

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-252/V1/19032024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A moderada sin inhibidores con fenotipo hemorrágico grave

Fecha de publicación: 19 de marzo de 2024

Índice

Introducción.....	1
Emicizumab (Hemlibra®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	4
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	9
Evaluaciones por otros organismos.....	9
Seguridad.....	9
Valoración del beneficio clínico.....	10
Discusión.....	11
Conclusión.....	14
Grupo de Expertos.....	16
Anexo.....	17
Referencias.....	19

Introducción

La hemofilia A (HA) es una enfermedad congénita ligada al cromosoma X caracterizada por una disfunción o disminución en la producción de factor VIII (FVIII), proteína fundamental en la cascada de la coagulación para una hemostasia efectiva.

De acuerdo a su gravedad, la HA se subdivide en grave (nivel de FVIII < 1UI/dl), moderada (nivel de FVIII 1-5 UI/dl) y leve (nivel de FVIII 5-40 UI/dl). La HA grave se manifiesta clínicamente por la propensión a sufrir episodios hemorrágicos espontáneos que a menudo afectan a las articulaciones, y sangrados en los músculos, tejidos blandos, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central (SNC). Las hemartrosis recurrentes pueden desencadenar una artropatía crónica, causando una gran morbilidad. Los pacientes con HA moderada sangran a consecuencia de heridas o traumatismos de pequeña intensidad y también pueden desarrollar una artropatía hemofílica. Los pacientes con HA leve sangran generalmente tras traumatismos importantes o tras cirugías.^(1,2)

La prevalencia de HA es aproximadamente de 1 caso cada 10.000 personas en la población ⁽³⁾, siendo la prevalencia estimada al nacer de 24,6 casos por 100.000 hombres para todos los grados de hemofilia A y 9,5 casos para hemofilia A severa. ^(2,4) En España, en el año 2010, el número total de pacientes con HA era de 2.595 ⁽⁵⁾.

El objetivo de la terapia actual para HA consiste en prevenir los sangrados en los pacientes. Como terapia de reposición del factor deficitario, para el tratamiento de los pacientes con HA sin desarrollo de inhibidores, actualmente están autorizados en España, seis FVIIIp junto a diez FVIIIr. ⁽³⁾ La posología de estos medicamentos varía en función de dos aproximaciones terapéuticas: a demanda (terapia de remplazo episódica) o en profilaxis (terapia de remplazo periódica).

Hasta ahora, los pacientes debían ser tratados con el objetivo de alcanzar y mantener un umbral de actividad por encima de 1UI/dL de FVIII y se consideraba que el tratamiento profiláctico era más adecuado para conseguir este objetivo. ⁽⁶⁾ Sin embargo, cada vez existe más evidencia de que un nivel de entre 1-3 UI/dL es insuficiente para prevenir sangrados subclínicos (que pueden evolucionar hacia daño articular). Por este motivo, actualmente se recomienda conseguir un nivel valle de, al menos, un 3-5 UI/dL. ^(2,3) Actualmente, el tratamiento profiláctico está indicado en todos los pacientes con HA que presenten un fenotipo hemorrágico grave, sin tener en cuenta el nivel basal de factor, debiéndose iniciar en edades tempranas (idealmente antes de los 3 años) y antes de la segunda hemorragia articular. ^(2,3) La variabilidad interpaciente del fenotipo hemorrágico depende tanto de factores genéticos (mutación genética, niveles de proteínas pro/anticoagulantes, respuesta inflamatoria), como de factores no genéticos (niveles endógenos de FVIII, hemorragias articulares y/o artropatía ya existentes, traumatismos, composición corporal, capacidad funcional y coordinación física). ⁽²⁾ Esto implica que no solo existe una necesidad médica de profilaxis con concentrados de factor VIII en pacientes con HA grave, sino también en algunos pacientes con HA moderada, debiéndose individualizar en función fenotipo hemorrágico del paciente, estado articular, farmacocinética personal, nivel de actividad física y preferencias del paciente. Aunque la necesidad de profilaxis en HA leve está menos clara debido a la heterogeneidad de esta población, podría existir también la necesidad de profilaxis en un subgrupo pequeño de pacientes. ⁽²⁾

La terapia episódica o a demanda, si bien es indispensable para reducir el dolor y el impacto debilitante de hemorragias individuales, no modifica el perfil hemorrágico de manera importante y, por ende, no cambia el historial natural de la hemofilia. ⁽²⁾

La semivida de eliminación (t_{1/2}) de la mayoría de los concentrados de FVIII oscila entre de 12 y 20 horas, necesitando administración por vía intravenosa de 2 a 4 veces por semana (en casos seleccionados cada 5 o 7 días) ⁽³⁾, lo que puede condicionar la calidad de vida de los pacientes y representa una barrera para la adherencia al tratamiento. ^(3,7)

El desarrollo del anticuerpo biespecífico mimético del FVIII emicizumab ha proporcionado una opción de profilaxis subcutánea (terapia sustitutiva sin factor de reposición) para pacientes con HA con o sin inhibidores. ^(3,8) Emicizumab es el primer tratamiento subcutáneo autorizado para la HA, con una administración que puede ser semanal o cada 2 o 4 semanas, lo cual supone una ventaja sobre todo en pacientes de menor edad, evitando los inconvenientes de la vía intravenosa y facilitando su manejo por los propios pacientes. Inicialmente emicizumab fue autorizado para la profilaxis de los episodios de sangrado en pacientes con HA (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII en todos los grupos de edad. ⁽⁹⁾ El desarrollo de anticuerpos inhibidores neutralizantes contra el FVIII es la complicación más grave en el tratamiento de la HA, ya que la presencia de estos se manifiesta frecuentemente por falta de eficacia del tratamiento de remplazo, aunque también puede haber reacciones anafilácticas. Posteriormente, se autorizó también el uso de emicizumab en profilaxis para pacientes con HA grave (deficiencia congénita del factor VIII < 1 UI/dL), sin inhibidores del factor VIII en todos los grupos de edad, ⁽¹⁰⁾ encontrándose disponible un informe de posicionamiento terapéutico en estas indicaciones. ⁽¹¹⁾

Recientemente, se ha extendido la autorización de uso de emicizumab para la profilaxis en pacientes con HA moderada (FVIII 1-5 U/dl) sin inhibidores del FVIII y con fenotipo de sangrado grave en todos los grupos de edad, siendo esta nueva indicación el objetivo del presente informe.^(12,13)

Emicizumab (Hemlibra®)

El principio activo de Hemlibra® es emicizumab, un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que ha sido desarrollado mediante tecnología de ADN recombinante en la línea celular de ovario de hámster chino (CHO). Emicizumab se une a los factores IXa y X formando el complejo necesario en la cascada de la coagulación para la hemostasia eficaz. Realmente imita en parte la función que realiza el factor VIII de la coagulación en la hemostasia.⁽⁸⁾ Emicizumab no tiene una estructura relacionada con el FVIII ni una secuencia homóloga a este y por tanto no induce ni aumenta el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII.

Está formulado como solución inyectable a concentración de 30 mg/ml (vial de 1 mL, contiene 30 mg de emicizumab) o 150 mg/mL (en tres formatos que contienen 60 mg/0,4 mL, 105 mg/0,7 mL, y 150 mg/ mL de emicizumab). La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguida de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez a la semana, 3 mg/kg cada dos semanas, o 6 mg/kg cada cuatro semanas, administrada de forma subcutánea. Puede administrarse indistintamente en tres regiones anatómicas (abdomen, parte superior del brazo y el muslo).

No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes pediátricos ni en ≥ 65 años. No se dispone de datos en pacientes mayores de 77 años de edad⁽⁸⁾ y los datos en menores de 1 año son limitados. Tampoco es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve. En insuficiencia renal o hepática moderada o grave, aunque con datos limitados o inexistentes, no se prevé que sea necesario modificar la dosis, dado que emicizumab es un anticuerpo monoclonal y se elimina mediante catabolismo (no a través de metabolismo hepático o excreción renal).⁽⁸⁾

Farmacología

En pacientes con HA, se ha observado que emicizumab induce la normalización del TTPa de forma dosis dependiente y un aumento de la trombina dosis dependiente que se mantuvo durante el tratamiento, indicando un estado protrombótico. No se han observado cambios importantes en las concentraciones de FIX y FX.

En sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta tras la administración subcutánea de 1 mg/kg se situó entre el 80,4 % y el 93,1 %, según el lugar de la inyección. Los perfiles farmacocinéticos observados después de la administración subcutánea en el abdomen, la parte superior del brazo y el muslo fueron parecidos. Tras la administración intravenosa de 0,25 mg/kg en sujetos sanos, el aclaramiento total de emicizumab fue de 3,26 ml/kg/día (es decir, 0,228 l/día para un adulto de 70 kg) y la semivida terminal media se situó en 26,7 días. Tras múltiples inyecciones subcutáneas en pacientes con HA, el aclaramiento aparente fue de 0,272 l/día y la semivida de eliminación aparente, de 26,8 días. La edad no afectó a la PK de emicizumab en los pacientes pediátricos.⁽⁸⁾

No se han realizado estudios de interacciones suficientes o bien controlados con emicizumab. Se han descrito casos de microangiopatía trombótica (MAT) y tromboembolismo (TE) cuando emicizumab se ha administrado junto con concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa) >100 U/kg/24h durante ≥ 1 día de tratamiento. Los resultados de los estudios preclínicos sugieren que existe la posibilidad de hipercoagulabilidad cuando emicizumab se administra concomitantemente a rFVIIa o FVIII. Cuando emicizumab se administra conjuntamente a factores de coagulación o a agentes bypass (BPA), puede ser necesario ajustar la dosis de estos últimos.⁽⁸⁾

Eficacia

Estudio HAVEN 6 (BO41423)

El estudio *HAVEN 6* es un estudio clínico fase III, multicéntrico, de un único brazo, abierto, y actualmente en marcha, que tiene como objetivo evaluar la seguridad, eficacia, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) de emicizumab en 73 pacientes de todas las edades con HA moderada o leve sin inhibidores frente al FVIII, cuyo fenotipo hemorrágico requiera tratamiento profiláctico.^(14,15) El objetivo principal del estudio fue la evaluación de la seguridad. Los datos de eficacia se basan en un análisis intermedio (fecha de corte 16 de abril del 2021).⁽¹²⁾

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de HA congénita leve (FVIII >5 UI/dL - <40 UI/dL) o moderada (FVIII ≥ 1 UI/dL - ≤5 UI/dL) sin inhibidores de FVIII. Los pacientes podían estar previamente en profilaxis con factores o en tratamiento episódico y la necesidad de profilaxis con emicizumab fue a criterio del investigador. Otros criterios de inclusión fueron: a) peso ≥3 kg; b) prueba negativa para inhibidor (<0,6 unidades BU/mL) en las 8 semanas anteriores a la inscripción; c) sin inhibidor documentado (<0,6 BU/mL), vida media de FVIII <6 horas o recuperación de FVIII <66% en los últimos 5 años; d) una respuesta hematológica, función hepática y renal adecuada.^(12,14) Los pacientes debían aportar documentación de los detalles del tratamiento profiláctico o episódico con concentrados de FVIII y del número de episodios hemorrágicos durante al menos las últimas 24 semanas previas a la inscripción.

Se excluyeron, entre otros, a pacientes con trastornos hemorrágicos heredados o adquiridos diferentes a HA moderada/leve, en tratamiento (o en los 12 meses anteriores) para la enfermedad tromboembólica, con condiciones que aumenten el riesgo de sangrado o trombosis, con una cirugía planificada durante la fase de dosis de carga de emicizumab (se permitieron cirugías a partir de la semana 5), embarazo y lactancia. No se permitió el uso profiláctico concomitante con FVIII o agentes *bypass* (BPA). Tampoco se permitió, entre otros, el uso de fármacos que afectasen a la hemostasia (ej.: aspirina, anticoagulantes, etc.) o inmunomoduladores sistémicos.^(12,14)

Los pacientes recibieron emicizumab por vía subcutánea 3mg/kg una vez a la semana durante las 4 primeras semanas, seguidas de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg a la semana, 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas, a preferencia del paciente. El régimen elegido se debía mantener durante al menos al menos 52 semanas. Para los pacientes con profilaxis previa regular con concentrados de FVIII, ésta se podía mantenerse hasta la segunda dosis de carga de emicizumab para evitar que se produjeran eventos hemorrágicos antes de que se alcanzaran los niveles adecuados de emicizumab. Se permitió un incremento de la dosis hasta 3 mg/kg a la semana tras las 24 semanas de seguimiento para los pacientes que experimentaron dos o más eventos hemorrágicos considerados relevantes (sangrados espontáneos que ocurriesen después de la 5ª semana de tratamiento profiláctico con emicizumab en estado estacionario). Para el tratamiento de estos sangrados se debía utilizar concentrados de FVIII a la dosis más baja prevista para lograr la hemostasia con el objetivo de evitar el riesgo de hipercoagulabilidad.

La variable primaria de eficacia fue la tasa anualizada de sangrados (TAS) que fueron tratados, estimada mediante un modelo de regresión binomial negativa (BN). Se estableció que dos eventos hemorrágicos del mismo tipo y en la misma ubicación anatómica se consideraron 1 evento hemorrágico si el segundo evento se producía dentro de las 72 horas posteriores al último tratamiento del primer evento hemorrágico (regla de las 72 h). Otros objetivos secundarios fueron la evaluación de la eficacia de la profilaxis con emicizumab basado en el número total de sangrados (tanto tratados, como no tratados), sangrados espontáneos, los sangrados articulares y sangrados tratados en articulaciones diana a lo largo del tiempo. Los eventos hemorrágicos derivados de una intervención quirúrgica/procedimiento fueron excluidos del análisis. Además, se realizaron análisis descriptivos adicionales por subgrupos (gravedad de la hemofilia; tipo de tratamiento previo con FVIII, edad, entre otros). También se evaluó la salud articular mediante el cuestionario *Haemophilia Joint Health Score* (HJHS), la preferencia de los pacientes por el tratamiento con emicizumab en comparación con el tratamiento previo con concentrados de FVIII mediante una encuesta (EmiPref) y la calidad de vida a lo largo del tiempo mediante los cuestionarios, CATCH y EQ-5D-5L.

De los 81 pacientes inicialmente cribados, se incluyeron 72 pacientes que requerían profilaxis (basándose únicamente en el criterio del investigador), siendo tratados finalmente 71 pacientes.⁽¹²⁾ Las características basales y demográficas se encuentran recogidas en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales y demográficas; análisis intermedio estudio HAVEN 6

Característica	Emicizumab (N=71)
Severidad Hemofilia, n (%)	
Leve	20 (28,2)
Moderada	51 (71,8)
Sexo, n (%)	
Hombre	69 (97,2)
Mujer	2 (2,8)
Edad (años)	
n	71
Media (DE)	25,9 (17,2)
Mediana	23
Min, máx	2-71
Edad, n (%)	
<18 años	30 (42,3)
≥18 años	41 (57,7)
Edad categoría n (%)	
2 - < 6 años	5 (7)
6 - < 12 años	11 (15,5)
12 - < 18 años	14 (19,7)
18 - < 65 años	39 (54,9)
≥ 65 años	2 (2,8)
Raza, n (%)	

Asiático	3 (4,2)
Negro o Afro-Americano	6 (8,5)
Blanco	60 (84,5)
No conocido	2 (2,8)
Tipo de tratamiento previo con concentrados de FVIII, n (%)	
Episódico	34 (47,9)
Profilaxis	37 (52,1)
Razones por las que el paciente requirió profilaxis n (%) *	
Historial de sangrados frecuentes	39 (54,9)
Historial de sangrados articulares frecuentes	32 (45,1)
Historial de sangrados graves	15 (21,1)
Prevención de sangrados traumáticos	9 (12,7)
Otras	5 (7,0)

* Eran posibles varias respuestas, DE: desviación estándar.

A la fecha de corte del análisis intermedio, de los 71 pacientes que comenzaron el tratamiento, 59 pacientes (83,1%) completaron al menos 24 semanas de tratamiento (10 con HA leve y 49 pacientes con HA moderada). La mediana de duración del seguimiento en el momento del análisis intermedio para los 71 pacientes tratados fue de 27,57 semanas (rango 6,7-61,7): 23,86 semanas para pacientes con HA leve y 30,29 semanas para pacientes con HA moderada. Veinticuatro pacientes fueron tratados con una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg a la semana, 39 pacientes con 3 mg/kg cada dos semanas y 8 pacientes con 6 mg/kg cada 4 semanas.

Tasas anualizadas de sangrados (TAS)

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 2. La tasa anualizada de sangrados (TAS) tratados basada en el modelo de BN fue de 0,8 (IC 95% 0,41-1,46). Cincuenta y siete pacientes (80,3%) no experimentaron ningún sangrado que requiriera tratamiento. Para todos los sangrados (los tratados y no tratados con factores de coagulación), la TAS basada en el modelo de BN fue 2,3 (IC 95%: 1,63-3,10).

Tabla 2. Análisis intermedio del estudio HAVEN 6*: Tasa anualizada de sangrados (TAS) bajo profilaxis con emicizumab en pacientes con hemofilia A leve o moderada sin inhibidores del FVIII.

Variable	TAS paciente/año(IC 95 %) N = 71	0 sangrados N (%) N = 71
Sangrados tratados ^a	0,8 (0,41-1,46)	57 (80,3%)
Todos los sangrados ^b	2,3 (1,63-3,10)	33 (46,5%)
Sangrados espontáneos tratados ^c	0,1 (0,02-0,23)	68 (95,8%)
Sangrados articulares tratados ^d	0,3 (0,12-0,65)	64 (90,1%)
Sangrados tratados en articulaciones diana ^e	Sin datos	67 (94,4%)

* Fecha de corte: 16 de abril de 2021.

a), b); c), d), e): se excluyeron los sangrados debidos a cirugía/procedimiento.

e): definidos como al menos 3 eventos hemorrágicos en una misma articulación durante 24 semanas anteriores al estudio.

TAS: tasa anualizada de sangrados; IC: intervalo de confianza

Análisis de subgrupos de la TAS tratados

En el análisis de subgrupos preespecificado por gravedad, los 51 pacientes con HA moderada mostraron una TAS tratados de 0,9 (95% CI: 0,43-1,89), mientras que, los 20 pacientes con HA leve mostraron una TAS tratados de 0,3 (95% CI: 0,10-0,97). Un 78,4% [IC 95%: 64,7-88,7] de los pacientes con HA moderada experimentaron 0 sangrados que necesitaran tratamiento. ⁽⁸⁾

En los pacientes en profilaxis previa con concentrados de FVIII, la TAS tratados fue de 0,4 (95% CI: 0,19-1,07), mientras que en los pacientes en tratamiento previo a demanda fue de 1,1 (95% CI 0,47-2,70).

Análisis post-hoc de la TAS totales

Se realizó un análisis post-hoc para comparar la TAS de todos los sangrados anteriores al ingreso al estudio (recopilados retrospectivamente por los pacientes en las 24 semanas anteriores, sin aplicación de la regla de las 72 h. ni exclusión de sangrados relacionados con cirugía/procedimientos) con la TAS recopilada durante el período de eficacia de este estudio (con aplicación de la regla de las 72 h. y exclusión de sangrados relacionados con cirugía/procedimientos). Este análisis mostró que la TAS mediana estimada para todos los sangrados antes del ingreso al estudio fue de 4,3 (IQR: 0,0-8,7) y la TAS mediana calculada durante el estudio fue de 1,5 (0,0-3,4)

independientemente de la gravedad de la hemofilia o del uso previo de concentrados de FVIII de forma profiláctica o a demanda. En comparación con la TAS estimada antes del estudio, durante el tratamiento con emicizumab, la TAS aumentó en 13 pacientes, se mantuvo estable en 20 pacientes y disminuyó en 38 pacientes.

Variables secundarias

Un total de 38 (53,5 %) pacientes experimentaron eventos hemorrágicos durante el estudio (excluyendo los relacionados con cirugía/procedimiento y aplicando la regla de las 72 horas). Ninguno de estos 38 participantes dio positivo en anticuerpos neutralizantes (ADA), y los 2 participantes que fueron identificados como positivos para ADA no notificaron eventos hemorrágicos. Se informó un total de 33 eventos hemorrágicos que requirieron de tratamiento (variable principal) en el 19,7% (14/ 71) de los pacientes. El 90,9% fueron sangrados traumáticos, mientras que el 9,1% restante fueron sangrados espontáneos (excluyendo los sangrados debidos a cirugía/procedimiento). Los eventos hemorrágicos que fueron tratados ocurrieron con mayor frecuencia en articulaciones (48,5%) y fueron notificados en 7 pacientes (9,9%), incluyendo los 4 (5,6%) pacientes con sangrados tratados en articulaciones diana.

Durante el estudio, 12 pacientes notificaron un total de 19 cirugías menores y 2 cirugías mayores. Las 2 cirugías mayores se manejaron con tratamiento profiláctico con FVIII, 1 de las cuales requirió además de FVIII para el tratamiento de un evento hemorrágico postoperatorio. El 63,2% de las 19 cirugías menores (en su mayoría cirugías dentales, 11/19), fueron manejadas con profilaxis con FVIII, 3 de las cuales también necesitaron FVIII para el tratamiento de los eventos hemorrágicos postquirúrgicos.

Un total de 35 pacientes (49,3%) recibieron medicación concomitante con concentrados de FVIII durante el estudio. Quince de estos 35 pacientes los recibieron antes de la 2ª dosis de carga de emicizumab (para garantizar un control adecuado de los sangrados hasta que se alcanzaran niveles eficaces de emicizumab) y 20 pacientes los recibieron tras la 2ª dosis de carga de emicizumab. La mayoría de las hemorragias (n = 29) se trataron con FVIII de acción estándar. La mediana de la dosis acumulada por sangrado fue de 58,48 unidades/kg (rango: 21,7-902,7) y la mediana del número de dosis administradas fue de 3,0 (rango: 1-44). No se utilizaron otros tratamientos para la hemofilia (p. ej., FVIIa recombinante, PCC, plasma fresco congelado, crioprecipitado o DDAVP) para el tratamiento de los eventos hemorrágicos durante el estudio. El ácido tranexámico fue utilizado en 11 pacientes en preparaciones estomatológicas durante la exposición concomitante con emicizumab.

Calidad de vida

Para la evaluación del beneficio aportado mediante el tratamiento con emicizumab, se utilizó el cuestionario CATCH (herramienta de Evaluación Integral de Desafíos en Hemofilia) para todos los pacientes en la semana 25. El cuestionario CATCH es un instrumento validado que evalúa el efecto de la hemofilia y su tratamiento. La calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo generalmente estable, con una mejora en el dominio de la carga del tratamiento.⁽⁸⁾

Se observó una tendencia de mejora en la salud articular mediante el marcador HJHS⁽¹⁶⁾, desde el inicio hasta la semana 25, entre los 48 pacientes valorados. El cambio medio en el marcador total fue de -1,58 puntos y de -1,77 puntos para el dominio articular. Se admiten como mejoras clínicamente relevantes una reducción de ≥ 4 puntos en el marcador total y de ≥ 2 puntos en el dominio articular.

La encuesta de preferencia al tratamiento con emicizumab se realizó en la semana 17 y participaron 50 pacientes. El 96% de los cuidadores/pacientes refirió preferencia por el tratamiento subcutáneo con emicizumab.

Los resultados del estado de salud medidos mediante el cuestionario genérico EQ-5D-5L (puntuación 0-100, puntuaciones más altas = mejor estado de salud), mostraron un cambio medio desde el nivel basal de 3,43 puntos en la escala visual analógica (76,27 inicial vs. 80,49 en la semana 25).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La interpretación de los resultados de eficacia del estudio HAVEN 6 es limitada debido al diseño abierto y a la ausencia de brazo control. Los resultados son descriptivos y se consideran exploratorios. No obstante, el perfil de pacientes y las características de la propia enfermedad, así como su prevalencia, dificultan, en gran medida, la realización de estudios ciegos, controlados y aleatorizados. Por ello, la realización de un estudio de un solo brazo con una comparación intrapaciente antes-después, se considera aceptable. ⁽¹⁷⁾

Una limitación importante del estudio HAVEN 6 es que la necesidad de profilaxis no estaba definida previamente, sino que se basó en la decisión individual del investigador. Así, la población incluida en el estudio muestra una alta heterogeneidad, lo que limita la validez externa de los resultados.

Por otro lado, la comparación post-hoc antes-después se considera incierta y no se puede sacar una conclusión de ella, debido a la naturaleza retrospectiva de los datos recogidos por los pacientes previamente al estudio, y a que la regla de las 72 horas, así como el criterio de exclusión de sangrados debidos a cirugía/procedimientos, no se aplicó de manera uniforme en los periodos inicial y posterior al inicio de tratamiento con emicizumab.

Se notificaron un total de 117 desviaciones mayores del protocolo reportadas en 48 de 71 pacientes (67,6%), lo que también limita la interpretación de los resultados.

Debido al pequeño tamaño muestral y diseño del estudio no se puede sacar una conclusión precisa sobre el análisis de subgrupos, ni sobre las medidas de calidad de vida. No hay datos en niños menores de 2 años con HA moderada y sin inhibidores procedentes de ensayos clínicos. No hay datos de eficacia y seguridad a largo plazo (más allá de 54 semanas).

No se dispone de ninguna comparación directa ni indirecta de la profilaxis con emicizumab frente a la profilaxis con FVIII en pacientes con HA moderada sin inhibidores que hayan estudiado posibles diferencias respecto a la tasa anualizada de sangrados, artropatía, trombosis o desarrollo de anticuerpos de manera fiable.

Evaluaciones por otros organismos

HAS (Haute Autorité de Santé) autorizó el acceso precoz del fármaco durante 12 meses en la profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes de todos los grupos de edad con HA moderada sin inhibidores con fenotipo hemorrágico grave y que presentan dificultades de acceso venoso.

Seguridad

Los datos de seguridad de emicizumab en HA moderada sin inhibidores proceden de un análisis intermedio del estudio *HAVEN 6*. No se detectaron nuevas señales de seguridad en esta población en comparación con los ensayos clínicos anteriores (estudios *HAVEN 1*, *HAVEN 2*, *HAVEN 3* y *HAVEN 4*) en HA grave con o sin inhibidores.

En total, en el estudio *HAVEN 6*, 71 pacientes (51 con HA moderada; 20 con HA leve) estuvieron expuestos a profilaxis con emicizumab durante una mediana de 26,14 semanas [fecha de corte: 16 abril 2021]. Cincuenta y nueve pacientes (49 con HA moderada y solo 10 con HA leve) completaron al menos 24 semanas en el estudio.

Cuarenta y nueve de los 71 pacientes (69%) notificaron un total de 148 acontecimientos adversos (AA), siendo consistentes con la enfermedad y con los observados en el desarrollo clínico previo de emicizumab. La cefalea fue el AA más frecuente (14,1%). No se notificaron muertes, eventos adversos de especial interés (incluyendo microangiopatía trombótica [TMA], tromboembolismo [TE], hipersensibilidad sistémica / anafiláctica/ reacción anafiláctica) ni eventos adversos que condujeran a la suspensión del tratamiento, modificación de la dosis o interrupción del tratamiento.

Cuatro pacientes (5,6%) notificaron 6 acontecimientos adversos graves (AAG). Todos se resolvieron y ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento. No se notificaron interrupciones del tratamiento debidas a AAG.

Once pacientes presentaron 24 eventos adversos (EAs) relacionados con el tratamiento. La mayoría de ellos fueron reacciones en el punto de inyección (eritema en el punto de inyección [5 pacientes], dolor en el punto de inyección [1 paciente] y reacción en el punto de inyección [14 en 4 pacientes]). Un paciente también presentó fatiga y molestias en la cabeza, un paciente presentó un aumento de las enzimas hepáticas y un paciente notificó una sobredosis accidental.

Los parámetros de coagulación se controlaron durante todo el estudio. La exposición a emicizumab (asociada o no al tratamiento con FVIII), no tuvo un efecto importante en los niveles de fibrinógeno, dímero D y fragmento 1+2 de la protrombina. En algunos pacientes, se observaron valores elevados en diferentes momentos, pero no se observó ningún EA que pudiera asociarse a un evento tromboembólico durante los momentos de elevación.

Debido a la limitación de los datos de seguridad se proporcionó una actualización del análisis intermedio [fecha de corte: 30 de octubre de 2021], con una mediana de exposición a emicizumab de 54,29 semanas. En general, los resultados de seguridad fueron consistentes con los observados previamente en el análisis intermedio inicial. Los biomarcadores PD y de seguridad evaluados en los 72 pacientes incluidos no mostraron signos anormales de interacción entre emicizumab y el FVIII endógeno que pudieran señalar un acontecimiento trombótico.

Dos pacientes (2,8%) desarrollaron anticuerpos, presentando uno de los dos pacientes, anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab. No obstante, no se observó una disminución de la concentración de emicizumab ni tuvo consecuencias clínicas asociadas.

En general, el perfil de AA fue similar entre todos los pacientes, independientemente de la edad, con una tasa ligeramente mayor de AA en pacientes ≥ 18 años (75,6 %) en comparación con pacientes < 18 años (60,0 %), aunque no hubo diferencia en la gravedad de los AA notificados. Hubo 2 pacientes ≥ 65 años de edad. El perfil de seguridad en la población pediátrica fue similar al de la población adulta.

Dado que los datos de seguridad en HA leve son muy limitados, y dado el riesgo potencial de episodios trombóticos en estos pacientes con niveles superiores de FVIII (5-40 UI/dl), el Comité de Medicamentos (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) acordó la no recomendación de la profilaxis con emicizumab en HA leve sin inhibidores.

Valoración del beneficio clínico

El beneficio del tratamiento profiláctico con emicizumab en pacientes con HA moderada sin inhibidores y fenotipo hemorrágico grave fue evaluado en el análisis intermedio del estudio *HAVEN 6*, en el que se administró emicizumab con la pauta de dosificación actualmente autorizada.

Aunque con las limitaciones inherentes al diseño descriptivo del estudio, tras una mediana de seguimiento de 27,5 semanas se observaron tasas anuales de sangrados (TAS) que necesitaron tratamiento bajas. La TAS tratadas observada en los 51 pacientes con HA moderada fue del 0,9% (IC 95% 0,43-1,89), numéricamente inferior a la observada en el estudio *HAVEN 3* en pacientes con HA grave sin inhibidores: [TAS=1,5 (IC 95% 0,9-2,5) con emicizumab 1,5 mg/kg/semana y 1,3 (IC 95% 0,8- 2,3) con emicizumab 3 mg/kg/cada 2 semanas].

Aun así, los resultados del estudio *HAVEN 6* sugieren que, con la dosificación autorizada, emicizumab no restablece por completo la hemostasia. Además, la imprecisión en los datos de los eventos hemorrágicos basales previos al inicio del estudio, así como los posibles sesgos existentes en el análisis de la comparación, imposibilitan poder sacar una conclusión certera sobre la reducción de eventos hemorrágicos en la comparación intrapaciente antes-después de la profilaxis con emicizumab.

La principal preocupación en la población con HA moderada es el riesgo potencial de tromboembolismo asociado a la administración de emicizumab, ya que estos pacientes presentan una actividad endógena del FVIII \geq 1UI/dL y, además, pueden recibir dosis adicionales de FVIII como parte del manejo de las hemorragias que ocurran durante el tratamiento profiláctico con emicizumab. Aunque no se observaron problemas de seguridad a este respecto durante el estudio, dada la limitada duración de exposición, no se puede descartar el riesgo potencial de hipercoagulación y trombosis en estos pacientes.

Emicizumab ofrece ventajas en términos de facilidad de administración por vía subcutánea y menor número de administraciones al año, lo cual solventa, en gran medida, el problema de adherencia al tratamiento y sugiere una mejora en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de las limitaciones mencionadas, y en línea con los grupos de expertos consultados durante la evaluación, ⁽¹²⁾ se considera que los beneficios de la profilaxis con emicizumab en pacientes con HA moderada y fenotipo hemorrágico grave superan los riesgos, dada la morbilidad y mortalidad asociadas con las hemorragias existentes en esta población.

Discusión

El estándar terapéutico actual para el tratamiento de la HA con fenotipo hemorrágico grave consiste en la prevención de aparición de eventos hemorrágicos mediante la instauración de profilaxis con concentrados de FVIII.

En los estudios *HAVEN 1*, *HAVEN 2*, *HAVEN 3* y *HAVEN 4*, emicizumab demostró ser eficaz en la profilaxis de los episodios hemorrágicos en pacientes con HA con inhibidores del factor VIII ⁽⁹⁾ y en HA grave (deficiencia congénita del factor VIII <1 UI/dl), sin inhibidores del factor VIII en todos los grupos de edad. ⁽¹⁰⁾ Emicizumab ha proporcionado una opción de profilaxis subcutánea en estos pacientes, permitiendo una administración semanal, cada 2 o cada 4 semanas, lo que supone una ventaja, sobre todo en pacientes de menor edad, al evitar los inconvenientes de la administración frecuente (2-4 veces/semana) por vía intravenosa con la mayoría de terapias de remplazo con FVIII. ⁽⁵⁾

Hasta ahora, el objetivo de la profilaxis era mantener un nivel de actividad del FVIII de al menos un 1% con la idea de convertir a un paciente grave en moderado. Sin embargo, las guías clínicas y farmacoterapéuticas actuales ^(2,3) recomiendan que se alcancen niveles valle de, al menos, un 3-5% para prevenir sangrados subclínicos. Es por ello que, actualmente, las guías no limitan la profilaxis únicamente a pacientes con HA grave si no que se recomienda también en pacientes con HA moderada que presenten fenotipo hemorrágico grave. ^(3,18) No obstante, no se ha identificado un consenso / una definición clara acerca de los criterios que se deben cumplir para considerar que el fenotipo de la HA es de carácter grave, el cual depende tanto de factores genéticos como de factores no genéticos. ⁽²⁾

El análisis intermedio del estudio *HAVEN 6*, ⁽¹²⁾ un estudio abierto y de un solo brazo aporta datos sobre 51 pacientes con HA moderada y 20 pacientes con HA leve sin inhibidores, que recibieron tratamiento profiláctico con emicizumab con la pauta de dosificación actualmente autorizada. En cuanto a eficacia, la principal limitación que se presenta es no poder obtener una conclusión certera sobre la diferencia de eventos hemorrágicos en la comparación antes-después de que los pacientes recibieran tratamiento profiláctico con emicizumab. Esto se debe a los sesgos relacionados en la recogida de los datos hemorrágicos basales y a la aplicación diferente de criterios a la hora de analizar los resultados. No obstante, aunque con carácter exploratorio debido al diseño del estudio, tras una mediana de 27,5 semanas de seguimiento (fecha inicial de corte: abril 2021) se observaron TAS bajas a lo largo de los diferentes tipos de sangrados estudiados. La variable primaria (tasa anualizada de sangrados que requirieron tratamiento) fue de 0,8 (95% IC: 0,41, 1,46). La mayoría de los pacientes (80,3%) no experimentaron eventos hemorrágicos que necesitaran tratamiento. Datos actualizados con una exposición más prolongada, 54 semanas, son consistentes con los observados previamente, lo que sugiere un manteniendo del efecto a largo plazo. Aunque el diseño del estudio y el reducido tamaño muestral, impiden sacar una conclusión precisa sobre el análisis de subgrupos, los 51 pacientes con HA

moderada mostraron también una baja TAS tratados [0,9 (95% CI: 0,43-1,89)]. Un 78,4% de los pacientes con HA moderada no experimentaron eventos hemorrágicos que necesitaran tratamiento.⁽⁸⁾

Aun así, los resultados sugieren que, en la dosificación autorizada, emicizumab no restablece por completo la hemostasia normal en los pacientes leves/moderados inscritos en este estudio ya que más de la mitad de los pacientes tratados (38/71; 53,5%) experimentaron al menos un sangrado durante el período estudiado. De estos, 14 pacientes (33 sangrados) necesitaron tratamiento con concentrados de FVIII. Además, se requirió profilaxis adicional con FVIII para las 2 cirugías mayores que se llevaron a cabo bajo cobertura hemostática con emicizumab y así como para el tratamiento de los eventos hemorrágicos posoperatorios. En el caso de las 19 cirugías menores, casi dos tercios de ellas (63,2%) requirieron profilaxis adicional con FVIII, así como los 3 sangrados que ocurrieron en el postoperatorio. Actualmente existe una falta de consenso entre los profesionales sanitarios en el manejo perioperatorio y de eventos hemorrágicos en pacientes tratados con emicizumab.⁽¹⁹⁾ No obstante, los datos del estudio *HAVEN-6* reflejan que, aunque con necesidad de cobertura hemostática adicional, emicizumab parece seguro en los pacientes que se someten a cirugía mientras están bajo tratamiento profiláctico con él (tras al menos 5 semanas), tal y como ha visto en un análisis conjunto de los estudios *HAVEN 1-4*.⁽²⁰⁾

Por otro lado, se desconoce si dosis o regímenes posológicos alternativos podrían optimizar el tratamiento profiláctico con emicizumab, ya que no hay comparaciones procedentes de ensayos clínicos al respecto.

Los productos sin factor permiten reducir la administración intravenosa repetida que representa la profilaxis, lo que puede mejorar la adherencia y la mayor aceptación de esta por parte de los pacientes que actualmente no reciben profilaxis (entre ellos, quienes tienen hemofilia moderada), permitiéndoles una mayor participación en actividades sociales y deportivas. Los resultados respecto a la calidad de vida (cuestionarios CATCH y EQ-5D-5L) y de salud de las articulaciones (cuestionario HJHS), parecen sugerir, como ya se demostró en estudios previos con emicizumab, aspectos mejorados en la calidad de vida relacionada con la salud del paciente y la carga del cuidador. No obstante, debido a las limitaciones del estudio, estas tendencias también deben interpretarse con precaución.

Por otro lado, la limitación principal a la hora de interpretar la validez externa de los resultados es la alta heterogeneidad de la población incluida al inicio del estudio aproximadamente la mitad se encontraba en profilaxis con FVIII y otra mitad en tratamiento episódico. En vez de establecerse un criterio preciso para la necesidad de profilaxis de los pacientes, la decisión se basó únicamente en la decisión individual del investigador, y las razones por las que se justificó la profilaxis no parecían concordar con el historial de hemorragias del paciente.⁽¹²⁾ A pesar de esa ambigüedad, las recomendaciones farmacoterapéuticas actuales^(2,3) basan la necesidad de profilaxis en el fenotipo hemorrágico grave de los pacientes, lo que coincide con el redactado de la indicación finalmente autorizada para emicizumab.⁽⁸⁾ Sería recomendable disponer de unos criterios objetivos de la necesidad de tratamiento profiláctico.

Al igual que en las indicaciones previamente autorizadas, la elección del régimen profiláctico en HA moderada sin inhibidores con fenotipo hemorrágico grave también tendrá que valorarse de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta que no existen comparaciones directas entre las diferentes alternativas terapéuticas. Aunque se ha demostrado que el tratamiento profiláctico reduce significativamente el desarrollo de esta artropatía, aproximadamente el 50% de los pacientes continúan desarrollando artropatía hemofílica desde la infancia.⁽¹⁹⁾ Aunque en el análisis intermedio del estudio *HAVEN 6* se observaron tasas bajas de eventos hemorrágicos en articulaciones (TAS= 0,3 [95% CI: 0,12-0,65] para sangrados articulares tratados) y se sugiere una tendencia favorable en la evaluación de la salud articular, dada la limitada exposición a emicizumab a largo plazo en HA moderada, no se ha valorado si el tratamiento profiláctico con emicizumab afecta al desarrollo de artropatía en esta población.

Actualmente, se recomienda el inicio precoz de la profilaxis, antes de los 3 años de edad.^(2,3) A este respecto, cabe destacar que, no hay datos clínicos de profilaxis con emicizumab en niños menores ≤ 2 años con HA moderada y que los datos disponibles en HA grave sin inhibidores siguen siendo limitados. De la misma manera que cuando se

extendió la indicación de uso de emicizumab en HA grave sin inhibidores⁽¹⁰⁾, la extrapolación a pacientes < 2 años con HA moderada sin inhibidores se ha basado en consideraciones farmacológicas y en la clara ventaja de administración que supone emicizumab en esta población.⁽¹²⁾

El estudio postautorización de seguridad (PASS) recogido en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR)⁽²¹⁾ relativo al uso de emicizumab en pediatría durante la práctica clínica (pEdNet registry), así como el estudio actualmente en marcha, *HAVEN 7* [NCT04431726]⁽²²⁾, el cual está evaluando la seguridad, eficacia, PK, y PD de emicizumab en pacientes < 1 año con HA grave sin inhibidores, arrojarán más evidencia en esta población (informe final previsto para el año 2030; seguimiento de 7 años). Por el momento, los datos procedentes de un análisis intermedio del estudio *HAVEN 7*⁽²³⁾, apoyan la eficacia y seguridad de emicizumab en 54 pacientes con HA grave sin inhibidores tratados durante 42,1 semanas.

Los medicamentos con FVIII, salvo alguna excepción, son las opciones terapéuticas alternativas en población pediátrica con HA moderada.⁽³⁾ No obstante, la necesidad de implantación de un acceso central junto con la necesidad de una administración frecuente con la terapia de remplazo, resulta especialmente gravoso en la población pediátrica.

La hemorragia intracraneal (HIC) es el evento más grave en los pacientes con hemofilia, siendo la incidencia mayor en niños ≤ 2 años o en pacientes adultos ≥ 60 años con factores de riesgo asociados.⁽²⁴⁾ En el análisis intermedio del estudio *HAVEN 6*, únicamente se incluyeron 2 pacientes ≥ 65 años. Uno de los mayores problemas en la población pediátrica es cómo evitar la aparición de HIC después del nacimiento ya que se considera que dada la PK de emicizumab subcutáneo, no es esperable que este ejerza un efecto hemostático inmediato, aunque se administrara en una etapa temprana después del nacimiento. Por ello, en la práctica clínica se deberá discutir detenidamente la causa que justifique la administración temprana de emicizumab después del nacimiento.^(12,25)

La evidencia en el tratamiento de mujeres con hemofilia es limitada.⁽²⁶⁾ Dos mujeres fueron incluidas en el estudio *HAVEN 6*. No obstante debido al reducido tamaño de este subgrupo, no se pueden evaluar adecuadamente las TAS.

Los resultados del análisis intermedio del estudio *HAVEN 6* no muestran una diferencia en el perfil de seguridad de emicizumab en comparación con los riesgos ya conocidos y observados a lo largo del desarrollo clínico en HA grave con o sin inhibidores. No se observaron eventos de TMA o TE. Los eventos tromboembólicos y de MAT descritos hasta el momento durante el desarrollo clínico de emicizumab, se han relacionado con una interacción farmacológica en pacientes con hemofilia A e inhibidor tras el uso concomitante con CCPa (>100 U/kg/24h durante ≥1 día de tratamiento), siendo poco probable, que la administración concomitante de ambos productos se produzca en pacientes sin inhibidores. Aun así, en la información de producto⁽⁸⁾ aparecen contempladas las respectivas advertencias, debiéndose suspender el tratamiento con BPA antes de comenzar la terapia con emicizumab.

No obstante, la principal incertidumbre en cuanto a seguridad en la profilaxis con emicizumab en HA leve-moderada (en la que existen niveles endógenos FVIII más elevados), reside en la posibilidad de que haya un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, tanto en pacientes tratados únicamente con emicizumab, como en aquellos en los que se les administre emicizumab junto con productos FVIII, como parte del manejo de las hemorragias que ocurran durante el tratamiento profiláctico. Aunque durante el estudio no se observaron eventos tromboembólicos, la limitada duración de exposición (27 semanas durante la primera fecha de corte y 54 semanas en la segunda fecha de corte del análisis intermedio), así como la exclusión del estudio de los pacientes con factores de riesgo tromboembólicos, no permiten descartar este riesgo potencial. Por ello, para minimizar la incertidumbre existente, se le ha solicitado a la compañía la realización de un PASS,⁽²¹⁾ basado en datos de registros multinacionales, con el fin de investigar cualquier riesgo potencial de trombosis, cuando emicizumab se administra en la práctica clínica diaria.

Aunque en el estudio HAVEN 6 se incluyeron 20 pacientes con HA leve sin inhibidores, el bajo número de pacientes incluidos en el estudio, así como el potencial riesgo de eventos tromboembólicos, imposibilitan el establecimiento de un balance beneficio-riesgo positivo en esta población.

Respecto de la inmunogenicidad, durante el análisis intermedio del estudio *HAVEN 6*, uno de los dos pacientes (2,8%) que desarrollaron anticuerpos presentó anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab sin consecuencias clínicas. No obstante, dada la limitada exposición, no se puede excluir dicho riesgo en la nueva población estudiada. Dado que, durante el desarrollo clínico anterior, sí se detectaron anticuerpos anti-emicizumab neutralizantes con disminución de la concentración de fármaco y pérdida de eficacia asociada, la información de producto autorizada ⁽⁶⁾ ya advierte que, ante signos clínicos de pérdida de eficacia (como un incremento en el episodio de hemorragias agudas), debe realizarse una evaluación de la causa y valoración de otras alternativas terapéuticas. Se debe tener en cuenta que, dado que no hay disponible un ensayo validado específico para comprobar el estado de anticuerpos anti-emicizumab ⁽¹²⁾, la evaluación de la pérdida de eficacia se basaría únicamente en datos clínicos y de PK, lo que disminuye la precisión en la determinación etiológica en caso de aumentos eventos hemorrágicos

Recientemente, se ha añadido, al arsenal terapéutico de la HA, la terapia génica, a través del medicamento valocotgene roxaparovec (Roctavian®). Este se ha autorizado, únicamente, para el tratamiento de la HA grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del FVIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado 5 detectables y administrado mediante una única perfusión intravenosa. ⁽²⁷⁾ Otras terapias no sustitutivas se encuentran en investigación, como los inhibidores de la producción de antitrombina o anticuerpos frente al inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI]. ^(2,3)

Conclusión

Anteriormente, emicizumab demostró un balance beneficio/riesgo positivo en la profilaxis de episodios hemorrágicos, en pacientes con HA e inhibidores con título elevado ≥ 5 unidades Bethesda/ml, así como en pacientes con HA grave (FVIII < 1 UI/dl) sin inhibidores.

La extensión de indicación de emicizumab a HA moderada (FVIII 1-5 UI/dl) sin inhibidores y con fenotipo de sangrado grave, se basa en el estudio HAVEN 6, de un solo brazo, en el que se administró emicizumab con la pauta autorizada. Sus resultados muestran una tasa anualizada baja de sangrados que requirieron tratamiento con concentrados de factor VIII [la TAS tratados para los 51 pacientes con HA moderada fue de 0,9 (95% CI: 0,43-1,89)]. El 78,4% de los pacientes con HA moderada no experimentaron sangrados que necesitaran tratamiento.

Debido a deficiencias metodológicas del estudio, no se puede sacar una conclusión precisa sobre la diferencia de eventos hemorrágicos en la comparación antes-después de que los pacientes recibieran tratamiento profiláctico con emicizumab. Asimismo, el fármaco no parece restablecer por completo la hemostasia normal, dado que 38 de los 71 (53%) de los pacientes leves/moderados tratados en el estudio experimentaron al menos un episodio hemorrágico durante el período de evaluación de eficacia y 14 de ellos (20%) necesitaron tratamiento con concentrados de FVIII. Además, se debe tener en cuenta que puede ser necesario el uso de profilaxis adicional en pacientes que se sometan a una cirugía mientras estén en bajo cobertura profiláctica con emicizumab. Aparte de con FVIII, no existe evidencia del uso concomitante de emicizumab con otras alternativas para el tratamiento o profilaxis en el contexto de la clínica hemorrágica aguda o cirugía. Tampoco existen datos procedentes de ensayos clínicos en niños <2 años y los datos disponibles en HA grave sin inhibidores siguen siendo limitados. Los estudios de seguridad post-autorización, así como el estudio actualmente en marcha, *HAVEN 7* en niños menores de 1 años, aportarán mayor evidencia en esta población. Los datos en mayores de 65 años son muy limitados y no hay datos en mayores de 77 años. Asimismo, el estudio HAVEN 6 no definió las características de un fenotipo hemorrágico grave, y no se identifica en la literatura

científica un consenso que determine los criterios clínicos que deben cumplir los pacientes para ser considerados con este fenotipo.

El objetivo principal del estudio HAVEN 6 fue de seguridad del uso de emicizumab en pacientes con una actividad endógena apreciable del factor VIII. Aunque limitados, los datos de seguridad del estudio HAVEN 6 no muestran un perfil de seguridad diferente en comparación con los riesgos observados a lo largo del desarrollo clínico anterior. Los efectos adversos para los que se necesitan generar más datos post-autorización son el riesgo trombosis y el riesgo de inmunogenicidad.

No se dispone de ninguna comparación directa ni indirecta de la profilaxis con emicizumab frente a la profilaxis con FVIII (que sería el estándar de tratamiento) en pacientes con HA moderada sin inhibidores que hayan estudiado posibles diferencias respecto a la tasa anualizada de sangrados, artropatía, trombosis o desarrollo de anticuerpos de manera fiable.

La administración subcutánea de emicizumab y la pauta menos frecuente supone una ventaja frente a la administración intravenosa de concentrados de FVIII, especialmente en pacientes de menor edad, facilitando el manejo del tratamiento por los propios pacientes y minimizando los inconvenientes de la vía intravenosa. La elección de cada régimen posológico tendrá que valorarse de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta que no se ha comparado de forma directa con la profilaxis con FVIII.

En conclusión, emicizumab representa una opción de tratamiento para la profilaxis de pacientes con HA moderada (deficiencia congénita del factor VIII; FVIII 1-5 UI/dl) sin inhibidores del factor VIII y con fenotipo hemorrágico grave. Emicizumab ha mostrado tasas anualizadas de sangrados bajas, con un perfil de seguridad manejable. Su forma administración subcutánea y su pauta menos frecuente, minimiza los inconvenientes de la administración por vía intravenosa de los concentrados de factor VIII. A la hora de elegir entre los concentrados de FVIII y emicizumab hay que tener en cuenta las incertidumbres sobre el impacto de emicizumab en la artropatía, el desarrollo de anticuerpos frente a emicizumab y el riesgo de trombosis, especialmente en el uso concomitante con factores de coagulación en cirugías o control de los sangrados. Además, hay que tener en cuenta que los datos de eficacia y seguridad a largo plazo con emicizumab son limitados.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Emicizumab (Hemlibra®)	<u>Concentrados FVIII plasmáticos (sin FvW)</u> [Beriate®, Haemoctin®, Octanate LV®,] <u>Concentrado de FVIII plasmáticos (con FvW)</u> [Haemate®, Fanhdi i®, Wilate®]	<u>Concentrados FVIII recombinantes</u> [Advate®, Kovaltry®, ReFacto AF®, Nuwiq®, NovoEight®, Afstyla®, Elocta®, Adynovi®, Jivi®, Esperoct®] *
Presentación	Solución inyectable	Polvo y disolvente para solución inyectable	Polvo y disolvente para solución inyectable
Posología (intervalo posológico)	<u>Dosis de carga</u> 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga) <u>Dosis de mantenimiento:</u> 1,5 mg/kg una vez semana, o, 3 mg/kg cada dos semanas, o 6 mg/kg cada cuatro semanas (1 mes). No se recomienda el ajuste de dosis	2-3 días* Estos productos tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica y su intervalo posológico. Puede ser necesario ajuste de dosis	2-7 días* Estos productos tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica y su intervalo posológico. Puede ser necesario ajuste de dosis
Indicación aprobada en FT o no	Sí (Adultos y niños)	Sí (no todos tienen indicación pediátrica)	Sí (no todos tienen indicación pediátrica)
Efectos adversos	Reacciones en el lugar de inyección; inmunogenicidad; MAT, TE (estos dos últimos asociados al uso concomitante con CCPas)	Reacciones alérgicas/hipersensibilidad, desarrollo de inhibidores contra el factor VIII.	Reacciones alérgicas/hipersensibilidad, desarrollo de inhibidores contra el factor VIII.
Advertencias y precauciones especiales de empleo		Aumento riesgo cardiovascular en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso	Aumento riesgo cardiovascular en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso

		central	central
Utilización de recursos	<p>Administración subcutánea</p> <p>Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C).</p> <p>No necesita reconstitución</p>	<p>Administración intravenosa</p> <p>Algunos pueden conservarse a temperatura ambiente (< 25 °C o < 30 °C). Ver fichas técnicas individuales.</p> <p>Necesitan reconstitución</p>	<p>Administración intravenosa</p> <p>Algunos pueden conservarse a temperatura ambiente (< 25 °C o < 30 °C o < 40 °C). Ver fichas técnicas individuales.</p> <p>Necesitan reconstitución</p>
Conveniencia	Interacción farmacológica con CCPa	No se han notificado interacciones	No se han notificado interacciones
Otras características diferenciales	Difícil monitorización**	Fácil monitorización: método coagulativo de una etapa / método cromogénico.	Fácil monitorización (métodos de diferentes dependiendo del producto)**

*Las posologías específicas pueden variar dependiendo del producto y del escenario clínico. Para más información, consultar las Fichas Técnicas individuales de cada producto en CIMA.

** Para más información sobre los métodos de laboratorio adecuados para monitorización, consultar las Ficha Técnicas individuales de cada producto en CIMA.

CCPa = concentrado de complejo protrombínico activado; FVW = factor von Willebrand; MAT = microangiopatía trombótica; TE = tromboembolismo

Referencias

1. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, et al. Haemophilia in Spain. *Hemophilia*. 2009; 15, 665–675.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26:1-158.
3. Real Fundación Victoria Eugenia. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. ISBN: 978-84-18987-48-9. 2022. Disponible en: https://rfve.es/wp-content/uploads/GUIAS-espanolas-hemofilia-RFVE-26_06.pdf
4. Iorio A, Stonebraker F, Hambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*. 2019; 171:540-6.
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hemofilia. Aspectos Organizativos. Noviembre 2012. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_Aspe9.ctosOrganizativos.pdf. Acceso en abril 2023.
6. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia*. 2013; 19:691-7.
7. Aledort L, Mannucci PM, Schramm W, Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfus*. 2019 Nov;17(6):479-486.
8. Ficha Técnica Hemlibra (emicizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf. Acceso abril 2023
9. Informe público de evaluación (EPAR) de Hemlibra (emicizumab). N° procedimiento: EMEA/H/C/004406/0000 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemlibra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
10. Informe público de evaluación (EPAR). N° procedimiento: EMEA/H/C/004406/II/0002. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf
11. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab. 24/2019. V2. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-emicizumab-hemlibra-en-hemofilia-a/>
12. Informe público de evaluación (EPAR) de Hemlibra (emicizumab). N° procedimiento: EMEA/H/C/004406/II/0027. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf
13. Autorización Comisión Europea variación Hemlibra emicizumab). N° procedimiento: EMEA/H/C/004406/II/0027. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1271.htm> [Acceso abril 2023]
14. U.S. National Library of Medicines ClinicalTrials.gov database. Ensayo clínico HAVEN 6 [NCT04158648] con emicizumab. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04158648?term=HAVEN+6+EMICIZUMAB&draw=2&rank=1>
15. Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, Chowdary P, Catalani O, Bernardi RJ, et al. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2023 Mar;10(3): e168-e177.
16. St-Louis J, Abad A, Funk S, Tilak M, Classey S, Zourikian N, et al. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Mar 25;6(2): e12690.
17. Guideline on the clinical requirements for non5 replacement therapy in haemophilia A and B [EMA/CHMP/136018/2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-requirements-non-replacement-therapy-haemophilia-and-b_en.pdf
18. Collins PW, Obaji SG, Roberts H, Gorsani D, Rayment R. Clinical phenotype of severe and moderate haemophilia: Who should receive prophylaxis and what is the target trough level? *Haemophilia*. 2021 Mar;27(2):192-198.
19. López-Jaime FJ, Benítez O, Díaz Jordán BL, Montaña A, Coll J, Quintana París L, Gómez-Del Castillo Solano MDC. Expert opinion paper on the treatment of hemophilia a with emicizumab. *Hematology*. 2023 Dec;28(1):2166334
20. Kruse-Jarres R, Peyvandi F, Oldenburg J, Chang T, Chebon S, Doral MY, et al. Surgical outcomes in people with hemophilia A taking emicizumab prophylaxis: experience from the HAVEN 1-4 studies. *Blood Adv*. 2022 Dec 27;6(24):6140-6150
21. Plan de Gestión de Riesgos (PGR) de Hemlibra (emicizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

22. U.S. National Library of Medicines ClinicalTrials.gov database. Ensayos clínicos HAVEN 7 [NCT04431726] con emicizumab. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04431726?term=HAVEN+7+EMICIZUMAB&draw=2&rank=1>
23. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, et al. Emicizumab prophylaxis for the treatment of infants with severe hemophilia A without factor VIII inhibitors: Results from the interim analysis of the HAVEN 7 study. Abstract #187. Presented at the 2022 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 10, 2022; New Orleans, Louisiana. <https://ashpublications.org/ashclinicalnews/news/6836/emicizumab-can-be-used-without-fviii-inhibitors-in>
24. Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. Blood Transfus. 2019 Sep; 17(5):378-84.
25. Yada K, Nogami K. Spotlight on emicizumab in the management of hemophilia A: patient selection and special considerations. J Blood Med. 2019 Jul 2;10:171-181.
26. Rajpurkar M, Forsyth A, Manco-Johnson M. Current challenges for men and women with mild-to-moderate haemophilia. Haemophilia. 2021 Jan;27 Suppl 1:5-7.
27. Ficha Técnica Roctavian. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roctavian-epar-product-information_en.pdf