

Resultados de efectividad de emicizumab en hemofilia A

Blazquez-Ramos N^{1,2}, Collada Sánchez V¹, Romero Garrido JA^{1,2,4}, Bilbao Gómez-Martino C^{1,2}, Sobrino Jiménez C^{1,2}, Herrero Ambrosio A^{1,2}

1. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Paz

2. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ)

3. Departamento de Hematología del Hospital Universitario La Paz

4. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

Fecha de recepción: 19/09/2024 Fecha de aceptación: 16/11/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000100005>

RESUMEN

Objetivo. Aportar datos de efectividad, seguridad y adherencia de emicizumab en práctica clínica habitual que permitan un posicionamiento eficiente frente al resto de tratamientos.

Material y métodos. Estudio observacional prospectivo, de 3 años de seguimiento. Se analizaron el porcentaje de pacientes sin sangrados, las tasas anualizadas de sangrados (TAS) tratados, los consumos de FVIII no profiláctico, la adherencia y calidad de vida. También incluyó un estudio comparativo intra-paciente para estudiar el cambio de TAS de profilaxis con FVIII a emicizumab.

Resultados. Se estudiaron 44 varones con hemofilia A grave de todas las edades. El 36% de ellos presentaron artropatías y 22% inhibidor. El 34% de los pacientes no tuvieron ningún sangrado. La mediana de las TAS fue: totales 0,73(RI:0,0-1,8); articulares 0,0(RI:0,0 - 0,55) y espontáneos 0,0(RI:0,0 - 0,78). Hubo 41 pacientes que usaron FVIII para tratamiento de sangrados, tolerización, inmunotolerancia o hemostasia en cirugías. El estudio intra-paciente se hizo con 19 pacientes y la TAS disminuyó al cambiar a profilaxis con emicizumab y el consumo de FVIII para controlar sangrados fue similar. No hubo ninguna reacción adversa. La adherencia fue cercana al 100% y la calidad de vida muy buena.

Conclusiones. La efectividad medida por la TAS fue mayor con emicizumab que con FVIII en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidor. La mayoría de los pacientes en tratamiento con emicizumab necesitaron el uso simultáneo con factores de la coagulación principalmente para control de hemorragia, pero también para otros usos. La adherencia al tratamiento y la calidad de vida reportada por los pacientes fue muy alta.

Palabras clave: anticuerpos biespecíficos, hemofilia A, trastornos hemorrágicos, calidad de vida.

Effectiveness of emicizumab in hemophilia A

ABSTRACT

Objectives. To provide data on effectiveness, safety and adherence of emicizumab in routine clinical practice that allow efficient positioning compared to other treatments.

Material and methods. Prospective observational study, with a 3-year follow-up. We analyzed the percentage of patients without bleeding, annualized bleeding rates (ABR) treated, consumption of non-prophylactic FVIII, adherence and quality of life. It also included an intra-patient comparative study to study the change in ABR from FVIII prophylaxis to emicizumab.

Results. Forty-four males with severe hemophilia A of all ages were studied. Thirty-six percent of them had arthropathies and 22% inhibitor. Thirty-four percent of patients had no bleeding. Median TAS were: total 0.73(RI:0.0-1.8); joint 0.0(RI:0.00.55) and spontaneous 0.0(RI:0.78). There were 41 patients who used FVIII for treatment of bleeding, tolerization, immunotolerance or hemostasis in surgeries. The intra-patient study was done with 19 pa-

tients and the ABR decreased when switching to emicizumab prophylaxis and the consumption of FVIII to control bleeding was similar. There were no adverse reactions. Adherence was close to 100% and quality of life was very good with somewhat worse pain and mobility.

Conclusions. Effectiveness measured by TAS was greater with emicizumab than with FVIII in patients with hemophilia A with and without inhibitor. Most of the patients on emicizumab treatment required the simultaneous use of coagulation factors mainly for bleeding control, but also for other uses. Adherence to treatment and quality of life reported by patients was very high.

Mesh Terms: bispecific antibodies, hemophilia a, bleeding disorders, quality of life.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia A es una enfermedad congénita producida por mutación del gen que codifica el factor VIII (FVIII) de la coagulación y que se localiza en el brazo largo del cromosoma X. La ausencia o deficiencia de FVIII supone una coagulación deficiente que predispone al paciente a sufrir episodios hemorrágicos. La frecuencia y gravedad de estos sangrados dependerá de la capacidad de coagulación de los pacientes y se mide por el porcentaje de actividad del factor deficitario en sangre (Tabla 1) ⁽¹⁾. Otros factores que también pueden influir en determinar un fenotipo de sangrados más o menos grave son: presencia de artropatías, inhibidor frente al tratamiento ⁽²⁾, la adherencia terapéutica y/o la edad ⁽³⁾.

Las hemorragias más frecuentes son las que se localizan en articulaciones (70-80%) o músculos (10-20%), y cuando éstas se producen de manera reiterada, dan lugar a artropatías hemofílicas altamente invalidantes. Menos frecuentes pero más graves son hemorragias en localizaciones como el sistema nervioso o digestivo (<5%) ⁽¹⁾.

El tratamiento de esta patología se aborda desde dos puntos de vista:⁽¹⁾

- Agudo o episódico para detener hemorragias.
- Profiláctico crónico para prevenir hemorragias.

Podemos distinguir dos tipos de fármacos a base concentrados de FVIII, útiles para ambos abordajes terapéuticos:

- Origen plasmático. Administración Intravenosa (IV) y vida media aproximada de 12h.

- Origen recombinante. Administración IV y vida media:

- Estándar. Estructura similar a los plasmáticos.

- Extendida que incorporan modificaciones en su estructura para extender su vida media hasta aproximadamente 24h.

Los regímenes de tratamiento profiláctico con concentrados de FVIII ha demostrado reducir eficazmente el número de hemorragias que requieren tratamiento. Pasando de 20 - 30 sangrados al año a 1-4.⁽⁴⁾

El desarrollo anticuerpos neutralizantes frente al FVIII (inhibidores) es la principal causa de fracaso terapéutico ya que anula la respuesta al tratamiento. Las opciones de tratamiento para estos pacientes consisten en agentes bypass, pero presentan una efectividad insuficiente para prevenir y controlar hemorragias⁽¹⁾. El riesgo de desarrollar inhibidores está aumentado durante las primeras exposiciones al factor, principalmente si estas son en altas dosis⁽¹⁾, y también se relaciona con determinadas variantes genéticas⁽⁵⁾.

Otra estrategia de tratamiento para los pacientes con inhibidor frente al FVIII es la inducción de inmunotolerancia (ITI). Estos esquemas terapéuticos consisten en FVIII a altas dosis y frecuencias para eliminar el inhibidor, pero su porcentaje de éxito varía, según los esquemas utilizados, entre el 60-90% ⁽⁶⁾.

En este escenario descrito, la última incorporación al arsenal terapéutico del manejo del paciente con hemofilia ha sido un anticuerpo monoclonal hu-

Tabla 1.- Clasificación de la gravedad de la hemofilia A en función de la actividad de FVIII en sangre⁽¹⁾.

Actividad del Factor deficitario en sangre	Clasificación	Episodios de sangrado
<1%	Hemofilia Grave	Sangrados espontáneos principalmente en articulaciones y/o músculos.
1-5%	Hemofilia Moderada	Sangrados prolongados por traumatismos menores y cirugías. Sangrados espontáneos ocasionales.
5-40%	Hemofilia Leve	Sangrados prolongados por traumatismos mayores y cirugías. Los sangrados espontáneos son menos frecuentes.

mano y biespecífico, llamado emicizumab, que une el FIX activado y el FX, sustituyendo la función del FVIII deficiente y restaurando eficazmente la hemostasia ⁽⁷⁾. Este nuevo fármaco, aporta un mecanismo de acción novedoso al no relacionarse estructuralmente con el FVIII. Es, además, de administración subcutánea y su larga vida media permite administraciones semanales, quincenales o mensuales. Emicizumab sólo puede utilizarse con objetivo profiláctico y el tratamiento de hemorragias se debe realizar con FVIII.

En cuanto a la seguridad de los tratamientos con emicizumab, las reacciones adversas más graves notificadas en los ensayos clínicos fueron la microangiopatía y los eventos trombóticos ⁽⁷⁾.

Además de la necesidad de mayores de datos de efectividad y seguridad, el uso de emicizumab plantea otros interrogantes, algunos de los cuales se abordan en este trabajo y otros se dejan expuestos para poder ser abordados por futuras líneas de investigación:

- En pacientes que inicien tratamiento profiláctico con emicizumab, sin exposición previa a FVIII, cuál es el riesgo de desarrollar inhibidor frente a este factor cuando deba utilizarse para controlar hemorragias o mantener la hemostasia en cirugías. Frente a esto, algunos clínicos optan por administrar FVIII a estos pacientes, con intención de inducir tolerancia al FVIII.

- Aun así, sigue sin conocerse el tiempo que duraría la tolerancia al factor VIII en pacientes previamente expuestos y si fuera necesario un recordatorio cada cierto tiempo.

Tampoco se conoce bien, qué cirugías requerirían suplementación de FVIII para mantener la hemostasia, ni en qué dosis ^(1,8,9).

Con la intención de aportar datos que permitan un mayor conocimiento de este tratamiento y que nos permitan un posicionamiento frente al resto de tratamientos, proponemos estudiar y analizar la efectividad, seguridad, adherencia terapéutica y calidad de vida del uso de emicizumab en práctica clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción del estudio

Se realizó un estudio post-comercialización, observacional, descriptivo y prospectivo, en un hospital de alta complejidad y de referencia para el tratamiento de coagulopatías congénitas. El periodo de observación incluyó desde el año 2018 hasta el 2022 ambos incluidos.

En los pacientes con datos disponibles se rea-

lizó un estudio intra-paciente comparando los resultados de efectividad antes y después del cambio de tratamiento a emicizumab. El tiempo de observación, para cada paciente, de ambos periodos de tratamiento, antes y después del cambio, fue de la misma duración y comprendió el tiempo desde el inicio del tratamiento con emicizumab hasta el 31 de diciembre del 2022 y el mismo número de meses de tratamiento con FVIII justo antes del cambio.

El seguimiento de datos estuvo a cargo del Servicio de Farmacia.

Este estudio fue autorizado por la AEMPS (Anexo I) y por el Comité Ético de Investigación con medicamentos del hospital (Anexo II) y contó con la conformidad de la Dirección del Centro (Anexo III).

Características de los pacientes

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes diagnosticados de hemofilia A con o sin inhibidor, de cualquier edad, con consentimiento informado que a 31 de diciembre de 2022 habían completado al menos 6 meses de tratamiento con emicizumab.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los motivos de exclusión del estudio fueron pacientes incluidos en ensayos clínicos con emicizumab

Variables del estudio

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

Variables sociodemográficas

- Edad (años)
- Sexo

Variables clínicas y relacionadas con el tratamiento

- Diagnóstico: Hemofilia A o B; grave, moderada o leve
- Presencia de inhibidor.
- Presencia de artropatías previas

Variables de seguimiento terapéutico

Fármaco; dosis medidas en Unidades internacionales (UI) o gramos y frecuencias de administración prescritas y cantidades dispensadas (UI o g).

VARIABLES DE EFECTIVIDAD

Se utiliza como variable para medir la efectividad de los tratamientos la Tasa Anualizada de Sangrados (TAS) tratados. Se diferencio entre:

- TAS totales, TAS espontáneos, TAS articulares.

• TAS según la gravedad: TAS de sangrados que se solucionaban con administración de FVIII en máximo tres días, TAS que requerían más de tres días de administración de FVIII y TAS que requerían ingreso hospitalario.

MEDIDA DE ADHERENCIA

La adherencia se estimó según la siguiente fórmula (www 1)

Figura 1. Fórmula para el cálculo de la adherencia terapéutica.

$$Adherencia = \frac{g \text{ dispensados}}{g \text{ prescritos} - g \text{ prescritos durante periodos de tratamiento de hemorragias o ingresos hospitalarios}}$$

Este método asume dos premisas. La primera, que un paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada. La segunda, que toma aquella que se le dispensa y que vuelve a farmacia a recoger más medicación cuando se le ha acabado.

VARIABLES DE SEGURIDAD

- Reacciones adversas de cualquier severidad
- Desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente a los fármacos estudiados.

VARIABLES DE CALIDAD DE VIDA

La Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se midió mediante el cuestionario validado en castellano EQ-5D. Este cuestionario valora 5 dimensiones de la CVRS con valores entre 1-3, y la puntuación final entre 5 – 15. Puntuaciones más bajas se asocian con mejores estados de salud. Además, incluye una escala visual-analógica donde el paciente valora su CVRS entre 0-100, donde 100 es el mejor estado de salud.

Obtención y análisis de variables

Se dispuso de un cuaderno de recogida de datos en Access® para el registro y posterior análisis de las variables. Esta base de datos constaba de una ficha independiente para cada paciente.

La recogida de datos se realizó durante las consultas de Atención Farmacéutica donde se dispensaba la medicación a los pacientes.

Las bases de datos consultadas fueron:

- La historia electrónica del hospital HCIS®.
- El programa de gestión farmacéutica Farmatools®.
- La aplicación móvil Haemoassist® donde los pacientes registraron administraciones y sangrados.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas, diagnósticas, clínicas, y analíticas asociadas con el tratamiento.

Las variables categóricas se describieron a partir de frecuencias absolutas y porcentajes. La descripción de las variables cuantitativas se realizó mediante la media con su desviación estándar (DE) en las variables demográficas y la mediana y el rango intercuartílico (RI) en el resto de variables.

Se realizaron análisis de efectividad y Calidad de Vida Relacionada con la Salud en todos los pacientes.

En la comparación intra-individual se utilizó un modelo de regresión binomial negativa, que representa diferentes tiempos de seguimiento, para caracterizar los puntos finales relacionados con el sangrado y comparar las tasas de sangrado. El período de efectividad se definió por el número de días entre la primera dosis de emicizumab y la fecha de corte en la que se finalizó el estudio. Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales y como valores significativos, cuando el valor de la p fue menor o igual a 0,05 ($p \leq 0,05$). Los datos se analizaron con el programa estadístico SAS 9,3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

El análisis de los datos se realizó por el departamento de estadística del centro hospitalario.

RESULTADOS

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de la población

Características demográficas y clínicas de la población	Número (%)
Población (varones)	44 (100)
Edad (años)	
<12	12 (27,3)
12- 18	2 (4,5)
>18	30 (68,2)
Gravedad	
Grave	42 (95,5)
Moderada	0 (0,0)
leve	2 (4,5)
Presencia de Inhibidor	10 (22,7)
Presencia de artropatías previas.	16 (36,4)

Población estudiada

Se estudiaron 44 pacientes varones, la edad media fue de 31 años (Rango: 2-71). Todos los pacientes padecían formas graves de hemofilia A excepto 2 con hemofilia clasificada como leve, pero fenotipo hemorrágico grave. Presentaron inhibidor el 36,4% de los pacientes y artropatías previas el 22,7% (Tabla 2). El tiempo medio de exposición a emicizumab fue de 21 meses (RI:15 -29). Además, se realizó una comparación intra-paciente en 19 pacientes. Hubo 3 pacientes que emicizumab fue su primer tratamiento profiláctico.

Variables estudiadas

PACIENTES SIN SANGRADOS

El porcentaje de los pacientes que no tuvieron ningún sangrado durante el periodo de tratamiento con emicizumab fue 34,1%.

TASA ANUALIZADA DE SANGRADOS

La mediana de la TAS tratados totales durante el tratamiento con emicizumab fue 0,7 episodios (RI:0,0 - 1,8). La mediana de la TAS tratados articular fue 0,0 (RI: 0,0 - 0,5) y la mediana de la TAS tratados espontáneos fue 0,0 (RI: 0,0 - 0,7).

TASA ANUALIZADA DE SANGRADOS EN PACIENTES CON INHIBIDOR

Se estudiaron 16 pacientes que presentaban inhibidor al inicio del tratamiento con emicizumab. La mediana de la TAS tratados fue 0,4 hemorragias, (RI: 0,0-0,8). La mediana de la TAS tratados articulares fue 0,0 (RI: 0,0 - 0,3). La mediana de la TAS tratados espontáneos fue 0,0 (RI: 0,0 - 0,3).

CONSUMO DE FACTORES DE LA COAGULACIÓN EN PACIENTES EN TRATAMIENTO PROFILÁCTICO CON EMICIZUMAB

De los 44 pacientes estudiados, 41 necesitaron, durante el tratamiento con emicizumab, utilizar FVIII (35 pacientes) o FVII (12 pacientes). Hubo 3 pacientes que utilizaron ambos factores y otros 3 que no necesitaron factores de la coagulación durante el periodo de estudio.

Los motivos por los que se utilizó factor de la coagulación en los pacientes en profilaxis con emicizumab fueron: (Figura 2)

▪ **Tratamientos de tolerización:** A tres pacientes que comenzaron profilaxis con emicizumab sin exposición previa a FVIII, se les expuso a pequeñas cantidades FVIII para prevenir la formación de inhibidores, en caso de necesitar su uso, por sufrir una hemorragia o para mantener la hemostasia durante una cirugía.

Figura 2. Consumo de UI de FVII y VIII por pacientes y año durante el tratamiento profiláctico con emicizumab y sus causas.

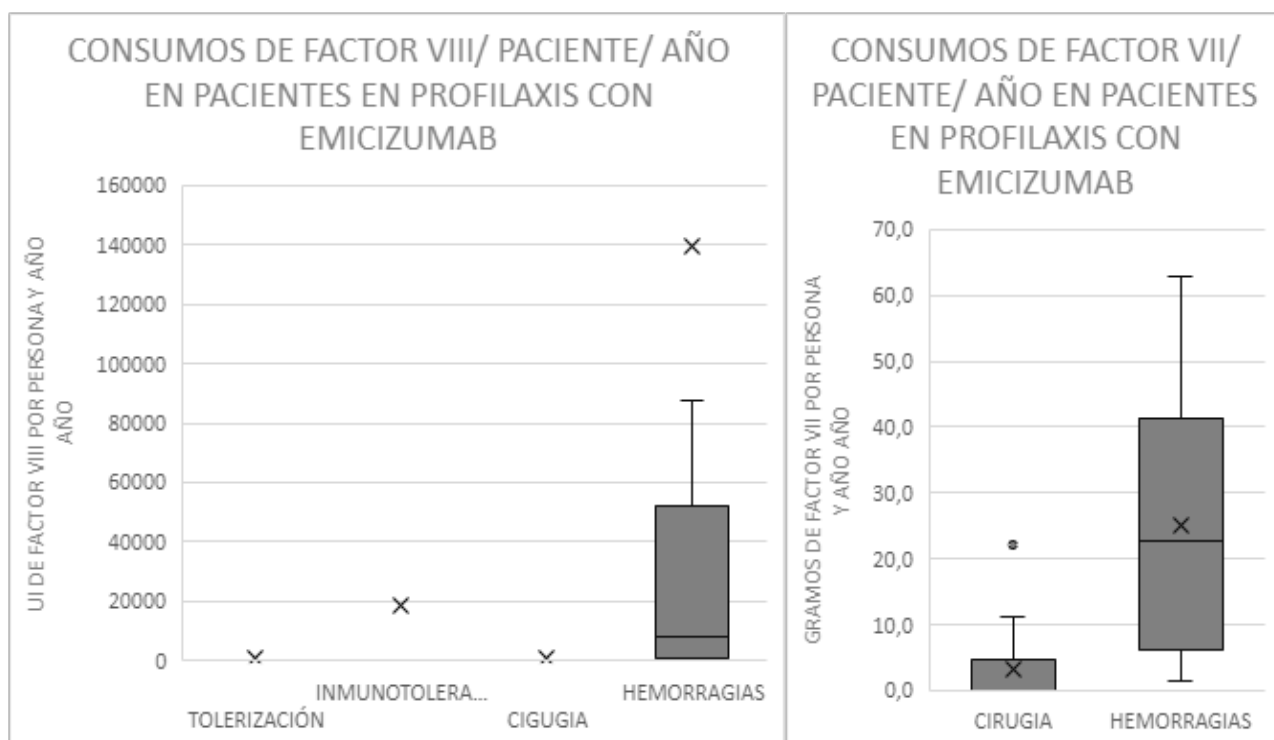


Figura 3. Comparación intra - paciente de la TAS y el consumo de FVIII para tratar sangrados por paciente y año durante el tratamiento profiláctico con FVIII vs emicizumab.

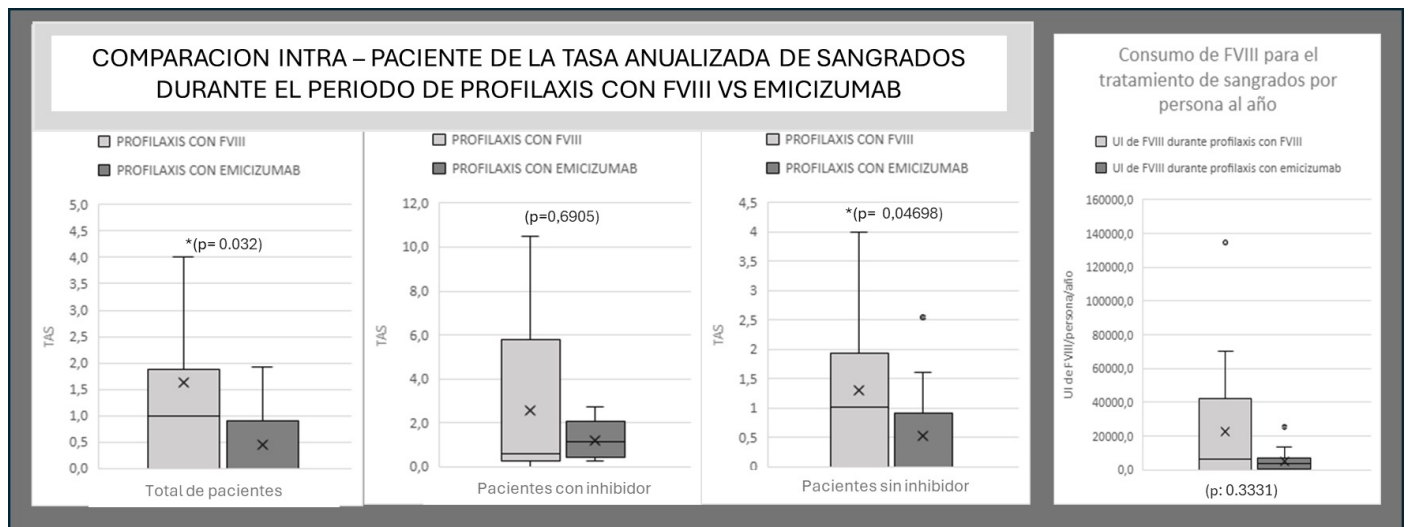
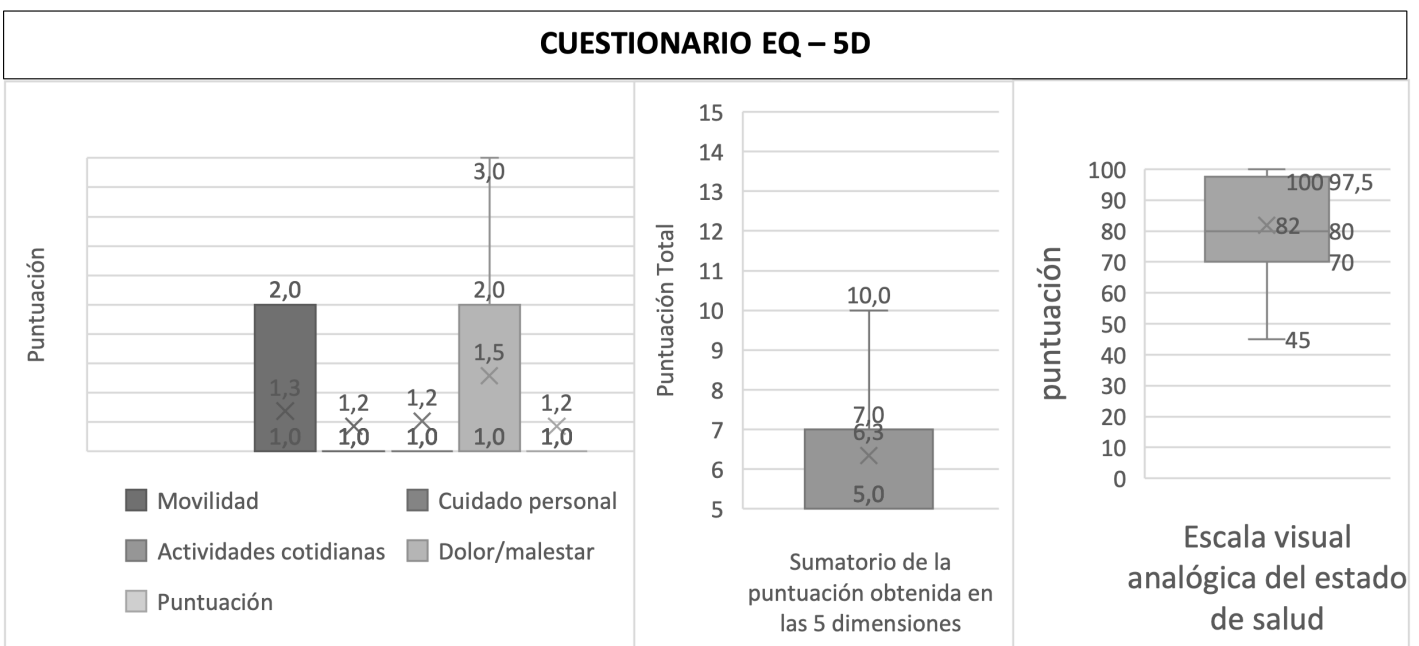


Figura 4. Resultados del cuestionario EQ - 5D para evaluar la calidad de vida en pacientes en tratamiento profiláctico con emicizumab



▪ **Tratamientos de inducción a la inmunotolerancia (ITI):** En 6 pacientes que presentaban inhibidor frente al FVIII.

▪ **Mantenimiento de la hemostasia en procedimientos o cirugías.** Tres pacientes utilizaron FVIII para mantener la hemostasia en cirugías.

▪ **Tratamiento de episodios hemorrágicos.** Cuarenta pacientes necesitaron utilizar FVIII o FVII para controlar alguna hemorragia.

ESTUDIO DE EFECTIVIDAD INTRAPACIENTE

Se estudió en 19 pacientes, la variación de la TAS antes y después del cambio en el tratamiento profiláctico,

a emicizumab. La edad media fue de 23 años (DE: 21). El 37% de los pacientes presentaban inhibidor y el 25% artropatías.

La tasa anualizada de sangrados fue menor ($p=0,032$) durante el periodo en tratamiento profiláctico con FVIII (mediana de TAS= 1,0 (0,2-1,8)) que con emicizumab (mediana de la TAS= 0,0 (0,0-0,7)). (Figura 3)

La mediana UI de FVIII por persona y año utilizadas para el tratamiento de sangrados fueron 6228,4(RI:46,2 -29790,9) durante la profilaxis con FVIII y 3744,8(RI:442,8 - 68,44) durante la profilaxis

con emicizumab. No hubo diferencias estadísticas ($p=0,3331$) (Figura 3).

Seguridad

No se detectaron reacciones adversas en los pacientes en tratamiento con emicizumab durante el periodo de estudio.

Tampoco se informó de ningún paciente que desarrollara anticuerpos frente a emicizumab ni frente a FVIII, durante el periodo de profilaxis con emicizumab.

Adherencia terapéutica y calidad de vida de pacientes estudiados

La mediana de la adherencia al tratamiento con emicizumab fue del 99% (RI: 86-107%)

La calidad de vida según el cuestionario EQ-5D, fue: (Figura 4)

Movilidad: la media fue 1,3 y la mediana 1,0 (RI: 1,0-2,0)

- Cuidado personal: media 1,2 y mediana 1,0 (RI: 1,0-1,0)

- Actividades cotidianas: media 1,2 y mediana 1,0 (RI: 1,0-1,0)

- Dolor y malestar: media 1,5 y mediana 1,0 (RI: 1,0-2,0)

- Ansiedad/ depresión: media 1,2 y mediana 1,0 (RI: 1,0-1,0),

- Puntuación total: media 6,3 puntos, mediana 5,0 (RI: 5,0-7,0)

Por último, los pacientes valoraron su estado de salud en una escala visual-analógica. La media obtenida fue de 81,9, con una mediana de 80,0 (RI: 70,0-95,0)

DISCUSIÓN

Pacientes sin sangrados

El porcentaje de pacientes sin sangrados con emicizumab fue 35%. En otros estudios publicados este porcentaje varía desde 46% en 30 meses en un análisis combinado de los estudios pivotaes Haven⁽¹⁰⁾, a 63% en un estudio observacional de 81 semanas⁽¹¹⁾ e incluso mayores al 95% en otros trabajos^(12,13). En publicaciones que evaluaban la profilaxis con FVIII en pacientes hemofílicos sin inhibidor este porcentaje oscilaba entre el 25 y el 47% dependiendo del tipo de factor⁽¹⁴⁾.

Nuestros resultados fueron peores a los publicados en otros trabajos, habría que analizar características de la población estudiada ya que parece que los pacientes más jóvenes podrían beneficiarse más⁽¹¹⁾. que los que presentan artropatías establecidas, esto último aún por demostrar.

Tasa anualizada de sangrados

La TAS de todas las hemorragias tratadas fue menor a 1 en los pacientes con y sin inhibidor. En la bibliografía se observan datos similares y además, describen una disminución de la TAS tras el primer año⁽¹⁰⁾.

No encontramos comparaciones directas de la TAS con emicizumab frente a FVIII, ni indirectas por las diferencias en las poblaciones estudiadas. Aun así, observamos TAS similares en estudios de profilaxis con emicizumab, FVIII⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ y FVII en pacientes con inhibidor⁽¹⁸⁾.

La mediana de la **TAS espontáneos y TAS articulares** fueron ambas 0 en nuestro trabajo. Estas tasas son similares a las publicadas tanto para profilaxis con emicizumab^(10,19) como con FVIII⁽²¹⁾ o FVII⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Observamos, por tanto, que el tratamiento profiláctico en los pacientes con hemofilia A es altamente efectivo con todos los tratamientos disponibles.

Estudio de efectividad intrapaciente

En nuestro trabajo los pacientes disminuyeron de forma estadísticamente significativa la TAS al cambiar de tratamiento a emicizumab.

En la literatura encontramos resultados variables, así también disminuye la TAS al cambiar a emicizumab en los estudios pivotaes Haven^(20,21), mientras que se mantiene en otros estudios observacionales.^(22,11)

Harán falta resultados a más largo plazo e incluir otras variables con el daño articular.

Consumo de factor VIII en pacientes en tratamiento con emicizumab

Prácticamente todos los pacientes tratados con emicizumab, necesitaron utilizar FVIII o FVII en alguna ocasión. Los motivos del uso fueron: durante el periodo de inducción de emicizumab, para inducir tolerancia en pacientes no expuestos a FVIII previamente; para inducir inmunotolerancia a pacientes con inhibidores, para mantener la hemostasia durante procedimientos quirúrgicos, y para manejar sangrados. El manejo de sangrados fue el que requirió mayor cantidad de UI de factor.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las UI de factor necesarias para controlar hemorragias por paciente y año.

Seguridad

No hubo ningún evento adverso. Ningún paciente desarrollo anticuerpos neutralizantes frente a FVIII o emicizumab.

Adherencia terapéutica y calidad de vida de pacientes estudiados

La adherencia al tratamiento fue cercana al 100% y superior a la reportada en la bibliografía para los tratamientos profilácticos con FVIII que se sitúa en torno al 80% ⁽²³⁻²⁶⁾.

En nuestro estudio se aprecia una alta CVRS en los pacientes tratados con emicizumab. La puntuación alcanzada en las 5 esferas estudiadas es muy buena, aunque se dejan ver leves problemas de movilidad y presencia de dolor.

Otros estudios aportan, además, una alta satisfacción al tratamiento con emicizumab principalmente por la vía de administración subcutánea y por la disminución de la frecuencia de administración ^(27,28).

Limitaciones del estudio

El presente trabajo puede verse afectado por una serie de limitaciones como son que los sangrados contabilizados eran informados por los pacientes y/o médicos y solo ocasionalmente confirmados por pruebas de imagen. No tenía en cuenta los sangrados subclínicos, ni la degeneración articular.

CONCLUSIONES

Emicizumab es un fármaco efectivo para la prevención de sangrados de cualquier tipo en pacientes con hemofilia A con y sin presencia de inhibidor y de artropatías previas.

Para demostrar superioridad en la efectividad de emicizumab frente a FVIII hacen falta estudios a largo plazo que evalúen además de la TAS la degeneración articular. Aun así, parece que podría disminuir la TAS en pacientes con y sin inhibidor.

El mayor beneficio que aporta el tratamiento con emicizumab es la CVRS, al reducir el número de pinchazos y cambiar la vía IV por la subcutánea, menos invasiva.

Emicizumab es un tratamiento seguro.

La adherencia terapéutica es cercana al 100%

BIBLIOGRAFÍA

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(S6):1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>

2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010 Feb;6(1):37-42. doi: 10.1007/s11420-009-9140-9

3. Hoefnagels JW, Schrijvers LH, Leebeek FWG, Eikenboom J, Schols SEM, Smit C, et al. Adherence to prophylaxis and its association with activation of self-management and treatment satisfaction. *Haemophilia*. 2021 Jul;27(4):581-90. doi: 10.1111/hae.14333.

4. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007 Aug 9;357(6):535-44. doi: 10.1056/NEJMoa067659

5. Konkle BA, Johnsen JM, Wheeler M, Watson C, Skinner M, Pierce GF, et al. Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: approaches from the My Life Our Future haemophilia project. *Haemophilia*. 2018 May;24 Suppl 6:87-94. doi: 10.1111/hae.13506.

6. Nakar, C; Shapiro, A. Hemophilia A with inhibitor: Immune tolerance induction (ITI) in the mirror of time. *Transfusion and Apheresis Science* 2019 Oct; 58 (5):578-589. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S1473050219301533?ret urnurl=null&referrer=null>

7. FICHA TECNICA HEMLIBRA 150 MG/ML SOLUCION INYECTABLE. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181271002/FT_1181271002.html#5-propiedades-farmacol-gicas

8. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia*. 2022 May;28 (Suppl 4):103-110. doi: 10.1111/hae.14524.

9. Castaman G, Santoro C, Coppola A, Mancuso ME, Santoro RC, Bernardini S, et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Blood Transfus*. 2020 Mar;18(2):143-51. doi: 10.2450/2019.0186-19

10. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021 Apr; 22;137(16):2231-2242. doi: 10.1182/blood.2020009217.

11. Ramanan R, Parikh S, Aung LL, McFadyen JD, Tran HA. Intraindividual bleeding outcomes in patients with hemophilia A on emicizumab prophylaxis in Australia. *Blood Vessels, Thrombosis & Hemostasis*. 2024 Mar; 1;1(1):100005. doi: [org/10.1016/j.bvth.2024.100005](https://doi.org/10.1016/j.bvth.2024.100005).

- 12.** McCary I, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrero MF, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia*. 2020 Jul; 26(4):631-6.
- 13.** Ocaña Gómez MÁ, Ferrer Machín A, Vera Cabrera M, Álvarez Tosco KI, Ríos de Paz M, de Dios García MD. Eficacia y seguridad de la profilaxis con emicizumab en la hemofilia A: estudio de 13 pacientes. *Medicina Clínica*. 2024 Feb. 162(3):134-137. doi.org/10.1016/j.bvth.2024.100005
- 14.** Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost*. 2012 Mar;10(3):359-67. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04611.x.
- 15.** Lissitchkov T, Hampton K, von Depka M, Hay C, Rangarajan S, Tuddenham E, et al. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (human-cl rhFVIII; Nuwiq®) in adults with severe haemophilia A: efficacy and safety. *Haemophilia*. 2016 Mar;22(2):225-31. doi: 10.1111/hae.12793.
- 16.** Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, Ehrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FWG, et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2017 Jan;117(2):252-61. doi: 10.1055/s-0039-1692336.
- 17.** Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015 Aug;126(9):1078-85. doi: 10.1182/blood-2015-03-630897.
- 18.** Ewing N, Escuriola-Ettingshausen C, Kreuz W. Prophylaxis with FEIBA in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia*. 2015 May;21(3):358-364. doi: 10.1111/hae.12602.
- 19.** Batt K, Schultz BG, Caicedo J, Hollenbeak CS, Agrawal N, Chatterjee S, et al. A real-world study comparing pre-post billed annualized bleed rates and total cost of care among non-inhibitor patients with hemophilia A switching from FVIII prophylaxis to emicizumab. *Curr Med Res Opin*. 2022 Oct;38(10):1685-1693. doi: 10.1080/03007995.2022.2105072.
- 20.** Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019 Dec;134(24):2127-38. doi.org/10.1182/blood.2019001869.
- 21.** Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018 Aug;379:811-822; doi: 10.1056/NEJMoa1803550
- 22.** Escobar M, Bullano M, Mokdad AG, Caicedo J, Schultz BG, Fan Q, Verma S. A real-world evidence analysis of the impact of switching from factor VIII to emicizumab prophylaxis in patients with hemophilia A without inhibitors. *Expert Rev Hematol*. 2023 Jun;16(6):467-474. doi: 10.1080/17474086.2023.2198207.
- 23.** Arvanitakis A, Holme PA, Berntorp E, Astermark J. Arvanitakis A, Holme PA, et al. Clinical outcome and adherence rate in Scandinavian patients with intermediate-intensity prophylaxis before and after the switch of standard half-life FVIII products to BAY 81-8973. *Haemophilia*. 2022 Mar;28(2):223-229. doi: 10.1111/hae.14489. *Haemophilia*. 2022;28(2):223-9.
- 24.** Bonanad S, García-Dasí M, Aznar JA, Mingot-Castellano ME, Jiménez-Yuste V, Calle M, Palma A, et al. Adherence to prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020 Sep;26(5):800-808. doi: 10.1111/hae.14039.
- 25.** Torres-Ortuño A, Cuesta-Barriuso R, Nieto-Munuera J, Castiello-Munuera Á, Moreno-Moreno M, López-Pina JA. Haemo-Adhaesione: A New Measure of Adherence for Adolescent and Adult Patients with Haemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2020 Mar 3;14:455-465. doi: 10.2147/PPA.S233601.
- 26.** Miesbach W, Kalnins W. Adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia in Germany. *Haemophilia*. 2016 Sep;22(5):e367-74. doi: 10.1111/hae.13003
- 27.** Mancuso ME, Mahlangu J, Sidonio R Jr, Trask P, Uguen M, Chang T, et al. Health-related quality of life and caregiver burden of emicizumab in children with haemophilia A and factor VIII inhibitors-Results from the HAVEN 2 study. *Haemophilia*. 2020 Nov;26(6):1009-1018. doi: 10.1111/hae.14183.
- 28.** Skinner MW, Négrier C, Paz-Priel I, Chebon S, Jiménez-Yuste V, Callaghan MU, Lehle M, Niggli M, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. *Haemophilia*. 2021 Sep;27(5):854-865. doi: 10.1111/hae.14363.

