

Factor IX recombinante fusionado con albúmina (rFIX-FP) para el tratamiento de la Hemofilia B

IDELVION®

Protección con niveles elevados de Factor IX, administrado cada 14 días.



Indicaciones

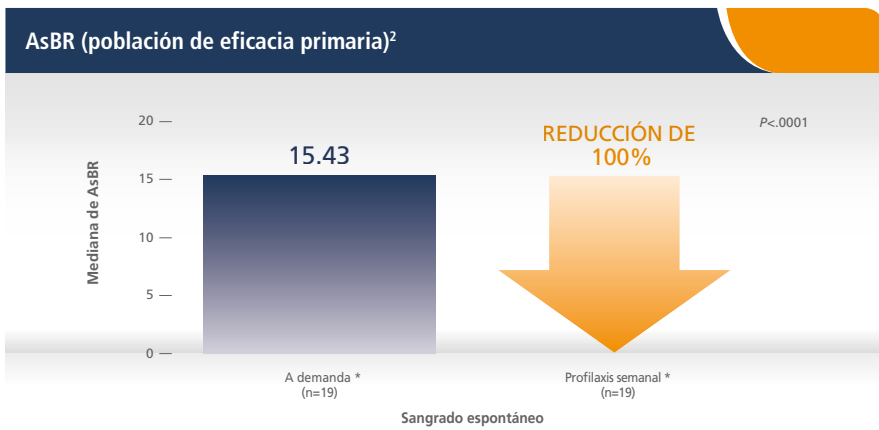
IDELVION® está indicado para el tratamiento y la profilaxis de la hemorragia en pacientes con Hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX).¹

Control hemostático probado con menor número de inyecciones versus productos de vida media estándar.

IDELVION® presenta una demostrada duración prolongada del efecto clínico, con una actividad valle media de FIX >5% con dosis cada 7 y 14 días²

La eficacia y seguridad de IDELVION® en el tratamiento de la Hemofilia B se evaluaron en un estudio prospectivo y abierto de fases II/III realizado en 63 pacientes de 12 a 61 años de edad con Hemofilia B severa (actividad del FIX $\leq 2\%$)²

Reducción significativa del índice anual de sangrado espontáneo (AsBR) al pasar a los pacientes de un régimen a demanda a la profilaxis semanal



*En base a un diseño de pares equiparados. Los sujetos evaluables respecto de la eficacia recibieron por lo menos 1 dosis de tratamiento a demanda y 1 dosis de profilaxis

- Resultados similares se observaron en el estudio pediátrico de fase III (pacientes <12 años de edad)³
 - Cero hemorragias (mediana de AsBR[†]) con profilaxis semanal, similar entre <6 y ≥ 6 años de edad³
 - La seguridad, la farmacocinética (PK) y la eficacia de IDELVION® (35 – 50 UI/kg) se evaluaron en un estudio prospectivo, multicéntrico y abierto de fase III en pacientes pediátricos (<12 años de edad) con Hemofilia B severa (actividad del FIX $\leq 2\%$)³

[†]Índice anualizado de hemorragia espontánea.

Eficacia hemostática constante en episodios hemorrágicos y en el manejo periquirúrgico

Eficacia en los episodios hemorrágicos^{2,3}

Calificado como excelente o bueno \pm en 94,1% de los pacientes adolescentes / adultos y en 96,2% de los pacientes pediátricos

98,6% y 97,2% de los episodios hemorrágicos fueron tratados con éxito mediante ≤ 2 inyecciones en pacientes adolescentes / adultos y pediátricos respectivamente

Eficacia en el subestudio quirúrgico^{5,4}

La eficacia hemostática fue calificada como excelente o buena en 100% de las cirugías

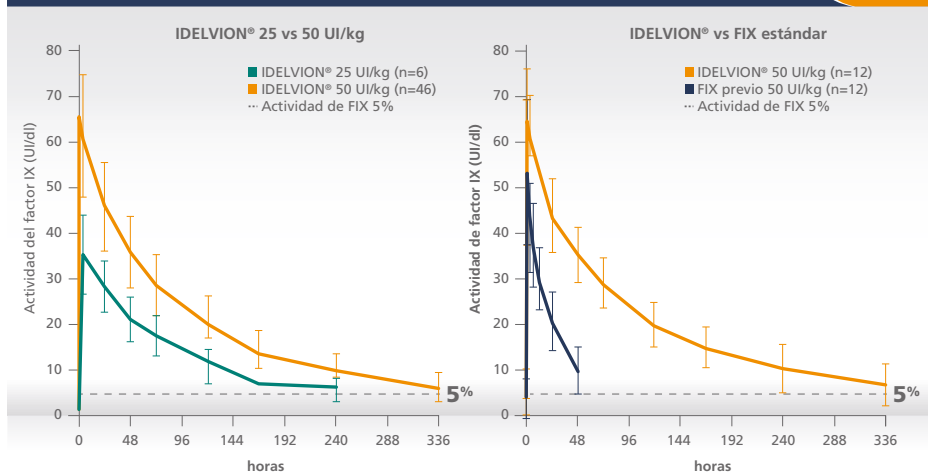
¹La respuesta hemostática fue evaluada por el médico. Definiciones de respuesta hemostática: Excelente: Alivio del dolor y/o mejoría inequívoca en los signos objetivos de hemorragia aproximadamente a las 24 horas después de la primera infusión, sin que se requieran infusiones adicionales para alcanzar la hemostasia; Buena: Alivio definido del dolor y/o mejoría en los signos de hemorragia aproximadamente a las 24 horas después de la primera infusión, pero requiriendo una segunda infusión para alcanzar la hemostasia; Moderada: Efecto probablemente o levemente beneficioso aproximadamente a las 24 horas después de la primera infusión, requiriendo más de 2 infusiones para alcanzar la hemostasia; Pobre / Sin respuesta: Ausencia de mejoría o empeoramiento aproximadamente a las 24 horas después de la primera infusión, requiriendo una intervención hemostática adicional con otro producto de FIX o plasma a fin de alcanzar la hemostasia.²

⁴A lo largo de tres estudios de fase III se llevó a cabo un total de 21 cirugías en 19 pacientes (pediátricos y adultos), incluyendo 9 cirugías ortopédicas.⁴

La vida media extendida permite un prolongado intervalo terapéutico

Una dosis única de IDELVION® 50 UI/kg mantendrá los niveles de FIX mayor a 5% durante 14 días

Perfil medio (SD) de actividad plasmática / tiempo del FIX sin corrección basal a continuación de la administración de una dosis única de IDELVION® y un producto de FIX estándar²



- Un nivel valle >5% se corresponde con una enfermedad leve, que se asocia con una frecuencia de sangrado reducida en comparación con los cuadros moderados o severos^{5,6}

*El producto de FIX estándar se refiere a FIX de origen plasmático o a FIX recombinante.

Replicado con permiso de la Sociedad Americana de Hematología, de Santagostino E, et al.: Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. Blood 127(14), 2016; permiso concedido por medio de Copyright Clearance Center, Inc.

El perfil farmacocinético (PK) fundamenta el extenso intervalo posológico

Parámetros PK (mediana) consecutivos a una inyección única de IDELVION® 50 UI/kg¹

Parámetro PK	18 a <65 años (n=22)	12 a <18 años (n=5)	6 a <12 años (n=15)	1 a <6 años (n=12)
RI (UI/dl)/(UI/kg)	1.18	1.11	1.07	0.968
AUC _{0-inf} (h*IU/dl)	6638	4804	4663	4301
t _{1/2} (h)	95.3	88.8	89.0	86.2
CL (ml/h/kg)	0.875	1.04	1.07	1.16

RI: recuperación incremental; AUC: área bajo la curva de actividad / tiempo del factor IX; t_{1/2}: vida media; CL: clearance ajustado por peso corporal.

Personalice la frecuencia de las inyecciones (cada 1 a 2 semanas) en base al perfil clínico del paciente

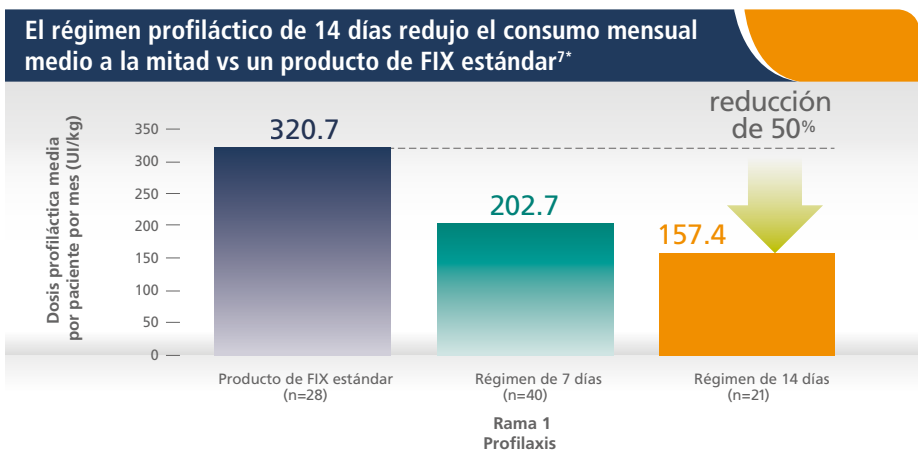
Posología profiláctica en adultos y adolescentes

- 25 – 40 UI/kg una vez por semana o 50 – 75 UI/kg cada 14 días¹
- Régimen posológico ajustado en base al cuadro clínico y la respuesta del paciente individual¹
- Para el control y la prevención de los episodios hemorrágicos y previos a cirugía, puede utilizarse como guía el cuadro siguiente:¹

Control y prevención de los episodios hemorrágicos en cirugía ¹		
Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de FIX requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (h) / duración del tratamiento (días)
Menor o moderada Hemartrosis, hemorragia muscular (excepto psoasílico), o sangrado oral	30–60	Una dosis única debería ser suficiente en la mayoría de las hemorragias; dosis de mantenimiento después de 48 -72 horas si hay más evidencias de hemorragia
Mayor Hemorragias amenazantes para la vida; hemorragia muscular profunda incluyendo al psoasílico	60–100	Repetir cada 48 - 72 horas durante la primera semana, y luego dosis de mantenimiento semanal hasta que cese el sangrado y se haya logrado la curación
Cirugía menor (incluye extracción dentaria no complicada)	50–80 (nivel inicial)	Una dosis única podría ser suficiente en la mayoría de las cirugías menores. De ser necesario puede administrarse una dosis de mantenimiento después de 48 - 72 horas hasta que cese el sangrado y se haya logrado la curación
Cirugía mayor	60–100 (nivel inicial)	Repetir cada 48 – 72 horas durante la primera semana y luego dosis de mantenimiento 1 – 2 veces por semana hasta que cese el sangrado y se haya logrado la curación

Reduzca el consumo mensual con una dosis cada 14 días

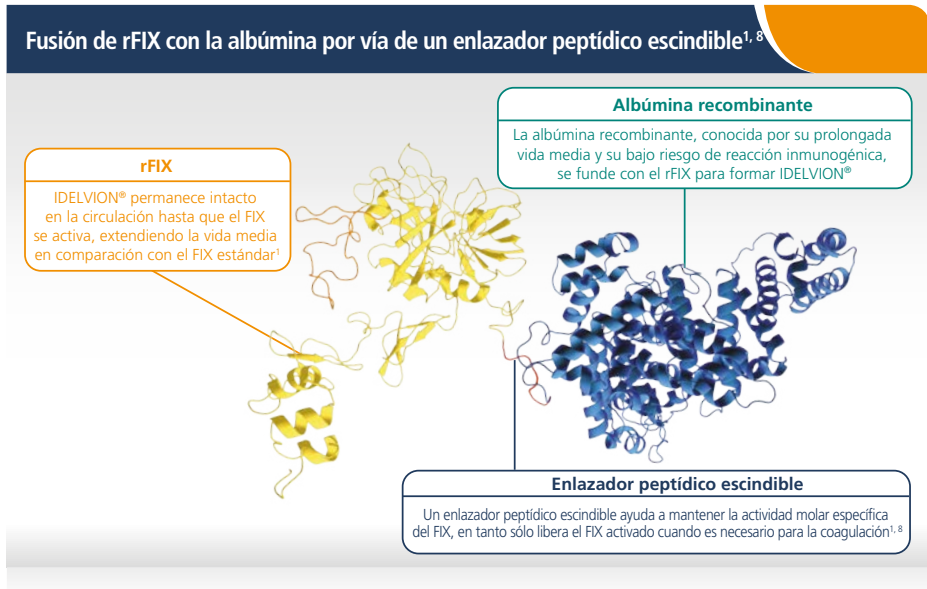
- Se demostró eficacia clínica con la profilaxis de rutina a intervalos de 7, 10, y 14 días, siendo la mediana de AsBR de 0,00 en todos los regímenes²
 - La mediana anualizada del índice de sangrado (todas las hemorragias) fue de 0,00, 0,00 y 1,08 en los regímenes de 7, 10 y 14 días respectivamente²
- El régimen de 14 días se asoció con una reducción de 50% en el consumo en comparación con el tratamiento previo con FIX estándar.⁷



*Producto de FIX estándar se refiere a FIX de origen plasmático o recombinante.

IDELVION®: Extensión del tiempo en circulación mediante la tecnología de fusión con albúmina

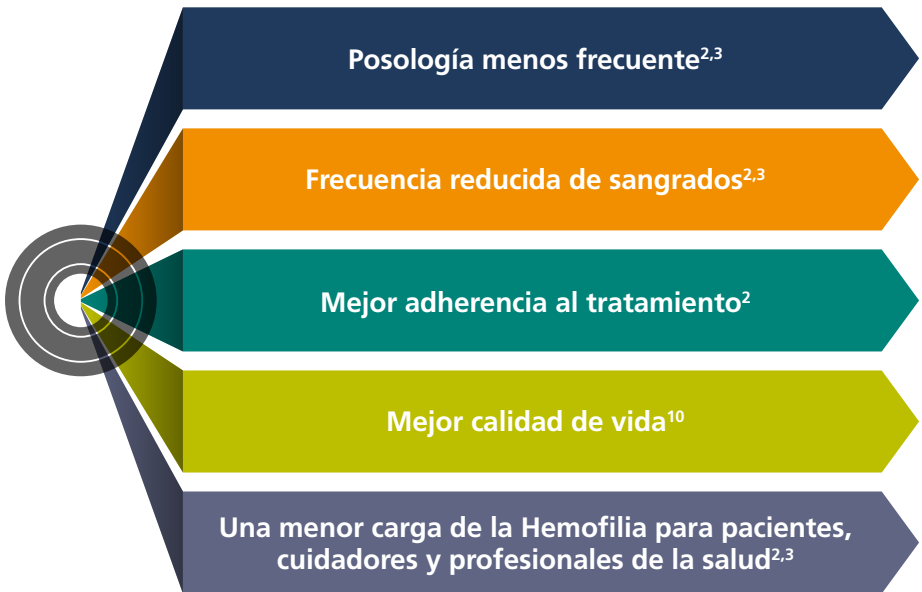
El diseño único de IDELVION® fusiona la albúmina recombinante con rFIX por medio de un enlazador peptídico escindible, lo que da por resultado un producto con una vida media extendida que retiene una elevada actividad del factor del rFIX de la coagulación⁸



- El enlazador escindible que conecta la albúmina recombinante y el rFIX se obtiene del péptido de activación real del FIX original⁸
- El producto resultante, IDELVION®, permanece intacto en la circulación hasta que el FIX es activado; la albúmina se escinde y el FIX activado es liberado cuando es necesario para la coagulación¹
- La albúmina es una proteína constitutiva natural y presenta un riesgo mínimo de respuesta inmune⁹

La vida media extendida de IDELVION® ayuda a los pacientes

Esto brinda una cantidad de beneficios:



Bien tolerado y con un perfil favorable de seguridad

La albúmina presenta un perfil de tolerancia bien establecido y una baja potencialidad de reacciones inmunogénicas, y su metabolismo se halla bien caracterizado^{11,12}

Reacciones adversas durante estudios clínicos abiertos no controlados con IDELVION®¹

Clasificación Standard por órganos y sistemas MedDRA	Término preferido de MedDRA	Frecuencia por paciente
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash Eczema	Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos	Frecuente Poco frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Investigaciones	Anticuerpo Anti Factor IX positivo	Desconocido

Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; desconocido (no pueden ser estimados a partir de datos disponibles).

- Sin informes de desarrollo de inhibidores contra el rFIX-FP en pacientes previamente tratados (PTP)²
- Sin anticuerpos contra la proteína de la célula huésped CHO²
- Sin reacciones anafilácticas²
- Sin signos o síntomas de trombosis²

IDELVION® se presenta en frascos de 4 tamaños¹



250 IU y 500 IU
Almacenar a 2°C – 25°C
por hasta 24 meses



1000 IU y 2000 IU
Almacenar a 2°C – 25°C
por hasta 36 meses

* Las presentaciones disponibles pueden variar localmente

Elaborado mediante tecnología de avanzada

Un proceso de múltiples pasos reafirma la seguridad del producto¹³



Referencias: **1.** IDELVION® Summary of Product Characteristics September 2017. **2.** Santagostino E, *et al.* Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016;127:1761–9. **3.** Kenet G, *et al.* Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. *Thromb Haemost* 2016;116(4):659–68. **4.** Negrier C, *et al.* Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia* 2016;22(4):e259–66. **5.** White GC, *et al.* Definitions in Hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:560. **6.** Srivastava A, *et al.* Guidelines for the management of haemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1–e47. **7.** Data on file, CSL Behring, Marburg, Germany: CSR Study 3001. **8.** Metzner HJ, *et al.* Extending the pharmacokinetic half-life of coagulation factors by fusion to recombinant albumin. *Thromb Haemost* 2013;110(5):931–9. **9.** Schulte S. Innovative coagulation factors: albumin fusion technology and recombinant single-chain factor VIII. *Thrombosis Research*. 2013;131:S2-S6. **10.** Mannucci PM. Half-life extension technologies for haemostatic agents. *Thromb Haemost* 2015;113(1):1–11. **11.** Santagostino E, *et al.* Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 2012;120(12):2405–11. **12.** Chaubal MV. Human Serum Albumin as a pharmaceutical excipient. *Drug Dev Deliv* 2005;5. **13.** Lysseng-Williamson KA. Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; IDELVION®): a review of its use in haemophilia B. *Drugs*. 2016;77:97-106.



Una tecnología novedosa

- La albúmina recombinante se fusiona con el rFIX por medio de un enlazador peptídico escindible proveniente del péptido de activación real en el FIX nativo⁸
- El FIX se libera cuando es necesario para la coagulación¹

Control hemostático prolongado

- Duración demostrada del efecto clínico de 7 a 14 días en adolescentes y adultos²
- Reducción de 100% en el índice anualizado de hemorragia espontánea (mediana del tratamiento a demanda 15,43 vs profilaxis 0,00) en adolescentes y adultos²
- La eficacia hemostática fue calificada como excelente o buena en 100% de las cirugías⁴
- 98,6% y 97,2% de los episodios hemorrágicos fueron tratados con éxito mediante <2 inyecciones en pacientes adolescentes / adultos y pediátricos respectivamente^{2,3}
- Cero sangrados espontáneos anuales (AsBR medio) bajo profilaxis semanal^{*+3}

Favorable perfil de seguridad y tolerancia

- Sin proteínas humanas o animales añadidas²
- Sin informes de desarrollo de inhibidores en PTP²
- Sin reacciones anafilácticas²

*Resultados similares entre los sujetos <6 y >6 años de edad

[†]Este estudio prospectivo, multicéntrico y abierto de fase III fue diseñado para evaluar la seguridad, la PK y la eficacia de IDELVION® (35 – 50 UI/kg) en pacientes pediátricos (<12 años de edad) con Hemofilia B (actividad del FIX <2%).

IDELVION®, POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Composición: Un frasco de IDELVION® contiene nominalmente 250 / 500 / 1.000 / 2.000 UI de la sustancia activa, factor de la coagulación IX recombinante unido a proteína de fusión con albúmina (rIX-FP), [INN (Denominación Común Internacional): albutrepenocog alfa]. Luego de la reconstitución con 2,5 ml de agua para inyección (250 / 500 / 1000 UI) la solución contiene 100 / 200 / 400 UI/ml de albutrepenocog alfa. Cuando se lo reconstituye con 5 ml de agua para inyección (2.000 UI), la solución contiene 400 UI/ml de albutrepenocog alfa. **Otros componentes:** Polvo: citrato trisódico, polisorbato 80, manitol, sacarosa. Solvente: Agua para inyección. **Indicaciones:** Profilaxis y tratamiento de la hemorragia en todos los pacientes con Hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en contextos quirúrgicos. **Contraindicaciones:** IDELVION® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a IDELVION® o a cualquiera de sus componentes, excipientes o proteína de hámster. **Advertencias y precauciones para su empleo:** **Hipersensibilidad:** Son posibles las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de proteínas de hámster. En caso de presentarse síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse el uso del producto medicinal de inmediato, iniciando el tratamiento apropiado. Se sugiere llevar a cabo las administraciones iniciales de factor IX, en base al juicio del médico tratante y bajo observación médica en un sitio donde pueda brindarse atención médica apropiada a posibles reacciones alérgicas. **Inhibidores:** Se ha reportado la formación de un inhibidor al factor IX durante el tratamiento de reemplazo con IDELVION® en el tratamiento de hemofilia B. Los pacientes deben ser monitoreados en busca del desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores), que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (UB) por medio de un examen biológico apropiado. Se efectuará un examen que mida la concentración de inhibidores del factor IX si se supone que no se alcanzarán los niveles esperados de actividad plasmática del factor IX o si el sangrado no es controlado con la dosis apropiada. Se recomienda tomar contacto con un centro especializado de tratamiento de la Hemofilia en caso de que la hemorragia no pueda ser controlada o se sospeche el desarrollo de inhibidores. Ha habido informes en la literatura que señalan una correlación entre la ocurrencia de un inhibidor del factor IX y reacciones alérgicas. En consecuencia, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deben ser evaluados respecto de la presencia de un inhibidor. Debe notarse que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden hallarse ante un riesgo incrementado de anafilaxia, con el consecuente desafío al factor IX. **Monitoreo de exámenes de laboratorio:** A fin de confirmar que se han logrado y mantenido niveles adecuados de factor IX se monitoreará la actividad del factor IX en plasma mediante la prueba de coagulación en un paso. Los resultados del factor IX pueden verse afectados por el tipo de reactivo de aPTT utilizado. La medición por medio de la prueba de coagulación en un paso usando un reactivo de aPTT basado en caolín o el reactivo de aPTT Actin FS probablemente dará por resultado una subestimación del nivel de actividad. **Población pediátrica:** Las advertencias y precauciones mencionadas se aplican tanto a adultos como a niños. **Interacciones:** No se han informado interacciones de IDELVION® con otros productos medicinales. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** No se han efectuado estudios de reproducción animal con IDELVION®. Debido a la rara ocurrencia de la Hemofilia B en mujeres no se dispone de experiencia referida al uso de IDELVION® durante el embarazo y el amantamiento. Por lo tanto, IDELVION® debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado. **Efectos indeseables: Resumen del perfil de seguridad:** Con el uso de productos de FIX se han observado rara vez reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y pinchazos en el sitio de inyección, escalofríos, rubor facial, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancias). En raros casos estas reacciones han progresado hasta la anafilaxia y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. No se han observado reacciones anafilácticas en los estudios clínicos efectuados en 107 pacientes bajo IDELVION®. Los pacientes con Hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor IX. En caso de ocurrencia de tales inhibidores, el cuadro se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos se recomienda tomar contacto con un centro de Hemofilia especializado. No se han observado inhibidores en los estudios clínicos efectuados con 107 pacientes previamente tratados con IDELVION®. Con el uso de productos de factor IX obtenidos de células CHO se ha observado muy rara vez el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster. No se han detectado estos anticuerpos en los estudios clínicos realizados con 107 pacientes bajo IDELVION®. No se informaron eventos trombóticos durante los estudios clínicos llevados a cabo con 107 pacientes que recibían IDELVION®. Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios clínicos incluyen cefalea (frecuente, $\geq 1/100$ a $< 1/10$), seguida por mareos, hipersensibilidad, rash y eczema (infrecuente, $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y desconocidos (no pueden ser estimados a partir de los datos disponibles). **Población pediátrica:** La frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños son similares que en los adultos. **Estado de prescripción:** Sólo bajo receta. **Fabricante:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg, Alemania. **Fecha de la información:** Noviembre 2018.

Por favor tenga en cuenta el Resumen de las Características del Producto completo antes de prescribir.

Fray Justo Sarmiento 2350
B1636AKJ - Olivos
Bs. As. - Argentina
Tel.: +54 11 5280-9500



www.cslbehring.com.ar

IDELVION®
Factor IX recombinante fusionado con albúmina

ARG-IDL-0026