INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-388/V1/07082025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de concizumab (Alhemo®) en profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del FVIII de 12 años de edad o mayores y hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) con inhibidores del FIX y de 12 años de edad o mayores

Fecha de publicación: 07 de agosto de 2025

Índice

Introducción 1
CONCIZUMAB (ALHEMO®) 3
Farmacología 4
Eficacia 4
ESTUDIO NN7415-4311 (EXPLORER 7) 5
Seguridad 10
Discusión 14
Conclusión 17
Grupo de expertos 18
Anexo 20
Referencias 29

Introducción

La hemofilia A (HA) y la hemofilia B (HB) son enfermedades congénitas ligadas al cromosoma X, caracterizadas por la disfunción o disminución en la producción del factor VIII (FVIII) y IX (FIX) respectivamente. Ambas proteínas son fundamentales en la cascada de la coagulación para una hemostasia efectiva (1). La HA es más frecuente que la HB representando aproximadamente entre 80-85% de la población total de pacientes hemofílicos. Aunque la transmisión de ambas enfermedades sigue un patrón de herencia recesivo ligado al sexo, existe una alta tasa de mutación espontánea de los genes F8 y F9 localizados en el brazo largo del cromosoma X, que codifican el FVIII y FIX, por lo que se estima que hasta un tercio de los casos afecta a pacientes sin antecedentes familiares previos (2).

Según la Federación Mundial de Hemofilia (WFH, por sus siglas en inglés), se estima que a nivel mundial hay 185.318 personas diagnosticadas con hemofilia A y 37.998 con hemofilia B. La incidencia global de estas patologías es de 17,1 casos por cada 100.000 hombres en el caso de la hemofilia A, y de 3,33 casos por cada 100.000 en el caso de la hemofilia B.

En España, de acuerdo con la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), se calcula que la incidencia de HA es de 1 caso por cada 5.000 varones nacidos vivos, mientras que para la HB es de 1 caso por cada 30.000. La prevalencia global de la hemofilia A y B severa es de 6 casos y 1.1 casos por cada 100.000 hombres respectivamente (1,2).

Atendiendo a la gravedad, la HA y la HB se subdividen en 3 categorías: grave (nivel de FVIII o FIX < 1UI/dl), moderada (nivel de FVIII o FIX 1-5 UI/dl) y leve (nivel de FVIII o FIX 5-40 UI/dl). Las formas graves se manifiestan clínicamente con episodios hemorrágicos espontáneos que a menudo afectan a las articulaciones y músculos en ausencia de eventos que puedan afectar a la hemostasia. Los pacientes con hemofilia moderada se caracterizan por sangrados espontáneos ocasionales y sangrados prolongados en respuesta a traumatismos menores o cirugías. En pacientes con hemofilia leve se observan sangrados severos con traumatismos o cirugía mayores y el sangrado espontáneo es raro (2,3).

Las hemorragias más frecuentes incluyen episodios espontáneos y/o traumáticos que afectan el sistema musculoesquelético, las articulaciones, los músculos y los tejidos blandos. Aunque menos prevalentes, ciertos tipos de hemorragias, como las intracraneales y gastrointestinales, representan un riesgo vital. El fenotipo hemorrágico de un individuo es el resultado de su genotipo, el estado de salud de sus articulaciones y su comportamiento. Incluso entre los pacientes con hemofilia severa puede haber una considerable heterogeneidad en los fenotipos hemorrágicos (1,2).

La terapia actual para la hemofilia A y B se basa principalmente en la reposición del factor deficiente empleando concentrados de factores plasmáticos o recombinantes. El tratamiento se puede administrar de forma profiláctica, mediante infusiones periódicas con el objetivo de mantener niveles de factor superiores al 1% y prevenir episodios de sangrado, o a demanda para tratar episodios hemorrágicos. Si bien la terapia a demanda es fundamental para reducir el dolor y el impacto de los episodios hemorrágicos, no modifica significativamente el perfil de sangrado, lo que conduce finalmente al daño musculoesquelético y otras complicaciones derivadas de hemorragias. Por tanto, la profilaxis se considera el estándar de tratamiento en pacientes con un fenotipo hemorrágico severo (1,2,4).

Los concentrados de factor recombinantes se clasifican en dos categorías según su vida media (1,5,6):

- Productos de vida media estándar (SHL, por sus siglas en inglés): tienen una vida media de aproximadamente 8 a 12 horas para el FVIII y de 18 a 40 horas para el FIX. La administración profiláctica de estos concentrados suele requerir infusiones cada 2 días para el FVIII y hasta dos veces por semana para el FIX.
- Productos de vida media extendida (EHL, por sus siglas en inglés): diseñados para prolongar la vida media del factor de coagulación, estos productos permiten infusiones menos frecuentes. Para el FVIII la vida media de los productos EHL es aproximadamente 1,5 veces mayor, que la de los productos SHL, mientras que el FIX la vida media puede extenderse hasta 5 veces en comparación con los productos SHL.

El desarrollo de los productos EHL ha contribuido a reducir la carga del tratamiento en pacientes con hemofilia, disminuyendo la frecuencia de las infusiones profilácticas y manteniendo niveles plasmáticos más altos del factor de coagulación. No obstante, a pesar de la disponibilidad de estos nuevos productos EHL, algunos pacientes pueden requerir infusiones intravenosas regulares de reemplazo de factor con frecuencias que varían desde dos veces por semana hasta una vez cada 2 semanas.

La exposición a los concentrados de FVIII y FIX puede inducir la formación de anticuerpos neutralizantes, conocidos como inhibidores. Se desarrollan en aproximadamente el 30% de los pacientes con HA y entre el 2 y 3% de los pacientes con HB ((7).

La presencia de inhibidores se manifiesta frecuentemente por falta de eficacia del tratamiento sustitutivo, aunque también puede haber reacciones anafilácticas. En las pruebas de laboratorio existe una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) que no corrige en el test de mezclas, y el diagnóstico se confirma mediante el test de Bethesda o Nijmegen. El título de anticuerpos inhibidores se expresa en unidades Bethesda (BU), diferenciándose entre aquellos de “título alto” (más de 5 BU) y de “título bajo” (menos de 5 BU) (8, 9).

El enfoque terapéutico óptimo para los pacientes con inhibidores depende del título de anticuerpos que presenten (8,10):

- Inhibidores de título bajo (ITB): se recomienda mantener el tratamiento habitual ya que pueden desaparecer de forma espontánea en los seis meses posteriores a su detección inicial.
- Inhibidores de título alto (ITA): Se emplea la terapia de inducción de la inmunotolerancia (ITI), que consiste en la administración periódica (diaria o varias veces por semana) de dosis variables de FVIII o FIX durante un periodo que puede extenderse de meses a años, hasta que el sistema inmune tolera al FVIII y FIX y cesa la producción de inhibidores. Sin embargo, este tratamiento representa una carga significativa, especialmente en niños, quienes a menudo requieren de la implantación de accesos venosos centrales. Además, se asocia a tasas de fracaso terapéutico significativas, de aproximadamente el 20-40%. Durante la ITI, se recomienda el uso de agentes de desvío o puente o "bypass", como FVII recombinante activado (rFVIIa), o concentrados de complejo de protrombina activada (CCPA). Estos fármacos permiten controlar las hemorragias y proporcionar cobertura hemostática en procedimientos invasivos, ya que activan la cascada de coagulación sin depender de FVIII o FIX.

Emicizumab ha sido autorizado como tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A que presentan inhibidores del factor VIII. Se trata de un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que se une a los factores IXa y X, formando un complejo que simula la función procoagulante del FVIII activado. Está indicado para la profilaxis de episodios hemorrágicos en todos los grupos de edad (11).

Nuevos tratamientos para la HA y HB han sido autorizados por la Comisión Europea (CE) (12):

- Hemgenix® (etranacogene dezaparvovec) es una terapia génica que ha recibido aprobación condicional en la Unión Europea (UE) para el tratamiento de adultos con hemofilia B sin inhibidores.
- Roctavian® (valoctocogene roxparvovec), por su parte, es una terapia génica que ha obtenido también aprobación condicional en la UE para el tratamiento de la hemofilia A sin inhibidores.
- Hympavzi® (marstacimab) es un anticuerpo monoclonal humano que actúa inhibiendo la función anticoagulante del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Este tratamiento está autorizado por la CE, para el tratamiento profiláctico de pacientes ≥12 años con HA y HB sin inhibidores.
- Finalmente, Alhemo® (concizumab), que es el medicamento objeto de este informe.

Concizumab (Alhemo®) (11)

Concizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4, que está indicado para la profilaxis (PX) rutinaria de hemorragias en pacientes con:

- hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del FVIII y de 12 años de edad o mayores.
- hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) con inhibidores del FIX y de 12 años de edad o mayores

Concizumab se administra por vía subcutánea y está formulado como solución inyectable en plumas precargadas multidosis que contienen 15 mg/1,5 ml, 60 mg/ 1,5 ml, 150 mg/ 1,5ml y 300 mg/ 3 ml.

El tratamiento se debe iniciar en un estado no hemorrágico y los tratamientos con rFVIIa y CCPA deben suspenderse 24 y 48 horas antes de la administración, respectivamente.

La pauta posológica recomendada consiste en una dosis de carga de 1mg/kg, seguida de una dosis inicial diaria de 0,20 mg/kg hasta establecer la dosis de mantenimiento individual. Según la concentración plasmática medida después de 4 semanas de tratamiento, la dosis de mantenimiento se ajustará a 0,15, 0,20 o 0,25 mg/kg una vez al día.

El ajuste de la dosis de mantenimiento individual se debe realizar lo antes posible (después de disponer del resultado de la concentración plasmática de concizumab) y se recomienda que no sea más tarde de 8 semanas tras el inicio del

tratamiento. Se deben considerar mediciones adicionales de la concentración plasmática tras 8 semanas con la misma dosis de mantenimiento, si un paciente experimenta un aumento en la frecuencia de las hemorragias, un gran cambio en el peso corporal ha omitido dosis antes de establecer la dosis de mantenimiento, o adquiere una comorbilidad, lo que podría derivar en un aumento en el riesgo tromboembólico general.

Ya que concizumab se dosifica de acuerdo con el peso corporal (mg/kg), es importante recalcular la dosis (mg) cuándo cambie el peso corporal.

Farmacología (1)

Concizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 dirigido contra el inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI, por sus siglas en inglés). El TFPI es un inhibidor del factor Xa (FXa). La unión de concizumab al TFPI en el dominio Kunitz 2 (K2) evita la inhibición del FXa por parte del TFPI. Cuando la actividad inhibidora de TFPI se reduce, el FXa producido por el complejo factor VII activado (FVIIa)/factor tisular (TF) genera suficiente trombina para lograr la hemostasia. Concizumab actúa independientemente del FVIII y el FIX y su efecto no se ve afectado por la presencia de inhibidores de estos factores (1,11).

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de concizumab en humanos se evaluaron en cuatro ensayos de fase 1 (estudios 3813, 3981, 3986 y 4159), dos de fase 2 (estudios 4255 y 4310) y dos de fase 3, con datos hasta 56 semanas (ensayo 4311) y hasta los análisis confirmatorios (ensayo 4307).

En voluntarios masculinos sanos (fase 1: estudios 3813, 3981 y 3986), las dosis más elevadas de concizumab generaron una respuesta farmacodinámica clara, caracterizada por una reducción dosis-dependiente del TFPI libre y su funcionalidad. Los parámetros de coagulación reflejaron el efecto procoagulante de concizumab, evidenciado por un aumento dosis-dependiente de los niveles de dímeros D y protrombina F1+2.

En pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores (fase 1), concizumab redujo la funcionalidad y los niveles de TFPI libre. Se registraron alteraciones significativas en los parámetros de coagulación, especialmente en el grupo tratado con 0,80 mg/kg (4159). El efecto procoagulante del fármaco se confirmó con el incremento de los niveles de dímeros D y protrombina F1+2, aunque este efecto fue menos pronunciado en comparación con los voluntarios sanos.

En los estudios de fase 2 (4255 y 4310), se administró una dosis de carga de 0,5 mg/kg de concizumab, seguida de inyecciones subcutáneas diarias de 0,15 mg/kg, con la opción de aumentar la dosis a 0,20 mg/kg o 0,25 mg/kg si el paciente tenía ≥3 episodios de sangrado espontáneo. Se observó una disminución del TFPI libre, y el potencial de generación de trombina se mantuvo dentro del rango normal después de 24 semanas. En cuanto a los parámetros de coagulación evaluados como medida de seguridad, los niveles de dímeros D y F1+2 aumentaron con el incremento de la concentración plasmática de concizumab. No se observaron cambios clínicamente significativos en otros parámetros de coagulación (fibrinógeno, PT, INR, aPTT y AT).

En los ensayos de fase 3 (4307, 4311), con una dosis de carga de 1 mg/kg y dosis inicial diaria de 0,20 mg/kg (ajustable a 0,25 mg/kg o 0,15 mg/kg), los resultados farmacodinámicos se mantuvieron estables hasta la semana 24, mostrando niveles reducidos de TFPI libre y parámetros de trombina dentro del rango normal.

Eficacia (1,13)

La eficacia y seguridad de concizumab en la profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con HA y HB con inhibidores del FVIII y FIX de 12 años de edad o mayores ha sido evaluada en por el estudio fase 3 NN7415-4311 (EXPLORER 7).

Otros estudios de apoyo incluyen el estudio de fase 2, 4310 (EXPLORER 4), que determinó la dosis óptima y evaluó la seguridad, farmacocinética, farmacodinámica y eficacia preliminar de concizumab en pacientes con hemofilia A con inhibidores (HAwI) y hemofilia B con inhibidores (HBwI).

Los estudios de fase III 4307 (EXPLORER 8) y fase II 4255 (EXPLORER 5) respaldaron los datos de eficacia de concizumab en pacientes con HA y HB sin inhibidores.

Estudio NN7415-4311 (EXPLORER 7)

EXPLORER 7 es un ensayo clínico, fase 3, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional, para investigar la eficacia y seguridad de concizumab en la profilaxis de episodios hemorrágicos en 91 adultos (58 con HA con inhibidores (HAwI) y 33 con HB con inhibidores (HBwI)) y 42 adolescentes (22 con HAwI y 20 con HBwI).

Se incluyeron pacientes con una edad de ≥ 12 años y peso corporal de > 25 kg, con hemofilia A o B congénita de cualquier gravedad con antecedentes documentados de inhibidores (≥ 0,6 UB) y que hubieran necesitado tratamiento con agentes bypass en las últimas 24 semanas previas a la selección.

Se excluyeron participantes con trastornos de la coagulación distintos de la hemofilia congénita, antecedentes o signos actuales de enfermedad tromboembólica, alto riesgo de eventos tromboembólicos o con ITI en curso o planificado.

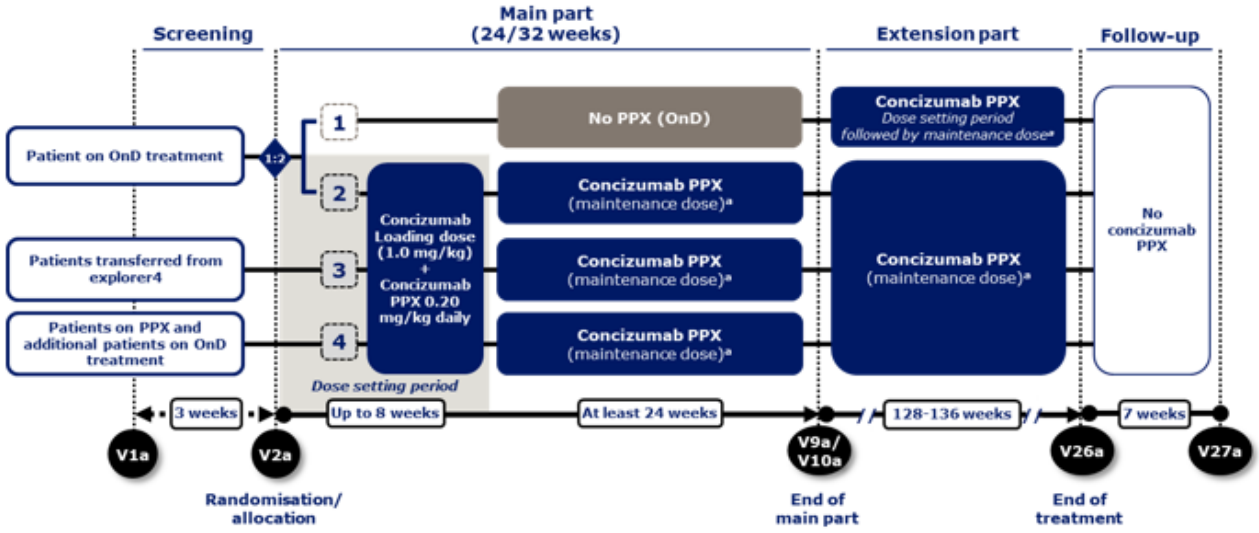
El ensayo se estructuró en cuatro brazos de tratamiento:

- Brazos 1 y 2: Se incluyeron 52 pacientes tratados previamente a demanda. Los pacientes incluidos eran transferidos del estudio observacional NN7415-4322 o bien habían tenido ≥ 6 sangrados tratados en las últimas 24 semanas o ≥ 12 sangrados tratados en las últimas 52 semanas previas a la selección. Se aleatorizaron en proporción 1:2 a:
    - Brazo 1: Ninguna profilaxis (tratamiento a demanda con agentes bypass)
    - Brazo 2: Concizumab en profilaxis.
- Brazos 3 y 4: 81 pacientes adicionales (53 con HAwI y 28 con HBwI) tratados con concizumab en profilaxis. Los pacientes del brazo 3 provenían del ensayo clínico fase 2 EXPLORER 4 (NN7415-4310).

Según el diseño inicial del estudio la duración de la fase principal del ensayo en todos los grupos era de 24 semanas. Sin embargo, en marzo de 2020, debido a la aparición de eventos tromboembólicos en 3 pacientes tratados con concizumab, se suspendió el tratamiento en los brazos 2,3 y 4. Tras esta pausa se implementó un periodo de ajuste de dosis de 5 a 8 semanas en estos grupos, seguido de un periodo de mantenimiento de 24 semanas. El punto de corte del análisis primario (PACO, por sus siglas en inglés) se definió como la fecha en la que todos los pacientes del Brazo 1 hubieran completado al menos 24 semanas de tratamiento o se hubieran retirado del estudio, y cuando todos los pacientes del Brazo 2 hubieran completado al menos 32 semanas de tratamiento, incluyendo el período de ajuste de dosis de 5 a 8 semanas, o se hubieran retirado del estudio.

Finalizada la fase principal, todos los pacientes tuvieron la opción de continuar en la parte de extensión del estudio, recibiendo tratamiento con concizumab por un período adicional de hasta 128 semanas en los brazos 2,3 y 4 y hasta 136 semanas en el brazo 1 incluyendo el periodo de ajuste de dosis de 8 semanas. Por tanto, los resultados de los pacientes en el brazo 1 abarcan el tratamiento sin profilaxis (durante 24 semanas) y con profilaxis con concizumab (hasta PACO).

Figura 1. Diseño del estudio NN7415-4311



Notes: [a]The individual maintenance dose will be either 0.15, 0.20 or 0.25 mg/kg concizumab (see Section 1.3.6). Explorer4 = trial 4310. **Abbreviations**: OnD: on demand, PPX: prophylaxis, V: visit.

La pauta posológica inicial de concizumab consistió en una dosis de carga de 1 mg/kg administrada el primer día de tratamiento, seguida de una dosis diaria de mantenimiento de 0,25 mg/kg. Tras la interrupción de tratamiento en los brazos 2,3 y 4, se implementó un nuevo régimen de dosificación, en el que se mantuvo la dosis de carga de 1 mg/kg para reducir el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario y se redujo la dosis diaria inicial a 0,20 mg/kg. Además, se incluyó un periodo de ajuste de dosis de 5 a 8 semanas, durante el cual la dosis de concizumab podía aumentarse o reducirse a 0,25 mg/kg o 0,15 mg/kg, según el nivel de exposición al fármaco observado en la visita de la semana 4.

El objetivo principal del estudio fue comparar el efecto de la profilaxis con concizumab con el de la ausencia de profilaxis (tratamiento a demanda con agentes bypass) en la reducción del número de episodios hemorrágicos en pacientes adultos y adolescentes con hemofilia A o B con inhibidores.

La variable principal de eficacia se definió como el número de episodios de sangrado espontáneo y traumático tratados en el brazo a demanda (brazo 1) desde la aleatorización (semana 0) hasta el inicio del tratamiento con concizumab (al menos 24 semanas), y para concizumab (brazo 2) desde el inicio del nuevo régimen de dosificación de concizumab (semana 0) hasta el corte de análisis primario (al menos 32 semanas).

Los objetivos secundarios del estudio incluyeron la evaluación de los resultados en salud referidos por los pacientes (PROs, por sus siglas en inglés) en tratamiento con concizumab en comparación con aquellos sin profilaxis, así como el análisis de la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia del fármaco.

Como variables secundarias se incluyeron: el cambio en el dolor y función física según el cuestionario SF36v2 desde el inicio del tratamiento (semana 0) hasta la semana 24, el número de episodios de sangrado tratados (diferenciados por sangrados espontáneos, espontáneos y traumáticos en articulaciones, o sangrados espontáneos y traumáticos en articulaciones diana), número de eventos tromboembólicos, número de reacciones de tipo hipersensibilidad, número de reacciones en el sitio de inyección, número de pacientes con anticuerpos contra concizumab, concentración plasmática de concizumab previa a la dosis (mínima) (C_{trough}), pico de trombina previa a la dosis, concentración previa a la dosis de TFPI libre, concentración plasmática máxima de concizumab (C_{max}) y el área bajo la curva de concentración-tiempo del concizumab en plasma (AUC).

El conjunto de análisis primario incluyó el "tratamiento en curso sin terapia auxiliar, excluyendo los datos del régimen inicial para los sujetos expuestos a ambos regímenes" (= conjunto de análisis OTwoATexIR).

Todos los participantes fueron varones, con una edad media de 31,5 años. No se incluyeron sujetos mayores de 65 años en el brazo de concizumab. En los grupos aleatorizados la mayoría de los pacientes (84,6%) habían recibido tratamiento a demanda previamente. El régimen de tratamiento previo para el brazo 1 (tratamiento a demanda) consistió en tratamiento a demanda en 17 de 19 pacientes (89,5%) durante 20,7 meses, y profilaxis en 1 de 19 pacientes (5,3%) durante 7,7 meses. En el brazo 2 (concizumab profiláctico), el tratamiento previo fue a demanda en 27 de 33 pacientes (81,8%) durante 24,1 meses, y profilaxis en 3 de 33 pacientes (9,1%) durante 8,9 meses. El TAS medio (DE) fue de 26,5 (41,5) para todos los pacientes previamente tratados a demanda y de 37,2 (76,5) para los pacientes tratados previamente con profilaxis.

Los resultados para la variable principal se obtuvieron mediante un modelo de regresión binomial negativa. La tasa estimada de hemorragias anuales (TAS) fue de 1,7 (IC 95% de 1,0 a 2,87) para los pacientes con concizumab PX (brazo 2) y de 11,8 (IC 95% de 7,03 a19,86) para los pacientes sin profilaxis (brazo 1). Además, se estimó que el cociente de las tasas de sangrados anualizadas era de 0,14 ($p < 0,001$), lo que corresponde a una reducción de la TAS del 86% para los sujetos en profilaxis con concizumab en comparación con la ausencia de profilaxis.

En el grupo de pacientes en profilaxis con concizumab (brazo 2, n=33), el 63,6% de los pacientes no presentó episodios hemorrágicos espontáneos o traumáticos tratados, comparado con el 10,5% en el grupo sin profilaxis (brazo 1, n=19) en las primeras 24 semanas de tratamiento. El modelo de regresión logística mostró una mayor probabilidad de ausencia de sangrados en el grupo con concizumab PX (odds=1,3; IC 95%: 0,58-2,71) frente al grupo sin PX (odds=0,1; IC 95%: 0,01-0,41). La razón de probabilidades (OR) fue 23,42 (IC 95%: 2,63-208,87; p=0,005), indicando una eficacia significativamente mayor de profilaxis con concizumab.

Tabla 2. Tasa de sangrados anualizada con concizumab en profilaxis frente a ninguna profilaxis en los brazos 1 y 2 del estudio NN7415-4311 en PACO

	Grupo 1 (Sin PX), N = 19)	Grupo 2 (Concizumab PX, N = 33)	Cociente TAS (IC 95%)	p-valor
Episodios hemorrágicos espontáneos y traumáticos tratados	11,8 (7,0–19,9)	1,7 (1,0–2,9)	0,14 (0,07–0,29)	<0,001
Episodios hemorrágicos espontáneos tratados	9,4 (5,2–17,0)	1,3 (0,7–2,3)	0,14 (0,06–0,30)	No aplica
Episodios hemorrágicos articulares tratados	9,1 (5,1–16,1)	1,4 (0,8–2,5)	0,15 (0,07–0,32)	No aplica
Episodios hemorrágicos en articulaciones diana tratados	1,1 (0,3–5,2)	0,1 (0,0–0,9)	0,12 (0,02–0,84)	No aplica
Todos los episodios hemorrágicos (tratados y no tratados)	13,3 (7,9–22,5)	4,4 (2,8–6,9)	0,33 (0,17–0,64)	No aplica

TAS: Tasa anualizada de episodios hemorrágicos IC: Intervalo de confianza

Se llevaron a cabo 4 análisis de sensibilidad que certificaron la validez de los resultados del estudio independientemente de la pausa que se hizo en el grupo de tratamiento con concizumab.

Los resultados para las variables secundarias de apoyo relacionadas con el número de episodios espontáneos hemorrágicos tratados, episodios articulares espontáneos y traumáticos, y episodio espontáneos y traumáticos en articulaciones diana, fueron coherentes con los resultados de la variable principal.

Respecto a la puntuación de dolor corporal y función física del cuestionario SF36v2, los pacientes con concizumab PX mostraron mayores mejoras en la puntuación de dolor corporal y función física en comparación con los pacientes sin profilaxis. En la semana 24, el 75% del brazo 2 mejoró en dolor corporal frente al 45% del brazo 1, con un cambio medio estimado de 9,2 vs. 2,2 puntos (p=0,109). En función física, el cambio medio fue de 4,5 vs. 1,2 puntos (p=0,347). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los odds ratio para alcanzar mejoras clínicamente relevantes en ambos parámetros.

Los cuestionarios de resultados en salud referidos por los pacientes (PRO) evaluaron la calidad de vida y el impacto del tratamiento. Un alto porcentaje de pacientes no completó los cuestionarios, principalmente por problemas con el sistema de registro. La intensidad del dolor (medida mediante la escala numérica PROMIS) disminuyó en todos los grupos, y la función física (PROMIS Upper Extremity 7a) mejoró en los pacientes en profilaxis con concizumab y empeoró en aquellos sin profilaxis. La puntuación total de Haem-A-QoL disminuyó en los pacientes en tratamiento con concizumab, indicando mejor calidad de vida. En la encuesta de preferencia (H-PPQ), 91.3% de los pacientes en profilaxis con concizumab prefirieron este tratamiento. En Hemo-TEM, la profilaxis con concizumab redujo la carga del tratamiento (mejora media de 16.3 puntos vs. deterioro de 1.0 punto en pacientes sin profilaxis). La actividad física moderada/vigorosa aumentó en pacientes en tratamiento con concizumab en 4.4% del tiempo despierto, equivalente a 0.5 horas diarias.

Tabla 3. Episodios de sangrado - análisis estadístico - HAwI y HBwI - conjunto de análisis completo - ensayo 4311 en el PACO (OTwoATexIR)

Población	Brazo 1 (sin profilaxis) Media estimada TAS [IC 95%]	Brazo 2 (concizumab) Media estimada TAS [IC 95%]	Cociente TAS[IC 95%]
27 pacientes con HAwI	18,3 [10,18; 32,87]	1,6 [0,89; 2,83]	0,09 [0,04; 0,18]
25 pacientes con HBwI	7,2 [2,61; 20,06]	2,2 [0,76; 6,52]	0,31 [0,07; 1,36]

TAS: tasa anualizada de sangrado, IC: intervalo de confianza, HAwI: hemofilia A con inhibidores, HBwI: hemofilia B con inhibidores, OTwoATexIR: En tratamiento sin terapia auxiliar excl. datos sobre el régimen inicial para sujetos expuestos a ambos regímenes

La TAS media estimada en pacientes con concizumab PX (brazo 2) fue de 1,6 (IC 95%: 0,89-2,83) para pacientes con hemofilia A con inhibidores (HAwI) y 2,2 (IC 95%: 0,76-6,52) para hemofilia B con inhibidores (HBwI). Sin profilaxis (brazo 1), la TAS media fue de 18,3 (IC 95%: 10,18-32,87) para pacientes con HAwI y 7,2 (IC 95%: 2,61-20,06) para pacientes con HBwI.

Aunque el ensayo 4311 no tuvo suficiente potencia para detectar diferencias significativas en los subtipos de hemofilia, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con HAwI entre los brazos 1 y 2, con una razón de TAS estimada de 0,09 (IC 95% de 0,04 a 0,18; p<0,001). Para los pacientes con HBwI, el cociente de TAS fue 0,31 (IC 95% de 0,07 a 1,36; p=0,12).

Además, nueve de los 18 pacientes (50 %) con HAwI que recibieron concizumab PX no experimentaron episodios de sangrado espontáneos o traumáticos y no necesitaron tratamiento adicional durante las primeras 24 semanas de tratamiento. En contraste, ninguno de los 9 pacientes con HAwI del brazo 1 alcanzó este resultado.

En el caso de los pacientes con HBwI, doce de los 15 pacientes (80%) asignados al brazo 2 no presentaron episodios de sangrado espontáneos o traumáticos tratados durante las primeras 24 semanas de tratamiento. Sin embargo, solo 2 de los 10 pacientes (20%) con HBwI del brazo 1 lograron este mismo resultado.

Tabla 3. Número de episodios de sangrado espontáneo y traumático tratados – subpoblaciones – OTwoATexIR – ensayo 4311 en el PACO – conjunto de análisis completo

	Concizumab en profilaxis (brazos 1–4)		
	N	Media TAS (DE)	Mediana TAS (P25; P75)
Subtipo de hemofilia			
HAwI	76	2,2 (4,6)	0,0 (0,0; 3,7)
HBwI	51	4,3 (11,5)	0,0 (0,0; 3,3)
Grupo de edad			
Adolescentes (12-17 años)	42	1,5 (2,1)	0,0 (0,0; 2,6)
Adultos (≥18 años)	85	3,8 (9,7)	0,0 (0,0; 3,9)
Raza			
Asiática	34	2,8 (3,7)	1,5 (0,0; 3,9)
Negra o Afroamericano	9	2,0 (2,9)	0,0 (0,0; 3,3)
Caucásica	76	3,6 (10,1)	0,0 (0,0; 3,7)
Otro	8	0,0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Etnicidad			
Hispano o Latino	6	0,0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
No Hispano o Latino	117	3,3 (8,4)	0,9 (0,0; 3,7)
No reportado	4	0,0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)

TAS = tasa anualizada de sangrado; HAwI = hemofilia A con inhibidores; HBwI = hemofilia B con inhibidores; N = número de pacientes; OTwoATexIR = En tratamiento sin terapia auxiliar excl. datos sobre el régimen inicial para sujetos expuestos a ambos regímenes; P25/P75 = percentil 25/75; DE = desviación estándar.

La eficacia de concizumab se evaluó también por grupo de edad, raza y por etnia. En general el número de episodios de sangrado espontáneos y traumáticos tratados en las subpoblaciones fue consistente con los resultados observados en la población total del ensayo.

En cuanto al consumo de medicación hemostática el rFVIIa fue el tratamiento más utilizado en 15/33 sujetos del brazo 2 y 13/19 del brazo 1.

Se trataron 283 episodios hemorrágicos en 62 sujetos en profilaxis con concizumab, principalmente con rFVII (252 episodios), seguido de CCPA (29 episodios), FVIII (9 episodios) y FVIIa+FX (1 episodio).

El consumo medio de rFVII por episodio fue de 336,5 (902,2) UI/kg en el brazo 1 y 305,3 (459,2) UI/kg en el grupo en brazo 2. Para CCPA, el consumo medio fue de 190,4 (206,8) UI/kg en el brazo 1 y 437,4 (790,6) UI/kg en el grupo en el brazo 4. El consumo medio de rFVII fue menor en los brazos de tratamiento con concizumab PX (61,9 vs. 83,6 UI/kg).

Se evaluó también el impacto de la formación de anticuerpo anti-concizumab en la eficacia del fármaco. En general, el patrón de hemorragias espontáneas y traumáticas tratadas no fue diferente en los periodos en los que los anticuerpos anti-fármaco (ADA) estaban presentes o ausentes.

Estudio de extensión NN7415-4311

La parte de extensión del estudio EXPLORER 7 abarco hasta la semana 56 y 13 de los 19 pacientes previamente aleatorizados al grupo 1 (no profilaxis) se expusieron en esta parte del estudio a la profilaxis con el fármaco.

En el corte de la semana 56, 127 pacientes habían sido expuestos a tratamiento con concizumab y fueron incluidos para el análisis. Se incluyeron 76 pacientes con HAwI, 51 pacientes con HBwI, 85 pacientes adultos y 42 adolescentes (de 12 a 17 años).

El tiempo total de exposición a concizumab fue de 140,6 años-paciente. La mediana de exposición por paciente fue de 64 (rango 2,0-88,7) semanas. Los 19 pacientes que provenían del brazo 1 obtuvieron una exposición de 11,6 años-persona con una mediana de exposición de 31,1 (rango 3,9-72,9) semanas.

Hasta la semana 56, 72 pacientes (56,7%) tratados con concizumab PX tuvieron 408 episodios hemorrágicos. La mayoría fueron espontáneos (65,9%), seguidos de traumáticos (32,6%) y quirúrgicos (1,2%). El 90% de los episodios fueron leves/moderados y el 10% graves. Los episodios ocurrieron principalmente en las articulaciones (72,3%) y los músculos (16,5%).

La mediana de TAS para los episodios hemorrágicos espontáneos y traumáticos tratados de los 127 pacientes en tratamiento con concizumab (brazos 1-4) en el corte de la semana 56 fue de 0,8. Para los 13 pacientes del brazo 1 que cambiaron de no tener profilaxis a concizumab después de al menos 24 semanas, la mediana del TAS para los episodios hemorrágicos tratados fue de 1,3. Para los 19 pacientes en el brazo 1 sin profilaxis, la mediana del TAS en el PACO fue de 9,8.

En cuanto al tipo de hemofilia, en el corte de semana 56, 56,6% de los pacientes con HAwI (n=76) tuvieron 190 episodios hemorrágicos tratados, con una mediana de TAS de 0,7 y 56,9% de los pacientes con HBwI (n=) tuvieron 218 episodios tratados, con una mediana de TAS de 1,1. La mayoría de los episodios fueron espontáneos y leves/moderados, y se localizaron principalmente en las articulaciones o músculos.

Seguridad

El análisis de seguridad del uso de concizumab se basó en los datos de 5 ensayos de dosis múltiple:

- Ensayo 4311: Se consideraron los resultados de seguridad hasta la fecha de corte de 56 semanas, incluyendo un corte de análisis primario (PACO).
- Ensayo 4307: Se evaluó la seguridad en pacientes con HA (n=90) y HB (n=66) sin inhibidores. Los datos de seguridad se incluyen hasta la fecha de corte de análisis confirmatorio (CACO), cuando todos los pacientes habían completado la visita 24/32 semanas o se habían retirado.
- Ensayos 4310, 4255 y 4159: Incluye a todos los pacientes que recibieron dosis de concizumab.
- Ensayo 4159: Incluye a todos los pacientes expuestos al menos a una dosis de concizumab y analizados según el tratamiento recibido.

No existen comparaciones formales en cuanto a la seguridad del uso de concizumab y tratamiento a demanda, debido a la diferencia entre los comparadores.

Los ensayos fase 3 (4311 y 4307) se suspendieron temporalmente en el brazo de tratamiento con concizumab debido a la aparición de eventos tromboembólicos. Tras la pausa, se instauro un nuevo régimen de dosificación con una dosis

inicial de 0,20 mg/kg en lugar de 0,25 mg a partir del día 2 y la posibilidad de aumentar o reducir la dosis según el nivel de exposición a concizumab en un momento determinado.

En los ensayos de fase 2 (4255 y 4310) se utilizó una dosis de mantenimiento más baja (0,15 mg/kg con posibilidad de aumentar la dosis a 0,20 mg/kg y 0,25 mg/kg) y en ensayo 4159 (fase 1) se aplicaron diferentes dosificaciones (0,25, 0,50 y 0,80 mg/kg cada 4 días, con un total de 12 administraciones).

Un total de 320 pacientes con HAwI, HBwI, HA y HB han sido expuestos a concizumab en los ensayos clínicos 4311, 4310, 4307, 4255 y 4159. En los ensayos de fase 3 (4311 y 4307), 239 pacientes se trataron con concizumab, por lo que la mayoría de los pacientes recibieron una dosis de mantenimiento de 0,20 mg/kg tras un período inicial de 4 semanas con la misma dosis diaria.

Tabla 4. Exposición acumulativa a concizumab por población y rango de edad.

	Rango de Edad	Número de Sujetos (años-paciente)
HA	Adolescentes (12-17 años)	21 (17,5)
	Adultos (18-64 años)	101 (129,1)
	Ancianos (65-74 años)	3 (7,6)
	Total	125 (154,2)
HB	Adolescentes (12-17 años)	15 (10,9)
	Adultos (18-64 años)	49 (35,1)
	Total	64 (46,0)
HAwI	Adolescentes (12-17 años)	22 (28,2)
	Adultos (18-64 años)	56 (88,3)
	Total	78 (116,5)
HBwI	Adolescentes (12-17 años)	20 (23,2)
	Adultos (18-64 años)	32 (56,1)
	Ancianos (75-84 año) *	1 (0,1)
	Total	53 (79,4)
HAwI + HBwI	Adolescentes (12-17 años)	42 (51,4)
	Adultos (18-64 años)	88 (144,4)
	Ancianos (75-84 años) *	1 (0,1)
	Total	131 (195,9)
Todos los Sujetos	Adolescentes (12-17 años)	78 (79,8)
	Adultos (18-64 años)	238 (308,6)
	Ancianos (65-74 años)	3 (7,6)
	Ancianos (75-84 años)*	1 (0,1)

	Rango de Edad	Número de Sujetos (años-paciente)
	Total	320 (396,0)

HA: Hemofilia A sin inhibidores; HAwI: Hemofilia A con inhibidores; HB: Hemofilia B sin inhibidores.; HBwI: Hemofilia B con inhibidores. Ensayos incluidos: NN7415-4159, NN7415-4310, NN7415-4255, NN7415-4311 y NN7415-4307. Participantes: Todos los sujetos son hombres. Cálculo de exposición: Duración desde la primera exposición al producto del ensayo hasta la última exposición. Para los ensayos NN7415-4311 y NN7415-4307, se excluyó el tiempo de pausa del tratamiento con concizumab en los brazos 2, 3 y 4. Paciente anciano (75-84 años): En el ensayo NN7414-4311, este paciente no reinició el tratamiento después de la pausa.

En todo el programa de desarrollo clínico de concizumab, 261 (82%) pacientes de la población de seguridad total fueron expuestos a concizumab durante al menos 6 meses. De los 261 pacientes, 189 fueron expuestos durante más de 12 meses, y 49 pacientes han sido expuestos durante más de 24 meses.

El 3,1% de los pacientes (10 pacientes) del grupo de seguridad total (n=320) suspendieron permanentemente el tratamiento debido a eventos adversos (EAs), mientras que el 12,2% (39 pacientes) lo interrumpieron de forma temporal.

En los ensayos 4311 y 4307, diversos EAs llevaron a la discontinuación permanente del tratamiento, incluyendo miocardiopatía congestiva, infarto renal, hipersensibilidad, trombosis venosa profunda, infarto de miocardio, hemorragia intraabdominal fatal y dolor en el sitio de inyección. No se identificó un patrón claro en los eventos adversos asociados con la suspensión del tratamiento.

En el ensayo pivotal 4311, hasta PACO (24/32 semanas) el porcentaje de participantes con HAwI y HBwI en tratamiento profiláctico concizumab que experimentaron eventos adversos (EAs) fue del 63% (n=80), en comparación con el 42% (n=8) de los pacientes que no recibieron concizumab.

Los EAs más frecuentes en el grupo de pacientes con concizumab PX fueron: artralgia 11,4% (n=13), eritema en el lugar de la inyección 7,9% (n=9), infecciones del tracto respiratorio superior 7% (n=8) y aumento del fragmento 1+2 de protrombina 6,1% (n=7).

La tasa de EAs en la fecha de corte de 56 semanas fue consistente con la observada hasta el PACO, con un total de 91 pacientes (71,7%) que reportaron 467 EAs.

En el análisis agrupado de seguridad, 241 pacientes (75,3%) experimentaron 1.351 EAs, siendo los más frecuentes: nasofaringitis (11,3%) COVID-19 (10,6%) artralgia (10,0%) cefalea (9,1%) aumento del dímero D de fibrina (8,8%) infección del tracto respiratorio superior (8,4%) pirexia (7,2%) eritema en el lugar de la inyección (5,9%) aumento del fragmento 1+2 de protrombina (5,3%). El perfil de seguridad mostró una tendencia similar en todos los subtipos de hemofilia (HAwI, HBwI, HA y HB) sin diferencias significativas en la frecuencia de los eventos adversos entre los grupos.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento registrados en los datos de corte a 56 semanas del ensayo 4311 fueron eritema en el lugar de la inyección (7,1%), aumento del fragmento 1+2 de protrombina (5,5%) y aumento del dímero D de fibrina (4,7%). Los datos EA relacionados con el tratamiento en el análisis agrupado son consistentes con los observados en el ensayo 4311, sin diferencias significativas entre subtipos de hemofilia.

En total, 8 pacientes fallecieron, 7 en el ensayo pivotal 4311 (5 hasta PACO) y 1 en el ensayo 4307 (hasta CACO). De los 7 fallecimientos en el ensayo 4311, uno no estaba en el brazo de tratamiento con concizumab y dos no recibieron el fármaco en los 3 y 6 meses previos al evento. Tres muertes fueron debidas a: coma etílico, COVID-19 en un paciente con un alto índice de masa corporal y accidente de tráfico. Se concluyó que estos 6 casos no estaban relacionados con el fármaco. El último caso correspondió a una hemorragia intracraneal en un paciente sin antecedentes relevantes, por lo que no se puede descartar una posible relación con el tratamiento. En el ensayo 4307, un paciente falleció debido a una hemorragia intraabdominal difusa tras 9 meses de uso de concizumab, considerándose posible una relación causal con el tratamiento.

En el ensayo pivotal 4311 (hasta PACO), la incidencia de pacientes en tratamiento con concizumab con EA graves fue del 12,3% (n=14), y en 5 de ellos, se consideraron probablemente relacionados con el tratamiento, incluyendo un infarto renal, un caso de hipersensibilidad, un paciente con melenas y hematemesis, un caso de mareo y un paciente con aumento del dímero D de fibrina y fragmento 1+2 de protrombina. En la semana 56, la incidencia de EA graves fue del 17,3% (n=22).

En el análisis agrupado, el 14,1% (n=45) de los pacientes en tratamiento con concizumab experimentaron EA graves, y el 3,1% (n=10) se consideraron probablemente relacionados con el tratamiento. La incidencia fue similar en todos los subtipos de hemofilia. Se identificaron hematomas retroperitoneales espontáneos en un paciente joven con HAwI y un adolescente con HA, así como hemorragias intraabdominales y una hemorragia intracraneal fatal. En estos últimos casos varios factores confusos dificultan la evaluación de causalidad, por lo que no se puede atribuir con certeza razonable al tratamiento con concizumab.

Eventos adversos de especial interés

Eventos tromboembólicos

Como se observa con otros compuestos procoagulantes, existe un riesgo potencial de trombosis debido a una farmacología exagerada. En total, se informaron 11 eventos tromboembólicos (ETs) en 6 de 320 pacientes (1,9%). Todos estos casos ocurrieron antes de la pausa en el tratamiento. De estos, 5 eventos fueron graves no fatales y afectaron a 3 pacientes (un infarto renal en un paciente con HBwI del ensayo 4311, un infarto de miocardio en un paciente con HA del ensayo 4307 y una trombosis venosa profunda seguida de una embolia pulmonar (EP) en un paciente con HA en el ensayo 4307). Los 3 pacientes presentaban varios factores de riesgo para ETs arteriales o venosos.

Se observó que 2 de los 3 casos correspondían a ETs arteriales (infarto renal en el ensayo 4311 e IM en el ensayo 4307) y el tercer caso correspondía a ETs venosos (TVP en el ensayo 4307). En los 3 casos, se utilizó tratamiento coagulante concomitante. En 2 casos, esto correspondió a tratamiento a demanda para una hemorragia y en 1 caso, a un tratamiento concomitante continuo con FVIII desde el inicio del ensayo (IM en paciente HA en el ensayo 4307).

Además, se observó un evento de infarto cerebral isquémico en un paciente anciano con HA sin inhibidores (estudio 4307), sin factores de riesgo importantes aparte de hipertensión. A diferencia de otros casos previos, este paciente no recibió tratamiento coagulante concomitante.

Tras estos eventos, se pausó el tratamiento y se implementaron cambios en los protocolos de los ensayos de fase 3 con el objetivo de reducir el riesgo para los pacientes tratados con concizumab. Estos cambios incluyeron: una nueva guía para el manejo de episodios de sangrado leve o moderado con indicaciones específicas sobre el uso de la dosis más baja aprobada de productos de factor o agentes de bypass durante la PX con concizumab, la recomendación de que los pacientes se comuniquen con el sitio del estudio antes de tratar un sangrado sospechoso, y un nuevo régimen de dosificación de concizumab, que contempla una dosis inicial diaria más baja. Tras la implantación de estas medidas de mitigación no se registraron nuevos eventos tromboembólicos.

Actualmente se incluye dentro del plan de farmacovigilancia un estudio de cohortes observacional y basado en registros, que recopilará datos de la Red Americana de Trombosis y Hemostasia (ATHN) y de los registros de Vigilancia de Seguridad de la Hemofilia en Europa (EUHASS).

Hipersensibilidad

Se registraron reacciones de hipersensibilidad en 27 pacientes (8,4%), de las cuales 9 (2,8%) fueron consideradas posiblemente o probablemente relacionadas con concizumab. La mayoría de los casos correspondieron a reacciones en el sitio de inyección, y en 2 pacientes se suspendió del tratamiento.

Hemorragias

Se registraron dos casos de hematoma retroperitoneal espontáneo y atraumático en un paciente adulto joven con HAwI en el ensayo 4311 y en un paciente adolescente con HA en el ensayo 4307. Además, se registraron tres episodios de sangrado intraabdominal y una hemorragia intracraneal fatal en un adolescente, lo que indica el posible riesgo de hemorragias graves.

Parámetros analíticos

Niveles de D-dímero y fragmentos de protrombina 1+2

En el ensayo 4311, el 96% de los pacientes tratados con concizumab mostraron niveles de D-dímero superiores al límite superior normal, comparado con el 74% en los pacientes no tratados. Además, en cuanto al efecto de concizumab sobre los fragmentos de protrombina 1+2, se registró un aumento del 86% en pacientes tratados frente al 11% en los no tratados. Los niveles de fibrinógeno se mantuvieron normales. No se observaron diferencias en los parámetros de coagulación entre los subtipos de hemofilia.

Niveles de fibrinógeno

Cuando el sistema de coagulación se activa en exceso, no solo puede ocurrir trombosis, sino también hemorragias debido al consumo de factores de coagulación. En un ensayo de fase 1 (estudio 4159), se observó una tendencia a la disminución del fibrinógeno, aunque los niveles promedio se mantuvieron dentro del rango normal durante todo el ensayo. Esto generó preocupación sobre una posible "tendencia aumentada de sangrado" en los ensayos clínicos con concizumab.

En el ensayo pivotal, los niveles de fibrinógeno permanecieron estables y dentro del rango de referencia hasta el corte de 56 semanas (después de reiniciar el tratamiento), sin una correlación aparente con la exposición a concizumab para los brazos 2-4. El cambio promedio (DE) de los niveles de fibrinógeno desde la línea base hasta la semana 56 fue de -0,54 (0,75) g/L (Ensayo 4311, 56 semanas). Un paciente con HAwI experimentó un bajo valor de fibrinógeno (1,86 g/L) en el día 195 del estudio. El evento adverso fue leve, posiblemente relacionado con el concizumab, y se resolvió después de 36 días, sin acciones sobre el tratamiento.

Reacciones inmunológicas

En el análisis agrupado de seguridad 68 de 320 pacientes (21,3%) expuestos a concizumab dieron positivo para anticuerpos anti-concizumab (ADA). Se observaron efectos neutralizantes in vitro en 17 pacientes (5,3%), de los cuales 15 presentaron títulos bajos que variaban entre 100 y 6400. En 1 paciente (1,5%) de los 68 pacientes que dieron positivo para anticuerpos anti-concizumab, los anticuerpos neutralizantes in vitro aparecieron conjuntamente con el restablecimiento de los niveles de TFPI libre. En los 67 pacientes restantes (98,5%), no se identificó ningún efecto clínicamente significativo de los anticuerpos sobre la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad o eficacia de concizumab.

Las reacciones en el sitio de inyección e hipersensibilidad fueron más frecuentes en pacientes positivos para ADAs (36,8% vs 23,4% en pacientes sin ADA).

Discusión

El tratamiento de pacientes con HA y HB ha experimentado avances significativos, sin embargo, el desarrollo de anticuerpos en algunos pacientes se considera la complicación más significativa en el tratamiento de la hemofilia y representa un desafío terapéutico importante (13).

La inmunotolerancia inducida (ITI) es el tratamiento de elección para erradicar los inhibidores en pacientes con hemofilia. Sin embargo, es un tratamiento complicado, especialmente para niños que a menudo necesitan accesos venosos centrales, y tiene una tasa de fracaso del 20-40%. Durante la ITI o para procedimientos invasivos, se requieren

agentes bypass (BPA), como eptacog alfa o complejo protrombínico activado, que activan la coagulación sin necesidad de FVIII (8,13,14).

En los últimos años se han desarrollado nuevos agentes para el tratamiento y la prevención de hemorragias en pacientes con inhibidores, como es el caso del emicizumab, autorizado para profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con HA que presentan inhibidores del factor VIII en todos los grupos de edad.

Concizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal de administración subcutánea, dirigido contra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Concizumab inhibe la actividad de TFPI mediante su unión al dominio Kunitz-2 de TFPI, bloqueando la unión de TFPI al factor X activo (lo que impide su inhibición) y manteniendo la producción de factor Xa por el complejo factor tisular–factor VIIa. De esta forma se normaliza la generación de trombina con una reducción en el número de episodios de sangrado (15).

Concizumab ha sido autorizado para la profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con:

- hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) con inhibidores de FVIII y de 12 años de edad o más.
- hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) con inhibidores de FIX y de 12 años de edad o más.

La eficacia y seguridad de concizumab en la profilaxis de hemorragias en pacientes con HA y HB con inhibidores fue evaluada en el estudio fase III EXPLORER 7, mientras que el estudio fase 2 EXPLORER 4 determinó la dosis óptima y evaluó su seguridad y eficacia en pacientes con HAwI y HBwI.

El estudio fase 2 (EXPLORER 4) comparó la eficacia y seguridad de concizumab como profilaxis (PPX) frente a eptacog alfa (recFVIIa) como tratamiento a demanda en pacientes con HAwI o HBwI. Los resultados mostraron que la tasa anual de episodios hemorrágicos (TAS) fue significativamente más baja con concizumab PPX (4,5) en comparación con eptacog alfa a demanda (20,4)

Los ensayos clínicos de fase 3 destinados a evaluar la eficacia de concizumab comenzaron en octubre de 2019. En marzo de 2020, tras la aparición de 5 eventos tromboembólicos se suspendió el tratamiento en los brazos de profilaxis con concizumab y se reanudó con una nueva dosificación. Esta nueva pauta incluyó una dosis de carga de 1 mg/kg y una dosis diaria inicial de 0,20 mg/kg, con la opción de ajustar la dosis a 0,25 mg/kg o 0,15 mg/kg de concizumab, según el nivel de exposición al fármaco observado en la visita de la semana 4.

Dado que la farmacocinética concizumab presenta disposición de fármacos mediada por el objetivo (TMDD), se observó una gran variabilidad en la exposición entre los pacientes con dosis similares. Por ello, se introdujo un ajuste de dosis a las 4 semanas, con la posibilidad de aumentar o reducir la dosis a 0,25 o 0,15 mg/kg/día si los niveles de concizumab eran <200 o >4000 ng/ml. El límite inferior de 200 ng/ml se basó en un análisis de exposición-respuesta de los ensayos 4255 y 4310, que mostró que por encima de este umbral se observaba una menor tasa de sangrado, mientras que el límite superior de 4000 ng/ml se estableció como precaución para evitar niveles excesivos de exposición. Aunque se observó exposición muy alta en algunos pacientes sin problemas de seguridad, el objetivo es mantener una exposición media de aproximadamente 500 ng/ml. Con este ajuste, se estimó que solo el 7% de los pacientes tendría una exposición <200 ng/ml, y entre el 0,6% y el 0,8% tendría una exposición >4000 ng/ml.

La eficacia de concizumab en esta indicación se basa principalmente en los resultados del ensayo clínico pivotal de fase 3 (EXPLORER 7), que evaluó la profilaxis con concizumab en comparación con el tratamiento a demanda. El estudio incluyó cuatro brazos de tratamiento: dos aleatorizados, uno para el tratamiento a demanda (brazo 1) y otro para la profilaxis con concizumab (brazo 2). Los brazos 3 y 4 estuvieron conformados por pacientes asignados exclusivamente a la profilaxis con concizumab, con el objetivo principal de recopilar datos adicionales sobre seguridad, farmacocinética y farmacodinamia.

El tratamiento a demanda como comparador es una opción válida en pacientes con HBwI, donde representa la principal alternativa terapéutica. Sin embargo, en pacientes con HAwI, emicizumab hubiera sido un comparador más adecuado.

El diseño abierto del ensayo también se considera adecuado, ya que el enmascaramiento habría implicado el uso de inyecciones subcutáneas de placebo, lo que aumentaría el riesgo de hematomas en pacientes con hemofilia.

Un total de 133 pacientes fueron aleatorizados, de los cuales 114 fueron expuestos a concizumab.

Debido a la pausa, los pacientes de los brazos 1 (a demanda) y 2 (concizumab profiláctico) no fueron observados simultáneamente. No se detectaron sesgos relacionados con el cambio temporal al comparar la tasa de episodios hemorrágicos entre los pacientes.

En los brazos aleatorizados, 6 de los 33 pacientes del brazo 2 (concizumab profiláctico) no completaron el estudio debido a eventos adversos (n=1), decisión médica o por otras razones (n=2), y fallecimientos (n=3). Ninguna de las muertes estuvo relacionada con eventos hemorrágicos ni con la falta de eficacia. En el brazo 1 (tratamiento a demanda), 6 de los 19 pacientes (31,2%) no completaron el estudio, debido a la retirada del consentimiento (n=5) y a un fallecimiento (n=1).

Las características demográficas y clínicas basales del estudio reflejaron adecuadamente la población objetivo con HAwI o HBwI, mostrando un buen equilibrio entre los brazos del estudio. Los adolescentes estuvieron bien representados, mientras que la falta de inclusión de sujetos mayores de 65 años en el brazo de concizumab limita la información sobre el tratamiento en personas mayores.

La TAS media estimada fue de 11,8 (IC 95%: 7,03-19,86) para los pacientes en tratamiento a demanda (brazo 1) y 1,7 (IC 95%: 1,0-2,87) para los pacientes en profilaxis con concizumab (brazo 2), con una relación de TAS estimada de 0,14 (IC 95%: 0,07-0,29; p<0,001 para superioridad). Esto corresponde a una reducción del 86% en la TAS para los pacientes en profilaxis con concizumab (brazo 2) en comparación con el tratamiento a demanda (brazo 1).

Los resultados de la tasa anual de episodios hemorrágicos (TAS) para los subtipos de hemofilia HAwI y HBwI fueron similares. En pacientes con HAwI, la TAS media fue de 18,3 para el tratamiento a demanda y de 1,6 para concizumab PPX, mientras que en pacientes con HBwI, la TAS fue de 7,2 con tratamiento a demanda y 2,2 con concizumab.

Aunque el estudio no estaba diseñado con la potencia estadística suficiente para detectar diferencias significativas dentro de cada subtipo de hemofilia, en los pacientes con hemofilia A con inhibidores (HAwI) se observó una diferencia estadísticamente significativa, con una razón estimada de tasa anual de sangrados (TAS) de 0,09 entre el grupo en profilaxis con concizumab (brazo 2) y el grupo sin profilaxis (brazo 1) (IC del 95 %: 0,04–0,18; p < 0,001).

En el caso de los pacientes con hemofilia B con inhibidores (HBwI), la razón estimada de TAS fue de 0,31 (IC del 95 %: 0,07–1,36; p = 0,12). Aunque en este grupo la reducción del TAS no alcanzó significación estadística, la disminución del 69 % en los episodios hemorrágicos puede considerarse clínicamente relevante, especialmente en un contexto de necesidad médica no cubierta.

No se observó superioridad en las variables secundarias relacionadas con el cambio en la escala SF-36 v2 para el dolor corporal o el funcionamiento físico, aunque se registró un aumento numérico mayor a favor de concizumab. Los resultados de las otras variables secundarias relacionadas con los episodios hemorrágicos tratados, diferenciados por causa (espontánea o traumática) y por ubicación (articulación y articulación diana), fueron consistentes con los obtenidos en la variable principal. El número de pacientes sin episodios hemorrágicos en los sujetos tratados con concizumab (brazo 2) fue de 21/33 (63,6%), frente a 2/19 (10,5%) en el tratamiento a demanda (brazo 1), lo que respalda la eficacia de concizumab en la prevención de episodios hemorrágicos.

Los resultados del estudio de extensión están en línea con los resultados obtenidos durante la parte principal del estudio y confirman el mantenimiento del efecto del tratamiento con concizumab sobre laTAS durante el tratamiento a largo plazo hasta las 56 semanas.

En relación con la formación de ADA, el 21,3% de los pacientes tratados en los estudios de fase 2 y 3 presentaron anticuerpos contra concizumab, aunque la mayoría de estos mostraron títulos bajos. En un 5,3% de los pacientes tuvieron efectos neutralizantes in vitro, pero no se encontró una correlación con los episodios hemorrágicos.

El perfil de seguridad de concizumab en pacientes con HAwI y HBwI ≥ 12 años de edad durante los estudios fue aceptable con solo 10 (3,1%) pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a eventos adversos (EAs) y 39 (12,2%) pacientes que interrumpieron temporalmente el tratamiento debido a EAs durante el periodo de tratamiento. En el ensayo clínico pivotal (EXPLORER 7), los eventos adversos más frecuentes asociados con el tratamiento incluyeron reacciones de hipersensibilidad, como eritema en el sitio de inyección (7,1%), aumento del fragmento 1+2 de protrombina (5,5%) y elevación del dímero D de fibrina, todos de gravedad leve o moderada. Los eventos tromboembólicos descritos durante los estudios pueden ser graves y potencialmente mortales, por lo que se han incluido como un riesgo importante en el Plan de Gestión de Riesgos. Dada la gravedad de la hemofilia, que puede causar episodios de sangrado potencialmente mortales, se considera que los beneficios del tratamiento superan el riesgo de eventos tromboembólicos, especialmente si se tiene en cuenta la baja incidencia de estos eventos en la hemofilia, la escasa presencia de factores de riesgo observados en los ensayos clínicos y las medidas de prevención de riesgos implementadas.

Actualmente no existen estudios que comparen directamente la eficacia y seguridad de concizumab y emicizumab en pacientes con HAwI. Tanto el mecanismo de acción como la pauta posológica difiere en ambos medicamentos. Los dos son de administración subcutánea pero mientras que emicizumab se administra de forma semanal, quincenal o mensual, la frecuencia de administración de concizumab es diaria. Por otro lado, concizumab se presenta en pluma precargada multidosis lo que facilita y simplifica su uso diario. Emicizumab ha demostrado eficacia en la prevención de sangrados en pacientes con hemofilia A con inhibidores, a través de los estudios pivotales HAVEN 1 y HAVEN 2. En el estudio HAVEN 1, en adultos y adolescentes, se observó una reducción significativa de la tasa anualizada de sangrados tratados (TAS) frente al tratamiento a demanda con agentes de bypass, con una TAS de 2,9 frente a 23,3 (RR: 0,13; IC 95 %: 0,06–0,28; p < 0,0001). El 62,9 % de los pacientes tratados con emicizumab no presentó ningún sangrado tratado. En el estudio HAVEN 2, realizado en población pediátrica, la TAS fue de 0,2, y el 87 % de los pacientes no experimentaron sangrados tratados, con un 100 % libre de sangrados en articulaciones diana.

Por su parte, concizumab ha demostrado eficacia en adolescentes y adultos con hemofilia A o B con inhibidores, según los resultados del estudio EXPLORER 7. La tasa anualizada de sangrados tratados (TAS) fue de 1,7 en pacientes tratados con profilaxis diaria frente a 11,8 en el grupo sin profilaxis (cociente de TAS: 0,14; IC 95 %: 0,07–0,29; p < 0,001). En el subgrupo con HAwI, la TAS fue de 1,6, y en pacientes con HBwI, de 2,2. Además, el 63,6 % de los pacientes en tratamiento con concizumab no presentaron sangrados espontáneos o traumáticos tratados durante las primeras 24 semanas.

Ambas opciones han mostrado reducciones significativas de sangrados tratados frente al tratamiento a demanda, con perfiles de administración, metodologías de estudio y poblaciones objetivo diferentes. En hemofilia B con inhibidores, concizumab es actualmente la única opción subcutánea profiláctica evaluada.

No se dispone de comparaciones directas que evalúen la eficacia de concizumab frente a CCPA en profilaxis para el tratamiento de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores. Antunes et al. analizaron la eficacia de CCPA administrado en régimen de profilaxis y a demanda, observando una mediana de TAS de 7,9 en el grupo en profilaxis. Sin embargo, las diferencias en el diseño de los estudios, las características de las poblaciones incluidas y los criterios de evaluación impiden realizar comparaciones indirectas robustas o establecer conclusiones en cuanto a la posible superioridad o inferioridad entre ambos tratamientos. No obstante, desde un punto de vista práctico, la administración subcutánea de concizumab podría representar una ventaja potencial frente a la vía intravenosa requerida para CCPA al facilitar la autoadministración, mejorar la adherencia y reducir la carga asistencial asociada al tratamiento profiláctico (16).

Conclusión

Concizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 dirigido contra el inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI, por sus siglas en inglés), autorizado para la profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con hemofilia A con inhibidores de FVIII y hemofilia B con inhibidores del FIX de 12 años o más.

Ha demostrado un balance beneficio- riesgo positivo en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años con HA con inhibidores y HB con inhibidores a través del estudio pivotal EXPLORER-7, un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, abierto y multinacional.

La administración diaria subcutánea de concizumab a dosis ajustables tras una dosis de carga inicial de 1 mg/kg fue eficaz en la reducción de episodios hemorrágicos, con una tasa anualizada de sangrados tratados (TAS) media estimada de 1,7 frente a 11,8 en el grupo sin profilaxis, lo que representa una reducción del 86 % (cociente TAS 0,14; IC 95 %: 0,07–0,29; p < 0,001).

Los pacientes con HA con inhibidores mostraron una reducción significativa de la TAS de 18,3 a 1,6 (cociente 0,09; p < 0,001), mientras que en HB con inhibidores se redujo de 7,2 a 2,2 (cociente 0,31; p = 0,12), una diferencia no estadísticamente significativa, pero clínicamente relevante dada la ausencia de otras alternativas profilácticas autorizadas en esta población.

Un 63,6 % de los pacientes en profilaxis con concizumab no presentaron episodios de sangrado espontáneos o traumáticos tratados durante las primeras 24 semanas. Se observaron reducciones relevantes en los sangrados articulares y en articulaciones diana, así como mejoras en parámetros de calidad de vida, función física y control del dolor.

En el análisis de seguridad, la incidencia de eventos adversos graves posiblemente relacionados con el tratamiento fue baja, y no se identificaron nuevos eventos trombóticos tras el ajuste de la pauta. La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados, incluyendo reacciones en el lugar de inyección y aumentos de marcadores de activación de la coagulación sin repercusión clínica. La inmunogenicidad observada (anticuerpos anti-concizumab en el 21,3% de los pacientes, con neutralización in vitro en el 5,3%) no tuvo impacto clínico relevante en la eficacia o seguridad.

No existen comparaciones directas entre concizumab y otros tratamientos profilácticos como emicizumab y CCPA, por lo que la elección del tratamiento debe realizarse de forma individualizada. Tanto emicizumab como concizumab se administran por vía subcutánea, pero mientras emicizumab se administra de forma semanal, quincenal o mensual, concizumab requiere una dosificación diaria. No obstante, concizumab se presenta en plumas precargadas multidosis lo que contribuye a facilitar administración diaria. Por el contrario, CCPA requiere administración intravenosa lo que representa una mayor carga para el paciente en el contexto de una profilaxis crónica. Cabe destacar que la falta de inclusión de pacientes mayores de 65 años en el estudio de concizumab limita la información sobre su eficacia en personas de edad avanzada.

En resumen, concizumab ha demostrado eficacia significativa en la reducción de episodios de sangrado en pacientes con HA con inhibidores y HB con inhibidores, con un perfil de seguridad manejable tras el ajuste de la dosis. Su administración subcutánea diaria, junto con la posibilidad de ajuste posológico personalizado, lo posiciona como una opción profiláctica eficaz, especialmente útil en contextos donde no existen otras opciones disponibles. Concizumab representa una opción terapéutica para pacientes con hemofilia A con inhibidores, así como para aquellos con hemofilia B con inhibidores (HBwI). En el caso de la hemofilia A con inhibidores, existen otras alternativas disponibles como el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPA), emicizumab y el factor VIIa recombinante (rFVIIa). Para la hemofilia B con inhibidores, las opciones terapéuticas se limitan al CCPA y al rFVIIa.

Concizumab es actualmente, la única opción profiláctica autorizada para su administración por vía subcutánea en pacientes con hemofilia B con inhibidores.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ángela Hoyo Muñoz. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario La Paz.

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

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

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas

Nombre	Concizumab [Alhemo®]	CCPA [Feiba®]	rFVIIa [Novoseven®]	Emicizumab [Hemlibra®]
Presentación	Solución inyectable (pluma precargada multidosis)	Polvo y disolvente para solución inyectable	Polvo y disolvente para solución inyectable	Solución inyectable (vial)
Posología y vía de administración	**Subcutánea** Dosis de carga: 1 mg/kg Día 2 y hasta el ajuste de la dosis de mantenimiento individual: 0,20 mg/kg. Dosis de mantenimiento: 4 semanas después del inicio del tratamiento, dosificación según concentración plasmática < 200 ng/ml: 0,25 mg/kg diario 200−4 000 ng/ml: 0,20 mg/kg diario > 4 000 ng/ml: 0,15 mg/kg diario	**Intravenosa** Profilaxis en pacientes con HAwI: Se recomienda una dosis de 70 a 100 U/kg en días alternos. Si fuese necesario, la dosis puede aumentarse a 100 U/kg al día, o puede reducirse gradualmente. Pacientes con HBwI: La experiencia es limitada debido a la rareza de la enfermedad. En varios casos documentados en la bibliografía se han empleados dosis de 85 ± 15 U/kg	**Intravenosa** Dosis inicial: 90 µg/kg Después de la dosis inicial puede ser necesario administrar inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica realizada. Inicialmente cada 2 - 3 horas hasta conseguir la hemostasia. Si se precisa continuar el tratamiento, una vez conseguida la hemostasia eficaz, el intervalo entre las dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas mientras esté indicado el tratamiento.	**Subcutánea** Dosis de carga: 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga) Dosis de mantenimiento: 1,5 mg/kg una vez semana, o, 3 mg/kg cada dos semanas, o 6 mg/kg cada cuatro semanas (1 mes). No se recomienda el ajuste de dosis.
Indicación aprobada en FT	Profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con:	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A con inhibidor. .	Tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de sufrir cirugía o procedimientos invasivos los siguientes grupos de pacientes:	Profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del

	hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del FVIII y de 12 años de edad o mayores. hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) con inhibidores del FIX y de 12 años de edad o mayores.	Tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia B con inhibidor. Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes no hemofílicos con inhibidor adquirido del factor VIII. Profilaxis en intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia A con inhibidor. Feiba se puede utilizar en todos los grupos de edad	Pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII o IX > 5 Unidades Bethesda (UB) Pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX Pacientes con hemofilia adquirida Pacientes con deficiencia congénita de factor VII Pacientes con trombastenia de Glanzmann con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas o donde las plaquetas no están fácilmente disponibles	factor VIII y sin inhibidores del factor VIII que tengan: enfermedad grave (FVIII < 1%) enfermedad moderada (FVIII ≥ 1% y ≤ 5%) con fenotipo de sangrado grave
Efectos adversos	EAs de interés: Eventos tromboembólicos, hipersensibilidad, hemorragias Muy frecuentes: Reacciones en la zona de inyección Frecuentes: Hipersensibilidad	EAs de interés: Eventos tromboembólicos, hipersensibilidad Frecuentes: Hipersensibilidad, cefalea, mareo, hipotensión, erupción cutánea, aumento transitorio de los anticuerpos de superficie de la hepatitis B transferidos pasivamente.	EAs de interés: Eventos tromboembólicos Poco frecuentes: Disminución de la respuesta terapéutica, pirexia, exantema, acontecimientos tromboembólicos venosos, prurito y urticaria.	EAs de interés: Reacciones en el lugar de inyección; inmunogenicidad; Microangiopatía trombótica (MAT), tromboembolismo (TE) (estos dos últimos asociados al uso concomitante con CCPas). Muy frecuentes: cefalea, artralgia, reacción en el lugar de inyección. Frecuentes: Diarrea, urticaria, erupción, mialgia, pirexia.
Advertencias y precauciones especiales de empleo	Riesgo de desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-concizumab, acontecimientos tromboembólicos como CID en el caso de pacientes con enfermedades que sobreexpresen el factor tisular (ej. Enfermedad ateroesclerótica cáncer,	Riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves y eventos tromboembólicos, por lo que su administración requiere vigilancia estricta Interferencia con pruebas serológicas y hematológicas, ya que puede provocar resultados falsos positivos en test de hepatitis B y afectar pruebas de anticuerpos eritrocitarios como el test	Riesgo de trombosis o CID en ciertas condiciones clínicas con alta expresión de factor tisular, como enfermedad aterosclerótica, septicemia o hemorragia posparto grave. Riesgo de reacciones de hipersensibilidad por proteínas residuales del producto	Riesgo de desarrollo de anticueros neutralizantes anti-emicizumab, Riesgo de microangiopatía trombótica y tromboembolismo asociados al uso concomitante con CCPa.

	septicemia, lesión por aplastamiento).	de Coombs, debido a la presencia de isohemaglutininas y anticuerpos transferidos pasivamente.		
Utilización de recursos	Administración subcutánea Conservar en nevera (entre 2 ºC-8 ºC). No necesita reconstitución	Administración intravenosa Conservar por debajo de 25 ºC Necesita reconstitución	Administración intravenosa Conservar por debajo de 25 ºC Necesita reconstitución	Administración subcutánea Conservar en nevera (entre 2 ºC-8 ºC). No necesita reconstitución
Conveniencia*	No hay estudios	Interacción con antifibrinolíticos sistémicos (ácido tranexámico y ácido aminocaproico). No se deben utilizar antifibrinolíticos hasta aproximadamente 6 a 12 horas después de la administración de FEIBA. No se puede excluir una interacción potencial medicamentosa con el uso concomitante con factor VIIa recombinante. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados del uso combinado o secuencial de FEIBA y factor VIIa recombinante, antifibrinolíticos o emicizumab	Se desconoce el riesgo de una posible interacción entre NovoSeven y concentrados de factores de coagulación. Se debe evitar el uso simultáneo de concentrados de complejos de protrombina, activados o no.	Interacción farmacológica con CCPa
Otras características diferenciales	Dosificación según niveles plasmáticos del concizumab en plasma. Correlación entre nivel de fármaco y eficacia clínica.	No se dispone de una monitorización directa de los principios activos. Las pruebas de coagulación como el tiempo de coagulación en sangre total (TCT), el tromboemblastograma (TEG) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), generalmente muestran sólo pequeños acortamientos, que no se correlacionan	Después de la administración de rFVIIa, se ha observado un acortamiento del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT), aunque no se	La monitorización de rutina no es necesaria para el ajuste posológico

		necesariamente con la mejoría clínica. Por estas razones, la utilidad de estos ensayos para monitorizar el tratamiento con FEIBA es muy limitada	ha demostrado ninguna correlación entre el TP y el aPTT y la eficacia clínica de rFVIIa	

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

Tabla A2. Resumen de la eficacia del estudio 4311 (EXPLORER 7)

Título del Estudio	**Explorer 7: Estudio fase 3 multinacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto, , seguido de un período de extensión no controlado, para evaluar la eficacia y seguridad de la profilaxis con concizumab frente a ninguna profilaxis (tratamiento a demanda con productos de reemplazo intravenoso que contienen factor) en la reducción del número de episodios de sangrado en pacientes adultos y adolescentes con HAwI o HBwI.**	
Identificador del Estudio	**NN7415**-4311 (título corto: Explorer 7), EudraCT: 2018-004889-34	
Diseño	Aleatorizado (brazos 1 y 2), controlado, abierto, grupos paralelos, multicéntrico, global.	
Fases del Estudio	Fase de ajuste de dosis: Fase principal Fase de extensión Fase de seguimiento:	>= 8 semanas (brazos de concizumab PPX) >=24 semanas (32 incluyendo el período de ajuste de dosis) 128 semanas (136 incluyendo el período de ajuste de dosis) 7 semanas
Hipótesis	Superioridad de tratamiento de profilaxis con concizumab sobre ninguna profilaxis (tratamiento a demanda con productos que contienen factor).	
Grupos de Tratamiento	Concizumab profilaxis (brazo 2)	Hombres >= 12 años con HA o HB congénita de cualquier gravedad, con historial de inhibidor (>= 0,6 BU) y TAS >= 12 episodios/año. Tratamiento: Concizumab, dosis de carga 1 mg/kg s.c., dosis inicial diaria 0,20 mg/kg s.c., ajuste individual a 0,15, 0,20 o 0,25 mg/kg basado en la exposición a concizumab. Duración: 24 semanas en el corte de análisis primario (PACO), fase de extensión 56 semanas. Número aleatorizado: 33.
	A demanda (brazo 1)	Hombres >= 12 años con HA o HB congénita de cualquier gravedad, con historial de inhibidor (>= 0,6 BU) y TAS >= 12 episodios/año. Tratamiento: A demanda con agente de bypass. Duración: 24 semanas en PACO, fase de extensión 56 semanas. Número aleatorizado: 19
Objetivos	Principal: Tasa anual de sangrado (TAS) estimada. Secundarios clave: Cambio en SF-36v2 dolor corporal y funcionamiento físico (desde el inicio del tratamiento hasta la semana 24). Secundarios de apoyo: TAS para episodios de sangrado espontáneo y traumático, sangrado articular y sangrado articular objetivo.	

Bloqueo de Base de Datos	27 de diciembre de 2021			
Resultados y Análisis				
Población de análisis: Conjunto de análisis completo (FAS, todos los pacientes aleatorizados a concizumab PPX o no PPX). Punto de corte: PACO, corte de análisis primario. Prueba estadística: Regresión binomial negativa con logaritmos del tiempo de exposición como compensación y tratamiento como factor.				
		Grupo a demanda	Grupo profilaxis concizumab	Ratio TAS estimado (profilaxis concizumab / a demanda) 95% (IC)
	N	19	33	
Variable principal	TAS estimado para sangrados espontáneos y traumáticos tratados Media (95% IC)	11,8 (7,03, 19,86)	1,7 (1,01, 2,87)	0,14 (0,06, 0,30) (p<0,001).
				Diferencia en la semana 24
Variables secundarias clave	Media estimada Cambio en SF-36v2 dolor corporal (95% IC)	2,2 (-5,14, 9,52)	9,2 (5,06, 13,25)	6,96 (-1,64, 15,57) p=0,109
	Media estimada Cambio en SF-36v2 funcionamiento físico (95% IC)	1,2 (-4,76 ,7,10)	4,5 (0,77, 8,19)	3,30 (-3,76,10,6) P=0,347
				Ratio TAS estimado (profilaxis concizumab / a demanda) 95% (IC)
Variables secundarias de apoyo exploratorias	TAS para sangrado espontáneo Media (95% IC)	9,4 (5,2, 16,99)	1,3 (0,71, 2,31)	0,14 (0,06, 0,30)

	TAS para sangrado espontáneo articular Media (95% IC)	9,1 (5,13, 16,05)	1,4 (0,77, 2,46)	0,15 (0,07, 0,32)
	TAS para sangrado espontáneo y traumático articulaciones diana Media (95% IC)	2,5 (0,54, 11,91)	0,5 (0,07, 3,76)	0,21 (0,04, 1,17).
	TAS para todos los episodios de sangrado tratados y no tratados Media (95% IC)	13,3 (7,89, 22,51)	4,4 (2,84, 6,86)	0,33 (0,17, 0,64).
Análisis de Subgrupos				
HAwI	N	9	17	
	TAS estimada para sangrados espontáneos y traumáticos tratados Media (95% IC)	18,3 (10,18-38,87)	1,6 (0,89, 2,83)	0,09 (0,04, 0,18) (p<0,001)
HBwI:	N	10	12	
	TAS estimada para sangrados espontáneos y traumáticos tratados Media (95% IC)	7,2 (2,61, 20,06)	2,2 (0,76, 6,52)	0,31 (0,07, 1,36) p=0,12.

Tabla A2. Resumen de EA del estudio 4311:

Evento	Sin Profilaxis		Profilaxis con Concizumab			
	Grupo 1 (N=19, con 12 PYE)		Grupo 2 (N=33, con 32 PYE)		Grupos 1 a 4 (N=127, con 112 PYE)	
	N (%)	n.º de eventos (n.º por PYE)	N (%)	n.º de eventos (n.º por PYE)	N (%)	n.º de eventos (n.º por PYE)
Cualquier evento	8 (42)	25 (2,1)	20(61)	60 (1,9)	80 (63)	356 (3,2)
Evento grave	3 (16)	5 (0,4)	6 (18)	9 (0,3)	14 (11)	18 (0,2)
Evento fatal	1 (5)	1 (0,1)	2 (6)	4 (0,1)	2 (2)	4 (0,0)
Suspensión del fármaco	0	-	2 (6)	2 (0,1)	4 (3)	4 (0,0)
Evento tromboembólico						
Durante el período "en tratamiento"	0	-	1 (3)	1(0,0)	1(1)	1 (0,0)
Sin datos sobre el régimen inicial	0	-	0	-	0	-
Eventos adversos con recopilación de datos adicionales						
Reacción de tipo hipersensibilidad	0	-	1 (3)	1(0,0)	2(2)	2 (0,0)
Reacción en el lugar de inyección	0	-	6 (18)	9 (0,3)	26 (20)	48 (0,4)
Eventos adversos en >5% de los pacientes que recibieron concizumab						
Artralgia	0	-	2 (6)	2 (0,1)	13 (10)	23 (0,2)
Eritema en el lugar de inyección	0	-	1 (3)	1 (0,0)	9 (7)	13 (0,1)
Infección del tracto respiratorio superior	1 (5)	1 (0,1)	2 (6)	2 (0,1)	8 (6)	8 (0,1)
Aumento de los niveles de fragmentos 1 y 2 de protrombina	0	-	1 (3)	1 (0,0)	7 (6)	12 (0,1)
Covid-19	1(5)	1 (0,1)	2 (6)	2 (0,1)	6 (5)	6 (0,1)
Pirexia	1(5)	1 (0,1)	2 (6)	2 (0,1)	6 (5)	6 (0,1)

Los datos provienen del conjunto de análisis de seguridad y se recopilaron durante el período "en tratamiento" (es decir, el período durante el cual los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento a demanda con agentes de bypass o al tratamiento con concizumab).

Los datos incluidos para "sin profilaxis" se recopilaron de los pacientes del grupo 1 desde el momento de la aleatorización hasta el inicio del tratamiento con concizumab en la parte de extensión.

Los datos incluidos para "profilaxis con concizumab" se recopilaron de los pacientes de los grupos 2, 3 y 4, así como de los pacientes del grupo 1 que recibieron profilaxis con concizumab en la parte de extensión.

El período de exposición a concizumab se definió como el intervalo de tiempo desde el inicio de la profilaxis con concizumab hasta 7 semanas de pausa en el tratamiento y el tiempo desde la reiniciación del tratamiento con concizumab hasta la fecha de corte para el análisis primario.

PYE: años-paciente de exposición.

Sin datos sobre el régimen inicial: período durante el cual los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento a demanda con agentes de bypass o al tratamiento con concizumab, con la exclusión de los datos sobre el régimen inicial de concizumab.

Referencias

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2024. Available from: www.ema.europa.eu/contact
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug 1;26(S6):1–158.
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013 Jan;19(1).
4. Chhabra A, Spurden D, Fogarty PF, Tortella BJ, Rubinstein E, Harris S, et al. Real-world outcomes associated with standard half-life and extended half-life factor replacement products for treatment of haemophilia A and B. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2020 Apr 1;31(3):186–92.
5. Por P, Farrugia A, La P, Mundial De Hemofilia F. GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE CONCENTRADOS DE FACTORES DE LA COAGULACIÓN [Internet]. Available from: www.wfh.org
6. alhemo-epar-risk-management-plan_en.
7. Meeks SL, Zimowski KL. Haemophilia in the era of novel therapies: Where do inhibitors feature in the new landscape? Haemophilia. 2024 Apr 1;30(S3):95–102.
8. Página 1 de 7 EMICIZUMAB (HEMLIBRA ®).
9. Diagnóstico P, Tratamiento Y, Hemofilia DE. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.
10. Carcao M, Goudemand J. LOS INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA: INFORMACIÓN BÁSICA Quinta edición [Internet]. Available from: www.wfh.org
11. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
12. Mancuso ME, Croteau SE, Klamroth R. Benefits and risks of non-factor therapies: Redefining haemophilia treatment goals in the era of new technologies. Haemophilia. 2024 Apr 1;30(S3):39–44.
13. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia [Internet]. 2014. Available from: http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2014/1/364/1251020/bep00114000364.pdf
14. Veeranki SP, Pednekar P, Graf M, Tuly R, Recht M, Batt K. A delphi consensus approach for difficult-to-treat patients with severe hemophilia a without inhibitors. J Blood Med. 2021;12:913–28.
15. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. New England Journal of Medicine. 2023 Aug 31;389(9):783–94.
16. Antunes S V., Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia. 2014 Jan 1;20(1):65–72.

Fe de erratas

Con fecha 12 de enero de 2026, se han corregido las siguientes erratas:

Se ha eliminado del Grupo de Expertos, a la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH).