

Informe de Posición de la SEHH

Emicizumab (Hemlibra®) en los pacientes sin inhibidores del factor VIII que tengan enfermedad moderada con fenotipo de sangrado grave

INTRODUCCIÓN

La hemofilia A (HA) es una enfermedad congénita ligada al cromosoma X caracterizada por una disfunción o disminución de producción de factor VIII (FVIII) con el consecuente descenso en la generación de trombina (1), que conduce a frecuentes hemorragias espontáneas o tras traumatismos, típicamente en articulaciones, músculos y tejidos blandos. Las hemorragias recurrentes, particularmente dentro de las articulaciones, conducen a complicaciones a largo plazo como artropatía hemofílica y a una reducción global en la calidad de vida (2).

La gravedad de hemofilia A se clasifica en función de la actividad plasmática de FVIII en grave (<1% del nivel normal), moderada ($\geq 1\%$ - $\leq 5\%$) y leve ($> 5\%$ - $< 40\%$) (1). No obstante, esta clasificación no refleja la heterogeneidad de los fenotipos de hemorragias en la hemofilia A no grave. Aunque las hemartrosis, sangrados espontáneos y el daño articular a largo plazo son considerados claves en la enfermedad grave, algunas personas con hemofilia A no grave (moderada-leve) tienen estos síntomas (3,4).

Las guías de manejo de la hemofilia A recomiendan la profilaxis para la prevención de hemorragias y daño articular para las personas con hemofilia A grave, o para aquellas personas con hemofilia A no grave con fenotipo hemorrágico grave (1). Por otra parte, la infusión intravenosa profiláctica de concentrado de FVIII supone un importante inconveniente que puede resultar en una incompleta adherencia al tratamiento.

También, una alta dosis de tratamiento de FVIII en pacientes con hemofilia A grave está asociada con un alto riesgo de desarrollo de inhibidor, particularmente, en aquellos casos con un riesgo genético alto de desarrollo de inhibidor (1,5).

Para las personas con hemofilia A grave (actividad de FVIII <1 UI/dl), la profilaxis con concentrados de factor o productos hemostáticos como Emicizumab, está recomendada para prevenir las hemorragias (1,6). No obstante, un fenotipo hemorrágico grave más que el nivel de factor está siendo considerado en la actualidad como una indicación de inicio de tratamiento profiláctico (7,8), ya que, pacientes con niveles basales de FVIII endógeno asociados a hemofilia A moderada o leve pueden presentar hemorragias intraarticulares y desarrollar artropatía significativa.

El inicio de la profilaxis antes de los 3 años de edad previene los sangrados amenazantes como la hemorragia intracraneal y las complicaciones músculo-esqueléticas a largo plazo secundarias a las hemartrosis recurrentes y hemorragias musculares (1,9). Sin embargo, la profilaxis precoz con concentrados de factor de vida media estándar ha demostrado ser insuficiente para prevenir de forma completa el daño a articular en la adolescencia en hemofilia A grave (10).

Debido a la corta vida de todos los tratamientos de reposición (aproximadamente 10-16 horas), los métodos tradicionales de profilaxis requieren múltiples infusiones intravenosas de concentrado de FVIII a la semana para conseguir niveles suficientemente altos para proveer la suficiente protección contra las hemorragias (11).

Los pacientes con hemofilia A son más vulnerables a las hemorragias cuando la actividad de FVIII cae por debajo de cierto nivel (12). Tradicionalmente, el objetivo de nivel valle de seguridad ha sido de 1 UI/dl (12), pero, existe en la actualidad suficiente evidencia que indica que persisten el riesgo de hemorragias clínicas y subclínicas ocasionales con niveles valle de 1%. Con niveles valle entre 3% a 5% o mayores, es más efectiva la protección contra las hemorragias y el daño articular (11). Para conseguir niveles valle más elevados se requieren altas dosis e infusiones más frecuentes, lo cual es un problema para pacientes con hemofilia A en términos psicosociales, salud física y empleo (1).

La hemofilia moderada se define por la presencia de una actividad coagulante de FVIII entre 1-5%. Existen obvias diferencias clínicas en la expresión de la hemofilia moderada (HAM) y la grave (HAG), en cuanto a que, el primer sangrado suele ser

registrado a una mediana de edad de 4 años (1,6-7) en HAM y de 1 en HAG (0,5-2) y la mediana de edad para el diagnóstico de 9 meses para HAM y de 5,8 meses para HAG. Un correcto diagnóstico es de máxima importancia, teniendo en cuenta que dependiendo del fenotipo hemorrágico podrían ser subsidiarios de profilaxis (1). Por otra parte, existe el riesgo de desarrollo de inhibidores en este tipo de hemofilia, aunque la incidencia es menor que en HAG (13,14).

EMICIZUMAB

Emicizumab (Hemlibra®, Roche, Estados Unidos) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante biespecífico que une FIX activado y FX para restaurar la función hemostática del FVIII en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidor. Está indicado para prevenir las hemorragias en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidor (15,16).

Los datos obtenidos de los 4 estudios fase III (HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3 y HAVEN 4) han demostrado que emicizumab es seguro y eficaz con un perfil estable de farmacocinética cuando se administra de forma subcutánea semanal, quincenal o cada 4 semanas en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidor (17–20).

Farmacología: (15)

Emicizumab está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrados en paciente con hemofilia A:

-Con inhibidores del FVIII.

-Sin inhibidores del FVIII que tengan:

- Enfermedad grave (FVIII <1%)
- Enfermedad moderada (FVIII ≥1% y ≤5%) con fenotipo de sangrado grave.

Emicizumab puede usarse en todos los grupos de edad.

Posología:

El tratamiento (incluida la profilaxis de rutina) con agentes *bypass* debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con emicizumab. La profilaxis con FVIII puede prolongarse durante los 7 primeros días de tratamiento con emicizumab.

La dosis recomendada es de 3 mg/Kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguida por una dosis de mantenimiento, a partir de la semana 5, de 1.5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg cada dos semanas, o 6 mg/kg cada 4 semanas, todas las dosis administradas vía SC.

El régimen de dosis de carga es el mismo, independientemente del régimen de dosis de mantenimiento. El régimen de mantenimiento debe seleccionarse basándose en la preferencia del médico y el paciente/cuidador para su cumplimiento. El volumen total de emicizumab que debe administrarse por vía SC se calcula de la manera siguiente:

Cantidad total (mg) de emicizumab ÷ concentración del vial (mg/ml) = volumen total de emicizumab (ml) que debe inyectarse.

No deben combinarse concentraciones diferentes de emicizumab en la misma jeringuilla hasta llegar al volumen total a administrar. No se debe administrar un volumen superior a 2 ml por inyección. La edad no afectó a la farmacocinética de emicizumab en los pacientes pediátricos.

En edad avanzada, no se apreciaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de emicizumab entre sujetos <65 años y > de 65 años. No hay estudios especiales del efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de emicizumab. No obstante, emicizumab es un anticuerpo monoclonal y se elimina mediante catabolismo y no por excreción renal, por lo que no se prevé que sea necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

No se han llevado a cabo estudios especiales del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de emicizumab. Al ser un anticuerpo monoclonal que se elimina mediante catabolismo y no a través del metabolismo hepático, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

En caso de pacientes con hipoalbuminemia y bajo peso corporal para su edad, la dosificación menos frecuente da lugar a una menor exposición al emicizumab. Las simulaciones indican que estos pacientes todavía se beneficiarían de un control de sangrados clínicamente significativos. Ningún paciente con tales características fue incluido en los estudios clínicos

Emicizumab en hemofilia moderada:

El estudio HAVEN 6 (NCT04158648) (21) es el primer estudio en fase 3 conducido específicamente en personas con HA no grave (moderada o leve).

Objetivo: medir la seguridad y eficacia de profilaxis con emicizumab en personas con HA no grave sin inhibidores.

Método: estudio fase 3, multicéntrico, abierto y de un solo brazo.

Criterios de selección: personas de todas las edades con un peso de, al menos, 3 Kg con el diagnóstico de HAM ($\geq 1\%$ - $\leq 5\%$) o HAL ($> 5\%$. $< 40\%$) sin inhibidores de FVIII que requerían profilaxis a criterios del médico responsable.

Los participantes recibieron emicizumab subcutáneo 3 mg/Kg de peso una vez por semana durante 4 semanas, seguidos de dosis de mantenimiento según elección del participante: 1.5 mg/kg semanas, 3 mg/Kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas.

El objetivo primario del estudio fue la seguridad, siendo los criterios incluidos: eventos adversos, eventos adversos graves y efectos adversos de especial interés como eventos tromboembólicos y microangiopatía trombótica.

El objetivo primario de eficacia incluía una tasa de sangrados anuales que precisaron tratamiento.

Resultados: (21)

Entre el 10 de febrero de 2020 y el 31 de agosto de 2021 se estudiaron a 73 personas. 72 personas recibieron al menos una dosis de emicizumab: 51 con HAM (71%); 21 (29%) con HAL; 69 hombres (96%); 3 mujeres (4%); 61 de raza blanca (85%).

La mediana de edad fue de 23.5 años (IQR 12-36), y la mediana de seguimiento fue 55.6 semana (IQR 52.3-61.6).

Al inicio del estudio, 24 participantes (33%) tenían articulación diana y 37 (51%) estaban en tratamiento con profilaxis.

60 participantes (83%) tuvieron al menos un evento adverso: el más frecuente fue cefalea (12 participantes (17%)), reacción en el lugar de inyección (12 (17%)) y artralgias (11 (15%)).

15 participantes (12%) tuvieron al menos un evento adverso relacionado con emicizumab; ningún evento adverso condujo a la suspensión del tratamiento, modificación o interrupción de tratamiento.

8 participantes (11%) reportaron 10 eventos adversos graves en total, ninguno en relación con emicizumab.

No hubo casos de fallecimientos por microangiopatías trombóticas.

Un participante presentó hemorroides trombosadas grado 1 (clasificado como evento tromboembólico), que no estuvo relacionado con emicizumab.

La tasa de hemorragias anuales que precisaron tratamiento fue 0.9 (95% CI 0.55-1,52).

48 participantes (67%) no tuvieron eventos hemorrágicos que requirieran tratamiento.

La tasa total anual de hemorragia fue 10.1 (95% CI 6.93-14-76) desde 24 semanas previo a estudio y 2.3 (1.67-3-12) durante el estudio tras una mediana de seguimiento de 55.6 semanas.

Dentro de los datos demográficos de los participantes en el estudio, 37 de ellos (51%) estaban en profilaxis en el momento de la inclusión en el estudio, mientras que 35 participantes (49%) estaban en régimen de tratamiento a demanda.

En cuanto a los motivos por los que los participantes estaban en profilaxis según el investigador, destacan (Tabla 1):

Tabla 1. Motivos de inicio de profilaxis en los participantes	
Historia de frecuentes hemorragias	41 (57%)
Historia de frecuentes hemartrosis	32 (44%)
Historia de hemorragias graves	15 (13%)
Prevención de hemorragias traumáticas	9 (13%)
Otras	5 (7%)

Las hemorragias en los participantes antes de la inclusión en el estudio se describen en la tabla 2:

Tabla 2. Hemorragias previas al inicio del estudio	
Hemorragias	Participantes
Media de número de hemorragias en 24 semanas previas al estudio	4.7 (SD 13.2)
Mediana de número de hemorragias en 24 semanas previas al estudio	2 (IQR 0-4.5) [rango 0-96]
Mediana de tasa anual de hemorragia	4.3 (IQR 0-9.78)
Tasa anual de hemorragia	10.1 (95% CI 6.93-14.76)

Los datos de seguridad durante el estudio se describen en la tabla 3:

Tabla 3. Datos de seguridad	
	Participantes (n=72)
Número total de eventos	248
Participantes con ≥ 1 evento adverso	
Cualquier evento adverso	60 (83%)
Evento adverso con resultado fatal	0
Evento adverso que condujo a suspensión del tratamiento	0
Evento adverso que condujo a modificación de dosis/interrupción temporal	0
Evento adverso grado ≥ 3	4(6%)
Eventos adversos relacionados con el tratamiento*	15 (21%)
Reacción en el lugar de la inyección	12 (17%)
Número total de eventos adversos serios	10
Participantes con ≥ 1 eventos adversos serios	8 (11%)
Eventos adversos de interés especial	
Hipersensibilidad sistémica, anafilaxia, o reacción anafilactoide	0
Eventos trombóticos	1(1%)
Microangiopatía trombótica	0

Los 72 participantes fueron estudiados para buscar presencia de anticuerpos antiemicizumab. Los anticuerpos antiemicizumab fueron detectados en 2 participantes (3%). Los anticuerpos fueron neutralizantes in vitro en dos ocasiones en un participante y en una ocasión en otro participante. Los anticuerpos antifármaco no tuvieron efecto en la farmacocinética de emicizumab. Ambos participantes no tuvieron hemorragias y no experimentaron ninguna reacción en el lugar de inyección, hipersensibilidad o reacciones anafilácticas. Ambos participantes presentaron anticuerpos negativos en la fecha de fin de seguimiento clínico. En un participante se negativizó en la semana 48 y en otro en la semana 12 de seguimiento.

Dentro de la eficacia durante el estudio, destaca: (tabla 4)

Tabla 4. Datos de eficacia					
	Hemorragias tratadas	Hemartrosis tratadas	Hemorragias espontáneas tratadas	Hemorragias en articulaciones diana tratadas	Todas hemorragias
Tasa de sangrados anuales	0.9 (0.55-1.52)	0.2 (0.09-0.57)	0.2 (0.11-0.33)	0.1 (0.03-0.49)	2.3 (1.67-3.12)
Media de tasa anual de hemorragias	0.9 (0.02-5.48)	0.2 (0-4.15)	0.3 (0-4.23)	0.1 (0-3.92)	2.3 (0.35-7.75)
Mediana de tasa anual de hemorragias	0 (0-0.98)	0 (0-0.98)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (0-3.11)
Rango de tasa de hemorragias anuales	0.0-7.05	0.0-3.63	0.0-6.09	0.0-3.21	0.0-21.04
Participantes con cero hemorragias	48 (67%)	64 (89%)	59 (82%)	68 (94%)	24 (33%)

En 21 participantes (29%) se realizaron intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos durante el estudio: 18 fueron a un total de 33 cirugías menores y 3 a cirugías mayores. Todas las cirugías mayores se realizaron con medicación profiláctica adicional incluyendo concentrados de FVIII y ácido tranexámico. 13 intervenciones menores se realizaron sin medicación adicional profiláctica. 20 intervenciones menores se realizaron con medicación adicional: 14 con FVIII solo, 3 con FVIII y tranexámico y 3 con ácido tranexámico solo.

Datos de satisfacción de participantes e investigadores:

Con relación al impacto en el paciente derivado por el tratamiento, medido mediante el cuestionario CATCH (22), se detectó una tendencia a la mejoría durante el estudio. Otros aspectos basales relacionados con el tratamiento permanecieron estables y mantenidos hasta la semana 49 de seguimiento tanto para adolescentes como para adultos.

De 52 participantes \geq de 12 años a los que se realizó el cuestionario de preferencia EmiPref (23), 50 (96%) prefirieron emicizumab sobre el anterior tratamiento, 1 participante (2%) prefirió su anterior tratamiento y 1 participante (2%) no tuvo preferencia. De los 28 investigadores que respondieron al cuestionario, 24 (86%) prefirieron emicizumab, uno (4%) prefirieron el tratamiento previo del participante y 3 (11%) no tuvo preferencia.

Datos de la salud articular:

Previo al inicio del estudio, 65 presentaban una media de score *Hemophilia Joint Health* (HJH) (24) total de 7.2 (SD 10.37). A la semana 49 de seguimiento era de 6.48 (8.96) en 56 participantes, con un cambio medio con respecto al inicio de -1.31 (SD 3.48). En el análisis de 24 participantes con articulación diana al inicio del estudio, 21 individuos (88%) estuvieron en seguimiento durante al menos 52 semanas y el cambio de HJH score de -2.11 (4.66) y en la suma calculada de todas las articulaciones fue de -1.9 (4.29) en la semana 49 de estudio. 20 participantes (95%) de los 21, comunicaron menos de tres hemorragias durante las 52 semanas de seguimiento, cumpliendo los criterios de resolución de articulación diana.

Por otra parte, se produjo un cambio en la actividad física respecto al inicio del estudio tanto en adultos como en niños o adolescentes. Para todos los participantes tratados, el tiempo dedicado en la actividad media-vigorosa y media de pasos fue estable durante las 49 semanas de seguimiento.

El perfil de farmacocinética de emicizumab muestra unas concentraciones terapéuticas sostenidas al final del periodo de carga y niveles mantenidos estables en la fase de mantenimiento a las diferentes dosis durante el periodo de seguimiento posterior (figura 1) (21).

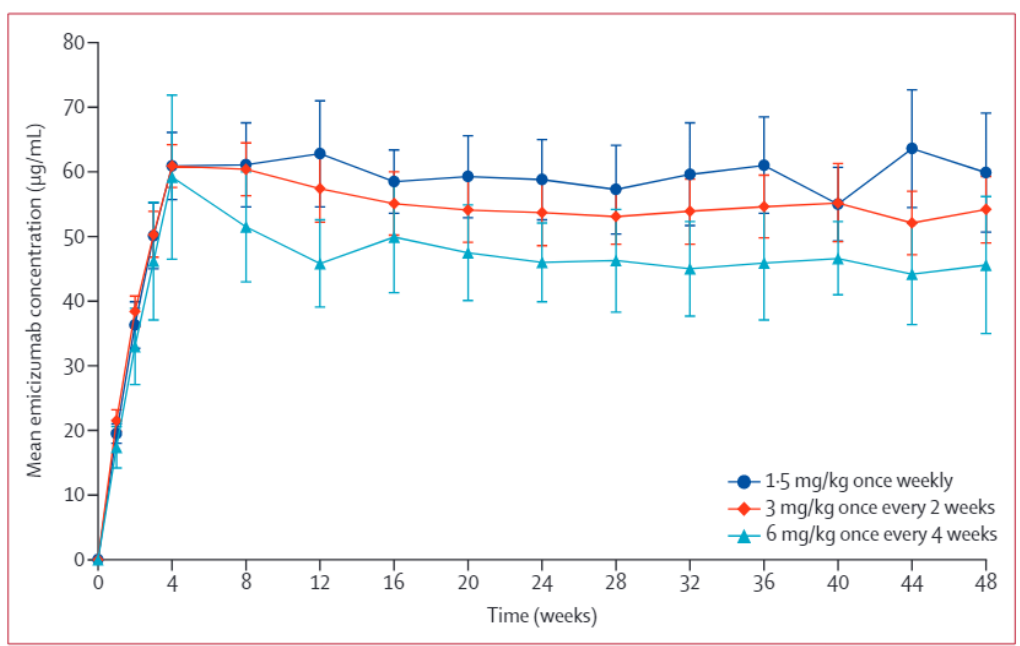


Figura 1. Concentraciones de emicizumab durante el seguimiento.

DISCUSIÓN

Aunque la gravedad de la hemofilia A se ha clasificado tradicionalmente por la actividad de FVIII, personas con enfermedad moderada-leve pueden experimentar comorbilidades sustanciales, incluyendo complicaciones duraderas. El estudio HAVEN 6 (21) evalúa la profilaxis, específicamente, en hemofilia A no grave, demostrando un perfil favorable riesgo-beneficio de emicizumab en personas con hemofilia A moderada-leve sin inhibidores que requieran profilaxis. No se observaron datos de seguridad significativos, indicando que niveles más elevados de actividad de FVIII en personas con hemofilia no grave no supone un riesgo añadido de trombosis o de otras complicaciones relacionadas con emicizumab.

El perfil de seguridad fue consistente independientemente de la gravedad de la enfermedad, edad, régimen de dosificación, con los datos obtenidos de los estudios previos HAVEN 1-5 y STASEY en personas con hemofilia A grave con y sin inhibidor (17,18,20,25–27).

El único evento trombótico observado fue un caso de hemorroides trombosadas grado 1 que no se consideró relacionada con emicizumab, y que se resolvió sin interrupción del tratamiento; esto aporta evidencia clínica, en línea con los datos preclínicos, que la actividad de FVIII en hemofilia no grave no tiene efecto sinérgico con emicizumab para constituir un estado de hipercoagulabilidad (21)

La incidencia de reacciones en el lugar de inyección en HAVEN 6 (21) estuvo en el rango de los resultados observados en los estudios previos HAVEN (13-31%).

La presencia de anticuerpos anti-droga apareció en dos pacientes (3%) de 72 participantes. Estos anticuerpos fueron neutralizantes in vitro y no tuvieron impacto en la farmacocinética de emicizumab, ni supuso aparición de hipersensibilidad, anafilaxia, reacciones en el lugar de inyección ni aumento de hemorragias.

Estos resultados están en consonancia con el perfil de inmunogenicidad de emicizumab obtenido en anteriores estudios con una incidencia de anticuerpos anti-droga del 5% (25,28). El perfil de farmacocinética de emicizumab en los participantes con HA no grave sin inhibidor fue un 10-15% más alto que los observados en los estudios HAVEN 1-4, que podría estar explicado por la heterogeneidad de la población estudiada (25).

Las concentraciones residuales de FVIII antigénico o la actividad endógena de FVIII no se consideraron que afectaran a la farmacocinética, al no haber interferencia entre FVIII y el ensayo de medición de niveles de emicizumab, y no hubo diferencias entre participantes con HAL y HAM. Posteriores estudios excluyeron el efecto del peso y edad del participante.

El control de las hemorragias en HAVEN 6 fue similar a los comunicados en los estudios previos HAVEN en HAG (con y sin inhibidor). (21)

La reducción de las hemorragias fue comparable a la observada en los estudios HAVEN 1 y 3, donde la reducción en todos los tipos de hemorragias fue de 63-89%, comparado con un 77% de reducción vista en HAVEN 6 (17-20,25,26). En todos los estudios HAVEN, la mediana de tasa de hemorragias anuales que requirieron tratamiento fue de cero.

La tasa de hemorragias que no requirieron tratamiento fue del 80% en el momento de análisis interim (29), en consonancia con los resultados obtenidos en los estudios HAVEN anteriores.

La proporción de participantes con hemorragias que no requirieron tratamiento fue estable, mostrando un beneficio sostenido a largo plazo de la profilaxis.

En el caso de los participantes con articulación diana, su resolución fue observada en más del 95% de los casos y el total *Hemophilia Joint Health Score* mejoró.

La mayoría de las hemorragias que requirieron tratamiento fueron traumáticas (79%). Los análisis previos indican que una ausencia de control de la enfermedad resultaría en hemorragias relacionadas con la actividad y en un aumento de la artropatía (30), pero a pesar de esto, los participantes presentaron a nivel basal una actividad física similar a la población general, que se mantuvo durante todo el estudio, mientras que la tasa de hemorragias descendió, indicando un descenso en el riesgo de hemorragias relacionadas con la actividad física (31).

Es importante destacar que el manejo de la hemofilia A basado, exclusivamente, en la actividad de FVIII residual es considerada inadecuada y personas con hemofilia A no grave podrían requerir profilaxis por varias razones (32). Los motivos para iniciar la profilaxis en HAVEN 6 fueron similares a los expuestos para iniciar otros regímenes anteriores y gravedad de la enfermedad de la enfermedad.

La historia de frecuentes hemorragias o de frecuentes hemartrosis fueron las razones más frecuentes. Es importante señalar que, tanto las hemartrosis como la presencia de articulaciones diana estaban presentes tanto en HAM como en HAL, confirmando la presencia de artropatía inicial (4), lo cual confirma la importancia de hacer un estudio individualizado de la necesidad de profilaxis en las personas con HA no grave.

En el estudio HAVEN 6, la mediana de tasa de hemorragia anual al inicio de este fue mayor que la comunicada en la literatura para pacientes con HA no grave, reflejando el infra tratamiento de este subtipo de la enfermedad y la necesidad de un régimen profiláctico seguro y eficaz para esta población (33,34).

Emicizumab ofrece un esquema de tratamiento flexible y una administración sencilla en comparación con los concentrados de factor, lo cual se reflejó en los resultados de preferencia de la mayoría de los participantes para emicizumab sobre los tratamientos previos.

Por otra parte, la profilaxis con emicizumab podría reducir el riesgo de desarrollo de inhibidor comparado con la profilaxis con concentrado de factor, sobre todo en personas con HA no grave con mutaciones de alto riesgo para el desarrollo de inhibidor.

Limitaciones del estudio: (21)

La decisión de profilaxis en el estudio HAVEN 6 depende de la decisión de cada investigador y, por tanto, no podría ser considerada representativa para todos los casos de HAM o HAL.

El diagnóstico de HA fue dado por los investigadores y la actividad de FVIII fue medida en muestras tomadas al inicio del estudio, pero, aproximadamente la mitad de los participantes habían recibido profilaxis antes de entrar en el estudio.

El estudio es de un sólo brazo, abierto y no controlado, por lo que las medidas de eficacia estaban limitadas a las comparaciones con los valores basales al inicio del estudio. Y los datos de hemorragias de las 24 semanas previas al estudio fueron recopilados retrospectivamente (con potencial fuente de errores).

Por otra parte, la elección de dosificación de mantenimiento con emicizumab fue hecha por los participantes en vez de ser aleatorizado, la comparación entre los distintos regímenes puede estar limitada.

Será necesario un seguimiento con más pacientes para monitorizar la seguridad y la posibilidad de efectos adversos raros.

CONCLUSIONES

El estudio HAVEN 6 describe el uso de emicizumab en personas con hemofilia A moderada sin inhibidores con más de un año de seguimiento, sin nuevos signos de seguridad, un significativo y clínicamente evidente control de los sangrados y un beneficio en las preferencias de los pacientes para su tratamiento.

Los resultados fueron consistentes con los estudios previos de HAVEN y muestra eficacia y perfil de seguridad favorable independientemente de la gravedad de la enfermedad, tratamientos previos o dosis del régimen utilizado.

Emicizumab supone una opción valorable para personas con hemofilia A moderada sin inhibidores que precisen profilaxis.

Debido al tipo de estudio realizado, hay que tener precaución cuando se comparen los datos sobre emicizumab con otros tratamientos y extrapolar a todas las personas con hemofilia A moderada.

HAVEN 6 ofrece evidencia sobre que la profilaxis puede ser realizada de forma efectiva y segura en personas con hemofilia A Moderada con perfil hemorrágico grave.

Con los datos aportados en el estudio HAVEN 6 no es posible establecer si la profilaxis con emicizumab será mejor que la conseguida con concentrados de factor VIII (lo cual requerirá estudios futuros estudios), aunque es probable que sea más conveniente dada su administración subcutánea.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(S6):1–58
2. Soucie JM, Grosse SD, Siddiqi A -E. -A., Byams V, Thierry J, Zack MM, et al. The effects of joint disease, inhibitors, and other complications on health-related quality of life among males with severe haemophilia A in the United States. *Haemophilia*. 2017;23(4):e287–93
3. Minno MD, Ambrosino P, Franchini M, Coppola A, Minno GD. Arthropathy in Patients with Moderate Hemophilia A: A Systematic Review of the Literature. *Seminars Thrombosis Hemostasis*. 2013;39(07):723–31.
4. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, Konkle BA, Mazepa MA, Network UHTC. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv*. 2018;2(16):2136–44.
5. Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, Leebeek FWG, Escuriola-Ettingshausen C, Hermans C, et al. Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case–control study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1422–9.
6. Pipe SW, Trzaskoma B, Minhas M, Lehle M, Ko RH, Gao L, et al. Efficacy of emicizumab is maintained throughout dosing intervals for bleed prophylaxis. *Res Pract Thrombosis Haemostasis*. 2023;7(2):100077.
7. Benson G, Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Ljung R, et al. Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations for clinical management. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2017;16 (6).
8. Rejtö J, Kraemmer D, Grilz E, Königsbrügge O, Gabler C, Schuster G, et al. Bleeding phenotype in nonsevere hemophilia by International Society on Thrombosis and Haemostasis bleeding assessment tool, bleeding frequency, and the joint status. *Res Pract Thrombosis Haemostasis*. 2023;7(2):100047.
9. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):389–98.
10. Warren BB, Thornhill D, Stein J, Fadell M, Ingram JD, Funk S, et al. Young adult outcomes of childhood prophylaxis for severe hemophilia A: results of the Joint Outcome Continuation Study. *Blood Adv*. 2020;4(11):2451–9
11. Berntorp E, Negrier C, Gozzi P, Blaas P, Lethagen S. Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII Fc. *Haemophilia*. 2016;22(3):389–96.
12. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):413–20.
13. Boeriu E, Arghirescu TS, Serban M, Patrascu JM, Boia E, Jinca C, et al. Challenges in the Diagnosis and Management of Non-Severe Hemophilia. *J Clin Medicine*. 2022;11(12):3322.
14. Eckhardt CL, Loomans JI, Velzen AS van, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, Schwaab R, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1217–25.
15. Ficha técnica Emicizumab.([Hemlibra, INN-emicizumab \(europa.eu\)](https://www.hemlibra.eu/emicizumab))
16. Midori S, Hideji H, Masashi T, Tadashi M, Tetsuji S, Katsuyuki F, et al. Factor VIII–Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *New Engl J Med*. 2016;374(21):2044–53.

17. Johannes O, N. MJ, Benjamin K, Christophe S, U. CM, Guy Y, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *New Engl J Med.* 2017;377(9):809–18.
18. 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. *New Engl J Med.* 2018;379(9):811–22.
19. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood.* 2019;134(24):2127–38.
20. 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(6):e295–305.
21. Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, Chowdary P, Catalani O, Bernardi RJ, et al. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2023;10(3):e168–77.
22. Decker-Palmer M, Mathias S, Colwell H, Crosby R, Gentile B, Chupka J, et al. Performance of the Comprehensive Assessment Tool for Challenges in Hemophilia (CATCH) 2.0. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):11328–9.
23. Parnes A, Mahlangu JN, Pipe SW, Paz-Priel I, Lehle M, Trask PC, et al. Patient preference for emicizumab versus prior factor therapy in people with haemophilia A: Results from the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. *Haemophilia.* 2021;27(6):e772–5.
24. Ribeiro T, Abad A, Feldman BM. Developing a new scoring scheme for the Hemophilia Joint Health Score 2.1. *Res Pract Thrombosis Haemostasis.* 2019;3(3):e12212.
25. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood.* 2020;137(16):2231–42.
26. Yang R, Wang S, Wang X, Sun J, Chuansumrit A, Zhou J, et al. Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5). *Res Pract Thrombosis Haemostasis.* 2022;6(2):e12670.
27. Jiménez-Yuste V, Peyvandi F, Klamroth R, Castaman G, Shanmukhaiah C, Rangarajan S, et al. Safety and efficacy of long-term emicizumab prophylaxis in hemophilia A with factor VIII inhibitors: A phase 3b, multicenter, single-arm study (STASEY). *Res Pract Thrombosis Haemostasis.* 2022;6(8):e12837.
28. Khairnar R, Decker-Palmer M, Mellor J, Golden K, Libby S, Olsen S, et al. Improvement in Annualized Bleed Rate in Patients with Hemophilia A Initiating Emicizumab - Physician Reported Outcomes from the Adelphi Hemophilia a Disease Specific Programme™. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):1961–1961.
29. Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, Chowdary P, Catalani O, Jiménez-Yuste V, et al. Emicizumab Prophylaxis in Persons with Mild or Moderate Hemophilia A: Results from the Interim Analysis of the HAVEN 6 Study. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):343–343.
30. Corte-Rodriguez HD Ia, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Rivas-Pollmar I, Jimenez-Yuste V. Arthropathy in people with mild haemophilia: Exploring risk factors. *Thromb Res.* 2022;211:19–26.
31. Althoff T, Sosič R, Hicks JL, King AC, Delp SL, Leskovec J. Large-scale physical activity data reveal worldwide activity inequality. *Nature.* 2017;547(7663):336–9.
32. Mancuso ME, Bidlingmaier C, Mahlangu JN, Carcao M, Tosetto A, Kurnik K, et al. The predictive value of factor VIII/factor IX levels to define the severity of hemophilia: communication from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(10):2106–10.

33. Retout S, Schmitt C, Petry C, Mercier F, Frey N. Population Pharmacokinetic Analysis and Exploratory Exposure–Bleeding Rate Relationship of Emicizumab in Adult and Pediatric Persons with Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(12):1611–25.
34. Peyvandi F, Tavakkoli F, Frame D, Quinn J, Kim B, Lawal A, et al. Burden of mild haemophilia A: Systematic literature review. *Haemophilia*. 2019;25(5):755–63.