

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de susoctocog alfa (Obizur<sup>®</sup>) en episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A adquirida causada por anticuerpos contra el factor de coagulación VIII

IPT, 57/2018. V1

Fecha de publicación: 5 de noviembre de 2018<sup>†</sup>

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia A adquirida (HAA) es una enfermedad rara autoinmune que causa un trastorno de la coagulación poco común debido a la producción de autoanticuerpos, los cuales inactivan al factor VIII (FVIII). En la mayoría de los casos, los episodios hemorrágicos son espontáneos y graves en su presentación. Las manifestaciones clínicas típicas de la forma adquirida son púrpura cutánea extensa y hemorragias internas, mientras que en la hemofilia congénita, las hemorragias articulares son una característica notable (1-4).

Este trastorno hemorrágico ocurre de igual forma en ambos sexos. La prevalencia estimada es de 1 a 9 casos por millón (1). La incidencia de la hemofilia A adquirida aumenta con la edad, variando desde 0,045 casos/millón/año en niños < 16 años a 14,7 casos/millón/año en > 85 años. Aproximadamente el 10% de las personas con hemofilia A adquirida son mujeres jóvenes diagnosticadas durante o después del embarazo, mientras que más del 80% de los afectados son hombres y mujeres de 65 años o mayores (mediana de edad: 78 años). Aproximadamente, la mitad de los casos de hemofilia A adquirida son atribuibles a una condición médica subyacente, normalmente otro trastorno autoinmune, cáncer, síndromes linfoproliferativos o una reacción adversa a un fármaco; el resto son de origen idiopático (3-8).

El diagnóstico se basa en el hallazgo de bajas concentraciones de FVIII y con un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) prolongado. Los tiempos de trombina y protrombina son normales, al igual que el recuento y la función plaquetaria.

La muerte es más frecuente en las primeras semanas después de la manifestación sintomática, por lo que el reconocimiento y el tratamiento inmediato es de vital importancia (6,7). La tasa de mortalidad por hemorragia indicada en el registro European Acquired Haemophilia (EACH2) fue del 3,2%, mientras que en estudios anteriores osciló entre el 8 y el 22% (8-9).

El objetivo del tratamiento de la hemofilia A adquirida es el control de la hemorragia aguda y la erradicación a largo plazo de la producción de anticuerpos frente al FVIII. El tratamiento actual para el control de la hemorragia aguda incluye como primera línea el uso de fármacos que aumenten la generación de trombina sin necesidad de que exista FVIII como son el concentrado de complejo protrombínico activado (aCCP, FEIBA<sup>®</sup>) y el factor VII activado recombinante (rFVIIa, NovoSeven<sup>®</sup>) utilizándose este último con más frecuencia

(9). Para reducir la producción de autoanticuerpos y lograr un incremento sostenido en la concentración de factor VIII, la inmunosupresión con corticoesteroides en monoterapia o en combinación con ciclofosfamida, se recomienda actualmente como tratamiento de primera línea. El anticuerpo monoclonal rituximab, otros fármacos citotóxicos (azatioprina, 6-mercaptopurina y vincristina), ciclosporina A, micofenolato y la inducción de tolerancia inmune con factor VIII pueden ser utilizados en segunda línea, a menos que el tratamiento de primera línea con esteroides y ciclofosfamida esté contraindicado (3-7).

## SUSOCTOCOG ALFA (OBIZUR<sup>®</sup>)

Susoctocog alfa está indicado en adultos para el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A adquirida causada por anticuerpos contra el FVIII (10).

La dosis inicial recomendada es de 200 U por kilogramo de peso, administrada mediante inyección intravenosa y ajuste de las dosis posteriores según la respuesta clínica y los niveles de Factor VIII.

Cada vial de polvo contiene 500 Unidades de susoctocog alfa.

Al tratarse de una enfermedad rara no ha sido posible obtener información completa sobre este medicamento por lo que en base a los datos de eficacia y seguridad aportados se ha autorizado bajo circunstancias excepcionales, la cual está sujeta a ciertas obligaciones específicas, y se revisa de forma anual.

## Farmacología

Susoctocog alfa, un FVIII recombinante porcino sin el dominio B, es una proteína purificada que tiene 1448 aminoácidos con una masa molecular aproximada de 175kDa.

Se produce por tecnología de ADN recombinante en células de riñón de cría de hámster (BHK). Las células BHK se cultivan en un medio que contiene suero bovino fetal. El proceso de fabricación está libre de suero, proteína y productos humanos y no contiene materiales adicionales procedentes de animales.

Detiene la hemorragia mediante la formación de un complejo con el factor de coagulación IX activado y acelerando la conversión del factor X en factor X activado. Este convierte la protrombina en trombina y éste el fibrinógeno en fibrina de forma que se pueda formar un coágulo.

## Eficacia (11)

El programa de desarrollo clínico de susoctocog alfa incluye los siguientes estudios: un estudio pivotal de fase II/III y su estudio de extensión (OBI-1-301/ OBI-1-301a), un estudio de apoyo de fase II (OBI-1-201) y un estudio de fase I (OBI-1-101, PK). De estos estudios sólo OBI-1-301 y OBI-1-301a se realizaron en pacientes con HAA, los demás se realizaron en pacientes con HA congénita con inhibidores.

El estudio OBI-1-301/301a (fase II/III) fue prospectivo, abierto, no aleatorizado, con 29 pacientes con hemofilia A adquirida mayores de 18 años para el tratamiento de hemorragias graves (12).

La dosis inicial fue de 200U/Kg en una infusión intravenosa de 1 a 2 ml/min.

La decisión de administrar dosis adicionales fue realizada por el investigador basándose en la evaluación clínica y en los niveles de actividad de FVIII en sangre (> 80% para hemorragia grave de mucosas, intracraneal y retro o intra-abdominal, genitourinaria, de cuello, traumática, o postoperatorio; y niveles > 50% para el resto de hemorragias, como articulares, musculares y de tejidos blandos).

Cuando los niveles de actividad de FVIII no fueron óptimos, se repitieron las infusiones a intervalos más cortos y / o dosis más altas, pero la dosis administrada no debía superar 400 U / kg cada 2 horas (4800 U / kg / 24 horas) y los niveles sanguíneos de la actividad de

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 9 de febrero de 2016.

FVIII no debían exceder del 200% (U / dL). Si los niveles de actividad de FVIII consecutivos indicaban una disminución del  $\leq 10\%$  en 4 horas, el intervalo de muestreo se incrementaría a cada 4-6 horas. Si los niveles de actividad de FVIII eran  $\geq 50\%$ , pero la respuesta clínica observada no era positiva, el investigador podía decidir suspender o cambiar a un tratamiento alternativo.

El tratamiento continuó hasta que la hemorragia fue controlada con éxito, se suspendió por falta de eficacia juzgada por el investigador o hasta que el sujeto se retiró del estudio.

Los criterios de inclusión fueron pacientes de ambos sexos con hemofilia A adquirida,  $\geq 18$  años de edad y que presentan un episodio de hemorragia grave. La esperanza de vida debía de ser al menos de 90 días antes de la hemorragia.

Las pruebas de laboratorio debían ser consistentes con el diagnóstico:

- Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) prolongado.
- Tiempo de protrombina (TP)  $\leq$  (límite superior normal de + 2 segundos) y el recuento de plaquetas dentro del rango normal.
- TTPA anormal consistente con un inhibidor del factor VIII.
- Nivel de actividad del Factor VIII por debajo del 10%.

Los criterios de exclusión fueron inestabilidad hemodinámica (después del reemplazo del volumen), episodios hemorrágicos con probabilidad de resolverse por sí solos, inhibidores anti-susococog alfa que excediesen de 20 unidades Bethesda (UB) (prospectiva o retrospectivamente), hemorragias que no se puede corregir y los resangrados en el lugar de la hemorragia de calificación dentro de las 2 semanas (o 1 semana en el sitio no calificado) ya que no serían considerados como "nuevos" episodios.

No se permitieron los siguientes tratamientos concomitantes durante este estudio:

- rFVIIa en las 3 horas previas a la administración de susococog alfa o concentrado de complejo protrombínico activado en las 6 horas previas).
- cualquier tratamiento para el control de las hemorragias distinto de susococog alfa durante todo el estudio a menos que sea requerido para su uso como medicación de rescate.

La variable primaria fue la proporción de episodios hemorrágicos graves que responden a susococog alfa a las 24 horas del inicio del tratamiento basado en la evaluación de la eficacia y de los niveles de actividad de FVIII en sangre.

Una respuesta positiva se valoró en diferentes grados de eficacia o ineficacia de acuerdo a los parámetros de la tabla 1 y 2.

**Tabla 1: Evaluación de la respuesta a susococog alfa según el investigador: Escala de tres puntos**

Investigator Assessment of Response to OBI-1: Three-Point Scale				
Assesment of Efficacy	Control of Bleeding	Clinical Assesment	Factor VIII Levels	Response
Effective	Bleeding stopped or significantly reduced	Clinical control	$\geq 50\%$	Positive
Partially effective	Bleeding reduced but continuing	Clinical stabilization or improvement or alternative reason for bleeding	$\geq 20\%$	Positive
Not effective	Bleeding continuing or worsening	Not clinically stable	$< 20\%$	Negative

Note: If clinical assesment was positive with below-target FVIII levels, the clinical assesment determined the response.

**Tabla 2: Evaluación de la respuesta a susococog alfa según el investigador: Escala de cuatro puntos**

Investigator Assessment of Response to OBI-1: Four-Point Scale				
Assesment of efficacy	Control of bleeding	Clinical Assesment	Factor VIII levels	Response
Effective	Bleeding stopped	Clinical control	$\geq 50\%$	Positive
Partially effective	Bleeding reduced	Clinical stabilization or improvement or alternative reason for bleeding	$\geq 20\%$	Positive
Poorly effective*	Bleeding slightly reduced or unchanged	Not clinically stable	$\leq 50\%$	Negative
Not effective	Bleeding worsening	Clinically deteriorating	$\leq 20\%$	Negative

Note: If a clinical assesment was positive with below-target FVIII levels, the clinical assesment determined the response.  
\*The assessment level was used in Study OBI-1-301 after Study Protocol-OBI-1-301, Amendment 3.0 was in effect. It was never used in Study OBI-1-301a.

Las variables secundarias fueron:

- La proporción global de episodios hemorrágicos graves controlados exitosamente, según el investigador.
- La proporción de episodios hemorrágicos sensibles a susococog alfa después del inicio de la terapia, a determinados tiempos, según el investigador.
- La frecuencia, la dosis total, y el número total de infusiones de susococog alfa necesarios para controlar con éxito los episodios hemorrágicos.
- La correlación de la respuesta a determinados tiempos y el control final de los episodios hemorrágicos graves.
- La correlación entre la titulación de anticuerpos pre-infusión, la dosis total de susococog alfa, el resultado a las 24 horas y el control final de los episodios hemorrágicos.

Se reclutaron 29 pacientes con una mediana de 70 años de edad, 27 pacientes recibieron terapia inmunosupresora durante el desarrollo del estudio, como enfermedades basales 22 pacientes tuvieron alteraciones cardiovasculares y 20 pacientes tuvieron alteraciones endocrinas/metabólicas. Diez de los 29 pacientes tratados no terminaron el estudio debido a reacciones adversas (4 casos de los cuales uno no está claramente establecido), pérdida de seguimiento 1 caso, falta de eficacia (1 caso), desarrollo de inhibidores (1 caso), estado terminal (1 caso), un caso de muerte y otro por no cumplimiento.

Los eventos de sangrado en 28 pacientes, uno de los paciente no fue definitivamente diagnosticado de HAA, fueron: 20 eventos en músculos y articulaciones, 3 sangrados después de cirugía, 1 sangrado intracraneal, 1 peri-orbital, 1 retroperitoneal y 2 previos a cirugía (susococog alfa fue administrado como profilaxis).

El análisis de eficacia se realizó en los 29 pacientes de la población por "intención de tratar (ITT)". Es decir todos aquellos que recibieron alguna dosis de susococog y disponían de datos post-screening. En ellos todos los episodios hemorrágicos graves tuvieron una respuesta positiva al tratamiento a las 24 horas (29 pacientes (100%, IC 95%:88,1-100,  $p < 0,001$ )), según el investigador principal.

El éxito global del tratamiento determinado por el investigador se basó en su capacidad de interrumpir o reducir la dosis y / o frecuencia de dosificación de susococog alfa. La proporción global de pacientes con episodios hemorrágicos graves controlados exitosamente, según el investigador fue 86,2% (25/29) IC 95%: 68,3-96,1,  $p < 0,001$ . Los 4 pacientes no controlados exitosamente sí mostraron una respuesta positiva a las 8, 16 y 24 horas después de la primera infusión.

Además se evaluó la correlación de la respuesta a determinados tiempos. No todos los pacientes fueron evaluados en todos los puntos de tiempo determinados. De los 21 sujetos evaluados a las 8 horas después de la dosis inicial, 20 (95,2%) pacientes mostraron una respuesta positiva a susoctocog alfa, y de los 19 pacientes evaluados a las 16 horas el 100% de los pacientes mostraron una respuesta positiva.

En tabla 3 se muestra un resumen de todas las dosis y número de infusiones requeridas para el control de la hemorragia diana. En las primeras 24 horas de tratamiento, 7/29 pacientes tuvieron un pico de actividad de 400-700%, 17/29 pacientes entre 200-400% y 5/29 tuvieron un pico <200%. Transcurridas 24 horas y en la fase de cicatrización de la herida 1/29 pacientes tuvo un pico de actividad entre 400-700%, 6/29 pacientes tuvieron un pico entre 200-400% y 22 pacientes tuvieron un nivel inferior 200%. La variabilidad en el número de dosis necesarias para obtener respuesta fue muy grande, mientras que algunos pacientes necesitaron 1 administración otros necesitaron 57, siendo el valor de la mediana de 13 inyecciones por paciente.

**Tabla 3: Resumen de la exposición y cumplimiento de la dosis hasta el control del sangrado en los pacientes que controlaron exitosamente el episodio hemorrágico grave inicial (por intención de tratar)**

Summary of Exposure and Compliance of Doses until Bleed Control for Subjects Who Successfully Controlled Initial Serious Bleeding Episodes (ITT Population)		
Parameter	Statistic	OBI-1 (N=25)
Total exposure per subject (U/kg)	n	25
	Mean	2683,2
	Median	1637,0
	SD	2928,61
	Min, Max	100,12194
Total number of infusions per subject	n	25
	Mean	15,4
	Median	13,0
	SD	12,64
	Min, Max	1,57
Average number of infusions per day	n	25
	Mean	2,10
	Median	2,10
	SD	1,109
	Min, Max	0,3;4,5
Compliance (%)	n	25
	Mean	99,83
	Median	100,00
	SD	0,985
	Min, Max	96,6;102,8

Note: Compliance is calculated as the total dose administrated (U) divided by total dose planned (U).  
Note: Includes doses of infusions used to treat initial bleed until control was achieved.

De los 4 pacientes en los no se obtuvo el control hemorrágico, 3 no tenían anticuerpos basales anti-susoctocog alfa (título <0,6 UB) y el cuarto tenía un título positivo bajo (3 UB). Los motivos de fracaso del control de la hemorragia con el tratamiento con susoctocog que se indicaron en los cuatro pacientes en los que no se consideró que el episodio hemorrágico se controlara con éxito fueron: la falta de eficacia en el control de una tercera hemorragia en un paciente en el cual la primera hemorragia se consideró controlada; retirada del estudio a solicitud de los familiares por aumento del daño neurológico inicial debido a una posible extensión de la hemorragia; sepsis tras cuatro hemorragias controladas; y discontinuación por desarrollo de anticuerpos anti-susoctocog alfa después del control de la hemorragia inicial.

Se reportaron 33 eventos hemorrágicos en lugares no diana en 17 sujetos. Veintitrés de estas hemorragias se resolvieron en los 2 días subsiguientes a la primera evaluación de la incidencia de hemorragias grave.

Tres pacientes sufrieron hemorragias graves posteriores a la hemorragia inicial que fueron tratadas con susoctocog alfa. Los episodios hemorrágicos concurrentes o posteriores a la hemorragia

diana (es decir, hemorragias no dianas o subsecuentes) fueron controladas en todos los pacientes a excepción de dos pacientes que fallecieron debido a sus comorbilidades.

Once pacientes recibieron agentes anti-hemorrágicos antes de la primera dosis con susoctocog alfa (factor VII activado recombinante, concentrado del complejo protrombínico activado o ácido tranexámico) con un control de la hemorragia en el 73% de los casos. En los pacientes que recibieron el fármaco como primera línea de tratamiento (n=17), el control de la hemorragia se observó en el 94% de los casos.

### Seguridad

La base de datos de seguridad está compuesta por 42 sujetos expuestos a susoctocog alfa, procedentes fundamentalmente del estudio pivotal.

El 44,8% de los pacientes incluidos en el estudio pivotal presentaron acontecimientos adversos graves (principalmente, neumonía y sepsis), de los cuales ninguno fue considerado como relacionado con el tratamiento por el investigador.

Hubo 7 reacciones adversas relacionadas con susoctocog alfa, (hipotensión, oclusión del catéter central, leve hipofibrinogenemia, alteraciones mentales, dos casos de desarrollo de anticuerpos anti FVIIIp), todas de intensidad leve a moderada, que se resolvieron excepto la aparición de anticuerpos anti-FVIIIp que continuaron después de la terminación del estudio.

Se produjeron siete muertes durante el estudio: tres debidas a sepsis, tres muertes tras hemorragia (una intestinal, dos intracraneales) y un caso de insuficiencia renal (IR) en un paciente con historia previa de IR. Ninguna de las muertes fue considerada relacionada con el tratamiento por los investigadores del estudio pivotal. En un 10,3% de los pacientes se interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos. En dos pacientes se interrumpió el tratamiento debido al desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al FVIII recombinante porcino y en uno por aparición de hemorragia intracraneal.

Ningún paciente desarrolló un evento tromboembólico o trombocitopenia.

No se observaron casos de anafilaxias ni la aparición de anticuerpos a las proteínas de células de riñón de cría de hámster. De los 18 pacientes sin inhibidores anti-susoctocog al inicio de tratamiento 5 pacientes desarrollaron por primera vez anticuerpos inhibidores después del tratamiento (rango 0,6-108UB), en dos casos fueron considerados como una reacción adversa no grave que terminó con la discontinuación de los pacientes en el estudio.

## DISCUSIÓN

El primer producto específico con FVIII utilizado para el tratamiento de la HAA con FVIII porcino (FVIIIp) comercializado fue un derivado de plasma "Hyate: C". Debido a problemas de seguridad derivados de las impurezas y las deficiencias en el aislamiento de *Parvovirus* porcino en el método de fabricación, cesó la comercialización en el año 2004 (13).

Desde entonces y a pesar de las ventajas teóricas de disponer de un producto con FVIII sin reactividad cruzada contra los anticuerpos anti-FVIII humano, no se ha contado con otro producto hasta la llegada de susoctocog alfa.

Los datos de eficacia y seguridad obtenidos en el desarrollo clínico de este fármaco son limitados debido al reducido número de pacientes incluidos en el estudio pivotal. La ventaja de este producto radica en el diseño de la propia molécula, con capacidad de unirse al factor de von Willebrand humano, pero con la diferencia antigénica suficiente para evitar los autoanticuerpos causantes de la enfermedad.

Susococog alfa proporciona la posibilidad de tratar los episodios de sangrados de manera directa proporcionando el factor deficiente en la cascada de la coagulación, a diferencia de FEIBA® (14) y rFVIIa (15) que tratan el episodio de sangrado, con un efecto de baipás, el paso dependiente del FVIII.

A día de hoy y hasta que el titular de comercialización no termine el estudio postautorización iniciado en EEUU y el que se pondrá en marcha en Europa, es difícil posicionar susococog alfa en base a un estudio con un pequeño número de pacientes inherente a la rareza de la patología, y compararlo con los tratamientos utilizados en la práctica habitual (FEIBA® y rFVIIa). Incluso es difícil comparar los datos de susococog con los publicados en la literatura para los productos baipás. En el estudio publicado por Baudo et al, la eficacia de los agentes baipás comparada con FVIII/DDAVP fue del 93,3% vs 68,3% (9), estos datos se obtuvieron de un registro en el que participaron 117 centros europeos. Dadas las diferencias metodológicas, las características basales, tipos y localización de las hemorragias y definición de tratamiento eficaz entre los estudios es muy difícil obtener claras conclusiones de estas comparaciones. El uso de FEIBA® y rFVIIa va más allá de la HAA permitiendo un uso más versátil de todos los pacientes con inhibidores (en hemofilia congénita y adquirida).

La desventaja clara de estos agentes baipás es la dificultad de disponer en el laboratorio de test específicos que puedan guiar la respuesta clínica, sin embargo en el caso de susococog alfa la dosis y la frecuencia de administración pueden estar guiadas por la actividad de FVIII (se recomienda el ensayo de coagulación de una etapa, pero podría utilizarse el ensayo cromogénico).

Por otro lado FEIBA® contiene FVIII C:Ag (concentración máxima 0,1 UI/UF (Unidad Feiba) (13)), lo cual podría asociarse con un aumento de título de inhibidor y peor pronóstico. Tanto FEIBA® como rFVIIa tienen el problema de seguridad de un incrementado riesgo de trombosis particularmente en pacientes con riesgo basal. Se ha publicado una incidencia de 4% de trombosis asociado a la terapia de agentes baipás (7,8). A este respecto la seguridad de susococog parece mejorada, puesto que no se han notificado eventos durante el desarrollo clínico, sin embargo este riesgo no es inexistente dadas las características de los pacientes candidatos a la terapia y que las dosis requeridas pueden ser muy altas, como se ha observado en el ensayo fase II/III.

Susococog alfa ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de eventos hemorrágicos graves en pacientes con HAA con títulos de inhibidores anti-susococog inferiores a 20 UB. Para erradicar los autoanticuerpos, los pacientes deben recibir terapia inmunosupresora en la mayoría de los casos. Según los datos de las curvas de Kaplan-Meier recogidos en un registro europeo la supervivencia es del 54% a los 5 años cuando se consigue la erradicación, y más desfavorable si estos persisten (8).

El manejo práctico de los pacientes es complicado, requiriéndose precaución, porque el formato autorizado no se adapta a las necesidades clínicas y en situaciones graves pueden llegar a necesitarse hasta 28 viales para un paciente con un peso de 70 kg sólo para la administración de la dosis inicial.

La HAA puede presentarse en el embarazo pero susococog alfa no tiene datos para su uso en esta población, la Ficha Técnica del medicamento (10) señala que se use durante el embarazo y la lactancia únicamente cuando sea claramente necesario. A este respecto solamente rFVIIa tiene una mínima información en la ficha técnica (15).

Como otros productos recombinantes, susococog alfa conlleva el riesgo de desarrollo de anticuerpos inhibidores contra el propio susococog alfa (5 pacientes), pero estos no pueden ser detectados por el conocido y extendido método Nijmegen (ensayo Bethesda), sino que es necesaria la implementación de una variación de dicho método. Esta dificultad de laboratorio unida a que pacientes con anticuerpos basales (título inferior a 20UB) respondieron positivamente al

tratamiento, convierten esta prueba en un test con limitada utilidad y hacen que el seguimiento de los pacientes se base fundamentalmente en el juicio clínico.

En resumen, susococog alfa ha demostrado ser eficaz en el control del sangrado en 28 pacientes estudiados (todos tuvieron una respuesta favorable al tratamiento en 24 horas). La variabilidad en el número de dosis necesarias para obtener la respuesta fue grande, algunos pacientes necesitaron 1 administración y otros 57. Aunque la magnitud del efecto puede estar sesgada por la valoración subjetiva del investigador y las diferentes escalas utilizadas, se considera suficiente en una enfermedad de estas características. Hay que considerar que el efecto de susococog alfa se ha estudiado fundamentalmente en sangrados que amenazan la vida del paciente o la viabilidad de un miembro requiriendo una intervención inmediata. Si bien, existe poca representación de pacientes con hemorragias intracraniales y en hemorragias posteriores a la inicial.

La seguridad de susococog alfa podría presentar problemas por la posibilidad de que aparezcan reacciones de hipersensibilidad y desarrollo de anticuerpos anti-susococog, pero en una magnitud tolerable. Señalar que la actividad de factor VIII elevada en sangre, cosa que puede ocurrir con dosis elevadas, podrían dar lugar a fenómenos tromboembólicos, especialmente en sujetos con enfermedades vasculares. Para aportar más evidencia de eficacia y especialmente para un mejor estudio de la seguridad del producto, la investigación con susococog continúa en dos estudios postautorización en Europa y en EEUU emprendidos por el laboratorio titular. La mayoría de los pacientes han sido tratados durante un único episodio de sangrado, los datos de seguridad de un segundo curso de susococog alfa por un subsecuente episodio hemorrágico son escasos. En estas situaciones el paciente necesita una intensa y persistente monitorización clínica para descartar la presencia de anticuerpos anti-susococog alfa.

El laboratorio titular deberá investigar la validación de los análisis de laboratorio de la inmunogenicidad de susococog alfa, así como aportar más datos adicionales de seguridad.

## CONCLUSIÓN

Susococog alfa es un tratamiento específico para los episodios hemorrágicos agudos graves en pacientes adultos con HAA.

Susococog alfa es un factor VIII recombinante porcino que permite ajustar la posología en función de los niveles del FVIII, esto podría representar una ventaja frente a los tratamientos actuales. Su autorización en circunstancias excepcionales implica una disponibilidad limitada de datos por lo que su uso en aquellos pacientes donde sea clínicamente necesario debería considerarse teniendo en cuenta las otras alternativas existentes y el potencial riesgo de presentar o desarrollar inhibidores anti-susococog alfa.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Obizur® (susococog alfa).*

## REFERENCIAS

1. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. Copyright, INSERM 1997. Available on: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=11050&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=haemophilia&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Acquired-hemophilia&title=Acquired-hemophilia&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11050&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=haemophilia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Acquired-hemophilia&title=Acquired-hemophilia&search=Disease_Search_Simple). (Acceso octubre 2015).

2. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al.. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94:566-575.
3. Giangrande P. Tratamiento de la hemofilia. Hemofilia adquirida. Federación Mundial de Hemofilia. 2012. [citado 14 oct 2015]. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf/1187.pdf>.
4. Collins PW, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, et al; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol*. 2013;162:758-73.
5. Janbain M, Leissinger CA, Kruse-Jarres R. Acquired hemophilia A: emerging treatment options. *J Blood Med*. 2015;6 143–150.
6. Sborov DW, Rodgers GM. Acquired hemophilia a: a current review of autoantibody disease. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012; Jan;10(1):19-27.
7. Massimo Franchini; Pier Mannuccio Mannucci. Acquired haemophilia A: A 2013 update. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1114–1120.
8. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al.; EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012;10:622-31.
9. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, et al.; EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012;120: 39-46.
10. Ficha técnica Obizur®: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002792/WC500196884.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002792/WC500196884.pdf). (Acceso octubre 2015).
11. Informe público de evaluación de Obizur®: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002792/WC500196886.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002792/WC500196886.pdf). (Acceso octubre 2015).
12. Kruse-Jarres, J. St-Louis, A. Greist, A. Shapiro, H. Smith, P. Chowdary, A. Drebes, E. Gomperts, C. Bourgeois, M. Mo, A. Novack, H. Farin And B. Ewenstein. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII(recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2015;21: 162-170.
13. D. Lillicrap, A. Schiviz et al. Porcine recombinant factor VIII (Obizur; OBI-1; BAX801): product characteristics and preclinical profile. *Haemophilia* 2015; 1-10.DOI: 10.1111/hae.12784.
14. Ficha técnica de FEIBA®: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/55954/FT\\_55954.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/55954/FT_55954.pdf). (Acceso octubre 2015).
15. Ficha Técnica de NovoSeven®: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000074/WC500030873.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000074/WC500030873.pdf). (Acceso octubre 2015).

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**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 Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Trombosis y Hemotasia, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Federación Española de Hemofilia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.