

## Resumen de la Reunión de la FDA, BPAC 4 Noviembre 2005. Redactado por la Asociación Alfa-1 de España para su difusión entre los socios.

Os informamos acerca de una situación que ha surgido durante el último año respecto a las diferencias que existen entre los diferentes preparados de A1PI para tratamiento de reemplazo y las consecuencias de dichas diferencias en cuanto a eficacia o tolerabilidad de los productos. Los productos que se han estudiado son: Prolastina<sup>®</sup>, de Talecris/Bayer, Zemaira<sup>®</sup> de ZLB Behring y Aralast<sup>®</sup> de Baxter / Trypsone<sup>®</sup> de Grifols siendo los dos últimos el mismo producto, anteriormente perteneciente a Alpha Therapeutics. Aralast<sup>®</sup> está producido en EE.UU. por Grifols, para su posterior comercialización por Baxter.

La Food and Drugs Administration (FDA) fue informada por el Dr. Charlie Strange, Jefe del comité médico y asesor de la Fundación Alfa-1 de EE.UU. y el Dr. Mark Brantley, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Florida, de la existencia de diferencias en las características bioquímicas de Aralast<sup>®</sup>, respecto a Prolastina<sup>®</sup> y Zemaira<sup>®</sup>.

En base a estos estudios independientes, la FDA decidió celebrar una reunión del Blood Product Advisory Committee (BPAC) del Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)\* el 4 de noviembre 2005. Además del BPAC, compuesto por científicos independientes imparciales de la FDA, se invitó a participar a las empresas fabricantes y al Dr. Brantley, para exponer en sus presentaciones una evaluación actual de la seguridad, eficacia y heterogenicidad de estos productos.

Quisieron contestar a las siguientes preguntas:

- Si los estudios post-marketing exigidos por la FDA a cada fabricante son adecuados en cuanto a seguridad y eficacia del producto
- Si los programas de control y seguimiento de la seguridad de los productos son adecuados
- Si se necesita implementar otras acciones, cambios de etiquetaje, consejos, etc

La reunión se basaba en la evaluación del conjunto de presentaciones, seguido por la discusión entre los miembros del comité.

El preámbulo, la transcripción de la reunión, las presentaciones y las conclusiones de todo este asunto se pueden encontrar en inglés en los siguientes enlaces:

Preámbulo de la reunión:

[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4190B2\\_01\\_issue%20summary.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4190B2_01_issue%20summary.htm)

Acta de la reunión:

[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/minutes/2005-4190M1\\_quick%20minutes.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/minutes/2005-4190M1_quick%20minutes.htm)

Presentaciones:

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4190s2.htm>

Transcripción original:

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/transcripts/2005-4190t2.htm>

## Contenidos / resumen de la reunión:

Ningún miembro expresó preocupación por las diferencias estructurales entre los productos de A1PI comercializados y el A1PI encontrado en plasma obtenido de bancos de sangre o la forma MM normal de la proteína alfa-1-antitripsina.

Se expresó interés en que los estudios post-comercialización se mejoraran y que se realizara el seguimiento de los receptores de tratamiento a más largo plazo.

Existió consenso entre los miembros respecto a la importancia de determinar la eficacia clínica de estos productos para el tratamiento de la enfermedad respiratoria. Sugirieron que se llevaran a cabo estudios clínicos controlados y con placebo, preferiblemente en países donde no está disponible el producto.

Adicionalmente, se sugirió, que los laboratorios llevaran a cabo pruebas similares en los estudios post-comercialización para poder comparar entre sí la validez de los resultados. El diseño del estudio post-comercialización presentado por ZLB Behring recibió una buena aceptación.

*\*CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) : Centro para la Investigación y Evaluación de productos Biológicos.*

*\*BPAC ( Blood Products Advisory Committee): Comité Consejero de Productos de Sangre*

El comité solicitó la participación pro-activa del National Health Lung Blood Institute (NHLBI), en ayudar a determinar la eficacia clínica de estos productos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar. Varios miembros apuntaron la importancia de intervención en edades tempranas de la enfermedad al planificar los estudios. Un miembro apoyó reactivar el estudio del Registro NHLBI, para recoger los datos a largo plazo.

La FDA quisiera la implicación de todos los fabricantes en los estudios clínicos para determinar la eficacia de los productos. Talecris actualmente está realizando un estudio clínico con Prolastin® versus placebo.

Se concensuó que un solo registro que centralizara los datos de los pacientes en tratamiento sería lo ideal para controlar el seguimiento post-marketing de todos los productos A1PI, siendo más deseable que la vigilancia pasiva. (Cuando se sigue el sistema de vigilancia pasiva, el médico informa al fabricante si observa en su paciente alguna anomalía o efecto secundario (adverso) atribuible al tratamiento).

La mayoría de los miembros del comité estuvieron a favor de la sugerencia de Miriam Day, consultora de la Fundación Alfa-1 de EE.UU., de enviar una carta a los médicos que describiera brevemente las diferencias entre los productos y subrayara la importancia de que los médicos informen a la FDA acerca de cualquier efecto adverso del tratamiento. La comunicación no debería ser alarmista, sino que debería servir para informar a los médicos de que los tratamientos de reemplazo no son tan simples y uniformes y que no son necesariamente iguales a la proteína nativa. La carta que la FDA envió se traduce a continuación:

## Heterogeneidad de los productos de A1PI

Original: <http://www.fda.gov/cber/infosheets/alph1pi.htm>

Traducción:

Los productos de alfa-1-antitripsina (A1PI) derivados de plasma autorizados por la FDA son heterogéneos en cuanto a su composición proteínica y su estructura química. Junto con la A1PI, estos productos comerciales contienen diferentes cantidades de otras proteínas plasmáticas y diferentes niveles de formas inactivas de la proteína (como por ejemplo agregados formados durante el proceso de fabricación).

Además contienen modificaciones químicas, que surgen durante el proceso de fabricación y ocurren en diferente medida (desde porcentajes reducidos a notables), variando de un producto a otro. Estas modificaciones pueden incluir deamidación, presencia de cisteína libre (reducida), y eliminación de la lisina C-terminal, algunos de los cuales han sido observados en otros productos proteicos comercializados y autorizados por la FDA. Los efectos en cuanto a seguridad y/o eficacia, si existen, de estas variaciones/ alteraciones en la estructura química pueden depender del producto, y se evalúan en los estudios clínicos, pre- y post-autorización y en la farmacovigilancia post-comercialización de efectos adversos.

En la actualidad, no hay datos que sugieran la influencia de estas variaciones/ alteraciones/ modificaciones en la actividad funcional ni la inmunogenicidad de laA1PI. Algunas de las modificaciones mencionadas anteriormente afectan a la carga de la proteína y dar lugar a distinto comportamiento electroforético (IEF), que es característico para cada producto A1PI. Los estudios del comportamiento electroforético de distintos lotes de producto llevados a cabo por la FDA y los fabricantes han demostrado consistencia en el patrón electroforético desde los lotes utilizados en los estudios clínicos pre-autorización y hasta el 2005.

En un intento de recopilar información adicional acerca de los productos A1PI, la FDA insta a los profesionales de la salud y los pacientes a informar a la FDA acerca de cualquier reacción adversa a través del programa MedWatch, por teléfono (1-800-FDA-1088), por fax (1-800-FDA-0178) o por internet en <http://www.fda.gov/medwatch/how.htm> y/o al fabricante del producto.

## Consejos de la Asociación Española para el Déficit de AAT

Creemos interesante añadir un párrafo en el que se tranquilice a las personas que reciben tratamiento sustitutivo, aclarando que:

La FDA ha concluido que las diferencias existentes en los preparados comerciales no han demostrado afectar a su eficacia ni a su seguridad, como se ha comprobado en los estudios clínicos pre-comercialización y en los estudios post-comercialización de efectos adversos. Para recopilar más información sobre el tratamiento sustitutivo, se solicita una mayor pro-actividad en la comunicación de efectos adversos para disponer de datos más completos que los disponibles en la actualidad.

Siguiendo con las recomendaciones de la FDA, creemos que:

1. Los médicos, los profesionales de la salud y los pacientes deben de estar informados correctamente acerca de esta actualidad y sugerimos que los enlaces correspondientes y un breve resumen
  - a. Se alojen en cada sitio web de cada fabricante
  - b. En cada sitio web de cualquier asociación o grupo de pacientes afectados por alfa-1
  - c. En cualquier sitio web de la comunidad de profesionales de salud donde acudan los especialistas en neumología u otra especialidad (paniculitis) que tengan ocasión de recetar este tratamiento a sus pacientes.
2. En caso de ser posible: cada asociación de pacientes publique o envíe una carta con esta información y lo trate con total imparcialidad a las personas directamente interesados en este asunto.
3. En cualquier caso de efecto secundario o adverso, el paciente y el médico informen al laboratorio, al registro en su país y si es necesario a su asociación. De esta manera la vigilancia post-comercialización es más pro-activa por parte del afectado y se puede recopilar más información para mantener y seguir un programa de control de los tratamientos de reemplazo con AAT.
4. Trasladar a los fabricantes nuestro apoyo y deseo para la realización continua de estudios post-comercialización bien diseñados e implementados, así como para mejorar el conocimiento acerca del tratamiento y su seguridad y eficacia.