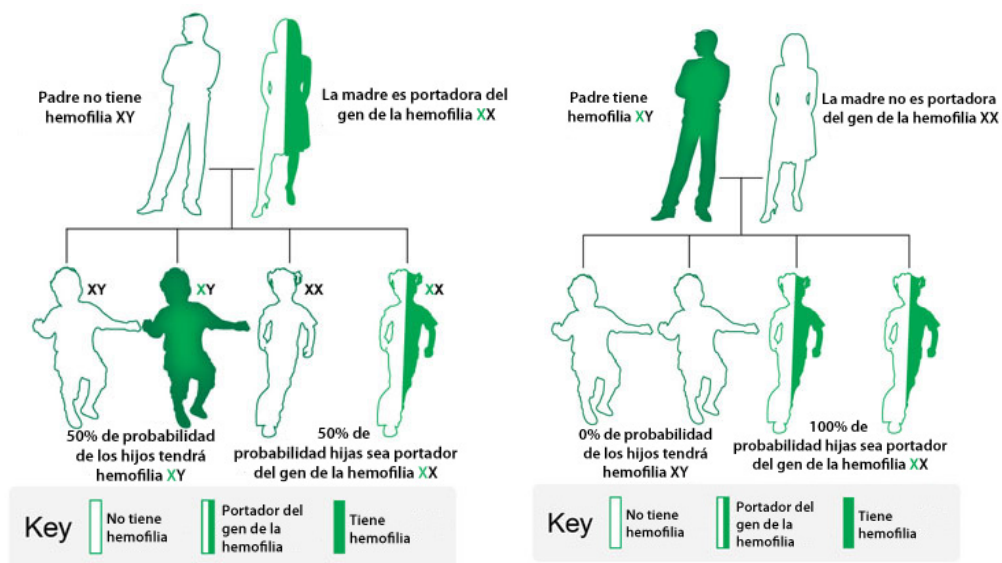
Fuente: Joe D, 2012

Se han descrito los déficits congénitos de varios de los factores de coagulación descritos en la cascada: factor II, factor V, factor VII, factor X, si bien se identifica como Hemofilia el déficit de factor VIII y factor IX.

La causa de la enfermedad es una alteración en los genes F8 o F9, que producen el factor VIII (FVIII) y el factor IX (FIX) de la coagulación respectivamente.

La transmisión de la hemofilia es de carácter recesivo y no dominante, ya que puede que exista un salto de generación, debido a que se den portadoras sanas o varones sanos, apareciendo la enfermedad en otra generación posterior. Esto se debe al carácter hereditario de la enfermedad, de carácter genético (Figura 2). Su herencia se asocia al cromosoma X; dado que en el hombre existe un solo cromosoma X (XY), si éste está dañado, la enfermedad se manifestará, ya que su otro cromosoma, el cromosoma Y, no tiene la capacidad de producir los factores de la coagulación. Dado que la mujer posee dos cromosomas X (XX), aunque uno de los dos tenga una anomalía, se producirá FVIII o FIX, gracias a la existencia de otro cromosoma X normal.

Figura 2. Patrón de la herencia genética de la hemofilia



Fuente: Centro Nacional de Defectos Congénitos y Discapacidades del Desarrollo de los CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2020

Por tanto, una mujer que herede un cromosoma X alterado de cualquiera de sus progenitores, será “portadora” del gen de la hemofilia, pero no manifestará, o manifestará en menor medida, los síntomas de la enfermedad; en promedio, las mujeres portadoras tendrán un 50% de la cantidad normal de factor de coagulación, si bien en algunos casos se observan niveles

mucho más bajos de estos. Sin embargo, un varón que herede un gen X con una anomalía para los genes 8 o 9, manifestará la enfermedad.

Existen también casos de presencia de hemofilia sin antecedentes familiares de la enfermedad, la denominada hemofilia “*esporádica*”, que se da en aproximadamente un 30% de los casos y está causada por una mutación en los genes del paciente.

Asimismo, existen casos en los cuales el paciente desarrolla hemofilia con el tiempo, en la variante denominada “*hemofilia adquirida*”. Normalmente este tipo de pacientes son personas de mediana edad o edad avanzada, así como mujeres jóvenes que han dado a luz recientemente o se encuentran en las últimas etapas del embarazo. Este tipo de hemofilia, se resuelve habitualmente con el tratamiento adecuado (*Hemofilia (s. f.)*).

La definición de hemofilia engloba dos variedades principales:

- La hemofilia A (HA): Es el tipo de hemofilia más conocida y común y afecta a 1 entre 10.000 casos en la población.
- La hemofilia B (HB), conocida también como enfermedad de Christmas, se caracteriza por mutaciones en el gen que codifica la síntesis del factor de coagulación humano IX (FIX). Se trata de la variedad de hemofilia menos frecuente.

2.1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEMOFILIA

La hemofilia es una enfermedad no contagiosa, con una prevalencia de 1 caso por 10.000 (*Hemofilia (s. f.)*), considerada por tanto una enfermedad poco frecuente de acuerdo a la definición establecida en el artículo 3 del Reglamento (CE) No 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos.

Según los datos de la Federación Mundial de Hemofilia (World Federation of Hemofilia, 2021), la población mundial de Hemofilia estimada en el año 2021 es de 233.577 casos. En lo relativo a la Hemofilia de tipo B (en adelante HB), la población mundial en ese año es de aproximadamente 37.998 casos, con una incidencia de 5/100.000 varones (1,5/100.000 casos graves) y una prevalencia de 3,2/100.000 varones (1,1/100.000 se consideran graves); este dato de incidencia es algo mayor al estimado por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (*Enfermedades (s.f.)*), que establece una incidencia en España algo menor, de 1/30.000 varones para la HB.

En España, según datos de la Federación Mundial de la Hemofilia, en el año 2021 el número total de pacientes con hemofilia estimados era de 4186, siendo el total de pacientes de HB de 282, si bien este número estimado, puede ser en realidad algo menor, dadas las características metodológicas de la encuesta. La distribución por sexos de la enfermedad HB en España es de un 79% de los pacientes varones y un 6% mujeres. La distribución de los pacientes por edades en España se refleja en la tabla 1.

Tabla 1. *Distribución por edad de la HB en España (2021)*

Rango de edad	0–4	5–13	14–18	19–44	45+	Edad desconocida
Porcentaje de pacientes	1%	6%	6%	34%	45%	7%

Fuente: World Federation of Hemophilia, 2021

2.1.1.3. SINTOMATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

El fenotipo característico de esta patología es la tendencia a las hemorragias, que se definen como una pérdida de sangre o sangrado, y pueden ser internas o externas. Las hemorragias internas, se producen dentro de las articulaciones y músculos, y ocurren con menor frecuencia que las externas, si bien no siempre son apreciables. Las hemorragias externas, se producen por un orificio natural del cuerpo o a través de una herida abierta.

Existe una buena correlación entre el fenotipo hemorrágico y la actividad del FIX en el plasma.

El rango normal de actividad del FIX es de 50 a 150UI/dl (es decir, 50% a 150% de factor endógeno). La gravedad o severidad de la enfermedad en un paciente, vendrá determinada por el nivel de factor en sangre, de acuerdo a la tabla 2.

Tabla 2. *Relación entre la severidad de la enfermedad y actividad del FIX en sangre*

Severidad de la enfermedad	Porcentaje de actividad normal de FIX en sangre	Número de Unidades internacionales (UI) por decilitro (dl) de sangre entera
Normalidad	50-150%	50-150UI
Hemofilia B leve	5%-40%	5-40UI
Hemofilia B moderada	1%-5%	1UI-5UI
Hemofilia B grave	<1%	<1UI

Fuente: *Hemofilia* (s.f.)

Los pacientes con HB grave y moderadamente grave, cuando no tienen el tratamiento adecuado sufren frecuentes y recurrentes hemorragias espontáneas o traumáticas, a nivel tisular y a nivel articular, que pueden provocar artropatías degenerativas graves, cuya patogénesis es multifactorial, con cambios que ocurren a nivel sinovial, a nivel del hueso, el cartílago y vasos sanguíneos. Estos sangrados recurrentes causan proliferación sinovial e inflamación (sinovitis hemofílica), y esta inflamación y la hemorragia recurrente en "articulaciones diana" provocan dolor, discapacidad y empeoramiento de la calidad de vida (EMA, 2022). Las hemorragias ocurren más frecuentemente en rodillas, codos y tobillos, siendo menos frecuentes los sangrados en las articulaciones de las manos (*Hemofilia (s. f.)*). Las complicaciones más graves son las hemorragias en el sistema nervioso central que pueden llevar a la muerte (Ljung, 2008).

El diagnóstico de la enfermedad, se realiza en el caso de la HB tomando una muestra de sangre y midiendo el grado de actividad del factor IX.

2.1.1.4. DESARROLLO DE INHIBIDORES

Existe una importante complicación de la hemofilia, común a la enfermedad HA y HB; se trata del desarrollo de inhibidores. Los inhibidores, son anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) que neutralizan los concentrados de factor de coagulación administrados, reduciendo con ello la eficacia del tratamiento. Se trata de una respuesta inmunológica contra este factor exógeno, que no aparece en todos los pacientes y es considerada la complicación más grave de la enfermedad, ya que impide de forma directa que el factor administrado pueda funcionar correctamente y con ello frenar la hemorragia. Es una complicación más frecuente en la hemofilia A que en la HB, siendo además el riesgo de desarrollo de estos inhibidores mucho mayor en hemofilia grave que en la hemofilia moderada o leve.

Parecen existir diferentes factores, tanto de carácter genético como no genético, que contribuyen a aumentar el riesgo de presentar inhibidores, siendo el periodo de mayor riesgo para el desarrollo de estos durante las primeras 50-70 infusiones de factor (Gomez *et al.*, 2014; Kempton & White, 2009).

En el caso de pacientes con HB, el riesgo de desarrollo de inhibidores es alrededor de 1-5% y casi siempre se observa únicamente en pacientes con HB severa causada por mutaciones nulas, que se definen como mutaciones que causan una ausencia total de producción de factor

(Carcao & Goudemand, 2018). Además, parece claro que hasta el 50% de los pacientes con HB e inhibidores frente al factor IX, presentan riesgo de experimentar anafilaxis, razón por la cual resulta de gran importancia recibir el tratamiento en un centro especializado, especialmente en las primeras infusiones del paciente (20 primeros tratamientos al menos).

Como consecuencia de la aparición de estos inhibidores, cuya presencia deberá confirmarse mediante pruebas de laboratorio, el control de las hemorragias será mucho más difícil, no respondiendo el paciente al tratamiento administrado. Por ello, la recomendación es realizar cada cierto tiempo a los pacientes una determinación de inhibidores, mediante la prueba de “tiempo de tromboplastina parcial activada” (TTPA), tras la cual se confirmará la presencia de un inhibidor y se cuantificará su título en el laboratorio, a través de la prueba de Bethesda con la modificación de Nijmegen (Kempton & White, 2009).

2.1.2. OPCIONES DE TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA

2.1.2.1. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

En la actualidad, no existe ningún tratamiento curativo de la enfermedad. El objetivo de los tratamientos existentes, consiste en detener y controlar el sangrado cuando este se manifiesta (tratamiento a demanda) o prevenir su aparición a largo plazo (profilaxis), y para ello se administra al paciente el factor deficitario, en el caso de la HB el FIX, bien sea obtenido de plasma humano o por tecnología recombinante.

La profilaxis de la enfermedad, tiene como objetivo terapéutico alcanzar un nivel plasmático de FIX protector frente a los episodios hemorrágicos, con un mínimo de 1UI/dl. Se trata de una práctica recomendada en la prevención del desarrollo de artropatías, así como en la reducción de hemorragias, descrita en las guías de práctica clínica en el tratamiento de la enfermedad (Álvarez Román, 2022).

2.1.2.2. MEDICAMENTOS APROBADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HB

En la actualidad existen varios tratamientos autorizados en España para la indicación descrita, enfermedad HB. De acuerdo a su proceso de producción, podemos distinguir los siguientes grupos de factor IX (Álvarez Román, 2022):

- Los concentrados de FIX plasmático humano (pFIX), producidos a partir del plasma humano de donantes ((Factor IX Grifols®, Novix Grifols®, Immunine®, Octanine®, y Betafact®).

- Los FIX recombinantes (rFIX), producidos mediante recombinación genética y cultivo celular, y dentro de los cuales encontramos dos grupos dependiendo de su vida media:
 - o Los rFIX de vida media estándar: nonacog alfa (BeneFix®) y nonacog gamma (Rixubis®) y
 - o Los rFIX de vida media prolongada: eftrenonacog alfa (Alprolix®), albutrepenonacog alfa (Idelvion®) y nonacog beta pegol (Refixia®).

Existen también en el mercado varios productos con FIX concentrado formando parte del complejo de protrombina humana, que además del FIX también incluyen los factores II, VII y X. De acuerdo a las guías clínicas de manejo de la hemofilia, es preferible el uso de concentrados de factor de coagulación puros para el tratamiento de la HB, dado que se asocian a un menor riesgo de trombosis y coagulación intravascular diseminada (Srivastava *et al.*, 2020). Los complejos de protrombina no son por tanto una opción terapéutica común en España para el tratamiento de la HB, quedando el uso de estos productos (Beriplex®, Octaplex® y Prothomplex®) limitado a situaciones en las que no se disponga de productos de FIX “puros” (Ministerio de Sanidad, 2017).

2.1.2.3. MANEJO DE LA ENFERMEDAD

Los concentrados de FIX puros autorizados en España están disponibles en viales identificados con la potencia del producto, entre 250-1.500 UI por vial. En ausencia de inhibidor, cada UI de FIX administrado por vía intravenosa elevará el nivel de FIX en plasma en aproximadamente 1 UI/dl. Para calcular la dosis, se multiplica el peso del paciente en kg por el nivel de FIX deseado en UI/dl (por ejemplo, 60 kg de peso x 40 [UI/dl de nivel deseado] = 2.400 UI de FIX) (Srivastava *et al.*, 2020). Dado que las posologías recomendadas pueden variar dependiendo del producto y escenario clínico del paciente, deben consultarse las respectivas fichas técnicas autorizadas para el cálculo de las diferentes dosis.

Tanto los pFIX como los rFIX de vida media estándar, tienen una vida media de eliminación de entre 15-30 horas, por lo que es necesaria su administración cada 3 o 4 días. Los rFIX de vida media extendida, sin embargo, presentan una vida media de eliminación de hasta 70-150 horas, lo que permite prolongar los intervalos de administración a 1 o incluso 2 semanas (Srivastava *et al.*, 2020).

Por las especiales circunstancias de esta enfermedad, que puede requerir tratamiento de urgencia y en todo caso, requiere un tratamiento prolongado y administrado con una elevada frecuencia, existe en este caso la posibilidad de *autotratamiento*, regulado por la Resolución de 28 de abril de 1982, de la Subsecretaría para la Sanidad, por la que se autoriza el autotratamiento en los enfermos hemofílicos (1982). El *autotratamiento*, según se define en esta norma, consiste en que el propio afectado de hemofilia o un familiar administre por vía intravenosa el factor de coagulación deficiente en el propio domicilio y bajo un protocolo higiénico y de pasos de actuación, previas indicaciones de los profesionales sanitarios, lo que proporciona a los pacientes una mayor autonomía frente a los centros sanitarios y una menor dependencia y limitación ante su enfermedad. Se establece además que la edad recomendada para iniciarse en esta práctica es los ocho años.

2.1.3. NECESIDADES CLÍNICAS NO CUBIERTAS

En el momento actual, la terapia sustitutiva con FIX ha supuesto una gran mejora en la calidad de vida de los pacientes con HB. No obstante, encontramos varios aspectos que podemos considerar necesidades clínicas no cubiertas:

- El desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al FIX administrado de forma exógena, ocurre según los datos registrados, en un 3-13% de los pacientes con HB. En estos pacientes, por lo tanto, el tratamiento con FIX no es efectivo. Se han desarrollado mecanismos para obviar la aparición de estos inhibidores, como el uso de agentes bypass o agentes puente que permitan la formación del coágulo de forma distinta a como lo hace el factor rechazado, en diferentes niveles de la cascada de coagulación. No obstante, en estos pacientes se dificulta el tratamiento, observándose un aumento de episodios hemorrágicos, empeoramiento de su calidad de vida y una mayor morbilidad.
- A pesar de los importantes avances en el desarrollo de HB, los tratamientos disponibles requieren una administración parenteral, añadiendo a la propia carga de la enfermedad el uso de un tratamiento a largo plazo con una vía de administración parenteral, con los costes socioeconómicos que ello conlleva. Se trata además de tratamientos no exentos de dificultad en su manejo, con la aparición de picos y valles.
- En el momento actual, el manejo de la enfermedad se realiza con tratamientos crónicos que deben ser administrados a los pacientes, en el mejor de los casos, cada

dos semanas, siendo lo habitual, como se ha indicado en el apartado correspondiente al arsenal terapéutico disponible, que la vida media de los productos disponibles sea de unos 3-4 días. A estos tratamientos, administrados de forma crónica y como profilaxis de la enfermedad, deben añadirse aquellas dosis de urgencia a administrar ante sangrados espontáneos.

2.1.4. ETRANACOGÉN DEZAPARVOVEC

Etranacogén dezaparvovec es un medicamento de terapia génica. Obtuvo la designación “PRIME” (del inglés “PRiority MEDicines”) el 21 de abril de 2017 para la indicación “tratamiento de la HB grave”, así como autorización condicional de su comercialización por parte de la Comisión Europea el 20 de febrero de 2023. Su designación como medicamento huérfano fue evaluada por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la EMA en marzo de 2018 y reevaluada positivamente tras la obtención de la autorización de comercialización en febrero de 2023 (EMA, 2023a).

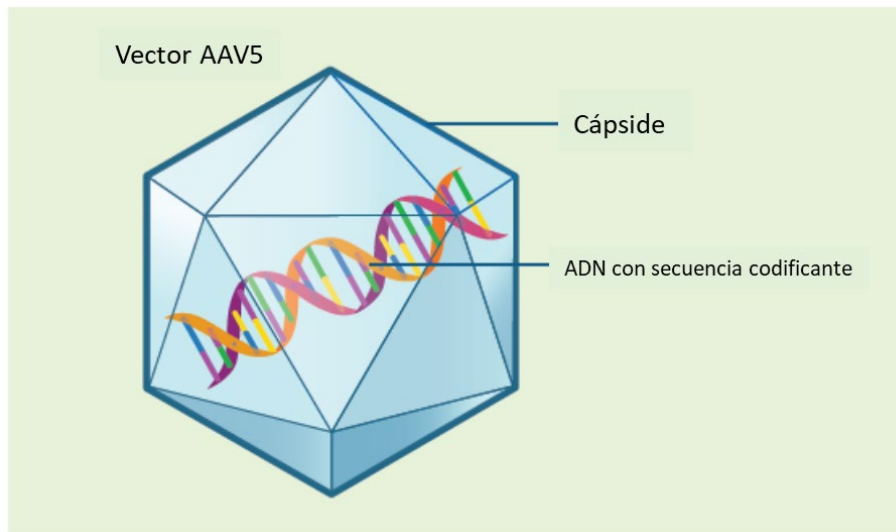
2.1.4.1. FARMACOLOGÍA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Etranacogén dezaparvovec es un medicamento de terapia génica, diseñado con la finalidad de introducir una copia de la secuencia de ADN codificante del FIX humano en los hepatocitos, con el fin de abordar la causa principal de la HB.

El medicamento consta de una secuencia de ADN codificante optimizada por codones de la variante con ganancia de función de Padua del factor IX humano (hFIXco-Padua), bajo el control de un promotor específico del hígado (LP1), y encapsulada en un vector vírico adenoasociado recombinante no replicativo de serotipo 5 (AAV5) (Figura 3). El principio activo, se produce en células de insectos mediante la tecnología de ADN recombinante, en concreto en una línea celular (Sf9) de *Spodoptera frugiperda* (EMA, 2022).

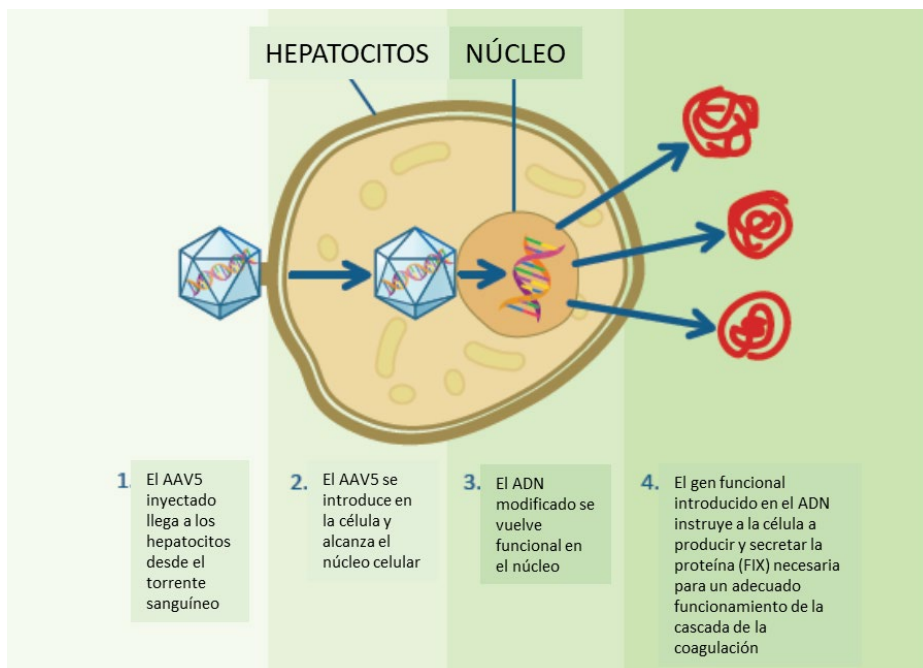
Tras la perfusión del medicamento, el etranacogén dezaparvovec se dirige preferentemente a las células hepáticas, donde el ADN del vector reside casi exclusivamente en forma episomal. Después de la transducción, etranacogén dezaparvovec dirige la expresión específica del hígado a largo plazo de la proteína del factor IX-Padua, y como resultado mejora parcial o completamente la deficiencia de actividad procoagulante del factor IX circulante en pacientes con HB (EMA, 2023b) (Figura 4).

Figura 3. Vector viral AAV5



Fuente: Page, 2023

Figura 4. Funcionamiento de la terapia génica en el tratamiento de hemofilia A o B



Fuente: Page, 2023

2.1.4.2. INDICACIONES TERAPÉUTICAS APROBADAS Y POSOLOGÍA

Su indicación autorizada es el tratamiento de la HB grave y moderadamente grave (deficiencia congénita del FIX) en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del FIX (EMA,2022,2023b).

En la presentación autorizada (concentrado para solución para perfusión, estéril), cada ml del medicamento contiene 1×10^{13} copias del genoma (cg), y el número total de viales de cada envase corresponde a la dosis necesaria para cada paciente, en función de su peso corporal.

La dosis recomendada para el medicamento es de 2×10^{13} copias de genoma por kilogramo de peso corporal (gc/kg), equivalente a 2 ml/kg de peso corporal, administrados mediante una única perfusión intravenosa, tras su dilución con una solución de agua para inyección de 9mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio. El medicamento puede ser administrado una única vez, y siempre que el paciente haya demostrado ausencia de inhibidores del factor IX. En aquellos casos en que el paciente sea positivo en inhibidores del factor IX humano, deberá realizarse una nueva prueba en el plazo de aproximadamente dos semanas, y en caso de dar positiva de nuevo, no deberá administrarse el medicamento. Además, de forma previa a la administración, deberán realizarse al paciente pruebas basales de la salud hepática, así como una evaluación del nivel de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes; esto es así porque la preexistencia de este tipo de anticuerpos por encima de un nivel de 1:678, puede impedir la expresión del transgén en los niveles terapéuticos deseados, reduciendo con ello la eficacia del tratamiento.

En lo relativo a los pacientes pertenecientes a poblaciones especiales, no se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, edad avanzada (en pacientes de 65 años o más), insuficiencia hepática, ni en pacientes con VIH (los datos son limitados en pacientes con infección VIH controlada). Tampoco se ha establecido la seguridad, ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal e insuficiencia hepática grave. Etranacogén dezaparvovec está también contraindicado en pacientes con infecciones hepáticas agudas o crónicas no controladas, así como en pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis, y no se recomienda su uso en pacientes con otros trastornos hepáticos significativos.

2.1.5. EFICACIA Y SEGURIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS

2.1.5.1. EFICACIA DEL MEDICAMENTO

La recomendación de autorización emitida por el CHMP de la EMA a instancias del Comité de Terapias Avanzadas (CAT), está basada en los resultados de dos estudios prospectivos, abiertos, de dosis única y de un solo brazo. Se trata de un estudio fase IIb (CT-AMT-061-01) y un estudio fase III (HOPE-HB, CT-AMT-061-02). Ambos estudios compartieron criterios de inclusión y exclusión, y en ellos se reclutaron un total de 57 pacientes varones adultos con HB moderadamente grave o grave.

Estudio CT-AMT-061-01:

En términos generales, en el primero de los estudios, los tres pacientes mantuvieron efectos positivos del tratamiento hasta tres años después de la infusión, periodo de seguimiento del que se dispone en el momento actual (EMA,2022).

La variable principal de eficacia de este estudio fue la actividad media de FIX en la semana 6 post-infusión, obteniéndose los resultados mostrados en la tabla 3 (Von Drygalski *et al.*, 2019); las variables secundarias fueron esta actividad en la semana 52, actividad media de FIX post-infusión, tasa anualizada de sangrados (TAS) y uso de FIX de reemplazo.

Tabla 3. Resultados de la actividad media de FIX Estudio CT-AMT-061-01

	Semana 6	Semana 52	Mes 18	Mes 24	Mes 30	Mes 36*
Media ± DE	30,6% ± 6,97%	40,8% ± 9,45%	47,0 ± 12,66%	44,2 ± 7,66%	50,0 ± 11,40%	36,9%

* Valor determinado a partir de las muestras disponibles de dos pacientes

Fuente: Von Drygalski *et al.*, 2019

La TAS promedio para el periodo de tres años para los tres pacientes fue de 0,22%, siendo de 0,11 en el mismo periodo para episodios hemorrágicos espontáneos y traumáticos. Durante el periodo comprendido entre el mes 30 y el 36 de seguimiento, no se detectó ningún episodio de sangrado.

Asimismo, todos los pacientes interrumpieron la profilaxis con FIX de rutina entre 1 y 4 días después de la administración del medicamento, y ninguno de los tres pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes frente a AAV5 en los tres años que duró el seguimiento.

Estudio CT-AMT-061-02 (HOPE B)

En el segundo estudio, 52 pacientes mantuvieron efectos positivos del tratamiento hasta dos años después de la infusión (Pipe *et al.*, 2023)

En este caso la variable principal de eficacia del estudio fue la reducción en la TAS en el período de 52 semanas entre los meses post-perfusión 7 y 18. En primer lugar, se planteó una hipótesis de no inferioridad y si se demostraba, posteriormente, la superioridad frente al tratamiento con FIX profiláctico (comparación pre-post-perfusión).

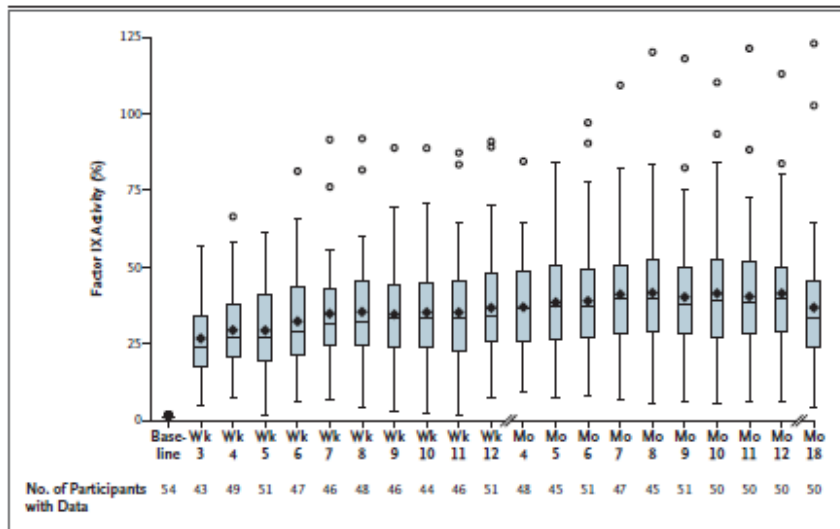
Las principales variables secundarias de eficacia evaluadas en el estudio fueron las siguientes: nivel de actividad del FIX, consumo medio de FIX (terapia de reemplazo), pacientes que permanecen libres de profilaxis continua con FIX, pacientes con actividad de FIX < 12 % del valor normal, tasa de episodios de sangrado espontáneo y articular, y en articulaciones diana y pacientes sin episodios hemorrágicos y calidad de vida y actividad física. Para la evaluación de la calidad de vida se utilizó el cuestionario EQ-5D-5L.

La muestra calculada de participantes necesarios para calcular la no inferioridad fue de 54 participantes, siendo este el número de pacientes que recibieron la dosis del producto. De estos pacientes, 53 completaron el seguimiento de dos años (uno de ellos falleció a los 15 meses post-perfusión, si bien el evento no se consideró relacionado con el tratamiento), y uno de los pacientes recibió sólo una dosis parcial del fármaco (10%), debido a una reacción durante la perfusión.

Los datos de eficacia mostraron que el tratamiento redujo significativamente la frecuencia de sangrado, reduciéndose la TAS de 4,19 pretratamiento (IC del 95 %: 3,22 - 5,45) a 1,51 (IC del 95 %: 0,81-2,82) entre los meses 7 a 18 post-perfusión, con un riesgo relativo de 0,36 (95% Wald CI, 0,20 a 0,64; $p < 0,001$), demostrando no inferioridad y superioridad de etranacogén dezaparvovec comparado con la profilaxis con factor IX. Se lograron además niveles clínicamente relevantes de actividad del factor IX (figura 5) y se minimizó la necesidad de factor IX profiláctico (terapia de reemplazo), interrumpiendo el 96 % de los sujetos tratados con Hemgenix el uso de profilaxis de rutina.

Cabe destacar, en lo relativo a la presencia de anticuerpos neutralizantes frente a AAV5 en los pacientes incluidos en el estudio, que estos estaban presentes en 21 de los 54 pacientes al inicio del estudio. De ellos, 20 presentaban títulos menores a los 3000, y uno de ellos por encima de esta cifra, un título elevado de anticuerpos.

Figura 5. Actividad del FIX endógeno durante los 18 meses post tratamiento (análisis de la población total del ensayo HOPE B)



Fuente: Pipe *et al*, 2023

La medida de la actividad del factor IX endógeno en este grupo de pacientes mostró que los 20 sujetos con niveles bajos de título de anticuerpos no revelaron ninguna correlación clínicamente significativa entre el nivel de anticuerpos preexistente y su actividad de FIX endógena en los 18 meses tras la administración. No obstante, el paciente que presentaba un título de anticuerpos por encima de los 3000, no respondió al tratamiento con etranacogén dezaparvovec, no existiendo en este caso expresión ni actividad del FIX.

Por último, ninguno de los pacientes evidenció inhibidores neutralizantes del FIX como consecuencia de la administración del medicamento durante los 2 años de seguimiento.

En lo relativo a la validez de estos ensayos cabe destacar que, si bien se trata de estudios clínicos abiertos, de un solo brazo, no controlados y no aleatorizados, lo que podría influir en la validez interna y externa de los ensayos, las características de los pacientes, de la propia enfermedad y la prevalencia de la misma, dificultarían en gran medida llevar a cabo estudios clínicos ciegos, controlados y aleatorizados.

Por otro lado, aunque no hubo grupo control en paralelo al grupo ensayado, sí se realizó una fase inicial observacional, previa a la administración del medicamento, con una duración de seis meses, con la finalidad de recoger datos basales de los pacientes en ambos ensayos, lo que permite realizar una comparación entre el antes y después de la administración del producto.

2.1.5.2. SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO

Para caracterizar el perfil de seguridad de etranacogén dezaparvovec, se evaluaron los datos obtenidos en los dos ensayos clínicos previamente citados (Von Drygalski *et al.*, 2019, Pipe *et al.*, 2023), incluyéndose por tanto 57 pacientes en el estudio.

La mayoría de los eventos fueron considerados leves, si bien destaca la hepatotoxicidad, un efecto secundario común debido a la reacción inmunitaria inducida por estas terapias génicas basadas en AAV y que se caracteriza por un aumento en los niveles de enzimas hepáticas (transaminasas ALT y AST), lo que puede requerir tratamiento con corticosteroides.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia fueron así los dolores de cabeza (muy fuertes; 31,6% de los pacientes), elevaciones de la ALT (muy frecuentes; 22,8% de los pacientes), elevaciones de la AST (muy frecuentes, 17,5% de los pacientes) y síndrome pseudogripal (muy frecuente, 14% de los pacientes).

Los pacientes también deben ser controlados por reacciones relacionadas con la perfusión, de carácter leve a moderado y que se presentaron en un 12,3% de los pacientes.

En lo relativo a la inmunogenicidad, no se observó el desarrollo de inhibidores del factor IX en los estudios desarrollados, siendo la respuesta inmunitaria humoral sostenida con respecto a la producción de anticuerpos frente a la cápside del vector AAV5.

Las principales incertidumbres en los efectos a largo plazo del medicamento son por tanto los aspectos relativos a la hepatotoxicidad del medicamento, así como la posibilidad de integración genómica, que podría contribuir a una mutagénesis insercional, generando así riesgo de desarrollo de neoplasia maligna a largo plazo como resultado de la integración del vector (EMA,2023b), si bien en los estudios clínicos realizados no se identificaron neoplasias malignas en relación con el tratamiento.

2.1.5.3. POBLACIONES ESPECIALES

En el momento actual son limitados los datos relativos a poblaciones especiales; en concreto, se dispone de datos limitados en pacientes de edad avanzada, de 65 años o más; asimismo, son también limitados los datos disponibles en pacientes con VIH, disponiéndose únicamente de datos muy limitados en pacientes con VIH controlada; tampoco se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática o pacientes con inhibidores de FIX.

En lo relativo a la población pediátrica, no se dispone de datos, dado que no se ha estudiado por el momento la seguridad ni la eficacia de etranacogén dezaparovec en niños de 0 a 18 años de edad.

2.1.6. VENTAJAS TERAPÉUTICAS EN RELACIÓN CON LAS ALTERNATIVAS

A la vista de los resultados clínicos obtenidos de los dos ensayos clínicos descritos, resulta clara la eficacia del tratamiento en lo relativo a las variables clínicas estudiadas y al menos durante el tiempo que se ha llevado el seguimiento de los pacientes.

La evaluación de la eficacia se basa principalmente en el estudio HOPE-B, en el cual se consiguió demostrar la no inferioridad frente al uso de FIX en profilaxis y la superioridad de etranacogén dezaparovec. Se observó, como se ha descrito previamente, una importante reducción de la TAS para los episodios hemorrágicos tratados con FIX, lo que constituye una mejora clínica de relevancia, puesto que los sangrados espontáneos en las articulaciones son muy frecuentes en la HB, y empeoran la artropatía a pesar de la profilaxis con FIX.

Además, se observaron aumentos clínicamente relevantes en la actividad de FIX, que alcanzaron sus valores más altos (41%) a los 12 meses, y si bien posteriormente disminuyeron ligeramente, se mantuvieron estables hasta el fin del periodo de observación de los pacientes.

Cabe destacar el hecho de que de los 54 pacientes incluidos en el ensayo HOPE-B, 52 no necesitaron profilaxis con FIX durante los 24 meses que se mantuvo su seguimiento. De igual modo, los 3 pacientes incluidos en el ensayo previo IIb, demostraron un aumento clínicamente relevante en su actividad de FIX y de igual modo discontinuaron la profilaxis de reemplazo con FIX durante los tres años que en este caso duró su seguimiento.

Por tanto, en general, en los pacientes de estos estudios disminuyó en gran medida la carga del tratamiento (el consumo de FIX en términos generales, y el número de perfusiones) y la TAS, pudiéndose concluir que los pacientes pasaron a presentar una HB de carácter leve.

Si bien existe incertidumbre en relación a la efectividad del medicamento a largo plazo, así como el desarrollo de posibles reacciones adversas a largo plazo, es importante desatacar las ventajas terapéuticas descritas, frente a las limitaciones de los tratamientos existentes frente a la HB:

- El manejo actual de la enfermedad no es curativo, ya que no va dirigido a la causa de la enfermedad, sino a la consecuencia de esta. Etranacogén dezaparvovec por el contrario, es un medicamento dirigido exclusivamente a la causa origen de la patología, como se ha indicado previamente.
- El manejo actual de la enfermedad, con profilaxis de FIX administrado en regulares inyecciones del factor, es una carga adicional para los pacientes, que aumenta además en ellos el riesgo de infecciones concomitantes y trombosis relacionadas con la administración y el posicionamiento del catéter.
- Este tipo de administración, lleva además a la aparición de picos y valles en los niveles de factor IX en plasma, lo que conduce a la aparición de hemorragias espontáneas. Como consecuencia de ello, la adherencia al tratamiento profiláctico se reduce, así como se asocia a este factor un aumento en la aparición de los sangrados espontáneos, especialmente a nivel de articulaciones, aumentando por tanto la morbilidad y empeorando con ello la calidad de vida de los pacientes.
- Existe el riesgo descrito de desarrollar inhibidores del FIX administrado.

Por todo ello, se considera que la carga de esta enfermedad es muy elevada, tanto para los propios pacientes como para sus familias y la sociedad en general, y tanto en términos económicos como en términos socio-sanitarios, ya que el empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes afecta tanto a las actividades diarias cotidianas, las relacionadas con el trabajo, la salud mental de los pacientes, etc. (EMA,2022).

En conclusión, podemos destacar que etranacogen dezaparvovec, ha demostrado superioridad frente al tratamiento profiláctico con FIX así como una disminución de TAS relevante, y ha permitido que el 96% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos discontinuasen con este tratamiento. Al administrarse una única vez en la vida, etranacogén dezaparvovec contrarresta la carga asociada a la administración crónica por vía parenteral del FIX, evitando con ello el riesgo de aparición de infecciones o episodios trombóticos, así como las consecuencias de la falta de adherencia habituales en los tratamientos crónicos. Además,

los estudios descritos han demostrado que no se desarrollan en estos pacientes anticuerpos neutralizantes del factor AAV5 durante el tiempo de seguimiento.

Las ventajas comparativas son por tanto de gran relevancia, poniendo en valor este nuevo producto, y si bien existe incertidumbre en relación a la duración de su eficacia y a la aparición de efectos no deseables a largo plazo, debida a la no disponibilidad de datos de seguimiento de los pacientes a un plazo mayor del de los ensayos desarrollados, estos aspectos pueden manejarse con una adecuada estrategia de acceso. Dicha estrategia deberá centrarse en un seguimiento exhaustivo de los pacientes tratados desde el punto de vista clínico y de farmacovigilancia, como así se ha establecido en la autorización de comercialización otorgada, de carácter condicional en relación a estos aspectos, así como al compromiso de seguimiento de los pacientes durante 15 años de tratamiento.

Cabe destacar, que, como información adicional a la evaluación de la eficacia y seguridad basada en los ensayos clínicos, se ha llevado a cabo por parte de la compañía Titular de la Autorización de Comercialización (CSL Behring) un trabajo de análisis y predictibilidad, basada en métodos estadísticos, de la duración de la actividad del factor IX post-administración de etranacogén dezaparvovec en HB, publicado en octubre de 2022 (Shah *et al.*, 2023). De acuerdo a dicho trabajo, los modelos bayesiano y lineal mixto, establecen que, sobre la base de la información de los ensayos clínicos de fase IIb y fase III descritos con anterioridad, no más de un 10,91% (6/55 pacientes observados), tendrá niveles de actividad de FIX menores al 2% hasta 25,5 años post administración de etranacogén dezaparvovec. La predicción de futuros pacientes basada en el modelo bayesiano, estima además que más del 80% de la población tratada, estará libre de tratamiento de reemplazo con FIX hasta 25,5 años tras el tratamiento con el medicamento. Asimismo, ambos modelos establecen que los niveles de actividad de FIX no estarían influidos de forma significativa por la presencia de anticuerpos anti AAV5 pre-tratamiento en los pacientes.

Estos son resultados obtenidos mediante métodos estadísticos, y por tanto las predicciones sobre la duración de la actividad del FIX pueden variar en los resultados in vivo, si bien aportan información adicional para manejar la incertidumbre asociada a la existencia de resultados reales a largo plazo.

2.1.7. EVALUACIÓN POR OTROS ORGANISMOS

En la fecha de elaboración de este Trabajo de Fin de Máster (julio de 2023), el medicamento etranacogén dezaparvovec no ha sido evaluado por ningún organismo internacional de acuerdo a la documentación revisada, no habiéndose encontrado informes de evaluación de tecnologías sanitarias para este medicamento en la indicación considerada.

El NICE está llevando a cabo su análisis, que se prevé finalizará en septiembre de 2023 (*Project Documents | Etranacogene Dezaparvovec for Treating Moderately Severe or Severe Haemophilia B [ID3812]*).

Otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como el KCE (Agencia Belga de evaluación de tecnologías sanitarias), la HAS (Haute Autorité de Santé de Francia), o la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias (CADTH), no han llevado a cabo su evaluación por el momento.

Resultados del Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

El Institute for Clinical and Economic Review (ICER) de EEUU, si bien no es formalmente una agencia de evaluación de tecnología sanitaria, es la entidad que evalúa la eficacia comparativa en EEUU, y aunque sus informes no son vinculantes, son utilizados por los distintos pagadores en las negociaciones de precio de los medicamentos.

En este caso, el ICER ha realizado una evaluación de etranacogén dezaparvovec, otorgándole una clasificación B+ en lo relativo a su eficacia clínica, que se define como “mayor” o “mejor” (moderada probabilidad de obtener un beneficio neto para la salud pequeño o sustancial, con alta probabilidad de obtener, al menos, un pequeño beneficio neto para la salud) (ICER,2022).

Asimismo, ha realizado el estudio coste-efectividad del medicamento en comparación con las alternativas terapéuticas disponibles, resultando etranacogén dezaparvovec dominante al evaluar sus ratios coste-efectividad incrementales, en comparación con FIX de reemplazo y para los resultados coste por QALY ganado (año de vida ajustado por calidad de vida), coste por evLY ganado (año de vida ganado con igual valor) y coste por sangrado evitado. Todo ello, para los costes de los citados tratamientos en EEUU, y siendo el precio notificado de etranacogén dezaparvovec en el citado país de 3.500.000\$.

En el análisis de sensibilidad llevado a cabo en dicho estudio, etranacogén dezaparvovec mostró costes incrementales sustancialmente menores para todos los casos estudiados, y mayores valores incrementales de los años de vida ajustados por calidad (QALYs). Además, en todas las situaciones establecidas para el análisis de sensibilidad probabilístico, etranacogén dezaparvovec mostró ser coste-efectivo para todos los umbrales de voluntad a pagar establecidos en el modelo (a excepción del caso en que se establece un horizonte temporal de 5 años y un coste máximo de 150.000\$ por QALY).

2.2. PARTE II: ASPECTOS ECONÓMICOS

2.2.1. COSTE DE LAS ALTERNATIVAS AL MEDICAMENTO DISPONIBLES EN EL MERCADO

Como se indica en el apartado 2.1.2.2., son varias las alternativas terapéuticas aprobadas y financiadas en España en la actualidad y que se utilizan en el tratamiento de los pacientes con HB.

En primer lugar y siendo los inicialmente autorizados, se dispone de los medicamentos cuyo principio activo es FIX de origen plasmático humano. Por otro lado, y de más reciente incorporación al arsenal terapéutico, encontramos los medicamentos con FIX recombinante, existiendo dos grandes grupos dentro de estos medicamentos, aquellos que tienen una vida media estándar, y los últimos en llegar al mercado, de vida media prolongada.

Los precios establecidos para todos ellos, en sus diferentes presentaciones, son los mostrados en la Tabla 4, de acuerdo a la información disponible en el Catálogo de medicamentos BOT Plus (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2022).

Se trata de los precios oficiales, PVL+IVA, y se han seleccionado para la realización del estudio de impacto presupuestario por varias razones:

- La fuente de los mismos es oficial, y son los únicos precios accesibles para todos los medicamentos comparadores a tener en cuenta, ya que no se ha encontrado la información correspondiente a los precios notificados de todos los medicamentos, y los PVL no son accesibles.
- Si bien la SEFH en su Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos (Ortega et al., 2016), recomienda el uso de los PVL para los estudios económicos en el ámbito hospitalario, en este caso no se trata exactamente de este ámbito. Son todos ellos tratamientos habitualmente administrados en hospital, pero son también productos que se auto administran por parte de los pacientes, razón por la cual se ha aceptado el tomar como referencia el precio oficial publicado en el Catálogo de medicamentos BOT, es decir, el PVP+IVA de los medicamentos.
- El precio estimado para el medicamento Hemgenix® en el estudio de impacto presupuestario, es también el PVL+IVA, de forma que la comparativa resulta proporcionada y adecuada.

Tabla 4. Precios (PVL+IVA) de los tratamientos de Factor IX disponibles en el mercado

Medicamento	Presentación	PVP (IVA) (€)
<u>Concentrados de FIX plasmático humano (pFIX)</u>		
Factor IX Grifols®	Factor IX Grifols 1000UI	458,11
	Factor IX Grifols 500UI	250,33
Inmunine®	Inmunine 1200UI	806,95
	Inmunine 600UI	427,35
Octanine®	Octanine 1000UI	458,11
<u>FIX recombinantes (rFIX)</u>		
<i>Vida media estándar:</i>		
BeneFix®	BeneFIX 250 UI	162,83
	BeneFIX 500 UI	283,12
	BeneFIX 1000 UI	513,29
	BeneFIX 2000 UI	978,85
	BeneFIX 3000 UI	1439,19
Rixubis®	Rixubis 250 UI	162,83
	Rixubis 500 UI	283,12
	Rixubis 1000 UI	513,29
	Rixubis 2000 UI	978,85
	Rixubis 3000 UI	1439,19
<i>Vida media prolongada:</i>		
Alprolix®	Alprolix 250 UI	375,35
	Alprolix 500 UI	702,95
	Alprolix 1000 UI	1347,75
	Alprolix 2000 UI	2637,35
	Alprolix 3000 UI	3926,95
Idelvion®	Idelvion 250 UI	656,15
	Idelvion 500 UI	1254,15
	Idelvion 1000 UI	2450,15
	Idelvion 2000 UI	4842,15
	Idelvion 3500 UI:	8430,15
Refixia®	Refixia 500 UI	1380,83
	Refixia 1000 UI	2703,51
	Refixia 2000 UI	5348,89

Fuente: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2022

La edición tomada como referencia del Catálogo de medicamentos BOT plus (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2022), se realiza a partir de los datos oficiales de los

medicamentos de uso humano incluidos en el Nomenclátor Oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud correspondiente a la facturación del mes de febrero de 2022, y no incluye información en relación a las condiciones de financiación y facturación de estos medicamentos, al ser ésta una información muy sensible y cambiante.

Se ha revisado también para la realización de este trabajo, la relación de medicamentos afectados por las deducciones en la facturación sobre el PVP del 15%, 7,5% y del 4% para medicamentos huérfanos, establecidas en los artículos 8,9 y 10 del Real Decreto Ley 8/2012, modificado por el Real Decreto Ley 9/2011. Dicha relación se mantiene actualizada con periodicidad mensual, por lo que se ha revisado el listado de medicamentos afectados correspondiente a julio de 2023 (Ministerio de Sanidad, 2023), con la finalidad de conocer si los medicamentos incluidos en la tabla 4 están afectados por dicha normativa. Ninguno de los medicamentos utilizados en este trabajo está afectado por las citadas deducciones, por lo que se ha utilizado el PVP (IVA) establecido en el Catálogo de medicamentos BOT plus (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2022).

Con la finalidad de conocer el impacto presupuestario correspondiente a los costes de tratamiento anual por paciente para estos medicamentos, en la tabla 5 se muestran los cálculos realizados con los diferentes productos autorizados, de acuerdo a las posologías y frecuencias recogidas en sus fichas técnicas, obtenidas del Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS, CIMA (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2009, 2012, 2014, 2016, 2020, 2022a, 2022b, 2023)

Se ha tenido en cuenta para el cálculo las características de un paciente medio de la enfermedad, un varón de 85 kg de peso.

Asimismo, para el ajuste de las dosis se ha tomado como referencia un régimen de profilaxis con dosis intermedias (recomendadas entre 20 y 40 UI/kg), en este caso una dosis de 35 UI/kg, que supone la administración de dosis del medicamento de aproximadamente 3000 UI, para los factores de coagulación concentrados de origen plasmático y recombinantes de vida media estándar. Para los recombinantes de vida media prolongada, se ha tomado como referencia la dosis recomendada, con la cual se alcanzan niveles de UI en sangre similares a las anteriores, por lo que los costes resultarían equiparables.

Dependiendo de cada uno de los grupos de medicamentos, se ha establecido una frecuencia anual de consumo, teniendo en cuenta las recomendaciones de las Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia (Álvarez Román, 2022) y de las correspondientes fichas técnicas en lo relativo a su posología recomendada.

Con todo ello, se ha obtenido la tabla 5, que muestra la situación actual correspondiente al impacto presupuestario del tratamiento de profilaxis con FIX de la HB.

Tabla 5. *Cálculo de los costes anuales de los tratamientos de profilaxis actuales de la HB*

	Factor IX Grifols®	Inmunine®	Octanine®	Benefix®	Rixubis®	Alprolix®	Idelvion®	Refixia®
PROFILAXIS								
Dosis recomendada	3000UI/3-4 DÍAS	3000UI/3-4 DÍAS	3000UI/3-4 DÍAS	3000UI/3-4 DÍAS	3000UI/3-4 DÍAS	100UI/KG 10 DÍAS	35-50UI/KG/SEM.	40UI/KG/SEM
Coste /dosis	1374,33	2126,75	1374,33	1439,19	1439,19	13.503,95	7292,3	9433,23
Frecuencia anual	104,3	104,3	104,3	104,3	104,3	36,5	52,14	52,14
Coste anual (€)	143.343	221.820	143.343	150.108	150.108	492.894	380.221	491.849

Fuente: Elaboración propia

Para conocer el coste real del tratamiento farmacológico de estos pacientes, será necesario conocer el coste adicional de los sangrados espontáneos, que este dependerá en gran medida de las características de cada paciente, el tiempo de tratamiento profiláctico que este haya completado y su estado general de salud. No obstante, podemos asumir para este cálculo la información de características clínicas basales en relación a la HB de los pacientes incluidos en el ensayo HOPE-B (Von Drygalski *et al.*, 2019), de acuerdo a la cual puede establecerse una media de 4 tratamientos de FIX a demanda causados por estos sangrados espontáneos. Este dato coincide además con la media de los ensayos clínicos pivotaes de varios de los medicamentos analizados y a los cuales se hace referencia en sus fichas técnicas, por lo que es el dato que se tomará como referencia.

El impacto presupuestario de estos medicamentos debe establecerse por tanto teniendo en cuenta este dato; el coste anual de los tratamientos deberá incrementarse por tanto añadiendo al coste de la profilaxis el coste de este tratamiento a demanda, de acuerdo a la Tabla 6. Para el cálculo se ha establecido un nivel de factor IX requerido medio, un grado medio de hemorragia, que conlleva, de acuerdo a la Ficha Técnica la administración del medicamento durante 3-4 días o más hasta el cese del dolor y la incapacidad, en el caso de los factores de coagulación concentrados de origen plasmático y recombinantes de vida media

estándar. Para los recombinantes de vida media prolongada, se ha tomado como referencia la dosis recomendada por la correspondiente Ficha Técnica, con la cual se alcanzan niveles de UI en sangre similares a las anteriores.

Tabla 6. Coste total de tratamiento con FIX: profiláctico+sangrados espontáneos

	Factor IX Grifols®	Inmunine®	Octanine®	Benefix®	Rixubis®	Alprolix®	Idelvion®	Refixia®
SANGRADOS ESPONTÁNEOS								
Frecuencia media anual	4	4	4	4	4	4	4	4
Dosis recomendada	4500UI	4500UI	4500UI	4500UI	4500UI	4500UI	4500UI	4500UI
Coste	2083	3227,8	2083	2236	2236	5977	10880,3	12078,7
Número de tratamientos	3	3	3	3	3	1,5	1	1
Coste sangrados/año (€)	6249	9683,4	6249	6708	6708	8965,5	10880,3	12078,7
Coste anual Profilaxis (€)	143.343	221.820	143.343	150.108	150.108	492.894	380.221	491.849
COSTE TOTAL ANUAL (€) /PACIENTE	149.592	231.503	149.592	156.816	156.816	501.860	391.101	503.927

Fuente: Elaboración propia

Se puede afirmar por tanto que el coste anual del tratamiento profiláctico actual de la HB para un paciente medio, se encontrará entre los 150.000€ y los 500.000€ anuales dependiendo del tratamiento de elección.

2.2.2. PREVISIÓN DE VENTAS DEL MEDICAMENTO

2.2.2.1. CÁLCULO DE LA POBLACIÓN DIANA

Para calcular la previsión de ventas del medicamento, es esencial calcular o estimar la población diana del medicamento, teniendo en cuenta los datos epidemiológicos descritos en el apartado 2.1.1.2. del trabajo.

Estos cálculos se representan en la tabla 7, a partir de los datos recogidos de forma directa en la encuesta de 2021 de la Federación Mundial de Hemofilia (World Federation of Hemophilia, 2021). Se trata de los datos de prevalencia más actualizados disponibles (2021) y son muy similares a los que podrían obtenerse teniendo en cuenta la prevalencia estimada para la enfermedad de la hemofilia y publicada por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (*Enfermedades (s.f.)*), que establece que existe una prevalencia en España de

3000 personas afectadas por hemofilia de cualquier tipo y nivel de gravedad. Se han comparado también con los datos de prevalencia establecidos en el IPT del medicamento Rixubis® (Ministerio de Sanidad, 2017), siendo también muy cercanos, aunque algo menores, lo que puede venir motivado porque la información del citado IPT se basa en un estudio realizado en España en el año 2009.

Teniendo en cuenta esta información, se ha partido de la población de pacientes que, de acuerdo a la citada encuesta, son enfermos de HB en España en el año 2021. Dentro de este grupo, se han tenido únicamente en cuenta los varones en la edad establecida en la indicación aprobada para el medicamento (18-65 años), y de ellos, se ha calculado aquellos pacientes que tendrían la variedad grave y moderada, por ser esta la población objeto de estudio. Finalmente se ha eliminado el porcentaje de pacientes que se estima podrían haber desarrollado inhibidores de factor IX y por tanto no cumplirían los criterios de indicación del medicamento.

Tabla 7. *Cálculo de la población diana del medicamento de acuerdo a los datos del informe de la Federación Mundial de Hemofilia (2021).*

Ámbito	España
Población de pacientes de hemofilia B en España 2021	282
Población de varones pacientes de hemofilia B (79%)	223
Población de pacientes en edad de recibir el tratamiento (79%)	176
Población de pacientes con hemofilia moderada-grave (64-70%)	113-123
<i>Población de pacientes que desarrollan inhibidores (1-5%)</i>	1-6
POBLACION DIANA	107-122

Fuente: Elaboración propia

Para realizar los cálculos relativos al análisis de impacto presupuestario del medicamento, se ha tomado la media del intervalo de población diana establecido, estimando una población diana, es decir, varones con HB moderada o grave en edad de recibir el medicamento (18-65 años), que no hayan desarrollado inhibidores, de 115 pacientes en España en el momento actual, tomando por tanto este dato como la prevalencia actual de la enfermedad.

Cabe destacar que, en el análisis de sensibilidad del impacto presupuestario, este será uno de los factores a tener en cuenta, llevándose a cabo los cálculos con un 20% más o menos de pacientes.

Es importante destacar que, siendo esta la población diana para los cálculos económicos, atendiendo a lo dispuesto en la Ficha Técnica del medicamento, deberá tenerse en cuenta a la hora de administrar el medicamento la salud hepática de los pacientes, así como evaluar el nivel de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes, ya que un nivel de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 por encima de 1:678, puede impedir la expresión del transgén en los niveles terapéuticos deseados y por ello, reducir la eficacia del tratamiento. Otras patologías concomitantes a la HB deben tenerse en cuenta a la hora de decidir si un paciente es candidato para administrarle el tratamiento.

2.2.2.2. FACTORES A TENER EN CUENTA EN LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO:

A la hora de establecer la previsión de ventas del medicamento, deben valorarse además todos los factores que pueden afectar a dicha previsión.

- Factores que favorecen el tratamiento con Hemgenix®:

Como factor que puede favorecer las ventas del producto, es esencial tener en cuenta la expectativa que existe respecto al mismo. Se trata de un medicamento largamente esperado por los pacientes de HB grave y por los facultativos que tratan de forma habitual esta patología, por tratarse de un medicamento cuya diana es el origen mismo de la patología y no sus síntomas, y dado que, como hemos visto en los apartados anteriores, supondrá una importante mejora en su calidad de vida, reduciendo el número de sangrados espontáneos así como, por las características de administración del producto, eliminando la necesidad de realizar administraciones parenterales continuas, en el mejor de los casos cada diez días, para mantener un adecuado nivel de FIX en el organismo.

El hecho de que se trate de un medicamento administrado en una única dosis, con una expresión duradera en base a los datos iniciales, que evite los picos y valles de los tratamientos habituales, es sin duda una mejora de gran impacto en la calidad de vida de los pacientes con HB.

- Factores que no favorecen el tratamiento con hemgenix®:

Si el producto se incluyese en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y fuese financiado, a la hora de decidir optar por el tratamiento o no, los pacientes y sus médicos deben hacer frente a la incertidumbre asociada al propio medicamento, al desconocimiento de sus efectos a largo plazo, tanto la valoración de los beneficios clínicos como la consideración de los potenciales efectos secundarios, previamente indicados.

Como factores que puedan limitar el mercado del medicamento, podemos tener en cuenta además que es de esperar que haya pacientes jóvenes que esperen una “nueva generación” de fármacos, porque consideren que el beneficio clínico previsto para el medicamento no sea suficiente o no quieran asumir el riesgo de la administración del medicamento, que en este caso es irreversible; asimismo, deberá tenerse en cuenta que las personas de edad más avanzada, más habituadas al tratamiento profiláctico o de reemplazo, satisfechas con los niveles de FIX y tasas de sangrado alcanzados con el mismo y que no presenten de forma habitual episodios de sangrado espontáneos o los controlen de forma satisfactoria, pueden ser reticentes a la administración del medicamento, bien por los posibles efectos adversos del mismo, bien porque no consideren que se encuentran en un adecuado estado de salud general para asumir el tratamiento, o simplemente, porque no encuentren la suficiente motivación para someterse a esta terapia.

Por último, deberán considerarse los efectos psicológicos del medicamento, y el impacto que este supone en la vida de pacientes que, desde su nacimiento, han estado administrándose FIX de forma continuada.

2.2.2.3. FACTORES RELACIONADOS CON EL MERCADO Y LA DISPONIBILIDAD A PAGAR

Para cualquier medicamento convencional que supusiese una alternativa terapéutica a los ya existentes con una leve mejora en la terapéutica, resultaría interesante conocer la cota de mercado de cada uno, con la finalidad de saber la población objetivo a la cual el medicamento iría dirigido. En este caso, se trata de un dato de interés, sin embargo, nos encontramos en un escenario con una gran incertidumbre, ya que, a todos los aspectos, pros y contras, expuestos anteriormente, debe sumarse que es el primer medicamento de terapia génica aprobado para la enfermedad de HB, y tiene un valor de innovación muy elevado.

Por todo ello, y dentro de la estrategia de acceso al mercado a plantear, podemos establecer que el primer año de ventas del producto, este no alcanzará más de un 10% de los potenciales pacientes, si bien esta cuota se incrementará en los siguientes años, asumiendo para el cálculo del impacto presupuestario que, si la eficacia del medicamento queda demostrada, alcanzaría a la larga una cuota de casi el 100% de los pacientes afectados, dadas las características del producto.

Aunque lo habitual en los medicamentos es que las cuotas de mercado más elevadas se alcancen a los 18-24 meses de la comercialización, en un máximo del 40%, se trata en este caso de un medicamento muy especial, por ser la única terapia génica dirigida a la causa de la enfermedad, lo que supondrá seguramente una entrada en el mercado algo más lenta, como así está siendo en la mayoría de los medicamentos de terapia avanzada, como consecuencia de la incertidumbre asociada a los resultados y ampliamente descrita, para, si se mantienen los datos de seguridad y eficacia establecidos en los ensayos clínicos, alcanzar una cuota de mercado mucho más elevada, si bien el número de pacientes anuales será siempre limitado, dadas las características de la patología, que hacen que la prevalencia, es decir, el número de pacientes totales, en el momento de alcanzar esta cuota tan elevada, se haya reducido en gran medida.

Es importante en este caso tener en cuenta también el umbral de voluntad a pagar del SNS; dado el precio barajado para el medicamento, que se presenta ampliamente en los siguientes apartados, se trata de un caso muy particular, puesto que superará en gran medida la disponibilidad a pagar del SNS, no siendo posible en este caso su financiación en los términos habituales para los medicamentos autorizados.

No obstante, y tomando el ejemplo de otros medicamentos de terapia avanzada ya financiados por el SNS, tales como Zolgensma® o Luxturna®, será necesario establecer un acuerdo económico convenientemente negociado con la compañía comercializadora, que, como aspecto esencial, deberá disponer de un techo de gasto, entendido en este caso como un número máximo de pacientes, que en este caso se establecerá de forma anual. Así pues, se deberá establecer un número máximo de pacientes dentro del SNS que podrán tratarse con cargo a fondos públicos por año, siendo el resto de pacientes anuales, tratados con cargo a la compañía farmacéutica.

Para el supuesto planteado en el presente trabajo, hemos establecido como techo de gasto 30 pacientes anuales, teniendo en cuenta los antecedentes previos y el número total de pacientes afectados por la enfermedad (115), y entendiendo que este número no se superará en gran medida de acuerdo a las previsiones establecidas en base a la incidencia y prevalencia de la enfermedad, las capacidades del producto de llegar a los pacientes, la reducción anual del número de pacientes afectados, etc., si bien este aspecto será clave en las negociaciones entre el pagador (SNS) y la compañía farmacéutica Titular de Autorización de Comercialización del medicamento.

En todo caso, y para ver la variación que este factor puede suponer de cara al cálculo, es otro de los aspectos que se tendrá en cuenta en el análisis de sensibilidad del impacto presupuestario.

2.2.2.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

Como se ha adelantado en los apartados previos, a la hora de realizar los cálculos, y como ventaja a largo plazo para la capacidad de ahorro del SNS, debe considerarse que, si los resultados a largo plazo (en este momento la evidencia no supera los tres años de tratamiento (Von Drygalski *et al.*, 2019)), son acordes con las expectativas de la compañía y los estudios realizados con modelización (Shah *et al.*, 2023), la administración de etranacogén dezaparvovec reduciría con cada paciente la prevalencia total de la enfermedad, es decir, el número de pacientes afectados y por tanto la población diana del medicamento, dado que se trata de un producto que se administra una sola vez y que, de acuerdo a los reclamos realizados, tiene efectos a largo plazo (aún indeterminados).

Si asumimos que su efecto durará al menos 10 años, debemos tener en cuenta a la hora de realizar los cálculos económicos que los pacientes tratados cada año, se eliminarán del total de pacientes a tratar, y dada la baja incidencia de la enfermedad, en un plazo más o menos reducido, será posible reducir la prevalencia actual de la enfermedad a niveles residuales, correspondientes únicamente a aquellos pacientes que no cumplen con las condiciones clínicas para poder ser tratados con el medicamento, que no desean ser tratados por alguno de los motivos previamente expuestos, o a los nuevos pacientes, es decir, aquellos varones enfermos de HB grave que alcanzan los 18 años y por tanto, van entrando en la edad de indicación del medicamento cada año.

En este sentido, los datos de la Federación Mundial de la Hemofilia (World Federation of Hemophilia, 2021) establecen que la incidencia de casos graves de HB es de 1,5 pacientes por cada 100.000 varones nacidos.

Tomando como dato de referencia el número de nacidos en 2021 (aunque los pacientes que se incorporarán al tratamiento en 2023 serán los nacidos en 2005, ya que el tratamiento es para pacientes mayores de 18 años, y por tanto la estimación real deberá ajustarse), que es de 174.148 varones, podemos concluir que debemos añadir como pacientes nuevos entre 2 y 3 anuales, que serán los que se mantengan como población diana del medicamento una vez se hayan tratado todos los pacientes que constituyen la “prevalencia” de la enfermedad.

2.2.3. PRECIO Y CONDICIONES DE FINANCIACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS DE LA UNIÓN EUROPEA DONDE SE ENCUENTRA COMERCIALIZADO

En el momento actual, no se ha establecido precio para el medicamento en Europa. El medicamento sí ha sido aprobado y su precio fijado en EEUU, a un valor de 3,5 millones de \$, por encima del valor recomendado por el ICER de 2,9 millones de \$.

Es importante destacar que la política de precios en EEUU es muy diferente a dicha política en Europa, pues en este país existen importantes incentivos para las compañías farmacéuticas que producen medicamentos de terapia avanzada para enfermedades raras, y no se pone tope de precio a los medicamentos. Esto supone que los precios de los medicamentos en EEUU son entre dos y seis veces mayores en este país que en otros países del mundo, ya que también lo es el precio de las alternativas terapéuticas a los nuevos fármacos. Así se desprende de la información publicada por El Global (Global, E. 2009); de acuerdo a un estudio elaborado por la consultora americana *Decision Resources*, en base a los datos arrojados por el Listado Internacional de Precios Farmacéuticos de 2009, que desvelaban que en Europa los 170 medicamentos de marca más vendidos presentan un precio medio inferior de un 40 por ciento con respecto al mercado norteamericano.

Son ejemplos actuales de esta diferencia significativa de precios algunas de las alternativas terapéuticas a Hemgenix® de las cuales se habla en el presente trabajo; Biogen, compañía farmacéutica que comercializó el medicamento Alprolix® en EEUU, fijó un precio de salida para el mismo en dicho mercado de 2,85\$por UI (2.35€ en el año de lanzamiento, 2014), siendo el

Dossier de valor y estrategia de acceso al mercado para el medicamento Hemgenix® (etranacogén dezaparvovec)

precio en España de 1.31€/UI; para el caso de Benefix, comercializado por Pfizer, el precio en EEUU fue de 1,19\$ (aprox.1€) por UI, siendo el precio en España de 0.48€/UI.

Por tanto, y aunque aún no se ha hecho público el precio al cual se comercializará Hemgenix® cuando sea puesto en el mercado de otros países de Europa, es de esperar que sea considerablemente más bajo que el precio en EEUU, se estima que entre un 30-60% menor.

En declaraciones escritas al medio Navlin Diary (*CSL Behring Begins to Navigate EU Pricing Environment for Hemgenix*. (s. f.)), la compañía ha asegurado (06/03/2023) que el precio en los distintos países de Europa será fijado teniendo en cuenta “*el elevado valor añadido clínico y económico que el medicamento aporta tanto a los pacientes elegibles como a los sistemas de salud y la sociedad en general*”. Desde la compañía explican también que “*En Europa, el acceso del medicamento y las vías de fijación de precio diferirán entre los países, y el precio de Hemgenix® será negociado y acordado en colaboración con los gobiernos y pagadores de cada país, a nivel nacional*”, así como que los tiempos a establecer para el lanzamiento del producto al mercado, dependerán directamente de las negociaciones relacionadas con el acceso y el proceso de reembolso del medicamento en cada país.

Para el cálculo del impacto presupuestario, por tanto, se ha tomado como precio de venta (PVP + IVA) 2.100.000€, es decir, un 40% más bajo que en EEUU. No obstante, este será otro de los aspectos a tener en cuenta en el análisis de sensibilidad del impacto presupuestario, de forma que se calculará dicho impacto siendo en precio un 15% mayor o menor de este precio estimado.

3. ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

A continuación, se describe el análisis del impacto presupuestario de Hemgenix®, basado en los datos económicos previamente expuestos.

3.1. METODOLOGÍA

PERSPECTIVA DEL ANÁLISIS: Dado que se trata de un análisis de impacto presupuestario desde la perspectiva del pagador, del proveedor de asistencia sanitaria, se han considerado únicamente los costes directos sanitarios correspondientes a los tratamientos, es decir, al precio de los medicamentos. No se ha considerado el coste de la hospitalización o intervenciones sanitarias correspondientes a los tratamientos porque se asume equivalente para todos ellos, ya que se trata de alternativas similares en lo relativo a su aplicación.

TIPOS DE COSTES INCLUIDOS: Por los mismos motivos, no se han incluido en el trabajo costes no sanitarios indirectos (pérdida de productividad del paciente, familiares o cuidadores), otros costes no sanitarios (necesidad de contratar una persona, adaptación de la vivienda, necesidad de vehículo, etc.) ni costes intangibles. No obstante, es importante destacar que en este caso el impacto en los costes no sanitarios será muy relevante para la elección del tratamiento, como se ha destacado en los apartados previos, y la mejora en la calidad de vida de los pacientes supondrá la principal razón para la elección del tratamiento.

Como se ha indicado en apartados anteriores, a los costes relativos a los tratamientos de profilaxis se ha sumado el coste relativo a los sangrados espontáneos, teniendo en cuenta la media reportada en el ensayo HOPE-B (Von Drygalski *et al.*, 2019).

TASA DE DESCUENTO: Si bien es habitual en las evaluaciones económicas del medio sanitario considerar las tasas de descuento tanto para costes como para resultados en salud, y de acuerdo con las recomendaciones establecidas (Ortega *et al.*, 2016) debe aplicarse una tasa del 3% a ambos parámetros, con un rango del 0% y del 5% para el análisis de sensibilidad, en este caso se trata de un análisis de impacto presupuestario, un tipo de estudio económico en el cual se recomienda, con el objeto de simplificar el mismo, la *“realización del mismo sin tasa de descuento, para posteriormente analizar el efecto de aplicar la tasa de descuento en el análisis de sensibilidad si esta va a ser relevante”*; en este caso, no se considera relevante dicha tasa de descuento, puesto que será contrarrestada por el aumento de la inflación; no

obstante, se ha tenido en cuenta para la realización del análisis de sensibilidad esta tasa de descuento, por si pudiese ser un factor de influencia en los resultados futuros del impacto.

TECHO DE GASTO: Asumimos para el cálculo de este impacto presupuestario la fijación de un techo de gasto como condición para que el medicamento sea financiado, entendido como un número máximo de pacientes a tratar con cargo al SNS anual; dado que se trata de una enfermedad con una cantidad casi fija de pacientes (aumentada sólo por la incidencia anual que, como hemos expuesto, será de 2-3 pacientes anuales), este medicamento es idóneo para este tipo de solución económica, existiendo precedentes en el SNS de acuerdos de financiación que también establecen techos de gasto por número de pacientes, como es el caso de otros medicamentos de terapia avanzada como Luxturna® o Zolgensma®.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD: para el análisis de sensibilidad se han tomado como fuentes de variabilidad los siguientes factores:

- **Precio del medicamento:** como se ha indicado previamente, la asunción hecha en relación al posible precio del producto supone una fuente de variabilidad importante, por lo que se ha realizado el análisis del impacto considerando una variación del precio de un 15% al alza (2.425.000€) y un 15% a la baja (1.785.000€).
- **Número de pacientes:** si bien la cantidad de pacientes suele mantenerse estable, se ha tenido en cuenta este factor en el análisis de sensibilidad, variando el número de pacientes en un 20% al alza y a la baja (138-92) para realizar los cálculos. Este factor debe interpretarse teniendo en cuenta la existencia de un techo de gasto, que hace que, en los límites superiores, no sea tan esencial el número de pacientes a la hora de establecer el impacto final, ya que a partir del paciente 30, el gasto del tratamiento no sería asumido por el SNS sino por la empresa comercializadora.
- **Techo de gasto:** hemos asumido en la situación base que se establecerá un techo de gasto correspondiente a 30 pacientes anuales, teniendo en cuenta las previsiones de la propia compañía comercializadora en lo relativo a los pacientes tratables y los aspectos relacionados con las expectativas de los pacientes, las dificultades de la entrada en el mercado de este tipo de terapia y la epidemiología de la enfermedad. No obstante, este número podrá ser muy variable en función de cómo se lleven a cabo las negociaciones con la compañía farmacéutica titular de autorización de comercialización del medicamento, y tendrá un gran impacto en el gasto total. Es por

ello que hemos incluido este factor en el análisis de sensibilidad variándolo al alza, hasta un total de 35 pacientes (situación más desfavorable para el pagador, que asumiría el pago de los 35 primeros pacientes anuales), y a la baja, hasta un total de 25 pacientes (situación más favorable al sistema, pero poco probable, dado el número de pacientes potencialmente tratable).

- **Tasa de descuento:** como se ha indicado previamente, el análisis basal se ha realizado sin tasa de descuento por tratarse de un impacto presupuestario. Aunque se asume que la tasa aplicable será contrarrestada por el aumento de precios correspondiente a la inflación, se ha incluido en el análisis de sensibilidad este factor, calculando los precios con un 3% de descuento a los 2-4 años y un 5% a los 5-8 años, para ver de qué modo este aspecto influye en el análisis realizado.

Además de estos aspectos, se ha tenido en cuenta la posibilidad de que Hemgenix® sea incluido en el listado de medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010, de forma análoga al resto de medicamentos de terapia avanzada aprobados hasta el momento, incluidos en el citado listado; de ser así, por tratarse de un medicamento huérfano, su deducción sería de un 4% sobre el PVP para después sumársele el IVA. Este valor que se ha calculado e incluido únicamente en el diagrama de tornado que se muestra en la figura 6.

3.2. RESULTADOS

A continuación, se muestran las tablas que reflejan los cálculos realizados para establecer el Impacto presupuestario del medicamento en el SNS, realizadas teniendo en cuenta los gastos directos relacionados con el tratamiento, tanto con profilaxis como con reemplazo con FIX.

En la Tabla 8 se muestra el escenario actual de tratamiento con los medicamentos financiados en este momento; las cuotas de mercado de cada medicamento se han estimado teniendo en cuenta los beneficios de los nuevos tratamientos de efecto más prolongado y el elevado uso del primer FIX en un importante sector de los pacientes. Puede verse que el coste total de los tratamientos de FIX en la actualidad, asciende a un total de 38 millones de € anuales.

En la tabla 9, se muestra el cálculo realizado para calcular el impacto presupuestario de Hemgenix®. Si bien lo habitual en estos casos es realizar una previsión a tres años, se ha llevado a cabo el cálculo del impacto que supondrá tratar los pacientes durante 8 años, para mostrar la evolución en el gasto en el medicamento.

Como se ha indicado previamente, se trata de un caso singular, ya que, si las premisas bajo las cuales se establece el relevante beneficio clínico del medicamento, se cumplen, estaríamos reduciendo la incidencia a largo plazo de la enfermedad con cada paciente tratado, y por tanto en un plazo de tiempo podremos reducirla al mínimo. Con el cálculo a largo plazo que se muestra en la tabla 9, se ha pretendido mostrar esta evolución en el número de pacientes, y cómo su tratamiento supondrá una inversión muy considerable, pero, a la vez, un ahorro a largo plazo al sistema, dado que reducirá el uso de los actuales tratamientos de FIX, también muy costosos. Quedarán por tanto a falta de tratar los pacientes correspondientes a la incidencia anual de la enfermedad y aquellos que por sus características clínicas no pueden ser candidatos al tratamiento o aquellos que no quieren ser tratados.

Hemos establecido por tanto un escenario “ideal” (y de “peor caso” a la hora de calcular el impacto) en el cual el total de los pacientes potencialmente tratables, fuesen tratados con el medicamento, de forma que quedaría un gasto residual correspondiente a los pacientes correspondientes a la incidencia de la enfermedad.

El cálculo tiene por tanto que tener en cuenta tres factores importantes, comentados previamente en los apartados 2.2.2.3. y 2.2.2.4:

- Por un lado, el hecho de que los pacientes tratados con Hemgenix® un año, se restarían del total de pacientes y por tanto al siguiente año se partiría de una población diana diferente.
- La cuota de mercado del producto; como consecuencia de esta efectividad, es de esperar que vaya aumentando con los años de forma considerable, según vayan salvándose las barreras explicadas previamente y relativas al desconocimiento del medicamento, la desconfianza sobre su eficacia o sobre los efectos adversos que pueda suponer.
- El techo de gasto asumido, establecido en un máximo anual de 30 pacientes a cargo del SNS.

Teniendo en cuenta estas premisas, se ha llevado a cabo el cálculo del impacto real anual del tratamiento de HB considerando las cuotas de mercado establecidas para Hemgenix® frente a los tratamientos con FIX, y puede apreciarse en la tabla 10 que, a partir del año 5º, la inversión revertiría un beneficio al SNS, mejorando la situación actual y suponiendo por tanto

el tratamiento un ahorro para el sistema a largo plazo. No obstante, y a pesar del techo de gasto establecido, los importes a pagar durante los años de mayor concentración de pacientes, superan con creces la disponibilidad a pagar en España, aun en caso de este tipo de enfermedades raras, lo que supondrá un dilema para el pagador, si bien se trata de una situación a la cual se dará una solución con el acuerdo de riesgo compartido propuesto en este trabajo.

Por último, se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad para el impacto presupuestario calculado, tomando en consideración aquellos factores que, de acuerdo a lo expuesto previamente, pueden verse afectados por una mayor incertidumbre y, por tanto, pueden suponer una fuente de variabilidad a tener en cuenta a la hora de realizar los cálculos farmacoeconómicos.

Con estas premisas, se ha realizado el análisis de sensibilidad que se muestra en la tabla 11, y de acuerdo al cual, el factor que más influiría en un aumento del impacto presupuestario asociado al tratamiento, sería el precio del medicamento, si bien no hay que perder de vista el techo de gasto a establecer en el acuerdo de financiación; ambos aspectos son la razón por la cual es esencial llevar a cabo una adecuada negociación que permita alcanzar condiciones beneficiosas para el SNS en este aspecto.

Asimismo, se ha realizado un diagrama de tornado correspondiente a este análisis de sensibilidad determinístico, teniendo en cuenta todos los aspectos descritos y que pueden influenciar el cálculo de impacto presupuestario realizado.

Para dicho gráfico, se ha tomado un horizonte temporal de tres años, para simplificar la representación y poder observar de forma gráfica cómo influye cada uno de estos aspectos en el cálculo total del impacto presupuestario a tres años. Puede observarse este gráfico en la Figura 6.

Tabla 8. Escenario actual

	Factor IX Grifols®	Inmunine®	Octanine®	Benefix®	Rixubis®	Alprolix®	Idelvion®	Refixia®	TOTAL
Coste sangrados/año (€)	6249	9683,4	6249	6708	6708	8965,5	10880,3	12078,76	
Coste anual Profilaxis (€)	143343	221820	143343	150108	150108	492894	380221	491849	
COSTE TOTAL ANUAL (€) /PACIENTE	149592	231503	149592	156816	156816	501860	391101	503927	
CUOTA DE MERCADO (%)	15	5	5	10	10	20	15	20	
Pacientes totales hemofilia B tratables	115	115	115	115	115	115	115	115	
Número de pacientes ajustado cuota base	17	6	6	11,5	11,5	23	17	23	
IMPACTO PRESUPUESTARIO TTO FIX BASE ANUAL (€)	2.580.455	1.331.145	860.152	1.803.378	1.803.378	11.542.773	6.746.489	11.590.330	38.258.100

Fuente: Elaboración propia

Tabla 9. Impacto presupuestario de Hemgenix® a ocho años

	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	AÑO 4	AÑO 5	AÑO 6	AÑO 7	AÑO 8	Incidencia anual
Pacientes totales	115	103	82	49	19	8	3	1	
Cuota de mercado	10	20	40	60	60	60	60	100	
Techo de gasto	30	30	30	30	30	30	30	30	
Número de pacientes a tratar en el año	12	21	33	30	11	5	2	1	2,6
IMPACTO PRESUPUESTARIO (€)	24.150.000	43.260.000	63.000.000	62.294.400	23.940.000	9.576.000	3.830.400	2.553.600	5.460.000

Fuente: Elaboración propia

Tabla 10. *Impacto total anual del tratamiento para Hemofilia B*

	Impacto FIX ajustado a pacientes	Cuota de mercado FIX (%)	Impacto Hemgenix® ajustado a pacientes y a evolución de la cuota de mercado	Cuota de mercado Hemgenix® (%)	Impacto anual total teniendo en cuenta cuota de mercado	Diferencia con el escenario actual
IMPACTO PRESUPUESTARIO TTO FIX BASE	38.258.100	100	-	-	38.258.100	-
IMPACTO PRESUPUESTARIO AÑO 1	34.265.951	90	24.150.000	10	54.989.355	16.731.255
IMPACTO PRESUPUESTARIO AÑO 2	27.279.689	80	43.260.000	20	65.083.751	26.825.651
IMPACTO PRESUPUESTARIO AÑO 3	16.301.277	60	63.000.000	40	79.367.813	41.109.713
IMPACTO PRESUPUESTARIO AÑO 4	6.320.903	40	62.294.400	60	68.814.911	30.556.811
IMPACTO PRESUPUESTARIO AÑO 5	2.661.433	40	23.940.000	60	26.468.361	-11.789.739
IMPACTO PRESUPUESTARIO AÑO 6	998.037	40	9.576.000	60	10.640.573	-27.617.527
IMPACTO PRESUPUESTARIO AÑO 7	332.679	40	3.830.400	60	4.229.615	-34.028.485
IMPACTO PRESUPUESTARIO AÑO 8		-	2.553.600	100	2.553.600	-35.704.500

Fuente: Elaboración propia

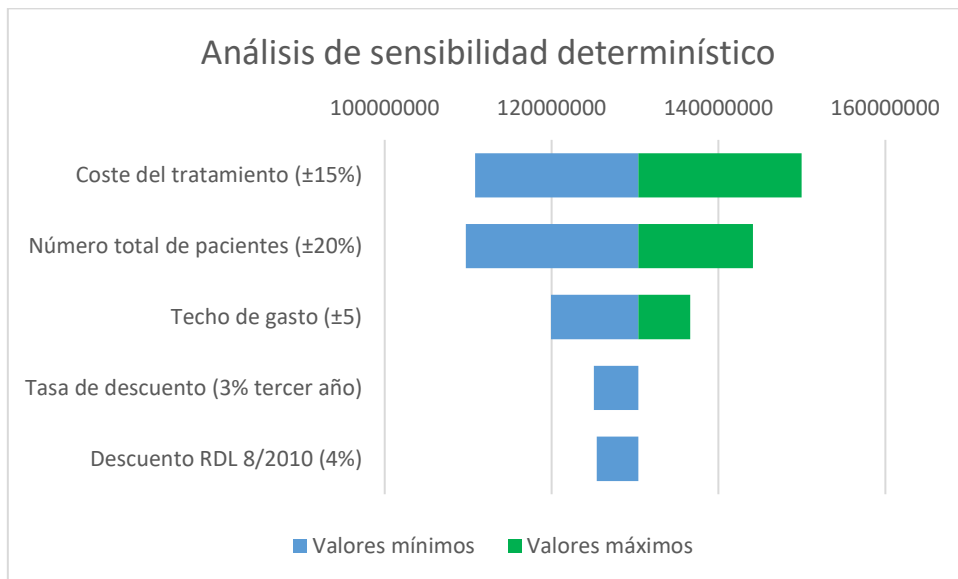
Tabla 11. Análisis de sensibilidad

HEMGENIX		AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	AÑO 4	AÑO 5	AÑO 6	AÑO 7	AÑO 8	Anual incidencia
Coste tratamiento	2100000 €									
Pacientes totales	115									
Techo de gasto		30	30	30	30	30	30	30	30	
IMPACTO PRESUPUESTARIO BASE		24150000	43260000	63000000	62294400	23940000	9576000	3830400	2553600	5460000
VARIACIÓN COSTE TRATAMIENTO										
Coste tratamiento	2415000 €									
IMPACTO PRESUPUESTARIO		27772500	49749000	72450000	72450000	27531000	11012400	4404960	2936640	6279000
Coste tratamiento	1785000 €									
IMPACTO PRESUPUESTARIO		20527500	36771000	53550000	53550000	20349000	8139600	3255840	2170560	4641000
VARIACIÓN NÚMERO TOTAL DE PACIENTES										
Pacientes totales	138									
IMPACTO PRESUPUESTARIO		28980000	52164000	63000000	63000000	30046464	12018586	4807434	3204956	5460000
Pacientes totales	92									
IMPACTO PRESUPUESTARIO		19320000	34776000	55641600	50077440	20030976	8012390	3204956	2136637	5460000
VARIACIÓN TECHO DE GASTO ANUAL SNS										
Techo de gasto		35	35	35	35	35	35	35	35	
IMPACTO PRESUPUESTARIO		24150000	43260000	69216000	62294400	23940000	9576000	3830400	2553600	5460000
Techo de gasto		25	25	25	25	25	25	25	25	
IMPACTO PRESUPUESTARIO		24150000	43260000	52500000	52500000	23940000	9576000	52500000	2553600	5460000
VARIACIÓN DEL PRECIO CON TASA DE DESCUENTO DEL 3% A PARTIR DEL 3^{ER} AÑO Y 5% A PARTIR DEL 5^º AÑO										
Coste tratamiento		2100000	2100000	1921797	1865823	1645405	1567052	1492431	1421363	1421363
Techo de gasto		30	30	30	30	30	30	30	30	
IMPACTO PRESUPUESTARIO		24150000	43260000	57653925	55974684	18757616	7145759	2722194	1728377	3695543

Fuente: Elaboración propia

Figura 6. Representación del análisis de sensibilidad determinístico

(Gráfico de tornado)



Fuente: Elaboración propia

4. PROPUESTA DE ACUERDO DE RIESGO COMPARTIDO

En los apartados previos, se ha expuesto la importancia de alcanzar unas condiciones de financiación favorables para el SNS, de forma que los pacientes afectados puedan verse beneficiados por los efectos del medicamento y el Sistema Nacional de Salud tenga las herramientas necesarias para poder hacer frente al pago del producto.

En este apartado se refleja, en base a los cálculos previos realizados relativos al impacto presupuestario y el coste de las alternativas, una propuesta de acuerdo de riesgo compartido, que recoge los mínimos que deberían ser aceptables por parte del pagador, así como las condiciones que deberían exigirse para poder financiar con cargo a fondos públicos del SNS el precio del medicamento.

Serán pilares esenciales del acuerdo los siguientes:

- Pago por resultados sujeto a hitos establecidos en tiempos concretos.
- Techo de gasto acordado en base al número máximo de pacientes anual a financiar con cargo a fondos del SNS.
- Adecuado sistema de seguimiento y control de los pacientes que garantice la obtención de resultados durante el tiempo establecido.

En base a ello, las condiciones del acuerdo de financiación propuesto serán las siguientes:

4.1. PRECIO DEL MEDICAMENTO

2.100.000€ (PVP+IVA) / DOSIS (2.019.231€ + 80.769€ IVA)

4.2. CONDICIONES DE PAGO

Se establecerá un acuerdo de pago por resultados, completándose el pago del medicamento a los 5 años de su administración.

Debe tenerse en cuenta que el IVA de los medicamentos debe satisfacerse con la facturación de los mismos en el primer pago, por lo que, en caso de no proceder el pago en sucesivas revisiones, se deberá proceder por parte de la compañía a la devolución del importe correspondiente al IVA restante.

El esquema propuesto para el pago, en caso de cumplirse los hitos que deberán especificarse en el protocolo farmacoclínico del medicamento, será el siguiente:

Dossier de valor y estrategia de acceso al mercado para el medicamento Hemgenix® (etranacogén dezaparvovec)

- 20% PVP + IVA total en el momento de la administración: 420.000€ (336.538.5€+80.769€)
- 16% anual hasta alcanzar los 5 años: 336.538.5€/año durante 5 años si se cumplen los parámetros establecidos.

Será preciso la creación de una Comisión de Hemofilia B a nivel de las entidades pagadoras, necesaria para la revisión del cumplimiento de los parámetros clínicos en cada hito temporal establecido.

4.3. RESULTADOS FARMACOCÁLNICOS A OBTENER PARA COMPLETAR EL PAGO

Se llevarán a cabo revisiones anuales, a realizar en el mes posterior al cumplimiento anual tras la administración del medicamento a los pacientes, para evaluar la siguiente variable clínica principal:

- **Actividad media de FIX 35-45% (IC±5%), mantenida sin necesidad de administración de profilaxis con FIX-** Se trata de una variable objetiva a medir mediante técnicas cualitativas convenientemente validadas, por lo que será la variable principal a establecer en el acuerdo de pago por resultados. El pago correspondiente a cada uno de los hitos, sólo se realizará si el paciente, en el momento de la revisión anual, mantiene una actividad de FIX media de 35-45% de FIX, no habiendo sido tratado con FIX durante el año previo más que en caso de sangrado espontáneo y con un máximo de dos sangrados espontáneos anuales no previstos (no se tendrán en cuenta en este criterio las cirugías mayores ni aquellas cirugías o intervenciones en las cuales quede establecido por el equipo médico la necesidad de profilaxis con FIX).

4.4. CONDICIONES DE ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO

- Su administración deberá realizarse en un centro de referencia en coagulopatías, para asegurar un adecuado manejo de los pacientes, así como el acceso equitativo de estos al medicamento. Dicho centro será designado por cada CCAA, para un adecuado control de los pacientes, tanto en número de los mismos como en su monitorización de cumplimiento de parámetros clínicos y efectos adversos del medicamento.
- Deberá establecerse un adecuado sistema de seguimiento y control de los pacientes; se introducirán en Valtermed así como se llevará a cabo el control exhaustivo y la farmacovigilancia del medicamento.

- Se recomendará la cumplimentación de un cuestionario EQ-5D-5L, de forma análoga a lo realizado en los pacientes del estudio HOPE B, para disponer de un sistema validado de validación de la calidad de vida de los pacientes durante el tiempo que dure su seguimiento, en este caso, 5 años post administración.

4.5. TECHO DE GASTO

Se establece un techo de gasto máximo anual a alcanzar en el total del SNS, siendo el pago máximo a realizar el correspondiente a 30 pacientes por año.

En caso de superar este número, el laboratorio reembolsará al SNS los pagos correspondientes a los pacientes restantes, distribuyéndose posteriormente de forma proporcional a los pagos realizados por las diferentes CCAA.

4.6. REVISIÓN DEL PRECIO

Dado que se trata de un medicamento huérfano, le aplicará en lo correspondiente a la exclusividad de mercado el periodo correspondiente a 10 años, establecido en el artículo 8 del REGLAMENTO (CE) No 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos, y de acuerdo al cual *“la Comunidad y los Estados miembros se abstendrán, durante diez años, de aceptar cualquier otra solicitud previa a la comercialización, conceder una autorización previa a la comercialización o atender una nueva solicitud de extensión de una autorización previa a la comercialización existente con respecto a un medicamento similar para la misma indicación terapéutica.”* No obstante, si se tendrá en cuenta, y podrá concederse una autorización de comercialización para la misma indicación terapéutica, a un medicamento similar si dicho producto similar es más seguro, más eficaz o clínicamente superior. Y en todo caso, el plazo de 10 años podrá reducirse a 6 años si, al final del quinto año, se demuestra que los criterios antes mencionados ya no se cumplen con respecto a ese medicamento concreto, entre otras cosas, cuando se demuestra en base a las pruebas disponibles que el producto es lo suficientemente rentable para no justificar el mantenimiento de la exclusividad del mercado.

Por tanto, parece conveniente establecer un plazo para la revisión del acuerdo de riesgo compartido, de forma que esta se realice a partir del 5º año de entrar en vigor del mismo, con la revisión del precio y las condiciones de financiación establecidas en el mismo.

5. CONCLUSION

La enfermedad de Hemofilia B grave, es una patología crónica, que en la actualidad cuenta con un tratamiento cuya administración no está exenta de dificultades, y que supone un considerable efecto negativo en la calidad de vida de estos pacientes, que ya de por sí no disfrutaban de una vida plena.

La aparición de Hemgenix®, un medicamento de terapia génica con resultados prometedores y esperanzadores, puede suponer un hito en el tratamiento de la Hemofilia B y en la mejora de las condiciones de estos pacientes, si bien no está exento de riesgos, especialmente aquellos asociados con la incertidumbre relativa a los resultados clínicos y efectos adversos del producto que, dado el tiempo de duración de los ensayos clínicos en los cuales se ha basado su autorización provisional, no han podido ser comprobados de forma exhaustiva.

Por tanto es esencial en este caso por parte de la Administración y de la propia compañía que resulte ser Titular de Autorización de Comercialización del producto en España, manejar estos datos y las negociaciones relativas al precio y condiciones de financiación del medicamento en el SNS de una forma responsable, ajustada a los resultados disponibles y que permita a los pacientes beneficiarse de los resultados clínicos del medicamento sin afectar de forma dramática el coste de oportunidad para el SNS.

Nos encontramos ante el medicamento más caro lanzado hasta el momento, por lo que la realización de este trabajo ha supuesto una dificultad, en especial a la hora de establecer las premisas para los resultados económicos obtenidos y el punto de partida para la propuesta de riesgo compartido establecida. No obstante, la propuesta de acuerdo de riesgo compartido planteada en el trabajo, plantea un escenario de acceso al mercado plausible, y demuestra que existen opciones para que este medicamento sea financiado aplazando el pago del producto y supeditando este pago a la obtención de resultados favorables, consiguiendo así el fin último de todos los que trabajamos en, o para en sistema sanitario, que no es otro que el beneficio de los pacientes.

Referencias bibliográficas

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2009). Centro de Información de Medicamentos (CIMA). *Ficha técnica de Factor IX Grifols 50UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable*.
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65916/FT_65916.html.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2012). Centro de Información de Medicamentos (CIMA). *Ficha técnica de BeneFIX (...) polvo y disolvente para solución inyectable*.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/97047006/FT_97047006.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2014). Centro de Información de Medicamentos (CIMA). *Ficha técnica de Octanine 100 UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable*.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72466/FT_72466.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2016). Centro de Información de Medicamentos (CIMA). *Ficha técnica de Alprolix (...) polvo y disolvente para solución inyectable*.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161098003/FT_1161098003.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2020). Centro de Información de Medicamentos (CIMA). *Ficha técnica de Rixubis (...) polvo y disolvente para solución inyectable*.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114970003/FT_114970003.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2022a). Centro de Información de Medicamentos (CIMA). *Ficha técnica de IMMUNINE 1200 UI polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión*.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69603/FT_69603.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2022b). Centro de Información de Medicamentos (CIMA). *Ficha técnica de Refixia (...) polvo y disolvente para solución inyectable*.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161095003/FT_1161095003.html

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2023). Centro de Información de Medicamentos (CIMA). *Ficha técnica de Idelvion (...) polvo y disolvente para solución inyectable*.
https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1161095003/FT_1161095003.html
- Álvarez Román, MT (2022). *Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia*.
<https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones>
- Carcao, M., & Goudemand, J. (2018). *LOS INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA: INFORMACIÓN BÁSICA*. Quinta edición. Tratamiento de la hemofilia, noviembre de 2018 (No.7). Federación Mundial de la Hemofilia.
<https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1123.pdf>
- Centro Nacional de Defectos Congénitos y Discapacidades del Desarrollo de los CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (2020). Recuperado el 5 de mayo de 2023 de:
<https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/hemophilia/inheritance-pattern.html>
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (2022). Catálogo de medicamentos BOT Plus.
- *CSL Behring Begins to Navigate EU Pricing Environment for Hemgenix*. (s. f.). Recuperado 29 de mayo de 2023, de <https://www.navlindaily.com/article/16130/csl-behring-begins-to-navigate-eu-pricing-environment-for-hemgenix>
- EMA (2022). *CAT assessment report (adopted by CHMP) of marketing authorisation for Hemgenix® (etranacogene dezaparvovec)*.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf
- EMA (2023a). *Orphan Maintenance Assessment Report—Hemgenix*.
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/hemgenix-epar-orphan-maintenance-assessment-report-en.pdf>
- EMA (2023b). *EPAR product information ES for Hemgenix® (etranacogene dezaparvovec)*.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_es.pdf

- *Enfermedades.* (s. f.). Recuperado 3 de julio de 2023, de <https://www.sehh.es/pacientes/enfermedades>
- Global, E. (2009, julio 19). Los precios en Europa son un 40% inferiores que en EEUU. *El Global*.
https://elglobal.es/hemeroteca/los-precios-en-europa-son-un-40-inferiores-que-en-eeuu-pgeg_431934/
- Gomez, K., Klamroth, R., Mahlangu, J., Mancuso, M. E., Mingot, M. E., & Ozelo, M. C. (2014). Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. *Blood Transfusion*, 12(Suppl 1), s319-s329. <https://doi.org/10.2450/2013.0246-12>
- Hemofilia. (s. f.). *Fedhemo*. Recuperado 3 de julio de 2023, de <https://fedhemo.com/que-es-la-hemofilia/>
- ICER (2022). Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. Posted December 22, 2022.
https://icer.org/wp-content/uploads/2022/05/ICER_Hemophilia_Final_Report_12222022.pdf
- *INEbase / Demografía y población /Cifras de población y Censos demográficos /Cifras de población / Últimos datos.* (s. f.). INE.
Recuperado 3 de julio de 2023, de https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981
- Joe D (2012). Diagrama de la cascada de coagulación, 3 de abril de 2012. Coagulation deutsch.svg en *Wikipedia*.
https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Coagulation_full_ESP.svg
- Kempton, C. L., & White, G. C. (2009). How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*, 113(1), 11-17. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-160432>
- Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-10565>

- Ljung, R. C. R. (2008). Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *British Journal of Haematology*, 140(4), 378-384. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06949.x>
- Ministerio de Sanidad (2017). Informe de Posicionamiento Terapéutico de nonacog gamma (Rixubis®) en hemofilia B. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nonacog-gamma-Rixubis-hemofilia-B.pdf>
- Ministerio de Sanidad (2023). LISTADO DE MEDICAMENTOS AFECTADOS POR LAS DEDUCCIONES DEL REAL DECRETO-LEY 8/2010 JULIO 2023. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Deducciones_Julio_23.pdf
- Ortega, A., Marín, R., Fraga, M. D., López, E. y Puigventós, F. (2016). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Noviembre 2016. Grupo Génesis de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. https://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf
- Page, D (2023). All about Hemophilia Gene Therapy. Canadian Hemophilia Society (2023). <https://www.hemophilia.ca/wp-content/uploads/2023/03/All-About-Hemophilia-Gene-Therapy.pdf>
- Pipe, S. W., Leebeek, F. W. G., Recht, M., Key, N. S., Castaman, G., Miesbach, W., Lattimore, S., Peerlinck, K., Van der Valk, P., Coppens, M., Kampmann, P., Meijer, K., O'Connell, N., Pasi, K. J., Hart, D. P., Kazmi, R., Astermark, J., Hermans, C. R. J. R., Klamroth, R., ... Monahan, P. E. (2023). Gene Therapy with Etranacogene Dezaparovec for Hemophilia B. *New England Journal of Medicine*, 388(8), 706-718. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211644>
- *Project documents | Etranacogene dezaparovec for treating moderately severe or severe haemophilia B [ID3812] | Guidance | NICE.* (2023, septiembre 20). NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10699/documents>
- REGLAMENTO (CE) No 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/2019-07-26/spa>

- Resolución de 28 de abril de 1982, de la Subsecretaría para la Sanidad, por la que se autoriza el autotratamiento en los enfermos hemofílicos, Pub. L. No. Resolución, BOE-A-1982-12996 14771 (1982). [https://www.boe.es/eli/es/res/1982/04/28/\(2\)](https://www.boe.es/eli/es/res/1982/04/28/(2))
- Shah, J., Kim, H., Sivamurthy, K., Monahan, P. E., & Fries, M. (2023). Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. *Current Medical Research and Opinion*, 39(2), 227-237. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2133492>
- Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., Carcao, M., Mahlangu, J., Ragni, M. V., Windyga, J., Llinás, A., Goddard, N. J., Mohan, R., Poonnoose, P. M., Feldman, B. M., Lewis, S. Z., van den Berg, H. M., Pierce, G. F., & the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. (2020). WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, 26(S6), 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
- Von Drygalski, A., Giermasz, A., Castaman, G., Key, N. S., Lattimore, S., Leebeek, F. W. G., Miesbach, W., Recht, M., Long, A., Gut, R., Sawyer, E. K., & Pipe, S. W. (2019). Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): Normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. *Blood Advances*, 3(21), 3241-3247. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000811>
- World Federation of Hemofilia (2021). Report on the Annual Global Survey 2021. (2021). <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2324.pdf>