

Damoctocog alfa pegol Turoctocog alfa pegol en hemofilia A

▼Jivi®
(Bayer)

▼Esperoct®
(Novo Nordisk)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

Damoctocog alfa pegol y turoctocog alfa pegol son dos nuevas glucoproteínas recombinantes pegiladas que sustituyen al factor VIII de la coagulación ausente o parcialmente deficiente en los pacientes con hemofilia A. Contribuyen a que la cascada de la coagulación continúe de forma normal, pues la unión del factor VIII con el factor de von Willebrand (vW) en la sangre da lugar a un complejo que es escindido al activarse dicha cascada, transformándose el factor VIII en su forma activada (VIIIa) y liberando el factor vW; a partir de ese proceso, el factor VIIIa actúa como cofactor del factor IXa, facilitando la activación del factor X a Xa, el cual, a su vez, convierte la protrombina en trombina y ésta el fibrinógeno en fibrina, responsable último de la constitución del coágulo sanguíneo. En base a ello, ambos medicamentos han sido autorizados para su administración por vía intravenosa con la indicación de tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes de 12 años o mayores con hemofilia A tratados previamente.

Damoctocog alfa pegol ha sido autorizado en base a los datos derivados de un ensayo pivotal de fase 2/3, no controlado y abierto, que incluyó un total de 134 varones de más de 12 años con hemofilia A grave previamente tratados con un concentrado de factor VIII. El fármaco ha demostrado una eficacia notable en la profilaxis de hemorragias con administraciones periódicas (tasa de 2,1 eventos/año; 38% de pacientes sin ningún episodio), y especialmente con la pauta de 2 inyecciones/semana o 1 inyección cada 5 días (vs. 1 inyección semanal). El tratamiento a demanda (tasa de 33 eventos/año) también permite controlar adecuadamente el 91-92% de los episodios hemorrágicos con solo 1-2 inyecciones. Los datos a largo plazo son similares y confirman esos resultados. Asimismo, permitió alcanzar una hemostasia "buena" o "excelente" en la profilaxis perioperatoria en todos los casos de cirugías evaluados. De forma similar, la eficacia de **turoctocog alfa pegol** (análogo pegilado del ya disponible turoctocog alfa) ha sido contrastada en un ensayo pivotal de fase 3, no controlado y abierto, que enroló a 186 varones he-

Fernández Moriano C. Damoctocog alfa pegol (Jivi®) y turoctocog alfa pegol (Esperoct®) en hemofilia A. Panorama Actual Med. 2020; 44(431): 210-221

mofílicos pre-tratados. En profilaxis periódica (1 administración cada 4 días), la tasa anualizada de hemorragias fue de 3,7 (40% de pacientes sin ningún episodio), reduciéndose a largo plazo hasta 1,77 eventos/año; esa pauta se reveló más eficaz que la de 1 administración semanal. Con el tratamiento a demanda (tasa de 32 eventos/año), el 94% de las hemorragias se controlan adecuadamente con 1-2 inyecciones del fármaco. Un ensayo de soporte de fase 3 también confirmó su eficacia en el control perioperatorio de la hemostasia: fue "excelente" o "bueno" en el 96% de las cirugías.

En relación a la seguridad clínica, ambos fármacos muestran un perfil toxicológico consistente con el de otros fármacos recombinantes del factor VIII disponibles; por lo general, son bien tolerados y los eventos adversos son leves y manejables clínicamente. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento afectan solo a un 10% de pacientes tratados con damoctocog alfa pegol (destacando, por su frecuencia, cefalea, tos y pirexia) y a un 5% en el caso de turoctocog alfa pegol (sobre todo, cefalea, prurito y artralgia). La incidencia de reacciones de hipersensibilidad y en el lugar de inyección es escasa y los nuevos fármacos no parecen comportar riesgo de eventos tromboembólicos ni de desarrollo de anticuerpos inhibidores.

Sin disponibilidad de opciones curativas, se trata de dos opciones de tratamiento intravenoso –a demanda o preventivo– de hemorragias por hemofilia A, que vienen a posicionarse como dos alternativas terapéuticas más a otras similares ya existentes, sin ninguna innovación en el plano mecanístico. La única ventaja respecto a otras formas recombinantes del factor VIII podría relacionarse con la prolongación de la semivida plasmática respecto al factor nativo (por la pegilación), pero la evidencia disponible no permite confirmar un beneficio clínico –en términos de adherencia– al espaciar en el tiempo las administraciones parenterales, ni qué porcentaje de pacientes podría beneficiarse de ello sin que aumente el riesgo hemorrágico.

Aspectos fisiopatológicos

Entre los trastornos hereditarios de la coagulación o coagulopatías congénitas, la **hemofilia** (palabra derivada del griego *hemo* –sangre, *philos* –amado o amigo, y el sufijo *ia* –cualidad), y más correctamente, las *hemofilias*, es el más conocido popularmente, pero no el más prevalente de entre ellos. A grandes rasgos, se puede definir como un trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia de la actividad del factor VIII (hemofilia A) o del factor IX (hemofilia B) de la coagulación, como resultado de mutaciones de los genes de dichos factores.

La hemofilia A (clásica o común) representa el tipo más prevalente de hemofilia, y se caracteriza por el **déficit del factor VIII de la coagulación**, que está implicado en la fase de amplificación de la cascada de la coagulación. En última instancia, la deficiencia de factor VIII en los pacientes hemofílicos provoca una alteración de la hemostasia, que es el mecanismo de defensa del organismo para prevenir la hemorragia cuando se produce una lesión endotelial vascular, en el que participan las plaquetas y la cascada de la coagulación. Ello determina un retraso en el proceso de coagulación, con mayor riesgo de hemorragias graves¹.

La **hemofilia A** afecta a entre 1 y 3 varones de cada 10.000 personas a nivel mundial y, por tanto, se puede considerar como una **enfermedad rara** (< 1 caso/2.000 habitantes en la Unión Europea), al igual que el resto de la coagulopatías hereditarias, la mayoría aún menos frecuentes. Según el último informe anual de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH)², con datos de 2017, en todo el mundo viven

casi 200.000 personas con diagnóstico confirmado de hemofilia, si bien estos datos proceden únicamente de 116 países, entre los que no se incluye España. Las estimaciones globales de la FMH apuntan a que el total de afectados puede llegar a alcanzar las 400.000 personas en todo el mundo, de las cuales solo 1 de cada 4 reciben el tratamiento y la atención sanitaria adecuada (Stonebraker et al., 2010). En global, el 80–85% de pacientes tiene hemofilia A y el otro 15–20% tiene hemofilia B; la hemofilia puede darse en todos los grupos raciales y sociales.

El último sondeo mundial de la FMH que incluye datos de España corresponde al año 2014. En ese año, había en nuestro país 3.050 pacientes diagnosticados de hemofilia (independientemente del tipo), lo que supone una tasa de prevalencia de 6 pacientes por cada 100.000 habitantes. En España se diagnostican cada año entre 20 y 25 nuevos casos, si bien la tasa de prevalencia se estima estable en torno a 3.000 casos durante los últimos años. El ratio de hemofilia A:hemofilia B es de 6,5:1.

Puesto que la hemofilia es un trastorno de **herencia autosómica recesiva** ligada al cromosoma X –en cuyo brazo largo se encuentran los genes que codifican para los factores VIII y IX (situados en el par 23)–, como norma habitual la transmiten las mujeres (portadoras) y la padecen los hombres, por la dotación de dos cromosomas X de la mujer y de un único cromosoma X en el hombre (XY). Por ello, el 100% de las hijas de hombres hemofílicos son portadoras y el 50% de los hijos de mujeres portadoras manifiestan la forma clínica de la hemofilia. Aunque la probabilidad es más remota, las

mujeres también pueden padecer la hemofilia hereditaria, normalmente con una clínica más leve. Se estima que alrededor del 70% de pacientes hemofílicos tienen un historial familiar positivo para la enfermedad y por cada varón afectado de hemofilia hay una media de 4 portadoras en la familia.

Como se ha sugerido, la **causa** primaria de la hemofilia A hereditaria reside en **mutaciones del gen que codifica para el factor VIII** (F8). Así, puede aparecer como consecuencia de muy diversas mutaciones en el gen F8³ (se han descrito más de 2.000 tipos), de las que aproximadamente un tercio son de *novo*, es decir, en pacientes sin historial familiar. Entre ellas, destacan las *inversiones* (cambio estructural por el cual un segmento cromosómico cambia de sentido dentro del propio cromosoma), las *supresiones grandes* –que se asocian con formas clínicas graves de hemofilia y un mayor riesgo de anticuerpos inhibidores–, *inserciones, duplicaciones y los reordenamientos cromosómicos*. Las mutaciones puntuales, delecciones o inserciones pequeñas y mutaciones sin sentido están vinculados a formas clínicas de menor severidad. La inversión en la secuencia de ADN que se encuentra en el intrón 22 del gen F8 es la anomalía molecular más frecuente en pacientes con hemofilia A grave, responsable de la enfermedad en el 45–50% de los casos; en el 3–5% de pacientes se halla una inversión en el intrón 1. El otro 50% de hemofílicos con afección grave y la práctica totalidad de hemofílicos con diátesis hemorrágica moderada o leve presentan mutaciones puntuales, como, por ejemplo, los polimorfismos bialélicos HindIII/BclI.

1 Para mayor información sobre el proceso fisiológico de la coagulación y las hemofilias en global, se recomienda consultar la revisión monográfica previamente publicada en PAM (Fernández-Moriano, 2019).

2 Accesible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1717.pdf>

3 El gen humano del factor VIII (F8) se ubica en la banda más distal (Xq28) del brazo largo del cromosoma X, y es muy largo y complejo: está formado por una secuencia de 186.000 pares de bases (186 kb) –que dan lugar a un RNAm de prácticamente 9 Kb, incluyendo 7.053 nucleótidos codificantes– dividida en 26 exones y 25 intrones. El factor VIII se expresa principalmente en el hígado, en las células endoteliales sinusoidales. La proteína precursora de dicho factor contiene dominios de homología interna y su estructura desde el extremo amino (-NH₂) al carboxilo (-COOH) sigue una secuencia A1-A2-B-A3-C1-C2, en la que el dominio B es escindido para formar el factor VIII, que es activado por la trombina.

La **manifestación clínica** más característica de todas las formas de hemofilia es la **hemorragia**, que se expresa con intensidad variable (mayor gravedad en los casos homocigóticos), en múltiples niveles y localizaciones orgánicas: muscular, sistema nervioso central, partes blandas y, muy especialmente, en las articulaciones. La gravedad de las manifestaciones suele relacionarse con la cantidad de factor existente:

- **Forma grave.** Cuando la actividad funcional del factor de la coagulación es indetectable, es decir, inferior al 1% (<1 UI/dl). Habitualmente se trata de pacientes con sangrado espontáneo antes de los 6 meses de edad o hemorragia intracranal en el parto. Afecta a 1 de cada 3 pacientes.
- **Forma moderada.** Los niveles de factor se encuentran entre el 1 y el 5% de lo normal (1-5 UI/dl). El sangrado aparece generalmente antes de los 2 años de edad, tras producirse traumas mínimos o pequeñas maniobras exploratorias invasivas.
- **Forma leve.** Los niveles de factor VIII son superiores al 5% e inferiores al 50%. El sangrado es raro y puede aparecer ante traumatismos importantes o tras intervenciones quirúrgicas.

La **hemartrosis o hemorragia articular** es la forma de sangrado más frecuente (65-90%), hasta el punto de que constituye el sello distintivo de las hemofilias. En pacientes con hemofilia A grave, más del 90% de todos los episodios hemorrágicos se producen en las articulaciones, y el 80% de éstos representan hemartrosis de los tobillos, rodillas y codos; es menos habitual en la articulación del hombro. En cualquier caso, la hemartrosis frecuente produce dolor, tumefacción e impotencia funcional (artropatía hemofílica) a largo plazo.

En orden de frecuencia, le siguen los **hematomas musculares**, que suponen, en algunos pacientes, hasta el 20% de las complicaciones hemorrágicas. Pueden complicarse con síndromes

compartmentales (especialmente las hemorragias localizadas en antebrazos o gemelos) e incluso shock hemorrágico; a la larga producen atrofia muscular. No obstante, la **hemorragia intracranal** es la complicación más grave y puede causar la muerte si no hay un tratamiento rápido, aunque apenas constituye entre el 2 y 13% de las complicaciones hemorrágicas. Los hemofílicos también pueden presentar complicaciones hemorrágicas en otras localizaciones, destacando la **hematuria** y la **hemorragia gastrointestinal** y **orofaringea**. La incidencia de sangrado en los pacientes con hemofilia durante el período neonatal oscila entre un 20% y un 44%, mientras que la hemorragia intracranal aparece en un 3,5-4% de los neonatos con hemofilia, aunque la cifra podría ser mayor si se incluyen las asintomáticas.

La **sospecha clínica** de posible hemofilia suele darse en pacientes con antecedentes familiares, aparición de hematomas durante la infancia, hemorragias espontáneas sin razón aparente (en especial, en las articulaciones, músculos y tejidos blandos) o hemorragia excesiva posterior a un traumatismo o una cirugía. El **diagnóstico confirmatorio** implica un screening bioquímico (pruebas de coagulación sanguínea: el tiempo de tromboplastina parcial activada está prolongado y se corrige administrando plasma normal) y técnicas de biología molecular (ensayos de una etapa, cromogénicos de dos etapas o tromboelastografía) que permitan cuantificar el nivel sanguíneo del factor de coagulación. Las técnicas de secuenciación genética también son fundamentales para identificar la mutación causante y permitir estimar el riesgo de desarrollo de anticuerpos inhibidores.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

La favorable evolución histórica de la terapéutica de la hemofilia A ha conducido a un estándar actual que consiste en la restauración o reposición del factor VIII deficiente mediante la administración parenteral de

concentrados exógenos del mismo, bien de origen extractivo (factor natural obtenido de plasma humano) o bien con **análogos recombinantes** del factor natural, sintetizados por ingeniería genética y carentes por completo del riesgo de contaminación por virus humanos que sí presentan los primeros. En todo caso, una proporción importante de hemofílicos moderados y leves se pueden tratar con el uso exclusivo de **desmopresina** por vía intravenosa o intranasal (análogo sintético de la vasopresina capaz de liberar del endotelio vascular al torrente circulatorio tanto factor de von Willebrand como factor VIII, con aumentos de 3-5 veces su valor basal y una duración de acción de 6-10 horas) y de antifibrinolíticos como el **ácido tranexámico** (potente inhibidor de la activación de la fibrolisina, indicado en el tratamiento y profilaxis de hemorragias mucocutáneas, por ejemplo, en pacientes hemofílicos sometidos a cirugía dental).

En **ausencia de tratamientos curativos**, los **objetivos** principales de la terapia de reposición del factor son **prevenir la hemorragia y, en su caso, tratarla** (así como sus complicaciones y secuelas), **restaurar y mantener la función articular e integrar a los pacientes en la vida social normal**. En las formas graves de hemofilia A, lo más común es la administración por vía intravenosa de un concentrado -purificado o recombinante- de factor VIII. El mecanismo de acción de todos ellos es sencillo de comprender, pues vienen a sustituir al factor de la coagulación que se encuentra deficitario, ejerciendo las mismas acciones biológicas que éstos desarrollan en la cascada de la coagulación. Por ello y por su mayor disponibilidad, generalmente con una vida media más prolongada (alcanzado a través de técnicas como la pegilación), los factores de coagulación recombinantes son, quizás, los más empleados y preferidos en la práctica clínica actual (hasta ahora había once disponibles, **Tabla 1**).

En el caso de los productos de factor VIII recombinantes, algunos presentan

Tabla 1. Medicamentos indicados en hemofilia A disponibles en España

Fármaco	Semivida plasmática	Medicamento®	Laboratorio	Origen	Año autorización
Factor VIII purificado	-	Beriate Haemocin Octanate	CSL Behring Biotest Medical Octapharma	Extractivo	2000 2008 2015
Factor VIII purificado (con factor de von Willebrand)	-	Fahndi Haemate P Wilate	Instituto Grifols CSL Behring Octapharma	Extractivo	1994 1986 2012
Efmoroctocog alfa	20,9 h	Elocta	Swedish Orphan	Recombinante	2016
Lonoctocog alfa	14,2 h	Afstyla	CSL Behring	Recombinante	2017
Moroctocog alfa	14,8 h	Refacto AF	Pfizer	Recombinante	2011
Octocog alfa	12,9 h 15 h 14,8 h 15 h 14,8 h	Advate Helixate NEXGEN Iblis Kogenate Kovaltry	Shire Pharmaceuticals Bayer Bayer Bayer Bayer	Recombinante	2004 2000 2016 2005 2016
Simoctocog alfa	12,5 h	Nuwiq	Octapharma	Recombinante	2014
Ruriocetocog alfa pegol	14,7 h	Adynovi	Baxalta	Recombinante	2018
Turoctocog alfa	11,2 h	NovoEight	Novo Nordisk	Recombinante	2015

características moleculares particulares; por ejemplo, la molécula está delecionada en el dominio B en cuatro de ellos (turoctocog alfa, simoctocog alfa, efmorocetocog alfa y moroctocog alfa); en efmorocetocog alfa, la molécula está además modificada con la adición de una fracción Fc, lo que le confiere una semivida algo más prolongada que el resto. Los datos disponibles no muestran diferencias importantes en eficacia y seguridad (reacciones de hipersensibilidad, tromboembolismo, desarrollo de inhibidores) entre ellos, que pudieran llevar a seleccionar uno sobre otro. Todavía no existen datos en pacientes no tratados previamente, o éstos son escasos, para aquellos factores VIII recombinantes autorizados en los últimos 5 años (2014-2018).

Las **pautas de tratamiento** en terapia de reemplazo deben ser totalmente **individualizadas**, variando entre las aproximaciones terapéuticas: **a demanda**, para parar un episodio de sangrado manifiesto y en **profilaxis** previa a una cirugía, o como profilaxis general con administraciones regulares para prevenir hemorragias. En general, la cantidad de factor a infundir en el tratamiento a demanda depende de la gravedad de la hemorragia: para com-

batir hemorragias graves o de riesgo vital (por ejemplo, del sistema nervioso central, gastrointestinales, etc.) se debe alcanzar un 80-100% de factor circulante y, ante una hemartrosis, el tratamiento debe ser lo más precoz posible (antes de 4 h) con un objetivo del 30-50% de factor (habitualmente 20-40 U/kg de factor VIII); ante la duda, una hemorragia siempre se debe tratar.

Los datos clínicos demuestran que el tratamiento profiláctico prolongado (cuyo objetivo debería ser alcanzar una tasa anualizada de hemorragias cercana a cero), iniciado a temprana edad y adaptada a la evolución clínica del paciente (manteniendo un umbral de actividad de factor VIII >1%), protege contra el daño de las articulaciones y disminuye la frecuencia de las hemartrosis y otras hemorragias, manteniendo la tasa anualizada de hemorragias en torno a 1-4 episodios/año (Morfini et al., 2019); se reduce el número de sangrados graves y, además, se ha descrito un menor riesgo de desarrollo de anticuerpos inhibidores del factor VIII en comparación con el tratamiento a demanda. No obstante, los regímenes empleados tienen el inconveniente de suponer administraciones intravenosas

frecuentes (3/4 dosis de 25-40 UI/kg a la semana), pues la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de la mayoría de los concentrados de factor VIII oscila entre 12-20 h, lo cual afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes y al grado de adherencia al tratamiento.

Por último, conviene recordar que, por causas que aún se desconocen, algunos pacientes hemofílicos con o sin antecedentes familiares pueden desarrollar **autoanticuerpos** circulantes que actúan como **inhibidores** del factor VIII en el torrente sanguíneo, suponiendo la mayor complicación del tratamiento al inhibir e incluso anular por completo el efecto de los fármacos basados en dicho factor (independientemente de su origen extractivo o recombinante), con el riesgo de cuadros hemorrágicos graves y, en ocasiones, potencialmente fatales. La incidencia global de aparición de inhibidores en pacientes con hemofilia A grave se encuentra entre un 25% y un 30%, si bien se habla de cifras de prevalencia en torno al 12% dado el carácter transitorio de los anticuerpos en algunos casos.

Se ha descrito que los anticuerpos inhibidores aparecen tras las primeras

exposiciones al factor (al cabo de una media de 10-12 días de exposición, aunque la primera exposición resulta el factor de riesgo más importante) y que la prevalencia de inhibidores puede variar del 21% al 88% en pacientes de hemofilia A hereditaria con defectos genéticos severos. En pacientes con hemofilia A en los que la dosificación de factor VIII es <2 UI/dl, existe correlación entre la edad de la primera exposición al factor y el desarrollo de inhibidores (~41% cuando el tratamiento se inició antes de los 6 meses, ~29% entre los 6-12 meses y ~12% si se trataron después del año). Los pacientes tratados durante al menos 5 días consecutivos en el primer episodio de sangrado o por cirugía, presentan un riesgo de aparición de inhibidor >3 veces más alto que los que reciben tratamiento solo 1 o 2 días. El riesgo de desarrollo de inhibidor es 3 veces mayor en pacientes con historia familiar (Cuéllar, 2013).

El **objetivo** del tratamiento de la hemofilia A con inhibidores, además del **control de la hemorragia aguda**, es la **erradicación a largo plazo de la producción de anticuerpos** frente al factor VIII. El tratamiento actual incluye como 1^a línea el uso de fármacos que aumenten la generación de trombina sin necesidad de que exista factor VIII,

también denominados **agentes baipás**, que se basan en la capacidad de los factores de coagulación activados como el factor Xa o el VIIa para poner en marcha el proceso de la coagulación en ausencia de factor VIII, e incluso en presencia de un inhibidor contra éste. Se dispone de 2 fármacos para el tratamiento o prevención de hemorragias en pacientes con hemofilia e inhibidores: el concentrado de **complejo protrombínico activado** (CCPa; Feiba[®]), también conocido como **complejo anticoagulante antiinhibidor**, y el más frecuentemente empleado **eptacog alfa activado** (rFVIIa, NovoSeven[®]), una forma recombinante del factor VII activado. De forma interesante, el pasado año 2019 se comercializó en España el **emicizumab** (Hemlibra[®]), un nuevo anticuerpo monoclonal biespecífico capaz de unir el factor IXa y el factor X de la coagulación, de manera que restaura la función deficiente del factor VIIa y promueve la continuación natural de la cascada de coagulación. En base a ese mecanismo, independiente de la presencia del factor VIII sanguíneo, emicizumab ha sido autorizado para la profilaxis de rutina –en todos los grupos de edad– de episodios hemorrágicos tanto en pacientes con hemofilia A con inhibidores anti-factor VIII como en pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores.

Por otra parte, a fin de reducir la producción de autoanticuerpos y lograr un incremento sostenido en la concentración de factor VIII, actualmente se recomienda como primera opción –tan pronto como se establezca el diagnóstico– la inmunosupresión con **corticosteroides** (prednisolona o prednisona, 1-2 mg/kg) en monoterapia o en combinación con ciclofosfamida oral (50-100 mg/día) durante un máximo de 6 semanas. El anticuerpo monoclonal rituximab, otros fármacos **citotóxicos** (azatioprina, 6-mercaptopurina y vincristina), ciclosporina A o micofenolato pueden ser utilizados en segunda línea. Por último, la **inducción de tolerancia inmunológica** ha sido el objetivo de algunos autores; se aborda mediante la combinación de infusiones diarias de altas dosis de concentrados de factor VIII con distintos regímenes inmunosupresores (corticoides, ciclofosfamida y vincristina), inmunglobulinas intravenosas e inmunoadsorción. Se recomienda para pacientes con títulos altos de anticuerpos y se han descrito altas tasas de reducción de inhibidores (70-80%), pero su alto coste ha limitado su uso a ensayos clínicos o en 2^a línea en casos refractarios (Charlebois et al., 2018).

Acción y mecanismo

Damoctocog alfa pegol y turoctocog alfa pegol son dos proteínas purificadas humanas, recombinantes y pegiladas, que sustituyen al factor VIII de coagulación ausente o parcialmente deficiente en los pacientes con hemofilia A, permitiendo que la cascada de coagulación continúe hasta la formación del coágulo de fibrina. En base a ello, ambos medicamentos han sido autorizados para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes de 12 años o mayores con hemofilia A (en el caso de damoctocog alfa pegol, exclusivamente aquellos pre-tratados).

En condiciones normales, el factor VIII constitutivo –o bien el perfundido a pacientes con hemofilia A– se une al factor von Willebrand (vW) en la sangre formando un complejo factor vW/factor VIII que es escindido al activarse la cascada de la coagulación, transformándose el factor VIII en factor VIII activado (VIIIa) –por acción de la trombina generada en pequeñas cantidades en la fase de inicio– y liberando el factor vW. A partir de ahí, el factor VIIIa ejerce como cofactor del factor IXa, que actúa como enzima para la activación del factor X a Xa; de

hecho, el factor VIII potencia en unas 200.000 veces la actividad del factor IXa, lo cual supone un incremento de la consecuente generación del factor Xa, que impulsa el proceso de coagulación. El factor Xa, a su vez, convierte la protrombina en trombina, y ésta posteriormente el fibrinógeno en fibrina, responsable último de la constitución del coágulo sanguíneo (**Figura 1**).

Los datos de farmacocinética clínica, procedentes de 3 estudios de fase 1 hasta fase 3 (N= 145), indican que **damoctocog alfa pegol** presenta un

aclaramiento reducido que da lugar a una **semivida plasmática** 1,4 veces más larga (media de **17,4 h**) y una AUC dosis-dependiente 1,4 veces más alta que las del factor VIII recombinante no pegilado (octocog alfa no pegilado, Kogenate®), sugerente de un efecto farmacológico más prolongado. De igual modo, la farmacocinética de **turoctocog alfa pegol** también ha sido evaluada en ensayos clínicos (N= 69), describiéndose una vida media plasmática 1,6 veces superior que los productos de factor VIII sin modificar en pacientes adolescentes de 12 a 18 años (media de **15,8 h**) y en pacientes adultos (**19,9 h**).

Grosso modo, los estudios de farmacodinamia *in vitro* e *in vivo* demostraron que los dominios moleculares de polietilenglicol (PEG) no ejercían ningún

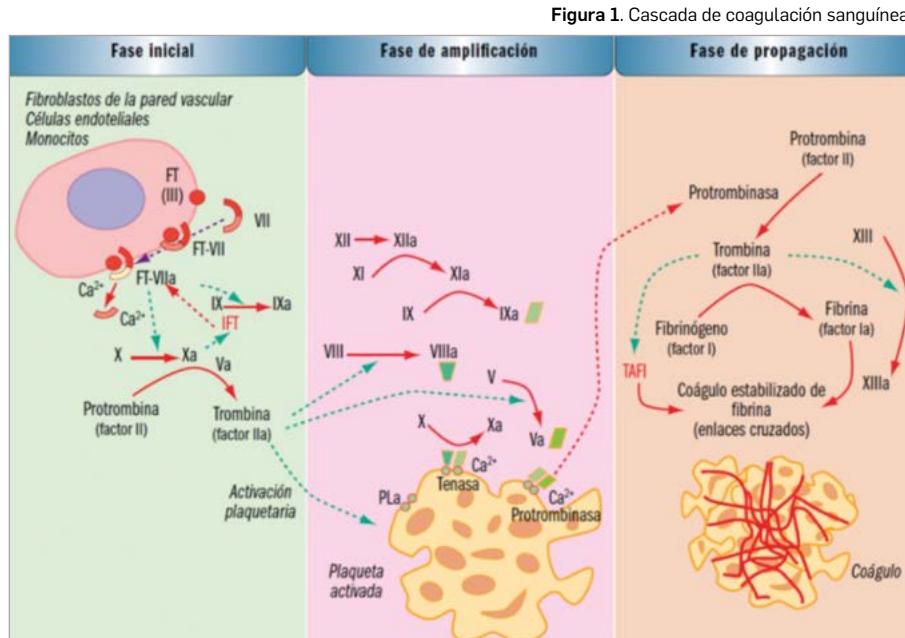


Figura 1. Cascada de coagulación sanguínea.

efecto inhibitorio en la eficacia de los nuevos fármacos, pero sin embargo sí contribuían a una acción hemostásica

más prolongada que los productos no pegilados.

Aspectos moleculares

Damoctocog alfa pegol es una forma recombinante del factor VIII de la coagulación humano carente del dominio B propio de dicho factor. Se produce –mediante técnicas de ingeniería genética (ADN recombinante)– en una línea celular de riñón de crías de hámster (BHK) y está conjugado con un resto ramificado de polietilenglicol de 60 kDa (concretamente, dos ramas de PEG de 30 kDa). Esa pegilación es sitio-específica, en un punto de mutación de cisteína (K1804C) en el dominio A3 de la molécula, y determina la prolongación de su semivida plasmática.

La molécula completa de damoctocog alfa pegol, cuyo peso molecular total es de 234 kDa aproximadamente, contiene las regiones A1, a1, A2, a2, un espacio (una péptido de 14 aminoácidos compuesto de los 3 primeros residuos aminoacídicos del extremo N-terminal y los 11 residuos del extremo C-terminal del dominio B del factor VIII natural), a3, A3, C1 y C2. Es secretada como un heterodímero de una cadena pesada de 90 kDa y una cadena ligera,

que persiste tras la pegilación. Cabe destacar que los dominios A1 y A3-C1-C2 tienen cada uno dos sitios de N-glicosilación ocupados y, además, hay 6 sitios de sulfatación de residuos de tirosina altamente sustituidos y un sitio en el dominio A2 con baja ocupación (EMA, 2018).

Por su parte, **turoctocog alfa pegol** es una molécula glicopeptídica basada en el ya comercializado turoctocog alfa (NovoEight®), que de hecho se produce a partir de este intermediario por glicopegilación. En resumen, representa otra forma recombinante del factor VIII de coagulación humano, conjugado en este caso con una molécula de 40 kDa de PEG, que se une al glicano unido al dominio B truncado –de solo 21 aminoácidos– de la proteína (concretamente, en el residuo de serina en posición 750). Cuando el turoctocog alfa pegol se activa por la trombina en el sitio de la lesión tisular, el dominio B que contiene el residuo de PEG y la región a3 se escinden, generando así el factor VIII recombinante activado

(rFVIIIa), similar en estructura al factor VIIIa nativo.

El turoctocog alfa pegol se produce en células de ovario de hámster chino (CHO) y, en global, la molécula comprende una cadena pesada de 87 kDa y una cadena ligera de 79 kDa (excluyendo las modificaciones postranslacionales y la molécula de PEG), que se mantienen unidas por interacciones no covalentes; en la molécula de factor VIII natural, ambas cadenas se encuentran unidas por el dominio B nativo (EMA, 2019).

Eficacia y seguridad clínicas

Damoctocog alfa pegol

La eficacia y la seguridad clínicas de **damoctocog alfa pegol por vía intravenosa** han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada mediante un ensayo pivotal de fase 2/3, multicéntrico y multinacional (59 centros en 19 países), parcialmente aleatorizado, no controlado y abierto (estudio **PROTECT VIII**), que constó de una parte principal de 36 semanas de duración con una fase de extensión de al menos 6 meses o 100 días de tratamiento (Parte A), y una segunda parte que perseguía estudiar su efecto sobre la hemostasia en cirugías mayores (Parte B).

En la **Parte A** se evaluó la farmacodinamia y farmacocinética del fármaco en una pauta de profilaxis periódica ($N= 114$) o un tratamiento a demanda ($N= 20$) en un total de 134 varones de ≥ 12 años con hemofilia A grave previamente tratados con un concentrado de factor VIII (incluidos 13 niños de entre 12 y 17 años); todos ellos recibieron al menos una dosis del nuevo fármaco. Durante el periodo principal del ensayo tras las primeras 10 semanas de adaptación, todos los pacientes fueron parcialmente aleatorizados a recibir bien tratamiento a demanda ($N= 20$) o bien profilaxis periódica con 3 pautas posológicas diferentes: 30-40 UI/kg 2 veces/semana ($N= 24$), 45-60 UI/kg cada 5 días ($N= 43$) y 60 UI/kg cada 7 días ($N= 43$); de estos últimos, 11 pacientes aumentaron la frecuencia posológica. La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa anualizada de sangrados (TAS) de la semana 10 a la 36 (periodo de seguimiento principal), en que la mediana de dosis para todas las pautas profilácticas fue de 46,9 UI/kg/inyección.

El análisis por intención de tratar reveló una reducción muy notable de la frecuencia global de hemorragias con la profilaxis periódica, con una

mediana de TAS de 2,09 eventos/año (Q_1-Q_3 de 0,0 a 6,05) frente a los 23,4 eventos/año (Q_1-Q_3 de 17,8 a 37,3) con el tratamiento a demanda; cabe destacar que la profilaxis se asoció con una práctica ausencia de hemorragias espontáneas (mediana de 0,0 eventos/año; Q_1-Q_3 de 0,0 a 4,2) y hasta 42 de los 110 pacientes en profilaxis (38,2%) no experimentaron ningún episodio hemorrágico. Por grupos posológicos, la tasa de hemorragias totales se situó en una mediana de 1,93 eventos/año para pacientes que recibían 2 administraciones por semana o 1 cada 5 días (Q_1-Q_3 de 0,0 a 5,2 y de 0,0 a 4,2, respectivamente) y en 3,85 eventos/año para el grupo de 1 inyección semanal (Q_1-Q_3 de 0,0 a 6,5). Respecto a las hemorragias espontáneas, la mediana de la TAS fue de 0,0 eventos/año para los grupos de 2 inyecciones por semana y 1 cada 5 días (Q_1-Q_3 de 0,0 a 4,6 y de 0,0 a 4,0, respectivamente) y de 1,93 eventos/año para el grupo de una inyección cada 7 días (Q_1-Q_3 de 0,0 a 6,3).

En la fase de extensión de la Parte A, un total de 107 sujetos recibieron tratamiento (24 pacientes 2 veces/semana, 37 cada 5 días, 29 cada 7 días y 17 pacientes cambiaron de pauta terapéutica), con una mediana de duración de 464 días y una mediana de las dosis para todas las pautas profilácticas de 47,7 UI/kg/inyección. En esta fase, la mediana de la TAS fue de 1,17 hemorragias totales/año (Q_1-Q_3 de 0,0 a 4,3) y de 0,6 hemorragias espontáneas/año (Q_1-Q_3 de 0,0 a 3,2) en los grupos de profilaxis combinados, mientras que la TAS fue de 33,0 hemorragias totales/año en el grupo de pacientes tratados a demanda.

En relación al tratamiento de los episodios de sangrado, en la fase principal se trattaron 702 eventos con la infusión del fármaco, el 90,6% de los cuales se controlaron con 1 o 2 inyecciones y el 81,1% con 1 única inyección. En la ex-

tensión, se trattaron otros 942 eventos hemorrágicos, controlándose el 92,3% de ellos con 1 o 2 inyecciones del fármaco y el 83% con 1 sola inyección. Los porcentajes fueron similares tanto en los grupos de profilaxis como de tratamiento a demanda y la mediana de dosis por inyección de fue de 31,7 UI/kg y 37,3 UI/kg en las fases principal y de extensión, respectivamente.

La **Parte B** del ensayo PROTECT VIII perseguía estudiar la eficacia de damoctocog alfa pegol, administrado a demanda en el periodo perioperatorio (pre-, durante y postoperatorio hasta 3 semanas), sobre la hemostasia en pacientes que habían participado en la Parte A –o que, aunque no hubieran participado, cumplían criterios de inclusión/exclusión– y tenían indicación de cirugía mayor. En particular, se evaluó en 20 cirugías mayores en 17 pacientes, con una mediana de la dosis total administrada de 219 UI/kg y determinando como variables de eficacia la pérdida de sangre, la necesidad de transfusión y el nivel de hemostasia mediante una escala de 4 puntos (excelente, buena, moderada o pobre). La eficacia hemostática perioperatoria se consideró buena o excelente en todas las cirugías mayores. Además, en todas las 34 cirugías menores que se desarrollaron en 19 pacientes, la hemostasia también se calificó como buena o excelente.

Por otro lado, la caracterización de la **seguridad clínica** de damoctocog alfa pegol deriva de los datos clínicos de un total de 221 pacientes que han sido tratados con al menos 1 dosis del fármaco en 3 ensayos pivotales de fases 1-3. Los 148 pacientes adolescentes y adultos (≥ 12 años) incluidos en los estudios fueron seguidos durante una mediana de 713 días, con una mediana de 131 días de exposición por sujeto. En global, se notificaron eventos adversos en un total de 148 pacientes ≥ 12 años (83,1%), la mayoría de los cuales fueron

leves y no relacionados con el fármaco; solo se consideraron potencialmente relacionados con el fármaco los eventos adversos en 15 pacientes (10,1%).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefaleas, tos y pirexia; también se describieron algunos casos de hipersensibilidad (angioedema, urticaria generalizada, eritema, hipotensión, mareos, náuseas, vómitos, etc.) y reacciones en el lugar de la inyección (ardor, quemazón y escozor). Cabe destacar que no se notificó ningún evento tromboembólico intravascular (aunque no se pueden excluir en casos excepcionales de sobredosis), ni ninguna muerte durante los ensayos clínicos. La evaluación de la inmunogenicidad se realizó en 159 pacientes, notificándose un único resultado de positividad de anticuerpos (bajo título de inhibidor) en un adulto tras cirugía, que no ha sido confirmado. También en otro paciente se describió el desarrollo de anticuerpos específicos frente a la fracción de PEG⁴ del fármaco (asociada a una reacción de hipersensibilidad clínica), que desaparecieron tras la interrupción del tratamiento.

Turoctocog alfa pegol

Con un desarrollo clínico similar al descrito para damoctocog alfa pegol, la eficacia y la seguridad de **turoctocog alfa pegol por vía intravenosa** también han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada mediante 1 ensayo pivotal de fase 3, multicéntrico y multinacional (93 centros en 24 países), con diseño parcialmente aleatorizado, no controlado y abierto (estudio **NN7088-3859**).

Dicho estudio constó de una fase principal no aleatorizada de duración mínima de 6 meses en que se incluyeron

initialmente pacientes varones adolescentes y adultos (N= 186) con hemofilia A grave (actividad del factor VIII <1%) previamente tratados –con una media de ≥150 días de exposición– y sin antecedentes de anticuerpos inhibidores. Éstos fueron asignados a dos brazos de tratamiento, uno a demanda (20-75 UI/kg) y otro de profilaxis periódica (50 IU/kg cada 4 días). La media de edad de los pacientes fue de 31,1 años (rango 12-66), la mayoría (74%) eran de raza blanca (caucásica), y la media del peso era de 75,5 kg (rango 39-122).

Para estimar la eficacia de turoctocog alfa pegol en prevención y tratamiento de hemorragias, la variable primaria en la fase principal del estudio fue la tasa anualizada de sangrados (TAS). Los resultados del análisis en el total de pacientes demuestran que los 175 tratados con pautas periódicas de 50 UI/kg cada 4 días (o cada 3-4 días) –esto es, 2 inyecciones por semana– presentaban una TAS media de 3,7 hemorragias totales/año ($IC_{95\%}$ 2,9-4,7), con 70 pacientes (40%) carentes de episodios hemorrágicos, mientras que para los 12 pacientes que fueron tratados a demanda para el control de hemorragias –la mayoría de ellas leves-moderadas en severidad– la TAS media ascendía hasta 31,9 eventos/año ($IC_{95\%}$ 2,9-4,7). El control de la hemostasia se reportó como excelente en el 44% de los pacientes en profilaxis y en el 60% de aquellos tratados a demanda, y como bueno en el 40% y 32% de los casos, respectivamente.

En el grupo de pacientes tratados a demanda (N=12) se trataron un total de 1.126 hemorragias (con una dosis media de 38,1 UI/kg por inyección), alcanzando una tasa de éxito en el control del sangrado del 87,7% con 1 sola administración del fármaco, y del 94,4% para todas las hemorragias tratadas con 1-2 inyecciones. Los resultados confir-

man la consistencia de la eficacia del fármaco en todos los grupos etarios, tanto en profilaxis⁵ como en el tratamiento de hemorragias, con una media de consumo anual del fármaco de 4.641 UI/kg en profilaxis periódica y de 1.457 UI/kg en tratamiento a demanda.

En la fase de extensión del estudio, de otros 6 meses de duración, 55 pacientes de ≥12 años que habían presentado una TAS baja (0-2 episodios de sangrado durante los últimos 6 meses) y que habían recibido al menos 50 inyecciones de turoctocog alfa pegol en la fase principal, fueron voluntariamente aleatorizados a una profilaxis periódica de una administración de 50 UI/kg cada 4 días (N= 17) o de 75 UI/kg cada 7 días (N= 38). Los pacientes con pauta posológica cada 4 días mostraban una media de la TAS de 1,77 eventos/año ($IC_{95\%}$ 0,6-5,3), bastante inferior al promedio de 3,57 eventos/año ($IC_{95\%}$ 2,1-6,0) del régimen de una administración semanal; por ese mayor riesgo de sangrado, 9 de los pacientes tratados una vez por semana cambiaron al grupo de profilaxis cada 4 días durante la fase aleatorizada. Una segunda fase de extensión del ensayo, aún en marcha, aportará más datos que permitan definir en mayor detalle la farmacodinamia clínica del fármaco.

Adicionalmente, un ensayo clínico confirmatorio de soporte (estudio **NN7088-3859**), de fase 3, multicéntrico y multinacional, abierto y de un único brazo, investigó la eficacia de turoctocog alfa pegol durante la cirugía mayor en pacientes con hemofilia A. Se llevó a cabo de forma paralela al estudio pivotal e incluyó 33 pacientes procedentes del mismo (luego continuarán con su tratamiento profiláctico o a demanda), que debían haber recibido al menos 5 dosis del fármaco. En ellos, se realizaron un total de 45 cirugías mayores, 42 de las cuales fueron elegidas para el análisis

⁴ En un estudio de fase 3, multinacional y multicéntrico, abierto y no controlado (N=73) que incluyó pacientes pediátricos de menos de 12 años, hasta 11 pacientes del grupo etario de <6 años abandonaron el ensayo debido a una respuesta inmunológica asociada al PEG. Este hecho, unido a la falta de conocimiento sobre los riesgos potenciales de la acumulación de PEG en tratamientos a largo plazo, contribuyeron a que damoctocog alfa pegol no se autorizara para el tratamiento de niños menores de 12 años. Los datos de eficacia también hacían prever un menor beneficio clínico en esa población: la mediana de la tasa anualizada de hemorragias fue de 2,87 eventos/año con datos combinados de varios regímenes profilácticos (2 administraciones por semana, 1 cada 5 días o 1 cada 7 días).

⁵ El EPAR de turoctocog alfa pegol indica que se podía concluir sobre una eficacia importante del fármaco si la tasa anualizada de sangrados era significativamente inferior a 8,5 eventos/año.

por no tratarse de cirugía de emergencia (la práctica totalidad eran cirugías ortopédicas). El día de la cirugía, todos los pacientes recibieron una dosis del fármaco que pretendía alcanzar un nivel del factor VIII del 80-100%, seguido de dosis en el periodo postoperatorio (días 1-6) que buscaban mantener los niveles por encima del 50%.

El fármaco demostró eficacia en el mantenimiento de la hemostasia durante la cirugía –variable primaria de eficacia–, con una tasa de éxito del 96%; en 40 de las cirugías, el control de la hemostasia se calificó como excelente o bueno. Solo 5 pacientes requirieron transfusiones sanguíneas durante o posteriormente a la cirugía, y solo se reportaron 7 episodios de sangrado en el periodo perioperatorio, 6 de los cuales se controlaron satisfactoriamente con el tratamiento.

Por último, el **perfil toxicológico** de turoctocog alfa pegol ha sido definido

en base a los datos de seguridad procedentes de 270 pacientes de ≥12 años con hemofilia A grave previamente tratados que han recibido el fármaco en hasta 5 estudios prospectivos de fase 1-3 de su desarrollo clínico; de ellos, 192 pacientes recibieron el fármaco durante más de 3 años, 139 durante más de 4 años y 18 durante más de 5 años. En general, se notificaron eventos adversos en un total de 239 pacientes (88,5%), la mayoría de los cuales fueron leves y no relacionados con el fármaco; solo se consideraron posiblemente relacionados con el fármaco los eventos adversos en 14 pacientes (esto es, el 5,2%), todos ellos leves-moderados.

Los eventos adversos descritos con mayor frecuencia fueron: aumento de los niveles de aspartato y alanina aminotransferasas (2,2% y 1,5%, respectivamente), cefalea (1,5%), prurito (1,1%) y artralgia (1,1%); la relativa alta incidencia de elevación de enzimas

hepáticas se puede asociar a la alta prevalencia de hepatitis C en la población global de pacientes (44%). Solo en 7 pacientes (2,6%) se notificaron reacciones en el lugar de inyección (tales como eritema, prurito, hematoma o dolor), de gravedad leve o moderada. Además, las reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, etc.) fueron muy escasas, y solo se reportó una sospecha de evento tromboembólico, cuya relación con el tratamiento se estableció como improbable. En relación a la potencial inmunogenicidad, se describió la presencia de anticuerpos inhibidores del factor VIII en un único paciente, por lo que parece que el riesgo de desarrollo de inhibidores no es superior respecto a otros fármacos derivados de dicho factor, y tampoco se estableció una correlación con la detección de anticuerpos anti-PEG (bajo título) en 11 pacientes.

Aspectos innovadores

Damoctocog alfa pegol y turoctocog alfa pegol son dos nuevas glucoproteínas recombinantes pegiladas que sustituyen al factor VIII de la coagulación ausente o parcialmente deficiente en los pacientes con hemofilia A, y contribuyen a que la cascada de la coagulación continúe de forma normal. La unión del factor VIII con el factor von Willebrand (vW) en la sangre da lugar a un complejo que es escindido al activarse dicho proceso, transformándose el factor VIII en su forma activada (VIIIa) y liberando el factor vW; a partir de ahí, el factor VIIIa actúa como cofactor del factor IXa, facilitando la activación del factor X a Xa, el cual, a su vez, convierte la protrombina en trombina y ésta el fibrinógeno en fibrina, responsable último de la constitución del coágulo sanguíneo. En base a ello, ambos medicamentos han sido autorizados para su administración por vía intravenosa con la indicación de

tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes de 12 años o mayores con hemofilia A tratados previamente.

Los datos clínicos que respaldan la autorización de **damactocog alfa pegol** proceden de un amplio ensayo pivotal no controlado de fase 2/3, parcialmente aleatorizado y abierto, que incluyó un total de 134 varones adolescentes y adultos (≥12 años) con hemofilia A grave previamente tratados con un concentrado de factor VIII. En una primera parte, con una fase principal de 36 semanas, el fármaco demostró una eficacia notable en la profilaxis –con administraciones periódicas– de hemorragias, con una mediana de la tasa anualizada de hemorragias de 2,09 eventos/año (0,0 en el caso de hemorragias espontáneas) y un 38% de pacientes que no presentaron ningún episodio hemorrágico. La mediana de hemorragias/año fue de

1,93 para los regímenes de 2 administraciones semanales o 1 cada 5 días, mientras que los pacientes tratados con 1 inyección cada 7 días sufrían una mediana de 3,85 eventos/año, lo cual indica que la profilaxis con un mayor número de administraciones puede ser más eficaz. En aquellos pacientes tratados a demanda, la tasa anualizada de hemorragias alcanzó una mediana de 23,4 eventos/año.

Los resultados a largo plazo (~15 meses) en la fase de extensión confirman la eficacia del fármaco: la mediana se situó en 1,17 hemorragias totales/año en los pacientes en profilaxis y en 33,0 hemorragias/año en aquellos tratados a demanda. En global, el 91-92% de los eventos hemorrágicos fueron adecuadamente controlados con 1-2 inyecciones (de 32-37 UI/kg/inyección). Además, una segunda parte del ensayo puso de manifiesto que la adminis-

tracción de damoctocog alfa pegol a demanda en el periodo perioperatorio permitió alcanzar una hemostasia “buena” o “excelente” en todos los eventos de cirugía mayor (20 casos) y de cirugía menor (34 casos) evaluados.

El perfil de seguridad del fármaco parece bien caracterizado y es comparable al de otras formas recombinantes del factor VIII, siendo por lo general bien tolerado. Los eventos adversos –posiblemente– relacionados con el tratamiento afectan a solo un 10% de los pacientes y son leves o moderados en gravedad, de fácil manejo clínico; destacan, por su frecuencia, la cefalea, la tos y la pirexia; también se ha relacionado el fármaco con algún caso de hipersensibilidad y reacciones en el lugar de la inyección; no obstante, no se ha confirmado ningún evento tromboembólico ni ningún caso presencia de anticuerpos inhibidores con implicación clínica.

Por su parte, la autorización de **turoctocog alfa** pegol deriva fundamentalmente de los datos clínicos de un ensayo pivotal de fase 3 no controlado y abierto, en que se enrolaron un total de 186 pacientes varones adolescentes y adultos con hemofilia A grave previamente tratados y sin antecedentes de anticuerpos inhibidores. Los resultados de su fase principal, de al menos 6 meses y sin aleatorización, demuestran que la tasa anualizada de hemorragias fue notablemente inferior en aquellos pacientes en profilaxis periódica de 1 pauta cada 4 días (mediana de 3,7 eventos/año; 40% de pacientes con ningún episodio hemorrágico) respecto a aquellos tratados a demanda (31,9 eventos/año); de las más de 1.100 hemorragias tratadas a demanda, el 94% se controlaron adecuadamente con 1-2 inyecciones del fármaco. De forma interesante, se verificó esa eficacia en todos los grupos etarios tanto en

prevención como en tratamiento a demanda (control de la hemostasia “bueno” o “excelente” en el 84% y el 92% de los pacientes, respectivamente).

La fase de extensión del estudio, aleatorizada y de otros 6 meses de duración, reveló que, a largo plazo, el régimen profiláctico de 1 administración cada 4 días es más eficaz que el de 1 administración cada 7 días (media- na de tasas anualizadas de 1,77 y 3,57 hemorragias/año). Además, el fármaco también exhibió una eficacia significativa en el mantenimiento de la hemostasia durante el periodo perioperatorio en un ensayo de soporte de fase 3 abierto y de un solo brazo (N= 33): se reportó una tasa de éxito del 96%, ya que en 40 de las 42 cirugías mayores permitió un control de la hemostasia “excelente” o “bueno”.

De forma similar a lo comentado para damoctocog alfa pegol, turoctocog alfa pegol parece bien tolerado por los pacientes, con un perfil de seguridad manejable y similar al de otras formas recombinantes del factor VIII. Solo el 5% de los pacientes presentaron eventos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento, todos ellos leves-moderados. Los más frecuentes se relacionaron con una elevación de los niveles de transaminasas hepáticas (3,7%, posible consecuencia de la alta prevalencia de hepatitis C en los pacientes investigados), así como con cefalea (1,5%), prurito (1,1%) y artralgia (1,1%); las reacciones de hipersensibilidad fueron muy escasas. A priori, el fármaco tampoco se asocia a un riesgo incrementado de tromboembolismo ni de desarrollo de anticuerpos inhibidores.

En términos moleculares, los dos fármacos aquí evaluados se caracterizan por su conjugación con un dominio de polietilenglicol (PEG) que, si bien no

afecta a la eficacia, sí que permite un mantenimiento más prolongado de la acción hemostática. Se ha descrito que damoctocog alfa pegol y turoctocog alfa pegol tienen, respectivamente, una semivida plasmática ($t_{1/2}$) 1,4 y 1,6 veces más larga que los medicamentos de factor VIII no pegilados, lo cual se traduce en valores de $t_{1/2}$ de 17,4 h y 19,9 h, que se sitúan, no obstante, dentro del rango (11-20 h) de los fármacos previamente comercializados; el efecto de la pegilación⁶ es evidente si se compara la $t_{1/2}$ de turoctocog alfa pegol con la de su análogo sin pegilar –turoctocog alfa–, de 11,2 h.

Esta característica podría permitir, en principio, espaciar en el tiempo su administración intravenosa, que es uno de los principales problemas del tratamiento y complica la adherencia terapéutica. Pero existen incertidumbres sobre la proporción de pacientes que podrían beneficiarse clínicamente de un menor número de perfusiones sin un incremento del riesgo de hemorragias. Por tanto, como ocurre con otras formas recombinantes del factor VIII, será necesario individualizar –en base a edad, déficit del factor VIII, localización y gravedad de las hemorragias o la actividad física del paciente– la dosis e intervalo posológico de los dos nuevos fármacos.

A grandes rasgos, el desarrollo clínico tanto de damoctocog alfa pegol como de turoctocog alfa pegol es acorde a las guías europeas de investigación clínica en hemofilia⁷ y tanto el número de pacientes estudiados como su representatividad de la población diana y el tiempo de seguimiento han sido considerados adecuados por la EMA. Hay que subrayar que no se dispone de estudios comparativos –ni de eficacia ni de seguridad– con otros fármacos similares disponibles, lo cual complica la extracción de conclusiones habida

⁶ Estos enfoques han logrado solo aumentos moderados en la semivida plasmática de 1,5 a 2 veces respecto a la del factor VIII nativo (~12 h). La eliminación de todas las formas recombinantes, normales, pegiladas o de cadena única está regulada en gran medida por la interacción con el factor de von Willebrand (FvW), por lo que la semivida de éste (~15 h) parece ser el auténtico factor limitante en la relevancia clínica de la prolongación de la vida media del factor VIII. Se requiere un mejor conocimiento de la interacción entre el factor VIII y el FvW con el fin de desarrollar nuevas estrategias biotecnológicas destinadas a la obtención de productos que prolonguen la semivida de eliminación de FvW o, al menos, limiten la eliminación del factor VIII mediada por el FvW (Pipe *et al.*, 2016).

⁷ En el contexto de una enfermedad rara, se admite que los estudios clínicos carezcan de grupo control y no sean aleatorizados en sentido estricto

cuenta de que la tasa anualizada de sangrados no es comparable entre diferentes concentrados del factor ni entre diferentes ensayos clínicos (por la escasa homogeneidad en la definición de la variable y en los criterios de asignación de pacientes).

Por ello, el posicionamiento de ambos fármacos con respecto al arsenal terapéutico existente hoy en día se basa fundamentalmente en los datos de farmacocinética comparada. Si, a pesar de lo comentado, se hiciera una comparación indirecta de eficacia clínica (con grandes limitaciones inherentes y escasa robustez), se observaría que las tasas anualizadas de hemorragias alcanzadas con estos nuevos fármacos son similares a las observadas con otras formas recombinantes de factor VIII, como efmorocotocog alfa (Cuéllar, 2016) o lonocotocog alfa (Cuéllar, 2018).

Se debe subrayar, además, que no han sido autorizados en población pediátrica (< 12 años), lo que restringiría su uso respecto al de otros fármacos recombinantes no pegilados que pueden usarse en cualquier rango de edad (por ejemplo, efmorocotocog alfa, lonocotocog alfa, morocotocog alfa o simocotocog alfa). Esta limitación se debe a que aún existen incertidumbres sobre los riesgos de una posible acumulación en los tejidos de polietilenglicol en tratamientos a largo plazo –especialmente en el tejido nervioso en desarrollo–, a pesar de que en los ensayos clínicos no se ha evidenciado ningún signo clínico sugerente de toxicidad. Futuros estudios deberán aclarar su balance beneficio-riesgo de uso en niños.

En conclusión, damocotocog alfa pegol y turoctocog alfa pegol representan dos nuevas opciones de tratamiento

intravenoso –a demanda o de profilaxis periódica– de hemorragias por hemofilia A, que vienen a posicionarse como dos alternativas terapéuticas más a otras similares ya existentes, sin aportar ninguna innovación en el plano mecanístico. En comparación con otras formas recombinantes del factor VIII, la única ventaja podría relacionarse con la prolongación de la semivida plasmática respecto al factor VIII nativo, pero la evidencia actualmente disponible no permite confirmar un beneficio clínico –en términos de adherencia al tratamiento– al espaciar en el tiempo las administraciones parenterales periódicas, ni qué porcentaje de pacientes podría beneficiarse de ello sin que aumente el riesgo hemorrágico.

Valoración

Damocotocog alfa pegol

▼ Jivi® (Bayer)

Grupo Terapéutico (ATC): B02BD02. VITAMINA K Y OTROS HEMOSTÁTICOS.
Factores de la coagulación sanguínea. Factor VIII de la coagulación.

Indicaciones autorizadas: tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes de 12 años o mayores con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII) tratados previamente.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Turoctocog alfa pegol

▼ Esperoct® (Novo Nordisk)

Grupo Terapéutico (ATC): B02BD02. VITAMINA K Y OTROS HEMOSTÁTICOS.
Factores de la coagulación sanguínea. Factor VIII de la coagulación.

Indicaciones autorizadas: tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes de 12 años o mayores con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Factor VIII	Beriate	CSL Behring	2000
Octocog alfa	Advate	Shire Pharmaceuticals	2004
Moroctocog alfa	Refacto AF	Pfizer	2011
Simoctocog alfa	Nuwiq	Octapharma	2014
Turoctocog alfa	NovoEight	Novo Nordisk	2015
Efmorococog alfa	Elocta	Swedish Orphan Biopharma	2016
Lonoctocog alfa	Afstyla	CSL Behring	2017
Ruriococog alfa pegol	Adynovi	Baxalta	2018
Emicizumab	Hemlibra	Roche	2019

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Jivi® (factor VIII de coagulación humano, damoctocog alfa pegol). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181324003/FT_1181324003.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de posicionamiento terapéutico de damoctocog alfa pegol (Jivi®) en hemofilia A. IPT, 47/2019. V1. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-damoctocog-alfa-pegol-Jivi-hemofilia-A.pdf?x77429>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Esperoxt® (factor VIII de coagulación humano, turoctocog alfa pegol). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191374002/FT_1191374002.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de posicionamiento terapéutico de turoctocog alfa (NovoEight®) en hemofilia A. IPT, 46/2016. V1. 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-turoctocog-alfa-Novoeight-hemofilia-A.pdf>

Charlebois J, Rivard GÉ, St-Louis J. Management of acquired hemophilia A: Review of current evidence. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(6): 717-20. DOI: 10.1016/j.transci.2018.10.011.

Cuéllar-Rodríguez S. Efmorococog alfa (Elocta®) en hemofilia A. Panorama Actual Med. 2016; 40(398): 1012-17.

Cuéllar-Rodríguez S. Hemofilias y otras coagulopatías hereditarias. Panorama Actual Med. 2013; 37(362): 232-42.

Cuéllar-Rodríguez S. Lonoctocog alfa (Afstyla®) en hemofilia A. Panorama Actual Med. 2018; 42(410): 56-61.

European Medicines Agency (EMA). Esperoxt®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/CHMP/352302/2019. 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/esperoxt-epar-public-assessment-report_en.pdf

European Medicines Agency (EMA). Jivi®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/698571/2018. 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jivi-public-assessment-report_en.pdf

Fernández Moriano C. Hemofilias. Panorama Actual Med. 2019; 43(422): 292-315.

Morfini M, Rapisarda CAP. Safety of recombinant coagulation factors in treating hemophilia. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18(2): 75-85. DOI: 10.1080/14740338.2019.1574743.

Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood.* 2016; 128(16): 2007-16. DOI: 10.1182/blood-2016-04-713289.

Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia.* 2010; 16(1): 20-32.