

## **Hemgenix®, el medicamento más costoso del mundo en 2023**

### **Hemgenix®, the most expensive drug in the world in 2023**

Ivo Heyerdahl-Viau.<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8252-2552>

Francisco López-Naranjo.<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2140-7382>

<sup>1</sup>. Departamento de Sistemas Biológicos. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Ciudad de México. México.

\*Autor para la correspondencia: [ivoheyerdahl@gmail.com](mailto:ivoheyerdahl@gmail.com)

#### **RESUMEN**

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es describir el funcionamiento de Hemgenix®, el medicamento más costoso del mundo en el año 2023, con el propósito de aportar información actual a la línea de investigación de Farmacia Clínica y Servicios Farmacéuticos, especialmente en el área de fármacos huérfanos. Para ello, se llevó a cabo una observación documental en octubre del 2023, en el Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, en la Ciudad de México. Hemgenix® es una terapia génica empleada para curar la hemofilia B, la cual es una enfermedad rara y cuyo tratamiento actual, aunque eficaz, no cura del todo la enfermedad y debe administrarse de por vida, lo cual genera una gran carga económica. Hemgenix®, aprobado en Estados Unidos en noviembre del 2023, se presenta con el respaldo de un ensayo clínico que indica que a una dosis con un costo de US\$3.5 M se logra prácticamente erradicar la enfermedad. Sin embargo, aún existe mucha incertidumbre con respecto a su seguridad y eficacia al largo plazo, por lo que sus evaluaciones de costo-efectividad resultan inciertos para los sistemas de salud que deben tomar decisiones para administrar y aprovechar sus limitados recursos sanitarios de la mejor manera posible.

**Palabras clave:** hemofilia B; enfermedades raras; terapia genética; gasto en salud

## ABSTRACT

The aim of this bibliographic review is to describe the function of Hemgenix®, the most expensive drug in the world in 2023, with the purpose of providing current information to the line of research of Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Services, especially in the area of orphan drugs. For this purpose, a bibliographic search was carried out in October 2023, in the Department of Biological Systems, Metropolitan Autonomous University Xochimilco Unit, in Mexico City. Hemgenix® is a gene therapy used to cure hemophilia B, which is a rare disease and whose current treatment, although effective, does not completely cures the disease and must be administered for life, which generates a great economic burden. Hemgenix®, approved in the United States in November 2023, is presented with the support of a clinical trial that indicates that a dose costing US\$3.5 M can practically eradicate the disease. However, there is still much uncertainty regarding its long-term safety and effectiveness, making its cost-effectiveness assessments uncertain for health systems that must make decisions to manage and make the best use of their limited health resources.

**Keywords:** hemophilia B; rare diseases; genetic therapy; health expenditure.

Recibido: 24/01/2024

Aprobado: 12/06/2024

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de medicamentos y productos medicinales constituye una de las tareas más importantes para la humanidad, así como también una de las actividades más remuneradas para las industrias que se dedican al desarrollo de tales productos. Los medicamentos suelen ser costosos de desarrollar, por lo cual, cuando salen al mercado, tienen un alto costo para el público. Esta situación se agrava cuando el padecimiento a tratar es una enfermedad rara.

La Organización Mundial de la Salud establece que una enfermedad rara es aquella que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes<sup>(1)</sup> y se estima que sólo el 6% de la población las padece<sup>(2)</sup>. Actualmente se tienen identificadas más de 7,000 enfermedades raras diferentes.<sup>(1)</sup> A pesar de que son enfermedades de baja incidencia, tienen altos índices de mortalidad y su diagnóstico y tratamiento son complejos y costosos y, de hecho, los

medicamentos que se comercializan para tratar estos padecimientos suelen ser los más costos en el mercado debido a su baja demanda.<sup>(3)</sup>

La hemofilia es una enfermedad rara ocasionada por mutaciones en genes que codifican factores de coagulación, lo que causa una deficiencia de estos.<sup>(4)</sup> Por ende, este padecimiento produce trastornos de coagulación como hemorragias, principalmente en articulaciones, aunque también pueden ocurrir en músculos o tejidos blandos, y puede ocasionar daño permanente a las zonas afectadas.<sup>(5)</sup>

Existen dos tipos de hemofilia; la hemofilia A (HA), ocasionada por la deficiencia del factor de coagulación VIII (FVIII) y que representa el 80% de los casos, y la hemofilia B (HB), que es debida a la deficiencia del factor de coagulación IX (FIX) y representa el 20% de los casos restantes, por lo que esta variante de la enfermedad es aún más rara y más difícil de tratar.<sup>(6)</sup> Cuando estos factores de coagulación, FVIII y FIX, se encuentran en una concentración <1% de los niveles normales, se considera hemofilia de alta gravedad;<sup>(7)</sup> aproximadamente el 30 – 45% de los pacientes con HB desarrollan la enfermedad de gravedad.<sup>(8)</sup>

La HB suele tratarse con terapias de reemplazo, que consisten en administrarle al paciente el FIX que no puede biosintetizar por sí mismo. Sin embargo, esta terapia no erradica del todo la enfermedad y son frecuentes los problemas de resistencia farmacológica debido a la generación de anticuerpos contra la FIX exógena que se administra. Además, esta terapia debe administrarse de por vida, lo cual genera una gran carga económica para los sistemas de salud públicos.<sup>(9)</sup>

Por otro lado, hoy se cuenta con terapias génicas, las cuales consisten en curar una enfermedad genética al introducir un gen correcto en un paciente que tiene una variante en este gen.<sup>(10)</sup> De esta manera se espera corregir el padecimiento desde el origen y sin necesidad de tratamientos posteriores.

Debido a que muchas enfermedades raras tienen un origen genético, uno de los enfoques más prometedores para tratarlas son las terapias génicas y el caso de la HB no es la excepción;<sup>(9)</sup> el 22 de noviembre del 2022 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó Hemgenix®, un medicamento biotecnológico de una sola toma para tratar la HB. Sin embargo, este medicamento cuenta con un precio de venta de US\$3.5 M, lo que lo hace el más caro del mundo hasta la fecha.<sup>(11)</sup> En febrero de 2023, la Comisión Europea concedió

autorización condicional de comercialización a este medicamento,<sup>(9)</sup> pero no sin generar debates y controversias respecto a su evidencia clínica y a su elevado costo, lo cual limita su uso y aceptación por parte de las autoridades sanitarias. Las controversias que presenta Hemgenix® y que ya son comunes en terapias génicas, también serán descritas y discutidas en la presente investigación.

Es innegable que el desarrollo y lanzamiento al mercado de este tipo de productos farmacéuticos representa una esperanza para pacientes que padecen enfermedades raras que deben de tratarse de por vida y para las cuales hay muy pocas opciones terapéuticas ya que la gran promesa que se emite es que solo requerirán una única dosis. Asimismo, para los sistemas de salud también podría representar una gran oportunidad para tratar a estos pacientes ya que, al largo plazo, podría aliviarse el gasto económico que conlleva brindarles atención médica de por vida.

Sin embargo, la toma de decisión para los sistemas de salud es difícil cuando se trata de una terapia tan novedosa y tan costosa. Por ello, los profesionales de la salud y el público en general deben informarse y familiarizarse con la fisiopatología de enfermedades como la HB, así como el mecanismo de acción y eficacia clínica de las terapias génicas como Hemgenix®; ya que, aunque estos productos medicinales ya son una realidad, no se trata de tratamientos que se lleven a cabo rutinariamente o a los que los pacientes que padecen la enfermedad puedan tener acceso; la realidad del desarrollo de productos farmacéuticos de este tipo es compleja y puede resultar confusa para el público, por lo que es de interés el describir el funcionamiento e importancia clínica y económica de terapias génicas como Hemgenix®

Debido a lo anterior, el objetivo de investigación del presente artículo de revisión es describir y discutir el funcionamiento, eficacia clínica e importancia médica y científica de la terapia con Hemgenix® para tratar la HB, así como sus limitaciones y controversias. El presente estudio forma parte de los productos de trabajo del laboratorio de Fármacos Huérfanos del Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, de la línea de investigación de Farmacia Clínica y Servicios Farmacéuticos.

Para lograr tal propósito, se realizó una búsqueda bibliográfica en octubre del 2023. Se consultaron bases de datos especializadas como Google Académico, SciELO y PubMed para obtener la información que permitiera describir la terapia génica con Hemgenix®. La

información se organizó atendiendo a los cinco aspectos que se exponen a continuación: descripción molecular, fisiopatológica y epidemiológica de la HB; tratamientos convencionales disponibles para tratar la HB; descripción general de las terapias génicas; descripción de la terapia génica con Hemgenix® y limitaciones y controversias clínicas y comerciales de la terapia génica con Hemgenix®.

## DESARROLLO

### Bases moleculares generales de la HB y su epidemiología

La HB puede tratarse con terapia génica debido a que es ocasionada por una variación genética, por lo que es importante primero describir las bases moleculares de la enfermedad para luego comprender el funcionamiento de la terapia con Hemgenix®.

Como ya se mencionó, la HB se debe a la deficiencia del factor de coagulación FIX. Este factor es una proteína dependiente de vitamina K que se sintetiza en hígado, por lo que su producción está determinada por la genética y funcionamiento de este órgano. El gen que codifica la proteína FIX se conoce como *F9*, el cual está localizado en el cromosoma X. Contiene ocho exones y siete intrones y se transcribe en un RNA mensajero de 2.8 kb, el cual se traduce en el precursor de FIX, que posteriormente sufre modificaciones postraduccionales, sobre todo (gama)γ-carboxilación en residuos de ácido glutámico. Mutaciones en el gen *F9* pueden ocasionar la producción de una proteína defectuosa y sin función biológica.<sup>(4)</sup> Esta deficiencia genera a su vez una incapacidad de producir trombina, una proteína importante en el proceso de coagulación, lo que exagera la fase fluida de la coagulación, ocasionando hemorragias.<sup>(6)</sup>

La HB afecta principalmente a varones pero las madres son las portadoras de la enfermedad, aunque un tercio de los casos totales de hemofilia surgen como mutaciones espontáneas cuando no existen antecedentes familiares (mutaciones de novo).<sup>(12)</sup> Se estima que esta enfermedad ocurre en 1 por cada 25,000 varones nacidos, en contraste con la HA que tiene una prevalencia de 1 por cada 5,000 varones nacidos. La mayoría de las mujeres portadoras no se ven afectadas, pero se estima que 10 – 25% de ellas pueden desarrollar síntomas suaves. Esto se debe a que, como se mencionó anteriormente, la hemofilia se debe a una mutación en el cromosoma X, y los varones sólo presentan una copia de este cromosoma

mientras que las mujeres tienen dos, por lo que, al no haber otra copia de este cromosoma, inevitablemente se genera la enfermedad.<sup>(13)</sup>

### **Tratamientos disponibles para atender la HB en la actualidad y sus limitaciones**

Las terapias génicas son terapias de vanguardia, pero existen terapias convencionales para tratar las enfermedades genéticas.

Es evidente que las estrategias más sencillas para tratar las hemofilias consisten en prevenir y controlar los episodios de sangrado<sup>(6)</sup> y en realizar infusiones sanguíneas.<sup>(14)</sup> Sin embargo, el tratamiento de estas enfermedades ha mejorado mucho gracias a la biotecnología y la producción de proteínas recombinantes. En el caso de la HB se cuenta con FIX derivado de plasma masculino, o bien, recombinante, el cual es administrada a los pacientes que padecen esta enfermedad. A esta terapia se le conoce como terapia de reemplazo y ha demostrado ser una terapia eficaz para tratar la HB.<sup>(15)</sup>

Sin embargo, debido a que se trata de una enfermedad rara, su tratamiento es muy costoso, e incluso se ha observado que los costos médicos totales de la HB son mayores a los de la HA, que, aunque en menor extensión, también se considera una enfermedad rara<sup>(16)</sup> Se ha estimado que el costo total del tratamiento de la HB en los Estados Unidos de América (EUA) va en aumento durante las tres primeras décadas de vida, llegando a un punto máximo a los 29 años de edad con un costo de US\$453,179. Posteriormente, el costo disminuye en la cuarta y quinta década de vida.<sup>(17)</sup> En otro estudio realizado desde la perspectiva de EUA, se determinó que el costo de la enfermedad va aumentando conforme aumenta su gravedad: US\$80,811 ± 284,313 para HB leve, US\$137,455 ± 222 021 para HB moderada, US\$251,619 ± 576,886 para HB moderada-severa y US\$632,088 ± 501,270 para HB severa.<sup>(18)</sup>

Por otro lado, en México se estimó que el costo total de la HB de 2009 – 2011 fue de US\$104,316431, con un costo promedio por paciente en 2011 de US\$174,734. El 74.3% del costo se debió al uso del factor hemostático FIX.<sup>(19)</sup> Esto es relevante, ya que la terapia de reemplazo debe administrarse de por vida y los costos se van acumulando a lo largo del tiempo, sobre todo considerando que estas terapias de reemplazo suelen administrarse cada 7 – 14 días o incluso hasta 2 – 3 veces por semana,<sup>(9)</sup> por lo que esta suele ser la variable a la que se le atribuyen los mayores aportes de costos de la enfermedad en los estudios realizados.<sup>(20)</sup>

A pesar de que es un buen tratamiento, la terapia de reemplazo con FIX no erradica del todo a la enfermedad. Por ejemplo, en un estudio patrocinado por CLS Behring se evaluó a 110 pacientes con HB que recibían profilaxis a corto o largo plazo. Como resultado, se descubrió que, a pesar del tratamiento, hubo en promedio 4.2 sangrados espontáneos en los últimos seis meses de monitoreo durante el estudio, 65% de los pacientes tenían daño de articulación y 87% presentaron dolor en articulación por lo menos un par de veces al mes.<sup>(21)</sup>

Además, es importante señalar que existe un problema muy importante en la terapia de reemplazo con FIX; en algunos casos severos, el organismo de los pacientes genera aloanticuerpos,<sup>(6)</sup> es decir, anticuerpos que produce un individuo contra componentes eritrocitarios de otro individuo de la misma especie, pero que él carece.<sup>(22)</sup> En el caso de la hemofilia, se pueden generar anticuerpos tipo IgG que neutralizan e inhiben el FIX que se les administran como terapia.<sup>(6)</sup>

A estos aloanticuerpos se les conoce como “inhibidores”, y se estima que afecta al 3 – 5% de los pacientes con HB grave.<sup>(23)</sup> Aunque parece un porcentaje bajo, esta circunstancia está altamente asociada a una elevada morbilidad<sup>(8)</sup> y también aumenta considerablemente el costo de la enfermedad,<sup>(24)</sup> por lo cual es necesario tomar en cuenta la presencia de inhibidores para administrar y aprovechar al máximo los recursos a emplear para el tratamiento de esta enfermedad.

Es posible intentar erradicar los inhibidores mediante terapia inmunosupresora para eliminar la clona celular responsable de la producción de los aloanticuerpos mediante el uso de fármacos inmunomoduladores (inducción de tolerancia inmune).<sup>(6)</sup> Sin embargo, esta estrategia puede aumentar millonariamente el costo del tratamiento<sup>(17)</sup> y no siempre tiene mucho éxito terapéutico. Además, puede producir reacciones alérgicas, sobre todo en pacientes que tienen historial de alergias y anafilaxias<sup>(8)</sup> De hecho, este enfoque es mucho menos exitoso para los pacientes de HB que los pacientes de HA con inhibidores; hasta el 50% de pacientes con inhibidores a FIX pueden presentar reacciones anafilácticas de gravedad.<sup>(17)</sup>

Debido a todo lo descrito es que ha sido importante para los investigadores médicos y farmacéuticos dar con nuevas alternativas terapéuticas seguras y efectivas para tratar la HB. Una de ellas son las terapias génicas.

## **Terapias génicas empleando vectores de adenovirus**

Las terapias génicas son terapias de vanguardia que podrían evitar algunos de los inconvenientes de las terapias convencionales. Una terapia génica consiste en corregir un gen defectuoso o alterado (mutado) en un tejido u órgano de un paciente que tiene una enfermedad genética.

Para poder llevar a cabo estas terapias, el gen correcto se debe insertar en el organismo de los pacientes para que este sea capaz de mantenerlo y producir la proteína correcta por sí mismos, sin necesidad de que esta sea administrada mediante terapia de reemplazo. La administración del gen se lleva a cabo mediante un vector que funge como vehículo de entrega para depositar el gen a la célula blanco. Los vectores más utilizados son los vectores virales debido a su gran capacidad para introducir material genético en células humanas específicas.<sup>(10)</sup>

Dentro de estos virus, los más empleados son los virus adenoasociados (AAV). Este tipo de virus pertenece al género Dependoparvovirus de la familia Parvoviridae. Está compuesto por una cápside de alrededor de 26 nm de forma icosaédrica que contiene un ADN de alrededor de 4.7 kb. Hasta ahora se sabe que por sí solo, este tipo de virus no causa enfermedad a los humanos, por lo cual pueden insertársele genes de < 5.0 kb para ser empleado como vector en terapia génica.<sup>(25)</sup> En 2012, la FDA aprobó Glybera, un medicamento para tratar la deficiencia hereditaria de lipasa de lipoproteínas; se trata de la primera terapia génica que empleó un vector AAV.<sup>(26)</sup>

Cabe mencionar que, debido a su complejidad técnica y a la naturaleza de las enfermedades que tratan, las terapias génicas suelen ser bastante costosas, y cada vez que se anuncia el medicamento más caro del momento, suele ser una terapia génica.<sup>(26,27)</sup> Esto no es de sorprender considerando lo que cuesta desarrollar estas terapias; en un estudio se estimó que la inversión en investigación y desarrollo en etapas clínicas para lanzar al mercado un nuevo producto de este tipo es de US\$1,943 M considerando incluso los costos de programas fallidos.<sup>(28)</sup>

### **Hemgenix®, un medicamento nuevo y prometedor**

A finales de la década de 1990 se demostró en un estudio llevado a cabo en animales que era posible llevar a cabo terapia génica mediante un AAV para generar altos niveles de FIX.

Posteriormente, alrededor de 25 años después, salió a la luz etranacogene dezaparavec, comercializado como Hemgenix®, que fue desarrollado por CSL Behring para tratar la HB. Consiste en una terapia génica de única dosis de un costo de US\$3.5 M; el medicamento más costoso del mundo y de la historia hasta el momento.<sup>(11,29)</sup>

Se trata de una terapia génica en la que el gen *F9* se incluye en un vector AAV serotipo 5 (vector AAV5).<sup>(21)</sup> El gen incluido en este vector efectivamente codifica para la variante FIX-Padua de la proteína,<sup>(29)</sup> la cual es una variante hiperactiva con un aumento de actividad 8 veces mayor a la normal. Esta variante fue descubierta por primera vez en la Universidad de Padua en pacientes trombofílicos, que, contrario a los pacientes con hemofilia, presentan una coagulación sanguínea exagerada, generando trombos.<sup>(30)</sup> Por suerte, se le ha dado un muy buen uso médico a esta variante de FIX.

El vector construido está contenido en un vial con 10 mL de líquido extraíble que contiene  $1 \times 10^{14}$  copias del gen.<sup>(31)</sup> Este preparado es entonces administrado por infusión continua mediante vía intravenosa a los pacientes con HB. El vector AAV con el gen correcto se dirige al hígado, donde se acopla al genoma para que el paciente pueda producir FIX por ellos mismos. El proceso de infusión dura 1 – 2 h y los pacientes deben permanecer en el centro de salud 3 h más para ser monitoreados antes de poder regresar a casa.<sup>(21)</sup>

Los primeros resultados prometedores de esta terapia se publicaron en 2019 tras un ensayo clínico de fase II llevado a cabo con únicamente tres pacientes.<sup>(32)</sup> Un par de años después, en un ensayo clínico de fase III de carácter multinacional, se estudió esta terapia a una dosis de  $2 \times 10^{13}$  copias del genoma/Kg de peso corporal en 54 pacientes varones adultos con HB (actividad de FIX  $\leq 2\%$  del valor normal) que estaban bajo tratamiento con terapia de reemplazo con FIX independientemente de la existencia previa de anticuerpos neutralizantes de AAV5. Su evolución clínica fue monitoreada seis meses antes de llevar a cabo la prueba clínica para poder hacer una correcta comparación de resultados.<sup>(21,31)</sup>

Como resultado, se observó que el 63% de los pacientes reportó que no sufrieron ningún episodio de sangrado después de 7 – 18 meses de haber recibido la terapia<sup>(21)</sup> y que, en general, se redujo el promedio anual de sangrados de 4.2 a 1.5.<sup>(21,31)</sup> Además, los pacientes aumentaron y sostuvieron la actividad de FIX por un 37%;<sup>(21)</sup> 94% de ellos dejaron de requerir la terapia de reemplazo.<sup>(21,31)</sup>

Se proyecta que una dosis de este medicamento puede proteger de sangrados a los pacientes con HB moderada y grave por hasta ocho años o más sin necesidad de otra medicación,<sup>(11)</sup> en contraste con los pacientes bajo terapia con FIX, que, como se mencionó anteriormente, suelen seguir presentando sangrados y dolores persistentes, aún si se adhieren correctamente a su terapia.<sup>(21)</sup>

Entonces, se trata de una terapia prometedora para los pacientes que padecen de esta difícil enfermedad y para la cual existen realmente pocas opciones. Además, Hemgenix® es la primera terapia génica dirigida al hígado aprobada por la FDA.<sup>(29)</sup>

### **Limitaciones y controversias sobre la seguridad de la terapia con Hemgenix®**

A pesar de que Hemgenix® es un medicamento muy prometedor, también es importante señalar algunas limitaciones y controversias.

En primer lugar, es sabido que algunos pacientes pueden desencadenar reacciones inmunes fuertes a los vectores virales empleados, produciendo una inflamación considerable.<sup>(11)</sup> De hecho, anteriormente, la administración de otras terapias génicas que emplean vectores AAV ya ha resultado en reacciones adversas tan exacerbadas que han ocasionado la muerte de pacientes.<sup>(33)</sup> Además, también se ha discutido que aunque no exista una respuesta inmunitaria violenta ante el vector viral, una vez que se administra una terapia génica, el organismo del paciente genera anticuerpos contra el vector por lo que no puede volver a administrarse.<sup>(11)</sup>

Hasta ahora, los únicos efectos adversos reportados de Hemgenix® en los ensayos clínicos han sido leve elevación de enzimas hepáticas y sanguíneas, fatiga, náusea, jaqueca, sensación de malestar, síntomas similares a gripa y reacciones leves relacionadas con la infusión.<sup>(13,21)</sup>

Sin embargo, es recomendable monitorear la salud hepática del paciente una vez a la semana durante los primeros tres meses posteriores a la terapia para evaluar las enzimas hepáticas y, de ser necesario, someterse a terapia con esteroides para mantener niveles consistentes de FIX. Además, personas con riesgo a padecer cáncer hepatocelular deben someterse a exámenes sanguíneos y ecografías anuales durante los 5 años posteriores al tratamiento.<sup>(21)</sup>

## Limitaciones y controversias sobre el costo de la terapia con Hemgenix®

Por otro lado, también es necesario considerar el punto de vista económico de la terapia con Hemgenix®. Los análisis de costo-efectividad comparan dos intervenciones terapéuticas considerando los costos en unidades monetarias y los resultados de la terapia como, por ejemplo, reducción de la mortalidad, reducción de síntomas, pacientes curados, casos prevenidos o años de vida ganados.

Estos estudios emplean datos obtenidos en las pruebas clínicas para predecir el comportamiento de las terapias al largo plazo.<sup>(34)</sup> El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) es una institución independiente patrocinada por el Departamento de Salud y Atención Social del Reino Unido que ayuda a profesionales y comisionados a brindar la mejor atención en salud a los pacientes al mismo tiempo que garantiza el valor para los contribuyentes. Para ello, una de sus funciones es proveer evaluaciones rigurosas e independientes de evidencia clínica compleja de las nuevas tecnologías sanitarias, por ejemplo, llevando a cabo análisis de costo-efectividad para evaluar si una nueva terapia debe ser cubierta por el sistema de salud público.<sup>(35)</sup>

En julio del 2023, NICE comunicó cuestionamientos acerca de la comparación de Hemgenix® con la terapia de reemplazo con FIX, señalando que hay diferencias en los métodos empleados en los estudios y diferencias en la definición y medición de los resultados hemorrágicos, por lo que los resultados del análisis costo-efectividad son inciertos. Además, se señalan incertidumbres acerca de la evidencia sobre los efectos clínicos de esta terapia al largo plazo. Asimismo, también establece que el precio establecido en el Reino Unido (£2.6 M ≈ US\$3.3 M), está por encima de lo que el propio NICE considera aceptable para el *National Health Service* (NHS), que es la entidad de prestaciones sanitarias públicas del Reino Unido; NICE recomienda a NHS no cubrir la terapia con Hemgenix®.<sup>(36)</sup>

Es necesario mencionar que con anterioridad, NICE ya aprobó otras terapias génicas para que sean cubiertas por NHS. Por ejemplo, en marzo del año 2019, nasemnogene abeparvovec (Zolgensma®), una terapia génica para tratar atrofia muscular en la columna,<sup>(37)</sup> la cual en su momento también llegó a ser el medicamento más caro del mundo (£1,79 M ≈ €1.9 M ≈ US\$2 M) que, de hecho, fue la primera terapia génica con AAV administrada sistémicamente,<sup>(26)</sup> por lo que el acceso a este tipo de terapias tampoco es imposible. Sin

embargo, no cabe duda que es una terapia que será difícil de costear por muchos sistemas de salud alrededor del mundo.

## CONCLUSIONES

Hemgenix® es un medicamento muy vanguardista y prometedor para tratar la HB, la cual es una enfermedad muy rara, costosa y difícil de tratar, por lo que su desarrollo supone una nueva apertura al abanico de opciones farmacoterapéuticas para este grupo de pacientes que, de por sí, tienen pocas opciones para atender su padecimiento.

A pesar de que la terapia génica con Hemgenix® ha mostrado ser bastante eficaz en los ensayos clínicos, aún se desconoce cuál será la seguridad y eficacia real al largo plazo. Esto es relevante, pues la gran promesa de este medicamento es que el precio de venta conlleva a que no se necesitarán tratamientos o atención adicional después de su administración. Por ello algunos sistemas de salud, que deben tomar decisiones para llevar una buena administración de sus limitados recursos sanitarios, aún están inseguros ante las incertidumbres de los resultados de las evaluaciones costo-efectividad de esta prometedora pero joven terapia.

Se comprueba que estos dilemas ya son frecuentes en los sistemas de salud y la tendencia del desarrollo y mercado de medicamentos hace suponer que Hemgenix® no será el medicamento más costoso del mundo por demasiado tiempo, pues probablemente pronto llegará una nueva terapia que lo sea aún más.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gobierno de México [Internet]. México: Secretaría de Salud; 2019 [actualizado 01/03/2019; citado 21/10/2023]. ¿Qué son las enfermedades raras?; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/que-son-las-enfermedades-raras-193280>
2. Abozaid GM, Kerr K, Mcknight A, Al-Omar HA. Criteria to define rare diseases and orphan drugs: a systematic review protocol. BMJ Open [Internet]. 2022 [citado 21/10/2023];12(7):e62126. Disponible en: <http://10.1136/bmjopen-2022-062126>

3. U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. U.S.A: US Department of Health and Human Services; c2018-23 [actualizado 13/12/2022; citado 24/12/2022]. Rare Diseases at FDA; [aprox. 2 pantallas] Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/rare-diseases-fda>
4. Shen G, Gao M, Cao Q, Li W. The Molecular Basis of FIX Deficiency in Hemophilia B. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado 16/9/2023];23(5):2762. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/5/2762/htm>
5. Martínez-Sánchez LM, Álvarez-Hernández LF, Ruiz-Mejía C, Jaramillo-Jaramillo LI, Builes-Restrepo LN, Villegas-Álzate JD. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Rev Fac Nac Salud Pública* [Internet]. 2018 [citado 16/9/2023];36(2):85–93. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-386X2018000200085&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-386X2018000200085&script=sci_arttext)
6. López-Arroyo JL, Pérez-Zúñiga JM, Merino-Pasaye LE, Saavedra-González A, Alcivar-Cedeño LM, Álvarez-Vera JL, et al. Consenso de hemofilia en México. *Gaceta medica de Mexico* [Internet]. 2021 [citado 28/4/2023];157:S1–37. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/gmm.m20000451>
7. Castaman G. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica* [Internet]. 2019 [citado 28/4/2023];104(9):1702–1709. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6717582/>
8. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, et al. Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2018 [citado 16/8/2023];44(6):578–589. Disponible en: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0038-1660817>
9. Rodriguez-Merchan C, Soroka AB, Feoktistova SG, Mityaeva ON, Volchikov PY. Gene Therapy Approaches for the Treatment of Hemophilia B. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [citado 19/9/2023];24(13):10766. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/13/10766/htm>
10. Gonçalves GAR, Paiva R de MA. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein* [Internet]. 2017 [citado 15/10/2023];15(3):369. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RB4024>

11. Naddaf M. Researchers welcome \$3.5-million haemophilia gene therapy - but questions remain. *Nature* [Internet] 2022 [citado 19/9/2023];612(7940):388–389. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-04327-7>
12. Federación de Hemofilia de la República Mexicana A.C (FHRM). [Internet] México: Federación de Hemofilia de la República Mexicana A.C.; c2021-23 [actualizado 19/9/2023; citado 19/9/2023] ¿Qué es la hemofilia? – Hemofilia México; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://hemofilia.org.mx/que-es-la-hemofilia/>
13. Navale MS, Bhosale MK, Mohite MM, Navale MS. Hemgenix as First Gene Therapy for Treatment of Haemophilia B. *Haemophilia, Int J Adv Res Sci Commun Technol* [Internet]. 2022 [citado 10/9/2023];2(1):89-94. Disponible en: <https://ijarsct.co.in/Paper7657.pdf>
14. Bayer [Internet]. México: Bayer de México S.A. de C.V.; 2022 [actualizado 27/04/2022; citado 24/12/2023]. Llega a México nueva terapia para la Hemofilia Tipo A [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.bayer.com/es/mx/kovaltry-mx>
15. Castaman G. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2018 [citado 16/09/2023];11(8):673–683. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474086.2018.1489719>
16. Huang Z, Nicholas S, Yang Y, Chen X, Maitland E, Ma Y, et al. Medical costs and hospital utilization for hemophilia A and B urban inpatients in China: a national cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2022 [citado 21/10/2023];22(1):1–9. Disponible en: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-022-07626-x>
17. Horava SD, Peppas NA. Recent advances in hemophilia B therapy. *Drug Deliv Transl Res* [Internet]. 2017 [citado 17/09/2023];7(3):359–371. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28243977/>
18. Buckner TW, Bocharova I, Hagan K, Bensimon AG, Yang H, Wu EQ, et al. Health care resource utilization and cost burden of hemophilia B in the United States. *Blood Adv* [Internet]. 2021 [citado 19/10/2023];5(7):1954–1962. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003424>
19. Carlos-Rivera F, Gasca-Pineda R, Majluf-Cruz A, García-Chávez J. Impacto económico de la Hemofilia tipo A y B en México. *Gac Med Mex* [Internet]. 2016 [citado

18/09/2023];152(1):19–29. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=64266>

20. Keshavarz K, Bordbar M, Hashemipour Z, Jalali FS, Ravangard R. Economic burden of hemophilia A and B: a case in Iran. *Hematology* [Internet]. 2020 [citado 19/10/2023];25(1):149–55. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/16078454.2020.1741205>
21. Hemgenix. [Internet]. US: Hemgenix; c2022-23 [actualizado 17/09/2023; citado 17/09/2023]. HEMGENIX® (etranacogene dezaparvovec-drlb); [aprox. 5 screens]. Available from: <https://www.hemgenix.com/why-gene-therapy>
22. Aburto-Almonacid A. Recomendaciones para la detección e identificación de anticuerpos irregulares eritrocitarios [Internet]. Chile: Ministerio de Salud de Chile; 2018 [citado 28/04/2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Deteccion%20Anticuerpos%20Irreg.pdf>
23. Nogami K, Shima M. New therapies using nonfactor products for patients with hemophilia and inhibitors. *Blood* [Internet]. 2019 [citado 18/09/2023];133(5):399–406. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-820712>
24. López-Facundo A, Rodríguez-Castillejos C, Romero Y, Gay J, Prada D. Economic impact of inhibitors in pediatric hemophilia A. *Gac Med Mex* [Internet]. 2018 [citado 28/04/2023]; 155:341-347. Disponible en: [https://www.gacetamedicademexico.com/frame\\_eng.php?id=323](https://www.gacetamedicademexico.com/frame_eng.php?id=323)
25. Wang D, Tai PWL, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2019 [citado 15/10/2023];18(5):358. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6927556/>
26. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Rodino-Klapac LR, Goodspeed K, Gray SJ, Kay CN, et al. Current Clinical Applications of In Vivo Gene Therapy with AAVs. *Mol Ther* [Internet]. 2021 [citado 15/10/2023];29(2):464–488. Disponible en: <https://www.cell.com/article/S152500162030664X/fulltext>
27. Feuerstein A. First gene therapy in US is most expensive drug. *PharmacoEconomics Outcomes News* [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 19];794(1):1. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40274-018-4599-6>

28. Sabatini MT, Chalmers M. The Cost of Biotech Innovation: Exploring Research and Development Costs of Cell and Gene Therapies. *Pharmaceut Med* [Internet]. 2023 [citado 19/10/2023];37(5):365–375. Disponible: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40290-023-00480-0>
29. Herzog RW, VandenDriessche T, Ozelo MC. First hemophilia B gene therapy approved: More than two decades in the making. *Mol Ther* [Internet]. 2023 [citado 16/10/2023];31(1):1–2. Disponible en: <http://www.cell.com/article/S1525001622007055/fulltext>
30. VandenDriessche T, Chuah MK. Hyperactive Factor IX Padua: A Game-Changer for Hemophilia Gene Therapy. *Mol Ther* [Internet]. 2018 [citado 16/10/2023];26(1):14-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.12.007>
31. Yuste-Gutiérrez A, Villabona-Rivas I, Aparicio-Hernández R, García-Luque A. Evaluación positiva de medicamentos: noviembre y diciembre de 2022 y enero de 2023. *Sanid Mil* [Internet]. 2023 [citado 19/10/2023];79(1):47–49. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1887-85712023000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712023000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=pt)
32. Drygalski A Von, Giermasz A, Castaman G, Key NS, Lattimore S, Leebeek FWG, et al. Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B [Internet]. 2019 [citado 19/10/2023]; 3(21):3241-3247. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000811>
33. Shirley JL, De Jong YP, Terhorst C, Herzog RW. Immune Responses to Viral Gene Therapy Vectors. *Mol Ther* [Internet]. 2020 [citado 17/09/2023];28(3):709–722. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.01.001>
34. Tonin FS, Aznar-Lou I, Pontinha VM, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F, Tonin FS, et al. Principles of pharmacoeconomic analysis: the case of pharmacist-led interventions. *Pharm Pract* [Internet]. 2021 [citado 18/09/2023];19(1):2302. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.18549/pharmpract.2021.1.2302>
35. NICE. [Internet] U.K.: National Institute for Health and Care Excellence; 2023 [actualizado

11/04/2023; citado 18/09/2023]. About | NICE; [aprox. 2 screens]. Available from:

<https://www.nice.org.uk/about>

36. NICE. [Internet] U.K.: National Institute for Health and Care Excellence; 2023 [actualizado 09/03/2023; citado 18/09/2023]. Etranacogene dezaparovec for treating moderately severe or severe haemophilia B; [aprox. 4 screens]. Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10699>

37. Genomics Education Programme (GEP). [Internet]. England: Genomics Education Programme; 2021 [actualizado 12/05/2023; citado 13/10/2023]. NICE approves new SMA gene therapy; [aprox. 3 screens]. Available from:

<https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/blog/nice-approves-new-sma-gene-therapy/>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses respecto a este texto.

### **Contribución de los autores**

**Conceptualización:** Ivo Heyerdahl-Viau, Francisco López-Naranjo.

**Curación de datos:** Ivo Heyerdahl-Viau, Francisco López-Naranjo.

**Análisis formal:** Ivo Heyerdahl-Viau, Francisco López-Naranjo.

**Adquisición de fondos:**

**Investigación:** Ivo Heyerdahl-Viau, Francisco López-Naranjo.

**Metodología:** Ivo Heyerdahl-Viau, Francisco López-Naranjo.

**Administración del proyecto:**

**Recursos:**

**Software:**

**Supervisión:** Ivo Heyerdahl-Viau, Francisco López-Naranjo.

**Validación – Verificación:** Ivo Heyerdahl-Viau, Francisco López-Naranjo.

**Visualización:** Ivo Heyerdahl-Viau, Francisco López-Naranjo.

**Redacción - borrador original:** Ivo Heyerdahl-Viau.

**Redacción - revisión y edición:** Ivo Heyerdahl-Viau, Francisco López-Naranjo.