

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lonoctocog alfa (Afstyla®) en hemofilia A

IPT, 60/2018. V1

Fecha de publicación: 10 de diciembre de 2018[†]

El factor VIII de coagulación (FVIII) es una glicoproteína plasmática esencial para conseguir una hemostasia adecuada. El defecto congénito de esta proteína da lugar a la enfermedad hereditaria, hemofilia A (HA) que cursa con diátesis hemorrágica.

La HA está causada por diversas mutaciones en el gen F8 localizado en el brazo largo del cromosoma X. La herencia va ligada al sexo de tal manera que las mujeres son portadoras y los hombres padecen la enfermedad.

El grado de disminución de factor VIII determina la severidad clínica de la HA. Según los niveles se clasifica en grave (nivel de FVIII <1UI/dL), moderada (nivel de FVIII 1-5 UI/dL) y leve (nivel de FVIII >5-<40 UI/dL). La hemofilia A grave comprende un 32,3% de los pacientes con HA (1) y se manifiesta clínicamente por la propensión a sufrir episodios hemorrágicos espontáneos que a menudo afectan a las articulaciones (fundamentalmente, rodillas, codos y tobillos) y, con menos frecuencia, en los músculos, tejidos blandos, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central (SNC). Las hemartrosis recurrentes pueden desencadenar una artropatía crónica, causando una gran morbilidad a los pacientes. En los pacientes con hemofilia A moderada el sangrado espontáneo es menos frecuente y suele ser secundario a traumatismos o heridas. Aunque con menos frecuencia pueden presentar artropatía hemofílica. Los pacientes con hemofilia A leve sangran generalmente tras traumatismos importantes o tras cirugías (2).

Según los datos de la Federación Mundial de Hemofilia del año 2013 (3), la población hemofílica en todo el mundo era alrededor de 142.205 personas, lo que supone una prevalencia de 0,2 casos por 10.000 personas. En la Unión Europea la prevalencia es de 0,6 casos por 10.000 personas. En España, en el año 2010, el número total de pacientes con HA era de 2.595 (4).

No existe en la actualidad un tratamiento curativo para HA, y el enfoque actual consiste en la reposición del factor deficiente utilizando medicamentos con FVIII obtenido de plasma (FVIIIp) o con FVIII recombinante (rFVIII).

Actualmente, existen nueve rFVIII disponibles (Tabla 1). La molécula del factor está delecionada en el dominio B en tres de ellos (turoctocog alfa, simoctocog alfa y moroctocog alfa). En el caso de efmoroctocog alfa, la molécula está modificada con la adición de una fracción Fc (Tabla 1), lo que le confiere una semivida algo más prolongada que el resto (5). Los datos disponibles no muestran diferencias importantes en eficacia y seguridad (ej.: reacciones de hipersensibilidad, tromboembolismo, desarrollo de inhibidores) (6-10). Todavía no existen datos en pacientes no tratados previamente, o éstos son escasos, para aquellos rFVIII autorizados en los últimos 3 años (2014-2017) (Tabla 1).

La utilización de estos medicamentos puede ser "a demanda" para parar un episodio de sangrado manifiesto, en profilaxis previa a

una cirugía o como profilaxis con administraciones regulares para prevenir hemorragias.

El régimen de administración más recomendado en la actualidad es el tratamiento profiláctico. Los pacientes deben ser tratados con el objetivo de alcanzar y mantener un umbral de actividad de Factor VIII por encima del 1% (11). Dado que la semivida ($t_{1/2}$) de la mayoría de los concentrados de FVIII es de alrededor de 12 horas, este régimen supone administraciones intravenosas frecuentes (3 o 4 veces por semana) lo que afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes y podría afectar al grado de adherencia al tratamiento (4).

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

Medicamento /Año de primera autorización	Principio Activo	Semivida (h)	Laboratorio titular Célula de cultivo
Kogenate®/2005	Octocog alfa	15 [†]	Bayer Schering Pharma Ag BHK
Helixate®/2006	Octocog alfa	15 [†]	Bayer Pharma Ag BHK
Advate®/2008	Octocog Alfa	12,9 [†]	Baxter CHO
Refacto® /2011	Moroctocog Alfa	14,8	Pfizer Limited (dispone de jeringa precargada) CHO
Nuwiq®/2014	Simoctocog Alfa	12,5	Octapharma Ab HEK
Novoeight®/2015	Turoctocog alfa	11,2	Novo Nordisk A/S CHO
Elocta®/2016	Efmoroctocog alfa	20,9 [‡]	Swedish Orphan Biovitrum Ab (Publ) HEK
Kovaltry® /2016	Octocog alfa	14,8 [§]	Bayer Pharma Ag BHK
Iblias® /2016	Octocog alfa	14,8 [§]	Bayer Pharma Ag BHK

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 adultos;

[‡]Datos cuantificados por método cromogénico;

[§]Datos de farmacocinética poblacional.

LONOCOCOG ALFA (AFSTYLA®)

Afstyla® tiene como principio activo lonoctocog alfa, que es un factor VIII de la coagulación de cadena única obtenido por tecnología recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). La cadena está delecionada en el dominio B y 4 aminoácidos del dominio a3, resultando en un glicopéptido de cadena única con 1444 aminoácidos y un peso molecular aproximado de 170 kDa.

Lonoctocog alfa está indicado para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) en todas las edades (12,13).

Está formulado en forma de polvo y disolvente para solución inyectable, en las presentaciones de 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 y 3000UI.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de abril de 2017.

La dosis y la duración en el tratamiento a demanda dependen de la gravedad del déficit de FVIII, de la localización y extensión de la hemorragia y de la condición clínica del paciente. La dosis necesaria depende del peso del paciente, de la actividad del factor que se desee alcanzar y de la recuperación del factor. La dosis se calcula según la siguiente fórmula:

- Dosis (UI) = peso (Kg) x Aumento del factor VIII deseado (UI/dl o % de lo normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis recomendada en adultos para el tratamiento profiláctico es entre 20 y 50 UI/kg administrada de 2 a 3 veces por semana. En adolescentes ≥ 12 años, la dosis recomendada es la misma que en los adultos. En la población pediátrica, entre 0 y <12 años, la dosis es entre 30-50 UI/Kg administrada 2 o 3 veces por semana, pudiéndose requerir dosis mayores o frecuencias de administración superiores debido al mayor aclaramiento en este grupo de edad.

Onoctocog alfa se debe conservar en nevera (aunque permite un período de tres meses a temperatura ambiente), en la línea de otros rFVIII autorizados.

Farmacología

Onoctocog alfa es una única cadena polipeptídica que ha demostrado en estudios pre-clínicos más alta afinidad al factor de vonWillebrand (FvW) comparado a una molécula completa de FVIII recombinante. Una vez que onoctocog alfa está activado, actúa como el FVIII endógeno.

La farmacocinética (FC) de onoctocog alfa se estudió en pacientes tratados previamente (PPT) con hemofilia grave (nivel de FVIII $<1\%$), incluyendo 81 adultos y 10 adolescentes del estudio 1001 y 39 niños en el estudio 3002. En el estudio 1001, parte 1, se compararon los datos de la administración de una única dosis del factor VIII recombinante de cadena única con octocog alfa (Advate®) en 27 pacientes adultos.

El perfil FC se completó con los datos de un estudio de FC poblacional (combinando los datos de los estudios 1001 y 3002).

En comparación con Advate®, onoctocog alfa presenta valores muy parecidos de concentración máxima (C_{max}), incremento de recuperación (IR) semivida, y valores medios solo ligeramente superiores de área bajo la curva (AUC) en Advate® de 1550 (Coeficiente variación, CV %: 35,5) UI*h/dL y de 2090 (31,0) UI*h/dL en onoctocog alfa) y ligeramente menores de aclaramiento (Cl) [3,68 (38,2) en Advate® y 2,64 (32,1) mL/h/kg en onoctocog alfa].

Los parámetros de FC en niños fueron similares a los de los pacientes adultos, con una tendencia a mayor aclaramiento plasmático en los niños menores de 6 años (12).

Durante el desarrollo clínico se detectaron discrepancias entre los dos métodos de laboratorio empleados para la determinación de la actividad del FVIII. Es preferible el uso del ensayo cromogénico (ChS) para la monitorización. Los resultados obtenidos con el método coagulativo en una fase (OS) deben ser corregidos multiplicando x2.

Las simulaciones realizadas en el estudio de FC poblacional señalan que en la dosis de 20 UI/Kg administradas dos veces a la semana el 54,3% (día 0 y día 3) y el 62,7% (día 0 y día 3,5) de los pacientes tendrían un nivel valle por encima del 1%. En los niños, esta dosis sólo consigue que el 50% de los pacientes tengan un umbral superior al 1%. Las simulaciones también mostraron que el porcentaje de niños que alcanzó un umbral superior al 1%, en los niños tratados con 30 UI/kg dos veces por semana (días 0 y 3,5; o día 0 y día 4) fue del 54,7% y el 46,2%, respectivamente, en los menores de 6 años y del 73,7% y 64,2%, en los mayores de > 12 años.

Eficacia

La eficacia de onoctocog alfa en el tratamiento y en la profilaxis de hemorragias en los pacientes hemofílicos previamente tratados (PPT), se ha estudiado en tres ensayos clínicos: dos estudios ya terminados: un estudio fase I/III (1001) (13) y un estudio fase III (3002) (13,14); y un estudio de extensión que aún continúa en curso (3001) (13,15).

Estudio 1001: Se trata de un estudio fase I/III abierto, multicéntrico, cruzado en la parte de FC, no aleatorizado, sin grupo control para la evaluación de la seguridad y eficacia del factor VIII recombinante de cadena única en pacientes ≥ 12 años y ≤ 65 años PPT con >150 días de exposición (DE) a otros productos recombinantes o plasmáticos. (12,13,16).

Estudio 3002 (13,14): Se trata de un estudio fase III, abierto, multicéntrico en el que se evaluó la FC, eficacia y seguridad en población pediátrica (niños menores de 12 años) PPT con > 50 DE a otros productos.

Los pacientes incluidos en ambos estudios (3002 y 1001), no presentaban historia de formación de inhibidores al FVIII y eran inmunocompetentes (CD4 $> 200/\mu\text{L}$). Por otra parte, la dosis estudiada para el tratamiento de los eventos hemorrágicos fue la recomendada por la Federación Mundial de Hemofilia para los diferentes sangrados según su localización e intensidad (2).

Las variables estudiadas fueron:

- En tratamiento a demanda:

La variable primaria fue la eficacia hemostática valorada por el investigador en una escala cualitativa ordinal de cuatro categorías (excelente; buena; moderada; pobre/no respuesta), definiéndose como éxito una respuesta hemostática "excelente" o "buena" (13,14), y la variable secundaria el número de inyecciones necesarias para lograr la hemostasia.

- En profilaxis:

La variable primaria fue tasa anualizada de sangrado espontáneo (TASs) y la variable secundaria la tasa anualizada de sangrado (TAS).

- En cirugía:

La variable primaria fue la respuesta hemostática valorada por el investigador en una escala cualitativa ordinal de cuatro categorías (excelente; buena; moderada; pobre/no respuesta). Otras variables fueron la pérdida de sangre y las necesidades de transfusión de concentrados de hematías a criterio del anestesta.

Estudio 3001(NCT02172950): Se trata de un estudio fase III, abierto, multicéntrico, de extensión de los estudios 1001 y 3002, que se encuentra actualmente en curso para evaluar la seguridad así como la eficacia a largo plazo en al menos 200 PPT con HA grave con > 100 DE (clinicaltrials.gov). Además se incluirán al menos 50 pacientes (< 18 años con HA congénita grave) sin exposición previa a ningún medicamento con FVIII y en los que se alcance durante el estudio al menos 50 DE con el medicamento en investigación.

Resultados de la población estudiada

Estudio 1001

De los 204 pacientes de la etapa de escrutinio, 175 fueron reclutados en el estudio, 174 se incluyeron en la evaluación de la seguridad y 173 en la evaluación de la eficacia, completaron el mismo. Los pacientes se incluyeron en el grupo a demanda o profilaxis según juicio clínico del investigador, 146 estuvieron en régimen de profilaxis y 27 a demanda. Todos los pacientes de este último grupo fueron mayores de 18 años y 14 de los pacientes del grupo que recibió el medicamento en profilaxis tenían una edad comprendida entre los 12 y 18 años. De los 146 pacientes en profilaxis, 79 (54%) recibieron tratamiento tres veces por semana,

47 (32%) dos veces por semana, 9 (6%) en días alternos, y 11 (8%) recibieron otros regímenes. La duración media del estudio fue de 8,5 (DS 5,37) meses y los pacientes recibieron una mediana de 64 DE.

De los 27 pacientes de la parte 1, en los que se estudió la FC, 1 se retiró del estudio y los otros 26 continuaron en la parte 2.

Estudio 3002

La población estudiada abarcó a 84 niños menores de 12 años: 35 niños con menos de 6 años (todos en profilaxis) y 49 niños entre 6 y menos de 12 años. De este último grupo, 45 pacientes se evaluaron en profilaxis, uno no se incluyó en los análisis de eficacia debido a inhibidores pre-existentes. Solo tres pacientes estaban bajo tratamiento a demanda y por tanto, no se realizó una comparación con los pacientes en profilaxis. Cuarenta y tres pacientes (53%) fueron asignados a un régimen de 2 veces por semana y 25 (31%) a tres veces por semana. La duración media del estudio fue de 6 (DS 2) meses y los pacientes recibieron una mediana de 58,5 DE.

Estudio 3001

Se recogieron datos hasta la fecha del 29 de mayo de 2015 de 132 pacientes reclutados en el estudio 1001 y 22 pacientes del estudio 3002.

Resultados en el tratamiento de las hemorragias

Estudio 1001

Se trataron 848 episodios de hemorragias moderadas o menores, tanto en pacientes que estaban recibiendo el medicamento como profilaxis (258 episodios), como en pacientes con tratamiento a demanda (590 episodios). En 835 casos la eficacia hemostática fue evaluada por el investigador. De estos episodios, en 783 casos se valoró el tratamiento como éxito, considerándose que la respuesta hemostática fue "excelente" en el 72,2% y "buena" en el 21,6%. La eficacia se consideró moderada en 52 casos (6,2%) y en ningún caso se consideró ausencia de respuesta o respuesta pobre.

En el 80,9% de los episodios, la hemorragia fue controlada con una inyección; en el 12,6%, con dos; y en el 3,4%, con tres inyecciones. La mediana de dosis acumulada para tratar un episodio hemorrágico fue de 34,7 UI/kg.

Estudio 3002

Se notificaron 389 episodios de sangrado, de los cuales 347 fueron tratados con lonoctocog alfa y 42 no precisaron de tratamiento. El 96,3% (IC 95%: 91,3 – 98,4) de las hemorragias fue tratada con éxito; la eficacia hemostática fue valorada como "excelente" en el 85,3% de los casos (n=296), como buena en el 11,0% de los casos (n=38), en el 3,5% de los casos como moderada (n=12) y en el 0,3% de los casos como "pobre/no respuesta" (n=1).

El 85,9% de los episodios hemorrágicos fueron controlados con 1 inyección, el 9,8% con 2 inyecciones, el 2,3% con 3 inyecciones y el 2% con más de 3 inyecciones del rVIII de cadena única. En 17 episodios hemorrágicos en 12 niños, fueron necesarias un total de 50 dosis adicionales (para promover la reabsorción del hematoma y prevenir el re-sangrado) con una mediana de 2 dosis adicionales por episodio. La mediana de dosis en profilaxis por episodio fue 37,0 UI/Kg. Por edades, la mediana de dosis por episodio hemorrágico fue de 33,5 UI/kg en el grupo de 0 a 6 años y 26,8 UI/kg en el grupo de pacientes de ≥ 6 a < 12 años.

Resultados en profilaxis

Estudio 1001 (13)

De los 146 pacientes en profilaxis, el 43% no presentó episodios hemorrágicos que requirieran tratamiento durante el estudio. La mediana de la TAS y de la TASs fue 1,14 (rango intercuartílico: 0,0-4,2) y 0,00 (0,0-2,4), respectivamente. Los resultados fueron estadísticamente significativos cuando se compararon con los pacientes que recibieron el rFVIII de cadena única como tratamiento

a demanda [TAS de 19,64 (rango: 6,2-46,5) y TASs de 11,73 (rango: 2,8-36,50)]. Según el modelo estadístico de Poisson, esto supone una reducción del $\geq 90\%$ de los episodios cuando el paciente recibe lonoctocog alfa en profilaxis. En el subgrupo de pacientes ≥ 12 y < 18 años, la TAS y TASs no se pudieron comparar entre ambos regímenes debido a que todos los pacientes en este grupo de edad recibieron el régimen en profilaxis.

En pacientes con tratamiento a demanda, las hemorragias espontáneas se localizaron en las articulaciones en el 91% de los casos y la localización fue muscular en el 12%. En pacientes en profilaxis, las hemorragias espontáneas se localizaron en las articulaciones en el 94% de los casos y la localización fue muscular en el 7%.

El consumo de factor por paciente y por mes resultó en un valor medio de 374,5 (DS: 148,18) UI/kg y el consumo anual en un valor medio de 4.494 (DS: 1.778) UI/kg y un valor mediano de 4.283 (rango: 372-18.263) UI/kg.

La mayoría de los pacientes recibieron 2 ó 3 inyecciones semanales de 20 a 50 UI/kg. No se encontraron diferencias entre los grupos con las dos frecuencias de administración del medicamento en profilaxis. La mayoría de los pacientes (87,7%) no tuvieron ajuste de la dosis del medicamento o solamente se les ajustó una vez. Así la mediana de TAS y TASs fue 0,00 para ambas variables, en los 46 pacientes tratados 2 veces por semana con dosis de 20 a 50 UI/kg y de 1,53 y 0,00, respectivamente, en los 77 pacientes tratados 3 veces por semana con dosis de 20 a 50 IU/kg.

Estudio 3002 (13,14)

La mediana de TAS fue 3,69 (rango intercuartílico: 0,0-7,20) y la mediana de TASs fue 0,0 (0,0-2,20). El 26,3% de los pacientes incluidos en el estudio no tuvo ningún episodio hemorrágico durante la administración del régimen en profilaxis (el 15,6% de los niños ≥ 6 a < 12 años y el 40% de los niños menores de < 6 años).

La localización más frecuente de los episodios hemorrágicos fue en las articulaciones (61,7%), seguida de otras localizaciones (23,1%) y en localización muscular (14,4%).

La mediana de TAS resultó mayor en el régimen de administración del medicamento dos veces por semana que en el de tres veces semanales [4,37 (rango intercuartílico: 2,31-7,24) y 2,30 (rango intercuartílico: 0,0-11,58)]. Así mismo el consumo semanal fue 30% menor en el régimen de dos veces por semana. Los valores de TAS fueron más altos en los niños mayores de 6 años en comparación con los menores de seis años [rango: 5,11 (0-23,7) vs 2,12 (0-17) respectivamente].

La mediana de la dosis consumida al mes fue 342 (rango: 71-717) UI/kg y al año 4.109 (rango: 848-8.601) UI/kg.

Resultados en profilaxis en el perioperatorio

Estudio 1001 (13)

Se recopilaron datos de 16 cirugías mayores (intervenciones que requirieron anestesia general, espinal o regional, pero ninguna de ellas de carácter urgente) en 13 pacientes adultos.

Se consiguió el 100% de la eficacia hemostática basándose en la evaluación clínica global del investigador. En 15 intervenciones quirúrgicas la respuesta fue valorada como "excelente" y en un caso como "buena".

La dosis media de rFVIII de cadena única pre-cirugía fue 68,3 (DS: 22,16) IU/kg, durante la operación fue 37,0 (11,81) IU/kg y durante los 14 días post-cirugía fue 685,7 (385,22) IU/kg.

El volumen medio de sangre perdida durante la cirugía fue 73,3 ml (DS: 107,18mL) y el volumen medio de concentrados de hemátias trasfundidos fue consistente con el valor predicho (13).

Seguridad

Los datos de seguridad de lonoctocog alfa derivan de 258 pacientes PPT (174 del estudio 1001 y 84 del estudio 3002) que recibieron al menos una dosis del medicamento y un total de 19.545 DE. Combinando estos datos con el estudio de extensión 3001, se aportaron un total 28.418 DE, con un total de 109 pacientes que alcanzaron ≥ 100 DE.

Ningún paciente desarrolló anticuerpos inhibidores al FVIII en ninguno de los 3 estudios.

No se observaron eventos tromboembólicos en ninguno de los tres estudios. No obstante, en el estudio 3002, un paciente experimentó oclusión del dispositivo de administración que fue considerada como acontecimiento tromboembólico grave.

Ningún paciente se retiró del estudio 1001 debido a acontecimientos adversos. Un paciente se retiró del estudio 3002 debido a una artralgia de cadera, que no se consideró relacionada con el medicamento en investigación. Dos pacientes fueron retirados del estudio 3001 debido a una reacción de hipersensibilidad y a una nefritis, respectivamente.

Estudio 1001 (13)

Siete pacientes (4% de los pacientes incluidos en el estudio) experimentaron al menos un acontecimiento adverso grave, de los cuales uno fue considerado relacionado con lonoctocog alfa. Se trató de una reacción de hipersensibilidad que se controló con antihistamínicos y esteroides, de manera que el paciente continuó recibiendo lonoctocog alfa.

Además, en el 8,5% de los pacientes (n=15) se encontraron eventos que podían ser considerados como síntomas o manifestaciones de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas. Finalmente se catalogaron 6 reacciones adversas de hipersensibilidad en 4 pacientes. Ninguno de los eventos identificados se consideró como reacción anafiláctica.

En cuatro pacientes se encontraron títulos positivos de anticuerpos frente al fármaco (anticuerpos no inhibidores), sólo en dos pacientes permanecieron positivos hasta el final del estudio.

En los adolescentes y adultos, los acontecimientos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis, artralgia y cefalea.

Estudio 3002 (13,14)

Hubo 11 acontecimientos adversos graves en el 10,7% de los pacientes incluidos en el estudio (n=9), ninguno de ellos fue considerado por los investigadores como relacionado con lonoctocog alfa.

En 13 pacientes menores de 12 años (15,5%) se recopilaron 19 acontecimientos que podían ser considerados como síntomas o manifestaciones de hipersensibilidad. Un mismo paciente sufrió un acontecimiento adverso de hipersensibilidad relacionado con lonoctocog alfa., complicaciones con el dispositivo de administración y aparición de inhibidores con bajo título.

En 10 pacientes se detectaron anticuerpos frente al fármaco (anticuerpos no inhibidores), en 7 de ellos los títulos fueron positivos hasta el final del estudio.

Los pacientes con títulos positivos de anticuerpos frente al fármaco a lo largo del estudio no tuvieron ninguna consecuencia clínica ni de laboratorio destacable.

Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento en la población incluida en este estudio fueron nasofaringitis, artralgia, tos y cefaleas.

Estudio 3001 (13,15)

Se recopilaron 6 acontecimientos adversos graves en 5 pacientes (3,2% de los pacientes incluidos en el estudio), ninguno se consideró relacionado con Lonoctocog alfa.

En el estudio de extensión, hubo 4 pacientes (todos adultos) con acontecimientos adversos de hipersensibilidad (eczema, rash e hipersensibilidad), todos, excepto un caso se consideraron no relacionados con lonoctocog alfa.

El evento adverso más frecuente en la población incluida en el estudio 3001 fue nasofaringitis.

DISCUSIÓN

Lonoctocog alfa está diseñado como una molécula de rFVIII de cadena única para unirse con mayor afinidad al FvW, y de esta manera conseguir prolongar la semivida del producto, y proteger a la molécula de la respuesta inmunológica (17). Este diseño de cadena única es novedoso ya que los productos autorizados hasta ahora son todos de doble cadena. Desde el punto de vista cualitativo se presupone que una sola cadena aporta una mayor estabilidad y una mejor integridad de la molécula. Sin embargo, estas mejoras en el diseño del producto no han resultado en un beneficio clínicamente relevante para los pacientes. La pauta de dosificación, la eficacia y la seguridad del rFVIII de cadena única está en la línea de los productos autorizados.

En el contexto clínico de la hemofilia, se admite que los estudios pre-autorización no tengan un grupo control debido al reducido número de pacientes candidatos a entrar en los ensayos al tratarse de una enfermedad rara. Tampoco se requiere aleatorizar a los pacientes en sentido estricto a tratamiento a demanda o a un régimen profiláctico (18,19). No obstante, se requiere el compromiso por parte del laboratorio de realizar estudios post-autorización para generar datos clínicos adicionales y establecer un puente entre los resultados de los ensayos clínicos pre-autorización y los resultados a largo plazo en el uso habitual (18).

Puesto que en el desarrollo clínico de lonoctocog alfa no se ha incluido un grupo comparador activo para la evaluación de la eficacia, el posicionamiento de lonoctocog alfa con respecto al arsenal terapéutico existente hoy en día se basa fundamentalmente en los datos de FC. Primero porque la FC de este tipo de proteínas es una variable subrogada de la eficacia, y segundo porque en el estudio 1001 se compararon Advate[®] y lonoctocog alfa (13). De este análisis se observó que la FC de ambos productos es comparable. El rFVIII de cadena única presentó una semivida y AUC ligeramente superior, mientras que el aclaramiento fue un poco más lento, con un valor 28-31% menor que Advate[®]. No obstante, dichas diferencias no se consideran clínicamente relevantes. Así, si el paciente es candidato a una pauta de dosificación prolongada entre administraciones, lonoctocog alfa no sería el medicamento de elección.

En este desarrollo clínico, la variable primaria en profilaxis es la TASs.- Debido a la falta de definición precisa de los términos "hemorragia espontánea" y "hemorragia traumática", se considera que el recuento de todas las hemorragias ocurridas (TAS) es más informativo. En cualquier caso, los valores medianos obtenidos tanto de TAS, como TASs demuestran la capacidad preventiva de lonoctocog alfa, estando la frecuencia de episodios hemorrágicos en los ensayos clínicos está en línea con otros FVIII recombinantes (16). No se pueden realizar comparaciones indirectas ajustadas fiables respecto a esta variable debido a que los estudios con estos medicamentos solo tienen un grupo de tratamiento (no presentan un grupo control) y además, la probabilidad de sesgos en este tipo de comparaciones es muy alta debido a la falta de homogenización en

la definición de la variable y por las diferencias del recuento en cada estudio. Como se ha publicado (20), el objetivo de todo régimen profiláctico debería ser alcanzar una TAS cercana a cero, contando con una adherencia óptima de los pacientes. Esta variable no se ha evaluado en los estudios de lonoctocog alfa.

Lonoctocog alfa, en regímenes de profilaxis, es capaz de reducir la ocurrencia de los episodios de sangrado en $\geq 90\%$ cuando se compara con los pacientes a demanda. Aunque el método estadístico de Poisson utilizado no es el más acertado en el contexto de la hemofilia, la magnitud del efecto es bastante clara. El modelo de Poisson presume que el riesgo basal de la tasa de evento es homogénea entre todos los pacientes reclutados, algo muy improbable en una población tan heterogénea.

En relación al tratamiento a demanda, el éxito global en términos de eficacia hemostática se alcanzó en el 88,9% de los casos en el estudio 3002, hemorragias mayores y en el 100% de los casos en el estudio 1001, en hemorragias menores. Hasta ahora, la búsqueda de moléculas con mayor semivida parece tener más éxito en el FIX (para el tratamiento de la Hemofilia B) (21,22) que en el FVIII, cuyo comportamiento *in vivo* está condicionado por la dependencia del factor von Willebrand. No obstante, existen otras moléculas (FVIII pegilado) en fase de investigación avanzada pensadas con el mismo propósito de aumentar el tiempo entre administraciones (23), cuyo aporte al abordaje de la HA no está claramente establecido.

Con respecto a las características basales y demográficas, los pacientes estudiados representan adecuadamente a la población hemofílica A de PPT. Sin embargo, el desarrollo clínico carece de datos en pacientes naïve.

Está previsto evaluar el medicamento en al menos 50 pacientes previamente no tratados (< 18 años con HA congénita grave) durante un periodo de hasta 4 años en un subgrupo del estudio 3001 actualmente en marcha (13,15).

Con relación a las distintas poblaciones estudiadas, se han observado algunas diferencias entre las poblaciones pediátrica y adulta. La dosis por inyección y la dosis total necesaria para conseguir la eficacia hemostática es mayor en los niños más pequeños (13,14), lo que puede ser debido a un aclaramiento más rápido del producto, de manera que en los pacientes más jóvenes pueden ser necesarios ajustes de dosis o administraciones más frecuentes. Esto también se refleja en las hemorragias mayores comparando el estudio 1001 y 3002. Así, en hemorragias graves, tanto la mediana de dosis por inyección (48,9 vs. 31,6 UI/kg) como la mediana de dosis total (50,5 vs. 31,8 UI/kg) resultaron mayores en el estudio en niños que en el de adultos y adolescentes. Este hallazgo no es inesperado ya que se ha visto con otros rFVIII.

En profilaxis, los datos del desarrollo clínico no muestran resultados óptimos con las dosis más bajas en la población pediátrica, ya que según los datos de FC poblacional, la dosis de 30 UI/Kg dos veces por semana en los niños < 6 años solo mantendría el umbral de actividad por encima del 1% en alrededor del 50% de los niños. Además, la frecuencia de sangrado resultó más alta en el régimen de dos veces a la semana que en el de tres a la semana, siendo la mediana de TAS 4,37 y 2,30, respectivamente. De manera que es muy probable que se necesiten dosis mayores o más frecuentes. En cualquier caso como con otros rFVIII, la dosis tiene que ser individualizada para cada paciente, considerando factores como la edad, la gravedad del déficit de FVIII, la localización y extensión de la hemorragia, la condición clínica del paciente y la actividad física (16). En este sentido, los regímenes guiados por la FC individual del paciente se consideran efectivos (16).

El tratamiento con lonoctocog alfa requiere un seguimiento estrecho de las dosis administradas a los pacientes, y especial

atención con el método de laboratorio utilizado (OS o ChS) para determinar la actividad de factor en plasma, ya que existe el riesgo de errores de medicación por discrepancia entre ambas técnicas si no se siguen las recomendaciones dadas en la FT.

No se dispone de datos de eficacia ni de seguridad en pacientes menores de 18 años que hayan sido sometidos a cirugía.

Tampoco existen datos de eficacia en pacientes mayores de 65 años. Además, se desconoce el riesgo de eventos tromboembólicos en esta subpoblación.

El perfil de seguridad de lonoctocog alfa está en general en la misma línea que otros rFVIII. No se han detectado inhibidores *de novo* con el producto, aunque se debe tener en cuenta el número reducido de pacientes evaluados en el desarrollo clínico de lonoctocog alfa y que se asume que la incidencia de anticuerpos inhibidores en PPT es inferior al 1%. Además, hay que destacar que el número (9 pacientes) y la gravedad (coincidencia con inhibidor y necesidad de administración de antihistamínicos) de reacciones de hipersensibilidad no es desdeñable (es numéricamente más alta que la descrita con otros rFVIII, aunque los datos no sean directamente comparables). Por otra parte, el porcentaje de pacientes con anticuerpos frente al fármaco (anticuerpos no inhibidores) fue superior en la población pediátrica que en adultos. No obstante, se desconoce la relevancia clínica de la presencia de los anticuerpos no inhibidores.

El desarrollo clínico de este producto es acorde a las guías europeas de investigación clínica en hemofilia (16,20), y tanto el número de pacientes estudiados como el tiempo de seguimiento se consideran suficientes para obtener datos robustos sobre la eficacia y seguridad del producto. No obstante, la seguridad y efectividad a largo plazo siguen siendo inciertas. Por eso el TAC terminará el estudio 3001 en una fase post-autorización con un seguimiento de hasta 3 años en PTT (13,15) y participará en el registro Europeo de farmacovigilancia EUHASS para monitorizar la seguridad del tratamiento en relación al desarrollo de inhibidores y de reacciones de hipersensibilidad (13).

CONCLUSIÓN

Lonoctocog alfa es eficaz en el tratamiento de las hemorragias y, en la prevención de episodios hemorrágicos en pacientes adultos, adolescentes y pediátricos con Hemofilia A grave previamente tratados.

Asimismo, lonoctocog alfa ha mostrado ser eficaz en la profilaxis perioperatoria en pacientes adultos con Hemofilia A grave.

En relación al perfil de seguridad, no se han detectado anticuerpos inhibidores *de novo*, ni eventos tromboembólicos.

Dentro de las limitaciones del desarrollo clínico de lonoctocog alfa destacan la ausencia de datos de eficacia y seguridad en pacientes no tratados previamente. Asimismo, tampoco se ha estudiado su uso en inmunotolerancia.

No existen datos de eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años (y en pacientes > 60 y < 65 los datos son muy limitados), ni en niños o adolescentes sometidos a cirugía. En dichas situaciones, el uso deberá valorarse de manera individualizada y considerando las alternativas existentes en el mercado.

No existen estudios que comparen directamente la eficacia ni la seguridad de lonoctocog alfa con otros rFVIII autorizados. No obstante, los datos farmacocinéticos subrogados comparativos disponibles sugieren que no existen diferencias importantes entre lonoctocog alfa y octocog alfa. A priori, no resulta posible establecer diferencias con otros rFVIII.

Lonococog alfa no ofrece ninguna ventaja en comparación con el arsenal terapéutico de rFVIII existentes hoy en día, presentándose como una opción adicional para los pacientes con Hemofilia A previamente tratados con otros rFVIII, ya que la eficacia y la seguridad de los diferentes rFVIII parece similar.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

En la selección de lonococog alfa u otros rFVIII para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con Hemofilia A, será necesario considerar criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, et al. Haemophilia in Spain. *Hemophilia*. 2009;15:665-75.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Treatment Guideline Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19: e1-e47.
3. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2013. Montreal, Quebec: WFH, 2014. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1591.pdf>.
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hemofilia. Aspectos Organizados. Noviembre 2012. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_AspectosOrganizados.pdf.
5. 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.
6. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000–2011. *Blood*. 2014;124:3389–97.
7. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013;368: 231-9.
8. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet B, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014;124:3398–408.
9. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting, 11-14 April 2016. Documento: EMA/PRAC/319149/2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/06/WC500207977.pdf.
10. Van den Berg HM. Different impact of factor VIII products on inhibitor development? *Thrombosis Journal* 2016, 14(Suppl 1):31.
11. Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Lambert T, Morfini M, Remor E, et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfus*. 2014;12:314-9.
12. Ficha Técnica Autorizada de Afstyla (lonococog alfa). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004075/WC500224591.pdf.
13. Informe Público de Evaluación Europea (EPAR) de Afstyla (lonococog alfa). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004075/WC500224593.pdf.
14. Stasyshyn O, Khayat CD, Iosava G, Ong J, Karim FA, Fischer K. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *Thromb Haemost*. 2017;DOI:10.1111/jth.13647 [en prensa].
15. U.S. National Institutes of Health. *ClinicalTrials.gov* database. An open-label safety and efficacy study of recombinant FVIII in patients with severe hemophilia A. NCT02172950. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02172950?term=NCT02172950&rank=1>.
16. Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rFVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood*. 2016;128:630-7.17. Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate) in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2016; 22:730-8.
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. Documento: EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products. Documento: EMA/CHMP/BPWP/1625/1999 rev. 2. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179583.pdf.
19. Berntorp E, Spotts G, Patrone L, Ewenstein BM. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with advanced category anti-hemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. *Biologics: targets and therapy*. 2014;8:115-27.
20. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Idelvion®. Procedure No.: EMEA/H/C/003955/0000. Londres, Feb 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003955/WC500207382.pdf.
21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Alprolix®. Procedure No. EMEA/H/C/004142/0000: [Internet]. Londres: EMA; Feb 2016. URL: Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004142/WC500207016.pdf.
22. Mullins es, Stasyshyn O, Alvarez-Román MT, Osman D, Liesner R, Engl W, et al. Extended half-life pegylate, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2016;DOI:10.1111/hae.13119 [en prensa].



GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Comunidad Autónoma de Andalucía.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Federación Española de Hemofilia y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.