

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-172/V1/18092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Valoctocogén roxaparvovec (Roctavian®) en hemofilia A grave

Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023

Introducción

La hemofilia A (HA) es una enfermedad congénita rara con patrón de herencia recesivo, ligado al cromosoma X, caracterizada por mutaciones en el gen que codifica la síntesis del factor VIII (FVIII), proteína esencial en la cascada de la coagulación para que tenga lugar una hemostasia efectiva. Así, en los pacientes con HA, dichas mutaciones se manifiestan mediante una disminución en la producción del mismo¹.

De acuerdo a los niveles basales endógenos de FVIII, la HA se clasifica en grave (nivel de FVIII < 1UI/dL o < 1% de actividad), moderada (nivel de FVIII 1-5 UI/dL del 1 al 5% de actividad) y leve (nivel de FVIII 5-40 UI/dL o del 5 al 40% de actividad). La HA grave se manifiesta clínicamente por la propensión a sufrir episodios hemorrágicos espontáneos que a menudo afectan a las articulaciones (fundamentalmente tobillos y rodillas), y sangrados en los músculos, tejidos blandos, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central (SNC). Las hemartrosis recurrentes pueden desencadenar una artropatía crónica, causando una elevada morbilidad en los pacientes. 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^{2,3}. La gravedad de los sangrados en formas moderadas e incluso leves puede ser mayor de lo esperado en ciertos subgrupos de pacientes.

La incidencia de HA es aproximadamente de 1 en 5.000 recién nacidos (hombres)⁴, 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 grave³. En España, en el año 2010⁵, el número total de pacientes con HA era de 2.595. En diciembre de 2013² se registraron 672 pacientes con HA moderada y grave. Así, 129 (19,2%) presentaban HA moderada y 543 (80,8%) formas graves. El 10,3% de ellos (69) presentaban anticuerpos frente al FVIII.

Actualmente no hay ningún tratamiento curativo para la HA. El objetivo de la terapia actual para HA grave consiste en prevenir los episodios de hemorragia en los pacientes aumentando la actividad del FVIII, al menos hasta un nivel moderado (1-5 UI/dL), mediante

la reposición del factor deficiente utilizando medicamentos con FVIII obtenido de plasma (FVIIIp) o con FVIII recombinante (FVIIIr)⁵, o bien mediante el tratamiento con emicizumab⁶, un anticuerpo monoclonal humanizado modificado que imita la función del FVIII activado. Los pacientes con hemofilia moderada y leve habitualmente reciben el tratamiento a demanda. Mientras que en los pacientes con HA grave se recomienda la profilaxis regular. En la actualidad, aproximadamente el 80% de los pacientes con HA severa están en profilaxis⁷. Estas cifras son bastante mayores que el 45% publicado en 2011⁸.

El tratamiento mediante la perfusión de FVIII exógeno requiere inyecciones frecuentes que se asocian con complicaciones y con un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con HA. Así, los FVIII plasmáticos deben administrarse cada 2-3 días. Actualmente, los productos de FVIIIr con vidas medias más prolongadas permiten reducir el número y frecuencia de las inyecciones necesarias, pudiendo administrarse cada 3-7 días.

Entre los FVIII actualmente autorizados en España⁹, podemos distinguir los FVIII plasmáticos sin factor Von Willebrand (FVW) (Octanate LV®, Factor VIII Octapharma®, Beriate® y Haemoctin®), los FVIII plasmáticos con FvW (Haemate P®, Fanhdi® y Wilate®), y los FVIII recombinantes sin modificaciones estructurales [octocog alfa (Kogenate Bayer®), Advate® y Kovaltry®], con dominio B truncado [moroctocog alfa (ReFacto AF®), simoctocog alfa (Nuwiq®), turoctocog alfa (NovoEight®) y lonoctocog alfa Afstyla] o con otras modificaciones, efmoroctocog alfa (Elocta®), y pegilados [rurioctocog alfa pegol (Adynovi®), damoctocog alfa pegol (Jivi®) y turoctocog alfa pegol (Esperoct®)].

La terapia de reemplazo con FVIII ha mejorado significativamente el cuidado de los pacientes con hemofilia, si bien, el desarrollo de anticuerpos inhibidores frente a ellos es relativamente frecuente³. En estos pacientes la eficacia del tratamiento es inadecuada, con aumento de episodios hemorrágicos, 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 leve².

Asimismo, el desarrollo del anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado mimético del FVIII, emicizumab, ha proporcionado una opción de profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con HA con o sin inhibidores^{6,10,11}.

Emicizumab, se administra por vía subcutánea semanalmente, 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 son muy limitados y se sigue requiriendo la administración de concentrados de FVIII y/o agentes bypass (rFVII o concentrados de complejo

protrombínico activado) cuando el paciente experimenta episodios agudos de sangrado o en el ámbito perioperatorio.

A pesar de los avances en el manejo de la HA grave, sigue existiendo una necesidad médica no cubierta en los pacientes, ya que las opciones de tratamiento disponibles requieren administración parenteral a largo plazo, crónica, que añaden a la carga propia de la enfermedad, la carga del tratamiento.

Valoctocogén roxaparovec (Roctavian®)

Valoctocogén roxaparovec^{12,13} se produce en un sistema de expresión basado en baculovirus que se deriva de células de *Spodoptera frugiperda* (líneas de células Sf9) mediante tecnología de ADN recombinante.

Está indicado para el 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.

La forma farmacéutica es una solución para perfusión, y cada mL de contiene 2×10^{13} genomas de vector.

La posología recomendada es 6×10^{13} genomas de vector por kilogramo de peso corporal (vg/kg), administrados en una única perfusión intravenosa.

No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, ni edad avanzada (en pacientes de 65 años o más, los datos disponibles son limitados). No se dispone de datos en población pediátrica. En pacientes con deterioro hepático no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia. No se recomienda su uso en pacientes con infecciones hepáticas agudas o crónicas no controladas; tampoco en pacientes con fibrosis hepática significativa conocida o cirrosis, ni en pacientes con otros trastornos hepáticos.

Valoctocogén roxaparovec obtuvo la elegibilidad como "PRIME" (del inglés PRiority MEDicines)¹⁴ en enero de 2017 para la indicación de tratamiento de la hemofilia A. Ha recibido asesoría científica de la EMA sobre el desarrollo de aspectos no clínicos y clínicos relevantes para la indicación autorizada. La terapia génica recibió una autorización condicional de comercialización por parte de la Comisión Europea en agosto de 2022. Asimismo, la designación como medicamento huérfano fue reevaluada positivamente por el Comité de Medicamentos Huérfanos (por su siglas en inglés, COMP) en julio 2022¹⁵.

Farmacología

Valoctocogén roxaparvovec es una terapia génica basada en el vector vírico adenoasociado de serotipo 5 (AAV5) que, controlado por un promotor específico del hígado, causa la expresión de la variante SQ de un factor de coagulación humano VIII recombinante (hFVIII-SQ) con el dominio B eliminado. El hFVIII-SQ expresado reemplaza el factor de coagulación VIII ausente, necesario para la hemostasia eficaz. Después de la perfusión de valoctocogén roxaparvovec, el ADN del vector se procesa in vivo para formar transgenes episomales de longitud completa que persisten como las formas de ADN estables que respaldan la producción de hFVIII-SQ a largo plazo¹⁰.

Eficacia^{12,13,16}

Los datos de eficacia de valoctocogén roxaparvovec proceden de un estudio fase I/II de búsqueda de dosis (270-201) y un estudio fase III (270-301).

Estudio 270-201 (NCT02576795, Eudra CT 2014-003880-38)

El **estudio 270-201** es un estudio fase I/II exploratorio (first-in-human) de búsqueda de dosis, y con inclusión secuencial de pacientes, a partir del cual se seleccionó la dosis 6×10^{13} vg/kg para el ensayo pivotal.

Los principales criterios de inclusión fueron: varones ≥ 18 años, con hemofilia grave establecida por niveles de FVIII endógeno ≤ 1 UI/dL; tratados con concentrados de FVIII o crioprecipitados un mínimo de 150 días; con 12 o más episodios de sangrado en pacientes con tratamiento de reemplazo FVIII a demanda en los últimos 12 meses, no aplica a pacientes en tratamiento profiláctico; y sin historia de inhibidor FVIII. Los principales criterios de exclusión fueron: inmunidad preexistente a cápside de AAV5 detectable; cualquier alteración de inmunosupresión o infección crónica activa; alteración hepática significativa; o evidencia de sangrado no relacionado con HA.

Las variables primarias de eficacia fueron: status de respondedor y la actividad de FVIII a la semana 13-16 post infusión del fármaco (se definían como respondedores los pacientes con actividad mediana de FVIII mayor de 5 UI/dL en el momento del análisis). Las variables secundarias fueron la tasa anualizada de sangrados (TAS) a los 5 años tras la perfusión de valoctocogén roxaparvovec y reducción en el uso anualizado de FVIII exógeno.

En la cohorte con la dosis finalmente aprobada (6×10^{13} vg/kg) se incluyó un total de 7 pacientes. Cinco de los 7 pacientes incluidos en la cohorte de la dosis aprobada (6×10^{13} vg/kg) desarrollaron niveles de actividad de FVIII mayores de 5 UI/dL en la semana 260 (5 años). Así, la actividad de FVIII media (mediana) para esta cohorte es de 64,3 (60,3) UI/dL.

en el año 1; 36,4 (26,2) UI/dL en el año 2; 32,7 (19,9) UI/dL en el año 3; 24,2 (16,4) UI/dL en el año 4 y 11,6 (8,2) UI/dL en el año 5. Dos de los 7 pacientes se consideraron respondedores bajos, uno de ellos alcanzó un nivel de 7,9 UI/dL en la semana 16 que disminuyó a 3,1 UI/dL en la semana 208 y otro alcanzó un pico de 77,4 UI/dL en la semana 26 y luego disminuyó progresivamente hasta 0 UI/dL en la semana 208. Respecto a las variables secundarias, se observó una reducción del 96,0% en la tasa anualizada de sangrados (TAS) a los 5 años tras la perfusión de valoctocogén roxaparvovec en la cohorte con 6×10^{13} vg/kg y una reducción del 99,9% en el uso anualizado de FVIII exógeno.

Estudio 270-301 o GENER8-1 (ClinicalTrials.gov NCT03370913, Eudra CT 2017-003215-19)

Diseño y tratamiento experimental administrado:

El **estudio 270-301** es un estudio fase III (pivotal), abierto, de un solo brazo, no aleatorizado y multicéntrico en el que se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento experimental de una dosis única de 6×10^{13} vg/kg de valoctocogén roxaparvovec en perfusión intravenosa. La profilaxis con factor VIII continuó durante 4 semanas tras la infusión y, a partir de entonces, se usó según fuera necesario.

Criterios de inclusión:

- pacientes varones ≥ 18 años con HA grave (niveles de FVIII residual ≤ 1 UI/dL),
- sin antecedentes de inhibidores de FVIII y sin anticuerpos preexistentes detectables contra la cápside de AAV5,
- haber recibido terapia profiláctica de reemplazo de FVIII durante al menos 12 meses antes de la inclusión en el estudio (la profilaxis debía ser discontinuada 4 semanas después de la infusión de valoctocogén roxaparvovec),
- expuestos a concentrados FVIII o crioprecipitados con un mínimo de 150 días de exposición

Criterios de exclusión:

- pacientes con infección por hepatitis B o C activa, o VIH positivos (este último criterio se añadió en una modificación del protocolo del estudio);
- disfunción hepática significativa, fibrosis confirmada mediante biopsia hepática (estadio 3 o 4 según la escala de Batts-Ludwig o equivalente), cirrosis hepática conocida, o antecedentes de neoplasia hepática;
- pacientes que habían recibido emicizumab, efavirenz, fitusiran, concizumab u cualquier terapia en investigación en los 30 días previos al reclutamiento;

- infecciones activas o antecedentes de acontecimientos trombóticos / tromboembólicos venosos o arteriales (no perteneciente a trombosis relacionada con cateterismo), trombofilia conocida;
- pacientes inmunodeprimidos (incluidos los pacientes en tratamiento con inmunosupresores).

La variable principal de eficacia fue la actividad del FVIII endógeno, definida como el cambio respecto al inicio en la actividad de FVIII durante las semanas 49-52 post-perfusión determinado mediante ensayo cromogénico (CSA).

Las variables secundarias de eficacia fueron la TAS, definida como el cambio desde el valor basal en el número de episodios hemorrágicos que requirieron terapia de remplazo con FVIII exógeno a partir de la semana 5 post-infusión; y el uso de FVIII exógeno definido como el cambio desde el valor basal en el uso anualizado de FVIII exógeno (UI/kg) a partir de la semana 5 post-infusión hasta la última visita.

Como variables terciarias se determinó el impacto en los PRO (Patient Reported Outcomes) medidos a las 52 semanas respecto a los valores basales, incluyendo las escalas de calidad de vida Haemo QoL y EQ-5D5L. Haemo-QoL-A es un cuestionario de calidad de vida validado y específico para pacientes con hemofilia¹⁵. Las puntuaciones iniciales se consideraron altas a pesar de ser pacientes con hemofilia grave, con una puntuación total media de 80,48 en la población ITT, aunque se observó amplia variabilidad (14,2-97,8).

Población a estudio:

Ciento ochenta y un sujetos fueron evaluados para participar en el estudio 270-301 pero finalmente se incluyeron 134 pacientes (ITT) debido a que 47 pacientes no cumplían los criterios de inclusión/exclusión del mismo. El motivo más frecuente de fallo de selección fue la presencia de anticuerpos AAV5 preexistentes detectables, ocurriendo en el 14,4% de los pacientes (26/181).

De los 134 pacientes (ITT), el 83,6% (n=112) había participado previamente en un estudio observacional (estudio 270-902)¹⁵ en el que se incluyeron pacientes tratados de forma continua con FVIII exógeno profiláctico durante ≥ 6 meses. Se recopilaron datos históricos y datos prospectivos de al menos 6 meses para disponer de información estandarizada de la práctica real sobre episodios hemorrágicos, uso de factor VIII como profilaxis y calidad de vida relacionada con la salud de una población heterogénea con HA grave en tratamiento profiláctico con FVIII. A continuación (Tabla 1) se incluyen las características demográficas de los pacientes incluidos en el ensayo:

Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes del estudio 270-301.

Característica	Pacientes incluidos directamente en el estudio 270-301 (N=22)	Pacientes procedentes del estudio 270-902 (N=112)	ITT (N=134)
N	22	112	134
Edad (años)			
Media (DE)	30,9 (8,7)	31,8 (10,6)	31,7 (10,3)
Mediana	29,5	30,0	30,0
Min, máx	18-52	19-70	18-70
Edad, n (%)			
18 a <30 años	11 (50,0)	54 (48,2)	65 (48,5)
30 a < 50 años	10 (45,5)	45 (41,1)	56 (41,8)
≥50 años	1 (4,5)	12 (10,7)	13 (9,7)
Sexo, n (%)			
Hombre	22 (100)	112 (100)	134 (100)
Raza, n (%)			
Asiático	2 (9,1)	17 (15,2)	19 (14,2)
Negro o Afro-Americano	1 (4,5)	14 (12,5)	15 (11,2)
Nativo Hawaiano y otras isla del Pacífico	0	1 (0,9)	1 (0,7)
Blanco	18 (81,8)	78 (69,6)	96 (71,6)
No conocido (privacidad del paciente)	1 (4,5)	2 (1,8)	3 (2,2)
Tipo de tratamiento con FVIII para HA, n (%)			
Profilaxis	22 (100)	112 (100)	134 (100)
Uso de FVIII anualizado basal, UI/Kg/año			
Media (DE)	4889,11 (1477,54)	3961,17 (1751,47)	4113,52 (1738,96)
Mediana	4785,87	3754,42	3860,30
Min- Max	2550,9-2885,0	1296,4-11251,1	1296,4-11251,1
Nº infusiones FVIII anualizado basal, infusiones/año			
Media (DE)	146,08 (78,91)	135,87 (51,99)	137,54 (57,04)
Mediana	119,26	128,56	121,12
Min- Max	49,3-358,7	39,5-363,8	39,5-363,8
TAS basal (sangrados tratados), sangrados/año			
Media (DE)	8,41 (19,90)	4,83 (6,47)	5,42 (9,96)
Mediana	0,93	2,80	2,30
Min- Max	0,0-91,5	0,0-33,1	0,0-91,5
TAS basal (sangrados tratados), %			
0 sangrados/año	7 (31,8)	36 (32,1)	43 (32,1)
> 0 a 4	9 (40,9)	33 (29,5)	32 (31,3)
> 4 a 10	1 (4,5)	28 (25,0)	29 (21,6)
> 10	5 (22,7)	15 (13,4)	20 (14,9)
TAS basal (todos los sangrados), sangrados/año			
Media (DE)	9,09 (22,55)	5,36 (6,93)	5,97 (11,06)

Mediana	1,38	3,28	2,79
Min- Max	0,0-104,6	0,0-34,6	0,0-104,6
TAS basal (todos los sangrados), %			
0 sangrados/año	7 (31,8)	34 (30,4)	41 (30,6)
> 0 a 4	9 (40,9)	31 (27,7)	40 (29,9)
> 4 a 10	1 (4,5)	30 (26,8)	31 (23,1)
> 10	5 (22,7)	17 (15,2)	22 (16,4)
Historia de inhibidores de FVIII, n (%)			
Sí	0	1 (0,9)	1 (0,7)
No	22 (100)	111 (99,1)	133 (99,3)
Historia de enfermedades previas, n (%)			
Hepatitis B	3 (13,6)	17 (15,2)	20 (14,9)
Hepatitis C	8 (36,4)	33 (29,5)	41 (30,6)
HIV	2 (9,1)	0	2 (1,5)
Nº articulaciones afectadas, n (%)			
0	15 (68,2)	82 (73,2)	97 (72,4)
1	4 (18,2)	13 (11,6)	17 (12,7)
2	0	9(8,0)	9 (6,7)
3	2 (9,1)	6 (5,4)	8 (6,0)
> 3	1 (4,5)	2 (1,8)	3 (2,2)

DE = desviación estándar; ITT = población por intención de tratar; TAS = tasa anualizada de sangrados; UI = unidades internacionales.

Los niveles de ALT, AST, GGT, bilirrubina y fosfatasa alcalina eran normales o inferiores a $1,25 \times$ LSN, con excepción de niveles elevados de bilirrubina total en el caso de 2 pacientes con síndrome de Gilbert.

En relación con los antecedentes médicos, se informó de al menos un hallazgo en 124 pacientes de los 134 de la población por ITT (92,5%), siendo los más frecuentes los siguientes: artropatía hemofílica (n=45, 33,6%), hepatitis C (n=39, 29,1%), artropatía (n=31, 23,1%), hepatitis B (14 pacientes, 10,4%) y sinoviortesis (14 pacientes, 10,4%).

Todos los pacientes habían estado previamente recibiendo regímenes de profilaxis con FVIII. La TAS basal era del 4,8 en los pacientes incluidos en el estudio 270-902 previo.

Resultados de eficacia

Variable principal: Cambio en la actividad de factor VIII

A las 49-52 semanas post infusión, la mediana del nivel de actividad de FVIII, medido mediante el ensayo cromogénico, para la población ITT fue de 23,92 UI/dL y la media de 42,48 UI/dL, con niveles similares a una hemofilia leve (5-40 UI/dL)

La mediana [mín., máx.] del tiempo hasta la actividad máxima de FVIII utilizando el ensayo cromogénico fue de 25,7 [2,00, 69,3] semanas en la población ITT. La media del nivel máximo de actividad de FVIII fue de 84,5 y la mediana de 61,2 (4,00, 463 UI/d/L) con el método CSA en la población ITT. El 12,1% de los pacientes (n=16) tuvo una mediana de nivel de actividad de FVIII < 5 UI/dL a las semanas 49-52, niveles correspondientes a pacientes con hemofilia moderada o no respondedores.

En las siguientes tablas se incluyen los niveles de actividad de factor VIII (UI/dl) en los diferentes periodos de tiempo para los pacientes incluidos, medidos por el método cromogénico (CSA) (tabla 2) y el porcentaje de pacientes que alcanzaron los límites de nivel de actividad FVIII por año (tabla 3).

Tabla 2. Niveles de actividad de factor VIII (UI/dl) en el tiempo en pacientes con hemofilia A grave (población ITT; N = 134).

Periodo	Pacientes (n)	Nivel de actividad de FVIII (UI/dl) ^a	
		CSA	OSA
Mes 6	134	52,6 (54,8)	80,8 (79,5)
Media (DE)		38,1 (0; 367,3)	60,5 (1,8; 483,9)
Mediana (intervalo)			
Mes 12	134	42,4 (45,3)	63,4 (64,5)
Media (DE)		23,9 (0; 231,2)	40,2 (0; 311,1)
Mediana (intervalo)			
Mes 18	134	26,1 (30,8)	38,6 (44,1)
Media (DE)		13,2 (0; 167,9)	21,4 (0; 232,2)
Mediana (intervalo)			
Mes 24	134	22,7 (32,8)	35,6 (47,0)
Media (DE)		11,7 (0; 187,1)	21,4 (0; 271,3)
Mediana (intervalo)			
Mes 36	19	15,2 (20,4)	24,6 (29,6)
Media (DE)		8,4 (0; 62,2)	15,0 (0; 93,4)
Mediana (intervalo)			

a Según la mediana de mediciones del nivel de actividad de factor VIII tomadas en las semanas 23 a 26 para el mes 6, durante las semanas 49 a 52 para el mes 12, un periodo de 4 semanas en la semana 76 para el mes 18, un periodo de 4 semanas por la semana 104 para el mes 24 y en la semana 156 para el mes 36.

Tabla 3. Pacientes que alcanzan los límites de actividad de factor VIII en el estudio por año (población ITT; N = 134).

Límite de actividad de factor VIII alcanzado por ensayo ^a	Año 1 N = 134 n (%)	Año 2 N = 134 n (%)	Año 3 N = 19 n (%)
CSA			
> 150 IU/dl	7 (5%)	2 (1%)	0 (0%)
40 – ≤ 150 IU/dl	42 (31%)	18 (13%)	3 (16%)
15 – < 40 IU/dl	46 (34%)	35 (26%)	1 (5%)
5 – < 15 IU/dl	23 (17%)	46 (34%)	8 (4%)
3 – < 5 IU/dl	3 (2%)	13 (10%)	2 (11%)
< 3 IU/dlb	13 (10%)	20 (15%)	5 (26%)

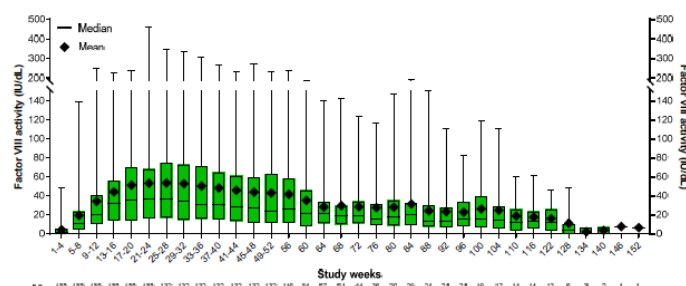
a Según la mediana de mediciones del nivel de actividad de factor VIII tomadas durante las semanas 49 a 52 para el año 1, un periodo de 4 semanas por la semana 104 para el año 2 y un periodo de 6 semanas la semana 156 para el año 3.

b 3 UI/dl es el límite más bajo de cuantificación del CSA utilizado y 1 UI/dl es el límite más bajo de cuantificación del OSA utilizado.

Tras la actividad máxima de FVIII, los niveles de actividad del factor tienen una disminución lenta en el tiempo que se mantiene en un nivel hemostático durante el análisis de la semana 52, es decir, la mediana y la media del nivel de actividad de FVIII (ensayo cromogénico) para la población ITT era de: 38,1 UI/dL y 52,6 (54,8) UI/dL en la semana 23-26 (N=134), 23,92 UI/dL y 42,48 (45,31) UI/dL en la semana 49-52 (N=134) y 13,9 UI/dL y 22,4 (28,8) UI/dL en la semana 104 (N=19) respectivamente.

En la figura 1 se representa la evolución de los niveles de FVIII en el tiempo. Así, puede observarse un aumento de actividad de FVIII durante los primeros 6 meses post-perfusión (semanas 25-28), seguido de una disminución en la actividad y aplanamiento posterior de la pendiente alrededor de los 18 meses post-perfusión (semana 72 aproximadamente).

Figura 1. Evolución del nivel de FVIII en el tiempo.



El valor basal es la actividad de FVIII previo a la perfusión de valoctocogén roxaparvecRoctavian. Se excluyeron del análisis los valores obtenidos dentro de las 72 h (o 3 días si no hay tiempo disponible) desde la última perfusión de FVIII exógeno. Los niveles de FVIII por debajo del límite inferior de cuantificación se consideraron 0 UI/dL.

VARIABLES SECUNDARIAS: TASA ANUALIZADA DE SANGRADOS (TAS) Y USO ANUALIZADO DE FACTOR VIII EXÓGENO.

En la Tabla 4 se describen los resultados del uso de factor VIII exógeno y TAS después del tratamiento con valoctocogén roxaparvovec para los pacientes procedentes del estudio observacional mencionado anteriormente de los que se disponía de datos basales de las citadas variables.

Tabla 4. TAS y uso anualizado de factor VIII al inicio (periodo de profilaxis con factor VIII) y tras la administración de valoctocogén roxaparvovec.

		Estudio 270-301 Pacientes del estudio observacional N=112	
		Antes de la terapia génica (profilaxis con FVIII)	Después de terapia génica
Duración de la recogida de datos (semana)	Media (DE)	36,5 (9,4)	108,8 (10,4)
	Mediana (intervalo)	32,9 (26; 68)	105,6 (91; 143)
TAS (sangrados/año) para sangrados tratados con reemplazo con FVIII exógeno			
Total^a	Media (DE)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Mediana (intervalo)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 17,3)
	Cambios respecto al inicio		
	Media (DE)	-4,1 (6,6)	
	IC del 95%	-5,3; -2,9	
	Pacientes con 0 sangrados	32%	74%
Sangrados articulares	Media (DE)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Mediana (intervalo)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 12,3)
	Pacientes con 0 sangrados	44%	83%
Sangrados articulares diana^b	Media (DE)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)
	Mediana (intervalo)	0 (0; 9,2)	0 (0; 3,2)
	Pacientes con 0 sangrados	88%	96%
Sangrados espontáneos	Media (DE)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Mediana (intervalo)	0 (0; 21,3)	0 (0; 12,8)
	Pacientes con 0 sangrados	55%	83%

Uso anualizado de FVIII			
Tasa de perfusión (perfusiones/año)	Media (DE)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Mediana (intervalo)	128,6 (39,5; 363,8)	0 (0; 59,8)
	Cambios respecto al inicio		Cambios respecto al inicio
	Media (DE)	-133,3 (52,0)	Media (DE)
	IC del 95%	-143,0; -123,5	IC del 95%
Tasa de utilización (UI/kg/año)	Media (DE)	3961 (1751)	70 (209)
	Mediana (intervalo)	3754 (1296; 11251)	0 (0; 1480)
	Cambios respecto al inicio		Cambios respecto al inicio
	Media (DE)	-3891 (1761)	Media (DE)
	IC del 95%	-4221; -3562	IC del 95%
Pacientes con ninguna perfusión de FVIII		0%	61%

DE = desviación estándar; TAS = tasa anualizada de sangrados.

a No se incluyen los sangrados debidos a intervenciones quirúrgicas/procedimientos.

b Las articulaciones diana iniciales, según la evaluación del Investigador, se identificaron durante la visita de selección.

Una vez administrada la terapia génica con valoctocogén roxaparovec, la mediana (intervalo) de tiempo hasta la suspensión del uso profiláctico de concentrados de factor VIII fue de 4 semanas (0,1; 16,7). De los 134 pacientes, 131 suspendieron el tratamiento en el plazo de 8 semanas.

De los 134 pacientes sometidos a la terapia génica con valoctocogén roxaparovec, 132 (98,5 %) permanecieron sin necesidad de profilaxis con FVIII trascurrido un año de seguimiento, mientras que 128 pacientes (96 %) permanecieron sin profilaxis después de la administración de valoctocogén roxaparovec a los dos años de seguimiento. Así, seis pacientes volvieron al uso profiláctico continuo de factor VIII/otros agentes hemostáticos (intervalo: 58, 165 semanas).

En el estudio 270-301, a los dos años de seguimiento tras la administración de valoctocogén roxaparovec, los pacientes presentaron una media de TAS para sangrados tratados con reemplazo con factor VIII exógeno de 0,8 (DE: 2,4) en comparación con 4,8 (DE: 6,5) sangrados anuales durante el periodo previo con profilaxis con factor VIII. La diferencia fue estadísticamente significativa (Diferencia: -4,2; IC95%: -2,9 a -5,3).

Una dosis única redujo significativamente la utilización media anual de FVIII en la población transferida en un 98,2 % desde una media (DE) de 3961,17 (1751,47; mediana de 3754,42) UI/kg/año a una media (DE) de 69,90 (209,22; mediana 0,00) UI/kg/año (valor p <0,0001).

El número medio de perfusiones anuales de factor VIII disminuyó hasta 2,6 (8,5) perfusiones al año y la tasa de utilización a 70 UI/kg/año tras el tratamiento con valoctocogén roxaparvovec, en comparación con las 136 perfusiones y 3.961 UI/kg anuales con la pauta de profilaxis con factor VIII previa a someterse a la terapia génica. Estas diferencias también fueron estadísticamente significativas (Tabla 4).

Variables exploratorias: Calidad de vida

La puntuación de Haemo-QoL-A mejoró desde el inicio hasta la semana 52 con un cambio medio de 6,44 puntos (mediana 5,65). En la semana 104, se observaron mejorías estadísticamente significativas en la calidad de vida según la evaluación de la puntuación total de Haemo-QoL-A (mejorías en las semanas 52 [6,34 (11,99), $p < 0,0001$] y 104 [6,92 (12,54), $<0,0001$]).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Es de interés resaltar que se realizaron diferentes modificaciones relevantes en el diseño del estudio y en los métodos estadísticos del ensayo en comparación con el protocolo original como parte de varias enmiendas al protocolo y versiones de plan de análisis estadístico, con impactos en el tamaño muestral, y las definiciones de análisis primario/secundario. Para ello, se solicitaron análisis complementarios basados en las definiciones del protocolo original tras los cuales se concluyó que los resultados basados en las definiciones del protocolo original eran coherentes con los análisis estadísticos finales¹¹.

En relación a las limitaciones detectadas, se destaca que la evidencia clínica de valoctocogén roxaparvovec procede de estudios abiertos, de un solo brazo, no controlados y no aleatorizados. Estos aspectos podrían influir en la validez interna y externa de los mismos. Si bien, el perfil de pacientes y las características de la propia enfermedad, así como su prevalencia, dificulta en gran medida la realización de estudios ciegos, controlados y aleatorizados. Aunque no hubo grupo control (interno o histórico), 112 de los pacientes incluidos en el estudio principal había participado en un estudio observacional previo en el que se recogieron datos de forma prospectiva, para poder realizar una comparación antes-después.

En relación con el uso de corticoides, no queda claro el régimen de corticoides adecuado que podría mitigar el aumento de ALT y preservar la actividad de FVIII.

En relación con el nivel de actividad de FVIII, se observó una amplia variabilidad en su valor, oscilando entre 12,5 y 126,6 UI/dL en el estudio 270-201, y de 0 a 231,2 UI/dl en la población ITT del estudio 270-301. Serían necesarios análisis adicionales para determinar

los posibles factores que potencialmente podrían afectar a la variabilidad del nivel de actividad del FVIII. Asimismo, la razón por la que algunos pacientes no alcanzan niveles adecuados de actividad de FVIII después de la perfusión es aún desconocida.

Los datos de eficacia y seguridad a largo plazo son hasta el momento muy limitados, existiendo incertidumbre tanto en la duración del efecto, como en relación con el perfil de seguridad a largo plazo (mutagénesis insercional). Tampoco existen datos clínicos en población pediátrica, ni en pacientes con inhibidores de FVIII, con anticuerpos frente al AVV5 o con alteraciones hepáticas que fueron excluidos del estudio pivotal.

Evaluaciones por otros organismos

A fecha de elaboración de este IPT, no se han encontrado informes de evaluación de valoctocogén roxaparovec en la indicación considerada por parte de otras agencias evaluadoras como CADTH, NICE, HAS, AIHTA, y KCE.

Seguridad^{12,13,16}

La evaluación de los datos para caracterizar el perfil de seguridad de valoctocogén roxaparovec se ha centrado principalmente en 149 pacientes procedentes de los estudios 270-201 (15 pacientes) y 270-301 (134 pacientes), de los cuales 141 (7 del estudio 270-201 y 134 del estudio 270-301) habían recibido las dosis de 6×10^{13} vg/kg.

En la siguiente tabla (tabla 5) se indican los eventos adversos (EA) detectados en al menos el 10% de los pacientes:

Tabla 5. Acontecimientos adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los sujetos (estudios 270-201 y 270-301).

Acontecimiento Adverso n (%)	270-201 (N= 15)	270-301 (N=134)
Aumento ALT	13 (86,7)	119 (88,8)
Cefalea	8 (53,3)	55 (41,0)
Artralgia	11 (73,3)	53 (39,6)
Nausea	3 (20,0)	51 (38,1)
Aumento AST	9 (60,0)	47 (35,1)
Fatiga	6 (40,0)	40 (29,9)
Acne	3 (20,0)	36 (26,9)
Infección tracto respiratorio superior	6 (40,0)	33 (24,6)
Pirexia	3 (20,0)	31 (23,1)

Nasofaringitis	10 (66,7)	29 (21,6)
Diarrea	6 (40,0)	28 (20,9)
Insomnio	5 (33,3)	27 (20,1)
Dolor de espalda	6 (40,0)	25 (18,7)
Tos	6 (40,0)	24 (17,9)
Dolor orofaríngeo	4 (26,7)	24 (17,9)
Aumento de peso	2 (13,3)	22 (16,4)
Vómitos	3 (20,0)	21 (15,7)
Aumento CPK	2 (13,3)	17 (12,7)
Mialgia	2 (13,3)	17 (12,7)
Síndrome cushingoide	1 (6,7)	16 (11,9)
Hipertensión	1 (6,7)	16 (11,9)
Dolor extremidades	5 (33,3)	16 (11,9)

AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa; CPK = creatinfosfoquinasa.

*En la tabla, para el estudio 270-201 se incluyen los 7 pacientes que recibieron la dosis autorizada y los 8 pacientes de otras cohortes del estudio fase I/II.

Todos los pacientes experimentaron al menos un EA durante el estudio. 32 pacientes (21,2%) sufrieron un acontecimiento adverso grave (EAG). La mayoría de los EA (97%) fueron de gravedad leve o moderada (grado 1 o 2 según CTCAE), 2,7% fueron de grado 3. Se reportaron 5 EA grado 4 en 2 pacientes y uno grado 5. Todos ellos se consideraron no relacionados con el fármaco de estudio. Los EA de grado 4 fueron: hemorragia hepática posterior al procedimiento de biopsia hepática, hiperuricemia, depresión grave y suicidio.

Ningún paciente interrumpió la medicación del estudio de manera permanente durante la perfusión, ni fue retirado del estudio como consecuencia de algún EA.

En la tabla 6 se incluye un resumen global de los EA detectados.

Tabla 6. Resumen general de EA.

	270-201 (N=15)	270-301 (N=134)
Pacientes con algún EA, n (%)	15 (100)	134 (100)
EA que conduce a un ajuste de dosis durante la perfusión	0	0
EA que conduce a interrumpir una dosis durante la infusión	0	4 (3,0)
EA que conduce a discontinuar el tratamiento	0	0

EA que conduce a la retirada del estudio	0	0
Pacientes con algún EAG, n (%)	7 (46,7)	24 (17,9)
EAG que conduce a interrumpir una dosis durante la infusión	0	3 (2,2)
Pacientes con algún EA relacionado con el tratamiento, n (%)	13 (86,7)	123 (91,8)
SAEs relacionados con el tratamiento	1 (6,7)	5 (3,7)
Pacientes con algún EA CTCAE grado 3 o mayor, n (%)	4 (26,7)	42 (31,3)
Fallecimientos, n (%)	0	1 (0,7)
Pacientes con algún EA de especial interés (EOSI), n (%)		
Elevación ALT	13 (86,7)	119 (88,8)
Alteración hepática	14 (93,3)	119 (88,8)
Caso potencial de ley de Hy	0	0
Eventos asociados a la perfusión	8 (53,3)	50 (37,3)
Hipersensibilidad sistémica	0	7 (52,2)
Reacciones anafilácticas o anafilactoides	0	3 (2,2)
Eventos tromboembólicos	0	0
Desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti FVIII	0	0

AA = acontecimiento adverso; ALT = alanina aminotransferasa; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAG= serious adverse event.

La incidencia de EA fue mayor durante las primeras 26 semanas tras la infusión (87,9%) y descendió considerablemente a partir de la semana 52 (7-12%). Aproximadamente la mitad de todos los EA grado 3 o mayor ocurrieron durante las primeras 26 semanas, y ninguno fue reportado después de la semana 78. Los eventos relacionados con la perfusión del fármaco ocurrieron dentro de las primeras 4 semanas post-perfusión.

37,6% de los pacientes expuestos al fármaco experimentaron al menos un evento asociado a la perfusión. Los AA aparecieron en las 48 h post-perfusión y el 96,7% fueron de grado 1 o 2. Once pacientes (8%; 11/141) experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión con síntomas durante o en las 6 horas posteriores a la finalización de la perfusión. La mediana de tiempo hasta el inicio fue 1 hora (intervalo: 0,25 a 5,87) desde el inicio de la perfusión, y la mediana de duración de 1 hora. Cuatro pacientes experimentaron reacciones durante la perfusión. Tres de estos pacientes experimentaron reacciones de hipersensibilidad de Grado 3 según CTCAE y fue necesaria la interrupción temporal de la perfusión, que se reinició después a una velocidad menor pero se resolvieron sin secuelas. Todos los

pacientes que experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión finalizaron sus perfusiones.

Las reacciones hepáticas ocurrieron con mayor frecuencia entre las semanas 4 y 26 y disminuyeron gradualmente después.

De forma global, los EA relacionados con disfunción hepática incluyeron 122 pacientes con elevación de ALT, 50 pacientes con elevación de AST, 5 pacientes con elevación GGT, 2 pacientes con elevación de bilirrubina en sangre y 1 pacientes con elevación de bilirrubina conjugada. En la mayoría de los casos, los eventos de elevación de AST o bilirrubina ocurrieron simultáneamente con elevación de ALT.

Se observaron elevaciones de ALT en 122 de los 141 pacientes (86,5 %). De ellos, se consideraron grado 1 en 90 pacientes (73,8%), grado 2 en 21 sujetos (17,2%) y grado 3 en 11 sujetos (9,0%). Así, se notificaron un total de 326 elevaciones de ALT en 122 sujetos; 274 de los 326 eventos (84,0 %) se informaron como grado 1. Ningún paciente experimentó una elevación de ALT de grado 4 o 5.

De los 122 pacientes que presentaron elevación de ALT, 113 (92,6%) recibieron corticoides orales (prednisona o prednisolona) según las instrucciones del protocolo. 87 pacientes de 134 (estudio 270-301) habían interrumpido los corticoides en el momento del cierre del estudio Después de la semana 52, sólo un paciente inició un nuevo ciclo de corticoides por una elevación de ALT grado 3. Adicionalmente, 40 pacientes (29,9%) de los pacientes incluidos en el estudio 270-301 recibieron inmunosupresores diferentes a prednisona o prednisolona. Aproximadamente el 40% iniciaron inmunosupresores por elevación de ALT. Los fármacos empleados fueron: tacrolimus(17,9%), micofenolato (9,7%), metilprednisolona (5,20%), y budesonida (4,5%). No se notificaron EA relacionados con la medicación inmunosupresora, a excepción de un SAE relacionado con tacrolimus (neumonía por CMV) que se resolvió sin secuelas.

En relación con el tratamiento con corticoides, el tiempo medio (DE) desde la perfusión hasta la primera dosis de corticoide fue de 10,4 (9,7) semanas (mediana de 7,7 semanas). La duración media de corticosteroides por pacientes fue de 32,7 semanas (mediana de 32,4 semanas). Los EA relacionados con los corticoides fueron de grado 1 o 2, y se resolvieron tras la discontinuación de los mismos. En el estudio 270-301, 106 de los 134 pacientes (79 %) recibieron tratamiento con corticoesteroides (prednisona o prednisolona) en respuesta a las elevaciones de ALT comenzando con una mediana de 8 semanas después de la administración con valoctocogén roxaparvovec.

El análisis de acontecimientos adversos graves (SAEs) se realizó a partir de todos los pacientes que habían sido tratados con el fármaco de estudio. Así se observaron 59 SAEs en 32 pacientes. Menos del 20% de los pacientes tratados con la dosis terapéutica experimentaron al menos un SAE.

Los SAEs más frecuentes estaban incluidos en los siguientes grupos: lesiones, envenenamientos o complicaciones relacionadas con procedimientos (9 eventos), infecciones e infestaciones (7 eventos) y alteraciones del tejido musculoesquelético y conectivo (6 eventos). La mayoría de los SAEs (60,4%) fueron de grado 3, siendo los más frecuentemente reportados los siguientes: depresión mayor, incremento de ALT, diarrea, gastroenteritis, cataratas y alteraciones de la piel. De los EAGs reportados, 6 fueron relacionados con el uso de corticosteroides. Asimismo, los SAEs que fueron relacionados con la medicación del estudio en el ensayo 270-301 fueron los siguientes: rash maculopapular grado 2, presíncope grado 2, hipersensibilidad grado 3, aumento de ALT grado 3 y reacción anafiláctica grado 3.

Un paciente del estudio 270-301 falleció por suicidio. El paciente no recibía corticoides ni inmunosupresores, y presentaba un historial de depresión severa no controlada, por lo que no se relacionó con la medicación del estudio.

Algunos pacientes (<10%) presentaron alteraciones hematológicas (anemia, aumento de hemoglobina, disminución/aumento del número de linfocitos, disminución del número de neutrófilos, disminución del número de plaquetas y disminución del número de glóbulos blancos). Estos eventos fueron de Grado 1, 2 o 3 y se resolvieron sin secuelas. Asimismo, se observó en menos del 30% de los pacientes un aumento del colesterol y disminución del fosfato, que fueron considerados clínicamente insignificantes. Adicionalmente se observaron aumentos de LDH (12 pacientes), aumento de CPK (19 pacientes), e hiperglucemia (4 pacientes).

Se reportaron 7 embarazos (4 en 270-301, 3 en 270-201), 6 de ellos después de la perfusión del fármaco y uno antes de la administración. Todos ellos resultaron en partos a término sin secuelas clínicas.

En relación con los niveles de actividad de FVIII por encima del límite superior normal (LSN), dos pacientes presentaron niveles pasajeros de actividad de FVIII por encima del límite de cuantificación de los ensayos (> 463 UI/dL para CSA y > 500 UI/dL para OSA). Un paciente recibió enoxaparina para profilaxis de tromboembolismo venoso según los factores individuales de riesgo de ese paciente. 38 de los 134 pacientes (28%) del ensayo 270-301 y 4 de los 7 pacientes (57%) del ensayo 270-201 presentaron niveles de FVIII por encima del LSN. Cuatro de 38 (11 %) pacientes en el estudio 270-301 y ninguno de los pacientes en el estudio 270-201 presentaron niveles de actividad de factor VIII por encima del LSN en el momento del corte de los datos. No se reportó ningún evento tromboembólico.

En cuanto a la inmunogenicidad, después de la perfusión de valoctocogén roxaparovec todos los pacientes seguían dando un resultado negativo para inhibidores del factor VIII en todos los puntos temporales evaluados después de la perfusión.

Todos los pacientes presentaban seroconversión positiva para anticuerpos anti-AAV5 en el plazo de las 8 semanas posteriores a la administración. Los títulos totales medios de anticuerpos anti-AAV5 alcanzaron el nivel máximo antes de transcurridas 36 semanas desde la administración y permanecieron estables hasta el último punto temporal analizado.

En relación con el riesgo de mutagénesis insercional de vectores viales AAV, se ha podido observar que valoctocogén roxaparvovec se integra en el DNA de diferentes células del cuerpo humano por lo que existe un riesgo potencial de mutagénesis insercional. No se han detectado casos de neoplasias relacionadas con valoctocogén roxaparvovec hasta el momento.

Valoración del beneficio clínico

El uso de valoctocogén roxaparvovec fue evaluado en los estudios 270-201 (fase II) y 270-301 (fase III) en pacientes con HA grave sin anticuerpos inhibidores de FVIII. Así, se observó un aumento de los niveles de FVIII y una reducción en los sangrados (TAS) y en el uso anual de FVIII. Sin embargo, se observa una tendencia a la disminución de la actividad del FVIII con el tiempo, y existen datos muy limitados de su eficacia y seguridad a largo plazo.

Discusión

La evaluación de la eficacia de valoctocogén roxaparvovec se basa principalmente en el estudio 270-301, fase III (pivotal) que incluye 134 pacientes (ITT) varones de 18 años y mayores (edades comprendidas entre 18-70 años siendo la mediana 30 años) con HA grave que fueron tratados con la dosis seleccionada en el estudio fase II 270-201 (6×10^{13} vg/kg). El 72% de los pacientes era de raza blanca, y el 83,6% habían participado previamente en un estudio observacional en el que se habían recogido datos basales de forma prospectiva y 132 pacientes eran VIH negativos. El seguimiento oscila entre 66 y 197 semanas, con una media de 122 semanas.

Así, en el estudio pivotal, 101 de 134 pacientes (75,4 %) presentaron una mediana de actividad de FVIII ≥ 5 UI/dl en la semana 104. El nivel mediano de actividad de FVIII (ensayo cromogénico) para la población ITT fue de 23,92 UI/dL en la semana 49-52 y 11,75 UI/dL en la semana 104, correspondiente al nivel de FVIII de hemofilia leve ($5 < 40$ UI/dL). Un total de 33 de los 134 (24,6 %) pacientes se consideraron de baja respuesta, alcanzando un nivel medio de actividad de FVIII < 5 UI/dL en las semanas 104 (12 % en las semanas 49-52).

De los resultados se puede determinar que se alcanza un pico máximo de actividad de FVIII a los 6 meses aproximadamente de la administración (el 95% de los pacientes alcanzan niveles de FVIII ≥ 5 UI/dL a los 5 meses post-perfusión). Sin embargo, el número

de pacientes respondedores (nivel medio de actividad de FVIII ≥ 5 UI/dL) va disminuyendo a lo largo del tiempo, siendo del 87% en el año 1, 74% en el año 2, y 63% en el año 3.

En el estudio 270-201 de fase I/II, 5 de 7 sujetos desarrollaron niveles sustancialmente más altos de actividad de FVIII en la semana 260. La actividad de FVIII media para la cohorte 3 es 64,3 en el año 1; 36,4 al año 2; 32,7 al año 3; 24,2 al año 4 y 11,6 UI/dL en el 5º año, mostrando una producción sostenida, aunque decreciente, de FVIII. Dos de los 7 sujetos se consideraron respondedores bajos, uno alcanzó un nivel de 7,9 UI/dL en la semana 16 que disminuyó a 3,1 UI/dL en la semana 208 y uno alcanzó un pico de 77,4 UI/dL en la semana 26 y luego disminuyó progresivamente hasta 0 UI/dL en la semana 208. Adicionalmente, se observó una reducción del 96% en la tasa anualizada de sangrados (TAS) a los 5 años tras la perfusión de valoctocogénroxaparvec y una reducción del 99,9% en el uso anualizado de FVIII exógeno.

La evidencia de una actividad sostenida del FVIII clínicamente significativa se basa en un seguimiento de dos años en el estudio 270-301 (n=134) y un seguimiento de cinco años en el estudio fase I/II 270-201 (n=7). La duración del efecto sigue siendo impredecible con los datos actuales ya que se desconoce si la disminución de la actividad del FVIII podría ser suficiente para mantener la eficacia hemostática durante varios años o si la actividad del FVIII descenderá por debajo del umbral de 5 UI/dL o volverá al valor inicial. Además, se espera que la disminución del nivel de actividad inicial de FVIII varíe entre los pacientes tratados. En este sentido, sólo un seguimiento a muy largo plazo ayudará a dilucidar este punto, y será necesario esperar a obtener los datos de seguimiento de al menos 5 años que se proporcionarán en el marco de la autorización de comercialización condicional.

Los resultados obtenidos en los valores de FVIII se traducen en una disminución de la tasa anual de sangrados (TAS) post-perfusión. Así, en la semana 108 el 74% de los pacientes no habían presentado ningún sangrado, siendo la media de perfusiones de FVIII/año de 2,6 (70UI/Kg/año). Sin embargo, 6 pacientes (5%) volvieron al uso profiláctico continuo de factor VIII (5 pacientes) o emicizumab (1 paciente) (intervalo: 58, 165 semanas).

La mejoría de los pacientes se ve reflejada también en los cuestionarios de calidad de vida realizados. Las puntuaciones basales se consideraron altas, a pesar de ser pacientes con HA grave. Si bien, los pacientes con enfermedades hereditarias y crónicas como la HA tienden a adaptarse a sus niveles de discapacidad reportando una calidad de vida mejor de lo esperado¹⁷.

Así, la puntuación mejoró desde el inicio hasta la semana 52 con un cambio medio de 5,65 puntos en la población ITT. En la semana 104 las mejoras detectadas se consideraron clínicamente significativas según la evaluación de la puntuación total¹⁸ (mejorías en las semanas 52 [6,34 (11,99), $p < 0,0001$] y 104 [6,92 (12,54), $<.0001$] en 270-301) en la población ITT.

Los resultados de estudio 270-201 fase II serían consistentes con el estudio fase III (270-301) observándose una tendencia decreciente en el nivel de FVIII a lo largo del tiempo.

Dentro de las obligaciones específicas de la autorización condicional, el laboratorio deberá presentar datos de seguimiento de los estudios 270-301 (datos finales a 5 años de seguimiento), 270-401 y 270-601 y realizar un estudio de registro post-autorización (estudio 270-801)¹³.

En el estudio principal, en los pacientes que habían recibido terapia sustitutiva con FVIII en profilaxis, valoctocogén roxaparvovec disminuyó la carga del tratamiento (perfusiones anuales y consumo de FVIII en UI/kg/año) y la TAS. Este dato de disminución drástica de la carga del tratamiento, evidenciada por una disminución del consumo de FVIII se correlacionó con una mejora en los cuestionarios de calidad de vida. No existen comparaciones directas frente a emicizumab, que representa una nueva opción terapéutica indicada como tratamiento profiláctico desde 2019 que requiere menos administraciones de tratamiento que la terapia de reemplazo de FVIII. No obstante, los datos de eficacia y seguridad de emicizumab a largo plazo son muy limitados y el emicizumab no evita la administración de FVIII o agentes bypass en caso de sangrados o cirugía. En los pacientes respondedores a terapia génica, la mayoría va a pasar a presentar una hemofilia A leve-moderada, con lo cual el efecto clínico va a ser probablemente similar al del emicizumab. La terapia génica ofrece la ventaja de disminuir la carga de los tratamientos pero presenta incertidumbres en cuanto a su eficacia y seguridad a largo plazo en comparación con el perfil de eficacia y seguridad a largo plazo bien conocidos de emicizumab y de la profilaxis con FVIII.

En relación con el perfil de seguridad, los datos evaluados indican que la perfusión de valoctocogén roxaparvovec fue tolerada adecuadamente en la mayoría de los pacientes.

Los EA más frecuentes fueron el incremento de ALT, incremento de AST, náuseas y cefalea, y la frecuencia de los mismos tiende a disminuir a medida que pasa el tiempo. En relación con el aumento de ALT, podría estar relacionado con el uso de corticoides (prednisona o prednisolona), lo cuales estaban permitidos en el protocolo. En este sentido cabe destacar que existen incertidumbres en relación uso de corticoides, no pudiendo establecerse una correlación entre la duración, dosis total, elevación de ALT, nivel de actividad de FVIII y EA observados en pacientes tratados de forma profiláctica vs terapéutica con corticoides.

No se reportaron EA tromboembólicos (tampoco en pacientes que presentaron niveles de FVIII por encima del LSN), si bien, no se puede descartar la existencia de un riesgo potencial de trombosis en pacientes que experimenten un aumento de los niveles de FVIII por encima de los valores normales.

Tampoco se detectaron pacientes que desarrollaran anticuerpos neutralizantes frente a FVIII, aunque no puede descartarse el riesgo de desarrollarlos y por lo tanto debe evaluarse adecuadamente durante el tratamiento. En este sentido cabe destacar que uno de los criterios de exclusión de los ensayos era la presencia de anticuerpos neutralizantes.

Ninguno de los pacientes discontinuó el ensayo como consecuencia de algún EA.

La frecuencia de los EA parece disminuir con el tiempo sin EA tardíos al medicamento. Los principales hallazgos de seguridad se relacionan con elevaciones transitorias de ALT (grado 1 a 3 en gravedad) observadas en la mayoría de los pacientes, que fueron tratados con corticoides en la mayoría de los casos, o más raramente con otros inmunosupresores para limitar la toxicidad hepatocelular durante el período en que los niveles de ALT estaban elevados. Un pequeño número de pacientes experimentó reacciones a la infusión de corta duración que se mitigaron de manera mediante el control de la velocidad de infusión y con medicamentos.

Un aspecto especialmente relevante a tener en cuenta en relación al perfil de seguridad es el potencial riesgo de mutagénesis insercional que puede existir en pacientes tratados con valoctocogén roxaparovec, existiendo un riesgo en relación a la posible activación de oncogenes. En este sentido no puede establecerse claramente el perfil de seguridad a largo plazo, siendo necesarios datos y medidas adicionales que han sido requeridos en el marco de la autorización condicional y un seguimiento mucho más prolongado (15 años).

En la mayoría de los casos, se requerirá la administración conjunta de corticosteroides para el control del daño hepático que induce valoctocogén roxaparovec.

El Plan de Gestión de Riesgos señala como riesgos importantes identificados: hepatotoxicidad y reacciones a la infusión (incluyendo hipersensibilidad); como riesgos potenciales importantes: eventos tromboembólicos, desarrollo de inhibidores de FVIII, transmisión a terceros (transmisión horizontal), transmisión a línea germinal y riesgo de malignidad en relación con la integración del vector en el ADN; y que falta información importante sobre efecto a largo plazo, uso en insuficiencia hepática y uso en mujeres¹³.

Valoctocogén roxaparovec constituye actualmente la primera terapia génica autorizada para el tratamiento de pacientes con hemofilia A. El uso de valoctocogén roxaparovec fue evaluado en los estudios 270-201 (fase II) y 270-301 (fase III) en pacientes con HA grave. Así, se observó un aumento de los niveles de FVIII y una reducción en los episodios hemorrágicos anuales (TAS) y en el uso anual de FVIII exógeno. Sin embargo, se observa una tendencia a una disminución de la actividad del FVIII con el tiempo, y no se conocen los datos a largo plazo. Asimismo, no se puede establecer el perfil de seguridad a largo plazo, sin poder excluirse un riesgo de integración que podría derivar en un potencial riesgo mutagénico.

Actualmente, no existe ninguna terapia génica autorizada como alternativa a valoctocogén roxaparvovec, si bien en relación a otras alternativas, emicizumab constituye actualmente una opción de administración subcutánea para profilaxis de sangrados en pacientes con HA grave y con desarrollo de inhibidores con título elevado (> 5 unidades Bethesda/ml).

Conclusión

Valoctocogén roxaparvovec es una terapia génica basada en el vector vírico adenoasociado de serotipo 5 (AAV5) cuya eficacia y seguridad se ha determinado en pacientes adultos con HA grave sin antecedentes de inhibidores de FVIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado de serotipo 5 (AAV5). Durante los estudios, se observaron incrementos en el nivel de actividad del FVIII, reducción en la tasa anual de sangrados y disminución en el uso anual de FVIII. Sin embargo, los niveles de actividad del FVIII tienden a disminuir con el tiempo.

Los datos actualizados en la semana 104 del estudio pivotal 270-301 en 134 sujetos mostraron que el 75,4% de los pacientes tratados con valoctocogén roxaparvovec logró un nivel sostenido de actividad de FVIII ≥ 5 UI/dL. Sin embargo, se desconoce la durabilidad de la actividad del FVIII con niveles sostenidos, ya que se observa una disminución del FVIII después de un pico alcanzado aproximadamente a los 6 meses. El 24,6% de los sujetos tenía un nivel medio de actividad de FVIII <5 UI/dL en la semana 104.

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas fueron el aumento de ALT, incremento de AST, náuseas y cefalea, y la frecuencia de las mismas tiende a disminuir a medida que pasa el tiempo.

En el marco de la autorización condicional de la EMA es necesario que el titular de autorización de comercialización aporte datos adicionales para caracterizar adecuadamente el perfil de eficacia y seguridad a largo plazo. En relación con esto último, no se puede excluir que el riesgo identificado de integración pudiera derivar en mutagénesis insercional, siendo este último un riesgo potencial en la actualidad.

El desarrollo clínico presenta diversas limitaciones, no existiendo datos en población pediátrica, en pacientes con inhibidores de FVIII, con anticuerpos frente al AAV5 o en pacientes con alteraciones hepáticas.

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 roxaparvovec 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. No existen comparaciones directas frente a emicizumab. En resumen, valoctogén roxaparvovec sería una opción de tratamiento alternativa a la administración a largo plazo de regímenes de profilaxis con rFVIII o pFVIII por vía intravenosa o emicizumab subcutáneo en pacientes adultos con HA grave sin antecedentes de anticuerpos inhibidores del FVIII y sin anticuerpos frente al vector AAV5. En el momento actual, existen incertidumbres importantes respecto a la identificación de respondedores, a la eficacia (durabilidad de las concentraciones plasmáticas de FVIII y del efecto sobre la TAS) y seguridad (efectos adversos hepáticos a corto-medio plazo y riesgo potencial de mutagénesis a largo plazo), que dificultan establecer un posicionamiento más preciso.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

El laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (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.

Referencias

1. Fassel H, McGuinn C. Haemophilia: Factoring in new therapies. *British Journal of Haematology*. 2021;194:835-850
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Ministerio de Sanidad. Hemofilia. Aspectos Organizativos. Noviembre 2012. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_AspectosOrganizativos.pdf (Acceso en octubre 2022)
6. Ficha técnica autorizada de Hemlibra® (Emicizumab). Disponible en: Hemlibra, INN-emicizumab (aemps.es) (Acceso 22 Octubre 2022).
7. Blázquez-Ramos N, Romero-Garrido JA, Bilbao-Gómez-Martino, C, González-del Valle L, Herrero-Ambrosio A, Benedí-González J. Adaptaciones de la dispensación hospitalaria a pacientes con hemofilia durante la pandemia COVID-19 en España y su influencia en la adherencia. *OFIL-ILAPHAR*. 2022; 32:69-73.
8. Lucía JF, Aznar JA, Abad-Franch L, Escuin RR, Jiménez-Yuste V, Pérez R, et al. Prophylaxis therapy in haemophilia A: current situation in Spain. *Haemophilia*. 2011;17:75-80.
9. Gomez-Outes A, Falcón-Rodríguez M^ªD. Tratamientos disponibles. Real Fundación Victoria Eugenia. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. ISBN: 978-84-18987-48-9. Disponible en: <https://www.seth.es/index.php/seth/la-sociedad/actividades-auspiciadas/2022/1991-guias-espanolas-para-el-manejo-del-paciente-con-hemofilia.html> (Acceso 16 de noviembre de 2022)
10. Trincherio A, Sholzberg M, Matino D. The evolution of hemophilia care: clinical and laboratory advances, opportunities, and challenges. *Hamostaseologie*. 2020;40:311-21.
11. Swiech K, Picanço-Castro V, Covas DT. Production of recombinant coagulation factors: are humans the best host cells? *Bioengineered*. 2017;8:462-70.
12. European Medicines Agency. Ficha técnica autorizada de Roctavian® (Valoctocogén roxaparvec). Disponible en: ROCTAVIAN, INN-valoctocogene roxaparvec (europa.eu) (Acceso 22 Octubre 2022).
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report of marketing authorisation for Roctavian® (Valoctocogén roxaparvec). Documento: EMA/CHMP/685615/2022, de 06 de septiembre de 2022. Disponible en: Roctavian; INN-valoctocogene roxaparvec (europa.eu) (Acceso 22 Octubre 2022).
14. European Medicines Agency. Prime Priority Medicines. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> (Acceso Enero 2023)
15. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. Roctavian (adeno-associated viral vector serotype 5 containing a B-domain deleted variant of human coagulation factor VIII gene). Treatment of haemophilia A. EU/3/16/1622. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/roctavian-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf
16. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, Giermasz A, Leavitt AD, Laffan M, et al. Valoctocogene Roxaparvec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2022;386:1013-25.
17. O'Hara S, Castro F, Black J, Chaplin S, Ruiz L, Hampton RJ, et al. Disease burden and remaining unmet need in patients with haemophilia. A treated with primary prophylaxis. *Haemophilia*. 2021;27:113-9.

18. Quinn J, Delaney KA, Wong WY, Miesbach W, Bullinger M. Psychometric Validation of the Haemo-QOL-A in Participants with Hemophilia A Treated with Gene Therapy. Patient Relat Outcome Meas. 2022;13:169-80.