



## Editorial

## ¿Existen diferencias entre los tratamientos disponibles para el enfisema pulmonar por déficit de alfa-1 antitripsina?

### Are There Differences Between the Available Treatments for Emphysema Associated with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency?

Cristina Esquinas y Marc Miravittles\*

Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, España



El único tratamiento específico existente para el enfisema asociado al déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) es la infusión intravenosa de AAT purificada de plasma de donantes, que se desarrolló en Estados Unidos<sup>1</sup> y fue aprobado en 1987 por la *Food and Drug Administration* (EE. UU.). El objetivo del tratamiento es elevar y mantener los niveles de AAT en plasma y en el intersticio pulmonar para prevenir la destrucción pulmonar y detener la progresión del enfisema<sup>1</sup>.

En España se inició el tratamiento sustitutivo a finales de los años 80<sup>2</sup> y en la actualidad el Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 Antitripsina recoge un total de 155 pacientes en tratamiento<sup>3</sup>. En Europa se dispone de varios preparados de AAT procedentes de plasma humano para su administración intravenosa, pero en el presente editorial nos centraremos en la comparación de los productos disponibles en España: Prolastina® (Grifols Deutschland GmbH, Alemania) y Respreeza® (CSL Behring GmbH, Alemania). Ambos están indicados para el tratamiento aumentativo en pacientes con DAAT grave (genotipos PiZZ, PiZNulo, Pinulo-nulo o PiSZ) y evidencia de enfisema pulmonar<sup>4</sup>. La dosis recomendada es de 60 mg/kg/semana administrada a una velocidad de infusión de 0,08 ml/kg/min<sup>5,6</sup>; aunque estudios farmacocinéticos indican que con dosis de 120 mg/kg/15 días se puede también conseguir concentraciones plasmáticas protectoras durante la mayor parte del periodo entre administraciones<sup>7</sup> y es el régimen utilizado en muchos casos por la mayor comodidad para el paciente<sup>3</sup>.

Prolastina® fue el primer tratamiento aprobado y es el tratamiento aumentativo más prescrito a nivel mundial con un registro de seguridad y tolerabilidad establecido en más de 3 millones de infusiones sin constar ningún episodio de transmisión vírica durante más de 25 años de uso. La aprobación en 2016 de Respreeza® por la Agencia Europea del Medicamento supuso otra opción para los pacientes con DAAT. La *Food and Drug*

*Administration* aprobó su uso en EE. UU. en el año 2003 (Zemaira® en EE. UU.) en base a la equivalencia en su eficacia bioquímica frente a Prolastina®<sup>8</sup>. En cambio la aprobación europea tuvo que esperar hasta la demostración de su eficacia clínica en la prevención de la progresión del enfisema<sup>9</sup>.

Tanto Prolastina® como Respreeza® se distribuyen en viales de 1 g, que se reconstituyen en 40 ml de agua para inyectable en el caso de Prolastina® y en 20 ml en el caso de Respreeza®, lo que a la velocidad recomendada de infusión implica que para un adulto de 75 kg la infusión de una dosis semanal se completa en 30 min para Prolastina® y en 15 para Respreeza® y el doble para una dosis cada 15 días<sup>5,6</sup>. Otras diferencias entre los productos las encontramos en cuanto a la pureza o la proporción de AAT entre el total de proteínas plasmáticas encontradas en el producto. En el caso de Respreeza® la pureza es del 97,4% y para Prolastina® es del 76,9%. La actividad específica es también ligeramente distinta, con un 86% para Respreeza® (0,862 mg de AAT activa por cada mg de proteína) y un 64% para Prolastina®<sup>10</sup>. Vale la pena destacar que no existe ninguna evidencia de correlación entre la pureza, tolerabilidad y eficacia clínica y que la aprobación para el uso clínico de Respreeza® se basó en su demostrada equivalencia frente a Prolastina®<sup>8</sup>.

En cuanto a su eficacia clínica, existen 2 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo utilizando Prolastina® que mostraron de forma consistente un enlentecimiento en la pérdida de densidad pulmonar medida por tomografía computarizada y que, al analizarse de forma conjunta, mostraron una clara significación estadística a favor del tratamiento activo<sup>11</sup>. Más adelante, un ensayo clínico similar realizado con Respreeza®, pero con un mayor tamaño muestral, demostró un efecto similar sobre la evolución del enfisema<sup>9</sup>. Los estudios realizados con Prolastina® demostraron una diferencia media de 1,14 g/l/año en la caída de densidad pulmonar y el estudio con Respreeza® una diferencia media de 0,74 g/l/año<sup>9,11</sup>. Es difícil comparar la magnitud de estas diferencias ya que los estudios se han realizado en épocas diferentes con distintas pautas de tratamiento de la EPOC.

Es interesante comentar algunas diferencias existentes en la indicación recogida en la ficha técnica de ambos productos.

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [mmiravittles@vhebron.net](mailto:mmiravittles@vhebron.net) (M. Miravittles).

Prolastina® está indicada en pacientes con DAAT grave dentro de unos límites moderados de obstrucción de las vías respiratorias (FEV1 35-60%) y diagnóstico de enfisema<sup>5</sup>. Sin embargo, para Respreeza® no se establece ningún intervalo de función pulmonar y se indica la posibilidad de administrar el fármaco por el propio paciente o cuidador una vez se han administrado las primeras dosis en el centro sanitario. Es importante resaltar que se recoge la necesidad de que la indicación la realice un experto en el tratamiento del DAAT<sup>6</sup>. Debido a la variabilidad en la expresión clínica del DAAT, la posibilidad de personalización del tratamiento<sup>12</sup> y la dificultad en adquirir la experiencia necesaria en su manejo por ser una enfermedad minoritaria, tanto la Comisión Europea como la *European Respiratory Society* recomiendan también que el tratamiento debe ser indicado y supervisado por centros de referencia<sup>13</sup>.

Para acabar, vale la pena recordar que aunque Prolastina® y Respreeza® tienen características muy similares, los productos hemoderivados no se deben sustituir, ya que con ello se perdería la trazabilidad en caso de aparición de efectos adversos o de enfermedades transmisibles. Además el profesional farmacéutico no puede cambiar la prescripción médica de un hemoderivado, como queda inequívocamente recogido en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad<sup>14</sup>.

Hasta la posible aparición de nuevas opciones terapéuticas, el tratamiento aumentativo con AAT es el único específico para los pacientes con enfisema congénito y los 2 productos disponibles en España han demostrado su eficacia en enlentecer la progresión del enfisema<sup>15</sup>, por lo que este tratamiento debe estar disponible para los pacientes que cumplen los criterios establecidos internacionalmente y ser controlado y supervisado por centros de referencia<sup>13</sup>.

### Conflicto de intereses

Cristina Esquinas colabora en la gestión del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 Antitripsina, financiada por Grifols. Marc Miravittles ha recibido honorarios de Grifols por impartir conferencias y de CSL Behring y de Grifols por consultoría.

### Bibliografía

1. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *New Engl J Med*. 1987;316:1055-62.
2. Vidal R, Miravittles M, de Gracia X, Gallego B, Morell F. Tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. *Med Clin (Barc)*. 1991;96:180-2.
3. Lara B, Blanco I, Martínez MT, Rodríguez E, Bustamante A, Casas F, et al. Spanish registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: Database evaluation and population analysis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:13-8.
4. Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic obstructive pulmonary disease: An update. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:185-92.
5. Prolastina. Summary of Product Characteristics (SPC) [acceso 17 Dic]. Disponible en: <http://grifols.com/documents/10192/27754341/ft-prolastin-es-en/786cce6a-efb-41b6-867f-59d7a34ca086>
6. Respreeza. Summary of Product Characteristics (SPC) [acceso 17 Dic]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150820132594/dec.132594.es.pdf>
7. Soy D, de la Roza C, Lara B, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax*. 2006;61:1059-64.
8. Stocks JM, Brantly M, Pollock D, Barker A, Kueppers F, Strange C, et al. Multi-center study: The biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha-1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD*. 2006;3:17-23.
9. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency (RAPID): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360-8.
10. Boerema DJ, An B, Gandhi RP, Papineau R, Regnier E, Wilder A, et al. Biochemical comparison of four commercially available human  $\alpha$ 1-proteinase inhibitors for treatment of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Biologicals*. 2017;50:63-72.
11. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: An integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res*. 2010;11:136.
12. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: Towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:149.
13. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society Statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50:1700610.
14. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [acceso 17 Dic]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-17420>
15. Rahaghi FF, Miravittles M. Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: A look at the evidence. *Respir Res*. 2017;18:105.