



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico turoctocog alfa (Novoeight®) en hemofilia A

IPT, 46/2016

Versión 1

Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016[†]

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

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

De acuerdo a su severidad, la hemofilia A presenta varias formas clínicas. La forma grave (nivel de FVIII <1UI/dL), comprende un 32,3% de la población de hemofilia A en España (1) y se manifiesta clínicamente por la propensión a sufrir episodios de sangrado espontáneos que a menudo afectan a las articulaciones (fundamentalmente tobillos, codo y rodilla), y sangrados en los músculos, tejidos blandos, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central (SNC). Los sangrados recurrentes en las articulaciones pueden desencadenar una artropatía crónica, causando una gran morbilidad a los pacientes. Los pacientes con hemofilia A moderada (nivel de FVIII 1-5 UI/dL) sangran en respuesta a traumas o heridas de pequeña intensidad y también pueden tener las articulaciones afectadas. Los pacientes con hemofilia A leve (nivel de FVIII >5- <40 UI/dL) presentan menores complicaciones pero tienden a sangrar más que los sujetos normales ante traumas importantes o a procesos quirúrgicos (2).

La hemofilia A en España tiene una incidencia estimada de aproximadamente de 1 cada 5.000 varones nacidos.

La hemofilia A representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia (3). Según el estudio de Aznar JA el número de pacientes en España con hemofilia A en 2006 era aproximadamente 2.518 (1).

La complicación más importante del tratamiento de los pacientes hemofílicos es la aparición de anticuerpos frente al FVIII (inhibidores), la mayoría neutralizantes, con el consiguiente aumento del riesgo de sangrado, lo cual obliga a iniciar una inmunotolerancia en la mayoría de los casos y a recibir los llamados agentes by-pass como el factor VII activo recombinante (rFVIIa) y los concentrados de complejo protrombínico activado (aPCC) como cobertura hemostática. Los datos de incidencia acumulada de la aparición de inhibidores varían dependiendo de la fuente consultada pudiendo llegar hasta 30% en el caso de pacientes no tratados previamente (NTP) (3, 4, 5) y al 22,4% con alto título de inhibidor (6). Tradicionalmente el abordaje terapéutico de los pacientes hemofílicos ha sido con crioprecipitado y plasma fresco congelado (PFC), sin embargo a día de hoy la práctica

habitual es el reemplazo con concentrados de factor FVIII. Estos pueden fabricarse a partir de sangre humana (derivados plasmáticos) o mediante tecnología recombinante.

Otros productos que siguen teniendo su utilidad terapéutica en situaciones concretas son la desmopresina (también llamada DDAVP), un análogo sintético de la hormona antidiurética que estimula la liberación de factor VIII, empleado para tratar sangrados menores en pacientes con factor >10% (7) y los agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico), son complementos terapéuticos útiles para estabilizar los coágulos en las áreas de aumento de la fibrinólisis (8,9).

TUROCTOCOG ALFA (NOVEIGHT®) (10)

Turoctog alfa ha sido autorizado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Se puede usar en todos los grupos de edad.

Turoctocog alfa (factor VIII de coagulación humana recombinante (ADNr) con el dominio B truncado) es una proteína purificada que contiene 1.445 aminoácidos con una masa molecular aproximada de 166 kDA. Se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino (CHO) y se prepara sin añadir ninguna proteína humana ni derivada de animal durante el proceso de cultivo de las células, la purificación o la formulación final.

La actividad específica de turoctocog alfa es aproximadamente de 8.300 UI/mg de proteína.

Se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30°C) durante un periodo inferior a 9 meses, sin reconstituir.

Farmacología

Turoctocog alfa tiene la misma estructura que el factor VIII cuando se activa, y modificaciones postranscripcionales similares a las de la molécula derivada del plasma. Cuando se administra mediante perfusión en un paciente con hemofilia, el factor VIII se enlaza con el factor de von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El complejo factor VIII/ factor von Willebrand consiste en dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con funciones fisiológicas distintas. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, y acelera la conversión del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo.

La terapia de sustitución, aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, lo cual permite corregir temporalmente la deficiencia del factor y la tendencia al sangrado.

Desarrollo clínico

A lo largo del desarrollo clínico se realizaron varios estudios de farmacocinética (FC), en total 5 estudios con 61 pacientes. Es sabido que el comportamiento FC del FVIII y la medida de su actividad en plasma es uno de los indicadores más importantes de la eficacia del producto y una variable subrogada de su efectividad clínica además de ayudar a guiar la pauta posológica.

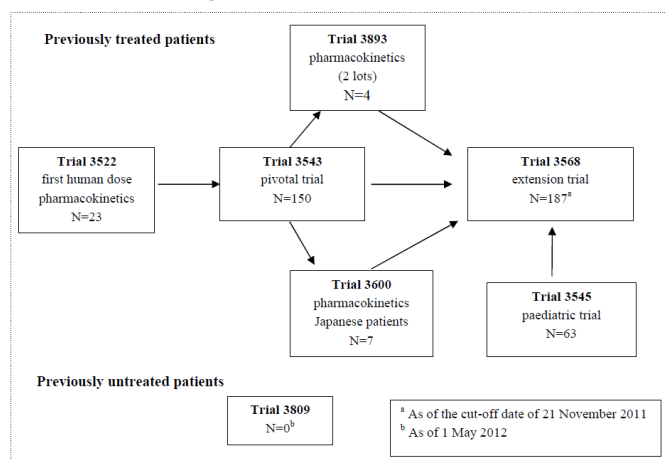
Los estudios de FC midieron la actividad FVIII:C tanto por el ensayo de coagulación de una etapa como por el ensayo cromogénico, la Ficha Técnica del producto informa de los resultados con ambos ensayos (10).

Los resultados de FC (11) mostraron un comportamiento equiparable a otros productos (incluido los no truncados en el dominio B). La recuperación en adultos fue de 0,029 (UI/ml)/ (UI/Kg) y la vida media de 11,22 horas.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 6 de julio de 2015

La valores FC en población pediátrica fueron diferentes con una vida media de 9,42 horas en los niños de entre 6 y 12 años y una vida media de 9,99 horas en los niños de 0 - <6 años. Este comportamiento FC más acelerado en los niños se observa de forma más habitual con el FVIII, cualquiera que sea su fuente, debido al mayor volumen de distribución de los pacientes más jóvenes.

Figura 1. Flujo de pacientes en el programa de desarrollo clínico de turoctocog alfa



Eficacia (11)

La eficacia de Turoctocog alfa para la prevención y el tratamiento de sangrado en pacientes tratados previamente con hemofilia A grave (actividad de FVIII $\leq 1\%$) está basada en tres estudios, el estudio pivotal NN7008-3543, el estudio pediátrico NN7008-3545 y el estudio de extensión N007-3568 (Tabla 1).

Estudio NN7008-3543 (pivotal)

Es un estudio de eficacia y seguridad multicéntrico, multinacional, abierto y no controlado en 150 pacientes de 12 o más años con hemofilia A grave (nivel de FVIII $\leq 1\%$) previamente tratados.

El ensayo se realizó en tres partes:

Parte A, incluyó 22 pacientes que habían completado el ensayo farmacocinético (NN7008-3522).

Parte B incluyó a pacientes reclutados directamente para este estudio, en total 128.

Parte C incluyó 9 pacientes de la parte A o parte B que se sometieron a procedimientos quirúrgicos.

La variable primaria del estudio fue la tasa de incidencia de desarrollo de inhibidores de FVIII ($\geq 0,6$ unidades Bethesda (BU), no detectándose en ningún paciente al final del estudio.

Las variables secundarias de la parte A y la parte B fueron el consumo total por paciente al mes y al año y la tasa anualizada de hemorragias (regresión de Poisson). En cuanto al tratamiento de los episodios hemorrágicos las variables fueron la respuesta hemostática (ninguno, moderado, bueno o excelente), el número de infusiones por episodios hemorrágicos, el tiempo para controlar la hemorragia después de la primera dosis y el consumo real (UI/ kg/ hemorragia) de turoctocog alfa.

Como variables secundarias de la parte C se evaluó el efecto y respuesta hemostática, englobando variables como la comparación entre la pérdida de sangre real y la prevista, el nivel de hemoglobina antes, durante y después de la cirugía y número de transfusiones. Se evaluó también el consumo real (UI/ kg) entre el día 1 y el día 7, y entre el día 8 y el tiempo para volver al tratamiento preventivo.

La tasa anualizada de hemorragias en adolescentes fue de 5,55 (IC95% 3,35 a 9,19) y de 6,68 (IC95% 5,35 a 8,34) en adultos.

De los 499 episodios hemorrágicos el 66,5% fueron espontáneos, el 24,8% por un trauma y el 8,6% por otro origen o desconocido. La tasa de éxito se valoró como excelente o bueno en el 80,8% (422) de los episodios hemorrágicos.

El 71,5% de los episodios hemorrágicos se detuvo con una única infusión y el 17,8% se detuvo con 2 infusiones de turoctocog alfa. La dosis media (min-max) por inyección para el tratamiento de una hemorragia fue 30,4 UI/ kg/ dosis (9,8 a 61,1 UI/kg). El consumo medio utilizado para el tratamiento de hemorragias (desde el principio hasta detener la hemorragia) fue de 45,6 UI/ kg/ por hemorragia.

La dosis media para la prevención de hemorragias fue 24,4 UI/ kg (12,8 hasta 97,4 UI/ kg). El consumo medio para la prevención fue de 309 UI/ kg/ mes y de 3.812 UI/ kg/año.

Se realizaron un total de 9 cirugías en 9 pacientes durante el estudio, 8 de ellas eran cirugías mayores y 1 era una cirugía menor y no se informaron fracasos del tratamiento. La respuesta hemostática fue calificada como excelente en el 78% de las cirugías.

Durante todo el período de la cirugía, el consumo medio fue de 831 UI/ kg por cirugía (331 hasta 1.468 UI/ kg). Desde el día 1 hasta el día 7 de la cirugía, el consumo medio fue de 432 UI/ kg por cirugía y a partir del día 8 y hasta que los pacientes volvieron al régimen preventivo, el consumo medio fue de 399 UI/ kg por cirugía.

Se utilizaron varios cuestionarios para evaluar la calidad de vida en función de los grupos de edad y la satisfacción con el tratamiento: versiones específicas por edad de HAEMO-QOL HEMO-SAT y EQ-5D (European Quality of Life - 5 Dimensions). No se observó ningún cambio notable desde el inicio al final de los estudios en las escalas analizadas, sin embargo debido al bajo tamaño muestral no es posible sacar conclusiones.

Estudio NN7008-3545 (pediátrico)

Es un estudio de eficacia y seguridad multicéntrico, abierto y no controlado en 63 pacientes menores de 12 años con hemofilia A previamente tratados y una actividad de FVIII $\leq 1\%$.

De los 60 pacientes que completaron el estudio, 29 tenían (0 - <6 años) y 31 tenían (6 - <12 años).

El tratamiento profiláctico continuó hasta que cada paciente estuvo expuesto al menos 50 días con turoctocog alfa.

Si el paciente/ padres/ tutores deseaban continuar el tratamiento con turoctocog alfa la visita final sería la primera visita del ensayo de extensión NN7008-3568.

Como variables primarias se estudiaron: el consumo mensual y anual por paciente tanto en profilaxis como en tratamiento a demanda y la tasa de sangrado. Como variables secundarias se estudiaron: el efecto hemostático (ninguno, moderado, bueno o excelente), el número de infusiones por hemorragia y el consumo (UI/ kg / hemorragia) para el tratamiento de las hemorragias.

La tasa anualizada fue de 5,33 hemorragias por paciente (IC95% 3,90 a 7,28) Para los niños de 0- <6 años fue de 4,73 hemorragias al año (IC95% 3,06 hasta 7,30), mientras que para los niños de 6 - <12 años fue de 5,86 (IC 95% 3,76 a 9,13).

De los 126 episodios hemorrágicos en 116 (92,1%) el tratamiento con turoctocog alfa se valoró como excelente o bueno. De estos episodios hemorrágicos, 102 (81%) se controlaron con 1 infusión y 18 (14,3%) con 2 infusiones.

La dosis media en profilaxis fue 36,8 UI/ kg (3,2 hasta 73,9 UI/ kg). El consumo medio mensual para la profilaxis fue 462 UI/ kg y el consumo medio anual fue de 5.641 UI/ kg. La dosis media para el tratamiento de una hemorragia fue de 40,4 UI/ kg/ dosis (25,5 hasta 193,8 UI/ kg/ dosis). El consumo medio para el tratamiento de hemorragias fue 54,2 UI/ kg.

Dos cirugías menores en 2 pacientes se realizaron durante el estudio. La hemostasia fue calificada como excelente en ambas cirugías.

Estudio de extensión N007-3568 (extensión)

Estudio de extensión abierto, multicéntrico y no controlado a largo plazo con una duración superior al año, la información obtenida en un análisis intermedio (21-11-2011) formó parte de la base de datos global en la fase preautorización. Se incluyeron los pacientes que finalizaron el ensayo pivotal (NN7008-3543), el ensayo pediátrico (NN7008-3545), el ensayo japonés (NN7008-3600) y el estudio farmacocinético (NN7008-3893).

Además se realizó un sub-ensayo para proporcionar información sobre la eficacia y seguridad de turoctocog alfa administrado como bolo o infusión continua durante la cirugía. En el análisis intermedio no se disponía de suficientes datos.

El objetivo principal fue evaluar la seguridad y el objetivo secundario fue la eficacia de turoctocog alfa para la prevención y el tratamiento de las hemorragias.

Se registraron un total de 366 hemorragias en 86 de los 187 pacientes participantes. La mayoría de las hemorragias (66%) fueron espontáneas y el 34% fueron causadas por un trauma. Excepto en los niños de 6-12 años en el que el 87% fueron a consecuencia de un traumatismo. Las hemorragias fueron clasificadas como leves/moderadas en el 86% de los casos y como graves en el 14% de los casos. La localización más frecuente de la hemorragia se encontraba en una articulación. La tasa anual de hemorragias durante el tratamiento preventivo fue 3,54 (IC 95%: 2,90- 4,33) que van desde 2,61 hemorragias en los adolescentes a 3,71 hemorragias en los adultos. La tasa anual de hemorragias por traumatismos fue inferior a la de hemorragias espontáneas (1,21 vs. 2,33 hemorragias/ paciente).

La dosis media utilizada para la profilaxis fue de 30,4 UI/ kg(4,3 hasta 86,0 UI / kg).

El consumo medio anual fue de 4.898 UI/ kg/ paciente (2.041-9.945 UI/ kg/ paciente).

El consumo medio desde el principio hasta el cese de la hemorragia fue 53,2 UI/ kg/ sangrado (19,9 -735,3 UI/ kg/ hemorragia).

La respuesta hemostática fue calificada como excelente en el 46%, buena en el 41%, moderada en el 12% y ninguna para el 1% de las hemorragias.

De las 366 hemorragias, el 78,7% fueron detenidas con 1 infusión, el 12,0% con 2 infusiones y el 4,1% fueron detenidas con 3 infusiones de turoctocog alfa.

Tabla 1: Consumo de turoctocog alfa y tasas de éxito globales (Estudios NN7008-3543, NN7008-3545 y N007-3568)

	Niños pequeños (0 - <6 años)	Niños mayores (6 - <12 años)	Adolescentes (12 - <18 años)	Adultos (≥18 años)	Total
Número de pacientes	31	32	24	126	213
Dosis empleada como prevención por paciente (UI/kg PC)					
Valor medio (DE)	40,1 (8,5)	36,6 (9,0)	27,0 (7,6)	26,9 (6,9)	30,3 (9,2)
Mín; Máx	26,5 ; 57,3	24,9 ; 57,9	20,5 ; 46,9	20,0 ; 50,8	20,0 ; 57,9
Dosis utilizada para el tratamiento del sangrado (UI/kg BW)					
Valor medio (DE)	44,4 (17,9)	40,0 (10,4)	28,2 (10,2)	33,8 (11,9)	34,5 (12,6)
Mín; Máx	25,9 ; 193,8	25,5 ; 65,5	12,4 ; 76,8	9,3 ; 104,0	9,3 ; 193,8
Número de infusiones para el tratamiento del sangrado					
Valor medio (DE)	1,2 (0,6)	1,5 (1,1)	1,7 (1,3)	1,5 (2,4)	1,5 (2,1)
Mín; Máx	1 ; 6	1 ; 8	1 ; 9	1 ; 49	1 ; 49
Tasa de éxito* %	92,90 %	88,90 %	79,70 %	85,60 %	85,90 %

PC: Peso corporal, DE: Desviación estándar

*El éxito se define como "Excelente" o "Bueno".

Seguridad (11)

El perfil de seguridad de turoctocog alfa está basado fundamentalmente en tres estudios, el estudio pivotal NN7008-3543, el estudio pediátrico NN7008-3545 y el estudio de extensión N007-3568.

Se registraron un total de 503 acontecimientos adversos en 154 pacientes durante la prevención y el tratamiento de las hemorragias. El promedio de acontecimientos adversos fue de 2,45 acontecimientos adversos por paciente/ año de exposición.

Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis y los relacionados con la administración, extravasación en el lugar de inyección, y cefalea. No hay diferencias importantes en el perfil de seguridad de turoctocog alfa entre niños y adultos, exceptuando los esperables de la edad. Los acontecimientos notificados con mayor frecuencia en niños de 0 - <6 años en comparación con los otros grupos de edad fueron infección del tracto respiratorio superior, fiebre, vómitos, tos y dolor de oído.

Se registraron un total de 26 reacciones adversas en 17 de 214 pacientes expuestos, probablemente relacionadas con turoctocog alfa, las reacciones en la zona de inyección (1,4%), pirexia (0,9%), dosis administrada incorrecta (1,9%) y elevación de enzimas hepáticas (1,9%) fueron las más frecuentes.

Se registraron 18 (3,59%) acontecimientos adversos de incremento de las enzimas hepáticas en 10 pacientes, de los cuales el 80% eran pacientes positivos para la hepatitis C.

Se observaron 21 acontecimientos adversos serios en 17 pacientes de los cuales cuatro estaban probablemente relacionados con turoctocog alfa hipertensión, taquicardia sinusal, insomnio e incremento de las enzimas hepáticas.

Dos pacientes (0,9%) se retiraron debido a acontecimientos adversos, un paciente por fatiga que duraba alrededor de 24 horas después de cada infusión y otro paciente por un trastorno psicótico crónico que se evaluó como poco probable relacionado con turoctocog alfa.

Respecto a la inmunogenicidad, además de anticuerpos neutralizantes, se estudió el desarrollo de anticuerpos frente las células (anti-CHO) y la presencia de IgG antimurina. Un total de 19 pacientes presentaron anticuerpos anti-CHO, hubo 2 casos de anticuerpos positivos a anti-CHO (negativos a nivel basal y positivos durante el estudio).

Respecto a las reacciones de hipersensibilidad, solamente se detectó un caso de exantema relacionado con turoctocog alfa.

DISCUSIÓN

Turoctocog alfa es un nuevo Factor VIII recombinante para prevenir y tratar hemorragias en niños y adultos con hemofilia A grave, así como para el mantenimiento de la hemostasia en pacientes con hemofilia A durante la cirugía.

Los estudios FC realizados de turoctocog alfa frente a otros productos con FVIII mostraron resultados comparables (11, 12).

Si bien no hay estudios de eficacia de turoctocog alfa frente a otros concentrados de Factor VIII, este principio activo tiene unas particularidades en la composición de su molécula que le hacen diferente a los productos ya comercializados. Por un lado tiene truncado el dominio B (como ReFacto AF® pero con distinta secuencia) y además está completamente sulfatado en el punto de sulfatación de tirosina Tyr1680, lo que le proporciona una fuerte unión al factor de von Willebrand. Sin embargo estas características de la proteína no se han traducido en ninguna ventaja ni tampoco en ninguna desventaja con respecto a la eficacia y la seguridad del producto.

Los pacientes que reciben tratamiento a demanda varían de unos países a otros, entre el 50% y el 70% según la publicación consultada (11, 13). Este tipo de pacientes no ha sido reclutado en los ensayos clínicos. En contraste con los pacientes en profilaxis, que experimentan menos episodios hemorrágicos, los pacientes que reciben tratamiento a demanda pueden permanecer con niveles muy bajos de factor VIII endógeno durante mucho tiempo y con distintas necesidades de consumo en el caso de una hemorragia. Además, la frecuencia y el patrón de hemorragias durante el tratamiento a demanda será diferente en comparación a las hemorragias durante el tratamiento profiláctico (11). Esta falta de información en el dossier está solventada con la demostración de la eficacia y seguridad en cirugía mayor, asumiendo que el perfil FC es el que guía la pauta de tratamiento.

No hubo pacientes no tratados previamente incluidos en los estudios. Todos los pacientes incluidos habían recibido tratamiento previamente con otros preparados de factor VIII. Los pacientes no tratados previamente son un grupo de población candidato a iniciar nuevos tratamientos, por eso la falta de información en este dossier es una importante limitación del uso de turoctocog alfa. La Compañía actualmente está llevando a cabo un estudio en pacientes pediátricos no tratados previamente (14).

Tampoco hubo datos de pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal o hepática, pacientes con hemofilia moderada y pacientes con infección por VIH con $CD4 < 200$ células/ μL o infección por VHC con carga viral > 200 partículas/ μL .

Turoctocog alfa se presenta en viales con polvo liofilizado acompañados de una jeringa precargada de disolvente, al igual que Kogenate®, lo que puede suponer una ventaja frente a otros FVIII que se presentan en un vial el polvo liofilizado y en otro el disolvente. Existe otra presentación, la de Refacto AF®, en forma de jeringa precargada de doble cámara (el polvo liofilizado más el disolvente), que puede ser más cómodo para algunos pacientes. Turoctocog alfa dispone de los siguientes formatos 250, 500, 1000, 1500, 2000 y 3000 UI.

No se han identificado riesgos significativos en cuanto a la seguridad y tolerabilidad en comparación con los demás productos de factor VIII. No se puede usar en pacientes alérgicos a proteínas de hámster, como sucede con el resto de productos recombinantes con este origen.

No hubo efectos adversos nuevos o inesperados en los pacientes tratados con turoctocog alfa. Las reacciones adversas más frecuentes fueron aumento de las enzimas hepáticas y reacciones en el lugar de la inyección. Durante los estudios no se registraron eventos tromboembólicos y fueron muy raras las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico.

Los Factores VIII recombinantes disponibles actualmente en el mercado, presentan una tasa de desarrollo de inhibidores frente al Factor VIII de un 0,2-0,4% en pacientes tratados previamente (15, 16, 17, 18). En los pacientes tratados con turoctocog alfa no se detectaron inhibidores frente al factor VIII, aunque el número de pacientes incluidos es relativamente pequeño para determinar el riesgo de desarrollo de inhibidores y/o inmunogenicidad o si ese riesgo es similar o incluso menor en comparación con otros productos con FVIII. Hay un ensayo de extensión en curso que proporcionará más datos sobre los eventos adversos graves, inhibidores y reacciones de hipersensibilidad.

Turoctocog alfa ha demostrado ser eficaz en la prevención de sangrados, en el tratamiento de los mismos y en el control del riesgo de sangrados en cirugía (19), con un consumo similar y una pauta posológica equiparable a cualquier producto comercializado.

Respecto a la seguridad, aunque los datos sustentan un perfil conocido de reacciones adversas y de alteraciones de laboratorio, es difícil asumir si es más ventajoso que otros productos existentes de

los cuales hay mucha más experiencia acumulada. La base de datos de turoctocog alfa es suficiente para obtener la autorización, sin embargo la falta de experiencia a largo plazo es una incertidumbre pendiente en los estudios postautorización. A día de hoy la inmunogenicidad sigue siendo un riesgo importante y de la misma magnitud que la de los productos autorizados.

CONCLUSIÓN

Turoctocog alfa ha demostrado una eficacia y seguridad comparable a otros FVIII (tanto plasmáticos como recombinantes) existentes.

Por tanto, se considera una alternativa terapéutica más en pacientes tratados previamente para el tratamiento y la prevención de episodios hemorrágicos.

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de turoctocog alfa en pacientes no tratados previamente, en este caso el uso de Novoeight® debe valorarse caso por caso considerando las alternativas existentes en el mercado.

A día de hoy no hay datos de turoctocog alfa en inmunotolerancia.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre turoctocog alfa y las alternativas se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Batlle J, Balda I, Parra R, Cortina VR Haemophilia in Spain. *Haemophilia* 2009; 15:665-75.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1): e1-47.
3. <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1514.pdf> (acceso 17 de febrero de 2015).
4. Gouw SC. Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013; 368:231-9.
5. Hay CR, Dimichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335-1344.
6. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007; 109(2):546-551.
7. <http://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=781> (acceso 20 de febrero de 2015).
8. Djulbegovic B, Marasa M, Pesto A, Kushner GM, Hadley T, Joseph G, Goldsmith G. Safety and efficacy of purified factor IX concentrate and antifibrinolytic agents for dental extractions in hemophilia B. *Am J Hematol*. 1996;51(2):168.
9. Stajčić Z. The combined local/systemic use of antifibrinolytics in hemophiliacs undergoing dental extractions. *Int J Oral Surg*. 1985;14(4):339.
10. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002719/WC500157553.pdf. (acceso 18 de marzo de 2015).
11. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002719/WC500157555.pdf. (acceso 18 de marzo de 2015).

12. V. Jiménez-Yuste; S. Lejniec; R. Klamroth; T. Suzuki; E. Santagostino; F.A. Karim; T. Saugstrup; J. Møss. The pharmacokinetics of a B-domain truncated recombinant factor VIII, turoctocog alfa (NovoEight®), in patients with hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13 (3): 370-379.
13. <http://www.hemofilia.com/fedhemo/noticias/hemofilia-y-otras-coagulopatias-c-2-570-personas-padecen-hemofilia-en-espana.html> (acceso 20 de febrero de 2015).
14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01493778?term=Turoctocog+alfa&rank=1> (acceso 17 de febrero de 2015).
15. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000232/WC500049008.pdf. (acceso 17 de febrero de 2015).
16. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000520/WC500022467.pdf. (acceso 17 de febrero de 2015).
17. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000276/WC500047822.pdf. (acceso 17 de febrero de 2015).
18. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000275/WC500044445.pdf. (acceso 17 de febrero de 2015).
19. E. Santagostino, S R Lentz, M Misgav, et al. Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight®) during surgery in patients with haemophilia A: results from the multinational guardian™ clinical trials. *Haemophilia* (2015), 21, 34–40.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Servicio Aragonés de Salud

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

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