

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-340/V1/13022025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de efanesoctocog alfa (Altuvoct®) en el tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A

Fecha de publicación: 13 de febrero de 2025

Índice

Introducción.....	1
Efanesoctocog alfa (Altuvoct®).....	4
Farmacología.....	5
Eficacia.....	6
Estudio XTEND-1 (adultos y adolescentes ≥ 12 años).....	6
Estudio XTEND-Kids 1 (niños < 12 años).....	11
Datos combinados estudios XTEND-1, XTEND-Kids y XTEND-ed (extensión).....	12
Seguridad.....	12
Discusión.....	13
Conclusión.....	18
Grupo de expertos.....	20
Anexo.....	21
Referencias.....	28

Introducción

La hemofilia A (HA) es una enfermedad congénita ligada al cromosoma X caracterizada por una disfunción o disminución en la producción de factor VIII (FVIII), proteína fundamental en la cascada de la coagulación para una hemostasia efectiva.

De acuerdo con su gravedad, la HA se subdivide en grave (nivel de FVIII < 1 UI/dl), moderada (nivel de FVIII 1-5 UI/dl) y leve (nivel de FVIII 5-40 UI/dl). La HA grave se manifiesta clínicamente por la propensión a sufrir episodios hemorrágicos espontáneos que a menudo afectan a las articulaciones, y sangrados en los músculos, tejidos blandos, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central (SNC). Las hemartrosis recurrentes pueden desencadenar una artropatía crónica, causando una gran morbilidad. Los pacientes con HA moderada sangran a consecuencia de heridas o traumatismos de pequeña intensidad y también pueden desarrollar una artropatía hemofílica. Los pacientes con HA leve sangran generalmente tras traumatismos importantes o tras cirugías (1,2).

La prevalencia de HA es aproximadamente de 1 caso cada 10.000 personas en la población (2), siendo la prevalencia estimada al nacer de 24,6 casos por 100.000 hombres para todos los grados de hemofilia A y 9,5 casos para hemofilia A severa (3). En España, se calcula que existen unos 3.000 pacientes con hemofilia, aunque la cifra real se desconoce. En el año 2010, el número total de pacientes con HA era de 2.595 (4).

Actualmente no hay ningún tratamiento curativo para la HA. El objetivo de la terapia actual para HA consiste en prevenir los sangrados en los pacientes, aumentando la actividad del FVIII, mediante la reposición del factor deficiente utilizando medicamentos con FVIII obtenido de plasma (FVIIIp) o con FVIII recombinante (FVIIIr) (5) o mediante el tratamiento con emicizumab (6), un anticuerpo monoclonal humanizado modificado que imita la función del FVIII activado.

La posología de los concentrados de FVIII varía en función de dos aproximaciones terapéuticas: a demanda (terapia de reposición episódica) o en profilaxis (terapia de reposición periódica). Anteriormente, los pacientes debían ser tratados con el objetivo de alcanzar y mantener un umbral de actividad por encima de 1 UI/dl de FVIII (con la idea de convertir un paciente grave en moderado) y se consideraba que el tratamiento profiláctico era más adecuado para conseguir este objetivo (7). La profilaxis tiene como objetivo el mantener la hemostasia, prevenir el sangrado (especialmente a nivel articular) y permitir que el paciente con hemofilia lleve una vida activa y con una calidad de vida similar a la de la población sin hemofilia (2). La evidencia muestra que un nivel de entre 1-3 UI/dl es insuficiente para prevenir sangrados subclínicos (que pueden evolucionar hacia daño articular) y, por este motivo, actualmente se recomienda conseguir un nivel valle de, al menos, un 3-5 UI/dl (1,2). No obstante, la evidencia sugiere que cuanto más altos y mantenidos en el tiempo sean los niveles de factor, menor será el riesgo de sangrado (1), lo que permitiría al paciente optimizar su estilo de vida y mejorar su calidad de vida (8).

Actualmente, el tratamiento profiláctico está indicado en todos los pacientes con HA que presenten un fenotipo hemorrágico grave, sin tener en cuenta el nivel basal de factor, individualizándose y adaptándose a las necesidades de cada paciente y debiéndose iniciar en edades tempranas (idealmente antes de los 3 años) y/o antes de la segunda hemorragia articular (1,2). La terapia de reemplazo episódica o a demanda, si bien es indispensable para reducir el dolor y el impacto debilitante de hemorragias individuales, no modifica el perfil hemorrágico de manera importante y, por ende, no cambia el historial natural de la hemofilia (1).

Una complicación relativamente frecuente de la terapia de reposición con concentrados del factor VIII es el desarrollo de anticuerpos inhibidores frente a ellos (1). En estos pacientes la eficacia del tratamiento es inadecuada, con aumento de episodios hemorrágicos, posibles reacciones anafilácticas, empeoramiento de su calidad de vida y peor pronóstico. En España se estima que la frecuencia de aparición de inhibidores es de hasta un 12,0% en los pacientes con HA grave, de un 5,0% en HA moderada y del 1,5-3,0% en HA leve (9). El tratamiento de elección para la erradicación de inhibidores en los pacientes que los desarrollan es la inmunotolerancia inducida (ITI). Sin embargo, este tratamiento es muy gravoso para los pacientes, en particular para los niños, y además se asocia a tasas de fracaso terapéutico significativas, de aproximadamente el 20-40% (2).

A este respecto, el desarrollo del anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado mimético del FVIII, emicizumab (6), (terapia sustitutiva), ha proporcionado una opción de profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con HA con o sin inhibidores (6,10,11). Por otro lado, los agentes *bypass* (concentrado de complejo protrombínico activado; CCPa: [FEIBA®] (12), y el eptacog alfa activado [factor VII recombinante activado; rFVIIa: Novoseven®] (13) generan trombina en ausencia de FVIII/FIX y se utilizan principalmente en pacientes con hemofilia A con inhibidor que requieran profilaxis o tratamiento de sangrado agudo o cirugía.

En cuanto a los factores disponibles en España para terapia de reposición del factor deficitario en pacientes con HA sin inhibidores, actualmente están autorizados seis FVIIIp (sin factor Von Willebrand (FVW): Octanate LV®, Beriate® y Haemoctin® y con FVW: Haemate P®, Fanhdí® y Wilate®), junto a diez FVIII recombinantes (Tabla 1) (2). Todos estos productos tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica/terapéutica y su intervalo posológico. Así, los FVIII plasmáticos deben administrarse de forma intravenosa cada 2-3 días, mientras que

los productos de FVIIIr con vidas medias más prolongadas permiten reducir el número y frecuencia de las inyecciones necesarias. Octocog alfa es un FVIIIr que no presenta modificaciones estructurales y se debe administrar también cada 2-3 días, al igual que turoctocog alfa, simoctocog alfa, lonoctocog alfa y moroctocog alfa, donde la proteína está deleccionada en el dominio B. El efmoroctocog alfa, obtenido por tecnología de fusión con la región Fc (fragmento cristalizante) de la inmunoglobulina humana y los rFVIII pegilados ruriococog alfa pegol, damactocog alfa pegol y turoctocog alfa pegol presentan características estructurales y farmacocinéticas que permitirían definirlos como productos de vida media extendida (EHL por sus siglas en inglés) (2,14), aunque esto se traduce solo en una mejora marginal en cuanto a ampliación del intervalo de administración en la mayoría de los pacientes (Tabla 1) (2).

Los datos disponibles no muestran diferencias importantes en eficacia y actualmente, no existe evidencia científica clara y consistente que permita establecer diferencias en el riesgo de desarrollo de inhibidores entre los concentrados plasmáticos y los recombinantes (2,15). No se ha observado un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en pacientes tratados previamente (PTP) y que recibieron factores de vida media extendida (EHL). Por otro lado, aunque sí se han notificado inhibidores en pacientes no previamente tratados (PUP); no se observó una diferencia sustancial con los de vida media convencional (SHL). No obstante, existe evidencia limitada aún con los factores de EHL en PUPs (1).

El régimen de tratamiento intensivo es un obstáculo importante para la adopción del tratamiento profiláctico en una proporción significativa de la población con hemofilia, y también se asocia con un menor cumplimiento del tratamiento para quienes realizan profilaxis. Emicizumab, se administra por vía subcutánea de forma semanal, quincenal o mensual, lo cual supone una ventaja sobre todo en pacientes de menor edad, evitando los inconvenientes de la vía intravenosa y facilitando su manejo por los propios pacientes. No obstante, los datos de eficacia y seguridad a largo plazo siguen siendo limitados (1,2) y se sigue requiriendo la administración de concentrados de FVIII y/o agentes *bypass* cuando el paciente experimenta episodios agudos de sangrado o en el ámbito perioperatorio (6,10,11).

Recientemente, se ha añadido, al arsenal terapéutico de la HA, la terapia génica, a través del medicamento valocotgene roxaparvovec (Roctavian®). Este se ha autorizado, únicamente, para el tratamiento de la HA grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del FVIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado 5 detectables y administrado mediante una única perfusión intravenosa (16). Otras terapias no sustitutivas se encuentran en fases avanzadas de investigación y/o evaluación, como los inhibidores de la producción de antitrombina o anticuerpos frente al inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI], que podrán suponer alternativas en pacientes con y sin inhibidor (1,2) y que aumentarán el arsenal disponible para el tratamiento de la hemofilia.

Tabla 1. Factores VIII recombinantes autorizados (datos de ficha técnica)

Medicamento /Año de primera autorización	Principio Activo	Vida media (h)	Laboratorio titular Células del cultivo	Intervalo posológico, profilaxis
<i>Sin modificaciones estructurales</i>				
Advate®/2008	Octocog Alfa	12,9†	Takeda Manufacturing Austria Ag CHO	2-3 días
Kovaltry®/2016	Octocog alfa	14,8§	Bayer Ag BHK	2-3 días
<i>Con dominio B truncado</i>				
Refacto®/2011	Moroctocog Alfa	14,8	Pfizer Europe MA EEIG (dispone de jeringa precargada) CHO	2-3 días
Nuw iq®/2014	Simoctocog Alfa	12,5	Octapharma Ab HEK	2-3 días
Novoeight®/2015	Turoctocog alfa	11,2	Novo Nordisk A/S CHO	2-3 días
Afstyla®/2017	Lonoctocog alfa	14,2	CSL Behring GmbH CHO	2-3 días
<i>Con otras modificaciones</i>				
Eocta®/2016	Efmoroctocog alfa	20,9‡	Swedish Orphan Biovitrum Ab (Publ) HEK	3-5 días
Adynovi®/2018	Rurioctocog alfa pegol	14,7	Baxalta Innovations GmbH	3-4 días
Jivi®/2019	Damoctocog alfa	17	Bayer AG	3-7 días
Esperoct®/2019	Turoctocog alfa pegol	14-20	NovoNordisk A/S	4 días

BHK = células de riñón de crías de hámster; CHO = células de ovario de hámster chino; HEK = línea celular embrionaria de riñón humano.

†Obtenido en pacientes de 12 años o más; ‡Datos del ensayo cromogénico; §Datos de FC poblacional

Efanesoctocog alfa (Altuvoct®)

El principio activo de Altuvoct® es efanesoctocog alfa (BIVV001), una proteína de fusión recombinante de 2.829 aminoácidos, que consta de una única cadena con el dominio B eliminado y tres componentes adicionales que

contribuyen a aumentar su vida media: un dominio Fc que facilita el reciclaje a través de la vía del receptor Fc neonatal, un enlace covalente a un dominio de unión del factor VIII D'D3 del factor de Von Willebrand (VWF) para desacoplar el factor VIII recombinante del VWF endógeno con el fin de superar el límite sobre la semivida impuesto por las interacciones entre el FVIII y el FVW y dos polipéptidos XTEN para proteger efanosocog alfa de la degradación proteolítica y la eliminación. Efanosocog alfa se ha desarrollado como una versión de acción prolongada del FVIII recombinante.

Efanosocog alfa, está indicado para el tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII) en todos los grupos de edad (17, 18).

Altuvoct® está formulado en forma de polvo y disolvente para solución inyectable, en las presentaciones de 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000 y 4000 UI.

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor VIII, la localización y la intensidad de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente.

En el tratamiento a demanda, para la dosis de 50 UI de factor VIII por kilogramo de peso corporal, la recuperación plasmática in vivo prevista del nivel de factor VIII expresada como UI/dl (o como porcentaje del valor normal) se calcula mediante la siguiente fórmula:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dl o porcentaje del valor normal) = 50 UI/kg × 2 (UI/dl por UI/kg)

La ficha técnica de Altuvoct® (17) incluye una tabla guía para calcular la dosis y la frecuencia de administración en episodios de sangrado y en cirugía.

Para la profilaxis a largo plazo, la dosis es de 50 UI/kg una vez por semana. En pacientes pediátricos, la posología del tratamiento a demanda y profilaxis es la misma que para los pacientes adultos (17).

Los viales de Altuvoct® se deben conservar en nevera (2ª a 8°C) y en el embalaje exterior para protegerlos de la luz. Antes de abrirlo, el medicamento se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30°C) durante un periodo único que no supere los 6 meses (17).

Farmacología

El efanosocog alfa es una proteína humana recombinante de FVIII, el cual es necesario para una hemostasia efectiva.

El perfil farmacocinético (PK) de efanosocog alfa se caracterizó en pacientes adultos y pediátricos previamente tratados (PTP >150 días de exposición) con hemofilia A grave en tres estudios de fase 1/(2a) y dos estudios de fase 3 (18). En los estudios de fase 3, XTEND-1 y XTEND-Kids, se reclutó a 159 adultos y adolescentes y a 74 niños < 12 años, respectivamente, que recibieron inyecciones intravenosas semanales de 50 UI/kg. Entre los niños < 12 años, se disponía de perfiles farmacocinéticos de una dosis única de efanosocog alfa de 37 sujetos (17).

Efanosocog alfa ha demostrado una semivida aproximadamente 4 veces mayor que la de productos de factor VIII de semivida convencional (SHL) y aproximadamente entre 2,5 y 3 veces mayor en comparación con la de los productos de factor VIII de semivida prolongada (EHL). Después de una dosis única de 50 UI/kg, efanosocog alfa mostró una actividad alta y mantenida del factor VIII con una semivida prolongada en todas las cohortes de edad. Se observó una tendencia a un aumento del AUC y a una disminución del aclaramiento con el aumento de la edad en las cohortes pediátricas [Tabla 2]. El perfil farmacocinético en el estado estacionario (semana 26) fue similar al obtenido después de la primera dosis. En el estudio XTEND-1, efanosocog alfa en el estado estacionario mantuvo una actividad del factor VIII entre normal y casi normal (> 40 UI/dl) durante una media (DE) de 4,1 (0,7) días con una profilaxis una vez por semana en adultos. La actividad del factor VIII por encima de 10 UI/dl se mantuvo en el 83,5 % de los sujetos adultos y adolescentes durante todo el estudio. En niños < 12 años, efanosocog alfa semanal en el estado estacionario mantuvo

una actividad del factor VIII entre normal y casi normal (> 40 UI/dl) durante entre 2 y 3 días y una actividad del factor VIII > 10 UI/dl durante aproximadamente 7 días (17,18).

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos después de una dosis única de efanesoctocog alfa en función de la edad (prueba de coagulación en una fase con Actin-FSL)

Parámetro FC Media (DE)	Estudio pediátrico		Estudio solo en adultos y adolescentes	
	Entre 1 y < 6 años	Entre 6 y < 12 años	Entre 12 y < 18 años	Adultos
Parámetro FC (unidad)	N = 18	N = 18	N = 25	N = 134
AUC (UI*h/dl)	6.800 (1,20) ^b	7.190 (1.450)	8.350 (1.550)	9.850 (2.010) ^a
t _{1/2} , h	38,0 (3,72)	42,4 (3,70)	44,6 (4,99)	48,2 (9,31)
CL, ml/h/kg	0,742 (0,121)	0,681 (0,139)	0,582 (0,115)	0,493 (0,121) a
V _{ee} , ml/kg	36,6 (5,59)	38,1 (6,80)	34,9 (7,38)	31,0 (7,32) a
TPM, h	49,6 (5,45)	56,3 (5,10)	60,0 (5,54)	63,9 (10,2) a
C _{max} , UI/dl	143 (57,8)	113 (22,7)	118 (24,9)	133 (33,8)
Recuperación incremental, UI/dl por UI/kg	2,81 (1,1)	2,24 (0,437)	2,34 (0,490)	2,64 (0,665)

^a Cálculo basado en 128 perfiles.

^b N = 17

AUC_{0-tau} = área bajo la curva de actividad-tiempo en el intervalo de administración; CL = aclaramiento; TPM = tiempo de permanencia medio; DE = desviación estándar; t_{1/2} = semivida terminal; V_{ee} = volumen de distribución en el estado estacionario; C_{max} = concentración máxima.

Eficacia

La eficacia de efanesoctocog alfa en el tratamiento y en la profilaxis de hemorragias se ha evaluado en dos estudios clínicos de fase 3, multicéntricos, prospectivos, no controlados y abiertos, (un estudio en adultos y adolescentes [XTEND-1 (EFC16293)] y un estudio pediátrico en niños < 12 años [XTEND-Kids (EFC16295)] en pacientes tratados previamente (PTPs) con hemofilia A grave (actividad del FVIII endógeno < 1 % o mutación genética documentada compatible con una hemofilia A grave). La eficacia a largo plazo de efanesoctocog alfa se está evaluando en un estudio de extensión a largo plazo, actualmente en marcha, estudio XTEND-ed (LTS16294) (*Clinicaltrials.gov: NCT04644575*) (18).

Estudio XTEND-1 (adultos y adolescentes ≥12 años)

El estudio XTEND-1 (17,18) evaluó la seguridad, eficacia, farmacocinética (PK) de efanesoctocog alfa en pacientes y adolescentes con hemofilia A grave, que estaban en tratamiento previo, en profilaxis o a demanda, con concentrados de FVIII (plasmáticos o recombinantes) durante al menos 150 días de exposición. Los participantes en tratamiento a demanda previo debían haber sufrido al menos 12 episodios hemorrágicos en los 12 meses anteriores o al menos 6

episodios hemorrágicos en los 6 meses previos a la inscripción en el estudio. Se excluyeron, entre otros, a pacientes con, un resultado positivo a la prueba de inhibidores ($\geq 0,6$ BU/mL) en el momento de la aleatorización o antecedentes de resultado positivo, signos/síntomas clínicos de respuesta disminuida al FVIII, otros trastornos conocidos de la coagulación, historial de hipersensibilidad o anafilaxia asociada a productos FVIII, cirugía mayor en las 8 semanas anteriores al cribado y enfermedad hepática clínicamente significativa. Además, se excluyó a los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) si tenían un recuento de linfocitos CD4 de ≤ 200 células/ μ L o una carga viral de ≥ 400 copias/ml y a pacientes tratados con emicizumab en las 20 semanas anteriores al estudio (18).

El estudio incluyó dos brazos de tratamiento. Los pacientes en el brazo A, en profilaxis previa al estudio con concentrados de FVIII, fueron asignados para recibir una profilaxis semanal de 50 UI/kg con efanesoctocog alfa durante 52 semanas. Los pacientes del brazo B, previamente tratamiento a demanda, fueron asignados para recibir tratamiento a demanda con efanesoctocog alfa de 50 UI/kg durante 26 semanas, seguido de profilaxis durante 26 semanas adicionales. Los eventos hemorrágicos emergentes se trataron con una dosis única de 50 UI/kg de efanesoctocog alfa. Si el episodio hemorrágico no se resolvía, se podían administrar dosis adicionales de 30 o 50 UI/kg cada 2 o 3 días, según fuese necesario. Se incluyó un subgrupo de pacientes sometidos a cirugía mayor, que recibieron una dosis de carga preoperatoria de 50 UI/kg de efanesoctocog alfa, seguida de dosis adicionales de 30 o 50 UI/kg cada 2 o 3 días, según fuera necesario (18).

La variable primaria fue la tasa anualizada de sangrados tratados (TAS) media en el brazo A, estimada mediante un modelo de regresión binomial negativa (BN). La variable secundaria principal de eficacia fue la comparación intrapaciente de la TAS en el brazo A (profilaxis con efanesoctocog alfa), frente al historial de sangrados durante la profilaxis previa con otros concentrados de FVIII en un subgrupo de pacientes que participó en un estudio observacional previo prospectivo (242HA201/OBS16221). Se evaluó secuencialmente la no inferioridad y la superioridad de la profilaxis con efanesoctocog alfa respecto a la profilaxis previa. Otros objetivos secundarios de eficacia incluyeron tasas de sangrados según tipo y ubicación (articulares, espontáneos), sangrados totales (tanto tratados como no tratados), una comparación intra-paciente en el brazo B de la TAS durante el período de profilaxis frente al período de tratamiento a demanda con efanesoctocog alfa, resultados hemostático del tratamiento de hemorragias intercurrentes (medidos mediante la escala ISTH-4), manejo perioperatorio y farmacocinética. También se analizó la calidad de vida (la salud física se evaluó mediante el cuestionario específico Haem-A-QoL en pacientes ≥ 17 años y la intensidad del dolor mediante el formulario general PROMIS versión abreviada 3A (19), el cual mide la peor intensidad de dolor en los últimos 7 días), así como la salud articular, mediante el cuestionario *Haemophilia Joint Health Score* (HJHS) (18,20). La variable primaria y las siguientes variables secundarias: comparación intrapaciente en el brazo A [no inferioridad y superioridad], los cambios en la semana 52 desde el nivel basal en los cuestionarios Haem-A-QoL, PROMIS y HJHS, se analizaron siguiendo un análisis jerárquico pre-especificado para controlar el error tipo I (18, 21).

Un total de 159 pacientes previamente tratados PTPs ≥ 12 años con hemofilia A grave recibieron al menos una dosis de efanesoctocog alfa. Un total de 149 sujetos (93,7%) completaron el estudio, de los cuales 123 se encuentran inscritos en el estudio de extensión actualmente en marcha XTEND-ed (22). El brazo A incluyó un total de 133 pacientes (n=82 procedentes del estudio observacional previo) y el brazo B incluyó un total de 26 pacientes (n=10 procedentes del estudio observacional previo). En total, 115 sujetos recibieron al menos un número total de 50 días de exposición en el grupo A y 17 sujetos completaron al menos 25 días de exposición de profilaxis de rutina en el grupo B. Las características basales y demográficas se encuentran recogidas en la Tabla 3.

Tabla 3. Características basales y demográficas estudio XTEND-1;

Característica	Grupo A Profilaxis (n=133)	Grupo B		Subgrupo cirugía (n=13)	Total (N=159)
		A demanda (N=26)	Profilaxis (N=26)		
Sexo, n (%)					
Hombre	132 (99,2)	26 (100)	26 (10)	13 (100)	158 (99,4)
Mujer	1 (0,8)	0	0	0	1 (0,6)
Edad (años)					
Media (DE)	33,9 (15,3)	42,8 (11,7)	42,8 (11,7)	44,3 (12,8)	35,4 (15,1)
Mediana	34	39	39	46	35
Min, máx	12;72	23; 68	23; 68	12; 64	12; 72
Edad, categoría, n (%)					
12-17	25 (18,8)	0	0	1 (7,7)	25 (15,7)
18-64	104 (78,2)	25 (96,2)	25 (96,2)	12 (92,3)	129 (81,1)
>= 65	4 (3,0)	1 (3,8)	1 (3,8)	0	5 (3,1)
Raza, n (%)					
Asiático	29 (21,8)	0	0	3 (23,1)	29 (18,2)
Negro o Afroamericano	3 (2,3)	0	0	0	3 (1,9)
Blanco	71 (53,4)	26 (100)	26 (100)	7 (53,8)	97 (61)
No conocido	26 (19,5)	0	0	3 (23,1)	26 (16,4)
Otros	4 (3,0)	0	0	0	(2,5)

DE: desviación estándar.

La mayoría de los participantes (125 [78,6%]) no tenían antecedentes familiares de un inhibidor del FVIII. Casi la mitad de los pacientes tenían un genotipo asociado con un mayor riesgo de desarrollar inhibidores del factor VIII (57 pacientes [36,1%] tenía inversiones del intrón 22 y 15 pacientes [9%] tenía mutaciones sin sentido). Al inicio del estudio, 26 (19,5%) participantes del grupo A y 23 (88,5%) participantes del grupo B informaron al menos 1 articulación diana (18).

La duración media (DE) de la dosificación de efanesoctocog alfa fue de 49,64 (8,34) semanas en general, 49,76 (8,74) en el grupo A, 26,13 (1,21) en el grupo B con tratamiento a demanda y 22,89 (6,00) en el grupo B con tratamiento profiláctico (18).

Profilaxis de rutina. Tasas anualizadas de sangrados (TAS)

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 4. En el brazo A (N=133), la profilaxis semanal con 50 UI/kg de efanesoctocog alfa mostró una tasa anualizada de sangrados media (TAS), basada en el modelo de BN, de 0,71 (IC 95%: 0,52 - 0,97). Ochenta y seis pacientes (64,7%) no experimentaron ningún sangrado que requiriera tratamiento. El resultado de la variable primaria mostró consistencia en el análisis de subgrupos por categoría de edad, fenotipo hemorrágico o número de hemorragias en articulaciones diana basal (18).

Consistentemente, se observaron TAS medias bajas con el tratamiento profiláctico en el grupo A en todos los tipos de sangrados (espontáneos, traumáticos, articulares), así como en los sangrados totales (tratados y no tratados) [Tabla 4]. Ciento siete pacientes (80%) no experimentaron sangrados espontáneos.

En la comparación intra-paciente (n=77 con ≥ 26 semanas en cada uno de los estudios, XTEND-1 y OBS16221), la profilaxis con efanesoctocog alfa demostró la no inferioridad, así como la superioridad [TAS media= 0,69 (IC 95%: 0,43; 1,12)] frente a la profilaxis previa con concentrados FVIII (TAS media= 2,99 [2,03; 4,42]); ratio de tasa= 0,23 [IC 95%: 0,13-0,42], $p < 0,0001$].

En el brazo B (n=26), en la comparación intra-paciente, se observó una reducción de la TAS media durante el tratamiento a demanda con efanesoctocog alfa frente a la TAS media con profilaxis semanal con efanesoctocog alfa [21,41 vs 0,70; ratio de tasa: 0,03 (IC 95%: 0,02-0,07)];, así como un aumento del porcentaje de pacientes sin sangrados del 0% al 76,9%. También se observó una reducción en las TAS de sangrados articulares y espontáneos, así como en los sangrados totales [Tabla 4].

Tabla 4. Tasa anualizada de sangrados media (estudio EXTEND-1; adultos y adolescentes ≥ 12 años)

Variable	Brazo A TAS paciente/año (IC 95 %) N = 133	Brazo B [a demanda] TAS paciente/año (IC 95 %) N=26	Brazo B [profilaxis] TAS paciente/año (IC 95 %) N=26
Variable primaria			
Sangrados tratados	0,71 (0,52; 0,97)	21,41 (18,81; 24,37)	0,69 0,70 (0,33; 1,49)
Sangrados espontáneos tratados^c	0,27 (0,18; 0,41)	15,83 (12,27; 20,43)	0,44 (0,16; 1,20)
Sangrados traumáticos	0,37 (0,25; 0,54)	4,85 (3,04; 7,74)	0,17 (0,01; 1,89)
Sangrados articulares tratados	0,51 (0,36; 0,72)	17,48 (14,88; 20,54)	0,62 (0,25; 1,52)
Todos los sangrados (tratados y no tratados)	1,11 (0,83; 1,48)	22,21 (19,41; 25,42)	0,88 (0,42; 1,84)

TAS = tasa de hemorragia anualizada; IC = intervalo de confianza.

Control de las hemorragias

Se trataron con efanesoctocog alfa un total 362 eventos hemorrágicos, ocurriendo la mayoría de ellos durante el tratamiento a demanda en el grupo B [brazo A: n=86, brazo B 'a demanda' n=268; brazo B 'profilaxis' n=8]. La mayoría de los episodios hemorrágicos estaban localizados en articulaciones. De los 86 eventos hemorrágicos tratados en el grupo A, 81 (94,2%) se trataron con una sola inyección de efanesoctocog alfa, cuatro (4,7%) con dos inyecciones y un episodio (1,2%) con tres inyecciones (18).

De las 375 inyecciones de efanesoctocog alfa administradas en para tratar los 362 eventos hemorrágicos en ambos brazos, 334 fueron evaluables para eficacia. La eficacia hemostática (analizada mediante la escala ISTH de 4 puntos) se calificó como excelente o buena en el 94,9 % (317/334) de ellas, siendo la tasa menor en el grupo A, (82,2%). De las 13 respuestas al tratamiento calificadas como moderadas o sin respuesta en el brazo A, solo 2 de estos 13 sangrados requirieron una inyección adicional de seguimiento para el tratamiento del sangrado (18).

Las 45 articulaciones diana, (definidas como aquellas con ≥ 3 sangrados espontáneos en 6 meses), se resolvieron entre los 14 pacientes que tenían articulaciones diana identificadas al inicio del estudio y al menos 12 meses de profilaxis durante el estudio. Se definió la resolución como ≤ 2 sangrados en la articulación diana durante 12 meses de tratamiento continuo (18).

En un análisis post-hoc en 78 pacientes que habían recibido ≥ 6 meses de profilaxis con factores SHL Y EHL, se observó una disminución en la frecuencia media de inyección (2,4 a 1,0 inyecciones/semana) y consumo medio de FVIII (86,1 a

51,1 UI/kg por semana) con efanesoctocog alfa en comparación con la profilaxis previa al estudio utilizando concentrados de FVIII de vida media corta (SHL) (n=44) o vida media extendida (EHL)(n=34) (18).

Calidad de vida

Los resultados obtenidos en los cuestionarios Haem-A-QoL, PROMIS y HJHS mostraron una tendencia positiva, aunque estos no se consideraron lo suficientemente relevantes o sólidos para incluirlos en la Ficha Técnica (18).

La puntuación en el cuestionario específico de salud Haem-A-QoL (puntuaciones de 0 a 100: puntuaciones más altas = peor estado de salud) y en el cuestionario general de dolor PROMIS (puntuaciones de 0 a 5: puntuaciones más altas = mayor dolor) (19) mejoró desde el inicio hasta la semana 52 con un cambio medio de -6,74 (IC 95%: -10,13; -3,36) y -0,21 (IC 95%: -0,41; -0,02) respectivamente (18).

Se observó una mejora en la salud articular mediante el marcador total HJHS (19), desde el inicio hasta la semana 52. El cambio medio en el marcador total fue de -1,54 puntos (IC 95%: -2,70; -0,37; p=0,0101). En el brazo B, el cambio medio desde el inicio hasta la semana 52 en la puntuación total de HJHS fue -4,1 (DE: 8,7). Se admiten como mejoras clínicamente relevantes una reducción de ≥ 4 puntos en el marcador total (23).

Estudio XTEND-Kids 1 (niños < 12 años)

Se incluyeron un total de 74 pacientes < 12 años [<6 años (n=38) y de 6 a <12 años (n=36)] con hemofilia A grave y previamente tratados (PTPs). Todos recibieron profilaxis semanal con 50 UI/kg de efanesoctocog alfa durante 52 semanas, excepto 1 paciente que recibió tratamiento a demanda (18, 24).

En la cohorte de <6 años, la edad media fue de 3,69 (DE: 1,21) años (rango: 1,4-5,0) y en la cohorte de 6 a <12 años, la edad media fue de 8,42 (DE: 2,08) años (rango: 6,0-11,0 años). Todos los participantes eran hombres y todos, excepto 1, recibían tratamiento profiláctico antes de la inscripción en el estudio (18, 24).

El estudio no incluyó ninguna hipótesis y todos los análisis estadísticos fueron de naturaleza descriptiva. La variable primaria fue de seguridad, aparición de inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) y las variables secundarias incluyeron, entre otras, tasas anualizadas de sangrados tratados y respuesta al tratamiento de las hemorragias intercurrentes (18).

Un total de 72 (97,3%) participantes completaron el estudio. De los 74 participantes que recibieron al menos 1 dosis de efanesoctocog alfa, 66 (89,2%) alcanzaron ≥ 50 días de exposición [31 (81,6%) en la cohorte <6 años y 35 (97,2%) en la cohorte de 6 a <12 años]. No se desarrollaron inhibidores contra el factor VIII (18).

Profilaxis de rutina. Tasas anualizadas de sangrados (TAS).

En los 74 sujetos < 12 años, la profilaxis de rutina con efanesoctocog alfa dio lugar a una TAS tratada media de 0,9 (IC 95%: 0,6; 1,4), con TAS igualmente bajas en ambas cohortes de edad (0,48 [IC 95%: 0,30; 0,77] y 1,33 [IC 95%: 0,64; 2,76], respectivamente). Un análisis de la sensibilidad (N = 73), excluido un sujeto que no recibió el tratamiento profiláctico semanal, mostró una TAS tratada media de 0,6 (IC 95%: 0,4; 0,9).

Cuarenta y siete niños (64,4 %) no experimentaron ningún episodio hemorrágico que requiriera tratamiento. y 65 (88%) no tuvieron episodios hemorrágicos espontáneos. La TAS media para las hemorragias espontáneas tratadas fue de 0,2 (IC 95%: 0; 0,3) y la TAS articulares tratadas 0,3 (IC 95%: 0,2; 0,6) (18, 24).

Control de las hemorragias

Se trató con efanesoctocog alfa un total de 43 episodios hemorrágicos, resolviéndose el 95,3 % de ellos, con una única dosis de 50 UI/kg de efanesoctocog alfa [mediana de la dosis total para tratar un episodio hemorrágico: 52,6 UI/kg (Q1, Q3: 50,0; 55,8).] De los 37 de 43 eventos hemorrágicos evaluados, un 97,3% de ellos fueron calificados con una respuesta hemostática excelente o buena (17, 18).

Datos combinados estudios XTEND-1, XTEND-Kids y XTEND-ed (extensión)

Manejo perioperatorio

En la fecha de corte (17 de enero de 2023), Se evaluó la eficacia de efanesoctocog alfa en 49 intervenciones de cirugía mayor (la mayoría procedimientos ortopédicos o dentales complicados) y en 32 intervenciones de cirugía menor en los estudios XTEND-1 y XTEND-Kids.

De las 49 intervenciones de cirugía mayor en 41 pacientes (32 adultos; 9 adolescentes y niños), 48 (89,8%) requirieron una única dosis preoperatoria para mantener la hemostasia durante la intervención quirúrgica y en 1 durante la profilaxis de rutina, no se administró ninguna dosis de carga preoperatoria el día de la intervención o el día anterior. La mediana de la dosis por inyección preoperatoria fue de 50 U/kg (intervalo: 12,7-84,7). La eficacia hemostática se valoró como «excelente» o «buena» en el 98% cirugías mayores (48/49) (17, 18).

Se evaluó la hemostasia en 25/32 cirugías menores, todas las cuales fueron calificadas como «excelente». Veintisiete cirugías menores (84,4%) requirieron una única inyección de efanesoctocog para mantener la hemostasia durante la intervención, mientras que no se administró ninguna dosis de carga preoperatoria para las 5 cirugías restantes.

Inmunogenicidad

En la fecha de corte (17 de enero de 2023), ninguno de los PTP tratados con efanesoctocog alfa desarrolló anticuerpos inhibidores del FVIII $\geq 0,6$ BU/ml (evaluado mediante ensayo de Bethesda modificado por Nijmegen) durante el todo el desarrollo clínico.

Durante los estudios clínicos de fase III (mediana de la duración del tratamiento de 96,3 semanas), en 4/276 (1,4 %) de los pacientes evaluados se desarrollaron anticuerpos antifármaco (AAF) transitorios durante el tratamiento. No se observaron indicios de un efecto de los AAF en la farmacocinética, la eficacia o la seguridad.

Seguridad

Los principales datos de seguridad de efanesoctocog alfa en HA grave proceden del análisis agrupado de los tres ensayos clínicos fase III, XTEND-1 (EFC16293; adultos y adolescentes ≥ 12 años), XTEND-Kids (EFC16293; pacientes <12 años) y XTEND-ed (LTS16294; estudio de seguridad a largo plazo en ambos grupos de edad; actualmente en marcha). El análisis combinado incluyó un total de 277 pacientes tratados previamente (PTPs) que recibieron al menos una dosis de efanesoctocog alfa (161 [58,2%] adultos; 37 [13,4%] adolescentes ≥ 12 y < 18 años; 79 [28,5%] niños <12 años (16, 17).

La exposición alcanzada cumple con los requerimientos establecidos en la directriz europea para este tipo de productos (24). En el estudio XTEND-1 (N=159), 115 PTPs estuvieron expuestos a profilaxis con 50 U/kg de efanesoctocog alfa y alcanzaron ≥ 50 DE (días de exposición), con un máximo de 62 DE y una media de inyecciones de 51,1 (DE: 9,2). En el estudio XTEND-Kids (N=74), 66 PTPs (89,2%) alcanzaron ≥ 50 DE [31 DE (81,6%) cohorte de <6 años; 35 DE (97,2%) cohorte ≥ 6 a 12 años]. En el estudio XTEND-ed (fecha de corte: 17 de enero 2023) un total de 34 pacientes alcanzaron ≥ 50 DE (17).

El perfil de seguridad de efanesoctocog alfa fue consistente con el perfil de conocido de otros productos de FVIII y el porcentaje de eventos adversos (EAs) observados no produjeron una preocupación de seguridad. De los 277 pacientes incluidos en el análisis agrupado, 230 (83,0 %) experimentaron al menos 1 EA, siendo la mayoría de intensidad leve (44%) o moderada (29,6%). Los EAs notificados con mayor frecuencia ($\geq 15\%$) fueron artralgia y dolor de cabeza (17).

Un total de 22 EAs fueron considerados inicialmente relacionados con el tratamiento por el investigador (17). No obstante, tras la evaluación de la causalidad, finalmente, un total de 13 EAs en el 40,1% de los pacientes (111/270) se consideraron como reacciones adversas a efanesoctocog alfa (RAM), incluyéndose en Ficha Técnica: (artralgia [16,6%], dolor de cabeza [15,6%], pirexia [6,1%], dolor en las extremidades [5,8%], dolor de espalda [4,3%], vómitos [3,6%]), eczema [2,2%], erupción [incluye erupción (1,4%) y erupción maculopapular (0,4%)], urticaria [incluye urticaria (0,7%) y urticaria

popular (0,4%)] y reacciones en el lugar de la inyección [incluye hematoma en el lugar de la infusión (0,4%) y dermatitis en el lugar de la inyección (0,4%)], ninguna de las cuales dio lugar a la interrupción del tratamiento (16, 17).

No se notificaron muertes relacionadas con efanesoctocog alfa a lo largo del desarrollo clínico (fecha de corte junio 2022). Un paciente en el brazo B del estudio XTEND-1 con carcinoma de páncreas metastásico tuvo un desenlace fatal, no considerándose relacionado con el tratamiento por el investigador (17, 18). La frecuencia de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento también fue baja; solo se clasificó como relacionado con el tratamiento un evento de disminución de linfocitos CD4 en un paciente adulto con VIH, que conllevó la interrupción del tratamiento y fue considerado como no resuelto (17).

Los eventos adversos de especial interés (EASI) de este tipo de productos de FVIII son los eventos trombóticos, la inmunogenicidad y el riesgo de anafilaxia.

En cuanto al riesgo trombótico de efanesoctocog alfa, durante los ensayos clínicos, 109 adultos y adolescentes y 38 niños tuvieron niveles de FVIII >150 UI/dl, presentado la mayoría de los adultos y adolescentes ≥ 1 medición de actividad elevada de FVIII. También se observaron niveles de FVIII (>200 UI/dl) en algunos casos (17). No se notificaron más eventos de seguridad en estos pacientes. El aumento de los niveles observados se atribuyó a una potencial sobreestimación de la actividad de FVIII medida mediante ensayo cromogénico, dada la conocida discrepancia que existe para efanesoctocog alfa, y que aparece reflejada en su Ficha Técnica, con los resultados de los análisis obtenidos mediante ensayo cromogénico o mediante prueba de coagulación en una fase basada en el TTPA (16, 17).

A fecha de corte del estudio de extensión, se notificaron 5 eventos tromboembólicos en 3 pacientes con factores de riesgo preexistentes (1 trombosis venosa profunda en una fractura de fémur, 1 infarto cerebral en un paciente con fibrilación auricular y dislipemia y 3 eventos de trombosis en un paciente con hemangioma), por lo que no se consideraron relacionados con el tratamiento (17). No obstante, los eventos tromboembólicos se identifican como un riesgo potencial importante de efanesoctocog alfa, tal y como aparece recogido en su Plan de Gestión de Riesgos (PGR) (25), al existir incertidumbre respecto a la seguridad de niveles elevados de FVIII (incluso transitorios), especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular, en la práctica clínica. La Ficha Técnica de efanesoctocog alfa (16) también refleja la advertencia de un posible aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con factores de riesgo.

Ninguno de los PTPs expuestos a efanesoctocog alfa desarrolló anticuerpos inhibidores del FVIII durante el desarrollo clínico y 6 pacientes desarrollaron anticuerpos antifármaco (ADAs) que fueron por lo general de carácter transitorio. No se observaron reacciones alérgicas graves o anafilácticas relacionadas con efanesoctocog alfa (17).

La seguridad a largo plazo de efanesoctocog alfa continúa evaluándose en el estudio XTEND-ed (LTS16294) (21).

No hay datos disponibles con efanesoctocog alfa en pacientes no previamente tratados (PUPs, por sus siglas en inglés). En estos pacientes el perfil de seguridad de efanesoctocog alfa se monitoriza post-autorización a través de un estudio observacional de registro, tal y como recoge su Plan de Gestión de Riesgos (25).

Discusión

Efanesoctocog alfa es un nuevo concentrado de factor VIII recombinante de vida media extendida. Ha demostrado ser eficaz y seguro, tanto en la prevención, como en el tratamiento de las hemorragias, en pacientes adultos y niños con HA grave, sin inhibidores y previamente tratados, a través de los estudios pivotaes XTEND-1 (EFC16293)] y XTEND-Kids (EFC16295), ambos, ensayos fase III multicéntricos, prospectivos, no controlados y abiertos. El estudio XTEND-1 (18, 21) aporta datos sobre un total de 159 adultos y adolescentes ≥ 12 años; 133 pacientes tratados con una profilaxis semanal de 50 UI/kg de efanesoctocog alfa durante 52 semanas [brazo A] y 26 pacientes con tratamiento a demanda con 50 UI/kg de efanesoctocog alfa durante 26 semanas + profilaxis durante otras 26 semanas [brazo B]). El estudio XTEND-Kids (18, 24) aporta datos sobre un total de 74 pacientes <12 años [<6 años (n=38); 6 a <12 años (n=36)] en profilaxis semanal con 50 UI/kg de efanesoctocog alfa.

El estándar terapéutico actual para el tratamiento de la HA consiste en la prevención de aparición de eventos hemorrágicos mediante la instauración de profilaxis, al haber demostrado un mayor beneficio sobre el régimen de tratamiento a demanda (1, 2). El objetivo de todo régimen profiláctico debería ser obtener una tasa anual de sangrados (TAS) cercana a 0, contando con una adherencia al tratamiento óptima por parte de los pacientes.

A este respecto, la profilaxis semanal con 50 UI/kg de efanesoctocog alfa demostró una TAS tratada media estimada de 0,71 (IC 95%: 0,52, 0,97) en pacientes adultos. Un 64,7% de los pacientes no experimentaron ningún sangrado que requiriera tratamiento. Asimismo, y de forma consistente, se observaron TAS medias cercanas a 0 cuando se evaluaron otros tipos de sangrados tratados; espontáneos [0,27 (IC 95%: 0,18; 0,41)], traumáticos, [0,37 (IC 95%: 0,25; 0,54)], articulares [0,51 (IC 95%: 0,36; 0,72)], así como en los sangrados totales (tratados y no tratados) [1,11 (IC 95%: 0,83; 1,48)]. Un total de 80% de los pacientes no experimentaron ningún sangrado espontáneo. De forma consistente, la profilaxis semanal con 50 UI/kg de efanesoctocog alfa también demostró ser eficaz en población pediátrica con una TAS media estimada de 0,9 (IC 95%: 0,6; 1,4), con resultados igualmente bajos en ambas cohortes de edad (<6 años: 0,48 [IC 95%: 0,30; 0,77] y 6 a <12 años: 1,33 [IC 95%: 0,64; 2,76]).

El desarrollo clínico de efanesoctocog alfa cumple con los requisitos establecidos en la guía europea aplicable (25). No obstante, el diseño abierto y la ausencia de brazo control de los estudios limita en cierta manera la interpretación de los resultados y dificulta su posicionamiento dentro del arsenal terapéutico disponible para HA, al no haber comparaciones directas.

En una comparación intra-paciente en 77 pacientes (adultos y adolescentes) que procedían de un estudio observacional previo, el tratamiento profiláctico con efanesoctocog alfa evidenció una eficacia superior en la prevención de sangrados, en comparación con la profilaxis previa con otros concentrados de FVIII: [TAS media= 0,69 (IC 95%: 0,43; 1,12)] vs. TAS media= 2,99 (IC 95% 2,03; 4,42), respectivamente; ratio de tasa= 0,23 (IC 95 %: 0,13-0,42), $p < 0,0001$]. Aunque el estudio observacional previo fue de diseño prospectivo, lo que aporta mayor certeza, una limitación a tener en cuenta en la comparación intra-paciente realizada es la alta heterogeneidad que hubo en cuanto a los concentrados de FVIII utilizados en el estudio observacional previo (diferencias en vida media [SHL vs EHL], dosis, intervalo de dosificación, tratamiento concomitante, entre otras), lo que puede tener un impacto en la interpretación de estos resultados, no pudiéndose sacar una conclusión definitiva de la comparación (18). No obstante, las bajas tasas de sangrados confirman la eficacia de efanesoctocog alfa.

La comparabilidad entre productos biológicos es un proceso complejo (2). Las terapias convencionales de reemplazo de SHL para HA, eficaces y seguras, tienen una vida media de aproximadamente 11 a 14 horas, lo que hace que el tratamiento profiláctico con ellos sea un procedimiento exigente que requiere administración intravenosa de 2 a 3 veces por semana. Por su parte, los concentrados de FVIII de vida media extendida (EHL) también demostraron ser eficaces y seguros, con TAS oscilando entre 1,2 y 1,9 con una disminución adicional progresiva durante las fases de extensión de los estudios pivotaes y con porcentajes del 40 y el 45% de pacientes con cero sangrados (27). Los FVIII de vida media extendida (EHL) hasta ahora autorizados (efmoroctocog alfa (28), ruriococog alfa pegol (29), damococog alfa pegol (30) y turocog alfa pegol (31), aun con modificaciones estructurales para prolongar su tiempo en circulación frente a los de SHL, únicamente han demostrado extensiones de vida media modestas, traducándose, en una mejoría marginal en cuanto a la ampliación del intervalo de dosificación en la mayoría de los pacientes, necesitando, de forma general, administraciones cada 2-5 días para la profilaxis [Tabla 1] (2, 27,). Aunque damococog alfa pegol (30) también puede administrarse mediante un régimen de 7 días en pacientes con una tasa basal de sangrados baja, la TAS observada durante los ensayos clínicos en este subgrupo fue más elevada (3,85). Aunque durante el estudio de extensión se observaron TAS más reducidas (0,65) en el subgrupo de administración semanal, el tamaño muestral de este fue reducido ($n=23$) (32) por lo que sigue existiendo incertidumbre sobre qué porcentaje de pacientes puede beneficiarse del intervalo de administración semanal con damococog alfa pegol, sin incurrir en un aumento del riesgo hemorrágico (33).

La interacción entre FVIII y FVW representa una limitación importante en la vida media de los concentrados de FVIII, ya que más del 95% del FVIII circulante está unido al factor VWF (34). Efanesoctocog alfa, cuya estructura está diseñada para no unirse al factor de FVW endógeno, supera el límite sobre la semivida impuesto por la mencionada interacción, por lo que presenta una vida media superior al resto de EHL autorizados hasta el momento, siendo esta de 39,9 horas (<6 años); 42,4 horas (6 a <12 años), 44,6 horas (12 a <18 años) y de 48,2 horas (adultos) (18). La semivida media menor observada en niños se debe a la conocida disminución del aclaramiento con la edad (17, 24). La vida media más prolongada de efanesoctocog alfa ha demostrado la obtención de niveles altos sostenidos de actividad del factor, > 40 UI/dl (niveles en el rango normal o casi normal) durante los primeros 4 días, y niveles > 10 UI/dl durante aproximadamente 7 días, siendo dichos niveles clínicamente relevantes, al ser superiores a la recomendación actual de conseguir un nivel valle de, 3-5 UI/dl o superior, para evitar sangrados subclínicos que puedan derivar en daño articular (1, 2, 35). Aun cuando pueda existir cierta variabilidad en las características PK de cada paciente y/o en la tendencia de sangrado, parece probable que una gran proporción de pacientes con HA grave puedan beneficiarse de una única administración semanal de efanesoctocog alfa (18). Durante la profilaxis de rutina no suele ser necesario controlar los niveles de factor VIII para ajustar la dosis de efanesoctocog alfa. No obstante, en determinados casos, puede ser necesario realizar un seguimiento del tratamiento y ajustar la dosis (17).

Una correcta adherencia al tratamiento constituye una piedra angular en el tratamiento profiláctico de la hemofilia (36,37). A pesar de los conocidos beneficios del tratamiento profiláctico, el régimen de tratamiento intensivo intravenoso es un importante obstáculo para la adopción de tratamiento profiláctico en una proporción significativa de la población con hemofilia, y también se asocia con un menor cumplimiento del tratamiento para quienes realizan profilaxis (32, 36, 37). En el estudio XTEND-1, a nivel basal, los pacientes incluidos en el brazo A presentaban un total de 80 hemorragias en articulaciones, número elevado para un régimen profiláctico, lo que parece sugerir que la adherencia al tratamiento previa al estudio no era muy elevada (18). Por el contrario, durante los ensayos clínicos con efanesoctocog alfa, se observó un cumplimiento con el tratamiento muy elevado (96,9% de los pacientes) (18), por lo que se considera probable que la reducción de la carga de tratamiento a una única administración semanal tenga un impacto positivo en la adherencia al tratamiento de remplazo con FVIII en la práctica clínica (18).

Una comparación indirecta (38) sugiere que efanesoctocog alfa podría reducir el número de sangrados en comparación con otros FVIII de vida media estándar (SHL) y extendida (EHL). Sin embargo, dadas sus limitaciones y ante la ausencia de comparaciones directas que permitan establecer diferencias de forma robusta, no se puede sacar una conclusión definitiva al respecto. La elección entre los diferentes concentrados de FVIII, tanto plasmáticos, como recombinantes, deberá de tener en cuenta diferentes criterios, tales como las condiciones autorizadas en su Ficha Técnica, disponibilidad, y preferencia del paciente y cualquier cambio deberá ser indicado y monitorizado por un profesional sanitario (1,2).

Aunque se ha demostrado que el tratamiento profiláctico reduce significativamente el desarrollo de esta artropatía, aproximadamente el 50% de los pacientes continúan desarrollando artropatía hemofílica desde la infancia, probablemente debido a sangrados subclínicos (39). A este respecto, en los ensayos clínicos con efanesoctocog alfa se obtuvieron TAS de sangrados en articulaciones bajas y al final del estudio se resolvieron todas las articulaciones diana notificadas a nivel basal (n=45) en pacientes con al menos 12 meses de profilaxis. Aunque positiva, la mejoría observada en salud articular fue únicamente modesta (HJHS = -1,54; IC 95%: -2,70, -0,37) (18). No obstante, dada la limitada exposición, se desconoce el efecto de efanesoctocog alfa en el desarrollo de artropatía a largo plazo.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que, aunque sólo se requiere una única infusión semanal con efanesoctocog alfa, la infusión intravenosa puede resultar gravosa, especialmente en pediatría y en pacientes con acceso venoso muy limitado (40). Actualmente, la terapia mimética, emicizumab, ofrece una alternativa de profilaxis de semanal, quincenal o mensual, administrada de forma subcutánea lo que minimiza los inconvenientes de la vía intravenosa y facilita el manejo por los propios pacientes. En el estudio HAVEN 3, en pacientes con HA grave sin inhibidores, emicizumab

también demostró TAS bajas (6, 39). Aunque en una comparación indirecta publicada (41), se sugieren TAS más bajas con efanesoctocog vs emicizumab, las limitaciones de dicha comparación, así como las incertidumbres existentes a día de hoy, impiden que esta se pueda interpretar de manera fiable. Por ello, es esencial resaltar que no existen comparaciones directas de efanesoctocog frente a emicizumab que permitan establecer diferencias en eficacia y seguridad de forma robusta y que permitan posicionar uno frente a otro (35). La evidencia a largo plazo con emicizumab también sigue siendo limitada y al igual que con efanesoctocog alfa, se desconoce el efecto de emicizumab sobre el desarrollo de artropatía a largo plazo (2, 39). La evidencia con emicizumab en recién nacidos y PUP es también muy limitada (39). El riesgo de desarrollar inhibidores contra emicizumab es bajo, al no presentar homología en las secuencias de aminoácidos con la proteína FVIII, mientras que la probabilidad de que se formen inhibidores contra efanesoctocog alfa en PUPs (donde todavía no hay evidencia) es mayor (35). Además, en pacientes bajo profilaxis con emicizumab se sigue requiriendo la administración de concentrados de FVIII y/o agentes *bypass* cuando el paciente experimenta episodios agudos de sangrado o en el ámbito perioperatorio, lo que plantea incertidumbres sobre la autonomía del paciente durante los episodios hemorrágicos agudos, al no estar estos pacientes familiarizados con la vía intravenosa (40). Harían falta también estudios comparados entre efanesoctocog y emicizumab que permitiesen establecer diferencias en cuanto a calidad de vida y adherencia. Aunque los resultados de calidad de vida de efanesoctocog alfa mostraron una tendencia positiva en los ensayos clínicos, estos no fueron considerados suficientemente relevantes o robustos (18).

Respecto al régimen de tratamiento 'a demanda', efanesoctocog también demostró ser eficaz. Se controlaron la mayoría de las hemorragias intercurrentes con una única dosis 50 UI/kg y la eficacia hemostática se calificó, como 'excelente' o 'buena', en el 94,9% de las primeras inyecciones. Además, se observó una reducción de los sangrados cuando 26 pacientes pasaron de tratamiento a demanda con efanesoctocog alfa a profilaxis semanal; [21,41 vs 0,70; ratio de tasa: 0,03 (IC 95%: 0,02-0,07); porcentaje de pacientes sin sangrados: 0% vs. 76,9%, respectivamente], lo que reafirma claramente la ventaja ya conocida del tratamiento profiláctico frente al de demanda en el abordaje de la hemofilia. Asimismo, efanesoctocog alfa ha demostrado ser eficaz en el manejo perioperatorio de sangrados (17, 18). Cabe destacar que la gravedad de las hemorragias no se documentó en los estudios de fase 3, tal y como requieren las guías aplicables (25). No obstante, dado que la mayoría de los sangrados se resolvieron con una única inyección, no parece que haya razón para deducir que efanesoctocog alfa sea menos eficaz en sangrados graves (18).

En el caso de las intervenciones de cirugía mayor o de hemorragias potencialmente mortales, es preciso determinar los niveles de factor VIII como guía para estimar la dosis y la frecuencia de repetición de las inyecciones. Se recomienda utilizar una prueba de coagulación en una fase validada para determinar la actividad plasmática del factor VIII de efanesoctocog alfa. Durante todo el desarrollo clínico se utilizó una prueba de coagulación en una fase basada en Actin-FSL. Si se utiliza la prueba cromogénica o la prueba de coagulación en una fase con el reactivo Actin-FS, el resultado se debe dividir por 2,5 para calcular el nivel de actividad del factor VIII del paciente (17).

El perfil de seguridad de efanesoctocog alfa parece muy similar al descrito con otros concentrados de FVIII. No se notificaron eventos de anafilaxia ni de anticuerpos neutralizantes durante los ensayos clínicos (18). No obstante, aunque aceptable dada la baja prevalencia de la enfermedad (25), la base de datos de seguridad es limitada para detectar eventos adversos raros y a largo plazo. La novedad en la estructura de efanesoctocog alfa (polipéptidos XTEN, unión del dominio D'D3 del FVW) también plantea una incertidumbre. A este respecto, la seguridad a largo plazo de efanesoctocog alfa continúa evaluándose post-autorización en el estudio de extensión XTEND-ed (LTS16294) (22), así como a través de estudios observacionales de registro, tal y como recoge su PGR (26). El tratamiento con efanesoctocog alfa debe ser siempre supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia. Además, este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de señales de farmacovigilancia (17).

Los eventos tromboembólicos son un riesgo potencial de este tipo de productos. Aunque se atribuyeron a una posible sobreestimación de la actividad de FVIII (al medirse mediante estudio cromogénico), se observaron aumentos

transitorios de niveles de FVIII >150 UI/dl y >200 UI/dl en algunos pacientes durante los ensayos clínicos. Aunque no se notificaron eventos tromboticos en estos pacientes, se desconoce el impacto que pueden tener estos niveles elevados de FVIII durante la práctica clínica, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular. Además, se desconoce el impacto que tiene la vida media extendida de efanesoctocog sobre el riesgo trombotico a largo plazo. Durante los ensayos clínicos se notificaron eventos tromboticos en 3 pacientes (1 trombosis venosa profunda, 1 infarto cerebral 3 eventos de trombosis). Aunque estos se produjeron en pacientes con factores de riesgo preexistentes y no se consideraron relacionados con el tratamiento, el riesgo trombotico para efanesoctocog alfa no puede descartarse y aparece recogido como un riesgo potencial, tanto en el PGR, como en la Ficha Técnica (17, 26).

Con respecto a las características basales y demográficas, los pacientes estudiados representan a una población con HA previamente tratados y sin inhibidores. Efanesoctocog alfa ha sido autorizado, tanto en población adulta como en niños, al igual que turoctocog alfa pegol (31) y efmoroctocog alfa (28) y a diferencia de otros rFVIII como ruroctocog alfa pegol y damoctocog alfa pegol, que, a día de hoy, no están autorizados en ≤ 12 años (29,30). En línea con los requerimientos aplicables (25), en los ensayos clínicos de efanesoctocog alfa únicamente se incluyeron a pacientes con HA grave (nivel de factor FVIII <1UI/dl). No obstante, la indicación autorizada para efanesoctocog alfa no se encuentra restringida por severidad, en línea la guía aplicable para estos productos (42), así como con las recomendaciones actuales de que el tratamiento profiláctico está indicado en todos los pacientes con HA que presenten un fenotipo hemorrágico grave, sin tener en cuenta el nivel basal de factor, individualizándose y adaptándose a las necesidades de cada paciente. Esto implica que no solo existe una necesidad médica de profilaxis con concentrados de factor VIII en pacientes con HA grave, sino también en algunos pacientes con HA moderada, debiéndose individualizar en función fenotipo hemorrágico del paciente, estado articular, farmacocinética personal, nivel de actividad física y preferencias del paciente.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que no existe evidencia de la eficacia y seguridad de efanesoctocog alfa para el tratamiento de hemorragias intercurrentes en pacientes bajo tratamiento profiláctico con emicizumab dado que los pacientes en tratamiento previo con emicizumab debían de haber suspendido el tratamiento con éste 20 días antes de entrar en el estudio (18). La evidencia en el tratamiento de mujeres con hemofilia es limitada. Una mujer fue incluida en el estudio XTEND-1, aunque el bajo tamaño muestral no permite sacar conclusiones.

La hemorragia intracraneal (HIC) es el evento más grave en los pacientes con hemofilia, siendo la incidencia mayor en niños ≤ 2 años o en pacientes adultos ≥ 60 años con factores de riesgo asociados (43). El estudio XTEND-Kids no incluyó pacientes menores de 1,4 años (24). La evidencia disponible en pacientes ≥ 65 años es limitada (n=5 (3%), edad máxima 72 años). Aunque no se esperan resultados de eficacia diferentes y los datos de seguridad no han mostrado preocupaciones, hay que tener en cuenta estos pacientes pueden presentar comorbilidades adicionales relacionadas con la edad, como un mayor riesgo trombotico (39).

Al igual que con otros EHL rFVIII (29,30), no hay datos disponibles con efanesoctocog alfa en pacientes no previamente tratados (PUP), los cuales presentan un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores contra el FVIII. En estos pacientes, el perfil de seguridad de efanesoctocog alfa se monitoriza post-autorización a través de un estudio observacional de registro, tal y como recoge su Plan de Gestión de Riesgos (26). En pacientes con niveles altos del inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas (17).

Recientemente, se ha añadido, al arsenal terapéutico de la HA, la terapia génica, a través del medicamento valoctocogén roxaparovec (Roctavian®). Este se ha autorizado, únicamente, para el tratamiento de la HA grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del FVIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado 5 detectables y administrado mediante una única perfusión intravenosa (16). Se trata de una terapia disruptiva difícilmente comparable con otras disponibles, cuya principal incertidumbre deriva de la ausencia de datos de mantenimiento del efecto y de seguridad más allá de 5 años. En comparación con las terapias sustitutivas basadas en administración de FVIII en profilaxis, valoctocogén roxaparovec presenta ventajas en cuanto a la disminución de la carga del tratamiento y mejora

de la calidad de vida, hecho demostrado en el estudio principal, y también reduce la carga de la enfermedad al disminuir la tasa anualizada de sangrados. Otras terapias no sustitutivas se encuentran en fases avanzadas de investigación y/o evaluación, como los inhibidores de la producción de antitrombina o anticuerpos frente al inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI] (2, 3).

En esta era de terapias novedosas, se vuelve imperativo forjar y validar criterios novedosos capaces de medir eficazmente la influencia de estos tratamientos de alto impacto en la vida del paciente (40).

Conclusión

Efanesoctocog alfa es un nuevo concentrado de factor VIII recombinante de vida media extendida, autorizado para hemofilia A.

Ha demostrado un balance beneficio-riesgo positivo en pacientes adultos y niños con HA grave, sin inhibidores y previamente tratados, a través de los estudios pivotaes XTEND-1 y XTEND-Kids, ambos, ensayos fase III prospectivos, no controlados y abiertos. La profilaxis semanal de 50 UI/kg de efanesoctocog alfa en 133 pacientes durante 52 semanas ha demostrado ser eficaz, con una TAS tratada media estimada de 0,71. Un 65% de los pacientes no experimentaron sangrados que requirieran tratamiento. Asimismo, y de forma consistente, se observaron TAS medias cercanas a 0 cuando se evaluaron otros tipos de sangrados. La profilaxis semanal con 50 UI/kg de efanesoctocog alfa también demostró ser eficaz en población pediátrica (n=74), con una TAS tratada media estimada de 0,9 y resultados igualmente bajos en ambas cohortes de edad (<6 años: 0,48 y 6 a <12 años: 1,33). En cuanto al tratamiento a demanda (n=26), se controlaron la mayoría de las hemorragias con una única dosis 50 UI/kg y la eficacia hemostática se calificó como 'excelente' o 'buena', en el 94,9% de los casos. También se ha demostrado su eficacia en el manejo perioperatorio (18).

La vida media extendida de efanesoctocog alfa es superior al resto de FVIII de vida media extendida (EHL) autorizados hasta el momento y ha demostrado una actividad sostenida de niveles de FVIII clínicamente relevante, > 40 UI/dl (niveles en el rango normal o casi normal) durante los primeros 4 días y > 10 UI/dl durante aproximadamente 7 días. Aunque se tenga en cuenta una posible variabilidad interindividual en la PK o en la tendencia de sangrado, es probable que una gran mayoría de pacientes con HA se pueda beneficiar de una administración semanal con efanesoctocog alfa (18). Los niveles de FVIII obtenidos son superiores a la recomendación actual de conseguir un nivel valle de, al menos, un 3-5 UI/dl o superior, para evitar sangrados subclínicos que puedan derivar en daño articular (1,2). No obstante, dada la limitada exposición, se desconoce el efecto de efanesoctocog alfa a largo plazo sobre el desarrollo de artropatía.

No existen comparaciones directas entre efanesoctocog alfa y otros concentrados de rFVIII. La pauta de administración extendida de 7 días de efanesoctocog alfa supone una ventaja relevante, ya que disminuye en cierta manera la carga de tratamiento asociada a la terapia de remplazo con los productos de vida media extendida (EHL) hasta ahora autorizados. Aunque damoctocog alfa pegol también tiene autorizada una pauta semanal, no todos los pacientes pueden beneficiarse de esta pauta (30). Dado que el cumplimiento terapéutico durante los ensayos clínicos fue muy elevado (97%), se considera probable que la administración menos frecuente de efanesoctocog alfa tenga un impacto positivo en la adherencia al tratamiento durante la práctica clínica (18), piedra angular en el tratamiento profiláctico de la hemofilia (2,36).

Un análisis intra-sujeto de los pacientes que recibieron de manera secuencial profilaxis con otros FVIII (SHL Y EHL) seguida de profilaxis con efanesoctocog alfa, mostró tasas significativamente más bajas de sangrados durante el periodo de profilaxis con efanesoctocog alfa frente al periodo de profilaxis con otros FVIII. No obstante, dada las limitaciones metodológicas de dicha comparación y que no existen comparaciones directas, no se pueden extraer conclusiones definitivas al respecto. La elección de entre los diferentes FVIII debe valorarse de forma individualizada

para cada paciente, teniendo en cuenta las condiciones autorizadas en su Ficha Técnica, disponibilidad y preferencia del paciente y cualquier cambio deberá ser indicado y monitorizado por un profesional sanitario (2).

En cuanto al perfil de seguridad, este fue comparable al de otros rFVIII autorizados previamente. No se detectaron eventos de anafilaxia o anticuerpos neutralizantes. No obstante, la base de datos es limitada y es poco probable que se hayan detectado eventos de seguridad poco frecuentes. Aunque se notificaron 3 eventos trombóticos, estos no se consideraron asociados al tratamiento. Se desconoce el impacto que tiene la vida media extendida de efanesoctocog alfa sobre el riesgo trombótico a largo plazo. Además, la limitada evidencia con la novedosa estructura del factor constituye otra incertidumbre. La seguridad a largo plazo de efanesoctocog alfa continúa evaluándose post-autorización, haciéndose hincapié en el riesgo trombótico, así como en el desarrollo de inhibidores (26). No hay datos disponibles en pacientes no previamente tratados (PUPs), en los que se están recabando datos post-autorización a través de un estudio observacional de registro, recogido en su PGR (26).

Los datos en mayores de 65 años son limitados (n=5) y no hay datos en mayores de 75 años, ni en menores de 1,4 años.

Aunque con una pauta más extendida, la forma de administración intravenosa de efanesoctocog alfa puede resultar gravosa, especialmente en pediatría y en pacientes con acceso venoso limitado. No se dispone de ninguna comparación directa de la profilaxis con efanesoctocog alfa frente a la profilaxis con emicizumab (administración semanal, quincenal o mensual subcutánea) que haya estudiado diferencias en cuanto a eficacia, seguridad, calidad de vida o adherencia de forma robusta y que permitan posicionar a un fármaco frente a otro. No existe evidencia del uso de efanesoctocog alfa para el tratamiento de hemorragias intercurrentes en pacientes bajo tratamiento profiláctico con emicizumab. Tampoco existe evidencia que permita posicionar a efanesoctocog alfa frente a la terapia génica.

En resumen, efanesoctocog alfa ha mostrado una actividad alta y sostenida del factor VIII, tasas anualizadas de sangrados bajas, con un perfil de seguridad manejable y representa una opción de tratamiento más dentro del arsenal terapéutico para pacientes con HA. Su semivida extendida permite una administración semanal, lo que constituye una ventaja relevante que podría mejorar la adherencia al tratamiento profiláctico en la práctica clínica. La elección de cada régimen posológico tendrá que valorarse de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta que no se ha comparado de forma directa con la profilaxis con otros concentrados de FVIII o con emicizumab. Por último, hay que señalar que los datos de eficacia y seguridad a largo plazo son aún muy limitados.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo) y la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Efanesoctocog alfa [Altuvoc®] (Vida media extendida)	<u>Concentrados FVIII plasmáticos (sin FvW)</u> [Beriate®, Haemoctin®, Octanate®.] <u>Concentrado de FVIII plasmáticos (con FvW)</u> [Haemate®, Fanhdi i®, Wilate®]	<u>Concentrados FVIII recombinantes</u> [Advate®, Kovaltry®, ReFacto AF®, Nuwig®, NovoEight®, Afstyla®, Elocta®, Adynovi®, Jiv®, Esperoct®] *	Emicizumab [Hemlibra®]–	Valoctocogén roxaparvevec [Roctavian®]
Presentación	Polvo y disolvente para solución inyectable	Polvo y disolvente para solución inyectable	Polvo y disolvente para solución inyectable	Solución inyectable	Solución para perfusión
Posología	<u>Profilaxis de rutina</u> (adultos y niños): 50 UI/kg una vez por semana. Durante la profilaxis de rutina no suele ser necesario controlar los niveles de factor VIII para ajustar la dosis.	<u>Profilaxis de rutina:</u> 2-3 días* Estos productos tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica y su intervalo posológico.	<u>Profilaxis de rutina:</u> 2-7 días* Estos productos tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica y su intervalo posológico. Puede ser necesario ajuste de dosis	<u>Profilaxis de rutina:</u> <i>Dosis de carga</i> 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga) <i>Dosis de mantenimiento</i> 1,5 mg/kg una vez semana, o, 3 mg/kg cada dos semanas, o	6 ×10 ¹³ genomas de vector por kilogramo de peso corporal (vg/kg), administrados en una única perfusión intravenosa.

	<p>En pacientes con peso insuficiente o sobrepeso puede ser necesario ajustar la dosis basada en el peso corporal.</p>	<p>Puede ser necesario ajuste de dosis</p>		<p>6 mg/kg cada cuatro semanas (1 mes).</p> <p>No se recomienda el ajuste de dosis.</p>	
<p>Indicación aprobada en FT o no</p>	<p>Sí</p> <p>Profilaxis y tratamiento de hemorragias-</p>	<p>Sí</p> <p>Profilaxis y tratamiento de hemorragias</p>	<p>Sí</p> <p>Profilaxis y tratamiento de hemorragias</p>	<p>Sí</p> <p>Profilaxis</p> <p>Necesidad de administración de FVIII o baipás adicional para el tratamiento de hemorragias</p>	<p>Sí</p> <p>Tratamiento de la hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor VIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado de serotipo 5 (AAV5) detectables.</p> <p>Puede ser necesario la administración de FVIII en caso de procedimientos invasivos, cirugía, traumatismo o sangrados.</p>

	Adultos y niños	No todos tienen indicación pediátrica	No todos tienen indicación pediátrica	Adultos y niños	No indicación pediátrica
Efectos adversos (EAs)	<p>EAs de interés: Reacciones alérgicas/hipersensibilidad, desarrollo de inhibidores contra el factor VIII.</p> <p>Muy frecuentes: cefalea, artralgia,</p> <p>Frecuentes: vómitos, eccema, exantema, urticaria, dolor en extremidades, dolor de espalda, pirexia.</p> <p>[Ver ficha técnica]</p>	<p>EAs de interés: Reacciones alérgicas/hipersensibilidad, desarrollo de inhibidores contra el factor VIII.</p> <p>[Para ver otras reacciones adversas, ver fichas técnicas individuales]</p>	<p>EAs de interés: Reacciones alérgicas/hipersensibilidad, desarrollo de inhibidores contra el factor VIII.</p> <p>[Para ver otras reacciones adversas, ver fichas técnicas individuales]</p>	<p>EAs de interés: Reacciones en el lugar de inyección; inmunogenicidad; MAT, TE (estos dos últimos asociados al uso concomitante con CCPas).</p> <p>Muy frecuentes: cefalea, artralgia, reacción en el lugar de inyección.</p> <p>Frecuentes: Diarrea, urticaria, erupción, mialgia, pirexia</p>	<p>EAs de interés: Reacciones relacionadas con la perfusión; anomalías hepáticas en pruebas de laboratorio (ALT elevada, AST elevada, GGT elevada, bilirrubina elevada y LDH aumentada); niveles de actividad de factor VIII por encima del LSN.</p> <p>Muy frecuentes: cefalea; náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea; CPK elevada, fatiga.</p>

					<p>Frecuentes: síntomas de tipo gripal; reacción de hipersensibilidad; mareo; tensión arterial alta; dispepsia; erupción, prurito; mialgia.</p>
<p>Advertencias y precauciones especiales de empleo</p>	<p>Aumento riesgo cardiovascular en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso</p>	<p>Aumento riesgo cardiovascular en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso</p>	<p>Aumento riesgo cardiovascular en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso</p>	<p>Riesgo de MAT y TE asociados al uso concomitante con CCPa.</p>	<p>Riesgo de neoplasia como resultado de la integración del vector;</p> <p>Antes de la administración, es preciso haber demostrado la ausencia de anticuerpos anti AAV5 mediante un ensayo validado apropiado.</p> <p>Los niveles de actividad de factor VIII y ALT deben supervisarse y se debe iniciar el tratamiento con corticoesteroides en respuesta a las elevaciones de ALT según sea necesario, para controlar las reacciones hepáticas y prevenir o mitigar la posible reducción de la expresión del transgén.</p> <p>Riesgo de acontecimientos trombóticos. Se debe evaluar riesgo de trombosis y factores de riesgo cardiovascular.</p>

					Necesidad de medidas anticonceptivas.
Utilización de recursos	<p>Administración intravenosa</p> <p>Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Durante el periodo de validez, se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único que no supere los 6 meses”</p> <p>Necesita reconstitución</p>	<p>Administración intravenosa</p> <p>Algunos pueden conservarse a temperatura ambiente (< 25 °C o < 30 °C).</p> <p>[Ver fichas técnicas individuales]</p> <p>Necesitan reconstitución</p>	<p>Administración intravenosa</p> <p>Algunos pueden conservarse a temperatura ambiente (< 25 °C o < 30 °C o < 40 °C).</p> <p>[Ver fichas técnicas individuales]</p> <p>Necesitan reconstitución</p>	<p>Administración subcutánea</p> <p>Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C).</p> <p>No necesita reconstitución</p>	<p>Administración intravenosa. Una única perfusión intravenosa (se desconoce aún si el tratamiento se puede repetir)</p> <p>Conservar y transportar congelado a ≤ -60 °C. Conservar en la caja original para protegerlo de la luz. Conservar en posición vertical.</p> <p>De administrarse en un entorno en el que, en caso de producirse alguna reacción relacionada con la perfusión, tanto el personal como el equipo necesario para tratar dicha reacción estén inmediatamente disponibles.</p> <p>Contiene organismos genéticamente modificados (OGM). Durante preparación, administración y eliminación, necesidad utilizar equipo de protección personal al manipular la solución de valoctogén roxaparvec y los materiales que hayan</p>

					<p>entrado en contacto con la solución.</p> <p>[ver Ficha Técnica]</p>
Conveniencia*	No se han notificado interacciones	No se han notificado interacciones	No se han notificado interacciones	Interacción farmacológica con CCPa	<p>Necesidad de revisar medicación del paciente antes de la administración de valoctocogén roxaparovec (especialmente los potencialmente hepatotóxicos), así como medicación concomitante después de la administración, para evitar interacciones.</p> <p>[Ver Ficha Técnica]</p> <p>Contraindicación en infecciones activas, agudas o crónicas no controladas; o pacientes con fibrosis hepática significativa conocida o cirrosis.</p>
Otras características diferenciales	<p>Fácil monitorización.</p> <p><u>Advertencia:</u> si se utiliza la prueba cromogénica o la prueba de coagulación en</p>	Fácil monitorización: método coagulativo de una etapa / método cromogénico.	Fácil monitorización (métodos de diferentes dependiendo del producto) **	Difícil monitorización**	Supervisión clínica sistemática de los niveles de actividad de factor VIII: método cromogénico (CSA)/



	<p>una fase con el reactivo Actin-FS, el resultado se debe dividir por 2,5 para calcular el nivel de actividad del factor VIII del paciente</p>				<p>coagulativo de una etapa (OCS).</p> <p>El factor de conversión entre los ensayos, según los resultados de los estudios clínicos, puede establecerse aproximadamente en: OSA = 1,5 × CSA (ver Ficha Técnica).</p>
--	---	--	--	--	---

*Las posologías específicas pueden variar dependiendo del producto y del escenario clínico. Para más información, consultar las Fichas Técnicas individuales de cada producto en CIMA.

** Para más información sobre los métodos de laboratorio adecuados para monitorización, consultar las Fichas Técnicas individuales de cada producto en CIMA.

CCPa = concentrado de complejo protrombínico activado; FVW = factor von Willebrand; MAT = microangiopatía trombótica; TE = tromboembolismo

Referencias

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020; 26:1-158.
2. Real Fundación Victoria Eugenia. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. ISBN: 978-84-18987-48-9. 2022. Disponible en: https://rfve.es/wp-content/uploads/GUIAS-espanolas-hemofilia-RFVE-26_06.pdf
3. Iorio A, Stonebraker F, Hambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males A Meta-analytic Approach Using National Registries. Ann Intern Med. 2019; 171:540-6.
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hemofilia. Aspectos Organizativos. Noviembre 2012 Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTranfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_AspectosOrganizativos.pdf. [Acceso noviembre 2024].
5. Aledort L, Mannucci PM, Schramm W, Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. Blood Transfus. 2019 nov;17(6):479-486
6. Ficha Técnica Hemlibra (emicizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibraepar-product-information_en.pdf [Acceso noviembre 2024]
7. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. Haemophilia. 2013; 19:691-7.
8. Malec L, Matino D. Targeting higher factor VIII levels for prophylaxis in haemophilia A: a narrative review. Haemophilia. 2023;29:1419-1429.
9. Aznar JA, Altisent C, Álvarez-Román MT, Bonanad S, Mingot-Castellano ME, López MF. Moderate and severe haemophilia in Spain: An epidemiological update. Haemophilia. 2018; 24:136-139.
10. Informe público de evaluación (EPAR) Hemlibra (emicizumab). N° procedimiento: EMEA/H/C/004406/II/0002. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf
11. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab. 24/2019. V2. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informesde-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-emicizumab-hemlibra-en-hemofilia-a/>
12. Ficha Técnica FEIBA (complejo coagulante antiinhibidor). Disponible en: [:: CIMA: FICHA TECNICA FEIBA 50 U/ML POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION PARA PERFUSION](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/feibaepar-product-information_en.pdf) (Acceso noviembre 2024).
13. Ficha Técnica Novoseven (eptacog alfa activado). Disponible en: [:: CIMA:: Resultados de la búsqueda de medicamentos](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novosevenepar-product-information_en.pdf) [Acceso noviembre 2024].
14. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII - A critical review of the evidence. Haemophilia. 2018; 24:348-58.
15. EMA arbitraje factor VIII. Disponible en: [Factor VIII - referral | European Medicines Agency \(EMA\)](https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2019/W/0129.htm)
16. Ficha técnica Roctavian (valoctocogene roxaparvovec). Disponible en: [ROCTAVIAN, INN-valoctocogene roxaparvovec](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roctavianepar-product-information_en.pdf) [Acceso: noviembre 2024]
17. Ficha Técnica Altuvoct (efanesoctocog alfa). Disponible en: [ALTUVOCT, INN-efanesoctocog alfa](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/altuvoctepar-product-information_en.pdf) [Acceso noviembre 2024]
18. Informe público de evaluación (EPAR) de Altuvoct (efanesoctocog alfa). N° procedimiento: EMEA/H/C/005968/0000. Disponible en: [ALTUVOCT, INN-efanesoctocog alfa](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/altuvoct-h-c-005968-0000-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [Acceso noviembre 2024]
19. PROMIS Pain Intensity - Short Form 3ª. <https://cde.nida.nih.gov/instrument/0a481bfb-a5e6-3c84-e050-bb89ad43314d> [Acceso noviembre 2024]
20. St-Louis J, Abad A, Funk S, Tilak M, Classey S, Zourikian N, et al. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. Res Pract Thromb Haemost. 2022 Mar 25;6(2): e12690
21. Von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. N Engl J Med. 2023 Jan 26;388(4):310-318



22. U.S. National Library of Medicines ClinicalTrials.gov database. Ensayos clínicos XTEND-ed (NCT04644575) con efanesoctocog alfa. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644575?tab=history&a=8>
23. Kuijlaars IAR, Timmer MA, de Kleijn P, Pisters MF, Fischer K. Monitoring joint health in haemophilia: Factors associated with deterioration. *Haemophilia*. 2017 Nov;23(6):934-940.
24. Malec L, Peyvandi F, Chan AKC, Königs C, Zulfikar B, Yuan H, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Children with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2024 Jul 18;391(3):235-246.
25. Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-scientific-guideline>. [Acceso noviembre 2024]
26. Plan de Gestión de Riesgos Altuvoc (efanesoctocog alfa). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/altuvoc-epar-risk-management-plan_en.pdf [Acceso noviembre 2024]
27. Di Minno MND, Di Minno A, Calcaterra I, Cimino E, Dell'Aquila F, Franchini M. Enhanced Half-Life Recombinant Factor VIII Concentrates for Hemophilia A: Insights from Pivotal and Extension Studies. *Semin Thromb Hemost*. 2021 Feb;47(1):32-42.
28. Ficha Técnica de efmoroctocog alfa (Elocta) Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elocta#product-info> [Acceso noviembre 2024]
29. Ficha Técnica de ruriococog alfa pegol (Adynovi). Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adyнови#product-info> [Acceso noviembre 2024]
30. Ficha Técnica de damococog alfa pegol (Jivi). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html#> [Acceso noviembre 2024]
31. Ficha Técnica de turocogog alfa pegol (Esperoct). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esperoct#product-info> [Acceso noviembre 2024]
32. Meding MT, Pabinger I, Holme PA, Poulsen L, Negrier C, Chalasani P, et al. Confirmed long-term safety and efficacy of prophylactic treatment with BAY 94-9027 in severe haemophilia A: final results of the PROTECT VIII extension study. *Haemophilia*. 2021 May;27(3):e347-e356.
33. Informe posicionamiento terapéutico damococog alfa pegol (Jivi). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-damococog-alfa-pegol-Jivi-hemofilia-A.pdf> [Acceso noviembre 2024]
34. Konkle BA. Efanesoctocog alfa for the prevention and treatment of bleeding in patients with hemophilia A. *Expert Rev Hematol*. 2023 Jul-Dec;16(8):567-573.
35. Abdelgawad HAH, Foster R, Otto M. Nothing short of a revolution: Novel extended half-life factor VIII replacement products and non-replacement agents reshape the treatment landscape in hemophilia A. *Blood Rev*. 2024
36. Bonanad S, García-Dasí M, Aznar JA, Mingot-Castellano ME, Jiménez-Yuste V, Calle M, Palma A, et al. Adherence to prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020 Sep;26(5):800-808.
37. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Sep 27; 11:1677-1686.
38. Klamroth R, Kragh N, Arnaud A, Guyot P, Wilson A, Wojciechowski P, et al. Efanesoctocog Alfa versus Standard and Extended Half-Life Factor VIII Prophylaxis in Adolescent and Adult Patients with Haemophilia A without Inhibitors. *Adv Ther*. 2024 nov 22.
39. López-Jaime FJ, Benítez O, Díaz Jordán BL, Montaña A, Coll J, Quintana París L, Gómez-DeL Castillo Solano MDC. Expert opinion paper on the treatment of hemophilia a with emicizumab. *Hematology*. 2023 Dec;28(1):2166334.
40. Dargaud Y, Leuci A, Ruíz AR, Lacroix-Desmazes S. Efanesoctocog alfa: the renaissance of Factor VIII replacement therapy. *Haematologica*. 2024 Aug 1;109(8):2436-2444.
41. Álvarez Román MT, Kragh N, Guyot P, Wilson A, Wojciechowski P, Margas W, et al. Efanesoctocog Alfa Versus Emicizumab in Adolescent and Adult Patients With Haemophilia A Without Inhibitors. *Adv Ther*. 2024
42. Directrices sobre Ficha Técnica para derivados de plasma humano y productos de factor VIII de coagulación recombinante. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-core-summary-product-characteristics-human-plasma-derived-and-recombinant-coagulation-factor-viii-products-revision-2_en.pdf [Acceso noviembre 2024]



43. Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. Blood Transfus. 2019 Sep;17(5):378-84.
44. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Valoctocogén roxaparovec (Roctavian ®) Disponible en:
<https://svadcf.es/documentos/images IPT/pdf/IPT-172-Roctavian-valoctocogén-roxaparovec-trastornos-coagulaci%C3%B3n.pdf>.
[Acceso noviembre 2024]