

# Fidacogene para el tratamiento de la hemofilia B de moderada a grave

**Alba Martínez.**

Departamento de Farmacia. Universidad CEU-Cardenal Herrera.

---

*Las compañías Spark Therapeutics y Pfizer han desarrollado fidacogene elaparvovec, una terapia génica para el tratamiento de la hemofilia B que resulta más eficaz que otros fármacos disponibles actualmente. Se ha observado que el tratamiento también mejora la calidad de vida de los pacientes, pero es necesario aumentar su seguridad.*

---

La hemofilia B es una enfermedad genética provocada por una mutación con pérdida de función en el gen F9, que codifica para el factor IX de coagulación (FIX). Como consecuencia, los pacientes sufren un sangrado excesivo, principalmente en músculos y articulaciones. Sin embargo, la alteración en este gen situado en el cromosoma X no siempre provoca una pérdida total de función, por lo que según la actividad residual de FIX y la situación que desencadene el sangrado, la hemofilia B se clasifica en leve (> 5% de actividad de FIX y sangrado únicamente tras un traumatismo), moderada (entre 5-1% de actividad de FIX y sangrado por traumatismos leves, a veces espontáneo) o severa (< 1% de actividad de FIX, sangrado espontáneo). El tratamiento habitual para los pacientes con hemofilia B severa, que tiene como objetivo prevenir los episodios de sangrado, es la terapia de reemplazo con concentrados de factores de coagulación u otros productos hemostáticos. Estos deben ser administrados por vía intravenosa cada 7-14 días <sup>(1,2)</sup>.

La hemofilia B ha sido una de las enfermedades genéticas más utilizadas para el desarrollo de la terapia génica <sup>(3)</sup>. Esta terapia consiste en administrar al paciente la secuencia génica que codifica para el producto deseado mediante vectores de origen vírico (virus modificados sin capacidad patogénica) o mediante liposomas. La secuencia, una vez llega a su célula diana, es traducida a proteína por el propio paciente, permitiendo que la cantidad de producto en circulación se mantenga durante largos periodos de

tiempo y, por tanto, disminuyendo la regularidad con la que el paciente tiene que someterse a la terapia de reemplazo <sup>(2)</sup>. No obstante, en el caso de la hemofilia B, las opciones de terapia génica creadas inicialmente no conseguían expresar niveles adecuados de FIX en circulación <sup>(3)</sup>.

Para superar este obstáculo, la compañía Spark Therapeutics (filial de Roche) y Pfizer han desarrollado fidacogene elaparvovec, un producto terapéutico que utiliza como secuencia génica una variante de FIX con una mutación de ganancia de función (FIX-Padua). De esta forma, la proteína traducida tiene entre 8 y 12 veces más actividad que la proteína FIX normal <sup>(4)</sup>. Así pues, fidacogene elaparvovec está diseñado para liberar una secuencia funcional de la variante FIX-Padua en los hepatocitos, lugar habitual de síntesis de FIX, utilizando un virus adenoasociado (AAV) como vector viral. Esta secuencia o transgén permanece en los hepatocitos durante un largo periodo de tiempo, sin integrarse en el genoma, y se expresa de forma específica en este tipo celular gracias a la presencia de un promotor específico de hígado <sup>(5)</sup>.

Fidacogene elaparvovec se aprobó por primera vez en diciembre del año pasado en Canadá y por la FDA en abril de este año. Actualmente está en estudio por la EMA, al mismo tiempo que se están llevando a cabo dos ensayos clínicos financiados por Pfizer <sup>(4)</sup>. Los criterios que deben reunir los pacientes para someterse al tratamiento son bastante estrictos, ya que deben ser

varones de edad adulta, diagnosticados de hemofilia moderada o severa, que no presenten anticuerpos frente al vector viral, y que no presenten patologías que afecten al sistema inmunitario, como SIDA <sup>(5)</sup>. Algunos de estos criterios representan retos pendientes en el tratamiento de subpoblaciones dentro de la comunidad de pacientes que sufren hemofilia B (2) u obstáculos que deben superarse para una amplia aplicación de la terapia génica con AAV (3). Por otro lado, la dosis recomendada es de  $5 \times 10^{11}$  vectores por Kg, administrados en una sola toma mediante infusión intravenosa durante 60 minutos <sup>(5)</sup>.

Los resultados revelan que, tras la administración de fidanacogene elaparvovec, la expresión de FIX se mantiene durante meses o incluso años, lo cual reduce el porcentaje de sangrado en los pacientes <sup>(4)</sup>. Sin embargo, el producto presenta inmunogenicidad, dando lugar a la formación de anticuerpos frente al vector viral en todos los pacientes, lo cual imposibilitaría siguientes dosis. Por otro lado, desencadena una serie de efectos adversos, siendo el más destacado el aumento de los valores de transaminasas, seguido por nasofaringitis, dolor de cabeza, infecciones del tracto respiratorio superior, artralgias o dolor abdominal <sup>(4,5)</sup>. Algunos de estos efectos adversos son comunes a todas las terapias génicas con AAV <sup>(3)</sup>. A pesar de estos efectos adversos, los estudios sobre calidad de vida de los pacientes tratados con esta terapia en los dos ensayos clínicos, que aún continúan activos, han sido favorables para fidanacogene elaparvovec comparado con los tratamientos anteriores con la terapia clásica <sup>(6,7)</sup>.

Las terapias génicas representan un gran avance para el tratamiento de la hemofilia B, principalmente para la calidad de vida del paciente. Sin embargo, es necesario seguir trabajando en el desarrollo de los productos utilizados en esta aproximación terapéutica para garantizar su completa seguridad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Miller CH. The clinical genetics of hemophilia B (factor IX deficiency). *Appl Clin Genet*. 2021; 14:445–54.
2. Miesbach W, *et al*. The current challenges faced by people with hemophilia B. *Eur J Haematol*. 2024;112(3):339-349.
3. Muczynski V, Nathwani AC. AAV mediated gene therapy for haemophilia B: From the early attempts to modern trials. *Thromb Res*. 2024 Apr; 236:242-249.
4. Dhillon S. Fidanacogene Elaparvovec: First Approval. *Drugs*. 2024 Mar 12.
5. Pfizer Canada ULC. PrBEQVEZTM (fidanacogene elaparvovec): Canadian prescribing information 2023. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=103268>. Consultado en mayo 2024.
6. von Mackensen S, *et al*. Health-related quality of life in adults with haemophilia B after gene therapy with fidanacogene elaparvovec in the BENEENE-2 trial [abstract no. PO116]. *Haemophilia*. 2024;30(Suppl 1):92.

von Mackensen S, *et al*. Health-related quality of life in adults with hemophilia B after receiving gene therapy with fidanacogene elaparvovec. *Blood*. 2023;142(Suppl1):3628.