INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-389/V1/07082025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de marstacimab (Hympavzi®) para la profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años de edad o mayores y un peso de al menos 35 kg con: hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII <1 %) sin inhibidores del factor VIII, o hemofilia B grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX <1 %) sin inhibidores del factor IX

Fecha de publicación: 07 de agosto de 2025

Índice

Introducción 1
Marstacimab (Hympavzi ®) 4
Farmacología 5
Eficacia 5
Estudio pivotal en pacientes adultos y adolescentes con HA y HB grave sin inhibidores del FVIII o HB sin inhibidores del FIX (B7841005, BASIS) 5
Estudios de soporte 9
Seguridad 10
Discusión 13
Conclusión 25
Grupo de expertos 27
Anexo 29
Referencias 41

Introducción

La hemofilia A (HA) y la hemofilia B (HB) (también conocida como enfermedad de Christmas) son enfermedades congénitas ligadas al cromosoma X, caracterizadas por una disfunción o disminución en la producción de factor VIII (FVIII) o del factor IX (FIX), proteínas fundamentales en la cascada de la coagulación para que tenga lugar una hemostasia efectiva ([1]).

El tipo más frecuente de hemofilia es la HA. La prevalencia e incidencia de la enfermedad depende del tipo de deficiencia. Según los datos de la Federación Mundial de Hemofilia, en el informe publicado en el 2021 ([2]), existe una incidencia de 17,1 por cada 100 000 varones para el caso de la HA (con una incidencia de 6,0 por cada 100 000 varones en los casos de HA severa) y de 3,8 por cada 100 000 varones en la HB (con una incidencia de 1,1 por cada 100 000

varones en los casos de HB severa). En España, según este informe, habría unos 2 156 pacientes afectados por hemofilia (1 862 pacientes con HA y 294 pacientes con HB).

El rango normal de actividad de los factores es de 50 a 150 UI/dL (es decir, 50 % a 150 % de factor endógeno). La gravedad de la enfermedad viene determinada por el nivel de factor, pudiendo ser grave (actividad < 1 UI/dL), moderada (actividad entre 1 y 5 UI/dL) o leve (actividad en el rango de 5 a 40 UI/). En general existe una buena correlación entre el fenotipo hemorrágico y el nivel de actividad del factor en plasma. Los pacientes con hemofilia sin un tratamiento adecuado sufren frecuentes y recurrentes hemorragias espontáneas o traumáticas a nivel tisular y articular, que pueden provocar artropatías graves degenerativas ([2, 3]). La inflamación y la hemorragia recurrente en "articulaciones diana" provocan dolor, discapacidad y empeoramiento de la calidad de vida. Las complicaciones más graves son las hemorragias en el Sistema Nervioso Central (SNC) que pueden llevar a la muerte ([4]).

Actualmente el principal enfoque terapéutico es la administración del factor deficitario (bien con factores obtenidos de plasma humano o por tecnología recombinante o con anticuerpos monoclonales), con el objetivo de detener y controlar el sangrado cuando éste se manifieste (tratamiento a demanda, de remplazo episódica) o bien para prevenir su aparición a largo plazo (profilaxis, terapia de remplazo periódica). Otros tratamientos relativamente recientes con un enfoque de tratamiento a más largo plazo son las terapias génicas.

La posología de los concentrados de factores varía en función de las dos aproximaciones terapéuticas: a demanda o en profilaxis. Anteriormente, los pacientes debían ser tratados con el objetivo de alcanzar y mantener un umbral de actividad por encima de 1UI/dL del factor deficitario (con la idea de convertir un paciente grave en moderado) y se consideraba que el tratamiento profiláctico era más adecuado para conseguir este objetivo ([5]). Según las principales guías de práctica clínica, la profilaxis tiene como objetivo mantener la hemostasia, prevenir el sangrado (especialmente a nivel articular) y permitir que el paciente con hemofilia lleve una vida activa y con una calidad de vida similar a la de la población sin hemofilia ([6, 7]). La evidencia muestra que un nivel de entre 1-3 UI/dL es insuficiente para prevenir sangrados subclínicos (que pueden evolucionar hacia daño articular) y, por este motivo, actualmente se recomienda([2, 8, 9]) no solo alcanzar unos niveles valle de al menos 3-5 UI/dL, sino que cuanto más altos y mantenidos en el tiempo sean los niveles de factor, niveles cercanos a la hemostasia, menor será el riesgo de sangrado ([6]), lo que permitiría al paciente aumentar la protección de los pacientes, mejorar su salud articular, y en consecuencia su calidad de vida, pudiendo en consecuencia, llevar vidas saludables y activas, incluyendo la participación en la mayoría de las actividades físicas y sociales (en el hogar, la escuela, el trabajo y en la comunidad), de manera similar a la población sin hemofilia.

Actualmente, el tratamiento profiláctico está indicado en todos los pacientes con hemofilia que presenten un fenotipo hemorrágico grave, sin tener en cuenta el nivel basal de factor, individualizándose y adaptándose a las necesidades de cada paciente y debiéndose iniciar en edades tempranas (idealmente antes de los 3 años) y/o antes de la segunda hemorragia articular ([6, 7]). La terapia de reemplazo episódica o a demanda, si bien es indispensable para reducir el dolor y el impacto debilitante de hemorragias individuales, no modifica el perfil hemorrágico de manera importante y, por ende, no cambia la historia natural de la hemofilia.

Una complicación relativamente frecuente de la terapia de remplazo con concentrados de los factores, es el desarrollo de anticuerpos inhibidores frente a ellos ([6]). El desarrollo de anticuerpos inhibidores frente a ellos ocurre en el 1,5-13 % de los pacientes con hemofilia, siendo los porcentajes más elevados en los pacientes más graves ([6, 10]). En España, los últimos datos de vida real publicados recogen una prevalencia de inhibidores del 10,3 % en HA y del 1,6 % en HB ([10]). En dichos pacientes el tratamiento no es efectivo y se observa un aumento de episodios hemorrágicos, posibles reacciones anafilácticas, empeoramiento de su calidad de vida y mayor morbilidad. El tratamiento de elección para la erradicación de inhibidores en los pacientes que los desarrollan es la inmunotolerancia inducida (ITI)([11]), en particular en pacientes con HA, donde la población que genera inhibidores es mayor. Sin embargo, este tratamiento es muy

tedioso para los pacientes, en particular para los niños, y además se asocia a tasas de fracaso terapéutico significativas, de aproximadamente el 20-40 % ([7]).

Los medicamentos disponibles en función del tipo de hemofilia son diferentes. Todos los medicamentos autorizados tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica/terapéutica y su intervalo posológico. Tanto los factores plasmáticos, como los factores recombinantes de vida media estándar (SHL, del inglés *Standard Half Life*), tienen una vida media de eliminación de entre 15-30 horas, por lo que es necesario administrarlos cada 3 o 4 días. Sin embargo, los factores recombinantes de vida media extendida (EHL, del inglés *Extended Half Life*) presentan una vida media de eliminación de hasta 70-105 horas, lo cual permite prolongar los intervalos de administración a una o incluso dos semanas ([7, 12]).

Para la terapia de remplazo de factor deficitario en pacientes con HA sin inhibidores, actualmente están autorizados (Tabla 1 del Anexo):

- Nueve concentrados plasmáticos pFVIII (sin factor Von Willebrand (FvW)) producidos a partir de plasma humano de donantes: Octanate LV ®, Beriate ® y Haemoctin ®; y con FvW en asociación: Haemate P ®, Fanhdi®, Wilate ®, Voncento ®, Optivate ®, e Immunate ®.
- Trece factores recombinantes rFVIII: que se producen mediante recombinación genética y cultivo celular. Dentro de los rFVIII se distinguen dos grupos dependiendo de su vida media: los rFVIII de vida media SHL (como octocog alfa (Advate ® ([13]), Kovaltry ® ([14]) (también Recombinate ®, aprobado por la agencia de evaluación americana FDA (del inglés, *Food and Drug Administration*) pero no por la agencia europea EMA (del inglés, *European Medicine Agency*)), turoctocog alfa (NovoEight ® ([15])), simoctocog alfa (Nuwiq ® ([16]), Vihuma ® ([17])), moroctocog alfa (ReFacto AF ® ([18])), y los rFVIII de vida media EHL como, efmoroctocog alfa (Elocta ® ([19]), lonoctocog alfa (AFSTYLA ® ([20])) y efanesoctocog alfa (Altuvoct ® ([21]) (este último es clasificado como de vida media ultra extendida (UHL, del inglés *Ultra-extended Half Life*) ([22, 23, 24]), y factores pegilados como rurioctocog alfa pegol (Adynovi ® ([25])), damactocog alfa pegol (Jivi ® ([26])) y turoctocog alfa pegol (Esperoct ® ([27])).

Para la terapia de remplazo de factor deficitario en pacientes con HB sin inhibidores, actualmente están autorizados (Tabla 2 del Anexo):

- Seis concentrados de pFIX: AlphaNine ®, Haemonine ®, Mononine ®, Octanine ®, Replenine-VF ® y Betafact ®.
- Cinco factores recombinantes rFIX: los rFIX de SHL como nonacog alfa (BeneFIX ® ([28])) y nonacog gamma (RIXUBIS ® ([29])) y los rFIX de EHL como eftrenonacog alfa (ALPROLIX ® ([30])), albutrepenonacog alfa (IDELVION ® ([31])) y nonacog beta pegol (Refixia ® ([32])).

Los datos disponibles no muestran diferencias importantes en eficacia entre los distintos tratamientos, y actualmente, no existe evidencia científica clara y consistente que permita establecer diferencias en el riesgo de desarrollo de inhibidores entre los concentrados plasmáticos y los factores recombinantes ([7, 33]). No se ha observado un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en pacientes tratados previamente (PTP) y que recibieron EHL. Por otro lado, aunque sí se han notificado inhibidores en pacientes no tratados previamente (PUP); no se observó una diferencia sustancial con los de SHL. No obstante, existe evidencia limitada aún con los factores de EHL en PUPs ([6]).

A este respecto, el desarrollo del anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado mimético del FVIII, emicizumab (Hemlibra ®) (terapia sustitutiva por vía subcutánea, SC de forma semanal, quinquenal o mensual), ha proporcionado una opción de profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes en todos los grupos de edad con HA sin inhibidores o con inhibidores y enfermedad moderada o grave ([34]). Marstacimab, Hympavzi ® ([35]), el medicamento objeto de evaluación, es un anticuerpo dirigido al dominio Kunitz2 del inhibidor de la vía del factor tisular TFPI (del inglés *Tissue Factor Pathway Inhibitor*), con indicación para el tratamiento de pacientes con HA y HB grave sin inhibidores del factor VIII y IX, respectivamente, en pacientes de 12 años de edad o mayores y un peso de al menos 35 kg.

Por último, recientemente, se han añadido al arsenal terapéutico de la hemofilia varias terapias génicas, valoctocogén roxaparvovec (Roctavian ®) ([36]) para la HA, y etranacogén dezaparvovec (Hemgenix ®) ([37]) para la HB grave y moderadamente grave. Fidanacogén elaparvovec (Beqvez ®, anteriormente Durveqtix ®) para el tratamiento de la HB grave y moderadamente grave ha estado autorizado hasta el 15 de mayo de 2025, fecha a partir de la cual fue retirada la autorización de comercialización por razones comerciales ([38, 39]). Como comparadores del tratamiento objeto de evaluación, por el momento dispondríamos de los medicamentos que disponen de una autorización en pacientes sin inhibidores, por eso no se han mencionado otros tratamientos autorizados en pacientes con inhibidores (Ver Tabla 1 y Tabla 2 del Anexo). Además, algunos de estos factores pueden utilizarse en todos los grupos de edad y peso por lo que abarcan una población más amplia que la de la indicación de marstacimab. Es únicamente en la población adulta donde podrían considerarse comparadores.

Marstacimab (Hympavzi ®)

Marstacimab (Hympavzi ®) ([35, 40]) está indicado para la profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años de edad o mayores y un peso de al menos 35 kg con:

- Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII <1 %) sin inhibidores del factor VIII.
- Hemofilia B grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX <1 %) sin inhibidores del factor IX.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hemofilia. El tratamiento debe iniciarse cuando no haya ninguna hemorragia en curso. Si el profesional sanitario lo considera adecuado, el paciente o un cuidador puede inyectar el medicamento después de haber recibido formación adecuada sobre la técnica de inyección SC según las indicaciones de la Ficha Técnica (FT).

La dosis recomendada para pacientes de 12 años de edad o mayores y un peso de al menos 35 kg es una dosis de carga inicial de 300 mg administrada mediante inyección SC, seguida a partir de entonces de dosis de 150 mg administradas mediante inyección SC una vez a la semana, a cualquier hora del día. Marstacimab está indicado para el tratamiento profiláctico de larga duración. En pacientes con un peso ≥ 50 kg, si el profesional sanitario estima que el control de los episodios hemorrágicos es insuficiente, puede considerarse un ajuste de la dosis a 300 mg administrados mediante inyección SC una vez a la semana. No se debe superar la dosis semanal máxima de 300 mg.

No se deben utilizar dosis adicionales de marstacimab para tratar episodios hemorrágicos intercurrentes. En enfermedades agudas graves que conllevan un aumento de la expresión del factor tisular, como infecciones, sepsis y lesiones por aplastamiento, el aumento de la respuesta inflamatoria mediado por la inhibición concomitante del TFPI podría suponer un riesgo de reacciones adversas, especialmente trombosis.

Si se omite una dosis, se debe administrar lo antes posible antes del día de la siguiente dosis programada y, a continuación, se debe proseguir con la administración semanal habitual. Si la dosis se ha omitido durante más de 13 días desde la última dosis, debe administrarse una dosis de carga de 300 mg mediante inyección SC, tras la cual debe reanudarse la administración de 150 mg mediante inyección SC una vez a la semana.

Antes de iniciar el tratamiento con marstacimab, los pacientes deben interrumpir cualquier tratamiento con concentrados de factores de coagulación (concentrados de factor VIII o factor IX). No hay datos de estudios clínicos disponibles para ofrecer orientación sobre el cambio de pacientes con tratamientos no basados en factores a marstacimab. Aunque no se ha estudiado el periodo de lavado, se puede optar por dejar un periodo de lavado adecuado (de al menos 5 semividas) del principio activo anterior, según la semivida indicada en su FT, antes de empezar el tratamiento con marstacimab. Durante el cambio desde otros tratamientos no basados en factores podría ser necesario el uso de concentrados de factores de coagulación como apoyo hemostático.

Marstacimab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal moderada o grave. Hympavzi no se debe utilizar en niños menores de 1 año de edad por posibles problemas de seguridad. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de marstacimab en pacientes pediátricos < 12 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de marstacimab en adolescentes con un peso corporal < 35 kg. No se ha evaluado formalmente la seguridad y eficacia de marstacimab en el entorno quirúrgico. En estudios clínicos, hay pacientes que se han sometido a cirugías menores sin interrumpir la profilaxis con marstacimab. En casos de cirugía mayor, se recomienda interrumpir el tratamiento entre 6 y 12 días antes de la intervención e iniciar tratamiento según práctica clínica habitual con concentrado de factores de coagulación y medidas para controlar el riesgo de trombosis venosa, que pueden intensificarse en el periodo perioperatorio.

Marstacimab ha recibido asesoría científica de la EMA sobre el desarrollo de aspectos de calidad, no clínicos y clínicos relevantes para la indicación autorizada. Marstacimab disponía de una designación como medicamento huérfano en HA en octubre de 2016, y en HB en diciembre de 2023. Como parte de la reevaluación de la autorización de comercialización se revocó la designación en HA, y el promotor decidió eliminar la designación en HB ([41]). Dispone de una autorización completa para la indicación solicitada ([40]).

Farmacología

Marstacimab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 dirigido contra el dominio Kunitz 2 (K2) del TFPI, el inhibidor primario de la cascada de la coagulación extrínseca. Inicialmente, TFPI se une al sitio activo del factor Xa y lo inhibe a través del dominio inhibidor K2. La acción de marstacimab para neutralizar la actividad inhibidora de TFPI puede servir para mejorar la vía extrínseca y eludir las deficiencias de la vía intrínseca de la coagulación, aumentando el factor Xa libre disponible con el objetivo de aumentar la generación de trombina y promover la hemostasia.

Eficacia

Los datos de eficacia proceden principalmente del estudio pivotal de fase III, *B7841005* (conocido como estudio *BASIS*) ([42]) y otros estudios de soporte entre el que se encuentra el estudio de extensión abierto, *B7841007* ([43]).

Estudio pivotal en pacientes adultos y adolescentes con HA y HB grave sin inhibidores del FVIII o HB sin inhibidores del FIX (B7841005, BASIS)

Diseño

El estudio B7841005 ([42]) es un ensayo clínico (EC) pivotal de fase III secuencial, de grupos cruzados, abierto y multicéntrico. El estudio comporta también una cohorte de pacientes con inhibidores (anticuerpos neutralizantes frente a los factores de reemplazo, FVIII o FIX), esta cohorte se ha completado recientemente, pero los datos aún no están disponibles ([44]). El estudio se diseñó para tener una duración aproximada de 21 meses en cada paciente, con una fase de selección de 45 días, una fase de observación de 6 meses (en pacientes en tratamiento a demanda o en profilaxis) y una fase de tratamiento activo de 12 meses y un periodo de seguimiento de 1 mes. En este IPT nos referiremos solo a la cohorte de pacientes sin inhibidores de los factores, y a los pacientes que estaban en profilaxis rutinaria previa durante el periodo de observación. La comparación del tratamiento profiláctico con marstacimab y el tratamiento previo a demanda tiene menor importancia regulatoria y se ha considerado evidencia de apoyo y por lo tanto así se ha tratado en este IPT.

Después de la fase de observación de 6 meses en la que los pacientes recibieron tratamiento con factores a demanda o en profilaxis de rutina basada en factores de reemplazo, los pacientes recibieron una dosis de carga inicial de 300 mg de marstacimab (en dos inyecciones de 150 mg vía SC), seguida de dosis de mantenimiento de 150 mg de marstacimab una vez a la semana durante 12 meses. Transcurridos 6 meses, se permitió el ajuste de la dosis a 300 mg

de marstacimab una vez a la semana en pacientes con un peso ≥ 50 kg que hubieran tenido 2 o más hemorragias intercurrentes. Este escalado tuvo carácter opcional, a criterio del clínico. Catorce (12,1 %) de los 116 pacientes que recibieron marstacimab durante al menos 6 meses recibieron un aumento de la dosis de mantenimiento.

Con respecto a los criterios de inclusión y exclusión, los pacientes tenían que ser varones adultos y adolescentes (12 años de edad o mayores y ≥ 35 kg) con HA grave sin inhibidores del FVIII o hemofilia B moderadamente grave o grave sin inhibidores del FIX (actividad del FVIII < 1 % o del FIX ≤ 2 %, respectivamente) que habían recibido tratamiento previo con FVIII o FIX a demanda (n = 33) o en profilaxis (n = 83). La gravedad de la hemofilia se confirmó mediante evidencia histórica documentada de un laboratorio clínico antes de la selección de los pacientes o mediante la actividad del factor obtenida de un laboratorio clínico antes de la inclusión en el estudio. No debían presentar historia documentada o ser detectables los inhibidores (≥ 0,6 BU/mL o mayores al Límite Superior de la Normalidad (LSN). Se excluyó del estudio a los pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria, trombosis venosa o arterial, o enfermedad isquémica, así como a los pacientes que hubieran recibido o estuvieran recibiendo en ese momento un tratamiento para estas enfermedades. Tampoco se consideraron los pacientes que pudieran tener una próxima operación quirúrgica o que presentasen un defecto hemostático diferente a la HA o HB. Tampoco pudieron incluirse pacientes con una función renal o hepática, o valores hematológicos anormales según los criterios incluidos en el protocolo. Y tampoco se incluyó a pacientes con otras enfermedades crónicas o agudas, incluido el suicidio u otras; así como pacientes con hipersensibilidad o reacción alérgica a la proteína del hámster u a otros componentes.

Durante todas las fases del estudio, estos medicamentos estuvieron prohibidos: medicamentos inmunomoduladores (como corticoides sistémicos y rituximab) y emicizumab. No se permitió la terapia con otros agentes bypass en ningún momento para la cohorte sin inhibidores. Los agentes antifibrinolíticos sistémicos o los medicamentos que influyen en la función plaquetaria requirieron de un periodo de lavado de ≥ 120 horas antes de la administración de marstacimab, desde el día 0 hasta la finalización del día 360 del periodo de tratamiento activo. En la fase de tratamiento activo tampoco se permitió la profilaxis con factores o factores bypass, y medicamentos hemostáticos.

La población del estudio estuvo caracterizada por un fenotipo hemorrágico grave. En la fase de observación de 6 meses, las medias de las tasas anualizadas de sangrado (TAS) fueron 38,00 y 7,85 para las cohortes a demanda y en profilaxis, respectivamente, antes de cambiar al grupo de profilaxis semanal con marstacimab. Todos (100 %) los pacientes de la cohorte a demanda tenían una articulación diana o más afectada en el momento de inclusión en el estudio, y el 36 % tenía 3 o más articulaciones diana al inicio del estudio. En la cohorte de profilaxis rutinaria, el 41,8 % de los pacientes no tenía una articulación diana afectada al inicio del estudio, y el 58,2 % tenía una articulación diana o más afectada al inicio del estudio.

El análisis se realizó en la población modificada por Intención de Tratar (mITT) (que incluyó a todos los pacientes que habían completado el periodo de observación y habían recibido al menos una dosis de marstacimab en el período de tratamiento activo, excluyendo a los pacientes con inhibidores en el periodo de observación, es decir la población mITT consistió en 116 pacientes de 128).

Se preespecificó un margen de no inferioridad de 2,5. Aunque a nivel metodológico el cálculo del margen de no inferioridad siguió las recomendaciones europeas de la EMA y se dispone de una explicación formal, en el dossier de autorización se ha cuestionado la justificación de la irrelevancia clínica de 2,5 eventos hemorrágicos tratados adicionales por año, entre otras razones debido a la incertidumbre sobre la comparabilidad entre poblaciones de los estudios históricos usados para derivar el margen y la población del estudio pivotal. Sin embargo, dado que, además de la no inferioridad, también se demostró la superioridad de la profilaxis con marstacimab sobre la profilaxis rutinaria en el análisis primario, estas cuestiones no se han profundizado y se han dado por solventadas.

El análisis primario se complementó con análisis de sensibilidad definidos prospectivamente con el objetivo de investigar el impacto de las infusiones preventivas, el aumento gradual de la dosis de marstacimab, la interrupción del tratamiento, el efecto de arrastre del periodo de observación al periodo de tratamiento activo (al excluir los datos

del primer mes de tratamiento con marstacimab) y los efectos estacionales (al incluir en el análisis solo la parte del tratamiento activo que coincide con el calendario del periodo de observación). Se considera que estos análisis de sensibilidad proporcionan información adicional importante sobre los datos de eficacia generados y son aceptables. La fecha de corte de datos para la cohorte de pacientes sin inhibidor fue el 17 de abril de 2023.

La variable principal de eficacia en la cohorte de pacientes sin inhibidores consistió en la TAS de hemorragias tratadas comparada de la profilaxis con marstacimab administrada durante la fase de tratamiento activo, con la terapia basada en factores de reemplazo (en profilaxis o a demanda) administrada durante la fase de observación de 6 meses. En este sentido, cabe destacar que las definiciones de eventos hemorrágicos se especificaron previamente en el protocolo del estudio, están claramente establecidas y cumplen con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH, del inglés, *International Society on Thrombosis and Haemostasis*). Se llevaron a cabo análisis preespecificados en los siguientes subgrupos para la variable principal: HA frente a HB, edad (12-17 y ≥ 18 años), raza, etnia, y localización geográfica.

Otras variables clave de eficacia (secundarias) del estudio evaluaron la profilaxis con marstacimab en comparación con la profilaxis de rutina basada en factores de reemplazo (basado en pruebas de superioridad) durante el período de observación, medida a partir de la incidencia de hemorragias espontáneas, hemorragias articulares, hemorragias de las articulaciones diana y hemorragias totales, y variables de calidad de vida, donde se incluyen la puntuación de salud articular para la hemofilia (HJHS, del inglés, *Haemophilia Joint Health Score*) y los PRO (Haem-A-QoL) para pacientes ≥ 17 años y Haemo-QoL para pacientes de 12 a < 17 años, HAL (≥ 17 años) y pedHAL (12 a < 17 años), PGIC-H y EQ-5D-5L. Como variables exploratorias se analizaron el consumo de factores de coagulación y el consumo de factores no relacionado con eventos hemorrágicos. El criterio de no inferioridad especificado en el protocolo (límite superior del IC del 95 % para la diferencia) fue de 2,5 para hemorragias espontáneas y hemorragias articulares; 1,2 para hemorragias de articulaciones diana y 2,9 para hemorragias totales. Si se cumplía el criterio de no inferioridad, a continuación, se analizaba el criterio de superioridad, que se establecía si el IC excluía el cero.

La tasa de error de tipo I para el análisis principal de la variable principal se controló por separado para la cohorte sin inhibidores en la UE y la otra cohorte. Dentro de cada cohorte, la tasa de error de tipo I por familia para las variables secundarias se controló mediante un método de prueba jerárquica ajustado a un nivel unilateral de 0,025, siguiendo el orden de las pruebas estadísticas.

Resultados

En los 128 pacientes que fueron incluidos en el período de observación, la mediana de edad en todos los grupos de tratamiento fue de 30 años (mínimo 13; máximo 66), 108 (84,4%) pacientes eran adultos (≥ 18 a < 75 años) y 20 (15,6%) pacientes eran adolescentes (≥ 12 a < 18 años); y solo se dispone de datos de un paciente > 65 años. El 100 % eran hombres. En este estudio, el 50,8 % de los pacientes eran de raza blanca, el 47,7 % eran asiáticos, y el 10,2 % se identificó como hispano o latino ([40]). El 42,2 % y el 36,7 % de los participantes eran de Asia y Europa, respectivamente. De los pacientes incluidos en el estudio, 101 (78,9%) tenían HA y 27 (21,1%) tenían HB; de ellos, 20 pacientes eran pacientes adolescentes, 15 HA y 5 HB. Ningún paciente tenía inhibidores. La mediana del peso reportado fue de 70,7 kg y el peso mínimo reportado fue de 35 kg.No se dispone de datos por debajo de este peso. De los 91 pacientes incluidos con tratamiento en profilaxis en el período de observación, 38 (41,8%) de ellos en tratamiento profiláctico previo no presentaban ninguna articulación diana afectada al inicio. Los 53 restantes, presentaban una o más articulaciones diana afectadas al inicio. Un (2,7%) paciente con tratamiento previo a demanda no presentaba ninguna articulación diana al inicio. Los 36 restantes de los 37 pacientes con tratamiento previo a demanda, presentaban una o más articulaciones diana afectadas al inicio.

Marstacimab mostró la no inferioridad y superioridad estadística con respecto a la profilaxis rutinaria basada en factores de reemplazo, medido mediante la TAS de hemorragias tratadas en la población combinada de ambas

cohortes, la subpoblación con HA y la subpoblación con HB. La media de la TAS de las hemorragias tratadas en la cohorte sin inhibidor fue de 5,08 (IC del 95 %: 3,40; 6,77) durante el periodo de tratamiento activo, en comparación con 7,85 (IC del 95 %: 5,09; 10,61) durante el periodo de observación con profilaxis sistemática, con una diferencia estimada TAS de -2,77 (IC del 95 %: -5,37; -0,16). Dado que se demostró la no inferioridad, se realizó una prueba estadística preespecificada de superioridad, y se pudo demostrar la superioridad con un valor p bilateral de 0,0376 (ver Tabla 3 del Anexo). El número de pacientes con 0 hemorragias fue de 33 (39,8 %) en el brazo de profilaxis rutinaria frente a 29 pacientes (34,9 %) en el brazo de profilaxis con marstacimab. Esta reducción del porcentaje de pacientes con 0 hemorragias, también se observó cuando hubo 1 o 2 hemorragias, mientras que el porcentaje de pacientes con ≥ 3 hemorragias aumentó ligeramente (36,1 % con la profilaxis sistemática, 39,8 % durante la profilaxis con marstacimab).

En pacientes que previamente estaban recibiendo tratamiento a demanda durante la fase de observación (análisis exploratorio), la profilaxis con marstacimab demostró superioridad con un valor p bilateral < 0,0001, lo que respalda los resultados en la cohorte de profilaxis en el período de observación, considerada de mayor importancia regulatoria. La media estimada de la TAS fue de 3,18 (IC del 95 %: 2,09; 4,85) para la profilaxis con marstacimab, en comparación con 38,00 (IC del 95 %: 31,03; 46,54) para el tratamiento a demanda, con una ratio estimada de la TAS de 0,084 (IC del 95 %: 0,059; 0,119). El número de participantes sin hemorragias tratadas aumentó de 1/33 (3,0 %) durante la fase de observación a 10/33 (30,3 %) durante la fase de tratamiento activo. Dado que el límite superior del IC del 95 % para el índice TAS fue inferior a 0,5, estos resultados cumplieron con el criterio predeterminado para establecer la superioridad, con un valor p bilateral de < 0,0001. Sin embargo, cabe destacar que, en pacientes con hemofilia sin inhibidores, los datos de profilaxis a demanda solo pueden considerarse de soporte, ya que no reflejan el estándar de atención en muchos países de la UE. Con respecto al análisis de subgrupos, la TAS para los pacientes con HA fue de 5,30 para la profilaxis con marstacimab, en comparación con 9,16 para la profilaxis rutinaria durante la fase de observación. En los pacientes con HB (n = 28) fue de 4,71 para la profilaxis con marstacimab, en comparación con 3,26 para la profilaxis rutinaria. La TAS en pacientes adultos fue de 5,73 para la profilaxis con marstacimab, en comparación con 9,06 para la profilaxis rutinaria, y en pacientes adolescentes fue de 2,98 para la profilaxis con marstacimab en comparación con 3,30 para la profilaxis rutinaria. En la subpoblación de adolescentes con HA, la TAS fue de 1,55 en los pacientes en tratamiento con marstacimab frente a 3,56 en profilaxis rutinaria. Había pocos adolescentes con HB (n = 4) por lo que los resultados son difíciles de interpretar. En pacientes con respuesta insuficiente a 150 mg semanales de marstacimab, la escalada de dosis a 300 mg semanales de marstacimab fue eficaz para reducir la TAS media de los sangrados tratados (14,03 antes del aumento de dosis, 3,42 después del aumento de dosis).

Se investigó la solidez de los resultados mediante análisis complementarios y de sensibilidad, incluido el impacto del efecto arrastre, los efectos estacionales, el aumento de dosis y las interrupciones, que confirmaron los resultados del análisis primario. Estos análisis se llevaron a cabo en pacientes de la cohorte del periodo de observación entre los pacientes en profilaxis rutinaria y los pacientes con profilaxis con marstacibab sin inhibidores y los datos confirmaron los resultados del análisis primario.

En cuanto a las variables secundarias, estas incluyeron las tasas de hemorragia para diferentes eventos hemorrágicos, incluyendo la incidencia de hemorragias articulares, hemorragias espontáneas, hemorragias en la articulación diana, y hemorragias totales (tratadas y no tratadas). Se estableció la no inferioridad para todas las variables secundarias, con reducciones en las TAS informadas con el tratamiento con marstacimab en comparación con la profilaxis de rutina previa ya que se demostró una reducción de la incidencia general. La incidencia de hemorragias articulares fue de 4,13 (IC del 95 %: 2,59; 5,67) durante el tratamiento con marstacimab durante la fase de tratamiento activo y de 5,66 (IC del 95 %: 3,33; 7,98) durante la profilaxis sistemática previa, con una diferencia estimada -1,53 (IC del 95 %: -3,70; 0,64) y un valor de p de 0,1680 (Ver Tabla 3 del Anexo, los resultados de las variables secundarias). La incidencia de hemorragias espontáneas tratadas fue de 3,78 (IC del 95 %: 2,25; 5,31) durante el periodo de tratamiento activo con marstacimab y de 5,86 (IC del 95 %: 3,54; 8,19) durante la profilaxis de rutina previa, con una diferencia estimada de -2,09 (IC del 95 %: -4,23; 0,06) y valor de p de 0,0566. La incidencia de hemorragias en la articulación diana tratada fue de 2,51 (IC del 95 %:

1,25; 3,76) durante el período de tratamiento activo con marstacimab y de 3,36 (IC del 95 %: 1,59; 5,14) durante la profilaxis de rutina previa, siendo la diferencia estimada de -0,86 (IC del 95 %: -2,41; 0,70) con un valor de p de 0,2811. La incidencia de hemorragias totales (tratadas y sin tratar) fue de 5,97 (IC del 95 %: 4,13; 7,81) durante la fase de tratamiento activo con marstacimab y de 8,84 (IC del 95 %: 5,97; 11,72) durante la profilaxis de rutina previa, con una diferencia estimada de -2,87 (IC del 95 %: -5,61; -0,12) y un valor de p de 0,0406. Cabe mencionar que solo 2 de los 5 participantes que interrumpieron el tratamiento presentaron TAS más altas (hemorragias tratadas, articulares, espontáneas, diana y totales) durante el tratamiento con marstacimab.

En lo que se refiere a los PRO, en general se pudo observar una preservación de los beneficios de la profilaxis de rutina tras el tratamiento continuado con marstacimab. La duración del tratamiento de referencia en el periodo de observación fue de 6 meses, mientras que la profilaxis con marstacimab se administró durante 12 meses durante el periodo de tratamiento activo, por lo tanto, el principal punto temporal de comparación entre ambos periodos es a los 6 meses, y a los 12 meses del tratamiento activo se compara con los 6 meses del periodo de observación. Los resultados a los 12 meses mostraron una tendencia ligeramente mejor en comparación con los resultados a los 6 meses, en consonancia con el análisis primario y los criterios de valoración secundarios relacionados con la hemorragia. Los resultados comparados a los 6 meses proporcionaron los siguientes resultados: en la escala de salud articular para la hemofilia (HJHS) se observaron resultados comparables para la profilaxis de rutina previa y la profilaxis con marstacimab, con unos valores de 1,3 en el brazo de tratamiento en profilaxis en el periodo de observación frente a -0,6 en el tratamiento activo con marstacimab, y una diferencia estimada de -2 (IC del 95 %: -4,3;0,3), y valor de p de 0,0835. En el dominio de salud física de la escalaHaem-A-QoL (≥ 17 años), la estimación puntual fue de -1,2 frente a -3,7 en el brazo con profilaxis a demanda en el periodo de observación frente al periodo de tratamiento activo en el período activo, respectivamente, con una diferencia estimada fue de 2,8 (IC del 95 %: -6,6; 1,0), con un valor de p de 0,1493. En la puntuación total de la escala Haemo-QoL (12 a <17 años), la estimación puntual fue de -3,0 y -6,1, en el brazo con profilaxis a demanda en el periodo de observación frente al periodo de tratamiento activo en el período activo, respectivamente, con una diferencia estimada de 2,2 (IC 95 %: -9,1; 4,6) y un valor de p de 0,5223. En estos tres casos, valores más bajos, son indicativos de mejores resultados en salud. En lo que se refiere al índice EQ-5D-5L, estos valores fueron de 0,0300 y 0,0752, respectivamente, con una diferencia estimada de 0,0223 (IC del 95 %: -0,0432; 0,0877) y un valor de p de 0,5050. En este caso, valores más elevados en estos índices indican mejores resultados en salud. Sin embargo, dado el diseño abierto, la relevancia de los datos de PRO es limitada.

Con respecto a los análisis de inmunogenicidad, durante el periodo de tratamiento de 12 meses del estudio pivotal, se desarrollaron anticuerpos antifármaco (AAF) en 23 de los 116 (19,8 %) pacientes tratados con marstacimab en los que se podían evaluar los AAF. Los AAF fueron transitorios en el 61 % (14/23) de los pacientes positivos para AAF y persistentes en el 39 % (9/23) de estos pacientes, lo que indica un perfil de AAF transitorio en una mayoría de pacientes. Los títulos de AAF se resolvieron en 22/23 (95,7 %) pacientes al final del estudio. Durante el estudio, 6/116 (5,2 %) pacientes tratados con marstacimab en los que se pudieron evaluar los AAF desarrollaron anticuerpos neutralizantes (AcN). Los AcN fueron transitorios en todos los pacientes, y ningún paciente obtuvo un resultado positivo para AcN al final del estudio. Aunque se notificaron concentraciones medias de marstacimab ligeramente inferiores (aproximadamente entre un 24 y un 32 % inferiores) en pacientes positivos para AAF en comparación con pacientes negativos para AAF, las concentraciones se solaparon en gran medida entre estos 2 grupos y no se identificó ningún efecto clínicamente significativo de los AAF, incluidos los AcN, sobre la seguridad y la eficacia de marstacimab durante los 12 meses de duración del tratamiento.

Estudios de soporte

El estudio de extensión abierto (*B7841007*) ([43]) es un estudio abierto, continuación del estudio pivotal de fase III, que aún se encuentra en curso. El estudio continuará hasta que marstacimab esté disponible comercialmente en cada país respectivo o hasta que los pacientes hayan completado 7 años de participación (año estimado 2030), lo que ocurra

primero. Todos los pacientes han recibido una pluma precargada para la administración de marstacimab en el estudio. Sin embargo, la viabilidad del uso de la pluma precargada y efectividad (de su uso por los pacientes o cuidadores) se evaluó en un subestudio opcional, abierto y de un solo brazo con 23 participantes.

En *B7841007*, de los 88 que cumplieron los criterios de elegibilidad, 87 pacientes recibieron marstacimab en las dosis establecidas durante la participación en el estudio *B7841005* (es decir, 150 mg o 300 mg por vía SC una vez a la semana) más allá de 12 meses de duración con un máximo de 16 meses más (media de 7 meses), en los que marstacimab demostró mantener la eficacia a largo plazo (> 12 meses). En el momento de la fecha de corte de datos (10 marzo 2023), se llevó a cabo un análisis intermedio que incluía datos de los pacientes sin inhibidores. En la actualidad hay distintos pacientes con diferentes duraciones del tratamiento (34,0 a 483,0 días). Globalmente, marstacimab ha mantenido su eficacia a largo plazo (N = 87) con respecto a la TAS de las hemorragias tratadas, siendo esta de una media de 2,79 (IC 95 %: 1,90; 4,09) frente a 4,95 (IC 95 %: 3,67; 6,68) los primeros 6 meses de tratamiento activo en el EC pivotal (N = 116) y de 3,25 (IC 95 %: 2,38; 4,42) en los segundos 6 meses de tratamiento activo en el EC pivotal (N = 112). Ver Tabla 4 del Anexo que incluye los resultados de la media basada en un modelo de regresión binomial negativa y un resumen descriptivo de la TAS de hemorragias tratadas.

En el análisis de subgrupos se ha observado que, para el grupo de pacientes en tratamiento previo a demanda, la TAS de hemorragias tratadas fue de 3,86 (IC 95 %: 2,02; 7,37), y para el grupo en tratamiento profiláctico previo, la TAS estimada de hemorragias tratadas ha sido de 2,27 (IC 95 %: 1,40; 3,67). Globalmente, 49 de 87 pacientes no presentaron eventos de sangrado durante el periodo de tratamiento, y por subgrupos en el brazo de tratamiento a demanda previo, 13 de 29 pacientes no tuvieron eventos de sangrado y en el brazo de tratamiento con profilaxis previa, 36 de 58 pacientes no tuvieron eventos de sangrado.

Los resultados de la variable principal están en consonancia con lo observado para las variables secundarias: incidencia de hemorragias articulares, hemorragias espontáneas, hemorragia en articulaciones diana, hemorragias totales (tratadas y no tratadas), índice HJHS, número de articulaciones dianas, consumo total de factores de coagulación, y variables de calidad de vida, y no se han identificado nuevas señales de seguridad durante el período de extensión.

En este estudio solo se obtuvo un resultado positivo de AAF persistentes en uno de los 44 pacientes en los que se evaluó la presencia de AAF, de los pacientes que habían seguido recibiendo marstacimab durante al menos 6 meses.

El estudio de dosis ascendente múltiple *B7841002* ([45]) se realizó para evaluar la eficacia de marstacimab en todas las dosis investigadas, tanto en la población general como en los distintos subgrupos de tratamiento. No obstante, debido al pequeño tamaño de la muestra, no se pudo deducir una correlación clara entre dosis y efecto a partir de los datos proporcionados.

El estudio de fase II *OLE B7841003* ([46]) proporcionó datos de eficacia que concuerdan con los resultados obtenidos en los estudios de fase III.

Seguridad

Los datos de seguridad están basados principalmente en los datos agrupados del ensayo fase III de eficacia y seguridad (*B7841005*, *BASIS*) y su estudio de extensión abierto (*B7841007*). No se incluyeron los datos de la cohorte de pacientes con inhibidores en este conjunto de seguridad.

Los datos de la fase de tratamiento activo de 12 meses del estudio pivotal fase III reflejan la exposición de 116 pacientes masculinos con HA o HB sin inhibidores a marstacimab administrado una vez a la semana. Noventa y siete (83,6 %) pacientes eran adultos (18 años de edad o mayores) y 19 (16,4 %) eran adolescentes (de 12 a < 18 años de edad). En el momento del corte de los datos, un total de 87 de los 116 pacientes que completaron el periodo de tratamiento activo de 12 meses se inscribieron en el estudio de extensión. La mediana de duración de la exposición fue de 518,5 días (intervalo de 28 a 847 días).

Los eventos adversos (EA) notificados con mayor frecuencia a lo largo de los EC independientemente de causalidad fueron COVID-19, cefalea, contusión e hipertensión. Los EAs relacionados con el tratamiento con marstacimab más frecuentes fueron reacciones en el sitio de la inyección (RSI) (11,2 %) y también se notificaron aumentos del fragmento de la protombina 1.2.

No se han descrito diferencias en el perfil de seguridad entre los pacientes con HA y los pacientes con HB. Tampoco se detectaron señales de seguridad específicas en los pacientes que requirieron un aumento de dosis.

De los EA graves (EAG) notificados, ninguno ha generado preocupaciones específicas.

No se notificaron muertes durante el programa de investigación clínica hasta la fecha de corte de datos.

EA de especial interés.

Los siguientes EA de interés fueron predefinidos en el protocolo y analizados: eventos tromboembólicos, microangiopatía trombótica, coagulación intravascular diseminada/coagulopatía por consumo, RSI, hipersensibilidad grave y reacciones anafilácticas, infecciones por COVID-19 y otros EA que requieren monitoreo continuo o modificación del tratamiento, incluidos: hemorragia, trastorno hepático, lesión hepática inducida por medicamentos, alteraciones relacionadas con el hígado (aumento de transaminasas, aspartato aminotransferasa, AST y alanina aminotransferasa, ALT) e hipertensión.

- Eventos tromboembólicos/microangiopatía trombótica/coagulación intravascular diseminada /coagulopatía por consumo/hipersensibilidad grave y reacciones anafilácticas: no se notificaron estos eventos a lo largo del programa de desarrollo clínico en sujetos con hemofilia. Se notificó un evento de tromboembolismo venoso/embolia en un voluntario sano, concomitantemente a una vacunación con *Vaxzevria*. Se ha añadido una advertencia específica sobre eventos tromboembólicos en la sección 4.4 de la FT. Se debe considerar el beneficio y el riesgo de usar marstacimab en pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos o que actualmente experimentan una enfermedad grave aguda. Se debe monitorizar a los pacientes de riesgo para detectar signos tempranos de trombosis y se deben instaurar medidas de profilaxis contra el tromboembolismo de acuerdo con las recomendaciones actuales y el estándar de atención. La profilaxis con marstacimab debe interrumpirse si se presentan hallazgos diagnósticos compatibles con el tromboembolismo y tratarse según la indicación clínica. El tromboembolismo se ha añadido como un riesgo potencial importante en la especificación de seguridad del PGR, y se iniciará un estudio de seguridad postautorización para evaluar la seguridad de marstacimab en pacientes con HA o HB grave utilizando datos de vida real de los registros europeos de hemofilia (*B7841016*). Este estudio evaluará la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con HA o HB grave de la cohorte de pacientes tratados con marstacimab en la práctica clínica habitual, en comparación con las cohortes tratadas con tratamiento estándar de reemplazo, y sin exposición a marstacimab.
- Reacciones en el sitio de inyección (RSI): en el estudio *B7841005*, 11 pacientes (9,5 %) informaron sobre este tipo de reacciones, siendo las más frecuentes: el prurito en el lugar de la inyección (4 [3,4 %]) y el eritema (3 [2,6 %] pacientes). La mayor parte de estas reacciones fueron leves (8,6 %), con pocas reacciones moderadas (0,9 %) y ninguna grave. En el estudio *B7841007*, 3 pacientes (3,4 %) informaron sobre este tipo de reacciones. Las RSI fueron hematomas, induración e hinchazón en el lugar de la inyección, cada una en un paciente (1,1 %). Estas reacciones fueron leves (2,3 %) o moderadas (1,1 %), sin reacciones graves. Todos los participantes del estudio *B7841005* a los que se administró marstacimab utilizaron exclusivamente la jeringa precargada. A todos los participantes que pasaron al estudio *B7841007* se les proporcionó la pluma precargada para la administración de marstacimab. Todos los participantes del estudio *B7841007*, excepto 2, utilizaron la pluma exclusivamente.
- Infecciones por COVID: se notificaron en 19 (22,9 %) pacientes en profilaxis rutinaria previa durante el periodo de tratamiento activo, en comparación con 3 (3,3 %) pacientes durante el periodo de observación. Muchos de

los pacientes con COVID ingresaron en el periodo de tratamiento activo ya que las tasas de COVID-19 estaban aumentando a principios de 2022.

- Hipertensión: fue uno de los EA de especial interés notificados con mayor frecuencia y se observó con una incidencia del 7 % de los pacientes en el estudio pivotal y el de extensión, y se ha incluido en la tabla en la sección 4.8 de la FT.

Interrupciones debidas a un EA

Solo un sujeto suspendió el EC principal debido a un EA no relacionado con el tratamiento (meningioma). En general, las interrupciones del estudio y las modificaciones de dosis fueron poco frecuentes.

Poblaciones especiales

Se proporcionó un análisis de subgrupos de poblaciones especiales en función del tipo de hemofilia, edad, raza, origen étnico y región. No se observaron señales de seguridad en ninguno de los subgrupos investigados. El límite inferior de edad se refleja adecuadamente en las secciones 4.1 y 4.2 de la FT. El límite inferior de peso corporal se menciona en la sección 4.2 y se incluyó en la sección 4.1.

Evaluaciones del laboratorio

No se observaron cambios hematológicos o sanguíneos relevantes. En consonancia con el mecanismo de acción de marstacimab, se pudo mostrar una activación inespecífica del sistema de coagulación con aumentos del fragmento de protrombina 1.2 y del dímero D. Los datos preclínicos, así como los datos clínicos de eventos hemorrágicos tratados con concentrados de FVIII o FIX durante la profilaxis con marstacimab, proporcionan evidencia sobre la seguridad del tratamiento de hemorragias intermenstruales con las dosis efectivas más bajas posibles de FVIII o FIX, según lo prescrito en los protocolos de los estudios clínicos. Esta recomendación también se refleja con precisión en las secciones 4.2 y 4.4 de la FT. En afecciones fisiopatológicas con aumento de la expresión del factor tisular, como infecciones, sepsis, cáncer y lesiones por aplastamiento, así como en pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria, trombosis venosa o arterial o enfermedad isquémica, la potenciación de la respuesta inflamatoria mediante la inhibición concomitante del TFPI podría suponer un riesgo de EA, especialmente trombosis. Se ha incluido una declaración sobre el manejo de pacientes con enfermedad aguda grave en la sección 4.2 de la FT y se ha añadido una advertencia más detallada en la sección 4.4 de la FT para alertar a los médicos sobre los posibles riesgos del tratamiento con marstacimab durante estas enfermedades, especialmente en relación con la trombosis.

Inmunogenicidad

Como se ha comentado anteriormente, la evaluación de inmunogenicidad mostró que la mayoría de los casos de AAF o AcN fueron de bajo título y transitorios, sin afectar significativamente el perfil de seguridad. En general, el perfil de seguridad de marstacimab fue similar entre los pacientes con AAF (incluidos los AcN) y los que no tenían AAF.

La fecha límite de análisis de la base de datos de seguridad fue marzo/abril de 2023, y se solicitó al solicitante que presentara un análisis actualizado de todos los eventos de muerte, EAG y EA de especial interés notificados desde entonces, también para las cohortes de pacientes con HA o HB con inhibidores incluidos en el ensayo principal y el de extensión. Se presentó una actualización de seguridad con un nuevo punto de corte del 9 de octubre de 2023. Dado que la participación de la cohorte sin inhibidores en el estudio pivotal ya se había completado con el punto de corte original, se obtuvieron datos de seguridad adicionales para la cohorte sin inhibidores del estudio de extensión a largo plazo *B7841007.* Además, se obtuvieron datos de apoyo de las cohortes con inhibidores de los estudios *B7841005* y *B7841007*, así como del estudio pediátrico *B7841008*. Estos nuevos datos confirmaron el perfil de seguridad observado de marstacimab y no han sugerido nuevas señales de seguridad.

Discusión

La hemofilia es una enfermedad genética poco frecuente, pero potencialmente grave, que afecta la capacidad del cuerpo para coagular la sangre adecuadamente. Las personas que la padecen pueden sufrir hemorragias prolongadas o espontáneas, incluso ante lesiones menores, lo que representa un riesgo serio para su salud y calidad de vida. Esta condición se debe a la deficiencia o ausencia de factores de coagulación, proteínas esenciales para detener el sangrado. Aunque no tiene cura, la hemofilia se puede tratar eficazmente mediante la administración regular de concentrados del factor de coagulación faltante, ya sea de forma preventiva o como respuesta a una hemorragia. Las posibilidades de tratamientos han aumentado exponencialmente gracias a los últimos avances médicos, y muchos pacientes hoy pueden llevar una vida activa, aunque requieren monitoreo constante y atención especializada.

Marstacimab ha sido autorizado para el tratamiento de la HA y HB grave (deficiencia congénita del factor FVIII o FVIII < 1 %) en pacientes sin inhibidores del factor VIII o IX (anticuerpos anti-factor), respectivamente en base a los resultados del EC *B7841005,* un EC de fase III, abierto, multicéntrico, de grupos cruzados. Este EC finalizó para la cohorte de pacientes sin inhibidores y también ha finalizado recientemente para la cohorte de pacientes con inhibidores ([44]). Los pacientes con hemofilia presentan heterogeneidad en cuanto a signos y síntomas clínicos, como el fenotipo hemorrágico, el riesgo de sangrado debido a diferentes estilos de vida e historial de tratamiento individual, las articulaciones diana, el riesgo de inhibidores, etc. Un EC aleatorizado (ECA) y controlado hubiera sido lo ideal para informar sobre los resultados de eficacia y la seguridad, si bien es comprensible la dificultad de incluir en los EC pacientes con una enfermedad rara. En este sentido, la realización de un estudio de un solo brazo con una comparación intraparticipante en relación con una línea base capturada prospectivamente se considera adecuada desde el punto de vista regulatorio, aunque no corresponde exactamente con el diseño cross-over ya que no existe aleatorización, y es difícil de medir el efecto relativo del tratamiento, ya que en esta comparación no se tiene en cuenta el efecto de la progresión natural de la enfermedad y el efecto placebo. Además, se ha observado una elevada variabilidad intraindividual entre periodos, lo cual no permite definir claramente si los periodos de exposición (control/tratado) han sido iguales. Además, en el informe no se ha justificado suficientemente porque algunos de los pacientes del estudio que se incluyeron en el período observacional y que presentaban mayores TAS posteriormente salieron del mismo. Por otro lado, el carácter abierto del estudio es una fuente de sesgo, en particular para la evaluación de resultados parcialmente subjetivos o declarativos como las tasas de sangrado y la calidad de vida. La duración de la fase de tratamiento activo de 12 meses es aceptable y el diseño general se ajusta a las recomendaciones y guías de la EMA. Se notificaron desviaciones importantes del protocolo en el 57,8 % (n = 74) de los pacientes del EC pivotal, y los motivos fueron muy heterogéneos con una mayor parte de los pacientes debido a procedimientos/pruebas (n =31), al producto en investigación (n = 25), o la medicación concomitante (n = 22).

Con respecto a las características basales de los pacientes incluidos en el estudio pivotal y el de extensión, por lo general, con respecto a los pacientes de la vida real había una menor representación de pacientes pediátricos < 12 años, así como de pacientes > 65 años. Había menos representación de pacientes con HB (78,9 % HA y 21,1 % con HB), pero esto está en consonancia con lo que ocurre en la vida real (≈ 80-85 % HA y ≈ 15-20 % HB) ([2]). Los pacientes que desarrollaron inhibidores fueron excluidos de este análisis que solo incluye los datos de la cohorte sin inhibidores del EC pivota, y es conocido que alrededor de un 20-35 % de los pacientes con HA grave desarrollan inhibidores a lo largo del tiempo ([47]), si bien el desarrollo de estos inhibidores en los pacientes con HB es menos frecuente, pero puede ser más severo cuando aparece (1-5 % de los pacientes) ([48, 49]). No obstante, se ha planeado el estudio en una cohorte de pacientes con inhibidores de los factores. En el estudio pivotal no existe evidencia del tratamiento previo con emicizumab ya que era uno de los criterios de exclusión para poder entrar en el estudio. Tampoco existe evidencia del tratamiento de mujeres con hemofilia, ya que no fueron incluidas en el estudio. El porcentaje de pacientes en tratamiento en profilaxis (71,5 %) o a demanda (28,5 %) está en consonancia con lo observado en la población general en países desarrollados ([6, 50]) y con lo observado en registros europeos como UKHCDO (del inglés, *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation*) y EUHASS (del inglés, *European Haemophilia Safety Surveillance*). La

población del EC presentó un fenotipo hemorrágico grave (en HA) o moderadamente grave-grave (en HB), el porcentaje de estos pacientes en el EC fue algo superior que lo encontrado en la población real habitual ya que, aunque en pacientes mal controlados es frecuente, lo es menos si hay un buen control. Cabe mencionar que entre los países que participaron en el estudio, la población española estaba bien representada con 4 centros hospitalarios que participaron. Para finalizar, la TAS al estado basal fue de 38,0 en pacientes en profilaxis a demanda y de 7,85 en pacientes en profilaxis rutinaria, y en pacientes de la vida real, la TAS en pacientes a demanda suele ser elevada de ≈ 20-40, mientras que en pacientes en profilaxis de rutina suele ser < 4. Esto podría indicar una selección de pacientes con control subóptimo previo, una mala praxis o falta de precisión en el tratamiento ([51, 52]). Este dato en particular supone una limitación a la hora de generalizar los datos a la población tratada en España que se suelen encontrar mayormente estabilizada. Además, durante el período de observación del estudio *BASIS*, el tratamiento profiláctico no se podía adaptar. La profilaxis se ha de adaptar según el estado del paciente, antecedentes de hemorragia y actividad física. De hecho, el régimen de tratamiento profiláctico debería de mantenerse estable durante toda la fase observacional, y en este estudio no se permitieron cambios ni en la dosis (si ni en la frecuencia de administración), enfoque que no se ajusta a las recomendaciones actuales de intensificar la profilaxis en caso de sangrados intercurrentes. Además, se observó que, en algunos pacientes, las dosis de los FVIII y FIX, fueron significativamente inferiores a las utilizadas en práctica habitual ([53]). Cabe mencionar además que la población del EC pivotal excluyó a pacientes con comorbilidades cardiovasculares, y había una sobrerrepresentación de pacientes asiáticos. Por último, no se incluyeron pacientes por debajo de 35 kg de peso corporal, por lo que no se recomienda un escalado de dosis en pacientes en esta situación basal, ya que no fueron incluidos en los EC ([35]). En base a estas características podríamos decir que la población del EC pivotal pudo no englobar al conjunto de la población que se pudiera encontrar en pacientes del mundo real.

Con respecto a la selección de la variable de TAS como variable principal, concuerda con el asesoramiento recibido, y la hipótesis estadística de establecer la no inferioridad frente a la profilaxis rutinaria se considera la comparación adecuada para la cohorte sin inhibidores. Si bien una comparación intrasujeto entre la duración del tratamiento y el período de observación previo presenta riesgo de sesgo, la estrategia es aceptable en esta enfermedad rara. Se preespecificó un margen de no inferioridad de 2,5. No está claro en qué medida las poblaciones de estudio investigadas en los tres estudios utilizados para la derivación del margen de no inferioridad son comparables con la población del estudio pivotal de marstacimab *B7841005*. Este es especialmente el caso de los dos estudios HB *BeneFIX* incluidos, donde se inscribieron pacientes con HB moderadamente grave y grave, mientras que la población del estudio en *B7841005* estaba compuesta casi exclusivamente por pacientes con HB con enfermedad grave y un fenotipo grave. Además, e expediente de autorización se consideró que no estaba suficientemente justificada la irrelevancia clínica de 2,5 eventos hemorrágicos tratados por año (es decir por qué se consideraría aceptable desde un punto de vista clínico permitir que el nuevo tratamiento fuese 2,5 veces peor a nivel de TAS que la terapia estándar). Sin embargo, dado que, además de la no inferioridad, también se demostró la superioridad de la profilaxis con marstacimab sobre la profilaxis rutinaria en el análisis primario, estos aspectos se han considerado abordados y no se han discutido en más detalle.

El análisis primario se complementó con análisis de sensibilidad definidos prospectivamente con el objetivo de investigar el impacto de las infusiones preventivas, el aumento gradual de la dosis de marstacimab (al incluir datos posteriores al aumento gradual de la dosis), la interrupción del tratamiento, el efecto de arrastre del período de observación al periodo de tratamiento activo (al excluir los datos del primer mes de tratamiento con marstacimab) y los efectos estacionales (al incluir solo la parte del tratamiento activo en el análisis que coincide con el calendario del periodo de observación). En pacientes con respuesta insuficiente a 150 mg semanales de marstacimab, la escalada de dosis a 300 mg semanales de marstacimab fue eficaz para reducir la TAS media de los sangrados tratados (14,03 antes del aumento de dosis, 3,42 después del aumento de dosis). Y es cierto que podría haber ocurrido algún efecto de arrastre desde el período de observación al período de tratamiento activo, sin embargo, los análisis de sensibilidad

correspondientes han demostrado unas diferencias de tratamiento de -2,56. El efecto del tratamiento fue estable a lo largo de tratamiento activo de profilaxis con mastacimab, con valores de TAS más bajos a partir de la segunda parte de tratamiento en los pacientes que no requirieron un escalado de la dosis. El mismo conjunto de análisis de sensibilidad se llevó a cabo para pacientes en tratamiento a demanda durante la fase de observación. Se considera que estos análisis de sensibilidad proporcionan información adicional importante sobre los datos de eficacia generados y son aceptables. En lo que respecta a las variables secundarias elegidas, basadas en las tasas de hemorragia, se considera que proporcionan datos adicionales clínicamente relevantes y complementan el criterio de valoración principal. Además, se han ajustado a las directrices ([54, 55]) y al asesoramiento científico recibido por la EMA.

Con respecto al tamaño de la base de datos de pacientes en el estudio pivotal, la mayor limitación reside en el hecho de que el número de pacientes con HB es pequeño, (aunque se entiende que la limitación está en línea con la prevalencia de la enfermedad), especialmente porque existe poca experiencia previa con marstacimab, que es un medicamento considerado *first in class*. Lo ideal hubiera sido disponer de una población lo suficientemente significativa para ambas cohortes de pacientes, con HA y HB. Esta limitación podrá ser parcialmente resuelta una vez que se disponga de los resultados del estudio de extensión porque en el periodo de extensión se dispone de menos pacientes que en el estudio *BASIS.*

El estándar terapéutico actual para el tratamiento de la hemofilia consiste en la prevención de aparición de eventos hemorrágicos mediante la instauración de profilaxis, al haber demostrado un mayor beneficio sobre el régimen de tratamiento a demanda ([6, 7]). El objetivo de todo régimen profiláctico debería de ser obtener una TAS de sangrados cercana a cero, contando con una adherencia óptima por parte de los pacientes. El tratamiento en profilaxis con marstacimab en el análisis primario demostró la no inferioridad frente a la profilaxis de rutina en el periodo de observación en una población mixta de pacientes con HA y HB, con una TAS de hemorragias tratadas en la cohorte sin inhibidores de 5,08 (IC 95 %: 3,4; 6,77) durante el periodo de tratamiento activo frente a 7,85 (IC 95 %: 5,09; 10, 61) en el periodo de observación con profilaxis de rutina. La diferencia fue de -2,77 (IC 95 %: -5,37; -0,16). Además, como se demostró la no inferioridad, se realizó una prueba de superioridad preespecificada de dos colas, que resultó estadísticamente significativa con un valor de p de 0,0376. La TAS para los pacientes de la subpoblación HA fue de 5,30 para la profilaxis con marstacimab, en comparación con 9,16 para la profilaxis rutinaria durante el periodo de observación. La TAS en pacientes con HA durante la profilaxis de rutina fue alta en comparación con otros estudios clínicos con grupos de tratamiento con factor VIII para la profilaxis de rutina, aparentemente debido al bajo cumplimiento de algunos pacientes al inicio del estudio. La TAS para pacientes con HB fue de 4,71 para la profilaxis con marstacimab, en comparación con 3,26 para la profilaxis rutinaria durante el periodo de observación. Estos resultados sugieren menos eficacia de la profilaxis con marstacimab en HB que en HA. Aunque los resultados en este subgrupo hay que considerarlos no concluyentes (ya que el número de pacientes incluidos de HB fue muy limitado (n = 28, con tan solo 4 de ellos adolescentes)) y por lo tanto, estos resultados presentan mucha incertidumbre en lo que concierne a la generalización de los datos de la población global a las dos subpoblaciones de pacientes. Además, había un porcentaje elevado de los pacientes con HB (32 %) que experimentaron un aumento de la dosis de 300 mg a lo largo del estudio en comparación con los pacientes de HA (6,6 %). No obstante, los resultados de los pacientes que aumentaron la dosis no fueron incluidos en el análisis primario pudiendo afectar a los resultados obtenidos en la población de pacientes con HB.

El porcentaje de pacientes sin hemorragias (0 sangrados) disminuyó en comparación con la profilaxis rutinaria previa para todos los tipos de hemorragia (hemorragias tratadas, hemorragias articulares, hemorragias espontáneas, hemorragias en articulaciones diana y hemorragias totales), y estos resultados pudieron confirmar los obtenidos en la variable principal, estableciéndose la no inferioridad del tratamiento en profilaxis con marstacimab. En este sentido, cabe mencionar además que a pesar de la disminución de las TAS en todos los criterios de valoración relacionados con la tasa de hemorragia durante el tratamiento con marstacimab, se identificaron varios pacientes sin respuesta o

con baja respuesta al tratamiento (TAS de hemorragias tratadas de hasta 35), si bien es cierto que no se ha identificado un factor pronóstico de esta baja respuesta.

En pacientes con HA y HB sin inhibidores que previamente recibían tratamiento a demanda durante el periodo de observación, la profilaxis con marstacimab demostró superioridad con un valor p bilateral < 0,0001, lo que respalda los resultados de la cohorte de profilaxis en el periodo de observación. La media estimada de TAS fue de 3,18 (IC del 95 %: 2,09; 4,85) para la profilaxis con marstacimab, en comparación con 38,00 (IC del 95 %: 31,03; 46,54) para el tratamiento a demanda, con una razón estimada de la TAS de 0,084 (IC del 95 %: 0,059; 0,119). Este número de TAS es más bajo en estos pacientes en tratamiento previo a demanda que lo observado en los pacientes en profilaxis tradicional. El número de pacientes sin hemorragias tratadas aumentó de 1/33 (3,0 %) durante el periodo de observación a 10/33 (30,3 %) durante la fase de tratamiento activo. Estos resultados reafirman la ventaja conocida del tratamiento profiláctico frente al tratamiento a demanda en el abordaje de la hemofilia.

No existen datos que permitan posicionar el lugar terapéutico de marstacimab en lo que respecta a la calidad de vida del paciente, es muy difícil de valorarlo en particular por el tipo de diseño del estudio, de grupos cruzados y abierto, donde el criterio de beneficio en la calidad de vida reside únicamente en el paciente de forma subjetiva. Cabe mencionar que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el brazo de tratamiento en profilaxis de rutina con respecto a la profilaxis con marstacimab. En todos los índices tanto en los más específicos y con capacidad de discernir sutilidades y particularidades específicas de esta patología (como HJHS, Haem-A-QoL, Haemo-QoL), como en el índice general EQ-5D-5L se observó un no detrimento de la calidad de vida con marstacimab frente a los factores utilizados en profilaxis tradicional, con ligeras diferencias absolutas a favor de marstacimab. Resulta insatisfactorio el hecho de que con este nuevo medicamento no se hayan podido cuantificar mejor las posibles mejoras en la calidad de vida ya que habiendo un arsenal terapéutico amplio, y considerando que el tratamiento depende en mayor medida de las características individuales de cada paciente, lo ideal sería poder medir en función del tipo de paciente como afecta cada medicamento a su calidad de vida. Este hecho está reflejado en una publicación reciente ([56]) donde tras realizar un experimento de elección discreta para cuantificar las preferencias sobre las características de los tratamientos para la hemofilia entre adultos y cuidadores de niños con hemofilia, estos preferían tratamientos que permitiesen llevar un estilo de vida más activo y que presentasen un menor riesgo de desarrollar inhibidores. Incluso se valoraba más la posibilidad de llevar una vida activa que la reducción de sangrados espontáneos, siendo los cuidadores quienes dieron mayor importancia a este aspecto (entre los atributos estudiados estaban la TAS, mejora funcional en el estilo de vida -salud de las articulaciones y salud física-, vía de administración, frecuencia de administración, posibilidad de desarrollar inhibidores y riesgo de hospitalización). No obstante, cabe mencionar que la vía de administración y la frecuencia de la misma, suelen ser atributos que también reciben importancia entre los pacientes con hemofilia.

Se realizó un pequeño estudio de búsqueda de dosis (*B7841002*), pero los resultados no fueron concluyentes debido al pequeño tamaño de la muestra para cada grupo de tratamiento.

En lo que respecta a los resultados del estudio de extensión, se consideran complementarios ya que se trata de un estudio de un solo brazo, que se realizó únicamente en un subgrupo de pacientes del estudio principal, sin embargo, los resultados abalan la eficacia obtenida en el estudio pivotal más allá de los 12 meses, con una media de 7 meses más de seguimiento más allá del periodo de tratamiento activo del estudio pivotal (en un análisis intermedio).

En lo que respecta al perfil de seguridad, debido al reducido tamaño de la base de datos de seguridad, solo se han podido detectar EA con una frecuencia de hasta "poco común", y los datos en las subpoblaciones de pacientes con HB, pacientes adolescentes y pacientes > 65 años son muy limitados. Los EA notificados con mayor frecuencia a lo largo de los EC independientemente de causalidad fueron COVID-19, cefalea, contusión e hipertensión. Los EA de mayor frecuencia después del tratamiento con marstacimab fueron RSI (11,2 %) (las más frecuentes prurito y eritema) y también se notificaron aumentos del fragmento de la protombina 1.2. En este sentido, cabe mencionar que las

Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) se notificaron con menor frecuencia en el estudio *B7841007* que en el estudio *B7841005*, lo que podría deberse al método de administración, que en el de extensión fue a través de pluma precargada, mientras que en el pivotal de autorización fue en todos los pacientes a través de la jeringa precargada. La hipertensión es un EA de especial interés, que también fue notificado con bastante frecuencia (7 %). El uso de otros medicamentos anti-TFPI se ha asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas en pacientes expuestos a agentes hemostáticos que mecanísticamente funcionan de manera similar, y por eso existe una advertencia específica en FT. Este medicamento no se ha estudiado en pacientes que hayan sufrido o con antecedentes de eventos tromboembólicos previos o con enfermedad aguda. La hemorragia intracraneal es uno de los EA más graves en pacientes con hemofilia, siendo su incidencia mayor en pacientes pediátricos ≤ 2 años y en pacientes adultos ≥ 60 años con factores de riesgo asociados ([57]), y aunque existe un porcentaje limitado de los pacientes incluidos en el EC pivotal que formasen parte de esos rangos de edad, conviene no olvidar las complicaciones que pudieran darse en estos pacientes.

Marstacimab está indicado en pacientes que no hayan desarrollado o sin presencia de inhibidores. Entre los factores de riesgo que intervienen en la posibilidad de desarrollar inhibidores están el tipo de hemofilia, siendo la A la de mayor frecuencia, pacientes con hemofilia grave, antecedentes familiares con inhibidores, el tipo de mutación (deleciones grandes, inversiones, o mutaciones sin sentido), y la exposición a concentrados de factores recombinantes de primera generación frente a las otras generaciones donde se generan más, o el tratamiento a demanda (mayor riesgo) frente al tratamiento en profilaxis, así como otras situaciones concomitantes a la patología como inflamación, infección o cirugía que hacen más susceptibles a los pacientes a la generación de anticuerpos inhibidores ([6, 58, 59, 60, 61]). Con marstacimab, la evaluación de inmunogenicidad mostró que la mayoría de los casos de AFA o AcN fueron de bajo título y transitorios, y no afectaron el perfil de seguridad de forma apreciable.

El solicitante presentó una actualización de seguridad posterior a la fecha de corte inicial, con datos adicionales para la cohorte sin inhibidores derivados del estudio de extensión a largo plazo 1007 y datos de los estudios de pacientes con inhibidores 1005 y 1007, así como del estudio pediátrico 1008. Estos nuevos datos confirmaron el perfil de seguridad observado de marstacimab y no surgieron nuevas señales de seguridad. En cualquier caso, ese medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que permitirá una detección temprana de señales de farmacovigilancia ([35]). En pacientes con inhibidores, cuando se disponga de todos los datos, deberá de valorarse la conveniencia y efectos del tratamiento con marstacimab a nivel de eficacia y seguridad en estos pacientes.

Con respecto a los tratamientos disponibles en pacientes sin inhibidores, el arsenal terapéutico en ambas poblaciones de pacientes (pacientes HA y HB) viene dado por los factores plasmáticos, los factores recombinantes de SHL, los factores recombinantes de EHL, los factores recombinantes de UHL, los anticuerpos monoclonales y la terapia génica. El no disponer de una comparación directa entre tratamientos dificulta el posicionamiento. Según el informe de revocación de la designación de medicamento huérfano de marstacimab ([41]), en pacientes con HA, los concentrados y factores recombinantes de FVIII por vía intravenosa (IV) y emicizumab por vía SC son los tratamientos más ampliamente utilizados, y los concentrados y factores recombinantes de FIX, en particular los de EHL, por vía IV en la HB. Además, tanto para la HA como para la HB se dispone de un tratamiento de terapia génica en cada caso, medicamentos cuyo mecanismo de acción y objetivo de tratamiento son diferentes. No todos estos medicamentos presentan autorización de indicación en pacientes ≥ 12 años de edad, algunos solo serían comparadores en pacientes ≥ 18 años de edad.

En pacientes con inhibidores, en particular aquellos con HB grave, existen opciones de tratamiento limitadas, con un agravamiento de la enfermedad y de los síntomas; pudiendo tener desde la segunda década de la vida un empeoramiento del control de las hemorragias y un aumento de las hemorragias articulares ([62]). No obstante, dado que esta población no es objeto de indicación para marstacimab, no se discutirá en esta sección las posibilidades terapéuticas de esta población.

Las personas con HA grave suelen recibir profilaxis con terapia de reemplazo de factor VIII o emicizumab para prevenir episodios hemorrágicos. La evidencia del EC muestra que marstacimab reduce el número de episodios hemorrágicos en comparación con la profilaxis con factor VIII o IX (no se ha detallado en el informe del estudio cómo estaban distribuidos los pacientes que habían recibido factores plasmáticos o recombinantes SHL o EHL), se ha demostrado la no inferioridad y la superioridad frente a los mismos (de forma global, no por tipo de hemofilia), con porcentajes de pacientes con cero sangrados del 34,9 % de los pacientes en tratamiento con marstacimab frente a un 39,8 % de los pacientes con profilaxis de rutina. Sin embargo, como no se han detallado bajo qué régimen de terapia se encontraban los pacientes en el período de observación en el EC, no se puede estimar realmente el efecto relativo y frente a qué medicamentos se observan mayores diferencias. Marstacimab requiere de una administración inicial SC de una dosis de carga de 300 mg, y después, de una administración SC de 150 mg una vez a la semana. Sin embargo, los pacientes que recibieron emicizumab no estuvieron incluidos en el EC (en la actualidad hay abierto en fase de reclutamiento un ensayo fase Ib para evaluar la seguridad del cambio desde emicizumab a marstacimab ([63]). Conviene conocer además, que tampoco en los EC de otros comparadores hubo pacientes incluidos que hubieran recibido emicizumab, ya que estos medicamentos fueron desarrollados en paralelo. Tampoco existe ningún otro estudio que compare directamente marstacimab con emicizumab o con la terapia génica valoctogén roxaparvovex.

Los estudios clínicos y revisiones sistemáticas han demostrado que tanto los factores plasmáticos como los recombinantes del FVIII/FIX son efectivos en la prevención y el tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con HA y HB, respectivamente, siendo la mayor diferencia en términos de seguridad, en relación al desarrollo de inhibidores (resultados no concluyentes ya que son diferentes en función del estudio) ([64, 65]) (los inhibidores también afectarían al mantenimiento de la eficacia a más largo plazo) y en relación a la eliminación del riesgo de transición de patógenos sanguíneos. No se han observado diferencias significativas en la eficacia hemostática entre ambos tipos de medicamentos ([65, 66, 67]).

En el caso de los factores pFVIIII, existen más medicamentos que se han probado en pacientes PTPs que en PUP. Estos factores suelen presentar unas vidas medias de entre 11 y 14 horas aproximadamente. Dentro de los rFVIII, todos los factores mencionados en la introducción de SHL están autorizados tanto en pacientes PTP como en PUP. En el caso de los EHL, rurioctocog alfa pegol y damoctocog alfa pegol no están autorizados en PUP, mientras que lonoctocog alfa sí está autorizado en pacientes PUP. Las terapias convencionales de reemplazo de SHL para HA, eficaces y seguras, tienen una vida media de aproximadamente 12 a 17 horas, lo que hace que el tratamiento profiláctico con estos factores sea un procedimiento exigente que requiere administración IV de 2 a 3 veces por semana. Por su parte, los factores recombinantes de FVIII EHL también han demostrado ser eficaces y seguros, con unas vidas medias que oscilan de 14 a 43 horas. Las TAS oscilan entre 1,2 y 1,9 con una disminución adicional progresiva durante las fases de extensión de los estudios pivotales y con porcentajes del 40-45 % de pacientes con cero sangrados ([68]). Entre los factores recombinantes de EHL (efmoroctocog alfa, loconoctocog alfa, rurioctocog alfa pegol, damoctocog alfa pegol, turoctocog alfa pegol), ninguno de estos medicamentos va en combinación con el FvW. Son formulaciones de factor VIII recombinante puro (algunos con modificaciones para prolongar su vida media, como PEGilación o fusión Fc), para prolongar su tiempo en circulación frente a los de SHL. Sin embargo, únicamente han demostrado extensiones de vida media modestas (de 14 a 19 horas), traduciéndose, en una mejoría marginal en cuanto a la ampliación del intervalo de dosificación en la mayoría de los pacientes, necesitando, de forma general, administraciones cada 2-5 días para la profilaxis. Damoctocog alfa pegol puede administrarse cada 7 días (de acuerdo a FT) cuando los pacientes presentan ciertas características clínicas como una TAS baja, sin embargo, la TAS de los EC fue elevada (3,85), y aunque se redujo durante el período de extensión (0,65) ([69]), el tamaño muestral fue limitado (n = 23), por lo que los resultados han de interpretarse con cautela. El medicamento de este grupo que mejores medias de TAS (0,71) ha proporcionado y que mejor porcentaje de pacientes con cero sangrados (64,7 %) ha dado, ha sido efanesoctocog alfa ([70, 71]). La interacción entre FVIII y FvW representa una limitación importante en la vida media de los concentrados de FVIII, ya que más del 95 % del FVIII circulante está unido al factor FvW ([72]). Efanesoctocog alfa, cuya estructura está diseñada para no unirse

al factor de FvW endógeno, supera el límite sobre la semivida impuesto por la mencionada interacción, por lo que presenta una vida media superior al resto de EHL autorizados hasta el momento, siendo esta de 39,9 horas (en niños < 6 años); de 42,4 horas (en niños de 6 a < 12 años), de 44,6 horas (en niños de 12 a < 18 años) y de 48,2 horas (en adultos) ([96]). La vida media más prolongada de efanesoctocog alfa ha demostrado la obtención de niveles altos sostenidos de actividad del factor, > 40 UI/dL (niveles en el rango normal o casi normal) durante los primeros 4 días, y niveles > 10 UI/dL durante aproximadamente 7 días, siendo dichos niveles clínicamente relevantes, al ser superiores a la recomendación actual de conseguir al menos un nivel valle de, 3-5 UI/dL o superior, para evitar sangrados subclínicos que puedan derivar en daño articular ([6, 7, 73]). Además, un elevado número de pacientes se beneficiaría de una única administración semanal. Los EA más frecuentemente notificados con este medicamento han sido cefalea, vómitos, eccema, exantema, urticaria, artralgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, pirexia, y RSI. Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad pueden evolucionar a anafilaxia grave, incluido choque. Cabe mencionar que, hasta el momento, no se han publicado estudios que realicen comparaciones indirectas entre efanesoctocog alfa y marstacimab en pacientes con HA. Los pacientes con HA tratados con efanesoctocog alfa podrían desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

El estudio *HAVEN-3* ([74]) fue un estudio clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto con 152 pacientes varones adultos y adolescentes (≥ 12 años y > 40 kg) con HA grave sin inhibidores del FVIII que previamente habían recibido tratamiento episódico ("a demanda") o profiláctico con FVIII. El objetivo principal del estudio era evaluar, en pacientes tratados anteriormente con FVIII episódico, la eficacia de la profilaxis semanal con 1,5 mg/kg de emicizumab (Grupo A) o 3 mg/kg cada dos semanas (Grupo B) en comparación con la ausencia de profilaxis (Grupo C) en todos los casos por vía SC según el número de sangrados que requirieron tratamiento con factores de coagulación. La eficacia de la profilaxis con emicizumab también se comparó con el tratamiento profiláctico previo con FVIII (Grupo D) en pacientes que habían participado en un estudio observacional antes de su reclutamiento. La TAS en los brazos de emicizumab fueron de 1,5 y 1,3 en el Grupo A y B respectivamente, frente 38,2 en el Grupo C sin profilaxis, siendo el porcentaje de reducción estadísticamente significativo entre los brazos. La mediana de TAS fue de 0 en ambos grupos frente a 40,4 en el Grupo C; siendo el porcentaje de pacientes con cero sangrados de 56 % y 60 % en los Grupos A y B respectivamente, frente a 0 % en el Grupo C. En el análisis intrapaciente del EC *HAVEN-3*, la profilaxis con emicizumab dió lugar a una reducción (68 %) estadísticamente significativa (valor de p < 0,001) de la TAS para los episodios tratados en comparación con la profilaxis anterior con FVIII recogida en el estudio observacional (Grupo D) antes del reclutamiento ([34, 75]). Existe evidencia de sobre el efecto de emicizumab en la artropatía a largo plazo, pero aún existe limitada experiencia en el tratamiento de recién nacidos y en pacientes sin tratamiento previo con emicizumab ([75]). Además, en pacientes bajo profilaxis con emicizumab se sigue requiriendo la administración de concentrados de FVIII y/o agentes bypass cuando el paciente experimenta episodios agudos de sangrado o en el ámbito perioperatorio, lo que plantea incertidumbres sobre la autonomía del paciente durante los episodios hemorrágicos agudos, al no estar estos pacientes familiarizados con la vía IV. En lo que respecta a la seguridad, las RAM más frecuentes notificadas en ≥ 10 % de los pacientes tratados con al menos una dosis de emicizumab fueron: RSI (19,4 %), artralgia (14,2 %) y cefalea (14,0 %). Las RAM más graves notificadas en los estudios clínicos fueron la microangiopatía trombótica (MAT) y los eventos trombóticos, que incluyen trombosis del seno cavernoso (TSC) y trombosis venosa superficial simultánea a necrosis cutánea. En total, tres pacientes (0,7 %) de los estudios clínicos que recibían profilaxis con emicizumab suspendieron el tratamiento debido a RAMs, que fueron MAT, necrosis cutánea simultánea con tromboflebitis superficial y cefalea. El riesgo de desarrollar inhibidores contra emicizumab es bajo, al no presentar homología en las secuencias de aminoácidos con la proteína FVIII.

De reciente aparición es la adición de la terapia génica al arsenal terapéutico, a través del medicamento valoctocogén roxaparvovec ([36]). Este medicamento se ha autorizado únicamente para el tratamiento de la HA grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del FVIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado 5 detectables. La eficacia de una única perfusión IV de 6×10^{13} genomas vectoriales (gv)/kg, se evaluó en un estudio de

fase III, abierto y de un solo grupo (estudio *270-301,* también conocido como *GENEr8-1*) ([76, 77]) en hombres adultos (18 años de edad y mayores) con HA grave. Los pacientes habían recibido terapia profiláctica de reemplazo de factor VIII durante al menos 12 meses antes de la inclusión en el estudio y exposición a concentrados de factor VIII. La variable principal de eficacia fue el cambio respecto al inicio en la actividad de factor VIII durante la semana 104 después de la perfusión determinado mediante un ensayo CSA (del inglés, *Chromogenic Substrate Assay*) que mide la actividad enzimática del factor mediante una reacción cromogénica. El perfil temporal de la actividad de factor VIII generalmente se ha caracterizado por una respuesta trifásica con un aumento acelerado en aproximadamente los primeros 6 meses (media de 52,6 por CSA), seguido de una disminución inicial y luego otra más gradual posterior (42, 4 a los 12 meses, 26,1 a los 18 meses, 22, 7 a los 24 meses y 15,2 a los 36 meses). La media de los niveles de FVIII obtenidos tras el tratamiento están en el rango del 11 % (por ensayo cromogénico) a los 2 años, un 50 % menos que al final del año 1. Por lo que se observa una disminución constante año tras año en los niveles de actividad de FVIII. Se desconocen cuáles son los factores específicos que están detrás de esa reducción de la expresión ([78]). Las variables secundarias de eficacia fueron el cambio respecto al inicio en la TAS que requiere factor VIII exógeno y uso anualizado de factor VIII exógeno en el periodo posterior a la profilaxis con factor VIII. En el EC pivotal, en la población de pacientes ITT, la TAS para sangrados tratados con reemplazo con factor VIII exógeno [mediana (intervalo): 0 (0; 27,3) de sangrados por año] y uso anualizado de factor VIII [mediana (intervalo): 0 (0; 50,7) de perfusiones por año] fueron similares a los pacientes que ya se habían inscrito previamente en el estudio observacional para el periodo posterior a profilaxis con factor VIII tras el tratamiento con valoctocogén roxaparvovec (TAS para sangrados tratados mediana (intervalo): 0 (0; 17,3) y uso anualizado de factor VIII 0 (0; 59,8)). La mediana (intervalo) de tiempo hasta la suspensión del uso profiláctico de concentrados de factor VIII fue de 4 semanas (0,1; 16,7); con 131 de los 134 pacientes que suspendieron el tratamiento en el plazo de 8 semanas. Ciento veintiocho de los 134 pacientes (96 %) permanecieron fuera de profilaxis después de valoctocogén roxaparvovec; seis pacientes volvieron al uso profiláctico continuo de factor VIII/otros agentes hemostáticos (intervalo: 58; 165 semanas). Hay disponibles 5 años de datos de seguimiento de 7 pacientes que recibieron la dosis recomendada en el EC pivotal, y los pacientes seguían presentando una respuesta clínicamente significativa al tratamiento. Los EA más frecuentemente notificados con esta terapia génica fueron aumentos de los niveles de transaminasas hepáticas (ALT (80 %), AST (67 %)), lactato deshidrogenasa, LDH (54 %), náuseas (37 %) y cefalea (35 %). No se han notificado casos de neoplasias asociadas al tratamiento hasta la fecha, pero si se ha visto integración en las 5 muestras analizadas de pacientes tratados. Después de la perfusión de valoctocogén roxaparvovec, todos los pacientes dieron un resultado negativo para los anticuerpos inhibidores del factor VIII en todos los puntos temporales evaluados. Sin embargo, todos los pacientes fueron positivos para anticuerpos anti-AAV5 en las 8 semanas posteriores a la administración. Los títulos totales medios de anticuerpos anti-AAV5 alcanzaron el nivel máximo antes de haber transcurrido 36 semanas tras la administración de valoctocogén roxaparvovec, y permanecieron estables hasta el último punto temporal analizado. Cabe mencionar que esta terapia es disruptiva y difícilmente comparable con otras disponibles, cuyo objetivo es el mantenimiento de la expresión endógena por periodos de tiempo más prolongados. La principal incertidumbre deriva de la ausencia de datos de mantenimiento del efecto y de seguridad más allá de 5 años. En comparación con las terapias sustitutivas basadas en administración de FVIII en profilaxis, valoctocogén roxaparvovec presenta ventajas en cuanto a la disminución de la carga del tratamiento y mejora de la calidad de vida, hecho demostrado en el estudio principal, aparte de ser capaz de reducir la carga de la enfermedad al disminuir la TAS y la disminución de uso de concentrados de factor VIII. Cabe mencionar además, que por el momento, con estas terapias génicas no se ha investigado la posibilidad de una segunda dosis.

En lo que se refiere a las comparaciones indirectas entre los tratamientos disponibles para la HA, las diferencias entre efanesoctocog y emicizumab se estudiaron a través de una comparación indirecta ([79]) ajustada por emparejamiento (MAIC, del inglés *Matching-Adjusted Indirect Comparison*) que utilizó los datos del EC *XTEND-1* (efanesoctocog alfa) y los del EC *HAVEN-3* (emicizumab, con datos de tres esquemas de dosificación). Se realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar ensayos clínicos fase III de emicizumab. Se compararon las TAS, incluyendo cualquier tipo de sangrado, sangrados tratados, articulares y espontáneos. Los efectos estimados de los distintos regímenes de

emicizumab se agruparon utilizando un metaanálisis de efectos aleatorios. La profilaxis semanal con efanesoctocog alfa se asoció con TAS significativamente más bajas en cualquier tipo de sangrado, con una razón de tasas de incidencia de 0,33 (IC 95 %: 0,20; 0,53), TAS de sangrados tratados con razón de tasas de incidencia de 0,49 (IC 95 %: 0,30; 0,80) y TAS de sangrados articulares tratados de 0,51 (IC 95 %: 0,28; 0,91). No obstante, estos resultados hay que interpretarlos con cautela por las diferencias en el diseño de los estudios y la falta de datos individuales de pacientes.

Se dispone también de una comparación indirecta cuyo objetivo fue comparar la eficacia de la profilaxis individualizada con rFVIII fusionado con Fc (rFVIIIFc) (EHL) versus emicizumab administrado semanal, quincenal o cada 4 semanas, en pacientes con HA grave, usando una comparación indirecta ajustada (MAIC). Se analizaron datos de los ensayos *A-LONG* (rFVIIIFc) y *HAVEN-3* (emicizumab). Se comparó la TAS y el porcentaje de pacientes sin sangrados. No hubo diferencias significativas en la TAS media entre rFVIIIFc y emicizumab, sin importar la frecuencia. La profilaxis con rFVIIIFc mostró una mayor proporción de pacientes sin sangrados comparado con emicizumab cada 4 semanas (51,2 % vs 29,3 %) pero no se observaron diferencias frente a emicizumab semanal o quinquenal.

El NICE ([62]) llevó a cabo una comparación indirecta entre marstacimab y emicizumab utilizando datos de los estudios clínicos *BASIS* (marstacimab) y *HAVEN-3* (para emicizumab). Dado que no se disponía de datos individuales de pacientes del estudio *HAVEN-3*, se realizó una comparación simulada no anclada de tratamientos. Esta comparación ajustó variables como la TAS, la presencia de articulaciones diana, la edad, el índice de masa corporal y la etnia. Los resultados sugirieron que no hay diferencias estadísticas significativas en la eficacia entre marstacimab y emicizumab en términos de la TAS total. Sin embargo, el NICE concluyó que estas comparaciones eran altamente inciertas debido a las diferencias en los diseños de los estudios y la falta de datos individuales de pacientes.

No se dispone de ninguna comparación indirecta entre marstacimab y valoctocogén roxaparvovec, pero se si dispone de una comparación indirecta ([80]) entre valoctocogén roxaparvovec y emicizumab y la profilaxis rutinaria con factor VIII. Se compararon los resultados de los EC de fase III, *GENEr8-1* (valoctocogén roxaparvovec) y *HAVEN-3* (Grupo D con emicizumab) mediante MAIC. Los hallazgos indicaron que las TAS para todos los sangrados fueron estadísticamente significativamente menores con valoctocogén roxaparvovec que con emicizumab (razón de tasas de 0,55; IC del 95 %: 0,33; 0,93). Además, se observó un porcentaje más elevado de pacientes que no presentaron sangrados articulares tratados (razón de probabilidades, OR (del inglés, *Odds Ratio*) (IC del 95 %) de 2,75 (1,20; 6,31) ni sangrados tratados, OR = 3,25 (1,53; 6;90) tras el tratamiento con valoctocogén roxaparvovec en comparación con emicizumab. Con respecto a la comparación entre valoctocogén roxaparvovec y los regímenes de profilaxis con factor VIII de SHL en del estudio observacional *270–902*, las TAS (excepto para todos los sangrados) fueron significativamente más bajas, y proporciones significativamente mayores reportaron 0 sangrados para todos los desenlaces con emicizumab.

Considerando los datos absolutos de los estudios, en el estudio *BASIS*, marstacimab redujo las TAS de 38 a 3,2 en pacientes que previamente recibían tratamiento a demanda, y de 7,85 a 5,08 en aquellos que estaban en profilaxis rutinaria. En el estudio *HAVEN-3*, emicizumab mostró TAS de aproximadamente 1,3 a 1,5 episodios de sangrado tratados por año. En el ensayo clínico *XTEND-1*, la profilaxis semanal con efanesoctocog alfa mostró una TAS media de 0,71. Por último en el estudio *GENEr8-1* con valoctocogén roxaparvovec, este demostró una reducción media de TAS de 16-20 a 1-2 en el primer año tras el tratamiento.

En lo que respecta a la HB grave, estos pacientes también reciben profilaxis con terapia de reemplazo de factor IX, no obstante, en este caso no se dispone de ningún anticuerpo específico. Se disponía de dos terapias génicas, etranacogén dezaparvovec y fidanacogén elaparvovec, aunque ya solo está disponible etranacogén dezaparvovec porque la autorización de comercialización de fidanacogén elaparvovec en Europa y Estados Unidos ha sido retirada por razones comerciales Como se ha mencionado anteriormente, marstacimab ha demostrado (en una población mixta de pacientes con HA y HB), la no inferioridad y la superioridad frente al tratamiento en profilaxis o demanda de factores (plasmáticos y/o recombinantes) tanto en la TAS de hemorragias tratadas como en el resto de las variables

secundarias. En este caso los pacientes del EC que potencialmente podrían haber recibido una terapia génica, no fueron incluidos en el EC.

Con respecto a los factores plasmáticos para la HB, tal y como se ha comentado existen varias publicaciones donde su eficacia (medida a nivel farmacocinético) a través del control de las hemorragias se estima comparable a la de los factores recombinantes ([81, 82, 83]), siendo la recuperación *in vivo* entre estos factores mayor con los pFIX. Se han observado porcentajes de cero sangrados similares a los obtenidos con los factores rFIX, del entorno del 55,2 % ([84]), y su eficacia hemostásica se ha demostrado incluso en contextos quirúrgicos ([84, 85]). Tanto los factores pFIX como los rFIX han demostrado su evidencia en PTPs mayormente.

Con respecto a los factores rFIX de SHL, con vidas medias que varían de 19 a 23,6 horas, las medianas de TAS son de 3,55 o 2 con nonacog alfa y nonacog gamma respectivamente, con unos porcentajes de pacientes con cero sangrados del 19 y 43 % respectivamente ([28, 29]). Con los rFIX de EHL, con vidas medias que varían de 82 a 115 horas, se alcanzan unas TAS de 2,95 (régimen semanal) con eftrenonacog alfa ([30]), 0,0-1,4 (dependiendo del régimen) con albutrepenonacog alfa ([31]), y 1,04 con nonacog beta pegol ([32]), respectivamente. El porcentaje reportado de pacientes con cero sangrados tras el tratamiento con estos medicamentos ha sido de 42 %, 55 % y 45 % respectivamente. A nivel absoluto los mejores resultados en términos de TAS y cero sangrados se han obtenido con los medicamentos de EHL. Actualmente, no se dispone de metaanálisis específicos que comparen directamente la incidencia de inhibidores entre concentrados de factor pFIX o rFIX en pacientes con HB.

En lo que respecta a los estudios de terapia génica, etranacogén dezaparvovec ([37]) está autorizado al tratamiento de la HB grave y moderadamente grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor IX. La seguridad y la eficacia de etranacogén dezaparvovec se evaluaron en 2 estudios prospectivos, abiertos, de dosis única y de un solo grupo: un estudio de fase IIb realizado en los EE. UU. y en un estudio multinacional de fase III realizado en los EE. UU., el Reino Unido y la UE, el estudio *HOPE-B* ([86]). En ambos estudios se incluyeron pacientes varones adultos (intervalo de peso corporal: de 58 a 169 kg) con HB moderadamente grave o grave (≤ 2 % de actividad del factor IX; N = 3 en la fase IIb y N = 54 en la fase III), que recibieron una única dosis IV de 2×10^{13} gv/kg de peso corporal de etranacogén dezaparvovec y accedieron a un período de seguimiento de 5 años. Todos los pacientes recibieron tratamiento profiláctico de sustitución con factor IX antes de la administración de etranacogén dezaparvovec. 21 de los 54 pacientes (38,9 %) presentaban anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes en el momento basal. El objetivo principal de eficacia del estudio de fase III fue evaluar la reducción de la TAS entre los meses 7 y 18 siguientes a la administración, es decir, tras el establecimiento de una expresión estable del factor IX en el mes 6 siguiente a la administración, en comparación con el período de preinclusión observacional. Para ello se tuvieron en cuenta todos los episodios hemorrágicos independientemente de la evaluación del investigador. La TAS ajustada en el grupo de análisis completo fue de 1,51 (IC 95 %: 0,81; 2,82), y el número de pacientes sin hemorragias fue del 25,9 % ≥ 6 meses y 63 % de 7-18 meses después de la administración. Los resultados de eficacia mostraron la superioridad de etranacogén dezaparvovec frente a la profilaxis rutinaria continua con factor IX, se midieron mediante el ensayo de una etapa (TTPa) y también con el ensayo cromogénico (relación de 0,547 y 0,408). El perfil temporal de la actividad de factor IX se mantuvo estable y sostenidoa con una media de 38,95 UI/dL, 41,48 UI/dL, 36,90 UI/dL y 35,66 UI/dL a los 6, 12, 18 y 24 meses. Los EA notificados con mayor frecuencia en los EC con etranacogén dezaparvovec fueron cefalea (muy frecuentes; 31,6 % de los pacientes), elevaciones de la ALT (muy frecuentes; 22,8 % de los pacientes), elevaciones de la AST (muy frecuentes; 17,5 % de los pacientes), y síndrome seudogripal (muy frecuente; 14 % de los pacientes). El análisis del lugar de integración se realizó en muestras de hígado de un paciente tratado con etranacogén dezaparvovec en EC. Las muestras se recogieron un año después de la dosis. En todas las muestras se observó la integración del vector en el ADN genómico humano, no obstante, el análisis genómico concluyó que la neoplasia no estaba relacionada con etranacogén dezaparvovec, sino con la historia de hepatitis C del paciente ([87]). Hasta la fecha se desconoce la importancia clínica de los acontecimientos de integración individuales, pero se reconoce que la integración individual en el genoma humano podría contribuir al desarrollo de una neoplasia maligna. En los EC no se identificaron

neoplasias malignas en relación con el tratamiento con etranacogén dezaparvovec. Se debe de realizar un seguimiento a largo plazo.

Fidanacogén elaparvovec ([38]) estaba hasta el 15 de mayo de 2025 autorizado para el tratamiento de la HB grave y moderadamente grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor IX y sin anticuerpos detectables contra la variante del serotipo Rh74 de un AAV. Esta autorización fue retirada por razones comerciales por el TAC ([39]). Este medicamento había sido considerado una opción de tratamiento en HB, ya que la prevalencia de anticuerpos neutralizantes frente a la variante anti AAVrh74 es relativamente baja (porcentajes que pueden alcanzar el 32 % pero que por lo general son mucho más bajos, del orden del 10-15 %) ([88, 89]), por lo tanto, para los pacientes que no presentan estos anticuerpos podría haberse considerado una opción. La eficacia de fidanacogén elaparvovec se evaluó en un estudio en fase III abierto y multicéntrico (estudio *C0371002, BENEGENE-2* ([90]), N = 45)). El estudio incluyó a pacientes varones adultos de entre 18 y 62 años con hemofilia B de moderadamente grave a grave (actividad del factor IX ≤2 %) que dieron resultados negativos para anticuerpos neutralizantes frente a AAVRh74var y que recibieron una única dosis de perfusión IV de fidanacogén elaparvovec de 5×10^{11} gv/kg de peso corporal. Los pacientes completaron al menos 6 meses de profilaxis con FIX antes de recibir una única infusión IV. La TAS total recogida en el periodo de preinclusión previo a la perfusión del vector mientras recibían el régimen profiláctico de atención habitual fue de 4,50 (IC del 95 %: 1,84; 7,16) y la TAS total desde la semana 12 hasta el mes 15 después de la perfusión de fidanacogén elaparvovec fue de 1,44 (IC del 95 %: 0,57; 2,31), siendo la diferencia entre tratamientos de -3,06 (IC del 95 %: -5,34; -0,78), con un valor de p de 0,0084. El porcentaje de pacientes sin hemorragias en ambos brazos fue de 28,3 % en pacientes con profilaxis del FIX y del 62,2 % en pacientes en tratamiento con fidanacogén elaparvovec. A partir de la semana 12, los niveles de FIX se mantuvieron estables hasta los 36 meses. La media del perfil temporal del factor mediante el ensayo de una etapa (reactivo Actin-FSL) varió de entre 13,08 al mes 6 a 14,57 al mes 36, y medido por el ensayo cromogénico de 14,81 en el mes 6 a 11,62 en el mes 36. En el mes 15, el 67 % y el 71 % de los pacientes estaban en o por encima del rango leve (actividad FIX ≥ 5 %), según el ensayo Actin-FSL de una etapa y el ensayo cromogénico, respectivamente. En el mes 24, el 71 % y el 69 % de los pacientes estaban en o por encima del rango leve (actividad FIX ≥5%) según el ensayo Actin-FSL de una etapa y el ensayo cromogénico, respectivamente. Los EA más frecuentes fueron cefalea, mareos, dolor abdominal, náuseas, transaminasas elevadas, pirexia, astenia, aumento de creatinina en sangre, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre. No se había estudiado el perfil de integración del vector viral en humanos. En un estudio de integración vectorial de 2 años de duración en macacos cangrejeros (a una dosis 10 veces la dosis recomendada en humanos), no hubo indicios de que la integración del ADN del vector en el ADN de células huésped diera lugar a una alteración de la función hepática o hiperplasia hepatocelular y carcinoma al cabo de 2 años. El perfil de integración se consideró benigno ya que las integraciones fueron generalmente aleatorias con una frecuencia baja que estaba por debajo de las estimaciones de la tasa de mutación espontánea publicadas para el hígado y debido a la ausencia de una expansión clonal significativa. Se debe realizar un seguimiento a largo plazo.

Se dispone de una comparación indirecta ([91]) donde se comparan los resultados de etranacogén dezaparvovec con respecto a los FIX EHL, se utiliza una MAIC y se han comparado TAS y consumo de FIX. Se compararon los resultados de tres ensayos clínicos, *HOPE-B*, *PROLONG-9FP*, y *B-LONG*. La razón de tasas de etranacogén dezaparvovec frente a rIX-FP (albutrepenonacog alfa) para TAS fue de 0,19 ($p < 0,0001$); frente a rFIXFc (eftrenonacog alfa) fue de 0,14 ($p < 0,0001$) y frente a N9-GP (nonacog beta pegol) fue de 0,24 ($p = 0,0231$). Etranacogén dezaparvovec demostró un porcentaje significativamente mayor de pacientes sin hemorragias frente a rIX-FP y rFIXFc, con unas OR de 17,60 ($p < 0,0001$) y 5,65 ($p = 0,0037$), respectivamente. Etranacogén dezaparvovec resultó en un consumo de FIX significativamente menor que todos los comparadores. En el informe del NICE de etranacogén dezaparvovec ([92]), se reflejan los resultados de esta comparación indirecta así como las limitaciones e incertidumbre de la misma como para extraer firmes conclusiones sobre la magnitud del beneficio.

Considerando los datos absolutos de los estudios, con albutrepenonacog alfa (estudio *PROLONG-9FP*) se han obtenido TAS de 0,0-1,4 y con nonacog beta pegol (*PARADIGM-2*) de 1,04. En el estudio *HOPE-B* con etranacogén dezaparvovec, se obtuvo una TAS ajustada de 1,51 entre los meses 7-18 meses después de la administración. En el estudio *BENEGENE-2*, la TAS total desde la semana 12 hasta el mes 15 después de la administración de fidanacogén elaparvovec fue de 1,44.

Por lo general, con respecto a las comparaciones indirectas y comparaciones sin ajustar mencionadas a lo largo de este informe, cabe mencionar que permiten llevar a cabo una descripción de la eficacia y seguridad relativa de tratamientos en ausencia de estudios directos. Sin embargo, presentan limitaciones importantes, como la heterogeneidad entre estudios, el riesgo de sesgo y la incertidumbre derivada de las diferencias en las características basales de las poblaciones o la falta de datos individuales de los pacientes, por lo que sus resultados son altamente inciertos, deben interpretarse con cautela y no sustituyen en ningún caso la evidencia de los EC directos.

Una correcta adherencia al tratamiento constituye una piedra angular en el tratamiento profiláctico de la hemofilia ([93, 94]). A pesar de los conocidos beneficios del tratamiento profiláctico, el régimen de tratamiento intensivo IV es un importante obstáculo para la adopción de tratamiento profiláctico en una proporción significativa de la población con hemofilia (en particular en pacientes pediátricos y pacientes con acceso venoso limitado), y también se asocia con un menor cumplimiento del tratamiento para quienes realizan profilaxis que depende del número de administraciones semanales ([93, 94, 95, 96]). En el caso de las terapias génicas, tanto en HA como HB, solo se requiere por el momento de una única administración IV, por lo que en este caso las desventajas de la vía IV se reducen. En el caso de la HA, la terapia mimética con emicizumab ofrece una alternativa de profilaxis semanal, quinquenal, o mensual, administrada de forma SC lo que minimiza los inconvenientes de la vía IV. En el caso de marstacimab, el método de administración (por vía SC) se considera que probablemente aumentará el cumplimiento del tratamiento, especialmente porque no es necesario el acceso venoso que, en algunos pacientes es difícil de lograr. A este respecto cabe mencionar también que, a pesar de que el aumento de dosis con marstacimab fue eficaz en aquellos que lo requirieron tras una pauta fija de administración; una estrategia de ajuste de dosis basada en biomarcadores o farmacocinética podría ser interesante o ayudar a una mayor individualización de la dosis en algunos pacientes.

La elección del tratamiento más adecuado para la HA o HB depende de distintos factores como la presencia de inhibidores, la edad, la actividad física y las preferencias del paciente. En España, los concentrados plasmáticos aún y cuando se siguen usando, han perdido protagonismo, y su principal limitación es en términos de seguridad, en particular sobre la transmisión de agentes patógenos, aunque siguen siendo utilizados por pacientes con un buen control previo con estos productos y pacientes con enfermedad de von Willebrand, o en casos específicos por contraindicación. En HA sin inhibidores, los rFVIII siguen siendo una opción eficaz, se utilizan por vía IV, y pudieran estar especialmente seleccionados por los pacientes que practican deportes y desean ajustar sus dosis según sus actividades. En este sentido, con efanesoctocog alga (EHL) se han conseguido unas semividas más prolongadas lo cual ha dado lugar a valores sostenidos de factor, con menores TAS y porcentaje de pacientes con cero sangrados. Emicizumab es una terapia que se utiliza vía SC de especial acción prolongada, que ha emergido como una opción conveniente y eficaz, especialmente en pacientes pediátricos o con dificultad para el acceso venoso (pero que presenta el inconveniente de requerir la administración de FVIII o bypass adicional para el tratamiento de episodios agudos de sangrado o en el ámbito perioperatorio). Para la HB, las terapias con FIX de EHL (como albutrepenonacog alfa o nonacog beta pegol) ofrecen mejor cobertura con menos inyecciones con respecto a los factores plasmáticos o recombinantes SHL. Por último, en pacientes adultos seleccionados que buscan una solución a más largo plazo, las terapias génicas como valoctocogén roxaparvovec en HA, o etranacogén dezaparvovec en HB pueden representar una opción transformadora, siempre que no existan contraindicaciones y se acepte un seguimiento estrecho. Parece que en HB, el factor IX es una proteína más pequeña y naturalmente producida por los hepatocitos, y esto favorece una expresión más estable y duradera del vector viral, frente a lo observado en HA. Por último, tanto en pacientes con

HA o en pacientes con HB grave sin inhibidores, marstacimab, para su uso vía SC, es una opción emergente para quienes buscan evitar la vía IV y mantener una profilaxis efectiva con administración semanal.

Conclusión

Marstacimab ha recibido una autorización de comercialización para el tratamiento de la profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años o mayores y un peso de al menos 35 kg con hemofilia A grave (deficiencia congénita de factor VIII <1%) sin inhibidores del factor VIII, o hemofilia B grave (deficiencia congénita de factor IX <1%) sin inhibidores del factor IX.

En el estudio pivotal de fase III, *BASIS*, marstacimab demostró una reducción significativa en la TAS de sangrados tratados en comparación con el tratamiento previo con factores en una población mixta de pacientes con HA y HB. La TAS de hemorragias tratadas en la cohorte sin inhibidores fue de 5,08 (IC 95 %: 3,4; 6,77) durante el periodo de tratamiento activo frente a 7,85 (IC 95 %: 5,09; 10, 61) en el periodo de observación con profilaxis de rutina. La diferencia fue de -2,77 (IC 95 %: -5,37; -0,16). Como se demostró la no inferioridad, se realizó una prueba de superioridad que fue estadísticamente significativa con un valor de p de 0,0376. La TAS para los pacientes de la subpoblación HA fue de 5,30 para la profilaxis con marstacimab, en comparación con 9,16 para la profilaxis rutinaria durante el periodo de observación. La TAS para pacientes con HB fue de 4,71 para la profilaxis con marstacimab, en comparación con 3,26 para la profilaxis rutinaria. Estos resultados estuvieron apoyados por estudios de sensibilidad, por las variables secundarias y por el análisis de los pacientes en tratamiento previo a demanda en el periodo de observación. Los datos de calidad de vida no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos brazos, indicando así la preservación de los beneficios de la profilaxis y el no detrimento de la calidad de vida en los pacientes que recibieron marstacimab.

El perfil de seguridad de marstacimab fue generalmente favorable. Los EA más frecuentes incluyeron reacciones en el lugar de inyección, y aumentos del fragmento de la protombina 1.2. No se observaron eventos tromboembólicos clínicamente relevantes en los estudios clínicos. Se debe monitorizar a los pacientes en riesgo para detectar signos tempranos de trombosis y se deben instaurar medidas de profilaxis contra el tromboembolismo de acuerdo con las recomendaciones actuales y el estándar de atención.

Aunque marstacimab ha mostrado eficacia en la reducción de episodios hemorrágicos, existen algunas incertidumbres y limitaciones entre las que se encuentra el hecho de que no se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia de marstacimab en mujeres, ni en pacientes pediátricos menores de 12 años, se desconoce la eficacia del tratamiento en pacientes que han recibido previamente emicizumab o terapias génicas, y la cohorte de pacientes con HB era pequeña, por lo que los resultados en esta cohorte de pacientes hay que interpretarlos con cautela.

En la actualidad no se dispone de ninguna comparación directa en la forma de ECA frente a ninguno de los comparadores. La evidencia del EC pivotal *BASIS* intrapaciente permite estimar el efecto relativo de marstacimab frente al tratamiento en profilaxis de rutina en el período de observación. No obstante, no se han detallado bajo qué régimen de terapia (factores plasmáticos o factores recombinantes de SHL o EHL) se encontraban los pacientes en el período de observación en el EC como para estimar el efecto relativo y frente a qué medicamentos se observan mayores diferencias. No se dispone tampoco de datos de comparaciones indirectas entre marstacimab y el resto de los comparadores, entre los que se encuentran emicizumab en HA, y las distintas terapias génicas disponibles en HA (valoctocogén roxaparvovec) y HB (etranacogén dezaparvovec).

Considerando la heterogeneidad de pacientes susceptibles de recibir marstacimab, y que la elección del tratamiento más adecuado a menudo depende de distintos factores como el tratamiento previo, la presencia de inhibidores, la edad, la actividad física y las preferencias del paciente, marstacimab constituye una opción terapéutica innovadora para la profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con HA o HB grave sin inhibidores. Puede además suponer

un medicamento con una ventaja particular debido a su posología y vía de administración, ya que se trata de un medicamento de dosis fija, independientemente de peso, con una única administración semanal vía SC. En HB no existía hasta el momento ningún medicamento previo que utilizase esta vía de administración, y en HA se dispone de emicizumab, que incluye un abanico más amplio de posibilidades de administración (semanal, quincenal y mensual). Con las terapias génicas el mantenimiento de la expresión del transgén del factor deficitario se mantiene durante periodos más largos, siendo la principal limitación de estas el desconocimiento de los efectos a largo plazo. Por lo tanto, la elección entre el tipo de tratamiento (marstacimab, factores plasmáticos o recombinantes, emicizumab en HA y los distintos medicamentos de terapia génica) deberá de realizarse en función de las características de cada tipo de paciente a criterio clínico.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO) y la Real Fundación Victoria Eugenia HEMOFILIA (RFVE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales de las distintas opciones de tratamiento de la HA.

Nombre	Concentrados FVIII plasmáticos (sin FvW): Octanate LV ®, Beriate ® y Haemoctin ®. Concentrados de FVIII plasmáticos (con FvW): Haemate P ®, Fanhdi®, Wilate ®, Voncento ®, Optivate ®, e Immunate ®.	Concentrados FVIII recombinantes de SHL: octocog alfa (Advate ®, Kovaltry ®, Recombinate ®), turoctocog alfa (NovoEight ®), simoctocog alfa (Nuwiq ®, Vihuma ®), moroctocog alfa (ReFacto AF ®).	Concentrados FVIII recombinantes de EHL: efmoroctocog alfa (Elocta ®), lonoctocog alfa (AFSTYLA ®), y efanesoctocog alfa (Altuvoct ®), y factores pegilados como rurioctocog alfa pegol (Adynovi ®), damactocog alfa pegol (Jivi ®) y turoctocog alfa pegol (Esperoct ®).	Emicizumab (Hemlibra ®)	Marstacimab (Hympavzi ®)	Valoctocogén roxaparvovec (Roctavian ®)
Presentación	Polvo y disolvente para solución inyectable.	Polvo y disolvente para solución inyectable.	Polvo y disolvente para solución inyectable.	Solución inyectable.	Solución inyectable en jeringa o pluma precargada.	Solución para perfusión.

Posología	Profilaxis de rutina: 2-3 días *. Estos medicamentos tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica y su intervalo posológico. Puede ser necesario ajuste de dosis.	Profilaxis de rutina: 2-7 días* Estos medicamentos tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica y su intervalo posológico. Puede ser necesario ajuste de dosis.	Profilaxis de rutina: 25-50 UI/kg cada 3-5 días o una vez a la semana *. Puede ser necesario ajuste de dosis.	Profilaxis de rutina: *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.	Profilaxis de rutina: *Dosis de carga*. 300 mg vía SC la primera semana. *Dosis de mantenimiento:* 150 mg vía SC una vez a la semana.	6 $\times 10^{13}$ gv/kg de peso corporal, administrados en una única perfusión IV.
Indicación autorizada en FT o no	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con HA. No todos tienen indicación pediátrica.	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con HA. No todos tienen indicación pediátrica.	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con HA. Por lo general en adultos y niños, algunos solo indicación > 12 años.	Profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con HA: - con inhibidores del factor VIII. - sin inhibidores del factor VIII que tengan: enfermedad grave (FVIII < 1 %) o enfermedad moderada (FVIII > 1 % y < 5 %) con fenotipo de sangrado grave. Necesidad de administración de FVIII o baipás adicional para el tratamiento de hemorragias Adultos y niños.	Profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años de edad o mayores y un peso de al menos 35 kg con HA grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII <1 %) sin inhibidores del factor VIII, o hemofilia B grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX <1 %) sin inhibidores del factor IX.	Tratamiento de la HA grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor VIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado de serotipo 5 (AAV5) detectables. Puede ser necesario la administración de FVIII en caso de procedimientos invasivos, cirugía, traumatismo o sangrados. No está autorizado en población pediátrica.
Eventos adversos	Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad (que pueden progresar a anafilaxia grave, incluyendo shock) y desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el FVIII. [Para ver otros EAs, ver FT individuales]	Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad (que pueden progresar a anafilaxia grave, incluyendo shock) y desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el FVIII. En muy raras ocasiones, se ha observado la aparición de anticuerpos frente a	Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad (que pueden progresar a anafilaxia grave, incluyendo shock) y desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el FVIII. [Para ver otros EA, ver FT individuales]	**EA graves**: Reacciones en el lugar de inyección; inmunogenicidad; MAT, TE (estos dos últimos asociados al uso concomitante con CCPas). **Muy frecuentes**: cefalea, artralgia, reacción en el lugar de inyección.	**Muy frecuentes**: reacciones en el lugar de inyección. **Frecuentes:** cefalea, hipertensión, erupción cutánea, prurito.	**Muy frecuentes**: niveles de actividad de factor VIII por encima de LSN, aumentos de los niveles de ALT, AST, LDH. Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, CPK elevada, cefalea, y fatiga. **Frecuentes**: síntomas de tipo gripal; reacción de

		proteínas del hámster con reacciones de hipersensibilidad relacionadas. [Para ver otros EA, ver FT individuales]		**Frecuentes**: diarrea, urticaria, erupción, mialgia, pirexia		hipersensibilidad; mareo; tensión arterial alta; dispepsia; erupción, prurito; mialgia.
Utilización de recursos	Administración IV. Algunos pueden conservarse a temperatura ambiente (< 25 ºC o < 30 ºC). [Ver FT individuales] Necesitan reconstitución.	Administración IV. Algunos pueden conservarse a temperatura ambiente (< 25 ºC o < 30 ºC o < 40 ºC). [Ver FT individuales] Necesitan reconstitución.	Administración IV. Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). Durante el periodo de validez, se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25 ºC o 30 °C) durante un periodo único que no supere los 3 meses o 6 meses o 1 año. En algunos casos durante el periodo de validez, se puede conservar a hasta 40°C durante un periodo único que no supere los 3 meses. [Ver FT individuales]. Necesita reconstitución.	Administración SC. Conservar en nevera (entre 2 ºC-8 ºC). No necesita reconstitución.	Administración SC. Conservar en nevera (entre 2 ºC-8 ºC). Puede conservarse a tempaeratuar ambiente (hasta 30 ºC) en la caja original durante un único período de 7 días como máximo. No necesita reconstitución.	Administración IV. Una única perfusión IV. Conservar y transportar congelado a ≤ -60 ºC. Conservar en la caja original para protegerlo de la luz. Conservar en posición vertical. Una vez descongelado: la estabilidad en uso química y física después de la descongelación se ha establecido en 10 horas a 25 °C, incluido el tiempo que la solución permanece en el vial intacto, el tiempo de preparación de la solución en jeringas y el tiempo de perfusión (ver sección 6.6). En caso necesario, los viales intactos (es decir, los viales cuyo tapón todavía no se ha perforado) descongelados se pueden conservar refrigerados (2 ºC a 8 °C) durante un periodo máximo de 3 días, en posición vertical y protegidos de la luz (p. ej., en la caja original). Desde una perspectiva microbiológica, el medicamento debe usarse inmediatamente. De administrarse en un entorno en el que, en caso de producirse alguna reacción relacionada con la perfusión, tanto el personal como el equipo necesario para

						tratar dicha reacción estén inmediatamente disponibles. Contiene organismos genéticamente modificados (OGM). Durante preparación, administración y eliminación, necesidad utilizar equipo de protección personal al manipular la solución de valoctocogén roxaparvovec y los materiales que hayan entrado en contacto con la solución.
Conveniencia	Aumento riesgo cardiovascular (CV) en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso. No se han notificado interacciones. No se dispone de experiencia sobre la utilización del FVIII durante el embarazo y lactancia, por eso, el factor VIII debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado. Fácil monitorización: método método cromogénico (CSA)/ coagulativo de una etapa (OCS). Es recomendable seguir las recomendaciones de FT sobre los agentes transmisibles.	Aumento riesgo CV en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso. No se han notificado interacciones. No se dispone de experiencia sobre la utilización del FVIII durante el embarazo y lactancia, por eso, el factor VIII debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado. Fácil monitorización (métodos de diferentes dependiendo del medicamento).	Aumento riesgo CV en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso. No se han notificado interacciones No se dispone de experiencia sobre la utilización del FVIII durante el embarazo y lactancia, por eso, el factor VIII debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado. Fácil monitorización: método CSA/ método OCS (ver FT de cada medicamento).	Riesgo de MAT y TE asociados al uso concomitante con CCPa. Interacción farmacológica con CCPa Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Emicizumab y durante 6 meses tras finalizar el mismo. Emicizumab solo se debe usar durante el embarazo si el posible beneficio para la madre supera el posible riesgo para el feto, teniendo en cuenta que, durante el embarazo y después del parto, el riesgo de trombosis aumenta y que varias complicaciones del embarazo se han relacionado con un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada. debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o	En enfermedades agudas graves que conllevan un aumento de la expresión del factor tisular, como infecciones, sepsis y lesiones por aplastamiento, el aumento de la respuesta inflamatoria mediado por la inhibición concomitante del inhibidor de la vía del TFPI podría suponer un riesgo de EA, especialmente trombosis. Las mujeres en edad fértil que reciban marstacimab deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos 6durante y hasta al menos 1 mes después de la interrupción del tratamiento. Marstacimab únicamente debe utilizarse durante el embarazo si el posible beneficio para la madre supera al riesgo para el feto, teniendo en cuenta que,	Riesgo de neoplasia como resultado de la integración del vector. Antes de la administración, es preciso haber demostrado la ausencia de anticuerpos anti AAV5 mediante un ensayo validado apropiado. Los niveles de actividad de factor VIII y ALT deben supervisarse y se debe iniciar el tratamiento con corticoesteroides en respuesta a las elevaciones de ALT según sea necesario, para controlar las reacciones hepáticas y prevenir o mitigar la posible reducción de la expresión del transgén. Riesgo de acontecimientos trombóticos. Se debe evaluar riesgo de trombosis y factores de riesgo CV. Antes de la administración de valoctocogén roxaparvovec, es preciso revisar los medicamentos actuales del paciente a fin de determinar si deben modificarse y así evitar interacciones anticipadas que se

				interrumpir/no iniciar el tratamiento con emicizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Difícil monitorización: interferencia de emicizumab con ciertas pruebas de coagulación de laboratorio afectando su fiabilidad. Los análisis de un solo factor que utilizan métodos cromogénicos o inmunológicos que no se ven afectados por emicizumab se pueden usar para evaluar los parámetros de coagulación durante el tratamiento, con particular consideración para las pruebas de actividad cromogénica del factor VIII.	durante el embarazo y después del parto, el riesgo de trombosis es mayor y varias complicaciones del embarazo están relacionadas con un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada. No se puede descartar un riesgo para el lactante durante los primeros días de la lactancia materna. Después, marstacimab podría utilizarse durante la lactancia si es necesario clínicamente. Fácil monitorización: tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de protrombina (TP).	describen en FT con insotretinoína, sustancias o medicamentos hepatotóxicos, agentes que pueden reducir o aumentar las concentraciones de plasma de corticoesteroides, y vacunaciones. Contraindicación en infecciones activas, agudas o crónicas no controladas; o pacientes con fibrosis hepática significativa conocida o cirrosis. No se recomienda utilizar valoctocogen roxaparvovec en mujeres en edad fértil. Durante los 6 meses posteriores a la administración del medicamento, los pacientes tratados con potencial reproductivo y sus compañeras en edad fértil deben evitar o posponer cualquier embarazo usando un método anticonceptivo de barrera doble, y • los hombres no pueden donar semen. No debe utilizarse durante el embarazo ni la lactancia. Supervisión clínica sistemática de los niveles de actividad de factor VIII: método CSA/ método OCS. El factor de conversión entre los ensayos, según los resultados de los estudios clínicos, puede establecerse aproximadamente en: OSA = 1,5 × CSA.

Abreviaturas: CCPa = concentrado de complejo protrombínico activado; FvW = factor von Willebrand; MAT = microangiopatía trombótica; TE = tromboembolismo.

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

Tabla 2. Características diferenciales de las distintas opciones de tratamiento de la HB.

Nombre	Concentrados FIX plasmáticos AlphaNine ®, Haemonine ®, Mononine ®, Octanine ®, Replenine-VF ® y Betafact ®.	Concentrados FIX recombinantes de SHL: nonacog alfa (BeneFIX ®) y nonacog gamma (RIXUBIS ®).	Concentrados FIX recombinantes de EHL: eftrenonacog alfa (ALPROLIX ®), albutrepenonacog alfa (IDELVION ®) y nonacog beta pegol (Refixia ®).	Marstacimab (Hympavzi ®)	Etranacogén dezaparvovec (Hemgenix ®)
Presentación	Polvo y disolvente para solución inyectable.	Polvo y disolvente para solución inyectable.	Polvo y disolvente para solución inyectable.	Solución inyectable en jeringa o pluma precargada.	Solución para perfusión.
Posología	Profilaxis de rutina: En general, 20-50 UI/kg cada 2-4 días *. Estos medicamentos tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica y su intervalo posológico. Puede ser necesario ajuste de dosis.	Profilaxis de rutina: 40-100 UI/kg una o dos veces por semana *. Estos medicamentos tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica y su intervalo posológico. Puede ser necesario ajuste de dosis.	Profilaxis de rutina: En general, 40-50 UI/kg (hasta 75 UI/kg) una vez a la semana o cada 10 (-14) días (e incluso cada 21 días) * Puede ser necesario ajuste de dosis.	Profilaxis de rutina: *Dosis de carga*. 300 mg vía SC la primera semana. *Dosis de mantenimiento:* 150 mg vía SC una vez a la semana.	2 x 10^{13} gv/kg de peso corporal correspondiente a 2 ml/kg de peso corporal administrados en una única perfusión IV.

Indicación autorizada en FT o no	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con HB. Casi todos tienen indicación pediátrica.	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con HB. En adultos y niños.	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con HB. En adultos y niños.	Profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años de edad o mayores y un peso de al menos 35 kg con HA grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII <1 %) sin inhibidores del factor VIII, o hemofilia B grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX <1 %) sin inhibidores del factor IX.	Tratamiento de la hemofilia B grave y moderadamente grave (deficiencia congénita del factor IX) en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor IX No está autorizado en población pediátrica.
Eventos adversos	Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad (que pueden progresar a anafilaxia grave, incluyendo shock) y desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el FIX. Se han comunicado casos de aparición de síndrome nefrótico tras intentar inducir inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y con historial de reacciones alérgicas. En raras ocasiones se ha comunicado fiebre. Hay un riesgo potencial de episodios tromboembólicos, mayor con productos de baja pureza después de la administración de preparaciones del factor IX. La utilización de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolismo pulmonar.	Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad (que pueden progresar a anafilaxia grave, incluyendo shock) y desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el FIX. Se han comunicado casos de aparición de síndrome nefrótico tras intentar inducir inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y con historial de reacciones alérgicas. Existe el posible riesgo de sufrir episodios tromboembólicos después de la administración de productos del factor IX, siendo el riesgo mayor para las preparaciones de baja pureza. En muy raras ocasiones, se ha observado la aparición de anticuerpos frente a proteínas del hámster con reacciones de hipersensibilidad relacionadas. [Para ver otros EA, ver FT individuales]	Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad (que pueden progresar a anafilaxia grave, incluyendo shock) y desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el FIX. Se han comunicado casos de aparición de síndrome nefrótico tras intentar inducir inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y con historial de reacciones alérgicas. Existe el posible riesgo de sufrir episodios tromboembólicos después de la administración de productos del factor IX, siendo el riesgo mayor para las preparaciones de baja pureza. En muy raras ocasiones, se ha observado la aparición de anticuerpos frente a proteínas del hámster con reacciones de hipersensibilidad relacionadas. [Para ver otros EA, ver FT individuales]	**Muy frecuentes**: reacciones en el lugar de inyección. **Frecuentes:** cefalea, hipertensión, erupción cutánea, prurito.	**Muy frecuentes**: cefalea, síndrome seudogripal, aumento de la ALT, AST, y Proteína C Reactiva (PCR), reacciones relacionadas con la perfusión (hipersensibilidad, reacción en el lugar de la perfusión, mareos, prurito ocular, rubor, dolor en la parte superior del abdomen, urticaria, malestar torácico, y pirexia). **Frecuentes**: mareos, náuseas, fatiga, malestar, aumento de la CPK en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre.

	[Para ver otros EAs, ver FT individuales].				
Utilización de recursos	Administración IV. Algunos pueden conservarse a temperatura ambiente (< 25 ºC o < 30 ºC). [Ver FT individuales] Necesitan reconstitución.	Administración IV. Algunos pueden conservarse a temperatura ambiente (< 25 ºC o < 30 ºC o < 40 ºC). [Ver FT individuales] Necesitan reconstitución.	Administración IV. Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). Durante el periodo de validez, se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único que no supere los 6 meses. Necesita reconstitución.	Administración SC. Conservar en nevera (entre 2 ºC-8 ºC). Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 30 ºC) en la caja original durante un único período de 7 días como máximo. No necesita reconstitución.	Administración IV. Una única perfusión IV. Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). Conservar en embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar. Una vez diluido con la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio, etranacogén dezaparvovec se puede conservar a una temperatura de entre 15 °C y 25 °C en la bolsa de perfusión protegido de la luz. Sin embargo, la administración de la dosis de etranacogén dezaparvovec al paciente debe completarse en las 24 horas siguientes a la preparación de la dosis. Debe administrarse en un entorno en el que, en caso de producirse alguna reacción relacionada con la perfusión, tanto el personal como el equipo necesario para tratar dicha reacción estén inmediatamente disponibles. Este medicamento contiene OMG. Durante la preparación y administración de etranacogén dezaparvovec se debe utilizar

					equipo de protección individual, como guantes, gafas de seguridad, ropa de protección y máscaras.
Conveniencia	Aumento riesgo cardiovascular (CV) en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso. No se han notificado interacciones. No se dispone de experiencia sobre la utilización del FIX durante el embarazo y lactancia, por eso, el FIX debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado. Fácil monitorización: método CSA/ método OCS. Es recomendable seguir las recomendaciones de FT sobre los agentes transmisibles.	Aumento riesgo CV en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso. No se han notificado interacciones. No se dispone de experiencia sobre la utilización del FIX durante el embarazo y lactancia, por eso, el FIX debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado. Fácil monitorización (métodos de diferentes dependiendo del medicamento).	Aumento riesgo CV en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso. No se han notificado interacciones No se dispone de experiencia sobre la utilización del FIX durante el embarazo y lactancia, por eso, el FIX debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado. Fácil monitorización: método CSA/ método OCS. (ver FT de cada medicamento).	En enfermedades agudas graves que conllevan un aumento de la expresión del factor tisular, como infecciones, sepsis y lesiones por aplastamiento, el aumento de la respuesta inflamatoria mediado por la inhibición concomitante del inhibidor de la vía del TFPI podría suponer un riesgo de EA, especialmente trombosis. Las mujeres en edad fértil que reciban marstacimab deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta al menos 1 mes después de la interrupción del tratamiento. Marstacimab únicamente debe utilizarse durante el embarazo si el posible beneficio para la madre supera al riesgo para el feto, teniendo en cuenta que, durante el embarazo y después del parto, el riesgo de trombosis es mayor y varias complicaciones del embarazo están relacionadas con un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada. No	Riesgo de neoplasia como resultado de la integración del vector. Antes de la administración, es preciso haber demostrado la ausencia de anticuerpos anti AAV5 mediante un ensayo validado apropiado. Antes del tratamiento con etranacogén dezaparvovec deben evaluarse las transaminasas hepáticas del paciente y realizarse una ecografía y una elastografía hepáticas. Riesgo de acontecimientos trombóticos. Se debe evaluar riesgo de trombosis y factores de riesgo CV. Antes de la administración de etranacogén dezaparvovec, es preciso revisar los medicamentos actuales del paciente a fin de determinar si deben modificarse y así evitar interacciones anticipadas que se describen en FT con sustancias o medicamentos hepatotóxicos, agentes que pueden reducir o aumentar las concentraciones plasmáticas de corticoesteroides, y vacunaciones. Contraindicación en infecciones activas, agudas o crónicas no controladas; o

				se puede descartar un riesgo para el lactante durante los primeros días de la lactancia materna. Después, marstacimab podría utilizarse durante la lactancia si es necesario clínicamente. Fácil monitorización: tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de protrombina (TP).	pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis. No se recomienda utilizar etranacogén dezaparvovec en mumeres en edad fertil. Durante los 12 meses siguientes a la administración de etranacogén dezaparvovec los pacientes tratados con potencial reproductivo y sus parejas femeninas en edad fértil deben evitar o posponer el embarazo utilizando métodos anticonceptivos de barrera. Los varones tratados con Hemgenix no deben donar semen para minimizar el riesgo potencial de transmisión de la línea germinal paterna. Etranacogén dezaparvovec no se debe utilizar durante el embarazo ni la lactancia. Supervisión clínica sistemática de los niveles de actividad de factor IX: método CSA/ método OCS. Los resultados de las pruebas de actividad del factor IX son más bajos si se miden con el ensayo CSA en comparación con el ensayo de coagulación OSA.

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

Tabla 3. Comparación de la tasa anualizada de sangrados (TAS) con la profilaxis con marstacimab frente a la profilaxis de rutina previa basada en factores de reemplazo en pacientes ≥12 años de edad sin inhibidores del factor VIII o del factor IX. EC pivotal B7841005, BASIS.

Variables según jerarquía de las pruebas	Profilaxis de rutina con factores de reemplazo durante la fase de observación de 6 meses (N = 83)	Profilaxis con marstacimab durante la fase de tratamiento activo de 12 meses (N = 83)
Hemorragias tratadas (variable principal)		
TAS, basada en modelo (IC del 95 %)	7,85 (5,09; 10,61)	5,08 (3,40; 6,77)
Diferencia estimada (IC del 95 %)	-2,77 (-5,37; -0,16); superioridad, valor de *p* = 0,0376 *	
Pacientes con 0 hemorragias, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Hemorragias articulares tratadas		
TAS, basada en modelo (IC del 95 %)	5,66 (3,33; 7,98)	4,13 (2,59; 5,67)
Diferencia estimada (IC del 95 %)	-1,53 (-3,70; 0,64); no inferioridad *	
Hemorragias espontáneas tratadas		
TAS, basada en modelo (IC del 95 %)	5,86 (3,54; 8,19)	3,78 (2,25; 5,31)
Diferencia estimada (IC del 95 %)	-2,09 (-4,23; 0,06); no inferioridad *	
Hemorragias de las articulaciones diana tratadas		
TAS, basada en modelo (IC del 95 %)	3,36 (1,59; 5,14)	2,51 (1,25; 3,76)
Diferencia estimada (IC del 95 %)	-0,86 (-2,41; 0,70); no inferioridad *	
Hemorragias totales, tratadas y sin tratar		
TAS, basada en modelo (IC del 95 %)	8,84 (5,97; 11,72)	5,97 (4,13; 7,81)
Diferencia estimada (IC del 95 %)	-2,87 (-5,61; -0,12); no inferioridad *	

Abreviaturas: TAS = Tasa Anualizada de Sangrados; IC = Intervalo de Confianza;

Notas:

*Criterio cumplido (no inferioridad, valor de *p* si se cumple la superioridad)

- El criterio de no inferioridad especificado en el protocolo (límite superior del IC del 95 % para la diferencia) fue 2,5 para hemorragias tratadas, hemorragias espontáneas y hemorragias articulares; 1,2 para hemorragias de articulaciones diana y 2,9 para hemorragias totales. Si se cumplía el criterio de no inferioridad, a continuación, se analizaba el criterio de superioridad, que se establecía si el IC excluía el cero.
- El valor de *p* es para los análisis de superioridad.
- La media, la diferencia y los IC estimados para la TAS proceden de un modelo de regresión binomial negativa.
- Las definiciones de hemorragia se han adaptado a partir de los criterios de la ISTH.
- Hemorragias tratadas = hemorragias tratadas con FVIII o FIX.
- Hemorragias totales = hemorragias tratadas y no tratadas con FVIII o FIX.

Tabla 4. Tasa anualizada de sangrados (TAS) con la profilaxis con marstacimab a lo largo del tiempo en pacientes ≥12 años de edad sin inhibidores del factor VIII o del factor IX. Los pacientes recibieron marstacimab durante un máximo de 16 meses (media de 7 meses) durante el EC de extensión *B7841007*.

Variable	Intervalo de tiempo		
	Primeros 6 meses de la fase de tratamiento activo del EC *B7841005* (N = 116)	Segundos 6 meses de la fase de tratamiento activo del EC *B7841005* (N = 87)	Fase de extensión del EC *B7841007* (N = 87)
Hemorragias tratadas			
Media de la TAS (IC del 95 %)	4,95 (3,67; 6,68)	3,25 (2,38; 4,42)	2,79 (1,90; 4,09)
Mediana de la TAS (rango intercuartílico)	2,00 (0,00; 5,99)	1,91 (0,00; 4,09)	0,00 (0,00; 4,10)

Abreviaturas: TAS = Tasa Anualizada de Sangrados; IC = Intervalo de Confianza;

Notas:

- La media y los IC estimados de la TAS proceden de un modelo de regresión binomial negativa.
- La mediana y el rango intercuartílico, del percentil 25 al percentil 75 de la TAS provienen del resumen descriptivo.

Referencias

1. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jun 24;7(1):45.
2. WFH Report on the Annual Global Survey 2023. Montreal, Quebec: World Federation of Heamophilia; 2023. Disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2525.pdf.
3. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, Konkle BA, et Mazepa MA. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. Blood Adv. 2018 Aug 28;2(16):2136-2144.
4. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haaemophilia A y B. Br J Haematol. 2008; 140: 378-84.
5. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. Haemophilia. 2013; 19:691-7.
6. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26:1-158.
7. Real Fundación Victoria Eugenia. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. ISBN: 978-84-18987-48-9. 2022.
8. Malec L,Matino D. Targeting higher factor VIII levels for prophylaxis in haemophilia A: a narrative review. Haemophilia. 2023;29:1419–1429.
9. Holme PA, Blatný J, Chowdary P, Lassila R, O'Connell N, Hermans C, et al. Moving towards Normalization of haemostasis and health equity: Evolving treatment goals for haemophilia A. Haemophilia. 2024 Sep;30(5):1109-1114.
10. Aznar JA, Altisent C, Álvarez-Román MT, Bonanad S, Mingot-Castellano ME, López MF. Moderate and severe haemophilia in Spain: An epidemiological update. Haemophilia. 2018; 24:136-139.
11. Meeks SL, et Batsuli G. Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):657-662.
12. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII - A critical review of the evidence. Haemophilia. 2018; 24:348-58.
13. Ficha Técnica de ADVATE ® (octocog alfa). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/advate-epar-product-information_es.pdf.
14. Ficha Técnica de Kovaltry ® (octocog alfa). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/kovaltry-epar-product-information_es.pdf.
15. Ficha Técnica de NovoEight ® (turoctocog alfa). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/novoeight-epar-product-information_es.pdf.
16. Ficha Técnica de Nuwiq ® (simoctocog alfa). Disponible en https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/nuwiq-epar-product-information_es.pdf.
17. Ficha Técnica de Vihuma ® (simoctocog alfa). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/vihuma-epar-product-information_es.pdf.
18. Ficha Técnica de ReFacto ® (moroctocog alfa). Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230613159200/anx_159200_es.pdf
19. Ficha Técnica de Elocta ® (efmoroctocog alfa). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/elocta-epar-product-information_es.pdf.
20. Ficha Técnica de AFSTYLA ® (lonoctocog alfa). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/afstyla-epar-product-information_es.pdf.
21. Ficha Técnica de ALTUVOCT ® (efanesoctocog alfa). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/altuvoct-epar-product-information_es.pdf.

22. Hermans C, Pierce GF. Ultra-Long factor VIII: a major step forward toward a hemophilia-free mind. J Thromb Haemost. 2024 Jul;22(7):1844-1846.

23. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, Susen S, Konkle BA, Oldenburg J, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. N Engl J Med. 2023 Jan 26;388(4):310-318.

24. Dargaud Y, Volot F, Desage S, Pouplard C, Chamouard V, et Lienhart A. Haemophilia Prophylaxis in the Age of innovation: Exploring Opportunities for Personalized Treatment. Haemophilia. 2025 Apr 17.

25. Ficha Técnica de ADYNOVI ® (rurioctocog alfa). Disponible en: /https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_es.pdf.

26. Ficha Técnica de Jivi ® (damoctocog alfa pegol). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/jivi-epar-product-information_es.pdf.

27. Ficha Técnica de Esperoct ® (turoctocog alfa pegol). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/esperoct-epar-product-information_es.pdf.

28. Ficha Técnica de BeneFIX ® (nonacog alfa). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/benefix-epar-product-information_es.pdf.

29. Ficha Técnica de RIXUBIS ® (nonacog gamma). Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/rixubis-epar-product-information_es.pdf.

30. Ficha Técnica de ALPROLIX ® (eftrenonacog alfa). Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157318/anx_157318_es.pdf.

31. Ficha Técnica de IDELVION ® (albutrepenonacog alfa). Disponible en https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231106161072/anx_161072_es.pdf.

32. Ficha Técnica Refixia ® (nonacog beta pegol). Disponible en https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/refixia-epar-product-information_es.pdf.

33. EMA arbitraje factor VIII. Disponible en: Factor VIII - referral | European Medicines Agency (EMA)

34. Ficha Técnica Hemlibra ® (emicizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibraepar-product-information_en.pdf

35. Ficha Técnica Hympavzi ® (marstacimab). Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241118164412/anx_164412_es.pdf

36. Ficha Técnica Roctavian ® (valoctocogén roxaparvovec). Disponible en https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/roctavian-epar-product-information_es.pdf

37. Ficha Técnica Hemgenix ® (etranacogén dezaparvovec). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_es.pdf

38. Ficha Técnica Beqvez ® (fidanacogén elaparvovec). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/beqvez-epar-product-information_es.pdf

39. Información disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beqvez.

40. European Public Assessment Report (EPAR) Hympavzi ®. International non-proprietary name: Marstacimab. Procedure No. EMEA/H/C/006240/0000.

41. Orphan designation withdrawal assessment report Hympavzi ® (marstacimab). Treatment of haemophilia A. Sponsor: Pfizer Europe MA EEIG. 11 October 2024.

42. Información disponible en: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003660-31/ES.

43. Información disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145127.

44. Información disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03938792?intr=marstacimab&rank=6#study-overview.

45. Información disponible en: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001885-27/ES.

46. Información disponible en: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001255-31/ES.

47. Jardim LL, Chaves DG, Rezende SM. Development of inhibitors in hemophilia A: An illustrated review. Res Pract Thromb Haemost. 2020 May 26;4(5):752-760.

48. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, Tagliaferri A. Inhibitors in Hemophilia B. Semin Thromb Hemost. 2018 Sep;44(6):578-589.

49. Carcao M et Goudemand J. Inhibitors in hemophilia: a primer. Fifth Edition. Treatment of Hemophilia. November 2018 · No. 7. World Federation of Hemophilia.

50. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. Lancet. 2012 Apr 14;379(9824):1447-56.

51. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med. 2018 Aug 30;379(9):811-822.

52. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):809-818. doi: 10.1056/NEJMoa1703068. Epub 2017 Jul 10.

53. Advice on medications marstacimab HYMPAVZI 150 mg, solution for injection in pre-filled pen. Registration. Adopted by the Transparency Commission on May 14, 2025. HAS, Haute Autorité de Santé.

54. Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev.2).

55. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX producto (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009).

56. Garcia VC, Mansfield C, Pierce A, Leach C, Smith JC, Afonso M. Patient and caregiver preferences for haemophilia treatments: A discrete-choice experiment. Haemophilia. 2024 Mar;30(2):375-387.

57. Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. Blood Transfus. 2019 Sep;17(5):378-384.

58. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2054-64.

59. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia. 2003 Jul;9(4):418-35.

60. Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, et al. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). Haemophilia. 2022 Sep;28(5):745-759.

61. Carcao M, Schiavulli M, Kulkarni R, Rendo P, Foster M, Santagostino E, et al. A post hoc analysis of previously untreated patients with severe hemophilia A who developed inhibitors in the PUPs A-LONG trial. Blood Adv. 2024 Mar 26;8(6):1494-1503.

62. Marstacimab for treating severe haemophilia A or B in people 12 years or older without anti-factor antibodies. NICE report. December 2024.

63. Información disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06703606?intr=marstacimab&rank=1

64. Prezotti A, Villaça P, Rocha D, Orletti M, Lourenço C, Hayakawa G, et al. Incidence of Inhibitors in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia a Treated with Plasma-Derived Vs. Recombinant Factor VIII Concentrates: A Systematic Review and Meta-Analyses. Blood 2022; 140 (Supplement 1): 57–58.

65. Franchini M. Plasma-derived versus recombinant Factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: recombinant is better. Blood Transfus. 2010 Oct;8(4):292-6.

66. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. Blood 119, 4108–4114 (2012).

67. Liras, A et García-Trenchard R. Treatment for hemophilia: recombinant versus plasma-derived coagulation factors – controversy and debate forever? An ethical medical challenge? Expert Review of Hematology. 2013. 6(5), 489–492.

68. Di Minno MND, Di Minno A, Calcaterra I, Cimino E, Dell'Aquila F, Franchini M. Enhanced Half-Life Recombinant Factor VIII Concentrates for Hemophilia A: Insights from Pivotal and Extension Studies. Semin Thromb Hemost. 2021 Feb;47(1):32-42.

69. Reding MT, Pabinger I, Holme PA, Poulsen L, Negrier C, Chalasani P, et al. Confirmed long-term safety and efficacy of prophylactic treatment with BAY 94-9027 in severe haemophilia A: final results of the PROTECT VIII extension study. Haemophilia. 2021 May;27(3):e347-e356.

70. Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de efanesoctocog alfa (Altuvoct®) en el tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A. IPT-340/V1/13022025.

71. Ficha técnica Altuvoct ® (efanesoctocog alfa). Disponible en https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/altuvoct-epar-product-information_es.pdf.

72. Konkle BA. Efanesoctocog alfa for the prevention and treatment of bleeding in patients with hemophilia A. Expert Rev Hematol. 2023 jul-Dec;16(8):567-573.

73. Abdelgawad HAH, Foster R, Otto M. Nothing short of a revolution: Novel extended half-life factor VIII replacement products and non-replacement agents reshape the treatment landscape in hemophilia A. Blood Rev. 2024 Mar;64:101164.

74. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med. 2018 Aug 30;379(9):811-822.

75. López-Jaime FJ, Benítez O, Díaz Jordán BL, Montaño A, Coll J, Quintana París L, et al. Expert opinion paper on the treatment of hemophilia a with emicizumab. Hematology. 2023 Dec;28(1):2166334.

76. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, Giermasz A, Leavitt AD, Laffan M, et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 2022 Mar 17;386(11):1013-1025.

77. Mahlangu J, Kaczmarek R, von Drygalski A, Shapiro S, Chou SC, Ozelo MC, et al. Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 2023 Feb 23;388(8):694-705.

78. Pierce GF, Herzog RW. Two gene therapies for hemophilia available: Now what? Mol Ther. 2023 Apr 5;31(4):919-920.

79. Álvarez Román MT, Kragh N, Guyot P, Wilson A, Wojciechowski P, Margas W, et al. Efanesoctocog Alfa Versus Emicizumab in Adolescent and Adult Patients With Haemophilia A Without Inhibitors. Adv Ther. 2025 Jan;42(1):442-455.

80. Astermark J, Buckner TW, Frenzel L, Hatswell AJ, You X, Liu H, et al. Matching-adjusted indirect comparison of bleeding outcomes in severe haemophilia A: Comparing valoctocogene roxaparvovec gene therapy, emicizumab prophylaxis, and FVIII replacement prophylaxis. Haemophilia. 2023 Jul;29(4):1087-1094.

81. Ewenstein BM, Joist JH, Shapiro AD, Hofstra TC, Leissinger CA, Seremetis SV, et al. Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. Transfusion. 2002 Feb;42(2):190-7.

82. Alamelu J, Bevan D, Sorensen B, et Rangarajan S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma-derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study. J Thromb Haemost. 2014 Dec;12(12):2044-8.

83. Ewenstein BM, Joist JH, Shapiro AD, Hofstra TC, Leissinger CA, Seremetis SV, et al. Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. Transfusion. 2002 Feb;42(2):190-7.

84. Serban M, Skotnicki AB, Colovic M, Jinca C, Klukowska A, Laguna P, et al. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetic properties of the plasma-derived factor IX concentrate Haemonine in previously treated patients with severe haemophilia B. Haemophilia. 2012 Mar;18(2):175-81.

85. Quon DV, Logan L. Safety and efficacy of plasma-derived coagulation factor IX concentrate (AlphaNine® SD) in patients with haemophilia B undergoing surgical intervention: a single institution retrospective analysis. Haemophilia. 2011 Jan;17(1):e196-201.

86. Coppens M, Pipe SW, Miesbach W, Astermark J, Recht M, van der Valk P, et al. Etranacogene dezaparvovec gene therapy for haemophilia B (HOPE-B): 24-month post-hoc efficacy and safety data from a single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2024 Apr;11(4):e265-e275.

87. Schmidt M, Foster GR, Coppens M, Thomsen H, Dolmetsch R, Heijink L, et al. Molecular evaluation and vector integration analysis of HCC complicating AAV gene therapy for hemophilia B. Blood Adv. 2023 Sep 12;7(17):4966-4969.

88. Verma S, Nwosu SN, Razdan R, Upadhyayula SR, Phan HC, Koroma AA, et al. Seroprevalence of Adeno-Associated Virus Neutralizing Antibodies in Males with Duchenne Muscular Dystrophy. Hum Gene Ther. 2023 May;34(9-10):430-438.

90. Goedeker NL, Dharia SD, Griffin DA, Coy J, Truesdale T, Parikh R, et al. Evaluation of rAAVrh74 gene therapy vector seroprevalence by measurement of total binding antibodies in patients with Duchenne muscular dystrophy. Ther Adv Neurol Disord. 2023 Jan 24;16:17562864221149781.

91. Cuker A, Kavakli K, Frenzel L, Wang JD, Astermark J, Cerqueira MH, et al. Gene Therapy with Fidanacogene Elaparvovec in Adults with Hemophilia B. N Engl J Med. 2024 Sep 26;391(12):1108-1118

92. Klamroth R, Bonner A, Gomez K, Monahan PE, Szafranski K, Zhang X, et al. Indirect treatment comparisons of the gene therapy etranacogene dezaparvovec versus extended half-life factor IX therapies for severe or moderately severe haemophilia B. Haemophilia. 2024 Jan;30(1):75-86.

93. Etranacogene dezaparvovec for treating moderately severe or severe haemophilia B. NICE report. July 2024.

94. Bonanad S, García-Dasí M, Aznar JA, Mingot-Castellano ME, Jiménez-Yuste V, Calle M, et al. Adherence to prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2020 Sep;26(5):800-808.

95. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. Patient Prefer Adherence. 2017 Sep 27;11:1677-1686.

96. Reding MT, Pabinger I, Holme PA, Poulsen L, Negrier C, Chalasani P, et al. Confirmed long-term safety and efficacy of prophylactic treatment with BAY 94-9027 in severe haemophilia A: final results of the PROTECT VIII extension study. Haemophilia. 2021 May;27(3):e347-e356.

97. EPAR de Altuvoct ®. International non-proprietary name: efanesoctocog alfa. Procedure No. EMEA/H/C/005968/0000.

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).