Valoctocogene roxaparvovec (ROCTAVIAN™) para adultos con hemofilia A severa

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°16
Fecha de realización: 3 de Abril de 2023
Fecha de última actualización: 3 de Abril de 2023

Ministerio de Salud
Argentina

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de valoctocogene roxaparvovec para el tratamiento de hombres adultos con hemofilia A severa se basa en un estudio de Fase III en abierto, no comparativo, multicéntrico y sin representantes por Argentina. Este estudio demostraría que en hombres adultos muy seleccionado con hemofilia A severa, la infusión única de la terapia génica aumentaría la actividad del factor VIII, disminuiría las hemorragías y la necesidad de infundir de factor VIII exógeno al mediano plazo. Sin embargo, no hay evidencia de su efecto sobre otros desenlaces importante como la calidad de vida, y al largo plazo se observaría una disminución importante de actividad del factor VIII junto con un leve aumento de la necesidad de infundir de factor VIII exógeno. Todos los participantes tuvieron al menos un evento adverso y el 16,4% presentó algún evento adverso grave, principalmente reacciones de hipersensibilidad, mientras que no se informaron muertes ni desarrollo de trombosis.

Al momento, solo una agencia regulatoria han autorizado recientemente su comercialización en la indicación evaluada, junto con la designación de medicamento huérfano, de forma condicional sujeta a estudios de confirmación. No se hallaron recomendaciones actualizadas en Argentina y en el Mundo que mencionen la tecnología en la indicación evaluada. No se hallaron evaluaciones económicas publicadas, aunque su precio de adquisición es extremadamente elevado.

GRUPO DE TRABAJO

Autor: Donato Manuel; González Lucas.

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia A (deficiencia de factor VIII [factor 8]) y la hemofilia B (deficiencia de factor IX [factor 9]) son trastornos del factor de coagulación ligados al cromosoma X asociados con sangrado de gravedad variable, desde potencialmente mortal hasta clínicamente asintomático. Tanto el factor VIII como el IX contribuyen a la hemostasia secundaria (formación de un coágulo de fibrina) a través de su papel en el complejo X-asa de la vía intrínseca, que activa el factor X. [1]

Se estima que la hemofilia afecta a más de 1,2 millones de personas en todo el Mundo, donde la mayoría de estos casos son hombres y la hemofilia A es más común que la hemofilia B. La hemofilia A tiene una incidencia de aproximadamente 1 cada 4.000 a 10.000 nacimientos de varones vivos, y aproximadamente de la mitad a dos tercios tienen una enfermedad severa. En Argentina, se desconoce la prevalencia real de la hemofilia A y se encuentra dentro del listado de enfermedades poco frecuentes reconocidas por el Ministerio de Salud Nacional (ORPHACODE 98878).[2–4]

Las manifestaciones clínicas de la hemofilia se relacionan con hemorragia por alteración de la hemostasia, secuelas de hemorragia o complicaciones de la infusión de factor de coagulación. La hemorragia se presenta en diversas localizaciones del organismo, siendo las más características y frecuentes las de articulaciones (generalmente tobillos, rodillas y codos) y músculos. La severidad de la hemofilia depende del nivel plasmático del FVIII/FIX. La hemofilia severa presenta <1% (<1 UI/dl) de factor y se caracteriza por hemorragias articulares muy frecuentes, que pueden ser espontáneas. Estas hemorragias son severas si ocurren en las articulaciones, músculos y mucosas, mientras que serían peligrosas para la vida si son intracraneales, en el cuello y/o garganta, y gastrointestinales. La hemofilia moderada correspondería del 1% al 5% de factor y hemorragias son menos frecuentes. Finalmente la hemofilia leve, de 5% al 40% de factor y hemorragias que se asocian a traumatismos severos, cirugías y otras causas.[2,5]

El manejo de las personas con hemofilia tiene el objetivo de mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes con la prevención de hemorragias y daño articular, la aplicación inmediata de un tratamiento para las hemorragias y el manejo de las complicaciones. Los agentes hemostáticos y tratamiento pueden administrarse a demanda o de forma profiláctica. Los mismos comprenden los concentrados de factor de coagulación como los concentrados de factor VIII y IX fraccionados del plasma, los concentrados recombinantes de FVIII y FIX de vida media estándar y de vida media prolongada; los productos de plasma como los crioprecipitados y plasma fresco congelado; y otras opciones como la desmopresina, fibrinolíticos y emicizumab.[1,3,6]

En este documento se plantea evaluar la eficacia y seguridad del uso de valoctocogene roxaparvovec en adultos con hemofilia A severa.

TECNOLOGÍA

Valoctocogene roxaparvovec (ROCTAVIAN™) es un medicamento de terapia génica que expresa la variante SQ del factor de coagulación humano VIII (hFVIII-SQ) con el dominio B eliminado. El hFVIII-SQ expresado reemplaza el factor de coagulación VIII ausente, necesario para la hemostasia eficaz. Esta terapia es un vector vírico adenoasociado de serotipo AAV5 recombinante, que contiene el ADN de la variante SQ de gen del factor de coagulación humano VIII con el dominio B eliminado bajo el control de un promotor específico del hígado.[7]

Cada vial contiene 16×10^{13} genomas de vector (vg) de valoctocogén roxaparvovec en 8 ml de solución (2×10^{13} vg/ml). La dosis recomendada de ROCTAVIAN™ es 6×10^{13} genomas de vector por kilogramo de peso corporal (vg/kg), administrados en una única perfusión intravenosa. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia u otros trastornos hemorrágicos, y en centros que puedan tratar reacciones adversas relacionadas con la perfusión. Las personas a tratar deben haber demostrado ausencia de anticuerpos anti-AAV5 mediante un ensayo validado, no deben tener infecciones activas, ya sean agudas o crónicas no controladas; o fibrosis hepática significativa conocida o cirrosis.[7]

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA del inglés *Food and Drug Administration*) aún no ha autorizado la comercialización del tratamiento; mientras que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA del inglés *European Medicine Agency*) en 2022 han autorizado de forma condicional la comercialización, y la designación de medicamento para el para el tratamiento de la hemofilia A severa en adultos sin antecedentes de inhibidores del factor VIII y sin anticuerpos específicos contra el virus AAV5 detectables.[7–9]

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de valoctocogene roxaparvovec en el tratamiento de adultos con hemofilia A severa.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 3 de abril de 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: Valoctocogene Roxaparvovec [Supplementary Concept] OR AAV5-hFVIII-SQ[tiab]

EVIDENCIA CLÍNICA

Se hallaron un estudio de Fase III (270-301) y su seguimiento a dos años y un estudio de Fase I/II (270-201) y su estudio de seguimiento a tres años para valoctocogene roxaparvovec en el tratamiento de adultos con hemofilia A severa.[10–13] También se identificaron otros dos estudios en curso sin resultados publicados.[14]

Ozelo y cols. publicaron en 2022 estudio (270-301), abierto no comparativo, multicéntrico, de fase 3 para evaluar la eficacia y la seguridad del valoctocogén roxaparvovec en hombres adultos con hemofilia A severa (factor VIII <1 UI/dl).[10] Los participantes eran mayores de 18 años (18 a 70 años; mediana: 30 años), proveninetes de países de altos ingresos, no tenían anticuerpos anti-AAV5 preexistentes ni antecedentes de desarrollo de inhibidores del factor VIII, no debían tener infección activa por hepatitis B o C, biopsia hepática previa que haya mostrado fibrosis significativa (estadio 3 o 4 en la escala de Batts-Ludwig o equivalente), y cirrosis hepática conocida o antecedentes de malignidad hepática. Todos los pacientes habían sido tratados con terapia profiláctica de reemplazo de factor VIII durante al menos 12 meses antes del ingreso al estudio y habían sido expuestos a concentrados de factor VIII. El desenlace principal de eficacia del estudio fue el cambio en la actividad del factor VIII medido por el ensayo de sustrato cromogénico (CSA), durante las semanas 49 a 52 después de la infusión frente al estado inicial; mientras que los desenlaces secundarios fueron el cambio en el uso anualizado del concentrado de factor VIII y las tasas de hemorragia.

Se incluyeron un total de 134 participantes que recibieron 6×10^{13} vg/kg que cumplieron un seguimiento de al menos 51 semanas. De éstos, 115 participantes iniciaron tratamiento con corticoesteroides en respuesta a la elevación de las enzimas hepáticas. Para el analisis por intensión modificado, donde se excluyen a dos personas portadores del virus de la inmunodeficiencia humana, el nivel medio de actividad del factor VIII respecto al estado incial en las semanas 49 a 52 había aumentado en 41,9 UI/dl (IC 95%: 34,1 a 49,7; p<0,001; cambio

medio: 22,9 UI/dl; rango intercuartílico: 10,9 a 61,3). La tasa de hemorragia media anualizada disminuyó de 4,8 con profilaxis previa a 0,8 después de la terapia génica, y la cantidad media anualizada de infusiones de factor VIII disminuyó de 136 a 2. Todos los participantes tuvieron al menos un evento adverso; mientras que 22 de 134 (16,4%) informaron eventos adversos graves (principalmente reacciones de hipersensibilidad, incluida una anafilaxia) y no se informaron muertes ni desarrollo de trombosis en ninguno de los participantes.

Mahlangu y cols. publicaron los resultados farmacocinéticos y de un seguimiento a dos años de los participantes incluidos en el estudio de Ozelo y cols. (270-301).[11] Para la actividad de factor VIII se pudo observar un perfil temporal que se caracteriza por un aumento acelerado en los primeros 6 meses, seguido de una disminución inicial y luego otra más gradual posterior. Para el ensayo CSA se observa un valor de mediana de la actividad del factor VIII de 38,1 UI/dl (0 a 367,3; N=134) para el mes 6 luego de la infusión, de 23,9 (0 a 231,2; N=134) al mes 12, de 13,2 (0 a 167,9; N=134) al mes 18, de 11,7 (0 a 187,1; N=134) al mes 24 y de 8,4 (0 a 62,2; N=19) al mes 36.[7] Para la semana 104, la tasa media anualizada de sangrado tratado disminuyó en un 84,5% desde el inicio (P<0,001). Un total de 128 de 134 participantes (96%) permanecieron fuera de profilaxis después de la infusión y seis pacientes volvieron al uso profiláctico continuo de factor VIII/otros agentes hemostáticos. No se informaron nuevos nuevos eventos adversos graves relacionados con el tratamiento.

COSTOS

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para esta intervención en Argentina y la región. El precio de adquisición internacional de referencia, y sin descuentos, para el tratamiento con valoctocogene roxaparvovec es de aproximadamente USD 2.500.000 (ARS 545.000.000 abril/23).[15,16]

RECOMENDACIONES

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que mencionen la tecnología en la indicación evaluada, luego de la aprobación de comercialización por parte de la EMA.[5,6]

REFERENCIAS

1. Hoots WK, Shapiro AD, Leung LK, et al. UpToDate. Treatment of bleeding and perioperative management in hemophilia A and B. Published 2023. Accessed April 3, 2023. www.uptodate.com
2. Hoots WK, Shapiro AD, Leung LK, et al. UpToDate. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. Published 2023. Accessed April 3, 2023. www.uptodate.com
3. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Edición 2021. Accessed May 25, 2022. http://www.sah.org.ar/docs/guias/2021/Guia-2021-Libro.pdf
4. Ministerio de Salud Nación. Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina. Argentina.gob.ar. Published 2023. Accessed April 3, 2023. https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado
5. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y tratamiento. Edición 2021.
6. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(S6):1-158. doi:10.1111/hae.14046
7. European Medicine Agency (EMA). Roctavian. Published 2022. Accessed April 3, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roctavian-0
8. European Medicine Agency (EMA). EU/3/16/1622. Published 2023. Accessed April 3, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-16-1622
9. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Roctavian. Published 2023. Accessed April 3, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process
10. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2022;386(11):1013-1025. doi:10.1056/NEJMoa2113708
11. Mahlangu J, Kaczmarek R, von Drygalski A, et al. Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2023;388(8):694-705. doi:10.1056/NEJMoa2211075
12. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al. AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2519-2530. doi:10.1056/NEJMoa1708483
13. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020;382(1):29-40. doi:10.1056/NEJMoa1908490
14. ClinicalTrials.gov. Search of: Valoctocogene Roxaparvovec - List Results. Published 2023. Accessed April 3, 2023. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Valoctocogene+Roxaparvovec&cntry=&state=&city=&dist=
15. Banco de la Nación Argentina. Cotización de divisas. Abril/23. Published 2023. Accessed April 3, 2023. https://www.bna.com.ar/Personas
16. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value. Published 2023. Accessed April 3, 2023. https://icer.org/wp-content/uploads/2022/05/ICER_Hemophilia-Draft-Evidence-Report_09132022_Updated.pdf

primero la gente

argentina.gob.ar/salud