

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A con inhibidores del factor VIII y en hemofilia A grave sin inhibidores del factor VIII

IPT, 24/2019. V2

Fecha de publicación: 4 de mayo de 2020[†]

Fecha de corrección de erratas: 19 marzo de 2024 (ver al final)

La hemofilia A (HA) es una enfermedad congénita ligada al cromosoma X caracterizada por una disfunción o disminución en la producción de factor VIII (FVIII), proteína fundamental en la cascada de la coagulación para una hemostasia efectiva. El tratamiento disponible en estos pacientes es la reposición de FVIII mediante una perfusión periódica.

De acuerdo a su gravedad, la HA se subdivide en grave (nivel de FVIII < 1UI/dl), moderada (nivel de FVIII 1-5 UI/dl) y leve (nivel de FVIII 5-40 UI/dl). La HA grave comprende un 32,3% de los pacientes con HA (1) y se manifiesta clínicamente por la propensión a sufrir episodios hemorrágicos espontáneos que a menudo afectan a las articulaciones (fundamentalmente tobillos y rodillas), y sangrados en los músculos, tejidos blandos, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central (SNC). Las hemartrosis recurrentes pueden desencadenar una artropatía crónica, causando una gran morbilidad a los pacientes. Los pacientes con HA moderada sangran a consecuencia de heridas o traumatismos de pequeña intensidad y también pueden desarrollar una artropatía hemofílica. Los pacientes con HA leve sangran generalmente tras traumatismos importantes o tras cirugías (2).

La incidencia de HA es aproximadamente de 1 en 5.000 recién nacidos (hombres) o en 1 cada 10.000 nacimientos (3-6). En Europa, esto equivale a 510 recién nacidos con HA en 2015 (basado en la estimación de 5,1 millones de recién nacidos en la EU-28 (7). La prevalencia de la enfermedad varía según los informes en cada país con un rango de 5,4-14,5 casos cada 100.000 hombres. En España, en el año 2010, el número total de pacientes con HA era de 2.595 (8).

La terapia actual para HA consiste en la reposición del factor deficiente utilizando medicamentos con FVIII obtenido de plasma (FVIIIp) o con FVIII recombinante (FVIIIr). El desarrollo de anticuerpos inhibidores (neutralizantes) contra el FVIII es la complicación más grave en el tratamiento de la HA. En España se estima que la frecuencia de aparición de inhibidores es de hasta un 12% en los pacientes con HA grave, de un 5% en HA moderada y del 1,5-3% en HA leve (9). La mayoría de casos ocurre en niños en un tiempo relativamente corto de exposición al FVIII, aunque también pueden desarrollarse tras años de tratamiento con FVIII (10). La presencia de inhibidores del FVIII se manifiesta frecuentemente por falta de eficacia del tratamiento sustitutivo, aunque también puede

haber reacciones anafilácticas. En las pruebas de laboratorio existe una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) que no corrige en el test de Bethesda, y el diagnóstico se confirma mediante el test de Bethesda o Nijmegen (10). El título de anticuerpos inhibidores se expresa en unidades Bethesda (BU), diferenciándose entre aquellos de “título alto” (más de 5 BU) y de “título bajo” (menos de 5 BU).

El tratamiento de elección para la erradicación de inhibidores en los pacientes que los desarrollan es la inmunotolerancia inducida (ITI), la cual consiste en la administración de dosis de FVIII superiores a las terapéuticas durante aproximadamente 1 a 3 años, hasta que el sistema inmune tolera al FVIII y cesa la producción de inhibidores. Sin embargo, este tratamiento es muy gravoso para los pacientes, en particular para los niños, quienes frecuentemente requieren de la implantación de accesos venosos centrales, y además se asocia a tasas de fracaso terapéutico significativas, de aproximadamente el 20-40% (5).

Las hemorragias que aparecen durante la inmunotolerancia o la cobertura hemostática de los procedimientos invasivos requieren de la administración de agentes bypass (BPA) (de desvío o circunvaladores). Estos fármacos activan la cascada de coagulación sin necesidad de que el FVIII sea activado. Existen dos medicamentos BPA autorizados en España: eptacog alfa (NovoSeven®), que es un factor de coagulación recombinante VIIa (rFVIIa) (11) y un complejo protrombínico activado (CCPa, Feiba®) que contiene los factores II, VII, IX y X algunos en formas también activadas (12).

Eptacog alfa está indicado en el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de sufrir cirugía o procedimientos invasivos en pacientes con inhibidores de título alto (>5 UB) (11), mientras que CCPa está autorizado además para el uso en profilaxis en pacientes con alto riesgo o que ya han tenido hemorragias graves (12). En la práctica real, el tratamiento suele ser a demanda en la mayoría de los casos debido a lo gravoso de la profilaxis (necesidad de realizar perfusiones de 25-50 minutos cada 1-2 días), a que su eficacia es modesta, con una tasa anual de 8 sangrados (13), y a que el CCPa tiene efecto protrombótico (12). Ello deriva en un mal control de la enfermedad, con incremento de las hemorragias, discapacidad por la progresión de la artropatía hemofílica y disminución de la calidad de vida (14-16). Por todo ello, podemos afirmar que para los pacientes con HA e inhibidores existe una necesidad médica no cubierta.

Para el tratamiento de los pacientes con HA sin desarrollo de inhibidores actualmente están autorizados en España dos FVIIIp junto a doce FVIIIr. La posología de estos medicamentos varía en función de dos aproximaciones terapéuticas: a demanda o en profilaxis. Los pacientes deben ser tratados con el objetivo de alcanzar y mantener un umbral de actividad por encima de 1UI/dL de FVIII y se considera que el tratamiento profiláctico es más adecuado para conseguir este objetivo (17). La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de la mayoría de los concentrados de FVIII oscila entre de 12 a y 20 horas y se administran por vía intravenosa de 2 a 4 veces por semana lo que condiciona la calidad de vida de los pacientes y representa un problema importante para la adherencia al tratamiento (18).

EMICIZUMAB (HEMLIBRA®)

El principio activo de Hemlibra® es emicizumab, un nuevo anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que ha sido desarrollado mediante tecnología de ADN recombinante en la línea celular de ovario de hámster chino (CHO).

Emicizumab se une a los factores IXa y X formando el complejo necesario en la cascada de la coagulación para la hemostasia eficaz. Realmente imita en parte la función que realiza el factor VIII de la coagulación en la hemostasia (19). Emicizumab no tiene una

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 19 de noviembre de 2019

estructura relacionada con el FVIII ni una secuencia homóloga a este y por tanto no induce ni aumenta el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII.

Emicizumab ha sido autorizado para la profilaxis de los episodios de sangrado en pacientes con HA (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII en todos los grupos de edad.

En marzo de 2019 la Comisión Europea (CE) autorizó también el uso de Hemlibra® en profilaxis para pacientes con HA grave (deficiencia congénita del factor VIII < 1%), sin inhibidores del factor VIII en todos los grupos de edad. En esta variación también se autorizaron dos nuevas pautas posológicas cada dos semanas y cada 4 semanas, tanto para pacientes adultos como pediátricos con o sin inhibidores.

Emicizumab se administra por vía subcutánea y está formulado como solución inyectable a concentración de 30 mg/ml (vial de 1 mL, contiene 30 mg de emicizumab) o 150 mg/mL (en tres formatos que contienen 60 mg/0,4 mL, 105 mg/0,7 mL, y 150 mg/ mL de emicizumab).

La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguida de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez a la semana, 3 mg/kg cada dos semanas, o 6 mg/kg cada cuatro semanas, administrada de forma subcutánea.

Los viales se deben conservar en nevera (2 a 8 °C) y en el embalaje exterior para protegerlos de la luz (20).

Farmacología

Los datos de la farmacocinética clínica y mecanismo de acción de emicizumab se obtuvieron de 6 ensayos clínicos (4 estudios específicos de farmacología y 2 estudios fase III que incluyeron una evaluación farmacocinética y farmacodinámica), en un total de 108 voluntarios sanos y 141 pacientes con hemofilia A (21).

Emicizumab indujo de manera dosis-dependiente, a concentraciones $\geq 5 \mu\text{g/ml}$, una normalización del TTPa prolongado en pacientes con HA. Además, produjo un aumento dosis-dependiente inicial en la generación de trombina que se mantuvo estable a lo largo del tiempo y que indica un "estado pro-trombótico" manteniendo el sistema de coagulación durante la profilaxis con emicizumab. No se han observado cambios importantes en las concentraciones de FIX y FX.

La farmacocinética de emicizumab se determinó mediante un análisis no compartimental en sujetos sanos utilizando un análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta por pacientes con HA. En sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta tras la administración subcutánea de 1 mg/kg se situó entre el 80,4 % y el 93,1 %, según el lugar de la inyección. Los perfiles farmacocinéticos observados después de la administración subcutánea en el abdomen, la parte superior del brazo y el muslo fueron parecidos. Emicizumab puede administrarse indistintamente en estas regiones anatómicas. Tras la administración intravenosa de 0,25 mg/kg en sujetos sanos, el aclaramiento total de emicizumab fue de 3,26 ml/kg/día (es decir, 0,228 l/día para un adulto de 70 kg) y la semivida terminal media se situó en 26,7 días. Tras múltiples inyecciones subcutáneas en pacientes con HA, el aclaramiento aparente fue de 0,244 l/día y la semivida de eliminación aparente, de 27,8 días. La edad no afectó a la farmacocinética de emicizumab en los pacientes pediátricos. La eliminación aumentaba con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de emicizumab entre los sujetos < 65 años y los sujetos ≥ 65 años. La insuficiencia renal o hepática leve no afectó a la farmacocinética de emicizumab. No se dispone de datos sobre el uso del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave. Emicizumab es un anticuerpo monoclonal y se elimina mediante catabolismo y no a través de metabolismo hepático o excreción

renal, por lo que no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

No se han realizado estudios de interacciones suficientes o bien controlados con emicizumab. La experiencia clínica indica que hay una interacción farmacológica entre emicizumab y el CCPa. Según los experimentos preclínicos, existe una posibilidad de hipercoagulabilidad en administración conjunta de rFVIIa o FVIII con emicizumab. Emicizumab aumenta el potencial de coagulación, por lo que la dosis de factor de coagulación y/o BPAs necesaria para lograr la hemostasia podría ser inferior a la utilizada sin profilaxis con emicizumab. Hay una experiencia limitada con la administración concomitante de anti-fibrinolíticos con CCPa o rFVIIa en pacientes en profilaxis con emicizumab por lo que debe tenerse en cuenta la posibilidad de eventos tromboticos en estas circunstancias.

Eficacia

La eficacia y seguridad de emicizumab en la profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con HA que presentan inhibidores del factor VIII ha sido evaluada en dos estudios principales: el estudio HAVEN1 (BH29884) (21,22), aleatorizado, multicéntrico, abierto, fase III, realizado en pacientes adultos y adolescentes ≥ 12 años con HA e inhibidores del FVIII, y el estudio pediátrico HAVEN2 (BH29992) de un solo brazo, multicéntrico, abierto, en niños menores de 12 años con HA e inhibidores del factor VIII (21,23).

Además, como estudios de soporte se han presentado los resultados de eficacia a largo plazo de un total de 16 pacientes japoneses en el estudio fase I/II ACE002JP expuestos durante > 1 año (21,24).

Posteriormente, la eficacia y seguridad de emicizumab en la profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con HA grave sin presencia de inhibidores al factor VIII ha sido evaluada a través de dos nuevos estudios fase III. El estudio HAVEN 3 (BH30071), aleatorizado, multicéntrico y abierto en pacientes varones adultos y adolescentes (≥ 12 años y > 40 kg), y el estudio HAVEN 4 (BO39182); un estudio clínico fase III de un único brazo, multicéntrico en pacientes varones adultos y adolescentes (≥ 12 años y > 40 kg) con hemofilia A grave con o sin inhibidores que previamente habían recibido tratamiento episódico (a demanda) o profiláctico con agentes bypass o FVIII (25-27).

Eficacia en pacientes con inhibidores

Estudio HAVEN1 (BH29884) (21,23)

HAVEN1 es un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico en 109 varones adolescentes y adultos (de entre 12 y 75 años) con HA de cualquier gravedad y con un elevado título de inhibidores del FVIII ≥ 5 unidades Bethesda/ml) que habían recibido anteriormente tratamiento episódico o profiláctico con agentes bypass (CCPa y rFVIIa).

Los pacientes tratados con agentes bypass episódicos (a demanda) (n=53) fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a recibir profilaxis con emicizumab sc a dosis de 3 mg/kg semanal durante 4 semanas, seguido de 1,5 mg/kg por semana (grupo A, n=35) o con agentes bypass a demanda (grupo B, n=18), con estratificación por tasa de sangrados previa en 24 semanas (< 9 o ≥ 9). Los pacientes aleatorizados al grupo B podían cambiar a emicizumab después de finalizar al menos 24 semanas sin profilaxis.

Los tratados anteriormente con agentes bypass profilácticos fueron incluidos en el grupo C (n=49) y recibieron profilaxis con emicizumab a las mismas dosis que los pacientes del grupo A. Los pacientes tratados anteriormente con agentes bypass episódicos (a demanda) o profilácticos que habían participado en el estudio de no intervención (NIS por sus siglas en inglés) antes del reclutamiento pero que no pudieron ser incluidos en el estudio HAVEN1 antes del

cierre de los grupos A, B y C fueron incluidos en el grupo D (n=7) para recibir profilaxis con emicizumab. El NIS es un estudio observacional con el objetivo principal de capturar datos clínicos detallados sobre los episodios de sangrado y el uso de medicación hemofílica de los pacientes con HA fuera del marco de un ensayo de intervención. Los pacientes incluidos en el grupo C y D no fueron aleatorizados.

Los pacientes recibieron semanalmente profilaxis con emicizumab (grupos A, C y D) -3 mg/kg una vez por semana durante 4 semanas seguidos de 1,5 mg/kg por semana en adelante- o con agentes bypass a demanda (grupo B). Se permitió un incremento gradual de la dosis hasta 3 mg/kg una vez por semana después de 24 semanas con profilaxis con emicizumab en caso de eficacia insuficiente (esto es, ≥ 2 sangrados espontáneos y clínicamente significativos que requirieron tratamiento). Durante el estudio, dos pacientes incrementaron la dosis de mantenimiento hasta 3 mg/kg una vez por semana.

El objetivo principal del ensayo fue evaluar en pacientes tratados anteriormente con BPA (a demanda), el efecto del tratamiento de profilaxis con emicizumab semanal en comparación con la ausencia de profilaxis (grupo A frente a grupo B). La variable principal de eficacia fue la diferencia en la tasa anualizada de sangrados (ABR), en un periodo de 24 semanas, para los sangrados tratados, estimada mediante un modelo de regresión binomial negativa. Los sangrados tratados se definieron como los episodios de sangrado que necesitan la administración de BPA, no incluyendo a las hemorragias debidas a cirugías. Dicha definición corresponde a la recomendada por el subcomité FVIII/FIX de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (28).

Las variables secundarias para los grupos aleatorizados fueron la tasa anualizada de sangrados totales (todos los sangrados tratados y no tratados con BPA); la de sangrados espontáneos, sangrados articulares y de articulaciones diana, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes de acuerdo con la escala Haem-A-QoL (≥ 18 años de edad) o su versión abreviada Haemo-QoL-Short Form (edades 12-17) a la semana 24; el estado de salud de los pacientes de acuerdo a la escala con 5 dimensiones EuroQOL y cinco niveles (EQ-5D-5L) a las 24 semanas.

Como objetivo secundario se realizó un análisis intra-paciente donde se analizó la eficacia de la profilaxis con emicizumab semanal en comparación con los BPA a demanda o profilácticos anteriores, en los participantes de los grupos A y C que procedían del NIS. Para ello se determinó la tasa anualizada de sangrados comparados con la tasa de sangrado histórica del paciente (tanto para las hemorragias tratadas como para todas las hemorragias) (comparación intra-individual), teniendo en cuenta que los datos se recogieron con el mismo nivel de detalle en ambos periodos.

El tiempo medio de exposición en todos los pacientes del estudio fue de 21,38 semanas ($\pm 12,01$). En cada grupo de tratamiento, el tiempo medio de exposición fue de 28,86 semanas ($\pm 8,37$) en el grupo A, 8,79 ($\pm 3,62$) en el grupo B, 21,56 ($\pm 11,85$) en el grupo C y 7,08 ($\pm 3,89$) en el grupo D. Un paciente del grupo A se retiró del estudio antes del inicio del tratamiento con emicizumab

En general, las características basales demográficas, de la enfermedad, de historial médico y de tratamientos anteriores eran los esperados y representan a la población diana de estos estudios; pacientes con HA principalmente grave y presencia de inhibidores. Algo más (52%) de la mitad se habían sometido a un tratamiento en inmunotolerancia previo. La mayoría de los pacientes presentaban articulaciones dianas afectadas (definido como articulación principal; cadera, codo, muñeca, hombro, rodilla y tobillo en el que se repiten los episodios de sangrado con una frecuencia de ≥ 3 sangrados en la misma articulación durante las últimas 24 semanas

anteriores a la entrada en el estudio) y más de 9 hemorragias en las últimas 24 semanas.

La media de tiempo total de observación en semanas fue de 31,14 ($\pm 5,06$) en el grupo B; 30,71 ($\pm 7,76$) en el grupo A; 22,44 ($\pm 11,84$) en el grupo C; 7,59 ($\pm 3,87$) grupo D.

Los resultados del estudio por intención a tratar después de 24 semanas para el objetivo principal se resumen en la Tabla 1.

La tasa anualizada de sangrados tratados fue 2,9 (IC 95% 1,7-5,0) con la profilaxis con emicizumab (grupo A) frente a 23,3 sangrados en el grupo sin profilaxis (grupo B) (RR 0,13, IC 95% 0,06-0,28). Cabe destacar que el porcentaje de pacientes con 0 sangrados fue 62,9% (IC 95% 44,9-78,5) en el grupo A frente a 5,6% (IC 95% 0,1-27,3) en el grupo B, es decir, un 57,3% más de pacientes sin ningún sangrado.

Respecto al objetivo secundario, el análisis intra-paciente (brazo C; n=24), la profilaxis con emicizumab dio lugar a una reducción estadística ($p = 0,0003$) y clínicamente significativa con un ratio de 0,21 (IC 95% 0,089-0,486) de la tasa de sangrados para los episodios tratados en comparación con la profilaxis anterior con agentes bypass recogida en el NIS antes de la inclusión. La profilaxis con emicizumab logró una reducción estadísticamente significativa también en la variable hemorragias totales con un ratio de 0,23 (IC 95% 0,119-32,67, $p < 0,0001$).

En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud entre los grupos A y B, en los pacientes ≥ 18 años. La diferencia de las medias ajustadas para la puntuación total en el cuestionario Haem-A-QoL después de 24 semanas fue 14,01 (IC 95% 5,56-22,45); ($p = 0,0019$) y para la salud física fue de 21,55 (IC 95% 7,89-35,22); ($p = 0,0029$). A pesar de constar en el protocolo, no se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud para los menores de 18 años. Se considera una diferencia clínicamente significativa en la puntuación total 7 puntos y en la salud física 10 puntos.

De acuerdo con el Cuestionario EQ-5D-5L para pacientes ≥ 12 años, emicizumab administrado de forma semanal disminuyó 9,72 puntos la escala visual analógica (IC 95% -17,82 a -1,82; $p = 0,0171$) y produjo una mejora de 0,16 puntos en el índice de utilidad (IC 95% -0,25 a -0,07; $p = 0,0014$). Se admiten como mejoras clínicamente significativas disminuciones de la escala visual analógica de 7 puntos y de 0,07 puntos en la puntuación del índice de utilidad.

Tabla 1. Tasa anualizada de sangrados en el estudio HAVEN1.

Tasa anualizada de sangrados (ABR) (paciente-año)	Grupo A: Profilaxis emicizumab 1,5 mg/kg semanal	Grupo B: sin profilaxis
	N = 35	N = 18
Sangrados tratados ABR (IC 95 %)	2,9 (1,7-5,0)	23,3 (12,3-43,9)
RR(IC 95 %) p	0,13 (0,06-0,28) $p < 0,0001$	
Todos los sangrados ABR (IC 95 %)	5,5 (3,6-8,6)	28,3 (16,8-47,8)
RR(IC 95 %) p	0,20 (0,01-0,23) $p < 0,0001$	
Sangrados espontáneos tratados ABR (IC 95 %)	1,3 (0,7-2,2)	16,8 (9,9-28,3)
RR(IC 95 %) p	0,08 (0,04-0,15) $p < 0,0001$	
Sangrados articulares tratados ABR (IC 95 %)	0,8 (0,3-2,2)	6,7 (2,0-22,4)

RR(IC 95 %) p	0,11 (0,03-0,52) p = 0,0050	
Sangrados de las articulaciones diana tratados	0,1 (0,0-0,6)	3,0 (1,0-9,1)
ABR (IC 95 %)		
RR(IC 95 %) p	0,05 (0,01-0,23) p = 0,0002	

Estudio HAVEN2 (BH29992) (21,24,29)

HAVEN2 es un estudio clínico abierto, multicéntrico y sin comparador con tres brazos de tratamiento en pacientes pediátricos (edad < 12 años o 12-17 años y < 40 kg de peso) con HA con inhibidores del factor VIII. Los pacientes recibieron profilaxis con emicizumab 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana en adelante (Brazo A), de 3 mg/kg una vez cada dos semanas en adelante (Brazo B) y 6 mg/kg una vez cada 4 semanas en adelante (Brazo C).

El estudio evaluó la farmacocinética, seguridad y eficacia, incluida la eficacia de la profilaxis con emicizumab semanal en comparación con el tratamiento episódico y profiláctico anterior con agentes bypass en pacientes que habían participado en el NIS antes del reclutamiento (comparación intra-paciente).

En el análisis final, el estudio clínico había incluido a 88 pacientes de sexo masculino. Ocho pacientes < 2 años, 24 pacientes de entre 2 y < 6 años, 53 pacientes de entre 6 y < 12 años y 3 pacientes ≥ 12. Se calcularon la tasa de sangrados anuales y el porcentaje de pacientes con cero sangrados de 65 pacientes < 12 años que recibieron profilaxis con emicizumab semanal durante al menos 12 semanas. La mediana del tiempo de observación de estos pacientes fue de 57,6 semanas (intervalo: de 17,9 a 96,2 semanas). Adicionalmente se evaluaron estas mismas variables en 10 pacientes que recibieron profilaxis con emicizumab cada 2 semanas con una mediana del tiempo de observación de 21,3 semanas (intervalo: de 18,6 a 24,1 semanas) en el Brazo B así como en 10 pacientes que recibieron profilaxis con emicizumab cada 4 semanas con una mediana del tiempo de observación de 19,9 semanas (intervalo: de 8,9 a 24,1 semanas) en el Brazo C. El análisis del brazo A mostró que 50 de los 65 pacientes, el 76,9% (IC 95% 8–86,5) de los niños que recibieron profilaxis con emicizumab no experimentaron sangrados que fueran tratados y 32 de los 65, 49,2% (IC 95% 6,6–61,9) de los niños no experimentaron sangrados, incluyendo todas las hemorragias tratadas y no tratadas (Tabla 2). Adicionalmente, se analizaron las tasas anualizadas de sangrado de los brazos B y C y se obtuvieron una ABR de 0,2 (IC 95%, 0,03–1,72) y 2,2 (IC 95%, 0,69–6,81) respectivamente.

Tabla 2. Tasa anualizada de sangrados (ABR) y porcentaje de pacientes sin sangrados en el estudio HAVEN2.

Variable	Tasa anualizada de sangrados (ABR) paciente/año (IC 95 %) N = 65	Porcentaje de pacientes sin sangrado % (IC 95 %) N = 65
Sangrados tratados	0,3 (0,17-0,5)	76,9 (64,8–86,5)
Todos los sangrados	3,2 (1,94–5,22)	49,2 (36,6–61,9)
Sangrados espontáneos tratados	0 (0,01-0,10)	96,9 (89,3–99,6)
Sangrados articulares tratados	0,2 (0,08-0,29)	84,6 (73,5–92,4)
Sangrados de las articulaciones diana tratados	No estimable	95,4 (87,1–99,0)

Los resultados para los diferentes tipos de sangrado fueron los siguientes: el 96,9% (IC 95% 89,3–99,6) de los niños no experimentaron sangrados espontáneos tratados; el 84,6% (IC 95%: 73,5–92,4) de los niños no experimentaron hemorragias en las articulaciones tratadas; el 95,4% (IC 95% 87,1–99,0) de los niños no experimentaron hemorragias en las articulaciones diana.

Respecto al análisis intra-paciente, 18 niños que habían participado en el NIS, habían tenido un tratamiento previo con un BPA, sea en profilaxis (n=15) o a demanda (n=3). Los 15 pacientes durante la profilaxis con BPA tuvieron una tasa anualizada de sangrados (ABR) para sangrados tratados de 21,1 (IC 95%: 15,99–27,82) frente a 0,3 (IC 95%: 0,12-0,56) durante la profilaxis con emicizumab, correspondiente a un porcentaje de reducción del 99% (97,4–99,4). Respecto a la calidad de vida relacionada con la salud, 20 pacientes ≥ 8 años habían completado los cuestionarios Haemo-QoL-SF al inicio del estudio y la semana 25. Para los pacientes con resultados disponibles al inicio y en la semana 25, se observaron mejorías (cambios desde el inicio) en varios de los dominios de Haemo-QoL-SF.

Eficacia en pacientes sin inhibidores

Estudio HAVEN 3 (BH30071) (25,26)

El estudio HAVEN 3 es un estudio clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto con 152 pacientes varones adultos y adolescentes (≥ 12 años y > 40 kg) con hemofilia A grave sin inhibidores del FVIII que previamente habían recibido tratamiento episódico (a demanda, brazos A, B y C) o profiláctico con FVIII (brazo D). Los pacientes recibieron emicizumab por vía subcutánea, 3 mg/kg una vez a la semana durante las cuatro primeras semanas, seguido de 1,5 mg/kg una vez a la semana (brazo A, D), 3 mg/kg cada dos semanas (brazo B), o permanecieron sin profilaxis (brazo C). Los pacientes del brazo C pudieron cambiar al tratamiento con emicizumab (3 mg/kg cada dos semanas) tras finalizar el periodo de seguimiento inicial (24 semanas sin profilaxis). Para los brazos A y B, se permitió un incremento de la dosis hasta 3 mg/kg a la semana tras las 24 semanas de seguimiento para los pacientes que experimentaron dos o más sangrados considerados relevantes (esto es, sangrados espontáneos y clínicamente significativos que tengan lugar en equilibrio dinámico). Los pacientes que habían estado recibiendo tratamiento en profilaxis con FVIII fueron asignados al Brazo D para recibir una dosis de 1,5 mg/kg una vez a la semana. Estos pacientes podían aumentar la dosis tras la segunda hemorragia significativa y pudieron mantener la profilaxis con FVIII hasta la segunda dosis de emicizumab.

El objetivo principal del estudio era evaluar, en pacientes tratados anteriormente con FVIII episódico, la eficacia de la profilaxis semanal con emicizumab (brazo A) o cada dos semanas (brazo B) en comparación con la ausencia de profilaxis (brazo C) según el número de sangrados que requirieron tratamiento con factores de coagulación. Los objetivos secundarios del estudio para las comparaciones aleatorizadas incluyeron la eficacia de la profilaxis con emicizumab en la reducción del número total de sangrados, los sangrados espontáneos, los sangrados articulares y los sangrados de las articulaciones diana, además de evaluar la calidad de vida mediante el cuestionario Haem-A-QoL y la preferencia de tratamiento del paciente mediante una encuesta.

Ochenta y nueve pacientes, que previamente habían recibido tratamiento episódico (a demanda) con FVIII, se aleatorizaron con un ratio 2:2:1 en los brazos A (n=36), B (n=35) y C (n=18 con estratificación por tasa de sangrado previa de 24 semanas (< 9 o ≥ 9).

Los resultados del estudio por intención a tratar después de 24 semanas para el objetivo principal se resumen en la Tabla 3.

La tasa anualizada de sangrados tratados fue 1,5 (IC 95% 0,9-2,5) con la profilaxis con emicizumab 1,5 mg/kg/ semana (grupo A) y 1,3 (IC 95% 0,8- 2,3) con la profilaxis con emicizumab 3 mg/kg/ cada 2 semanas (grupo B) frente a 38,2 (IC 95% 22,9- 63,8) en el grupo sin profilaxis (grupo C).

El porcentaje de pacientes con 0 sangrados fue de 55,6% y 60,0% en los brazos A y B, respectivamente durante el tratamiento en profilaxis con emicizumab frente a un 0% en el brazo C sin profilaxis.

Tabla 3. Estudio HAVEN 3: tasa anualizada de sangrado para el brazo de profilaxis con emicizumab frente al brazo sin profilaxis en pacientes ≥ 12 años sin inhibidores del factor VIII (20)

Tasa anualizada de sangrados paciente/año (ABR)	Grupo C: sin profilaxis (n=18)	Grupo A: emicizumab 1,5 mg/kg/ semana (n=36)	Grupo B: emicizumab 3mg/kg /2semanas (n=35)
Sangrados tratados			
ABR (IC 95 %)	38,2 (22,9-63,8)	1,5 (0,9- 2,5)	1,3 (0,8-2,3)
(RR), p-valor	NA	0,04 (0,20- 0,075) <0,0001	0,03 (0,017-0,066) <0,0001
Todos los sangrados			
ABR (IC 95%)	47,6 (28,5-79,6)	2,5 (1,6-3,9)	2,6 (1,6-4,3)
(RR), p-valor	NA	0,05 (0,028-0,099) <0,0001	0,06 (0,030-0,103) <0,0001
Sangrados espontáneos tratados			
ABR (IC 95%)	15,6 (7,6- 31,9)	1,0 (0,5-1,9)	0,3 (0,1-0,8)
(RR), p-valor	NA	0,04 (0,019-0,085) <0,0001	0,03 (0,015-0,070) <0,0001
Sangrados de las articulaciones diana tratados			
ABR (IC 95%)	13,0 (5,2-32,3)	0,6 (0,3-1,4)	0,7 (0,3-1,6)
(RR), p-valor	NA	0,06 (0,025- 0,151) <0,0001	0,02(0,006-0,056) <0,0001

Comparación intra-paciente de la profilaxis con emicizumab frente al tratamiento profiláctico previo con FVIII.

La eficacia de la profilaxis con emicizumab también se comparó con el tratamiento profiláctico previo con FVIII (brazo D) en pacientes que habían participado en un estudio de no intervención (NIS por sus siglas en inglés) antes de su reclutamiento. El objetivo principal del estudio NIS fue recoger datos clínicos detallados acerca de los episodios de sangrado y el uso de medicación para hemofilia en pacientes con hemofilia A, fuera de un ensayo clínico.

En el brazo D se trató emicizumab 1,5 mg/kg una vez por semana a sesenta y tres pacientes que previamente habían seguido un tratamiento profiláctico con FVIII.

Respecto a los resultados de eficacia de la profilaxis con emicizumab comparado con los datos históricos del estudio NIS con el tratamiento profiláctico previo con FVIII; la tasa anualizada de sangrados tratados fue 1,5 (IC 95% 0,98- 2,33) en el grupo D frente a 4,8 (IC 95% 3,22- 7,09) con la profilaxis con FVIII (NIS) (RR 0,32, IC 95% 0,20-0,51; p<0,0001).

La tasa anualizada de sangrados totales fue de 3,3 (IC 95% 2,17- 5,06) (en el grupo D frente a 8,9 (IC 95% 5,72- 13,87) en el control histórico (NIS)(RR 0,37, IC 95% 0,22-0,63; p<0,0002).

El porcentaje de pacientes con 0 sangrados fue de 54,2% en profilaxis con emicizumab frente a un 39,6% en profilaxis con FVIII en el estudio NIS.

Eficacia en pacientes con y sin inhibidores

Estudio HAVEN 4 (BO39182) (25,27)

El estudio HAVEN 4 es un estudio clínico fase III de un único brazo, multicéntrico con 41 pacientes varones adultos y adolescentes (≥ 12 años y > 40 kg) con hemofilia A e inhibidores del FVIII o hemofilia A grave sin inhibidores del FVIII que previamente habían recibido tratamiento episódico (“a demanda”) o profiláctico con agentes bypass o FVIII. Los pacientes recibieron profilaxis con Hemlibra – emicizumab a la dosis de 3 mg/kg una vez a la semana durante las cuatro primeras semanas, seguido de 6 mg/kg cada cuatro semanas hasta un total de 24 semanas. La mediana del tiempo de observación de 25,6 semanas (rango 24,1-29,4).

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de la profilaxis con emicizumab administrado cada cuatro semanas para mantener un control adecuado del sangrado, midiendo como variable principal el número de sangrados tratados (tasa anualizada). Otros objetivos fueron evaluar la eficacia clínica de la profilaxis con emicizumab en todos los sangrados (tratados y no tratados), los sangrados espontáneos tratados, los sangrados articulares tratados y los sangrados en las articulaciones diana tratados. Además se evaluó la preferencia de tratamiento del paciente mediante una encuesta, la calidad de vida (Haem-QoL-SF) y la seguridad del tratamiento.

Los resultados del análisis primario de eficacia se muestran en la Tabla 4. La tasa anualizada de sangrados tratados por paciente y año fue de 2,4 (IC 95% 1,4-4,3).

Tabla 4. HAVEN 4: tasa anualizada de sangrado con profilaxis con emicizumab en pacientes ≥ 12 años con o sin inhibidores del FVIII

Emicizumab 6mg/kg cada 4 semanas	ABR paciente/año (IC 95 %) N = 41	% 0 sangrados (IC95%) N = 41
Sangrados tratados	2,4 (1,4- 4,3)	56,1 (39,7-71,5)
Todos los sangrados	4,5 (3,1- 6,6)	29,3 (16,1-45,5)
Sangrados espontáneos tratados	0,6 (0,3-1,5)	82,9 (67,9-92,8)
Sangrados articulares tratados	1,7 (0,8-3,7)	70,7 (54,5-83,9)
Sangrados de las articulaciones diana tratados	1,0 (0,3- 3,3)	85,4 (70,8- 94,4)

La encuesta de preferencia al tratamiento con emicizumab se realizó en la semana 17 y participaron los 41 pacientes. El 100% de los pacientes prefirió el tratamiento con emicizumab cada cuatro

semanas de forma subcutánea. Las razones seleccionadas con mayor frecuencia fueron “la frecuencia de los tratamientos fue menor” (22,0%), seguida de “a ruta de administración fue más fácil (19,5%) y calidad de vida, en general, fue mejor (14,6%).

Seguridad (21,24-28)

Se han actualizado los datos de seguridad de emicizumab tras la inclusión de los resultados de los nuevos estudios HAVEN 3 (BH30071) y HAVEN 4 (BO39182) y la actualización de los resultados obtenidos en el estudio HAVEN 2 (BH29992), en el estudio HAVEN 1 (BH29884) y en el estudio ACE002JP de exposición a largo plazo con pacientes japoneses. Con estos nuevos estudios y actualizaciones no se han detectado nuevas señales de seguridad.

Un total de 373 pacientes recibieron al menos una dosis de emicizumab con una exposición global de 298,4 pacientes-años. La mediana de duración de la exposición fue de 34,1 semanas (rango: 0,1 a 94,3 semanas). Doscientos sesenta y seis (71 %) eran adultos, 47 (13 %) eran adolescentes (≥ 12 a < 18 años), 55 (15 %) eran niños (≥ 2 a < 12 años) y cinco (1 %) eran lactantes y niños pequeños (de 1 mes a < 2 años). Hubo una buena adherencia al tratamiento en los estudios, con un 11 % (41 de 373) de pacientes que olvidaron más de una dosis (33 pacientes eran del estudio HAVEN1 y 8 pacientes del estudio HAVEN3).

Las reacciones adversas (RAM) más frecuentes notificadas en ≥ 10 % de los pacientes tratados con al menos una dosis de emicizumab fueron: reacciones en el lugar de la inyección (20%), cefalea (14 %) y artralgia (15 %).

Las reacciones en el lugar de la inyección (RLI) fueron muy frecuentes en los ensayos clínicos. Todas las RLI observadas se consideraron no graves y, en general, de intensidad de leve a moderada. La mayoría de las RLI se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas de RLI notificados con más frecuencia fueron eritema (11 %), dolor (4%), y prurito (3 %).

Las RAM más graves notificadas en los ensayos clínicos con Hemlibra[®] 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 (0,8 %) que recibían profilaxis con emicizumab suspendieron el tratamiento debido a RAM, que fueron MAT, necrosis cutánea con tromboflebitis superficial y reacción en el lugar de la inyección.

La MAT se notificó en menos del 1 % de los pacientes (3/373) que recibieron emicizumab y en el 9,7 % de los pacientes (3/31) que recibieron al menos una dosis de CCPa mientras estaban tratados con emicizumab. Las 3 MAT se dieron cuando se administró una cantidad acumulada media >100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más durante un evento de tratamiento. Los pacientes presentaron trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda, sin deficiencias graves en la actividad de ADAMTS13. Uno de los 3 pacientes falleció con posterioridad a la resolución de la MAT debido a un sangrado rectal recurrente, tras un rechazo reiterado a recibir transfusiones.

Se notificaron episodios trombóticos graves en menos del 1 % de los pacientes (2/373) que recibieron emicizumab y en el 6,5 % de los pacientes (2/31) que recibieron al menos una dosis de CCPa mientras estaban tratados con emicizumab. Ambos episodios trombóticos graves se dieron cuando se administró una cantidad acumulada media >100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más de tratamiento. Un paciente reanudó el tratamiento con emicizumab tras la resolución del episodio trombótico sin recurrencia. Hubo 82 eventos de tratamiento con CCPa en pacientes recibiendo profilaxis con emicizumab. De estos 82 eventos, ocho (10 %) consistieron en una cantidad acumulada media >100 U/kg/24

horas de CCPa durante 24 horas o más; dos de los ocho estuvieron asociados a episodios trombóticos y tres a MAT. Los tratamientos restantes con CCPa no se asociaron a ningún caso de MAT o episodios trombóticos. El 68% de los tratamientos con CCPa, consistió en una sola infusión <100 U/kg. Ningún paciente con una administración concomitante de CCPa ≤ 100 U/kg en 24 horas o rFVIIa solo a cualquier dosis o duración sufrió algún evento tromboembólico o una microangiopatía trombótica.

Estos efectos adversos han sido considerados una interacción farmacológica, aunque el mecanismo no ha sido completamente caracterizado. Los datos actualizados de seguridad después de que la compañía investigara los casos y se implementaran las medidas de minimización de riesgos en una segunda modificación del protocolo de ensayo clínico, entre las que se encontraban las recomendaciones de dosificación de CCPa a seguir, no presentaron nuevos casos de MAT ni eventos trombóticos.

Respecto a los pacientes sin inhibidores es poco probable que emicizumab y CCPa se utilicen juntos, sin embargo no se puede descartar una posible interacción entre emicizumab y otros factores de coagulación que se puedan utilizar de forma concomitante en esta población. En el estudio HAVEN3, 215 eventos de sangrados que tuvieron lugar en 64 pacientes fueron tratados con emicizumab y FVIII a la vez. En 43 de los pacientes la dosis de FVIII fue de más de 50UI/Kg/24h y 8 eventos duraron más de 24h. No se describieron reacciones adversas de este uso concomitante.

En los nuevos estudios HAVEN 3 y HAVEN 4, cinco pacientes desarrollaron anticuerpos y uno de ellos se retiró del estudio debido a la pérdida de eficacia por un efecto neutralizante de los anticuerpos.

Algunos pacientes siguieron experimentando hemorragias a pesar del cumplimiento total con el tratamiento sin que se haya podido identificar ningún factor preexistente para predecir qué pacientes pueden tener sangrados persistentes.

El perfil de seguridad de emicizumab es en general consistente entre lactantes, niños, adolescentes y adultos. No se observaron diferencias de seguridad apreciables en poblaciones especiales. Sin embargo, debido a la información disponible actualmente (ningún paciente < 1 años y $3 \geq 65$ años), no hay datos en pacientes menores de 1 año ni en pacientes de más de 77 años. Además, se agregó la información sobre la falta de datos en el "uso en neonatos" y en el "uso en personas mayores" y que esto se ha incluido en el plan de gestión de riesgos (PGR). Se espera tener datos de seguridad adicionales en pacientes < 2 años como parte del estudio en curso HAVEN2 (estudio PIP). Las medidas de farmacovigilancia propuestas darán seguimiento también a la falta de datos en neonatos y lactantes.

Los datos son limitados en los sujetos con hemofilia sin inhibidores en el rango de edad pediátrica. Se ha una extrapolación para la población pediátrica basada en información de adultos y pacientes pediátricos con inhibidores de los estudios HAVEN1 y HAVEN2 argumentando que la biología de la hemofilia A y el mecanismo de acción de emicizumab, junto con la farmacocinética PK en pacientes con o sin inhibidores, indican que la presencia de inhibidores de FVIII no afecta la seguridad o eficacia de emicizumab, y que el modo de acción de emicizumab es independiente de la presencia de inhibidores. Los pacientes con hemofilia A congénita, por lo tanto cuando se consideren el tratamiento con emicizumab, constituyen una sola población independientemente de la existencia de inhibidores. Esta justificación se ha considerado válida para extender la indicación de emicizumab a todos los grupos de edad con el compromiso por parte de la compañía de informar sobre la seguridad clínica de los subconjuntos de grupos de edad pediátrica en los informes periódicos de seguridad. Finalmente, también se realizará un estudio de seguridad

posautorización para obtener más datos clínicos en pacientes pediátricos sin inhibidores tratados con emicizumab semanalmente.

Emicizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia hepática grave. Aunque no se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o insuficiencia hepática leve o moderada ya que emicizumab es un anticuerpo monoclonal y no se elimina por estas vías. No hubo cambios clínicamente significativos en los parámetros bioquímicos o hematológicos en los estudios clínicos de emicizumab.

DISCUSIÓN

Emicizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que se une al FIXa y FX, imitando la acción del FVIII y activa la cascada de coagulación en pacientes con HA. Las opciones de tratamiento de las hemorragias en los pacientes con HA que desarrollan inhibidores están limitadas actualmente a la administración de BPA como el rFVIIa (Novoseven®) (11) y el CCPa (Feiba®) (13). En el desarrollo clínico de emicizumab se ha comparado la eficacia y seguridad en profilaxis con emicizumab frente el tratamiento estándar con los agentes BPA.

El estudio HAVEN1 permite comparar la eficacia de la profilaxis con emicizumab (grupo A) frente a la no profilaxis (grupo B) como brazo control en pacientes tratados previamente con BPA de forma episódica (a demanda) que es el tratamiento estándar actual. Esta comparación constituye la variable principal del ensayo, que permite extraer resultados concluyentes al comparar 2 grupos asignados aleatoriamente y comparables en las condiciones basales de los pacientes.

Por otra parte, también se evaluó como un objetivo secundario la comparación intra-paciente de la profilaxis con emicizumab con el uso profiláctico con BPA, en aquellos pacientes del grupo C que habían participado en el estudio no intervencionista NIS29768 utilizando el histórico de datos del NIS.

Los pacientes incluidos en este estudio pueden considerarse representativos de la población diana (pacientes con un historial prolongado de hemofilia A principalmente grave e inhibidores) (21). La mitad de ellos había recibido ITI previamente, y la mayoría tenía articulaciones dianas afectadas y más de 9 hemorragias en las últimas 24 semanas. Los pacientes en el brazo C habían estado en profilaxis con BPAs.

La variable principal elegida (reducción de las hemorragias tratadas) se considera adecuada, así como la medida a las 24 semanas, que demuestra el mantenimiento de la reducción de la tasa de sangrados a largo plazo. Los cuestionarios de calidad de vida utilizados están validados y fueron adecuadamente analizados. Los criterios de exclusión e inclusión permitieron una representación adecuada de una población con una necesidad de tratamiento no cubierta (pacientes con HA e historia de alta presencia de inhibidores con frecuencia de episodios de sangrados durante el tratamiento a demanda o en profilaxis con agentes BPA).

Es importante tener en cuenta que la comparación de la profilaxis con emicizumab frente a profilaxis con los BPA no fue directa, sino con un análisis intra-paciente teniendo como referencia los resultados previos de estos pacientes con un estudio de no intervención.

En los estudios se excluyó la posibilidad de recibir ITI y se excluyeron aquellos pacientes que estuvieran recibiendo este tratamiento. Si bien este criterio se considera apropiado de acuerdo a los objetivos del estudio principal HAVEN1, limita el conocimiento de la eficacia de emicizumab y su posicionamiento terapéutico. En la sección 4.2 de la ficha técnica se ha incluido que no existen estudios formales evaluando la eficacia y seguridad de emicizumab en relación con la ITI.

El diseño de un solo brazo en el estudio HAVEN2 se ha considerado aceptable para obtener la autorización de comercialización en el contexto de una indicación huérfana.

Posteriormente, emicizumab ha demostrado un balance beneficio/riesgo positivo en la profilaxis en pacientes con HA grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII en dos ensayos clínicos HAVEN3 (BH30071) y HAVEN4 (BO39182).

En el estudio HAVEN3 se comparó la eficacia de la profilaxis con emicizumab administrada por vía subcutánea una vez por semana (Brazo A) o cada 2 semanas (Brazo B) frente a la no profilaxis (Brazo C). La tasa de hemorragia fue significativamente menor en los pacientes con emicizumab en profilaxis que en los pacientes sin profilaxis. Más de la mitad de los participantes que recibieron profilaxis no tuvieron que ser tratados por eventos hemorrágicos.

Por otra parte, los resultados mostraron a través de una comparación intra-paciente (brazo D) que la profilaxis con emicizumab producía una tasa de sangrados significativamente menor en estos pacientes que la registrada previamente con el uso profiláctico con FVIII a través de los datos históricos en el estudio no intervención

La variable principal elegida es la misma que en los estudios HAVEN1 y 2: (reducción de las hemorragias tratadas), así como su medida a las 24 semanas, que demuestra el mantenimiento de la reducción de la tasa de sangrados a largo plazo.

Es importante destacar que no existe ninguna comparación directa de la profilaxis con emicizumab frente a la profilaxis con FVIII en dos grupos de pacientes asignados aleatoriamente, comparables en las condiciones basales que permita extraer resultados concluyentes sobre el posicionamiento de un tratamiento frente a otro. Además, no hay datos sobre sujetos con hemofilia A congénita "leve" o "moderada" sin inhibidores que tengan una actividad apreciable del FVIII, y, por tanto, esta población se ha excluido de la indicación, considerando que no se ha establecido si estos sujetos estarán o no en mayor riesgo de sufrir eventos adversos tromboembólicos o de otro tipo.

Por otra parte, el estudio HAVEN 4 tuvo como objetivo principal evaluar la eficacia de la profilaxis con emicizumab 6 mg/kg administrado cada cuatro semanas para mantener un control adecuado del sangrado, según el número de sangrados tratados.

El diseño de un solo brazo en el estudio HAVEN 4 se ha considerado aceptable para obtener la inclusión de esta pauta de dosificación en la FT en el contexto de una indicación huérfana al demostrar que la tasa anualizada de sangrados obtenidos estaba en el rango descrito para el tratamiento en profilaxis con FVIII.

Aunque es importante destacar que no se han comparado los diferentes regímenes posológicos en el contexto de un ensayo clínico mediante una comparación directa.

Con estos nuevos estudios se ha demostrado la eficacia y seguridad de las nuevas pautas posológicas propuestas, que incluyen una dosis de carga de 3 mg / kg una vez por semana durante 4 semanas, seguida de una dosis de mantenimiento de 3 mg / kg cada dos semanas (10 pacientes) o 6 mg / kg cada 4 semanas (10 pacientes) en adultos y niños con hemofilia A con o sin inhibidores del factor VIII. Los regímenes cada 2 y 4 semanas se estudiaron solo en pacientes ≥ 12 años de edad, la consistencia farmacocinética a lo largo de la edad parece respaldar la extrapolación de estos regímenes a todo el rango de edad de la población pediátrica.

La elección del régimen de profilaxis tendrá que valorarse de forma individualizada para cada paciente teniendo en cuenta que no existen comparaciones directas entre ellos (30). Se ha publicado que

en pacientes sin inhibidores que se adhieren a los regímenes profilácticos con FVIII, el control de sangrado es satisfactorio con tasas de sangrado anualizadas promedio en el rango de 0,9 a 4,1 y sin embargo, las imágenes de resonancia magnética muestran que hasta dos tercios de estos pacientes desarrollan artropatía progresiva, probablemente debido a sangrados subclínicos (31). Los estudios HAVEN1-4 no han valorado si el tratamiento profiláctico con emicizumab afecta al desarrollo de la artropatía, y sigue existiendo una falta de experiencia en la exposición a emicizumab a largo plazo que tendrá ser evaluada.

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de emicizumab en los pacientes sometidos a cirugía. El manejo clínico de las hemorragias transitorias y de los pacientes en el período perioperatorio (especialmente las cirugías mayores) mientras están expuestos a emicizumab siguen siendo áreas de experiencia limitada.

Los datos de eficacia y seguridad con emicizumab en niños ≤ 2 años presentados siguen siendo muy limitados. No obstante, dichos datos, apoyados con datos farmacocinéticos y de extrapolación de eficacia y seguridad disponibles en niños > 2 años se han considerado suficientes para recomendar el uso en todo el rango de edad pediátrica. La falta de datos en neonatos ha sido incluida como información no conocida dentro del PGR, y la compañía se ha comprometido a generar más datos post-autorización.

El perfil de seguridad de emicizumab durante los estudios fue aceptable. No hubo cambios clínicamente significativos en los parámetros bioquímicos o hematológicos en los estudios clínicos con el fármaco. No se observaron diferencias de seguridad apreciables en poblaciones especiales. No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o insuficiencia hepática leve o moderada. El tratamiento con agentes BPA debe suspenderse el día antes de comenzar la terapia con emicizumab. Los principales riesgos de seguridad encontrados se relacionan con 2 eventos tromboembólicos y 3 de MAT durante el tratamiento con emicizumab. Estos acontecimientos adversos se han relacionado con el uso concomitante con los BPA, particularmente con el CCPa (Feiba[®]) a dosis mayores de 100 U/Kg/24h, y se consideró una interacción farmacológica, la cual no ha sido completamente dilucidada. Su monitorización forma parte de las medidas de minimización de riesgos. En los pacientes que estén en profilaxis con emicizumab y presenten sangrados, la dosis inicial de CCPa no debe exceder los 50 U/Kg y estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados ante la posibilidad de que experimenten una MAT u otro evento trombótico. En cualquier caso, la dosis de CCPa no deberá superar los 100 U/Kg en las primeras 24 horas de tratamiento.

No se han detectado nuevas señales de seguridad ni nuevos casos de eventos tromboembólicos o MAT en los estudios HAVEN3 y 4 (32), si bien, es poco probable que emicizumab y CCPa se utilicen juntos en los pacientes sin inhibidores. Sin embargo, no se puede descartar una posible interacción entre emicizumab y otros factores de coagulación como el FVIII que se puedan utilizar de forma concomitante en esta población (33). También es importante destacar que los eventos graves y fatales acontecidos en la fase posautorización son evaluados cada seis meses por el Comité de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA a través de los informes periódicos de seguridad, sin que se haya detectado hasta el momento un aumento en el riesgo observado.

Cinco pacientes desarrollaron anticuerpos en los nuevos estudios presentados y uno de ellos se retiró del estudio debido a la pérdida de eficacia adquirida por efecto neutralizante de los anticuerpos. En la FT ha quedado reflejado que en caso de signos clínicos de pérdida de eficacia, debe considerarse un cambio de tratamiento.

No parece probable por su mecanismo de acción, que emicizumab a largo plazo tenga un impacto sobre los procesos

inflamatorios o inmunológicos aunque se ha incluido su estudio en el PGR. La inmunogenicidad a largo plazo también se ha considerado un riesgo potencial importante sobre el que se hará un seguimiento posautorización.

CONCLUSIÓN

Emicizumab ha demostrado un balance beneficio/riesgo positivo en la profilaxis en pacientes con hemofilia A e inhibidores con título elevado ≥ 5 unidades Bethesda/ml en un ensayo clínico con una pequeña muestra de pacientes.

Posteriormente, emicizumab ha demostrado también un balance beneficio/riesgo positivo en la profilaxis en pacientes con HA grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII $< 1\%$) sin inhibidores del factor VIII.

Emicizumab presenta unos datos de seguridad aceptables. Los eventos tromboembólicos y de MAT descritos durante los estudios con emicizumab se han relacionado con una interacción farmacológica con el uso concomitante con el CCPa. El mecanismo de la interacción no ha sido completamente dilucidado. La monitorización de casos de MAT y otros eventos trombóticos se ha incluido dentro del PGR. Asimismo, dentro de las medidas de minimización de riesgos se han incluido en la información del producto las dosis máximas recomendadas de CCPa cuando sea necesaria su administración para el tratamiento de sangrados en pacientes en tratamiento con emicizumab. Respecto a los pacientes sin inhibidores, es poco probable que emicizumab y CCPa se utilicen juntos.

Sin embargo, no se puede descartar una posible interacción entre emicizumab y éste u otros factores de coagulación que se puedan utilizar en esta población para el control de los sangrados.

No existen comparaciones directas de emicizumab frente al tratamiento profiláctico con BPAs en pacientes con inhibidores. Sin embargo, un análisis intra-sujeto de los pacientes que recibieron de manera secuencial profilaxis con BPAs seguida de profilaxis con emicizumab, mostró tasas significativamente más bajas de sangrados durante el periodo de profilaxis con emicizumab frente al periodo de profilaxis con BPAs. Dada las limitaciones metodológicas de dicha comparación, no se pueden extraer conclusiones definitivas al respecto.

Tampoco existe ninguna comparación directa de la profilaxis con emicizumab frente a la profilaxis con FVIII en pacientes sin inhibidores, en dos grupos de pacientes asignados aleatoriamente y comparables en las condiciones basales, que permitan extraer resultados concluyentes sobre el posicionamiento de un tratamiento frente a otro.

Los datos en neonatos y lactantes así como en mayores de 65 años son limitados y no hay datos en mayores de 75 años.

En resumen, emicizumab es una alternativa terapéutica a los BPA para la profilaxis de los sangrados en pacientes con HA y con desarrollo de inhibidores con título elevado ≥ 5 unidades Bethesda/ml).

Los BPA han sido hasta el momento los únicos tratamientos disponibles para pacientes en los que no funciona o no se puede utilizar la ITI, considerada el tratamiento de primera línea. Cabe reseñar que la ITI, tal como se menciona al principio del informe, resulta muy gravosa, especialmente en la población pediátrica, por la necesidad de accesos venosos centrales y las significativas tasas de fracaso, considerándose ésta una población prioritaria.

Por otra parte, emicizumab representa también una alternativa terapéutica a la profilaxis con FVIII en pacientes con HA grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII $< 1\%$) sin inhibidores del factor VIII. En todo caso habrá que tener en cuenta las incertidumbres sobre el impacto en la artropatía, el desarrollo de anticuerpos frente a emicizumab y el riesgo de trombosis especialmente en el uso

concomitante con factores de coagulación en cirugías o control de los sangrados.

Emicizumab es el primer tratamiento subcutáneo autorizado para la HA, con una administración que puede ser semanal o cada 2 o 4 semanas, lo cual supone una ventaja sobre todo en pacientes de menor edad, evitando los inconvenientes de la vía intravenosa y facilitando su manejo por los propios pacientes. La elección de cada régimen posológico tendrá que valorarse de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta que no se ha comparado de forma directa con la profilaxis con FVIII.

Por último, señalar que los datos de eficacia y seguridad a largo plazo son aún muy limitados.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Hemlibra® para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A con inhibidores del factor VIII. El GCPT, para esta indicación, y tras revisar las condiciones de financiación y precio, no considera necesario modificar el posicionamiento.

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia también ha financiado Hemlibra® para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A grave sin inhibidores del factor VIII. El GCPT considera que para esta indicación, en la selección entre emicizumab y sus alternativas, se tendrán en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, et al. Haemophilia in Spain. *Hemophilia*. 2009; 15, 665–675
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Treatment Guideline Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-e47.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Data & statistics [resource on the Internet]. 2016 [updated 2016 Jul 11; cited 2017 May 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/data.html>. Acceso en junio 2018.
4. National Institutes of Health (NIH): National Heart, Lung, and Blood Institute. What Is Hemophilia? [resource on the internet]. 2013. Accessed April 22, 2014; <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hemophilia/>. Acceso en junio 2018.
5. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev* 2013;27:179-184.
6. World Federation of Hemophilia. World Federation of Hemophilia report on the annual global survey 2015. [resource on the Internet]. October 2016 [cited 2016 December 20]. Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf>.
7. Eurostat 2015. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/lucas/data/primary-data/2015>
8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hemofilia. Aspectos Organizativos. Noviembre 2012. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_AspectosOrganizativos.pdf. Acceso en junio 2018.
9. 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:e136-e139. Witmer C et al; *Ther Adv Hematol* (2013) 4(1) 59–72
10. Ficha Técnica de Novoseven. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80118/FT_80118.html. Acceso en junio 2018.
11. Ficha Técnica de FEIBA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80118/FT_80118.html. Acceso en junio 2018.
12. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014;20:65-72.
13. Hay CR, Di Michele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335-1344.
14. Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood* 2009;113:11–17.
15. Kreuz W, Becker S, Lenz E, et al. Factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A: epidemiology of inhibitor development and induction of immune tolerance for factor VIII. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21:382–389.
16. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017 Dec 7;130(23):2463-2468.
17. Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Lambert T, Morfini M, Remor E, et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfus*. 2014;12:314-9
18. 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.
19. Ficha Técnica de Hemlibra. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_es.pdf Acceso en agosto 2019
20. Informe público de evaluación de Hemlibra. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004406/WC500244745.pdf. Acceso en junio 2018.
21. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov database. Ensayos clínicos con emicizumab. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=emicizumab&ntry=&state=&city=&dist=>. Acceso en junio 2018.
22. Oldenburg J, Levy GG. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:2194-2195.
23. Young G, Sidonio RF, Liesner R, Oldenburg J, Chang T, et al. HAVEN 2 Updated Analysis: Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab Prophylaxis in Pediatric Patients with Hemophilia A with Inhibitors. *Blood* 2017; 130(Suppl1):85.
24. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase

1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. Blood Adv. 2017; 1(22): 1891–9

25. Informe público de evaluación de Hemlibra para la variación de nueva indicación EMEA/H/C/004406/II/0002. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf
26. 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;379:811-822.
27. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. Lancet Haematol. 2019;6:e295-e305.
28. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014;12:1935–9.
29. Young G, Liesner R, Chang TY, Sidonio RF, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label, phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. Blood. 2019; doi: 10.1182/blood.2019001869.
30. Cafuir L, Kruse-Jarres R, Mancuso ME, Kempton CL. Emicizumab for hemophilia A without inhibitors. Expert Rev Hematol. 2019;12:515-524.
31. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. J Thromb Haemost. 2017;15:2115–24.
32. Makris M, Iorio A, Lenting PJ. Emicizumab and thrombosis: The story so far. J Thromb Haemost. 2019;17:1269-1272.
33. Langer AL, Etra A, Aledort L. Evaluating the safety of emicizumab in patients with hemophilia A. Expert Opin Drug Saf. 2018;17:1233-1237.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Subdirección General de Optimización e Integración terapéutica

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

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

El Laboratorio Titular, la Federación Española de Hemofilia, la Real Fundación Victoria Eugenia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Fe de erratas:

Debido a que recientemente se ha publicado el IPT de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A moderada sin inhibidores con fenotipo hemorrágico grave, se modifica el título del presente IPT para definir el objeto del mismo.

Previamente, el título del actual IPT era:

Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A.

A fecha de 14 de marzo de 2024, se incluye el siguiente título:

Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A con inhibidores del factor VIII y en hemofilia A grave sin inhibidores del factor VIII.