

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de damoctocog alfa pegol (Jivi®) en hemofilia A.

IPT, 47/2019. V1

Fecha de publicación: 14 de octubre de 2019<sup>†</sup>

La hemofilia A (HA) es una enfermedad hereditaria ligado a un gen recesivo del cromosoma X que ocasiona el déficit congénito del factor VIII de coagulación (FVIII). De acuerdo con su gravedad y en función de los niveles de FVIII plasmático, la HA se subdivide en grave (nivel de FVIII <0,01 UI/mL), moderada (nivel de FVIII 0,01-0,05 UI/mL) y leve (nivel de FVIII 0,05-0,4 UI/mL). La hemofilia grave comprende un 32,3% de los pacientes con hemofilia (1) y 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 gran morbilidad a los pacientes. Los pacientes con HA moderada sangran a consecuencia de heridas o traumatismos leves y también pueden desarrollar una artropatía hemofílica. Los pacientes con HA leve sangran generalmente tras traumatismos importantes o tras cirugías (2). En todo caso el grado de gravedad incide directamente en la calidad de vida, manifestándose con hemorragias, inflamación y dolor

Según los datos de la Federación Mundial de Hemofilia del año 2015 (3), la población hemofílica en todo el mundo era alrededor de 151.159 personas, lo que supone una prevalencia de 2 casos por 100.000 personas. En la Unión Europea la prevalencia es de 6 casos por 100.000 personas. En España, en el año 2010, el número total de pacientes con HA era de 2.595 (4).

El tratamiento actual de la HA consiste en la reposición del factor deficiente utilizando concentrados de FVIII obtenido de plasma (FVIIIp) o con FVIII recombinante (FVIIIr) (4).

Actualmente, existen once FVIIIr autorizados (tabla 1). En cuatro de ellos (turoctocog alfa, simoctocog alfa, efmoroctocog alfa y moroctocog alfa) la proteína está deleccionada en el dominio B. En el caso de efmoroctocog alfa, además, la molécula está modificada con la adición de una fracción Fc, lo que le confiere una semivida de eliminación algo más prolongada que el resto (5,6). Posteriormente, se ha autorizado otro FVIIIr pegilado en el mercado, Rurioctocog alfa pegol (Adynovi). Los datos disponibles no muestran diferencias importantes en eficacia y seguridad (no encontrándose diferencias en cuanto a la incidencia de reacciones adversas (7-11). Todavía no existen datos en pacientes no tratados previamente, o éstos son insuficientes, para aquellos FVIIIr autorizados en los últimos 5 años (2014-2018).

La posología de estos medicamentos varía en función de dos aproximaciones terapéuticas: a demanda o en profilaxis. La utilización "a demanda" para controlar un episodio de sangrado manifiesto consiste en aportar la cantidad de factor VIII suficiente para alcanzar el nivel establecido según el tipo de hemorragia o cirugía.

Por el contrario, la posología en profilaxis consiste en administraciones regulares. Este abordaje se ha asociado con menor

artropatía crónica, menos sangrados graves y disminución del desarrollo de anticuerpos inhibidores del factor VIII administrado, en comparación con el tratamiento a demanda. Los pacientes deben ser tratados con el objetivo de alcanzar y mantener un umbral de actividad por encima de 1 UI/dL (12). La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de la mayoría de los concentrados de FVIII oscila entre de 12 a y 20 horas y se administran por vía intravenosa de 2 a 4 veces por semana lo que condiciona la calidad de vida de los pacientes y representa un problema importante la adherencia al tratamiento (5).

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

Medicamento / Año de primera autorización	Principio Activo	Semivida (h)	Laboratorio titular Células del cultivo
Kogenate®/2005	Octocog alfa	15 <sup>†</sup>	Bayer Schering Pharma Ag BHK
Helixate®/2006	Octocog alfa	15 <sup>†</sup>	Bayer Pharma Ag BHK
Advate®/2008	Octocog Alfa	12,9 <sup>†</sup>	Takeda 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 <sup>‡</sup>	Swedish Orphan Biovitrum Ab (Publ) HEK
Kovaltry® /2016	Octocog alfa	14,8 <sup>§</sup>	Bayer Pharma Ag BHK
Iblias® /2016	Octocog alfa	14,8 <sup>§</sup>	Bayer Pharma Ag BHK
Afstyla® /2017	Lonocotocog alfa	14,2	CSL Behring GmbH CHO
Adynovi®/2018	Rurioctocog alfa pegol	14,7	Takeda CHO

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

<sup>†</sup>Obtenido en pacientes de 12 años o más;

<sup>‡</sup>Datos del ensayo cromogénico;

<sup>§</sup>Datos de FC poblacional

Cabe destacar que los datos de farmacocinética no son comparables entre distintos ensayos clínicos.

## DAMOCTOCOG ALFA PEGOL (JIVI®)

El principio activo de Jivi® es damoctocog alfa pegol, un factor VIII de coagulación humano recombinante con el dominio B suprimido, conjugado con una estructura ramificada de polietilenglicol (PEG) de 60 kDa (dos ramas de PEG de 30 kDa) producido en células de riñón de crías de hámster (BHK). El peso molecular de la proteína es de 234 kDa, aproximadamente.

Damoctocog alfa pegol está indicado para el tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes previamente tratados de 12 años o más con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII) (13,14).

Jivi® está formulado en forma de polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable, en las presentaciones de 250, 500, 1000, 2000 y 3000 UI. Los viales se reconstituyen con agua estéril para inyección para su administración intravenosa.

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

En el tratamiento a demanda, la dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de julio de 2019

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor VIII (% o UI/dl) x recíproco de la recuperación observada (esto es, 0,5 para una recuperación del 2,0 %).

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

Para la profilaxis a largo plazo, la dosis es de 45-60 UI/kg cada 5 días. En función de las características clínicas del paciente, la dosis también puede ser de 60 UI/kg cada 7 días o de 30-40 UI/kg dos veces por semana (13).

En pacientes adolescentes, (12 a 18 años de edad) la posología del tratamiento a demanda y profilaxis es la misma que para los pacientes adultos.

Los viales de Jivi® se deben conservar en nevera (2 a 8°C) y en el embalaje exterior para protegerlos de la luz. Antes de abrirlo, el medicamento se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un periodo máximo de 6 meses.

### Farmacología (13,14)

Damocotocog alfa pegol es una proteína humana recombinante de FVIII. Se comparó la farmacocinética (FC) de Jivi® con la de Kogenate® (octocog alfa no pegilado) en un ensayo con grupos cruzados de fase I en pacientes >18 años. También se evaluó la FC en 22 sujetos (≥12 años) y en 16 de estos sujetos después de 6 meses de tratamiento profiláctico en el ensayo de fase II/III, y en un ensayo fase III con 34 pacientes > 12 años.

Los datos FC (basados en el ensayo cromogénico) indicaron que Jivi® presenta un aclaramiento (CL) reducido que genera una semivida terminal 1,4 veces más larga y una AUC normalizada en función de la dosis que es 1,4 veces más alta que las del producto de factor VIII recombinante de comparación. Se observaron aumentos proporcionales a la dosis entre las dosis de 25 y 60 UI/kg, lo que indica linealidad entre las mismas.

Se desarrolló un modelo FC poblacional basado en todas las mediciones disponibles del factor VIII (procedentes de un denso muestreo de FC y de todas las muestras de recuperación) a lo largo de los tres ensayos clínicos, lo que permitió el cálculo de los parámetros FC para sujetos de los distintos ensayos. La tabla 2 muestra los parámetros FC basados en el modelo FC poblacional.

**Tabla 2: Parámetros FC (media geométrica [% CV]) basados en el modelo FC poblacional, utilizando el ensayo cromogénico.**

Parámetro FC (unidad)	12 a < 18 años N=12	≥ 18 años N=133	Total (≥ 12 años) N=145
AUC (UI.h/dl)*	3.341 (34,2)	4.052 (31,1)	3.997 (31,6)
AUCnorm (h.kg/dl)	57,4 (32,6)	67,5 (30,6)	66,6 (31,0)
t <sub>1/2</sub> (h)	16,8 (25,2)	17,4 (28,8)	17,4 (28,4)
V <sub>ss</sub> (dl/kg)	0,423 (15,5)	0,373 (15,6)	0,376 (15,9)
CL (dl/h/kg)	0,0174 (34,2)	0,0148 (31,1)	0,0150 (31,6)

\*AUC calculada para una dosis de 60 UI/kg

### Eficacia (12, 13)

Se incluyen 232 pacientes con hemofilia A grave tratados previamente en ensayos clínicos: un ensayo de fase I y dos ensayos de fase II/III (Estudio Protect FVIII) y fase III (Estudio Protect niños). Ciento cincuenta y nueve sujetos (159) eran de edad ≥ 12 años. Actualmente, se encuentran en marcha los estudios de extensión de Protect FVIII y Protect niños.

#### Estudio Protect FVIII

El estudio Protect FVIII consta de una parte A, en la que se evaluó la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de Jivi® en profilaxis con tres pautas (dos veces por semana a dosis de 30-40 UI/kg, cada 5 días a dosis de 45-60 UI/kg y cada 7 días 60 UI/kg) o

en tratamiento a demanda, y la parte B para estudiar la hemostasia durante cirugías mayores.

#### Parte A:

Se trató de un ensayo multinacional abierto, no controlado, parcialmente aleatorizado. Un total de 134 pacientes de 12 años o más con hemofilia grave previamente tratados (PPT) con un concentrado de FVIII recibieron al menos una inyección de Jivi® (incluidos 13 sujetos de edad entre 12 y 17 años) en profilaxis (n=114) o en tratamiento a demanda (n=20) durante un periodo de 36 semanas. De ellos, 121 sujetos continuaron recibiendo tratamiento durante el ensayo de extensión con una mediana de duración de 464 días.

La variable principal de valoración de la eficacia fue la tasa anualizada de sangrados (TAS).

Durante las primeras 10 semanas todos los pacientes se incluyeron en dos brazos principales: uno para el tratamiento a demanda y otro para el tratamiento en profilaxis con 25IU/kg de Jivi® dos veces por semana. Se realizó una aleatorización parcial de los pacientes teniendo en total 5 grupos asignados de la siguiente manera:

- (1) Pacientes incluidos en el brazo de tratamiento a demanda.

Brazo de tratamiento en profilaxis:

- (2) Los pacientes con ≤1 hemorragia (espontánea, articular o muscular) se aleatorizaron en los grupos de profilaxis cada 5 días (n=43) con 45-60 UI/Kg o cada 7 días (n=43), con 60 UI/kg.

- (3) Los pacientes con 2 o más hemorragias continuaron en el grupo de 2 veces por semana llamado “no elegible para randomización” (n=13), con una dosis superior de 30-40 IU/kg.

- (4) Los pacientes que cumplían los criterios para ser aleatorizados en los grupos de menor frecuencia, pero que fueron asignados cuando estos grupos estaban completos, se incluyeron en un grupo de tratamiento de dos veces/semana llamado “elegible para randomización” (n=11), con la dosis de 30-40 UI/kg.

El 90% de los pacientes en profilaxis permanecieron en la pauta posológica asignada durante el resto del estudio. De ellos 11 pacientes del grupo de cada 7 días tuvieron que aumentar la frecuencia de la dosificación. La mediana de la dosis para todas las pautas posológicas de profilaxis fue de 46,9 UI/kg/inyección. La mediana de la TAS (Q1; Q3) durante la profilaxis fue de 2,09 (0,0; 6,1) para todas las hemorragias y de 0,0 (0,0; 4,2) para las hemorragias espontáneas en comparación con 23,4 (18; 37) hemorragias totales en el grupo a demanda. Finalmente 42 de los 110 pacientes en profilaxis (38,2 %) no experimentaron ningún episodio de hemorragia.

Los datos de la tasa anualizada de sangrados totales y de hemorragias espontáneas por grupos se resumen en la tabla 3.

**Tabla 3: Tasa anualizada de sangrados (TAS) totales y hemorragias espontáneas. Parte A estudio Protect FVIII**

	2veces/semana a “no elegible” (n=13)	2veces/semana a “elegible” (n=11)	cada 5 días (n=43)	cada 7 días (n=43)
TAS totales mediana (Q1-Q3)	4,11 (2,01-10,56)	1,93 (0,00-5,24)	1,93 (0,0-4,23)	3,85 (0,0-6,47)
TAS hemorragias espontáneas mediana (Q1-Q3)	0,00 (0,00-4,06)		0,00(0,00-3,99)	1,93 (0,00-6,33)

Durante el ensayo de extensión de la fase A, se trató a 24 pacientes 2 veces/semana, 37 pacientes cada 5 días, 29 pacientes cada 7 días y 17 pacientes cambiaron de pauta terapéutica. La mediana de la dosis para la profilaxis fue de 47,7 UI/kg. La mediana global (Q1; Q3) de la TAS total fue de 1,17 (0,0; 4,3) y de 0,6 (0,0; 3,2) para las hemorragias espontáneas en los grupos de profilaxis combinados y la TAS total fue de 33,0 en el grupo a demanda.

Respecto al tratamiento de las hemorragias, de los 702 episodios hemorrágicos tratados con Jivi durante el ensayo principal, 636 (90,6%) se trataron con 1 o 2 inyecciones, de los cuales el 81,1% con 1 inyección. La mediana (intervalo) de la dosis por inyección fue de 31,7 UI/kg (14; 62). Durante la extensión, se trataron 942 hemorragias con Jivi y el 92,3 % se controlaron con 1 o 2 inyecciones, de las cuales el 83 % se controlaron con 1 inyección. La mediana (intervalo) de la dosis por inyección fue de 37,3 (18; 66) UI/kg/inyección.

Parte B:

Por último, la parte B consistió en un ensayo clínico abierto, no controlado, de un solo grupo, con pacientes que tenían indicación de cirugía mayor y a los que se les administró damoctocog alfa a demanda. El estudio que estudia la hemostasia en las cirugías mayores, se realizó con los pacientes que habían participado en la parte A y con pacientes que, aunque no hubieran participado en la primera parte, cumplían con los criterios de exclusión e inclusión requeridos. A los pacientes que participaron en el estudio se les administró Jivi® de forma pre-operatoria, durante el procedimiento y posterior estancia en el hospital durante un periodo no superior a 3 semanas.

Las variables de eficacia utilizadas fueron la pérdida de sangre, la necesidad de transfusiones, y la evaluación de la eficacia en la hemostasia (mediante una escala de 4 puntos: excelente, buena, moderada, pobre)

Se realizaron y evaluaron 20 intervenciones quirúrgicas mayores en 17 pacientes. La mediana de la dosis total para cirugías mayores fue de 219 UI/kg (intervalo: 50-1.500 UI/kg, incluyendo el periodo postoperatorio de hasta 3 semanas). La eficacia hemostática perioperatoria se consideró buena o excelente en todas las cirugías mayores.

Se realizaron 34 cirugías menores adicionales en 19 pacientes. La hemostasia se evaluó como buena o excelente en todos los casos disponibles.

#### Estudio Protect niños

Se evaluaron la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de Jivi® para tres pautas profilácticas (2 veces por semana, cada 5 y cada 7 días) y para el tratamiento de las hemorragias intercurrentes en un ensayo multinacional abierto y no controlado en pacientes pediátricos (menores de 12 años) durante un periodo de 50 días de exposición (DE) y un mínimo de 6 meses. Este ensayo se realizó de conformidad con el Plan de Investigación Pediátrica acordado. Sesenta y un sujetos (83,6 %) completaron el ensayo principal y 59 pacientes continuaron en el ensayo de extensión opcional.

Un total de 73 pacientes pediátricos previamente tratados (44 sujetos menores de 6 años y 29 sujetos entre 6 y menos de 12 años) recibieron tratamiento profiláctico dos veces por semana, cada 5 días o cada 7 días en el ensayo de fase III. Para 53 pacientes que completaron el ensayo principal, la mediana (Q1; Q3) de la tasa anualizada de hemorragias fue 2,87 (1,1; 6,1) y la TAS espontánea fue 0,0 (0,0; 2,6). Para el tratamiento de las hemorragias, el 84,4 % de las hemorragias se resolvieron con 1 inyección y el 91,9 % de las hemorragias se resolvieron con 1 o 2 inyecciones.

En total 11 pacientes del grupo de edad < 6 años abandonaron el ensayo debido a una respuesta inmunológica al PEG asociada a

pérdida de eficacia y/o reacción de hipersensibilidad durante los primeros cuatro DE.

#### **Seguridad (13, 14)**

Un total de 221 pacientes constituyeron la población de seguridad de tres estudios, estudio fase I en adultos y los ensayos pivotaes de fase II/III Protect VIII y de fase III Protect niños. La mediana del tiempo en el ensayo de los 148 pacientes de edad  $\geq$  12 años (de los cuales 14 pertenecían al estudio en fase I) fue de 713 días. El número total de días de exposición (DE) fue 18.432, con una mediana de 131 DE (intervalo: 1 a 309) por sujeto; En el estudio pediátrico 73 pacientes recibieron al menos una dosis Jivi® y la mediana del tiempo en el ensayo de los pacientes pediátricos menores de 12 años fue de 237 días, con un total de 3.219 DE y una mediana de 53 DE (intervalo: 1 68) por sujeto (13).

Un total de 184 acontecimientos adversos (AAs) fueron notificados en 148 (83,1%) y 73 (83.6%) de los pacientes  $\geq$  12 años y <12 años, respectivamente. La mayoría de los AAs fueron leves y se consideraron no relacionados con Jivi®. Un total de 15 (10,1%) pacientes  $\geq$  12 años notificaron AAs que fueron considerados potencialmente relacionados con Jivi®.

De acuerdo con la Ficha Técnica (FT), las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos en pacientes tratados previamente fueron cefalea, tos y pirexia.

Otros eventos adversos comunes fueron; hipersensibilidad, insomnio, mareos, dolor abdominal, náuseas, vómitos, eritema, erupción cutánea, y reacciones en el lugar de la infusión. No hubo ninguna muerte durante los ensayos clínicos.

Las reacciones de hipersensibilidad o alérgicas pueden incluir angioedema, ardor quemazón y picazón escozor en la zona el lugar de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancia y en algunos anafilaxia grave con shock asociado.

No se ha notificado ningún evento tromboembólico, aunque no se puede descartar el riesgo en pautas de dosificación mayores a las utilizadas en los ensayos clínicos. Además, el riesgo de tromboembolismo no se excluye en situaciones de sobredosis. Solo se ha notificado un caso de sobredosis en los ensayos presentados.

Un caso de reacción en el lugar de la inyección fue notificado y produjo hinchazón alrededor del sitio del catéter durante la administración venosa central de la medicación del estudio. El evento fue confirmado como hematoma y posteriormente fue tratado. Ninguna otra reacción grave se asoció a reacciones en el lugar de la inyección.

La inmunogenicidad se evaluó durante los ensayos clínicos con Jivi® en 159 adolescentes (de edad  $\geq$  12 años) y adultos previamente tratados (incluidos pacientes quirúrgicos), diagnosticados de hemofilia A grave (actividad de factor VIII < 1 %), con  $\geq$  150 días de exposición previos. La mediana del tiempo en el ensayo fue de 713 días, con una mediana de 131 días de exposición (intervalo: 1 a 309 días). No se produjeron casos nuevos ni confirmados de inhibidores frente al factor VIII. Se notificó un único resultado positivo no confirmado de un título bajo de inhibidor del FVIII (1,7 UB/ml) en un paciente adulto tras una intervención quirúrgica.

Se observó inmunogenicidad frente al PEG, con desarrollo de anticuerpos específicos de clase IgM anti-PEG frente al mismo, en un paciente. La respuesta inmunológica se acompañó de una reacción de hipersensibilidad clínica tras 4 inyecciones de Jivi®, que neutralizaron la actividad de Jivi® y dieron como resultado una pérdida de eficacia. Los anticuerpos frente al PEG desaparecieron tras la interrupción de Jivi®.



Respecto a la población pediátrica (< 12 años), en los ensayos clínicos completados, con un total de en 73 pacientes pediátricos, se observaron reacciones adversas debidas a una respuesta inmunológica al PEG. En 10 de los 44 pacientes pediátricos de edad < 6 años (23 %), se observó una pérdida del efecto farmacológico debida a anticuerpos neutralizantes frente al PEG durante los primeros 4 días de exposición. En 3 de los 44 pacientes < 6 años (7 %), la pérdida del efecto farmacológico se combinó con reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4). No se pudieron identificar factores desencadenantes ni predictores de la respuesta inmunológica al PEG.

En la ficha técnica ha quedado reflejado que el uso de Jivi® no está indicado en niños menores de 12 años (13).

Por otra parte, el CHMP ha solicitado al laboratorio que realice un estudio post-autorización para investigar los potenciales efectos de la acumulación de PEG en el plexo coroideo y otros tejidos u órganos, dado que, con los datos disponibles, no puede excluirse con una certeza razonable que exista acumulación de PEG en los tejidos con el tratamiento a largo plazo con damoctocog alfa pegol. Además, el laboratorio titular presentará el primer informe periódico de seguridad para este producto en los 6 meses posteriores a su autorización.

## DISCUSIÓN

Damoctocog alfa pegol, es una forma pegilada del octocog alfa. Este cambio en el diseño de la proteína tiene como resultado una prolongación de la semivida de eliminación en comparación con el octocog alfa de alrededor de 2 y 3 horas más con Jivi® en los diferentes grupos de edad (14). La semivida de Jivi®, de aproximadamente 17 horas, está dentro del rango descrito para otros FVIII recombinantes ya autorizados (Tabla 1).

El objetivo de todo régimen profiláctico debería ser alcanzar una TAS cercana a cero, contando con una adherencia al tratamiento óptima por parte de los pacientes (15). En el caso de Jivi®, la mediana (Q1; Q3) de la TAS global en profilaxis para 12 años o más fue de 2,09 (0,0; 6,1) para todas las hemorragias y de 0,0 (0,0; 4,2) para las hemorragias espontáneas en comparación con 23,4 (18; 37) hemorragias totales en el grupo a demanda. En el estudio pediátrico, la mediana (Q1; Q3) de la tasa anualizada de hemorragias fue 2,87 (1,1; 6,1) y la TAS espontánea fue 0,0 (0,0; 2,6). Las TAS en estos estudios están en el rango de los resultados observados con otros FVIIIr (14). Esta afirmación debe tomarse con precaución, teniendo en cuenta que se trata de comparaciones indirectas entre TAS de diferentes productos en diferentes estudios que suelen ser abiertos y no comparados. Además, no suele haber una homogeneidad en la definición de la variable TAS y en los criterios de asignación de pacientes en cada estudio.

Durante el desarrollo clínico de Jivi®, se estudiaron diferentes regímenes de tratamiento que se traducen en una posología recomendada para profilaxis en la FT de 30-40 UI/kg dos veces por semana, 45-60 UI/kg cada 5 días o de 60 UI/kg cada 7 días, en función de las características clínicas del paciente. Los datos disponibles sugieren que aquellos pacientes con una tasa basal de sangrados baja (aquellos con no más de 1 sangrado cada 10 semanas, según los criterios del estudio principal) podrían beneficiarse del régimen cada 5 o 7 días. No obstante, merece la pena mencionar que la TAS en el subgrupo de pacientes con una tasa basal de sangrados baja fue mayor con el intervalo cada 7 días en comparación con el intervalo cada 5 días (3,85 vs. 1,93) (Tabla 3). Por todo ello, y teniendo en cuenta el limitado tamaño muestral, es difícil establecer con precisión qué porcentaje de pacientes podrían beneficiarse del intervalo de administración semanal sin

incurrir en un aumento del riesgo hemorrágico. En cualquier caso, como con otros FVIIIr, la dosis debería ser individualizada para cada paciente, considerando factores como la edad, la gravedad del déficit de FVIII, la localización y extensión de las hemorragias, la condición clínica del paciente, la FC y la actividad física que realice. En este sentido, los regímenes guiados por la FC individual del paciente se consideran efectivos (14).

En el caso de los pacientes menores de 12 años la eficacia del régimen cada 7 días no pudo ser estudiada debido al número tan pequeño de pacientes y en los de 12 años o más, 11 de los 43 pacientes asignados al tratamiento cada 7 días tuvieron que aumentar la frecuencia de las dosificaciones. Y solo 43 de los 114 pacientes en profilaxis fueron estudiados en el régimen de dosificación cada 5 días.

Como se ha comentado para otros FVIIIr pegilados, parece que a diferencia de los que ocurre con el tratamiento de la Hemofilia B, en el cual la prolongación de la semivida de eliminación del factor IX se traduce en una mejora en el régimen terapéutico (16-17), en el caso de la hemofilia A la relevancia en eficacia clínica de la prolongación de la semivida del FVIII está condicionado por la dependencia de éste a la semivida del FvW. Las incertidumbres mencionadas anteriormente, y la ausencia de comparaciones directas con otros FVIIIr disponibles, hacen que no se pueda concluir que el damatocog alfa pegol resulte útil de forma clínicamente relevante para aumentar el tiempo de intervalo entre las administraciones en comparación con otros FVIIIr tal y como se refleja en las diferentes pautas posológicas autorizadas en las correspondientes fichas técnicas (13).

El desarrollo clínico de este producto es acorde a las guías europeas de investigación clínica en hemofilia (18-19), y tanto el número de pacientes estudiados como el tiempo de seguimiento se consideran suficientes. En particular, el número de pacientes y las intervenciones quirúrgicas mayores analizadas en el estudio Protect FVIII (n=17 pacientes), aunque limitado, está conforme a las guías del CHMP para demostrar la eficacia hemostática de un FVIII en procedimientos quirúrgicos, exigiéndose un mínimo de 5 pacientes y 10 procedimientos quirúrgicos mayores. 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 al tratarse de una enfermedad rara, y tampoco se requiere aleatorizar a los pacientes en sentido estricto a tratamiento a demanda o a un régimen profiláctico. Dada la ausencia de un grupo comparador activo para la evaluación de la eficacia, el posicionamiento de damoctocog alfa pegol con respecto al arsenal terapéutico existente hoy en día se basa fundamentalmente en los datos de FC comparada.

Con respecto a las características basales y demográficas, los pacientes estudiados representan adecuadamente a la población con HA previamente tratados. No se dispone de datos de eficacia ni de seguridad en pacientes menores de 19 años que hayan sido sometidos a cirugía. Tampoco existen datos de eficacia en pacientes mayores de 65 años que, aunque no se espera que sean diferentes en esta población si hace que se desconozca el riesgo de eventos tromboembólicos en esta subpoblación. En relación a los diferentes grupos de edad, los niños menores de 12 años han sido analizados en un estudio diferente a los de 12 años o más, como ocurre en los desarrollos clínicos de los otros FVIIIr actualmente autorizados, haciendo complicada la comparación de eficacia entre dichas subpoblaciones.

El perfil de seguridad de damoctocog alfa pegol parece muy similar al descrito con octocog alfa y está en línea con otros FVIIIr, excepto para el desarrollo de inhibidores anti-PEG FVIII, que se ha asociado a una pérdida de eficacia de Jivi® en el estudio con población pediátrica (< 12 años). Esto se ha considerado un riesgo potencial importante en el plan de gestión de riesgos, que necesitará

un adecuado seguimiento durante el periodo post-comercialización. Los eventos trombóticos son otros de los riesgos potenciales de estos productos. No se ha notificado ningún evento tromboembólico, aunque no se puede descartar el riesgo de tromboembolismo en pautas de dosificación mayores a las utilizadas en los ensayos clínicos.

Respecto a la acumulación de polietilenglicol, como ocurre con los anteriores FVIIIr, los datos de seguridad disponibles derivados de los ensayos clínicos con Jivi®, aunque limitados con respecto al número de pacientes, la duración del tratamiento y la ausencia de monitorización específica de los eventos adversos asociados a PEG, no revelan ninguna señal específica que indique efectos negativos de la acumulación de PEG. Sin embargo, dada la limitación de estos datos, la acumulación de PEG en los tejidos con el tratamiento a largo plazo con damoctocog alfa pegol no puede ser descartada (20). La mayoría de FVIIIr, están destinados para tratamientos a corto plazo, y aquellos que pueden administrarse a largo plazo sólo tienen autorización para la población adulta (21). Por tanto, a la luz de estos datos, el balance beneficio/riesgo de Jivi® para el tratamiento y la profilaxis de hemorragias en pacientes con HA ha sido considerado positivo en la población de 12 años o más (14). En población pediátrica debido a la incertidumbre sobre los potenciales efectos perjudiciales de la administración crónica de medicamentos, dada la ausencia de un estudio toxicológico bien diseñado de al menos 3 meses de duración con la fracción de PEG usada en Jivi® (o un subrogado relevante) y de datos apropiados para justificar el uso seguro en niños, la utilización de Jivi® en menores de 12 años no está actualmente indicado (14). De este modo, se evita la administración del medicamento en los años más importantes para el desarrollo neurológico.

El tratamiento con Jivi debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia. Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de señales de farmacovigilancia. Se recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas (13). A petición del CHMP, la compañía se ha comprometido a la puesta en marcha de un estudio de seguridad post-autorización que recoja la información de seguridad asociada al uso habitual de este fármaco (14). El CHMP ha solicitado a la compañía que realice también un estudio para investigar los efectos potenciales de la acumulación de PEG en el plexo coroideo y otros tejidos u órganos de acuerdo a un protocolo previamente acordado. Además, el laboratorio titular presentará el primer informe periódico de seguridad para este producto dentro de los 6 meses posteriores a la autorización.

## CONCLUSIÓN

Damoctocog alfa pegol ha demostrado eficacia en el tratamiento de las hemorragias y en la prevención de episodios hemorrágicos en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o más con hemofilia A grave previamente tratados. Asimismo, damoctocog alfa pegol ha mostrado ser eficaz en la profilaxis perioperatoria en pacientes con hemofilia A grave. Con relación al perfil de seguridad, éste es comparable a otros rFVIII autorizados previamente. En los estudios realizados no se han detectado eventos tromboembólicos intravasculares asociados a damoctocog alfa pegol. Tampoco se puede descartar un potencial impacto de la acumulación de PEG en los tejidos y órganos en el tratamiento a largo plazo, por lo que la Agencia Europea de Medicamentos no lo ha autorizado en niños menores de 12 años. En el momento actual, no se dispone de datos clínicos de eficacia y seguridad en pacientes no tratados previamente o en inmunotolerancia. Tampoco existen datos de eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años, 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.

Los datos farmacocinéticos subrogados comparativos disponibles para damoctocog alfa pegol y octocog alfa muestran una semivida de eliminación algo más prolongada para Jivi®, en comparación con octocog alfa lo que podría suponer una menor frecuencia de administración en algunos pacientes. Sin embargo, existe incertidumbre sobre el número de pacientes que puedan beneficiarse de este menor número de perfusiones sin que ello aumente el número de sangrados. Por ello, al igual que con otros rFVIII, es necesario individualizar la dosis e intervalo posológico. Por otra parte, no se dispone de estudios que comparen directamente la eficacia ni la seguridad de damoctocog alfa pegol con otros rFVIII autorizados.

Damoctocog alfa pegol es una alternativa más dentro del arsenal terapéutico de rFVIII disponibles para los pacientes con hemofilia A previamente tratados con otros FVIII, con una semivida en el rango de otros rFVIII comercializados, existiendo incertidumbre sobre qué porcentaje de pacientes podría beneficiarse de una menor frecuencia de administración sin incurrir en un aumento del riesgo hemorrágico.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Jivi® (damoctocog alfa pegol) ha sido financiado en el tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes previamente tratados de 12 años o más con hemofilia A.*

*En la selección entre damoctocog alfa pegol y las alternativas terapéuticas deberán tenerse en cuenta 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 2015. Montreal, Quebec: WFH, 2016. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1669.pdf>. acceso abril 2019-04-05
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hemofilia. Aspectos Organizativos. Noviembre 2012. Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicina/Transfusional/publicaciones/docs/Hemofilia\\_AspectosOrganizativos.pdf](https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicina/Transfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_AspectosOrganizativos.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. MAHLANGU, J, et al, (2018), Defining extended half-life rFVIII – A critical review of the evidence, *Haemophilia*, 24(3):348-358;
7. 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.



8. 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.
9. 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.
10. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/06/WC500207977.pdf)
11. H. Marijke van den Berg. Different impact of factor VIII products on inhibitor development? *Thrombosis Journal*. 2016;14(Suppl 1):31.
12. 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
13. Ficha Técnica Autorizada de Jivi® (damoctocog alfa pegol). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jivi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jivi-epar-product-information_es.pdf) acceso abril 2019-04-05
14. Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) de Jivi®. [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/jivi-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/jivi-public-assessment-report_en.pdf) acceso abril 2019-04-05
15. Berntorp E, Spotts G, Patrone L, Ewenstein BM. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. *Biologics: targets and therapy*. 2014;8:115-27.
16. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003955/WC500207382.pdf)
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Alprolix®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004142/WC500207016.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004142/WC500207016.pdf)
18. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf)
19. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179583.pdf)
20. CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population. EMA/CHMP/SWP/647258/2012. 16 November 2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/11/WC500135123.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/11/WC500135123.pdf)
21. Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) de Cimzia. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004142/WC500207016.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004142/WC500207016.pdf)

[R\\_-](#)  
[Summary for the public/human/001037/WC500069733.pdf](#)



## **GRUPO DE EXPERTOS**

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Subdirección General de Optimización e Integración terapéutica** Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.  
Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

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, la Real Fundación Victoria Eugenia, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza Global de Pacientes 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.