

# EMICIZUMAB (▼HEMLIBRA<sup>®</sup>, ROCHE) EN HEMOFILIA A

Carlos Fernández Moriano

## RESUMEN

**Emicizumab** es un nuevo anticuerpo monoclonal biespecífico capaz de unir el factor IX activado y el factor X de la coagulación, de manera que restaura la función deficiente del factor VIII activado y promueve la continuación natural de la cascada de coagulación para la formación del coágulo de fibrina. En base a su mecanismo de acción, independiente de la presencia del factor VIII sanguíneo, el medicamento ha sido oficialmente autorizado para la profilaxis de rutina –en todos los grupos de edad– de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores anti-factor VIII y en pacientes con hemofilia A severa (actividad del factor VIII <1%) sin inhibidores.

Su **eficacia clínica** ha sido adecuadamente contrastada para la indicación aprobada en cuatro ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos y abiertos, controlados o de un solo brazo, en pacientes adolescentes y adultos (HAVEN-1, -3 y -4) y en pacientes pediátricos (HAVEN-2) con hemofilia A grave o con hemofilia A con alto título de anticuerpos inhibidores. En todos ellos, quienes previamente habían sido tratados de forma episódica o profiláctica con derivados del factor VIII o agentes bypass, la profilaxis con emicizumab en regímenes de una administración semanal, cada dos semanas o de hasta cada cuatro semanas, ha demostrado mantener la tasa anualizada de hemorragias que requieren tratamiento en valores muy bajos: entre 1,3 y 2,9 frente a valores de 23-38 en pacientes no tratados; en pacientes pediátricos <12 años, esa tasa fue incluso menor, cayendo hasta 0,3 hemorragias/año. De forma interesante, un porcentaje elevado de pacientes que recibieron emicizumab (56-97%) no sufrió ninguna hemorragia durante los ensayos clínicos, y los análisis intrapaciente revelaron que la profilaxis con emicizumab es significativamente superior en términos de eficacia al tratamiento a demanda o profiláctico con derivados del factor VIII o con agentes bypass. Entre los resultados de las variables secundarias destaca una mejora notable en la calidad de vida en relación con la salud física percibida por los pacientes tratados con emicizumab.

Por otro lado, el **perfil toxicológico** de emicizumab puede considerarse como tolerable y relativamente benigno. Las reacciones adversas más comunes, junto con artralgia y cefalea, fueron las reacciones en el punto de inyección (descritas en el 20% de los pacientes), que remitieron por sí mismas –sin necesidad de medidas especiales– en la práctica totalidad de pacientes. Con un bajo potencial de inmunogenicidad, los eventos adversos más graves fueron la microangiopatía trombótica y otros eventos trombóticos, notificados en menos del 1% de los pacientes y relacionados con la interacción farmacodinámica con el complejo protrombínico activado administrado concomitantemente.

Si bien no supone una cura para la enfermedad, emicizumab aporta una ventaja importante en relación a su vía de administración subcutánea y un régimen posológico con dosificación cada 1-4 semanas, lo cual puede contribuir a evitar los principales inconvenientes derivados del acceso intravenoso frecuente que implica la profilaxis pautaada con derivados del factor VIII (con administraciones cada 3-5 días); esto puede relacionarse con la preferencia por parte de los pacientes y una mejora en la adherencia terapéutica. Sin embargo, se plantean ciertas incertidumbres en torno a su eficacia en pacientes pediátricos <1 año y en niños con hemofilia A sin inhibidores (población en que los datos disponibles son muy limitados), así como sobre su potencial utilidad terapéutica en pacientes con enfermedad leve-moderada y en el periodo perioperatorio, que deben ser esclarecidas por estudios controlados poscomercialización.

En definitiva, a falta de conocer las consideraciones del IPT, es previsible que los criterios económicos jueguen un rol importante en el empleo del nuevo fármaco en la prevención de las complicaciones de una enfermedad especialmente costosa para el sistema de salud. Emicizumab abre una nueva vía mecanística y, en base a su perfil de eficacia (independiente de la presencia de inhibidores anti-factor VIII) y seguridad, se puede situar en un futuro como fármaco de primera línea en la profilaxis de la hemofilia A grave, con una posología y vía de administración que pueden favorecer la adherencia terapéutica.

- **Fernández Moriano C.** Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>) en hemofilia A. Panorama Actual Med. 2019; 43(424): XXX-XXX

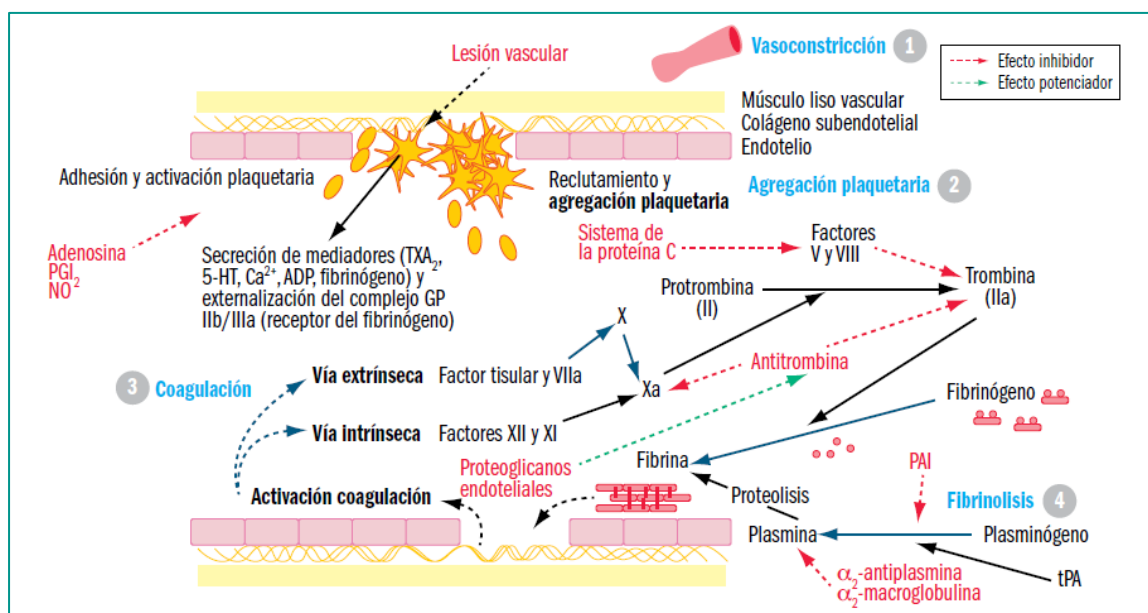
## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Entre los trastornos hereditarios de la coagulación, la **hemofilia** (palabra derivada del griego *hemo* –sangre, *philos* –amado o amigo, y el sufijo *ia* –cualidad), y más correctamente, las hemofilias, el más conocido popularmente, si bien no es el más prevalente de entre ellos. De hecho, actualmente recibe la calificación de enfermedad rara. A grandes rasgos, se puede definir la hemofilia como un *trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la*

deficiencia de la actividad del factor VIII de coagulación (en el caso de la hemofilia A) o del factor IX (en el caso de la hemofilia B), como resultado de mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación.

Sin duda alguna, fue el caso de la reina Victoria de Gran Bretaña el factor que más contribuyó al crecimiento de la popularidad de la enfermedad. A pesar de que ella no sufrió nunca la enfermedad, ni ésta se había descrito en ninguno de sus antepasados, se cree que en ella se produjo *de novo* (espontáneamente) la mutación del gen del factor IX de la coagulación –causa de la hemofilia B– en uno de sus cromosomas X. La propagación de su alelo a través sus numerosos descendientes y sus vínculos con la realeza europea tuvo efectos nefastos sobre el destino de algunas monarquías.

*Grosso modo*, la **hemostasia** es un mecanismo de defensa del organismo para prevenir la hemorragia cuando se produce una lesión vascular, con participación de las plaquetas y de la coagulación. El estímulo que desencadena la activación de la hemostasia es la lesión a nivel del endotelio (barrera natural entre la circulación y el tejido a irrigar) provocando el contacto de la sangre con el tejido conectivo subendotelial. Inicialmente se produce la adhesión y agregación de plaquetas al subendotelio lesionado y, posteriormente, se pone en marcha el mecanismo de la coagulación para formar un coágulo de fibrina. La respuesta hemostática incluye tres procesos –la hemostasia primaria, la hemostasia secundaria y la fibrinólisis– de forma que siempre existe una interacción entre la pared vascular y la sangre. El proceso se resume en la **Figura 1**.



**Figura 1. Sistema hemostático.** La lesión vascular desencadena una respuesta vasoconstrictora en el músculo liso (1). La exposición de las plaquetas al colágeno subendotelial favorece su adhesión y, junto con factores de coagulación, su activación, que atraerá a nuevas plaquetas. Es la llamada hemostasia primaria (2). La agregación plaquetaria favorece también la fase de coagulación (3) que dará lugar a la formación de la red de fibrina que atraparé elementos celulares formando el coágulo. En rojo, los factores anti-hemostáticos endógenos. Debe existir un equilibrio entre los factores prohemostáticos y anti-hemostáticos. 5-HT: serotonina; ADP: adenosín difosfato; NO: óxido nítrico; PAI: inhibidores del factor activador del plasminógeno; PGI2: prostaciclina; tPA: activador tisular del plasminógeno; TXA2: tromboxano A2.

La **coagulación o hemostasia secundaria** es un proceso complejo que resulta de la interacción de proteínas plasmáticas –factores de coagulación– entre sí, que se activan (normalmente están inactivos pero pueden activarse en cuestión de pocos segundos) en una serie de *reacciones en cascada* conduciendo a la formación de fibrina. Intervienen en el proceso tanto una serie de proteínas procoagulantes (los 12 factores de la coagulación, de síntesis hepática) como

otras proteínas anticoagulantes que regulan y controlan la coagulación, evitando que los factores activados en un punto concreto se dispersen y produzcan una coagulación generalizada; los más importantes agentes anti-hemostáticos son: antitrombina III, proteína C y proteína S.

La **cascada de la coagulación** considera un proceso de 3 fases: inicio, amplificación y acción de la trombina (Figura 2). Se inicia por la exposición al factor tisular (expresado en la superficie de diversas células, como los fibroblastos de la pared vascular) debido a la lesión de los tejidos, formándose el complejo factor tisular (FT)-factor VII activado<sup>1</sup> (VIIa). Se cree que la activación de los factores IX y X por parte del complejo FT-VIIa desempeña un papel importante en la inducción de la hemostasia. A través de esta interacción, el inhibidor de la vía del factor tisular bloquea el proceso y diversos elementos de la vía intrínseca –en particular, el factor VIII y IX– se convierten en reguladores principales de la formación de trombina (dando lugar previamente al factor Xa que promueve la generación de ésta), enzima activa que convierte el fibrinógeno circulante en fibrina.

La fase de amplificación se centra en la superficie de las plaquetas, activadas por la trombina, que acumulan en su superficie factores y cofactores y permiten su ensamblaje, dando lugar a complejos con actividad enzimática, como tenasa o protrombinasa, que facilitarán la fase de propagación, con la formación de grandes cantidades de trombina que favorecen la generación de fibrina y su polimerización, para dar lugar al coágulo estable, según se indica en la **Figura 2**. La fibrina es la responsable última de la formación de la malla en que quedan atrapadas las plaquetas para formar un tapón hemostático (trombo plaquetario), construyéndose finalmente el coágulo o trombo final que detendrá la hemorragia.

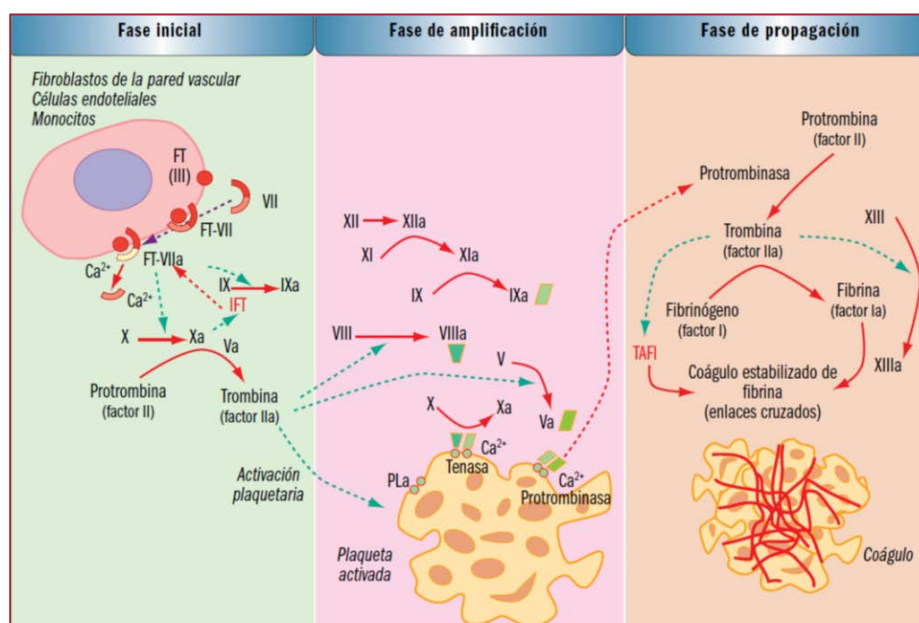


Figura 2. Cascada de coagulación sanguínea.

Aunque la descripción del mecanismo de la coagulación se pueda dividir en diferentes fases, todas están estrechamente relacionadas entre sí: las plaquetas activadas aceleran la coagulación plasmática y los productos de activación de la coagulación, como la trombina, inducen la activación plaquetaria. Posteriormente, la **fibrinólisis** sería el último proceso en el que se elimina la fibrina no

<sup>1</sup> La fase de inicio se produce tras la lesión vascular, cuando el factor VII (proconvertina) se une a las células que presentan en su superficie el factor tisular de tromboplastina (factor III o FT), lo que conduce a la liberación proteolítica de la convertina (VIIa). El complejo FT-VIIa facilita la generación de los factores Xa y IXa y esto causa la producción de una pequeña cantidad de trombina que inicia el proceso.

necesaria para la hemostasia con la finalidad de la reparación del vaso y el restablecimiento del flujo vascular. Todo este sistema hemostático se encuentra habitualmente en una situación “de reposo” en el organismo, normalmente inactivo, con un perfecto y delicado equilibrio que favorece la fluidez circulatoria y la oxigenación tisular, y en que los fenómenos de coagulación-descoagulación se producen constantemente, siendo capaz de activarse rápidamente tras la aparición de una agresión.

Los trastornos asociados a una deficiencia congénita en la producción de determinados factores de la coagulación sanguínea (**coagulopatías**) constituyen uno de los ejemplos típicos de las metabolopatías congénitas de mayor impacto, aunque en general son poco frecuentes. Se estima que cerca de 7 millones de personas viven en el mundo con algún trastorno hereditario de la coagulación, si bien hasta un 75% de los casos permanece sin diagnosticar y no recibe un tratamiento adecuado o incluso no recibe ningún tratamiento. La menos infrecuente de las coagulopatías hereditarias es la **enfermedad de von Willebrand**, un trastorno congénito transmitido autosómicamente, caracterizado por el déficit cualitativo y/o cuantitativo del *factor de von Willebrand* (*Factor vW*); se ha calculado que en determinadas áreas puede llegar a afectar al 1% de la población, aunque los pacientes con problemas hemorrágicos graves no son numerosos.

La **hemofilia A** (hemofilia clásica o común) representa el tipo más prevalente de hemofilia, caracterizada por el **déficit del factor VIII de la coagulación**, que está implicado en la fase de amplificación (**Figura 2**). Afecta a entre 1 y 3 varones de cada 10.000 personas a nivel mundial y, por tanto, se puede considerar como una enfermedad rara<sup>2</sup>, al igual que el resto de las coagulopatías hereditarias, la mayoría aún menos frecuentes que la hemofilia A. Cabe destacar, además, que la enfermedad de von Willebrand implica también un descenso proporcional de factor VIII asociado al de factor von Willebrand, de ahí que contribuya a la expresión y gravedad del cuadro hemorrágico. Por su parte, la **hemofilia B** (o enfermedad de Christmas) implica una **deficiencia de factor IX** y afecta a 1 de cada 30.000 varones. En ambos casos, la deficiencia de estos factores determina un retraso en el proceso de coagulación, con mayor riesgo de hemorragias graves.

Según el último informe anual de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH)<sup>3</sup>, en todo el mundo viven con hemofilia confirmada casi 200.000 personas, aunque estos datos proceden únicamente de 116 países, entre los que no se incluye España. Las estimaciones globales de la FMH apuntan a que el total de afectados puede llegar a alcanzar las 400.000 personas en todo el mundo, de las cuales solo 1 de cada cuatro afectados reciben la el tratamiento y la atención sanitaria adecuada (Stonebraker et al., 2010). En global, el 80-85% de pacientes tiene hemofilia A y el otro 15-20% tiene hemofilia B; la hemofilia puede darse en todos los grupos raciales y sociales.

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

En general, la hemofilia es un trastorno de **herencia autosómica recesiva** ligada al cromosoma X (y, por ello, al sexo de la persona), en cuyo brazo largo se encuentran los genes que codifican para los factores VIII y IX –concretamente, situados en el par 23–. Ello supone que, como norma habitual, la transmiten las mujeres (portadoras) y la padecen los hombres, debido a la dotación de dos cromosomas X de la mujer (XX) y de un único cromosoma X en el hombre (XY). Así pues, el 100% de las hijas de hombres hemofílicos son portadoras y el 50% de los hijos de mujeres

---

<sup>2</sup> Se definen así por una prevalencia de <5 casos por 10.000 habitantes en la Unión Europea.

<sup>3</sup> Accesible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1717.pdf>

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

La **causa** primaria de las hemofilias A y B hereditarias reside en **mutaciones de los genes que codifican para los factores VIII (F8) y IX (F9)**, respectivamente. Se ha demostrado que el tipo de mutación en los genes influye en la tendencia al sangrado en hemofilia severa: los defectos genéticos menos severos determinarán un fenotipo más leve.

El gen humano del factor VIII (F8) se ubica en la banda más distal (Xq28) del brazo largo del cromosoma X, y es muy largo y complejo: está formado por una secuencia de 186.000 pares de bases (186 kb) —que dan lugar a un RNAm de prácticamente 9 Kb, incluyendo 7.053 nucleótidos codificantes— dividida en 26 exones y 25 intrones. El factor VIII se expresa principalmente en el hígado, en las células endoteliales sinusoidales. La proteína precursora de dicho factor contiene dominios de homología interna y su estructura desde el extremo amino (-NH<sub>2</sub>) al carboxilo (-COOH) sigue una secuencia A1-A2-B-A3-C1-C2, en la que el dominio B es escindido para formar el factor VIII, que es activado por la trombina.

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

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

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

La **hemartrosis** o **hemorragia articular** es la forma de sangrado más frecuente (65-90%), hasta el punto de que constituye el sello distintivo de las hemofilias. En pacientes con hemofilia A grave, más del 90% de todos los episodios hemorrágicos se producen en las articulaciones, y el 80% de éstos representan hemartrosis de los tobillos, rodillas y codos; es menos habitual en la

articulación del hombro. En cualquier caso, la hemartrosis frecuente produce dolor, tumefacción e impotencia funcional (artropatía hemofílica).

Por detrás de la hemartrosis, en orden de frecuencia, los **hematomas musculares** suponen, en algunos pacientes, hasta el 20% de las complicaciones hemorrágicas. Pueden complicarse con síndromes compartimentales (especialmente las hemorragias localizadas en antebrazos o gemelos) e incluso shock hemorrágico; a la larga producen atrofia muscular. Finalmente, la **hemorragia intracraneal** es la complicación más grave, pero apenas constituye entre el 2 y 13% de las complicaciones hemorrágicas. Si no hay un tratamiento rápido puede causar la muerte. Los hemofílicos también pueden presentar complicaciones hemorrágicas en otras localizaciones, destacando la **hematuria** y la **hemorragia gastrointestinal y orofaríngea**. La incidencia de sangrado en los pacientes con hemofilia durante el período neonatal oscila entre un 20% y un 44%, mientras que la hemorragia intracraneal aparece en un 3,5-4% de los neonatos con hemofilia, aunque la cifra podría ser mayor si se incluyen las asintomáticas.

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

## TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Hace ya más de 150 años que se conocen los beneficios de la transfusión de sangre para controlar la hemorragia relacionada con hemofilia y hace casi un siglo (1923), que Feissly demostrara la superioridad del plasma sobre la sangre total para este fin. La introducción, en la década de 1970, de los concentrados con factores derivados del plasma permitió un tratamiento mucho más eficaz y funcional, así como una notable reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la hemorragia.

La favorable evolución del **tratamiento de restauración o de reemplazo con concentrados exógenos de los factores de coagulación** implicados en las coagulopatías hereditarias sufrió a principios de la década de los 80 del pasado siglo un grave revés: tres de cada cuatro pacientes con hemofilia grave acabaron infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y prácticamente todos con el de la hepatitis C (VHC), como consecuencia de la transfusión de concentrados de plasma contaminados. En las décadas siguientes, la seguridad de estos productos se convirtió en un elemento clave y derivó en la producción de concentrados no contaminados biológicamente, gracias a la incorporación de dobles sistemas de inactivación viral. A ello, cabe agregar la aparición de *análogos recombinantes* de los factores naturales, sintetizados por ingeniería genética y carentes por completo de riesgo de contaminación por virus humanos que sí presentan los fármacos de *origen extractivo* (a partir de plasma humano).

Los **objetivos** principales de la terapia son **prevenir la hemorragia y, en su caso, tratarla** (así como sus complicaciones y secuelas), restaurar y mantener la función articular e integrar a los pacientes en la vida social normal. Para ello, los hemofílicos A moderados y leves se pueden tratar, en un buen número de ocasiones, con **desmopresina** por vía intravenosa o intranasal –análogo sintético de la vasopresina capaz de liberar del endotelio vascular al torrente circulatorio tanto factor de von Willebrand como factor VIII, con aumentos de 3-5 veces su valor basal y una duración de acción de 6-10 horas– y antifibrinolíticos como el **ácido tranexámico** (que presenta un potente

efecto inhibitor sobre la activación de la fibrolisina, y está indicado en el tratamiento y profilaxis de hemorragias mucocutáneas, por ejemplo, en pacientes hemofílicos sometidos a cirugía dental).

Por el contrario, en las formas graves, es preciso administrar por vía intravenosa un tratamiento sustitutivo con factor VIII, el cual puede ser concentrado plasmático purificado o recombinante. El mecanismo de acción de todos ellos es sencillo de comprender, pues vienen a sustituir al factor de la coagulación que se encuentra deficitario, ejerciendo las mismas acciones biológicas que éstos desarrollan en la cascada de la coagulación. Por ello y por su mayor disponibilidad, generalmente con una vida media más prolongada (alcanzado a través de técnicas como la pegilación), los factores de coagulación recombinantes son, quizá, los más empleados y preferidos en la práctica clínica actual (**Tabla 1**).

TABLA 1. MEDICAMENTOS INDICADOS EN HEMOFILIA A DISPONIBLES EN ESPAÑA					
Fármaco	Semivida plasmática	Medicamento®	Laboratorio	Origen	Año autorización
Factor VIII purificado	-	Beriate Haemoctin Octanate	CSL Behring Biotest Medical Octapharma	Extractivo	2000 2008 2015
Factor VIII purificado (con factor de von Willebrand)	-	Fahndi Haemate P Wilate	Instituto Grifols CSL Behring Octapharma	Extractivo	1994 1986 2012
Efmoroctocog alfa <sup>#</sup>	20,9 h	Elocta	Swedish Orphan	Recombinante	2016
Lonoctocog alfa	14,2 h	Afstyla	CSL Behring	Recombinante	2017
Moroctocog alfa	14,8 h	Refacto AF	Pfizer	Recombinante	2011
Octocog alfa	9 - 15 h	Advate Helixate Nexgen Iblias Kogenate Kovaltry	Shire Pharmaceuticals Bayer Bayer Bayer Bayer	Recombinante	2004 2000 2016 2005 2016
Simoctocog alfa	12,5 h	Nuwiq	Octapharma	Recombinante	2014
Ruriococog alfa pegol	15,0 h	Adynovi	Baxalta	Recombinante	2018
Turoctocog alfa	11,2 h	Novoeight	Novo Nordisk	Recombinante	2015

Las **pautas de tratamiento** (y de profilaxis) deben ser totalmente **individualizadas**. Pero, en general, la cantidad de factor a infundir depende de la gravedad de la hemorragia. Así, para combatir hemorragias graves o de riesgo vital (por ejemplo, del sistema nervioso central, gastrointestinales, etc.) se debe alcanzar un 80-100% de factor circulante. Ante una hemartosis, el tratamiento debe ser lo más precoz posible (antes de 4 horas) y ante la duda, siempre se debe tratar; en esos casos, el objetivo de factor a conseguir es de un 30-50% (habitualmente 20-40 U/kg de factor VIII).

La terapia sustitutiva de los factores de coagulación en hemofilias, la utilización de los medicamentos puede ser **a demanda** para parar un episodio de sangrado manifiesto y en profilaxis previa a una cirugía, o como **profilaxis** general con administraciones regulares para prevenir hemorragias. Los datos clínicos demuestran que el tratamiento profiláctico iniciado a temprana edad y adaptada a la evolución clínica del paciente (manteniendo un umbral de actividad de factor VIII >1%) protege contra el daño de las articulaciones y disminuye la frecuencia de las hemartosis y otras hemorragias, manteniendo la tasa anualizada de hemorragias en torno a 1-4 episodios/año (Morfini et al., 2019). No obstante, los regímenes empleados tienen el inconveniente de suponer administraciones intravenosas frecuentes (3/4 dosis de 25-40 UI/kg a la semana), lo cual afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes y al grado de adherencia al tratamiento.

Por otro lado, por causas que aún se desconocen, algunos pacientes hemofílicos con o sin antecedentes familiares (hemofilia congénita o adquirida) pueden desarrollar **autoanticuerpos**

circulantes que actúan como **inhibidores** de los factores de la coagulación en el torrente sanguíneo, suponiendo la mayor complicación del tratamiento, pues inhiben a los fármacos basados en el factor VIII –tanto de origen extractivo como los de origen recombinante– y limitan o incluso anulan su efecto farmacológico. El factor VIII se ve afectado por la generación de inhibidores en mayor medida que el factor IX, resultando en una hemofilia A adquirida que puede generar cuadros hemorrágicos graves y, en ocasiones, potencialmente fatales. La incidencia global de aparición de inhibidores en pacientes con hemofilia A grave se encuentra entre un 25% y un 30%, si bien la prevalencia está en torno al 12% dado el carácter transitorio de los anticuerpos en algunos casos.

Se ha descrito que los autoanticuerpos inhibidores<sup>4</sup> aparecen tras las primeras exposiciones al factor (por término medio al cabo de 10-12 días de exposición, aunque la primera exposición resulta el factor de riesgo más importante) y que la prevalencia de inhibidores puede variar del 21 al 88% en pacientes de hemofilia A con defectos genéticos severos. En pacientes con hemofilia A en los que la dosificación de factor VIII es <2 UI/dl, existe correlación entre la edad de la primera exposición al factor y el desarrollo de inhibidor (en torno al 41% cuando el tratamiento se inició antes de los 6 meses, 29% entre los 6-12 meses y un 12% si se trataron después del año). Los pacientes tratados durante al menos cinco días consecutivos en el primer episodio de sangrado o por cirugía, presentan un riesgo de aparición de inhibidor >3 veces más alto que los que reciben tratamiento sólo uno o dos días consecutivos. El riesgo de desarrollo de inhibidor es tres veces mayor en pacientes con historia familiar (Cuéllar, 2013).

La hemofilia adquirida se produce con igual frecuencia en ambos sexos. La prevalencia global de la hemofilia A adquirida se estima de 1 a 9 casos por millón de habitantes, aumentando su incidencia con la edad. Algunos autores sugieren que su incidencia puede estar infra-estimada debido a la carencia de registros, a su desconocimiento por parte de muchos especialistas, a la complejidad de su diagnóstico en el laboratorio y, en ocasiones, a una presentación clínica tan fulminante –la mortalidad oscila entre el 9 y el 33%– que impide su confirmación. La muerte es más frecuente en las primeras semanas después de la manifestación sintomática, por lo que el reconocimiento y el tratamiento inmediato son de vital importancia. Aproximadamente, la mitad de los casos de hemofilia A adquirida son atribuibles a una condición médica subyacente, normalmente otro trastorno autoinmune, cáncer, síndromes linfoproliferativos o una reacción adversa a un fármaco; el resto son de origen idiopático.

La propensión al desarrollo de inhibidores involucra elementos del sistema inmunitario, pero también tiene un componente genético importante, relacionado con mutaciones en los genes de los factores de coagulación: pacientes con hemofilia hereditaria que tengan un defecto molecular grave (grandes deleciones, inversiones y mutaciones sin sentido) –y ausencia completa de la proteína pro-coagulante– previsiblemente tendrán una mayor propensión en comparación con aquellos con defectos moleculares leves (mutaciones de sentido erróneo o de empalme) –en que sí hay cierta cantidad y actividad residual de factor VIII. Se considera por ello necesario que a todo paciente diagnosticado de hemofilia se le realice un estudio genético con el fin de identificar la alteración genética responsable de la enfermedad, y poder así determinar el riesgo de desarrollar inhibidor (Mingot-Castellano et al., 2017).

El **objetivo** del tratamiento de la hemofilia A con inhibidores es el **control de la hemorragia aguda** y la **erradicación a largo plazo de la producción de anticuerpos** frente al factor VIII. Es recomendable realizar una detección precoz mediante determinaciones analíticas cada cinco dosis

---

<sup>4</sup> Los anticuerpos inhibidores son inmunoglobulinas IgG policlonales (principalmente IgG4) que se unen a los dominios funcionales del factor VIII e impide la interacción con los factores de la coagulación relacionados. Los inhibidores que reconocen epítopos propios del dominio A2 (aminoácidos 484-508) o A3 (aminoácidos 1811-1818) suelen bloquear de forma directa los lugares de unión de alta afinidad del factor VIII activado con el factor IX activado y el factor X, impidiendo la formación del complejo tenasa. Los inhibidores dirigidos contra el dominio C2 (aminoácidos 2181 y 2243) suelen interferir en la unión del Factor VIII a fosfolípidos y al Factor von Willebrand.



administradas, hasta la vigésima dosis y, posteriormente, cada 10 dosis hasta los 50 días. Superadas las 150 dosis, el riesgo de que aparezcan baja notablemente, por lo que es suficiente un control anual. También se realiza una determinación antes de una intervención quirúrgica cuando se cambie el tipo de concentrado administrado, y si se observa ineficacia del tratamiento en el control de un episodio hemorrágico.

La elección del tratamiento hemostático en la hemofilia con inhibidores está condicionada por el nivel o *título* del inhibidor (alto o bajo), y la respuesta después de una nueva estimulación. El tratamiento actual para el control de la hemorragia aguda incluye como primera línea el uso de fármacos que aumenten la generación de trombina sin necesidad de que exista factor VIII, también denominados **agentes baipás** (*bypass*). Se basan en la capacidad de los factores de coagulación activados como el factor Xa o el VIIa para poner en marcha el proceso de la coagulación en ausencia de factor VIII, e incluso en presencia de un inhibidor contra éstos.

Se dispone de dos fármacos para el tratamiento o prevención de las hemorragias en pacientes con hemofilia e inhibidores. El primero de ellos es el concentrado de **complejo protrombínico activado** (CCPa; Feiba®), también conocido como **complejo anticoagulante antiinhibidor**, un derivado plasmático que contiene múltiples zimógenos del complejo protrombínico junto con sus productos de activación; por lo tanto, su mecanismo de acción es multifactorial. La concentración de protrombina junto con la presencia de factores activados VIIa y Xa contribuye a potenciar la generación de trombina en la superficie de las plaquetas. Su eficacia clínica se sitúa entre un 64% y un 93%; alrededor del 30% de los pacientes con hemofilia A e inhibidor presentan un aumento del título de inhibidor tras la administración del CCPa, aunque sin repercusión sobre la eficacia clínica. Está indicado para el tratamiento episódico y la profilaxis regular en pacientes con alto título de inhibidores y hemartrosis frecuentes.

La otra opción terapéutica, y la más frecuentemente empleada, es el **eptacog alfa activado** (rFVIIa, NovoSeven®). Se trata de una forma recombinante del factor VII activado –obtenido en células BHK– que fue inicialmente desarrollado para tratar pacientes hemofílicos con inhibidores del factor VIII, pero que después ha demostrado también su utilidad en situaciones que cursan con sangrado incoercible que no responden a las medidas quirúrgicas y médicas convencionales. La unión del factor VII activado al factor tisular expuesto en la superficie de fibroblastos o células endoteliales desencadena la cascada de coagulación mediante la activación secuencial de los diferentes factores de coagulación (IXa, Xa y trombina). Está indicado en el tratamiento de episodios hemorrágicos y su prevención en intervenciones quirúrgicas en pacientes con inhibidores del factor VIII (o IX) de título alto (>5 unidades Bethesda), o en pacientes con títulos de anticuerpos menores pero que se espera que tengan una respuesta alta de inhibidores tras la estimulación.

Por otra parte, para reducir la producción de autoanticuerpos y lograr un incremento sostenido en la concentración de factor VIII, a día de hoy se recomienda en primera línea la inmunosupresión con **corticoesteroides** (prednisolona o prednisona, 1-2 mg/kg) en monoterapia o en combinación con **ciclofosfamida** oral (50-100 mg/día) durante un máximo de 6 semanas. Se recomienda el inicio de la terapia inmunosupresora tan pronto como se establezca el diagnóstico de hemofilia adquirida. El anticuerpo monoclonal rituximab, otros fármacos citotóxicos (azatioprina, 6-mercaptopurina y vincristina), ciclosporina A o micofenolato pueden ser utilizados en segunda línea, y cuando el tratamiento preferente de esteroides con ciclofosfamida esté contraindicado.

La **inducción de tolerancia inmunológica** ha sido el objetivo de algunos autores y su empleo está cada vez más extendido. Se aborda mediante la combinación de infusiones diarias de altas dosis de concentrados de factor VIII con distintos regímenes inmunosupresores (que incluyen esteroides, ciclofosfamida y vincristina), inmunoglobulinas intravenosas e inmunoadsorción. Se recomienda para pacientes con títulos altos de anticuerpos y se han descrito altas tasas de reducción

de inhibidores (70-80%) pero su alto coste ha limitado su uso a ensayos clínicos o en 2ª línea en casos refractarios (Charlebois et al., 2018).

Finalmente, en el tratamiento de hemofilia con inhibidores merece una reseña la reciente aprobación en 2016 de **susoctocog alfa** (Obizur®), que no está aún comercializado en España. Se trata de una proteína purificada del factor VIII de origen porcino, obtenida por la tecnología del ADN recombinante (en células BHK) y que carece del dominio B. Por su origen porcino, es un factor VIII sin reactividad cruzada contra los anticuerpos inhibidores anti-factor VIII humano, con la ventaja de que permite ajustar la posología únicamente en función de los niveles del factor sin necesidad de medir el título de anticuerpos. Los datos clínicos son limitados pero ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de eventos hemorrágicos graves en pacientes con hemofilia A adquirida con títulos de inhibidores anti-susoctocog inferiores a 20 UB. Estudios posautorización deben elucidar el potencial riesgo de inducción de inmunogenicidad (reacciones de hipersensibilidad y desarrollo de inhibidores anti-susoctocog alfa).

## ACCIÓN Y MECANISMO

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico capaz de unir el factor IX activado y el factor X de la coagulación, de manera que restaura la función deficiente del factor VIII activado y promueve la continuación natural de la cascada de coagulación hasta conseguir una hemostasia sanguínea eficaz con la formación del coágulo de fibrina. En base a su mecanismo de acción, el medicamento ha sido oficialmente autorizado para la profilaxis de rutina, en todos los grupos de edad, de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores anti-factor VIII y en pacientes con hemofilia A severa (actividad del factor VIII <1%) sin inhibidores.

En condiciones normales, el factor VIII se une al factor von Willebrand (vW) en la sangre formando un complejo que es escindido al activarse la cascada de coagulación, transformándose el factor VIII en factor VIII activado (VIIIa) –por acción de la trombina generada en pequeñas cantidades en la fase de inicio– y liberando el factor vW. A partir de ahí, el factor VIIIa ejerce como cofactor del factor IXa, que actúa como enzima para la activación del factor X a Xa; de hecho, el factor VIII potencia en unas 200.000 veces la actividad del factor IXa, lo que supone un incremento de la consecuente generación del factor Xa, lo cual impulsa el proceso de coagulación. El factor Xa, a su vez, convierte la protrombina en trombina, y ésta el fibrinógeno en fibrina (responsable último de la constitución del coágulo sanguíneo).

Como se ha sugerido, emicizumab mimetiza la función del factor VIII activado, siendo capaz de unirse tanto al factor IX activado (enzima) como al factor X (sustrato), de manera que actúa como puente entre ambos, para que se pueda activar el factor X a Xa, a pesar –y con independencia– de la ausencia de la actividad de cofactor del factor VIII. Solo es eficaz, por tanto, en los pacientes con hemofilia A, no así en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX). Los estudios farmacodinámicos han demostrado que, en comparación con el factor VIIIa, la constante de Michaelis-Menten estimada ( $K_m$ ) para emicizumab es menor, lo cual indica una interacción más fuerte de unión con el factor IXa y con el factor X; no obstante, la eficiencia catalítica para promover la reacción parece menor (en torno al 9% de la eficiencia catalítica del factor VIIIa). A diferencia del factor VIII, emicizumab no requiere activación por la trombina pero las condiciones moleculares requeridas para la promoción de la actividad de cofactor son casi idénticas. Por su mecanismo de acción, emicizumab no se ve afectado por la presencia o ausencia de anticuerpos inhibidores frente al factor VIII (EMA, 2018).

Durante el desarrollo clínico del fármaco, se ha demostrado también que el tratamiento profiláctico con emicizumab es capaz de reducir el tiempo de tromboplastina parcial activada y, utilizando un análisis cromogénico con factores de coagulación humanos, se ha verificado que aumenta la actividad del factor VIII observada. Estos dos marcadores farmacodinámicos dan una estimación relativa del efecto procoagulante de emicizumab, si bien no son reflejo del verdadero efecto hemostático de emicizumab *in vivo* (el TTPa está claramente reducido y la actividad del factor VIII observada podría estar sobrestimada) (Lenting et al., 2017).

## ASPECTOS MOLECULARES

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G<sub>4</sub> (IgG<sub>4</sub>) modificada, que posee una estructura de anticuerpo biespecífico. Así, presenta una estructura polipeptídica que consiste en una cadena pesada anti-factor IXa (denominada cadena Q) y una segunda cadena pesada anti-factor X (denominada cadena J) y dos cadenas ligeras (denominadas cadenas L). Las cadenas pesadas y las ligeras se encuentran unidas a través de puentes disulfuro.

Ha sido obtenido mediante la tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). Las regiones Fc de las dos cadenas pesadas han sido diseñadas específicamente para heterodimerizarse preferentemente por cambios electrostáticos dirigidos. De forma similar a otras glicoproteínas complejas, emicizumab muestra cierta cantidad de microheterogeneidad con diferentes grados de glicosilación y modificaciones de los aminoácidos. Ambas cadenas pesadas también presentan un único sitio de glicosilación conservado.

Una de las principales ventajas de emicizumab reside en que su molécula muestra ausencia de relación estructural u homología de secuencia con el factor VIII, por lo que no produce ni potencia el desarrollo de inhibidores directos dirigidos frente a dicho factor.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de **emicizumab por vía subcutánea** han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada mediante cuatro ensayos clínicos de fase 3 (confirmatorios de seguridad y eficacia), multicéntricos y abiertos. En todos ellos, en los casos de aparición de hemorragias susceptibles de ser tratadas, se emplearon las terapias actualmente disponibles (fundamentalmente los derivados de factor VIII intravenosos).

El estudio pivotal **HAVEN-3** (BH30071) fue un ensayo aleatorizado y controlado que incluyó un total de 152 varones **adolescentes** (>12 años) y **adultos** con diagnóstico de **hemofilia A grave** (nivel de factor VIII intrínseco <1%) **sin inhibidores** del factor VIII y que previamente habían recibido tratamiento a demanda o profiláctico regular con factor de coagulación. Los participantes fueron aleatorizados (2:2:1) a recibir: a) 3 mg/kg una vez a la semana durante las cuatro primeras semanas – como dosis de carga –, seguido de 1,5 mg/kg una vez a la semana (brazos de tratamiento A y D, siendo el brazo D el único que incluía a pacientes que estaban en tratamiento profiláctico previamente y durante el estudio); b) 3 mg/kg cada dos semanas (brazo B); o c) ninguna profilaxis (brazo C). Las características basales demográficas de los pacientes estaban relativamente bien balanceadas entre los cuatro grupos de tratamiento. Se excluyeron aquellos pacientes con otros trastornos pro-hemorrágicos y quienes estaban en tratamiento con inmunomoduladores.

El objetivo primario se centró en la evaluación comparativa de la eficacia –en base al número de hemorragias que requerían el tratamiento con factor VIII– de la profilaxis semanal o cada dos semanas con el nuevo fármaco respecto a la ausencia de profilaxis en pacientes tratados

anteriormente de forma episódica con factor VIII. Como objetivos secundarios, también se incluyeron, entre otros, la evaluación de la eficacia de los distintos tratamientos sobre el número total de hemorragias, de hemorragias espontáneas y de hemartrosis. Tras el análisis por intención de tratar a las 24 semanas de tratamiento (media de seguimiento de 33,4 semanas), los principales resultados de eficacia fueron los siguientes (Tabla 1):

TABLA 1.

Brazo de tratamiento	Brazo A (N=36)	Brazo B (N=35)	Brazo C* (N=18)
Tratamiento	Emicizumab 1,5 mg/kg semanal	Emicizumab 3 mg/kg cada 2 semanas	Sin profilaxis
<b>Variable primaria</b> <b>Tasa anual de hemorragias que requieren tratamiento</b> (media de episodios/año) (IC <sub>95%</sub> )	1,5 (0,9-2,5)	1,3 (0,8-2,3)	38,2 (22,9-63,8)
<b>Variables secundarias</b> <b>Tasa anual del conjunto de hemorragias</b> (media de episodios/año) (IC <sub>95%</sub> )	2,5 (1,6-3,9)	2,6 (1,6-4,3)	47,6 (28,5-79,6)
<b>Tasa anual de hemorragias espontáneas tratadas</b> (media de episodios/año) (IC <sub>95%</sub> )	1,0 (0,5-3,9)	0,3 (0,1-1,8)	15,6 (7,6-31,9)
<b>Tasa anual de todas las hemartrosis tratadas</b> (media de episodios/año) (IC <sub>95%</sub> )	1,1 (0,6-1,9)	0,9 (0,4-1,7)	26,5 (14,7-47,8)

\* Todas las comparaciones de los brazos A y B frente al grupo C mostraron significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

La eficacia de la profilaxis con emicizumab semanal (1,5 mg/kg) también se comparó con el tratamiento profiláctico previo con factor VIII en pacientes que habían participado en el estudio no intervencional BH29768 antes del inicio del ensayo HAVEN-3, y concretamente, en 48 de los 63 pacientes incluidos en brazo de tratamiento D. En la comparación intrapaciente de la tasa anualizada de hemorragias (sangrados que requieren tratamiento) con profilaxis con emicizumab frente a profilaxis anterior con factor VIII, se demostraba que el tratamiento con emicizumab reducía notablemente las hemorragias tratadas en un 68%, de una media de 4,8 episodios con la profilaxis anterior con factor VIII hasta una media de 1,5 episodios. Además, el tratamiento con emicizumab demostró ser eficaz durante, al menos, una mediana de 33,7 semanas, frente a las 30,1 semanas de duración de la eficacia con la profilaxis previa con factor VIII.

De manera interesante, los investigadores emplearon dos cuestionarios específicos para determinar la calidad de vida y la percepción de su salud física en pacientes hemofílicos, tales como el *Haemophilia Quality of Life Questionnaire* (Haem-A-QoL) y el *EuroQol 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L). En ambas escalas se observaron diferencias clínicamente significativas (con una variación superior a 7 puntos) a favor de una mejor calidad de vida con emicizumab frente a la ausencia de profilaxis.

Un segundo ensayo pivotal fue el estudio **HAVEN-4** (BO39182), el cual confirmó la eficacia y seguridad de emicizumab en pacientes **adultos y adolescentes** (>12 años y >40 kg) **con hemofilia A grave sin inhibidores**, incluyendo también pacientes con **hemofilia A con inhibidores**. El estudio enroló a un total de 41 pacientes (edad media de 39 años, 76% raza blanca) que previamente habían recibido tratamiento episódico o profiláctico con factor VIII (mayoritariamente de acción corta) o agentes *bypass*; todos ellos recibieron en un único brazo de profilaxis con emicizumab: 3 mg/kg una vez a la semana durante las cuatro primeras semanas (como dosis de carga) seguido de un mantenimiento con 6 mg/kg cada cuatro semanas. Esta dosis es equivalente en términos de dosis acumulativa a la dosis de 1,5 mg/kg/semana y a la de 3 mg/kg/2 semanas.

Con una mediana del periodo de seguimiento de eficacia de 25,6 semanas, todos los pacientes habían recibido al menos 24 semanas de tratamiento. Las variables de eficacia fueron similares a las medidas en el ensayo HAVEN-3, si bien se incluyó la determinación de la preferencia de tratamiento por parte del paciente mediante una encuesta.

La tasa anual de hemorragias tratadas se situó en 2,4 (IC<sub>95%</sub> 1,4-4,3), destacando que un 56% de los pacientes no presentó ninguna hemorragia que requiriera tratamiento. En relación con el conjunto de hemorragias, las hemorragias espontáneas tratadas y las hemartrosis tratadas, la tasa anual de eventos se situó, respectivamente, en 4,5 (IC<sub>95%</sub> 3,1-6,6), 0,6 (IC<sub>95%</sub> 0,3-1,5) y 1,7 (IC<sub>95%</sub> 0,8-3,7); a excepción del número total de hemorragias (mediana de 2,1), la mediana de todas estas variables secundarias fue de 0 (con >70% de pacientes que mostraron 0 eventos hemorrágicos). Además, casi un 70% de los pacientes reportó mejoras significativas en su calidad de vida, y el 100% de los mismos comunicó su preferencia hacia el régimen posológico evaluado de una administración mensual.

Entre los estudios que motivaron la original autorización de emicizumab en hemofilia A con inhibidores, destaca el **estudio HAVEN-1** (BH29884), que fue un estudio clínico aleatorizado (2:1) realizado en 113 pacientes **adolescentes** (≥12 años) y **adultos** diagnosticados de **hemofilia A** de cualquier nivel de severidad y **con presencia confirmada de alto título de inhibidores anti-factor VIII** (>5 UB). Para su inclusión, estos pacientes debían haber recibido tratamiento episódico (a demanda) o profiláctico con agentes *bypass* (eptacog alfa activado o complejo protrombínico activado) durante >24 semanas.

El estudio evaluó la eficacia y seguridad de un tratamiento de 3 mg/kg de emicizumab una vez por semana durante 4 semanas, seguido de 1,5 mg/kg/semana. Para ello se establecieron cuatro brazos de tratamiento con estratificación según la tasa de eventos hemorrágicos en las 24 semanas previas: los pacientes del brazo A (tratados previamente de forma episódica; N=35) y el brazo C (tratados de forma profiláctica antes del inicio; N=49) recibieron el régimen profiláctico experimental; los pacientes en el brazo control B (anteriormente tratados de forma episódica; N=18) no recibieron ninguna; al brazo D (N=11) se asignaron pacientes que habían participado en el ensayo observacional BH29768 a recibir el tratamiento experimental con emicizumab, sirviendo como comparador histórico de forma similar a lo comentado para el estudio HAVEN-3.

De nuevo, el objetivo primario consistía en evaluar, en este caso en pacientes tratados previamente con agentes *bypass*, el efecto a lo largo del tiempo del tratamiento profiláctico semanal con emicizumab sobre el número de hemorragias que requieren tratamiento (con factores de coagulación) frente a la ausencia de profilaxis.

En la comparación de los datos del brazo A respecto al brazo B, realizada en el análisis intermedio de los datos por intención de tratar a las 24 semanas (EMA, 2018), se describió una tasa anualizada de hemorragias que requirieron tratamiento de 2,9 (IC<sub>95%</sub> 1,7-5,0) y 23,3 (IC<sub>95%</sub> 12,3-43,9), respectivamente, lo que suponía una reducción del riesgo relativo del 87% (p<0,0001). El número de pacientes con 0 eventos hemorrágicos crecía hasta el 62,9% entre quienes recibieron profilaxis con emicizumab frente al 5,6% de pacientes sin profilaxis. Con respecto al conjunto de hemorragias, las hemorragias espontáneas tratadas y las hemartrosis tratadas, la tasa anual de eventos en los pacientes del brazo A se situó en 5,5 (IC<sub>95%</sub> 3,6-8,6), 1,3 (IC<sub>95%</sub> 0,7-2,1) y 0,8 (IC<sub>95%</sub> 0,3-2,2), respectivamente, frente a cifras de 28,3 (IC<sub>95%</sub> 16,8-47,8), 16,8 (IC<sub>95%</sub> 9,9-28,3) y 6,7 (IC<sub>95%</sub> 2,0-22,4) en el brazo control B; la reducción del riesgo relativo en todos los casos fue estadísticamente robusta (p<0,0001) y superior al 80%. Además, de forma similar a lo comentado para el estudio HAVEN-3, la profilaxis con emicizumab reveló, frente a la ausencia de profilaxis, diferencias clínicamente significativas en la semana 25 en la valoración de la calidad de vida reportada por los

pacientes con respecto al nivel basal, de más de 7 puntos en los cuestionarios Haem-A-QoL y EQ-5D-5L.

En el análisis intrapaciente con datos de 24 pacientes que habían participado previamente en el estudio observacional, también se observaba un efecto favorable de emicizumab frente a la profilaxis con agentes *bypass*, de forma que la tasa anualizada de hemorragias que requerían tratamiento se situaba en 3,3 (IC<sub>95%</sub> 1,3-8,8) frente a 15,7 (IC<sub>95%</sub> 11,1-22,3), respectivamente, lo que se traduciría en una reducción del riesgo relativo del 79% (p=0,0003).

Una actualización de los datos del estudio HAVEN-1 (EMA, 2019), tras una mediana de seguimiento de 60,3 semanas y con un seguimiento de al menos 48 semanas en más del 80% de pacientes, corroboró los positivos resultados de eficacia obtenidos con emicizumab sobre las distintas tasas anuales de eventos hemorrágicos evaluadas.

Por último, el **estudio HAVEN-2** (BH29992) es un ensayo de un solo brazo en **pacientes pediátricos** (de edad <12 años o de edad entre 12 y 17 años con <40 kg de peso) **con hemofilia A** de cualquier severidad y con **título alto de inhibidores del factor VIII**, que estaban en tratamiento previo, bien episódico o profiláctico, con agentes *bypass*. Se trata de un estudio aún en marcha en el que participan un total de 63 pacientes pediátricos (60 pacientes de <12 años y 3 pacientes entre 12 y 17 años), siendo el tratamiento experimental el descrito en otros estudios: una dosis de carga de 3 mg/kg cada semana durante las cuatro primeras semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg/semana.

En el análisis intermedio actualizado (EMA, 2019) se incluyeron los datos de eficacia de 59 pacientes <12 años que habían recibido emicizumab durante al menos 12 semanas, siendo la mediana de seguimiento de 29,6 semanas. La tasa anual de hemorragias que requieren tratamiento se quedó en un valor de 0,3 (IC<sub>95%</sub> 0,13-0,52), no habiéndose notificado ningún evento hemorrágico en más del 86% de los pacientes (51/59). Las tasas anuales de hemorragias totales, hemorragias espontáneas tratadas y las hemartrosis tratadas fueron, respectivamente, de 3,8, 0,0 y 0,2; hasta la fecha, solo 1 paciente ha sufrido un caso de hemorragia espontánea. Según lo informado por pacientes y cuidadores hasta la semana 25, estos datos se correlacionan con mejorías clínicamente significativas en las escalas de valoración de calidad de vida en relación con la salud física específicas para pacientes pediátricos (*Hemo-QoL-SF* y *InhibQoL*, esta última adaptada con aspectos de la carga del cuidador).

Además, se llevó a cabo una comparación histórica intrapaciente con el tratamiento con agentes *bypass* en los 18 pacientes <12 años que anteriormente habían participado en el estudio no intervencional BH29768. En esa subpoblación, se describieron tasas anualizadas de hemorragias tratadas de 0,4 (IC<sub>95%</sub> 0,2-0,9) con emicizumab en comparación con 19,8 (IC<sub>95%</sub> 15,3-25,7) con el tratamiento episódico y la profilaxis previa con agentes *bypass*; estos datos se traducen en una reducción del riesgo relativo de hemorragias del 98% con emicizumab.

Con respecto a su **seguridad clínica**, los datos disponibles proceden de los cuatro ensayos clínicos previamente comentados (HAVEN 1-4), en los cuales fueron tratados –con al menos una dosis de emicizumab– 373 varones con hemofilia, en su mayoría adultos (71%) y durante una mediana de exposición al fármaco de 33 semanas. Se observó que los riesgos que comportaba emicizumab eran consistentes entre los distintos regímenes posológicos evaluados e independientes de la presencia de anticuerpos; también fueron similares los riesgos descritos en las diferentes edades evaluadas, lo cual puede deberse a que las concentraciones plasmáticas de emicizumab que se alcanzan en niños y en adultos son parecidas.

Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia en los ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de inyección<sup>5</sup> (20%), artralgia (15%) y cefalea (14%). Respecto a las reacciones adversas graves, destacan cualitativamente la notificación de casos de microangiopatía trombótica (MAT) en 3 pacientes (menos del 1%), en que los pacientes presentaron trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y daño renal agudo. También se han descrito otros eventos trombóticos –tales como trombosis del seno cavernoso y trombosis venosa superficial simultánea a necrosis cutánea– en 2 pacientes (<1%), asociados todos ellos a la administración concomitante de complejo protrombínico activado para el tratamiento de episodios hemorrágicos. Se produjeron 3 casos de abandono de la profilaxis con emicizumab por reacciones adversas: una por MAT, una por necrosis cutánea con tromboflebitis y otra por cefalea.

En general, no se observaron cambios clínicamente significativos de los parámetros hematológicos y bioquímicos en los ensayos clínicos de emicizumab. Tampoco fueron destacables los hallazgos de inmunogenicidad debida a la administración subcutánea del fármaco: menos del 5% de los pacientes dieron positivo en las pruebas de detección de anticuerpos anti-emicizumab y <1 % de los pacientes desarrolló anticuerpos con potencial neutralizante; únicamente se reportó pérdida de eficacia clínica para 1 paciente.

## ASPECTOS INNOVADORES

El **emicizumab** es un nuevo anticuerpo monoclonal biespecífico capaz de unir el factor IX activado y el factor X de la coagulación, de manera que restaura la función deficiente del factor VIII activado y promueve la continuación natural de la cascada de coagulación hasta conseguir una hemostasia sanguínea eficaz con la formación del coágulo de fibrina. En base a su mecanismo de acción, independiente de la presencia del factor VIII sanguíneo, el medicamento ha sido oficialmente autorizado para la profilaxis de rutina –en todos los grupos de edad– de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores anti-factor VIII y en pacientes con hemofilia A severa (actividad del factor VIII <1%) sin inhibidores.

Su **eficacia clínica** ha sido adecuadamente contrastada para la indicación aprobada en cuatro ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos y abiertos, controlados o de un solo brazo, en pacientes adolescentes y adultos (HAVEN-1, -3 y -4) y en pacientes pediátricos (HAVEN-2) con hemofilia A grave o con hemofilia A con alto título de anticuerpos inhibidores anti-factor VIII. En todos ellos, quienes previamente habían sido tratados de forma episódica o profiláctica con derivados de factor VIII o agentes *bypass*, la profilaxis regular con emicizumab en regímenes de una administración semanal, cada dos semanas o de hasta cada cuatro semanas, ha demostrado mantener la tasa anualizada de hemorragias que requieren tratamiento en valores muy bajos: entre 1,3 y 2,9 frente a valores de 23-38 en pacientes no tratados; en pacientes pediátricos <12 años, esa tasa fue incluso menor, disminuyéndose hasta 0,3 hemorragias/año.

De forma interesante, un porcentaje muy elevado de pacientes en profilaxis con emicizumab (56-97%) no sufrió ninguna hemorragia durante los ensayos clínicos. Dichos datos están respaldados por los resultados de las variables secundarias –tales como las tasas anuales del conjunto de hemorragias, de hemorragias espontáneas o de hemartrosis que requieren tratamiento–, también significativamente disminuidas respecto a la ausencia de profilaxis. La reducción en el número de hemorragias se ha relacionado con mejoras en la calidad de vida en relación con la salud física percibida por los pacientes. Además, los análisis intrapaciente realizados en los ensayos HAVEN-1 a -3 revelaron que la profilaxis con emicizumab es superior en términos de eficacia (tasas anualizadas

<sup>5</sup> Todas las reacciones en el lugar de inyección se consideraron no graves y de intensidad de leve-moderada, resolviéndose el 95% de ellas sin tratamiento. Los síntomas notificados con más frecuencia fueron: eritema (11%), dolor (4%), y prurito en el lugar de inyección (3%).

de hemorragias tratadas entre 0,4 y 3,3) al tratamiento a demanda o profiláctico con derivados del factor VIII (4,8 hemorragias/año) o con agentes *bypass* (15,7-19,8 hemorragias/año).

Por otro lado, el **perfil toxicológico** de emicizumab parece adecuadamente definido, pudiendo considerarse como tolerable y relativamente benigno. Las reacciones adversas más comunes, junto con artralgia y cefalea, fueron las reacciones en el punto de inyección (descritas en el 20% de los pacientes), si bien no requirieron medidas especiales para su manejo y remitieron por sí mismas en la práctica totalidad de pacientes. Con una baja inmunogenicidad, los eventos adversos más graves fueron la microangiopatía trombótica y otros eventos trombóticos, notificados en menos del 1% de los pacientes y relacionados con la interacción farmacodinámica con el complejo protrombínico activado administrado concomitantemente. Esta interacción se cree causante de hasta 82 eventos adversos descritos en los ensayos clínicos, por lo que debe ser valorada en la práctica clínica real.

Una de las principales ventajas aportadas por emicizumab es la referida a su administración subcutánea, que evita los inconvenientes principales derivados del acceso intravenoso que implica la profilaxis con derivados del factor VIII. Otra gran ventaja deriva de la vida media de 4-5 semanas de emicizumab, que permite posologías con administraciones cada 1-4 semanas, en comparación con las administraciones frecuentes (cada 4-5 días) necesarias en la profilaxis con derivados de factor VIII. Todo ello puede redundar en una mejor adherencia terapéutica por parte del paciente –que, según datos bibliográficos puede oscilar del 44% al 87% en hemofílicos–, tal y como sugirieron las respuestas a cuestionarios específicos en los ensayos HAVEN-3 y HAVEN-4, donde el 94% y el 100% de los pacientes encuestados reflejó su preferencia por la posología (especialmente de una administración mensual) y vía de administración de emicizumab.

Entre las limitaciones de la evidencia disponible sobresale la escasez de datos en pacientes pediátricos menores de un año (en quienes el sistema de coagulación puede no ser maduro) y, sobre todo, en pacientes pediátricos con hemofilia A sin inhibidores, población en la cual el uso de emicizumab ha sido autorizado y en la que precisamente se identifica cierta necesidad no cubierta de alternativas terapéuticas eficaces y seguras (por la morbilidad asociada a los dispositivos de acceso venoso central o el riesgo de hemorragias intracraneales debido al retraso en el inicio de la profilaxis). No obstante, a pesar de que se requieren futuros estudios controlados que esclarezcan su balance beneficio-riesgo real en esa población, si se tiene en consideración que la acción farmacológica de emicizumab es independiente tanto de la presencia de factor VIII como de anticuerpos inhibidores, puede asumirse la extrapolación de efectos.

Por otro lado, cabe destacar el hecho de que el fármaco no ha sido autorizado en pacientes con hemofilia leve y moderada. Estos pacientes, que en muchos casos son manejados clínicamente con la administración a demanda de desmopresina o de reemplazo de factor, podrían *a priori* beneficiarse de la pauta profiláctica con emicizumab, pero el riesgo de eventos trombóticos que podría producirse en ellos –por el aumento del potencial coagulante– imposibilita por ahora la extrapolación de los resultados. Además, la evidencia poscomercialización también debe facilitar estudios adecuados que evalúen el uso de emicizumab en el periodo periooperatorio y a largo plazo, habida cuenta de que aún no se dispone de cura para la hemofilia A y que emicizumab supondría un tratamiento profiláctico de por vida.

En definitiva, a falta de conocer las consideraciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS, es previsible que los criterios económicos jueguen un rol importante en el empleo de emicizumab en la prevención de las complicaciones de una enfermedad tan costosa para



el sistema de salud<sup>6</sup>. Abriendo una nueva vía mecanística, y en base a su perfil de eficacia (independiente de la presencia de inhibidores anti-factor VIII) y seguridad, emicizumab se puede situar en un futuro como fármaco de primera línea en la profilaxis de la hemofilia A grave, con una posología y vía de administración que pueden favorecer la adherencia terapéutica.

## VALORACIÓN

### EMICIZUMAB

▼ Hemlibra® (Roche)

**Grupo Terapéutico (ATC):** B02BX. OTROS HEMOSTÁTICOS SISTÉMICOS (DIFERENTES A VITAMINA K).

**Indicaciones autorizadas:** Profilaxis de rutina, en todos los grupos de edad, de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A con inhibidores del factor VIII y hemofilia A grave (factor VIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII.

**INNOVACIÓN MODERADA (\*\*).** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

## FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

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

## BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Hemlibra® (emicizumab). [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181271002/FT\\_1181271002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181271002/FT_1181271002.pdf)
- **Charlebois J, Rivard GÉ, St-Louis J.** Management of acquired hemophilia A: Review of current evidence. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(6): 717-20. DOI: 10.1016/j.transci.2018.10.011.
- **Cuéllar-Rodríguez S.** Hemofilias y otras coagulopatías hereditarias. *Panorama Actual Med.* 2013; 37(362): 232-42.
- **European Medicines Agency (EMA).** Hemlibra®. European Public Assessment Report (EPAR) – Variation. 2019. EMA/125963/2019. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- **European Medicines Agency (EMA).** Hemlibra®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/88475/2018. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemlibra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemlibra-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- **Fernández Moriano C.** Hemofilias. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(422): 292-315.
- **Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD.** Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017; 130(23): 2463-68. DOI: 10.1182/blood-2017-08-801662.
- **Mingot-Castellano ME, Núñez R, Rodríguez-Martorell FJ.** Acquired haemophilia: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc).* 2017; 148(7): 314-22. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.11.030.
- **Morfini M, Rapisarda CAP.** Safety of recombinant coagulation factors in treating hemophilia. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18(2): 75-85. DOI: 10.1080/14740338.2019.1574743.
- **Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M.** A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia.* 2010; 16(1): 20-32.

<sup>6</sup> A pesar de ser poco prevalente, la hemofilia A es una de las ocho enfermedades más costosas económicamente, con un consumo de recursos económicos 30 veces superior que un paciente medio. El coste anualizado medio por paciente puede incluso superar los 200.000 euros, sólo para la terapia de reemplazamiento de factores. Además, son diversos los costes indirectos derivados de la enfermedad, debidos a hospitalizaciones prolongadas, situaciones de emergencia en que no hay disponibilidad de tratamiento adecuado inmediato, cirugía de reemplazo de articulaciones y terapia física para mantener funcionales las articulaciones.