

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) en hemofilia A

IPT, 49/2019. V1

Fecha de publicación: 25 de octubre de 2019[†]

El factor VIII de coagulación (FVIII) es una glicoproteína que circula en el plasma sanguíneo formando un complejo mediante un enlace no covalente con el FVW, esencial para conseguir una hemostasia adecuada. El defecto congénito de esta proteína da lugar a la enfermedad hereditaria, hemofilia A (HA).

Los pacientes con HA tienen un riesgo hemorrágico importante debido a la deficiencia congénita del FVIII, causada por una mutación en el gen F8 localizado en el brazo largo del cromosoma X. La herencia de la HA está, por tanto, ligada al sexo, de tal manera que las mujeres son portadoras y los hombres padecen la enfermedad.

De acuerdo a su gravedad, la HA se subdivide en grave (nivel de FVIII <1UI/dL), moderada (nivel de FVIII 1-5 UI/dL) y leve (nivel de FVIII 5-40 UI/dL). La hemofilia 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 severidad 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 medicamentos con FVIII obtenido de plasma (FVIIIp) o con FVIII recombinante (FVIIIr). El consumo anual per cápita de FVIII en España es de 4,67 UI (3), correspondiendo aproximadamente el 62% a FVIIIr y el 38% a FVIIIp.

Actualmente, existen diez FVIIIr autorizados (tabla 1). En tres de ellos (turoctocog alfa, simoctocog alfa y moroctocog alfa) la proteína está deleccionada en el dominio B. En el caso de efmoroctocog alfa, la molécula está modificada con la adición de una fracción Fc (tabla 1), lo que le confiere una vida media algo más prolongada que el resto (5). Los datos disponibles no muestran diferencias importantes en eficacia y seguridad (ej.: reacciones de hipersensibilidad, tromboembolismo, desarrollo de anticuerpos y/o inhibidores) (6-10). Todavía no existen datos en pacientes no tratados previamente, o éstos son insuficientes, para aquellos FVIIIr autorizados en los últimos 3 años (2014-2017).

La utilización de estos medicamentos puede ser "a demanda" para controlar un episodio de sangrado manifiesto, en profilaxis previa a una cirugía o como profilaxis con administraciones regulares para prevenir hemorragias. El abordaje más recomendado es el tratamiento profiláctico, asociado a menor artropatía crónica, sangrados severos y desarrollo de inhibidores que el tratamiento a demanda. Los pacientes deben ser tratados con el objetivo de alcanzar y mantener un umbral de actividad por encima del 1% (11). Dado que la vida media ($t_{1/2}$) de la mayoría de los concentrados de FVIII oscila de 12 a 20 horas, este régimen supone administraciones intravenosas frecuentes (2 a 4 veces por semana), lo que afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes, pudiendo resultar en una peor adherencia al tratamiento (5).

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

Medicamento /Año de primera autorización	Principio Activo	Vida media (h)	Laboratorio titular Células del cultivo
Kogenate®/2005	Octocog alfa	15 [†]	Bayer Schering Pharma Ag BHK
Helixate®/2006	Octocog alfa	15 [†]	Bayer Pharma Ag BHK
Advate®/2008	Octocog Alfa	12,9 [†]	Baxter AG CHO
Refacto® /2011	Moroctocog Alfa	14,8	Pfizer Limited (dispone de jeringa precargada) CHO
Nuwiq®/2014	Simoctocog Alfa	12,5	Octapharma Ab HEK
Novoeight®/2015	Turoctocog alfa	11,2	Novo Nordisk A/S CHO
Elocta®/2016	Efmoroctocog alfa	20,9 [‡]	Swedish Orphan Biovitrum Ab (Publ) HEK
Kovaltry® /2016	Octocog alfa	14,8§	Bayer Pharma Ag BHK
Iblias® /2016	Octocog alfa	14,8§	Bayer Pharma Ag BHK
Afstyla® /2017	Lonoctocog alfa	14,2	CSL Behring GmbH CHO

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

[†]Obtenido en pacientes de 12 años o más;

[‡]Datos del ensayo cromogénico;

[§]Datos de FC poblacional

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

RURIOCTOCOG ALFA PEGOL (ADYNOVI®)

El principio activo de Adynovi® es rurioctocog alfa pegol (BAX 855), que es una forma pegilada del FVIIIr octocog alfa (Advate®). Ha sido desarrollado mediante tecnología de ADN recombinante en la línea celular de ovario de hámster chino (CHO). La proteína purificada, que consta de 2.332 aminoácidos, se conjuga covalentemente con un reactivo de polietilenglicol (PEG) (PM 20 kDa), unido predominantemente al dominio B del FVIIIr. El PEG se conjuga de manera covalente con octocog alfa para aumentar la semivida plasmática.

Rurioctocog alfa pegol está indicado para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes de 12 años o más con Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) (12,13).

Adynovi® está formulado en forma de polvo y disolvente para solución inyectable en viales, en las presentaciones de 250, 500, 1000, 2000 UI.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de junio de 2018.

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor VIII, de la localización y la extensión del sangrado y del estado clínico del paciente.

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

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso (Kg)} \times \text{aumento deseado de factor VIII (\%)} \times 0,5$$

La ficha técnica de Adynovi® 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 recomendada es de 40 a 50 UI de Adynovi® por kg de peso corporal dos veces a la semana a intervalos de 3 a 4 días (12).

En pacientes pediátricos, (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 Adynovi® 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 30°C) durante un periodo máximo de 3 meses.

Farmacología

El ruriotocog alfa pegol es una proteína humana recombinante de FVIII, el cual es necesario para una hemostasia efectiva. Los estudios no-clínicos con ruriotocog alfa pegol demostraron una eficacia prolongada *in vivo* de este principio activo en comparación con octocog alfa (Advate®). Dichos estudios sirvieron de apoyo para el posterior desarrollo clínico en humanos. Los estudios de farmacocinética también revelaron que ruriotocog alfa pegol, en comparación con el compuesto no pegilado, está disponible en sangre más tiempo.

En el desarrollo clínico posterior, la farmacocinética (FC de ruriotocog alfa pegol se estudió en pacientes tratados previamente (PTPs) con hemofilia grave (nivel de FVIII <1%), en 3 estudios finalizados (estudio 261101, estudio pivotal 261201 y estudio pediátrico 261202) (13,14,15,16,17,18). El estudio 261101, fue un fase 1, abierto y cruzado, de escalada de dosis diseñado para evaluar la seguridad y farmacocinética a dosis únicas de ruriotocog alfa pegol (30 y 60 UI/kg) en 8 adultos con HA severa para cada dosis, en comparación con las correspondientes dosis individuales de octocog alfa. En comparación con octocog alfa, el ruriotocog alfa presentó un AUC_{0-∞} 1,5- a 1,7 veces mayor, un aclaramiento plasmático entre el 30-50 % menor, y una t_{1/2} aproximadamente 1,4 veces más prolongada. El tiempo medio de residencia (MRT) de ruriotocog alfa pegol versus octocog alfa fue de 1,4 (13,16,17).

Se realizó un análisis de los datos farmacocinéticos generados en el estudio fase II/III 261201 en adultos (n=18) y adolescentes (n=8), y en el estudio fase III 261202 en niños <6 años (n= 14) y 6-12 años (n= 17) (12,13). En ambos estudios se calcularon los parámetros farmacocinéticos tras una dosis de 50 ± 10 UI/kg de ruriotocog alfa pegol u octocog alfa (13). Los resultados se muestran en la tabla 2. La comparación entre los grupos de tratamiento revela una modesta prolongación de la vida media y un mayor tiempo de residencia (MRT) de ruriotocog alfa pegol frente a octocog alfa en adultos, niños y adolescentes.

Asimismo, en las comparaciones intragrupo, la vida media de ruriotocog alfa fue menor en niños < 12 años (12,4 horas) que en adolescentes (13,4 h) y adultos, lo que se explica por las diferencias en la farmacocinética de los medicamentos entre el niño y el adulto consecuencia del metabolismo acelerado en los primeros años de vida. Además, el incremento de recuperación (IR) fue también menor en niños < 12 años que en adolescentes y adultos, por lo cual el laboratorio propuso una dosis mayor en esta población pediátrica.

Tabla 2. Resumen de los parámetros farmacocinéticos tras una dosis de 50±10 UI/kg de ruriotocog alfa pegol (BAX-855) en comparación con octocog alfa (estudios 261201 y 261202) (13)

Parámetro	Grupo de edad	BAX 855	Octocog alfa	Ratio de medias BAX-855/Octocog ^{a)}
T_{1/2} (h)	< 6 años ^{b)}	11,8	9,2	1,3
	6 a < 12 años ^{b)}	12,4	9,8	
	12 a < 18 años	13,4	9,4	1,4
	≥ 18 años	14,7	10,8	1,4
MRT (h)	< 6 años ^{b)}	17,0	13,3	1,3
	6 a < 12 años ^{b)}	17,8	14,2	
	12 a < 18 años	18,0	11,6	1,5
	≥ 18 años	20,3	13,4	1,5
CL mL/(kgxh)	< 6 años ^{c)}	3,1	4,2	No comunicado
	6 a < 12 años ^{c)}	2,4	5,5	
	12 a < 18 años	3,9	6,1	
	≥ 18 años	2,3	3,9	
AUC_{0-∞} (UIxh/dL)	< 6 años ^{b)}	1.950	1.400	1,4
	6 a < 12 años ^{b)}	2.010	1.440	
	12 a < 18 años	1.640	901	2,1
	≥ 18 años	2.260	1.290	1,8

Cmax: concentración máxima; AUC: área bajo la curva; MRT: tiempo medio de residencia; CL: aclaramiento; Vss: volumen de distribución en estado de equilibrio austado por el peso corporal.

a No presentado por grupo de edad en el informe del estudio pediátrico.

b Estimado por aproximación a la FC poblacional.

c Estimado por aproximación no compartimental sobre datos escasos

Eficacia

La eficacia de ruriotocog alfa pegol en el tratamiento y en la profilaxis de hemorragias en los pacientes hemofílicos previamente tratados (PPT) ha sido demostrada a través de dos estudios: el estudio 261201 con 137 PPTs >12 años (12,13,17) y el estudio 261202 en población pediátrica con 66 PPTs ≤12 años (12,13,18). Además, en el estudio 261204 se evaluó la eficacia hemostática de ruriotocog alfa pegol en PTPs >12 años que fueron sometidos a cirugía mayor o menor (12,13,19).

En el conjunto de estudios, un total de 234 pacientes recibieron al menos una dosis de ruriotocog alfa pegol. El estudio de extensión 261302 está actualmente en marcha con 174 pacientes incluidos (13).

Estudio 261201 (13,17)

Fue un estudio fase 2/3, multicéntrico, abierto, no aleatorizado en el que se estudió la eficacia, seguridad y FC de ruriotocog alfa pegol administrado para la profilaxis y el tratamiento de hemorragias en pacientes previamente tratados (PTPs) >12 años con HA severa (actividad FVIII <1%).

Los sujetos fueron asignados a profilaxis o tratamiento a demanda de acuerdo a su tratamiento previo con FVIII. No obstante, una vez que se asignaron 17 pacientes al brazo de tratamiento a demanda, los pacientes posteriores fueron asignados a profilaxis independientemente del régimen previo. La profilaxis consistió en una dosis de ruriotocog alfa pegol de 45 ± 5 UI/kg dos veces a la semana (Brazo A) durante al menos 50 días de exposición o 6 meses ±2 semanas, lo que ocurriera antes. Los pacientes en tratamiento a demanda (Brazo B) recibieron ruriotocog alfa pegol a una dosis de 10 a 60 UI/kg durante aproximadamente 6 meses. La dosis de profilaxis podía ser incrementada de 45 ± 5 UI/kg a 60 UI/kg en aquellos pacientes que presentaran dos o más hemorragias espontáneas (no relacionadas con un evento traumático) en la misma articulación diana en un periodo de 2 meses; en aquellos pacientes que sufrieran una o más hemorragias espontáneas en una articulación no diana en un periodo de 2 meses, o en aquellos pacientes con un

nivel valle de FVIII < 1% y que el investigador considerara que corría un mayor riesgo de hemorragias (13,17).

El objetivo principal fue comparar la tasa anualizada de sangrados (TAS) entre pacientes que reciben un tratamiento de profilaxis de Adynovi® y aquellos que reciben un tratamiento a demanda. La tasa anualizada de sangrados fue estimada utilizando un modelo de regresión binomial negativo, teniendo en cuenta el régimen de tratamiento, la presencia o ausencia de articulaciones diana al reclutamiento (articulación diana definida como aquella articulación con tres o más episodios de sangrado espontáneo en un periodo de seis meses), la edad al reclutamiento, y la duración del periodo de observación para ver eficacia. Como variable secundaria se estudió la tasa de éxito en la respuesta hemostática de Adynovi® en el tratamiento de los episodios hemorrágicos (13,17).

Los episodios hemorrágicos fueron clasificados según lugar de aparición (articulares, no articulares o desconocidos); por la causa (de origen espontáneo/ desconocida o por lesión); gravedad (leve, moderada o grave) y régimen de tratamiento (profilaxis o a demanda). Se utilizó en una escala cualitativa ordinal de cuatro categorías (excelente; buena; moderada; no respuesta) valorada por el investigador, definiéndose como éxito una respuesta hemostática excelente o buena.

Un total de 137 pacientes fueron asignados a recibir profilaxis (n=120) o tratamiento a demanda (n=17). Dada la ausencia de aleatorización, los dos grupos presentaban diferencias significativas en algunas características basales. Por ejemplo, la artropatía hemofílica antes del estudio se presentaba en menor proporción en el grupo de tratamiento a demanda que en los pacientes en el grupo de profilaxis. También existían diferencias en la historia previa de hepatitis C con una mayor proporción de pacientes infectados en el grupo a demanda (17).

Los resultados de la variable principal (TAS) mostraron un ratio en la tasa anualizada de sangrados de 0,10 (IC95%: 0,06 a 0,19) p <0,0001 favorable a la profilaxis en comparación con el tratamiento a demanda, siendo consistentes en los diferentes subgrupos de edad (tabla 3). La mediana de dosis en el tratamiento en profilaxis fue de 44,6 (42,6-46,8) UI/kg de ruriotocog alfa pegol (17).

Tabla 3. Tasa anualizada de sangrados (estudio 261201).

Grupo de edad		Profilaxis	A demanda	Ratio profilaxis/a demanda	Valor P (una cola)
Todos	N	120	17	NA	
	M (IC 95%)	4,3 (3,4 - 5,5)	43,4 (25,2 - 74,8)	0,10 (0,06 - 0,19)	<0,0001
12 a ≤18 años	N	23	2		
	M (IC 95%)	5,0 (3,2 - 7,7)	39,9 (11,5 - 138,8)	0,17 (0,04 - 0,68)	0,0630
18 a 65 años	N	97	15		
	M (IC 95%)	4,1 (3,1 - 5,5)	43,9 (23,9 - 80,8)	0,10 (0,05 - 0,19)	<0,0001

En total, se notificaron 591 eventos hemorrágicos en los 137 pacientes incluidos en el ensayo (13). En la población por protocolo se trataron un total de 518 eventos hemorrágicos con Adynovi®, de ellos, 361 eventos (17 sujetos) se produjeron en el grupo en tratamiento a demanda y 157 (61 sujetos) en el grupo en profilaxis. El 40% de los pacientes en profilaxis no sufrieron eventos hemorrágicos. Todos los sujetos del grupo en tratamiento a demanda sufrieron algún evento hemorrágico (12).

Con respecto al éxito en la eficacia hemostática, en el 93,1% de las hemorragias del brazo de profilaxis y en el 96,6% de los episodios hemorrágicos en el brazo a demanda, la respuesta a ruriotocog alfa pegol fue calificada como excelente o buena; independientemente de la gravedad, causa o lugar de la hemorragia. El 81,3% en el brazo profilaxis y el 88,1% en el brazo de tratamiento a demanda fueron controlados tras 1 inyección y 13,5% y 9,1% tras 2 inyecciones (13). La mediana de dosis para el control de estos episodios de sangrado fue de 30,87 (21,2-45,2) UI/kg de ruriotocog alfa pegol.

Estudio 261202 (13,18)

Se trata de un estudio en fase 3, prospectivo, no controlado, multicéntrico en el que se evaluó la eficacia, FC, seguridad e inmunogenicidad de ruriotocog alfa pegol en PTPs <12 años con HA grave. Los pacientes recibieron dosis de profilaxis de 50 ±10 UI/kg administradas 2 veces a la semana, durante al menos 50 días de exposición (DEs) o 6 meses, lo que ocurriera más tarde (13,18).

Ruriotocog alfa pegol fue usado para el tratamiento de los episodios hemorrágicos dependiendo de la gravedad y del tipo de hemorragia, así como de los niveles de FVIII necesarios (13). En este estudio se incluyeron 66 niños <12 años con HA grave, de los cuales 32 tenían < de 6 años y 34 entre 6-<12 años (13,18).

La variable principal del estudio fue analizar la incidencia de anticuerpos inhibidores de FVIII (≥0,6 UB) durante el periodo de profilaxis. Se utilizó la modificación Nijmegen del método de Bethesda. Para hacer el cálculo estadístico del objetivo primario se utilizaron los intervalos de confianza del test exacto de Clopper-Pearson (95% IC).

Como objetivos secundarios se estudió la eficacia ruriotocog alfa pegol mediante las siguientes variables: a) la tasa anualizada de sangrados; b) el número de inyecciones necesarias para controlar los sangrados; y c) la eficacia hemostática. La tasa anualizada de sangrados fue estimada aplicando una distribución binomial negativa, y utilizando como covariables la presencia/ausencia de historia previa de hemartrosis en articulaciones diana y la edad (<6 años o 6 a < 12 años) en el momento del cribado. Se definió como articulación diana aquella articulación única (tobillo, rodilla, cadera o codo) con historia de al menos 3 sangrados espontáneos en cualquier periodo consecutivo de 6 meses. La eficacia hemostática se analizó utilizando una escala cualitativa ordinal de cuatro categorías (excelente; buena; moderada; pobre/no respuesta) valorada por el investigador, definiéndose como éxito una respuesta hemostática de excelente o buena.

Respecto a los resultados de la variable principal, la incidencia de anticuerpos inhibidores de FVIII fue 0 (IC 95%: 0,00-0,06) en los 57 pacientes que completaron el periodo de 50 DEs (13). Como variable secundaria de seguridad se evaluó la presencia de anticuerpos no inhibidores para FVIII, PEG-FVIII o PEG y CHO. Un total de 45 pacientes presentaron un test negativo antes y después del tratamiento con Adynovi®; 16 pacientes dieron positivo a la presencia de anticuerpos para FVIII, PEG-FVIII o PEG antes del tratamiento con Adynovi®. Todos ellos desaparecieron a lo largo del tratamiento con Adynovi®. Un total de 5 pacientes mostraron un test positivo (anti-PEG-FVIII IgG) después de la exposición al fármaco (13,18). En tres pacientes fueron transitorios y en dos aparecieron al final del estudio. No parece que tuvieran ningún impacto sobre la eficacia hemostática de ruriotocog alfa pegol en los sujetos (18). Ningún paciente presentó anticuerpos contra las proteínas del ovario de hámster chino (CHO) (13,18).

Un total de 62 pacientes (31 pacientes en cada grupo de edad), fueron tratados con ruriotocog alfa pegol durante al menos 50 DEs. La media de la tasa anualizada de sangrados por paciente fue de 3,04 (IC 95%: 2,208-4,186), siendo de 2,37 (IC95%: 1,486-3,778) en los

< 6 años y de 3,75 (IC95%: 2,43-5,78) en los de 6 a <12 años. La media de la tasa anualizada de sangrados traumáticos fue de 2,09 (IC 95%: 1,49-2,93) mientras que la de sangrados espontáneos fue de 1,16 (IC95%: 0,74-1,83). La media de la tasa anualizada de sangrados fue de 3,54 (IC 95%: 1,89-6,64) en pacientes con historia previa de sangrado en articulación diana (n=14), y de 2,52 (IC 95%: 2,02-4,24) en el resto (13,18).

Respecto a la descripción de los sangrados, se registraron un total de 70 episodios de sangrado en 34 pacientes; 25 episodios hemorrágicos correspondían a 15 de los 32 niños < 6 años y los otros 45 episodios hemorrágicos ocurrieron en 19 de los 34 niños de entre 6-12 años. Según gravedad los episodios hemorrágicos fueron (35/70; 50,0%) leves y (35/70; 50,0%) moderados. Respecto a la localización de las hemorragias, 28 correspondieron a hemorragias articulares (7 en niños <6 años y 21 en niños 6-12 años) y 42 a otras localizaciones no articulares. No tuvo lugar ningún episodio hemorrágico grave durante el estudio. Se administró una media (\pm DE) de 1,30 (\pm 0,551) inyecciones en cada episodio hemorrágico. La dosis media de BAX 855 utilizada fue 57,85 UI/kg (\pm 31,041) y la dosis media por inyección fue 44,56 UI/kg (\pm 13,327). La mayoría de los episodios (58/70; 82,9%) fueron tratados solo con una inyección, y la proporción de episodios hemorrágicos resueltos con una sola inyección fue del 80% en ambos grupos de edad. La eficacia hemostática fue valorada como excelente o buena en 63 (90%) de los 70 episodios hemorrágicos.

Estudio 261204 (13,19)

Se trata de un estudio de fase 3, prospectivo, abierto, no controlado y multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de Adynovi® en PTPs (\geq 150 DEs), con HA grave (nivel de FVIII <1%), sometidos a procedimientos invasivos, incluyendo cirugía. Este estudio estaba en marcha en el momento de la evaluación para la autorización inicial, por lo que sólo estaba disponible un análisis intermedio. La dosificación perioperatoria de ruriotocog alfa pegol se individualizó dependiendo de la gravedad del déficit de FVIII y del tipo de cirugía (menor o mayor) (12,13).

El objetivo primario de este estudio es evaluar la eficacia hemostática en la población anteriormente descrita sometida a cirugía según la escala de evaluación de eficacia hemostática global (GHEA). Se trata de una escala cualitativa ordinal de respuesta de cuatro categorías (excelente; buena; moderada; no respuesta). Como variables secundarias se estudió la pérdida de sangre intra- y postoperatoria, la incidencia de episodios hemorrágicos así como el consumo medio de ruriotocog alfa pegol por paciente.

En el análisis intermedio de este estudio, se analizaron 15 pacientes (población ITT) sometidos a cirugía (11 cirugías mayores y 4 menores). Todos los pacientes eran varones y tenían entre 19 y 52 años. Todos los pacientes, excepto uno, tenían antecedentes de artropatía hemofílica.

La eficacia hemostática intraoperatoria y perioperatoria se evaluó como "excelente" para las 15 cirugías. La eficacia postoperatoria fue calificada "excelente" en 13 cirugías (una cirugía no fue evaluada para el informe del análisis intermedio y otra cirugía menor se calificó como "buena"). La pérdida de sangre intraoperatoria fue analizada para 11 de las cirugías (9 cirugías mayores y 2 cirugías menores). La mediana observada de pérdida de sangre fue de 10 ml en las cirugías mayores y 2,5 ml en las cirugías menores, las cuales se consideran menores a las esperadas.

Seguridad

El resumen integrado de seguridad incluye 243 pacientes. La exposición a ruriotocog alfa pegol (mediana; 1^{er}-3^{er} cuartil) fue de 111 (73-196) días en el total de 7 estudios para la profilaxis, el tratamiento de los episodios hemorrágicos, el manejo en cirugías o evaluación farmacocinética. La dosis promedio de ruriotocog alfa

fue de 4.295 UI/kg/año en profilaxis y de 211 UI/kg/año para tratamiento de los sangrados (13).

Un total de 819 acontecimientos adversos (AAs) fueron notificados en 182 (74,9%) de los 243 pacientes tratados con ruriotocog alfa pegol (13).

La incidencia global de AAs asociados a la administración del producto fue de 2,7% (819 AAs en 30.865 perfusiones). Del total de 819 AAs, 773 (94,75%) fueron no graves y 46 (5,25%) fueron considerados graves (13). Los 46 AAs graves fueron notificados en 29 pacientes, y ninguno de ellos se relacionó con el producto. Los AAs (independientemente de la causalidad o gravedad) notificados en mayor proporción fueron nasofaringitis (17,7%), infecciones del tracto respiratorio superior (11,1%), cefalea (9,9%), pirexia (8,2%), diarrea (6,6%), tos (6,6%) y artralgia (7,4%).

De acuerdo a la ficha técnica, las reacciones adversas de Adynovi® fueron cefalea, náuseas, diarrea y rubefacción. Todos ellos son consistentes con el perfil de seguridad comunicado de octocog alfa (12,13).

Respecto a la población pediátrica, los adolescentes mayores de 12 años fueron incluidos en los ensayos de eficacia y seguridad de adultos. Los niños menores de 12 años tuvieron un perfil de acontecimientos adversos graves similar al resto de grupos de edad. Hubo 4 acontecimientos adversos graves ocurridos en 3 niños menores de 12 años (pancitopenia, neutropenia febril gastritis aguda y dolor abdominal). Ninguno de ellos fue relacionado con Adynovi®. Los adultos sufrieron AAs graves en mayor proporción que cualquier otro grupo de edad, siendo el grupo de adolescentes el que presentó una menor proporción de acontecimientos adversos graves (13,18).

En el estudio pivotal 261201 se observó un evento trombótico como consecuencia de una complicación en la administración que fue considerado leve y no relacionado con Adynovi®. Ningún paciente se retiró de los estudios debido a acontecimientos adversos relacionados con Adynovi®. Ningún paciente desarrolló anticuerpos inhibidores al FVIII en ninguno de los estudios (13).

Por otra parte, el CHMP ha solicitado a la compañía que realice un estudio para investigar los potenciales efectos de la acumulación de PEG en el plexo coroideo y otros tejidos u órganos de acuerdo a un protocolo previamente acordado ya que de acuerdo a la evidencia presentada en el expediente de registro de Adynovi®, no puede excluirse con una certeza razonable que exista acumulación de PEG en los tejidos con el tratamiento a largo plazo con ruriotocog alfa pegol (20). Además, el laboratorio titular presentará el primer informe periódico de seguridad para este producto en los 6 meses posteriores a su autorización. Todas las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos están descritas en la ficha técnica del producto (12).

DISCUSIÓN

Ruriotocog alfa pegol, es una forma pegilada del octocog alfa (Advate®); medicamento actualmente comercializado. Este cambio en el diseño de la proteína tiene como resultado una prolongación de la vida media en este nuevo FVIIIr autorizado, como ha sido demostrado en estudios comparativos de FC entre los 2 fármacos. La vida media de Adynovi® está dentro del rango de vida media de otros FVIII recombinantes ya autorizados (21).

En el desarrollo clínico de ruriotocog alfa pegol, de igual modo que en el desarrollo de otros FVIIIr, no se ha incluido un grupo comparador activo para la evaluación de la eficacia, por tanto el posicionamiento de ruriotocog alfa pegol con respecto al arsenal terapéutico existente hoy en día se basa fundamentalmente en los datos de FC comparada. En primer lugar porque la FC de este tipo

de proteínas es una variable subrogada de la eficacia, y en segundo lugar porque en los estudios 261101, 261201 y 261202 se comparó la FC de Advate® y Adynovi® (13). Durante dichos estudios, la prolongación adicional de la vida media de Adynovi® frente a Advate® fue de entre 2 y 4 horas más larga con Adynovi® en los diferentes grupos de edad (tabla 2). Esta se traduce en una pauta de de dos veces a la semana a intervalos de 3 a 4 días para Adynovi®, frente a los 2 a 3 días del Advate® (12, 22,23). Los datos disponibles son insuficientes para saber qué número de pacientes podrían beneficiarse de una reducción en la frecuencia de las perfusiones.

A diferencia de los que ocurre con el tratamiento de la Hemofilia B, en el cual la prolongación de la vida media del factor IX se traduce en una mejora en el régimen terapéutico (24,25) en el caso de la hemofilia A la relevancia en eficacia clínica de la prolongación de la vida media del FVIII está condicionado por la dependencia de este a la vida media del FvW. Por tanto, este nuevo diseño molecular uniendo al FVIIIr la fracción pegilada, no ha resultado útil de forma clínicamente relevante para aumentar el tiempo de intervalo entre las administraciones.

El desarrollo clínico de este producto es acorde a las guías europeas de investigación clínica en hemofilia (26,27), y tanto el número de pacientes estudiados como el tiempo de seguimiento se consideran suficientes. En particular, el número de pacientes y cirugías analizadas en el estudio 261204 (n=15), 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 (27).

Con respecto a las características basales y demográficas, los pacientes estudiados representan adecuadamente a la población con HA de PTPs. El desarrollo clínico no ha incluido pacientes naïve (pacientes no previamente tratados), pero un estudio (ensayo clínico abierto, NTC02615691) en esta población está en curso tras la autorización de ruriotocog alfa pegol. 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. Además, se desconoce 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 mayores de 12 años, como ocurre en los desarrollos clínicos de los otros FVIIIr actualmente autorizados, haciendo complicada la comparación de eficacia entre dichas subpoblaciones.

En el ensayo pivotal en pacientes de 12 años y mayores, el 98% (118/120) de los pacientes en profilaxis continuaron con la pauta de inicio recomendada sin ajuste de la dosis (12). 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 (13). En este sentido, los regímenes guiados por la FC individual del paciente se consideran efectivos (13). El tratamiento 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 nueva información de seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a que notifiquen las sospechas de reacciones adversas (12).

En el contexto clínico de la hemofilia, se admite que los estudios pre-autorización no tengan un grupo control debido al reducido número de pacientes candidatos a entrar en los ensayos al tratarse de una enfermedad rara, y tampoco se requiere aleatorizar a los pacientes en sentido estricto a tratamiento a demanda o a un régimen profiláctico (26,27). A petición del CHMP, la compañía se ha comprometido a la puesta en marcha de un estudio PASS que recoja

la información de seguridad asociada al uso habitual de este fármaco (13).

Como se ha publicado (28), 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. En el caso de Adynovi®, la media de la TAS global en profilaxis dos veces a la semana para mayores de 12 años fue 4,3 (estudio 261201) mientras que la media fue de 2,37 (IC 95%: 1,49-3,78) en los menores de 6 años y 3,75 (IC 95%: 2,43-5,78) en los niños de 6 a 12 años (estudio 261202) (18). La media de la TAS en el tratamiento a demanda de mayores de 12 años fue de 43,4 y la mediana fue 41,5 (31,7-51,1) (estudio 261201) (17).

Las TAS en estos estudios están en el rango de los resultados observados con otros FVIIIr (13). 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 criterios de asignación de pacientes en cada estudio.

El perfil de seguridad de ruriotocog alfa pegol parece muy similar al descrito con octocog alfa y está en línea con otros FVIIIr. No se han detectado inhibidores *de novo* con el producto, aunque se debe tener en cuenta el número reducido de pacientes evaluados en el desarrollo clínico de ruriotocog alfa pegol y el reducido período de exposición. El desarrollo de inhibidores anti-PEG FVIII se ha considerado un riesgo importante potencial en el plan de gestión de riesgos, el cual necesitará un adecuado seguimiento en la post-comercialización. Los eventos trombóticos son otros de los riesgos potenciales de estos productos. Durante los ensayos clínicos con ruriotocog alfa pegol se ha observado un evento trombótico leve en el lugar de administración, que no se consideró relacionado con Adynovi® y sí con un error en la técnica de administración. No se dispone de datos comparativos con otros productos similares.

Respecto a la acumulación de polietilenglicol, los datos de seguridad disponibles derivados en ensayos clínicos con Adynovi®, 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 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 ruriotocog alfa pegol no puede ser descartada. La mayoría de los medicamentos pegilados autorizados están destinados para tratamientos a corto plazo, y aquellos que pueden administrarse a largo plazo solo tienen autorización para la población adulta (29). Por tanto, a la luz de estos datos, el balance beneficio/riesgo de Adynovi® para el tratamiento y la profilaxis de hemorragias en pacientes con HA ha sido considerado positivo en la población adulta (13). 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 molécula de PEG usada en Adynovi® (o un subrogado relevante) y datos apropiados para justificar el uso seguro en niños, el uso de Adynovi® en menores de 12 años no está actualmente apoyado desde una perspectiva no clínica (13). De este modo, se evita la administración del medicamento en los años más importantes para el desarrollo neurológico.

El CHMP ha solicitado a la compañía que realice 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

Rurioctocog alfa pegol es eficaz en el tratamiento de las hemorragias y en la prevención de episodios hemorrágicos en pacientes adultos, adolescentes mayores de 12 años con hemofilia A grave previamente tratados. Asimismo, rurioctocog alfa pegol ha mostrado ser eficaz en la profilaxis perioperatoria en pacientes adultos con hemofilia A grave. En relación al perfil de seguridad, no se han detectado anticuerpos inhibidores *de novo*, aunque debe tenerse en cuenta el reducido número de pacientes y el corto período de exposición, ni eventos tromboembólicos intravasculares. Sin embargo, no 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 (ensayo en curso NTC02615691) o en inmunotolerancia. Tampoco existen datos de eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años (y en pacientes entre 60 y 65 años los datos son muy limitados), ni en niños o adolescentes sometidos a cirugía. En dichas situaciones, el uso deberá valorarse de manera individualizada y considerando las alternativas existentes en el mercado.

No existen estudios que comparen directamente la eficacia ni la seguridad de rurioctocog alfa pegol con otros FVIIIr autorizados. Los datos FCs subrogados comparativos disponibles entre rurioctocog alfa pegol y octocog alfa muestran un beneficio en términos de una semivida de eliminación algo más prolongada con Adynovi®, lo cual de acuerdo a los ensayos clínicos supone que los pacientes puedan seguir un régimen terapéutico con menor frecuencia de administración. Sin embargo, existe incertidumbre sobre el número de pacientes que puedan beneficiarse de este menor número de perfusiones. Por otra parte, es importante recordar que las comparaciones indirectas de las vidas medias de los diferentes productos en diferentes estudios con diferentes poblaciones y metodología deben ser tomadas con precaución.

Rurioctocog alfa pegol es una alternativa más dentro del arsenal terapéutico de FVIIIr disponibles para los pacientes con hemofilia A previamente tratados con otros FVIII, con una vida media en el rango de vidas medias de los FVIIIr disponibles, sin que ello se traduzca en un cambio sustancial en los regímenes de tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Adynovi® (rurioctocog alfa pegol) está indicado para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes de 12 años o más con Hemofilia A

En selección entre rurioctocog alfa pegol y sus alternativas 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>.
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hemofilia. Aspectos Organizativos. Noviembre 2012. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTrasfusional/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. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000–2011. *Blood*. 2014;124:3389–97.
7. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013;368: 231-9.
8. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet B, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014;124:3398–408.
9. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting, 11-14 April 2016. Documento: EMA/PRAC/319149/2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/06/WC500207977.pdf
10. H. Marijke van den Berg. Different impact of factor VIII products on inhibitor development? *Thrombosis Journal*. 2016;14(Suppl 1):31.
11. Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Lambert T, Morfini M, Remor E, et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfus*. 2014;12:314-9
12. Ficha Técnica Autorizada de Adynovi® (rurioctocog alfa pegol). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
13. Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) de Adynovi®. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
14. Weber A, Engelmaier A, Hainzelmayr S, Minibeck E, Anderle H, Schwarz HP, et al. Development, Validation, and Application of a Novel Ligand-Binding Assay to Selectively Measure PEGylated Recombinant Human Coagulation Factor VIII (BAX 855). *Bioconj Chem*. 2015;26:2133-42.

15. Turecek PL, Bossard MJ, Graninger M, Gritsch H, Höllriegl W, Kaliwoda M, et al. BAX 855, a PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. *Hamostaseologie*. 2012;32 Suppl 1:S29-38.
16. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov database. Estudios con BAX855. Disponibles en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=BAX855&cntry=&state=&city=&dist=>
17. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126:1078-85.
18. Mullins ES, Stasyshyn O, Alvarez-Román MT, Osman D, Liesner R, Engl W, et al. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2017;23:238-46.
19. Brand B, Gruppo R, Wynn TT, Griskevicius L, Lopez Fernandez MF, Chapman M, et al. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2016;22:e251-8.
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
21. Mahlangu et al. Defining extended half-life rFVIII – A critical review of the evidence. *Haemophilia* 2018.
22. Ficha Técnica Autorizada de Advate® (octocog alfa). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000520/WC500022467.pdf
23. Dunn et al. Real-world experience with use of Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2018.
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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 plasma7albumin-free method. *Biologics: targets and therapy*. 2014;8:115-27.
29. Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) de Cimzia. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001037/WC500069733.pdf



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Grupo de evaluación de medicamentos de La Rioja

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 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.