



## TRABAJO FIN DE MÁSTER

### MÁSTER UNIVERSITARIO DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

### RESULTADOS CLÍNICOS DE LA PROFILAXIS CON CONCENTRADOS DE FACTORES DE COAGULACIÓN DE SEMIVIDA EXTENDIDA O EMICIZUMAB EN HEMOFILIA

### CLINICAL OUTCOMES OF PROPHYLAXIS WITH EXTENDED HALF-LIFE COAGULATION FACTOR CONCENTRATES OR EMICIZUMAB IN HAEMOPHILIA

Autor/es: LAURA FERNÁNDEZ CUEZVA

Director/es:

- **Dr. Jose Manuel Calvo Villas:** Jefe de Sección de Laboratorio del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet. Unidad de Hemostasia y Trombosis.
- **Dra. Nuria Fernández Mosterirín:** Facultativo Especialista de Área en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet. Unidad de Hemostasia y Trombosis.

FACULTAD DE MEDICINA  
CURSO 2022-2023

## RESUMEN

**Introducción:** La hemofilia A y B son trastornos hemorrágicos congénitos causados por deficiencia de los factores VIII y IX de la coagulación, respectivamente. El tratamiento de la hemofilia es la infusión intravenosa del factor deficitario. Actualmente, existen concentrados de factores FVIII y FIX recombinantes de semivida extendida (rFVIII-EHL y rFIX-EHL) y otras terapias innovadoras que han mostrado beneficios clínicos en el control del sangrado con menor número de infusiones.

**Objetivos:** Analizar la eficacia y la eficiencia de la profilaxis con rFVIII-EHL o con emicizumab en hemofilia A y de rFIX-EHL en hemofilia B.

**Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se incluyeron 25 personas con hemofilia A (PwHA) moderada-grave en profilaxis con concentrados de rFVIII-EHL o emicizumab, y 4 personas con hemofilia B (PwHB) en profilaxis con concentrados de rFIX-EHL, atendidas en un centro de referencia de coagulopatías congénitas.

**Resultados:** En la cohorte de PwHA había 19 (76%) y entre las PwHB 2 (50%) mayores de 12 años. 23 PwHA (90%) y las 4 PwHB (100%) presentaban una forma grave de hemofilia. 5 PwHA (20%) tenían inhibidores frente al FVIII con profilaxis con productos rFVIII de vida media estándar (rFVIII-SHL) e iniciaron profilaxis con emicizumab (Hemlibra®). En las PwHA que cambiaron de una profilaxis con un producto rFVIII-SHL a un rFVIII-EHL se redujo el número de infusiones un 41,67%. En las PwHB que cambiaron de una profilaxis con un producto rFIX-SHL a un rFIX-EHL se redujo la media de infusiones anuales un 60%. El cambio de un producto SHL a un EHL no mejora la cobertura hemostática ni el coste económico anual de las personas en profilaxis.

**Conclusiones:** El cambio de una profilaxis con concentrados de factor SHL a productos EHL muestra mejoría en el número de inyecciones de dosis anual de factor, manteniendo excelente cobertura hemostática y sin aumentar la carga económica hospitalaria. Los productos rFVIII-EHL, rFIX-EHL y el emicizumab se han mostrado seguros, sin haber desarrollado las PwH en profilaxis inhibidores frente al FVIII, FIX o frente al emicizumab.

**Palabras clave:** hemofilia A, hemofilia B, trastorno de factores de la coagulación, profilaxis, tasas de sangrado, factores VIII y IX recombinantes y emicizumab.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hemophilia A and B are congenital bleeding disorders caused by deficiency of coagulation factors VIII and IX, respectively. The treatment of hemophilia is intravenous infusion of the deficient factor. Currently, there are VIII and IX concentrates of recombinant factor with extended half-life (rFVIII-EHL and rFIX-EHL) and other innovative therapies that have shown clinical benefits in bleeding control with fewer infusions.

**Objectives:** To analyze the efficacy and efficiency of prophylaxis with rFVIII-EHL or emicizumab in hemophilia A and rFIX-EHL in hemophilia B.

**Material and methods:** Observational, descriptive, longitudinal and retrospective study. Twenty-five people with moderate-severe hemophilia A (PwHA) on prophylaxis with rFVIII-EHL concentrates or emicizumab, and 4 people with hemophilia B (PwHB) on prophylaxis with rFIX-EHL concentrates, attended at a congenital coagulopathies reference center were included.

**Results:** There were 19 (76%) PwHA and 2 (50%) PwHB older than 12 years. 23 PwHA (90%) and all 4 PwHB (100%) had a severe hemophilia. 5 PwHA (20%) had FVIII inhibitors when in prophylaxis with standard half-life rFVIII products (rFVIII-SHL) and they started prophylaxis with emicizumab (Hemlibra®). In PwHA that switched from prophylaxis with a rFVIII-SHL product to rFVIII-EHL, the number of infusions was reduced by 41.67%. In PwHB who switched from rFIX-SHL to rFIX-EHL prophylaxis, annual infusions were reduced by 60%. Switching from a SHL to an EHL product does not improve hemostatic coverage or the annual economic cost of people on prophylaxis.

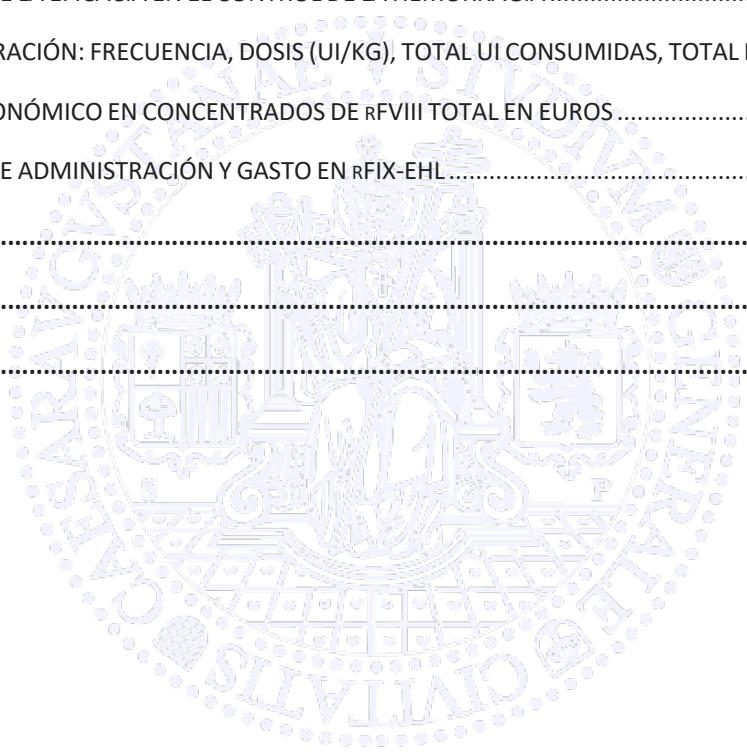
**Conclusions:** Changing from a prophylaxis with SHL factor concentrates to EHL products shows an improvement in the number of annual factor injections, maintaining excellent hemostatic coverage and without increasing the hospital economic burden. Prophylaxis with rFVIII-EHL and rFIX-EHL products and emicizumab have been shown to be safe in PwH, not developing inhibitors against FVIII, FIX or against emicizumab.

**Keywords:** hemophilia A, hemophilia B, coagulation factor disorder, prophylaxis, bleeding rates, recombinant factors VIII and IX, and emicizumab.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
1.1. DEFINICIÓN.....	9
1.2. GENÉTICA .....	9
1.3. EPIDEMIOLOGÍA .....	10
1.4. PATOGENIA.....	11
1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	12
1.6. DIAGNÓSTICO.....	12
1.7. TRATAMIENTO.....	12
1.7.1. <i>Evolución del tratamiento de la hemofilia</i> .....	12
1.7.2. <i>Tratamientos de la hemofilia</i> .....	13
1.7.2.1. Terapia sustitutiva con factor .....	14
(a) Concentrados de factores derivados del plasma .....	14
(a) Concentrados de factores recombinantes .....	14
(i) Concentrados de factores de vida media estándar (SHL) .....	15
1.7.2.2. Terapia sustitutiva no factor.....	18
(a) Emicizumab (Hemlibra®).....	18
2. HIPÓTESIS .....	20
3. OBJETIVOS .....	20
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL .....	20
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	20
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	21
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	21
4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	21
4.2.1. <i>Criterios de inclusión</i> .....	21
4.2.2. <i>Criterios de exclusión</i> .....	21
4.3. TAMAÑO MUESTRAL .....	21
4.4. VARIABLES DEL ESTUDIO .....	22
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS .....	22

4.6.	BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA .....	23
4.7.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	23
4.8.	ASPECTOS ÉTICOS .....	23
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
5.1.	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA PREVIO AL CAMBIO .....	24
5.2.	ANÁLISIS DE PACIENTES QUE CAMBIARON A PROFILAXIS CON EMICIZUMAB .....	28
5.3.	ANALISIS DEL CAMBIO A PROFILAXIS CON rFVIII-EHL Y rFIX-EHL. ....	29
5.4.	ANÁLISIS DE LA EFICACIA EN EL CONTROL DE LA HEMORRAGIA .....	31
5.5.	ADMINISTRACIÓN: FRECUENCIA, DOSIS (UI/KG), TOTAL UI CONSUMIDAS, TOTAL INFUSIONES ..	33
5.6.	GASTO ECONÓMICO EN CONCENTRADOS DE rFVIII TOTAL EN EUROS .....	35
5.7.	ANÁLISIS DE ADMINISTRACIÓN Y GASTO EN rFIX-EHL.....	36
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>38</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>41</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>42</b>



# Universidad Zaragoza

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Patrón de herencia de la hemofilia.

**Figura 2.** Genes F8 y F9 de la hemofilia.

**Figura 3.** Evolución de los tratamientos en hemofilia.

**Figura 4.** Esquema de los tipos de tratamiento en hemofilia.

**Figura 5.** Mecanismo de prolongación de la semivida plasmática de rFVIII/rFIX por el mecanismo de PEGilación.

**Figura 6.** Aumento de la semivida plasmática por unión del rFVIII/rFIX al Fc-IgG1.

**Figura 7.** Mecanismo de prolongación de la semivida plasmática del FIX por el mecanismo de unión a albumina.

**Figura 8.** Modificación de la secuencia proteica del rFVIII.

**Figura 9.** Modelo de funcionamiento de emicizumab.

**Figura 10.** Personas con hemofilia incluidas en el estudio.

**Figura 11.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. ABR, ABRT y ABRe.

**Figura 12.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Frecuencia de administración previo y posterior al cambio.

**Figura 13.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Administración dosis (UI/Kg), previo al cambio y posterior.

**Figura 14.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Número total de unidades anuales previo y posterior al cambio.

**Figura 15.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Número total de infusiones anuales de rFVIII previo y posterior al cambio.

**Figura 16.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Gasto económico anual en euros de rFVIII previo y posterior al cambio.

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Clasificación de la hemofilia.

**Tabla 2.** Características de los factores EHL obtenidos mediante PEGilación.

**Tabla 3.** Características de los factores EHL obtenidos mediante mecanismos distintos a PEGilación.

**Tabla 4.** PwHA con rFVIII-SHL previo al cambio. Características generales.

**Tabla 5.** PwHA con rFVIII-SHL previo al cambio. Dosis diaria (UI/Kg) y frecuencia de administración de rFVIII-SHL.

**Tabla 6.** PwHA con rFVIII-SHL previo al cambio. Tasas de sangrado: ABR, ABRt y ABR espontáneo.

**Tabla 7.** PwHA que cambian a emicizumab: características generales.

**Tabla 8.** PwHA que cambian a un rFVIII-EHL: características y tipo de rFVIII antes y después del cambio.

**Tabla 9.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Comparación de eficacia, consumo de FVIII y gasto económico.

**Tabla 10.** Visitas anuales a la Unidad de Coagulopatías entre los PwHA que recibían un producto rFVIII-SHL y cambiaron a un producto rFVIII-EHL.

**Tabla 11.** PwHB que cambiaron a un producto rFIX-EHL. Comparación de eficacia, consumo de FIX y gasto económico.

Universidad Zaragoza

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

**ABR:** Tasa de sangrado anual (“Anual bleeding rate”)

**CHO:** Ovario de hámster chino

**EHL:** Semivida extendida (“extended half-life”)

**Fc:** Fracción constante

**FcRn:** Fracción constante neonatal

**FVIII:** Factor VIII de la coagulación

**FIX:** Factor IX de la coagulación

**Inv1:** Inversión del intrón 1

**Inv22:** Inversión del intrón 22

**PwHA:** Personas con hemofilia A

**PwHB:** Personas con hemofilia B

**rFVIII:** factor VIII recombinante

**rFIX:** factor IX recombinante

**SHL:** Semivida estándar (“Standart half-life”)

**TP:** Tiempo de Protrombina

**TTPa:** Tiempo de Tromboplastina Parcial activada

## 1. INTRODUCCIÓN

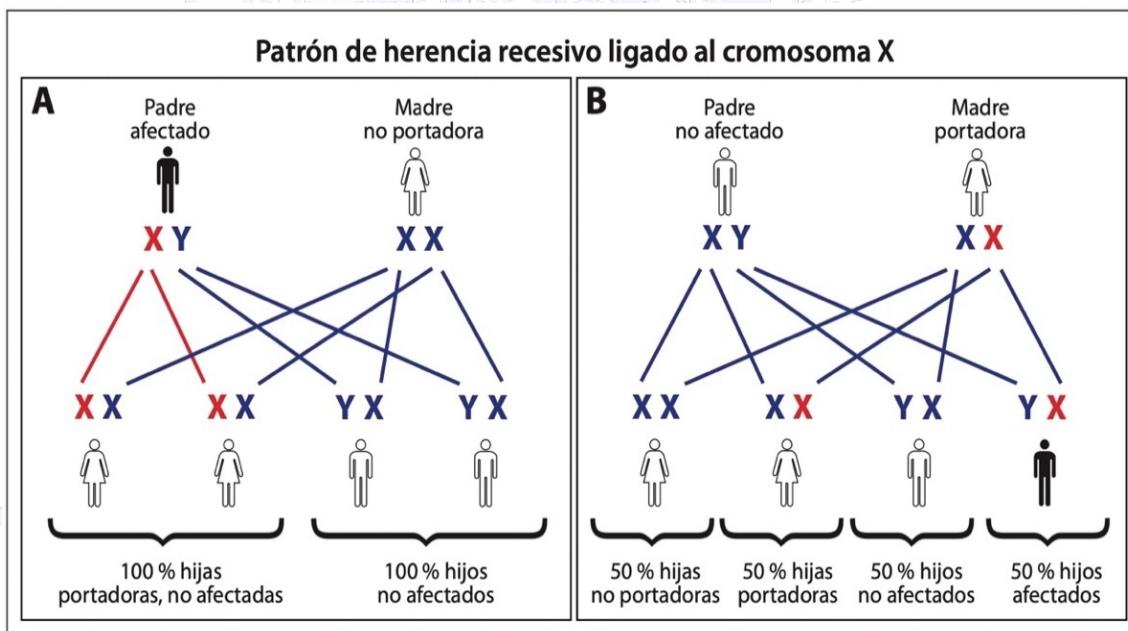
### 1.1. DEFINICIÓN

La hemofilia es un trastorno hemorrágico crónico poco frecuente, que resulta del déficit congénito de los factores VIII (FVIII) y IX (FIX) de la coagulación, tratándose respectivamente de hemofilia A y B, en función del factor deficitario.<sup>1,2</sup>

### 1.2. GENÉTICA

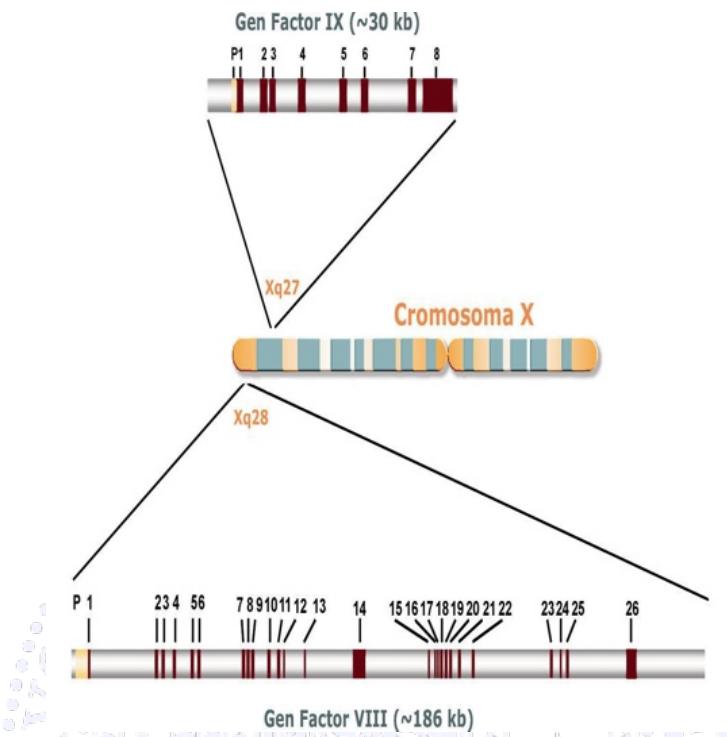
La hemofilia tiene un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, lo que hace que la enfermedad sea transmitida por las mujeres (portadoras) y se manifieste generalmente en los varones. Este patrón se observa en el 70% de las personas, mientras que el 30% restante se produce por una mutación *de novo*.<sup>1</sup> [Figura 1]

**Figura 1.** Patrón de herencia de la hemofilia



La alteración genética que da lugar a la hemofilia se debe a una serie de mutaciones en los genes F8 y F9 [Figura 2], localizados en el brazo largo del cromosoma X, que codifican respectivamente los factores FVIII y FIX.<sup>2</sup>

**Figura 2. Genes F8 y F9 de la hemofilia**



Se han descrito más de 2.000 alteraciones genéticas diferentes en cada uno de los genes del F8 y F9. Estas alteraciones se asocian a determinantes de la enfermedad como la gravedad o la probabilidad de desarrollar inhibidores. Las mutaciones que se han descrito con mayor frecuencia en la hemofilia A son la inversión del intrón 22 (Inv22), que se relaciona con un mayor riesgo del desarrollo de inhibidores y la inversión del intrón 1 (Inv1).<sup>3</sup>

### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA

La hemofilia A es la variante más frecuente (80% de los casos de hemofilia), con una incidencia de 1/5.000 varones nacidos vivos. Mientras que la variante menos frecuente es la hemofilia B, con una incidencia de 1/30.000 varones nacidos vivos.<sup>2</sup>

La frecuencia e intensidad de las manifestaciones hemorrágicas generalmente guarda relación con los niveles de factor en sangre. Las personas con hemofilia grave (nivel de FVIII/FIX <1%), tienen predisposición al sangrado espontáneo de articulaciones, músculos y partes blandas, mientras que las personas con hemofilia moderada (nivel de FVIII/FIX 1-5%) o con hemofilia leve (nivel de FVIII/FIX 5-40%) están menos propensas a sufrir hemorragias espontáneas.<sup>1</sup>

**Tabla 1.** Clasificación de la hemofilia

Clasificación	Nivel de factor	Incidencia	Manifestaciones clínicas
<b>Leve</b>	>5% (>0,05 UI/ml)	30-40%	Hemorragias graves ante grandes traumatismos o intervenciones quirúrgicas  Rara vez hemorragias espontáneas
<b>Moderada</b>	1- 5% (0,01-0,05 UI/ml)	10%	Sangrados postraumáticos o quirúrgicos prolongados  Hemorragias espontáneas ocasionales
<b>Grave</b>	<1% (<0,01 UI/ml)	50%	Hemorragias graves articulares y musculares  Habitualmente hemorragias espontáneas, sin traumatismo y/o intervención

#### 1.4. PATOGENIA

Existen tres pasos que facilitan la hemostasia después de una lesión vascular:<sup>4</sup>

- Vasoconstricción del vaso lesionado.
- Hemostasia primaria. Activación y agregación plaquetaria para formar el coágulo primario.
- Hemostasia secundaria. Coagulación sanguínea a través de los factores plasmáticos.

La hemostasia secundaria implica la activación una serie de factores de coagulación, entre ellos el FVIII y el FIX, que ayudan a la formación de una matriz de fibrina que permite la estabilización del coágulo y favorece la regeneración del vaso lesionado.<sup>4</sup>

El déficit de actividad de los factores de coagulación causado por las mutaciones en los genes del F8 o F9, que condicionan la aparición de la hemofilia A o B, impide que se desarrolle con normalidad la hemostasia secundaria. La alteración de la función procoagulante de estos factores (FVIII o FIX) favorece las manifestaciones clínicas y de laboratorio asociadas a la hemofilia.

## 1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La principal manifestación clínica de la hemofilia es la hemorragia, cuyo grado depende del nivel del FVIII o FIX presente en el plasma. La localización de los sangrados es generalmente profunda, en articulaciones y músculos. La expresión hemorrágica más frecuente es la hemartrosis que afecta principalmente a grandes articulaciones como rodilla, codo, tobillo, hombro y cadera. Los sangrados articulares recurrentes en una misma articulación, pueden producir una degeneración articular conocida como “artropatía hemofílica”.<sup>8</sup>

Alrededor del 30% de las personas con hemofilia grave, presentan el primer episodio hemorrágico en el periodo neonatal, que se puede manifestar como un sangrado grave espontáneo desde el nacimiento. Por el contrario, las personas con formas moderadas o leves de hemofilia suelen pasar desapercibidos durante periodos largos de tiempo y sólo detectarse cuando son sometidos a procedimientos invasivos.<sup>6</sup>

## 1.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hemofilia se establece por los antecedentes familiares y personales, las manifestaciones clínicas y el estudio de laboratorio.<sup>2</sup>

El déficit de FVIII o FIX produce una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) con el tiempo de protrombina (TP) normal. La confirmación del diagnóstico se lleva a cabo demostrando en el laboratorio la disminución de la actividad del FVIII o FIX por debajo de la normalidad (<50% o 50 UI/dl).<sup>1</sup>

En la actualidad es posible realizar el diagnóstico prenatal y el de mujer portadora de hemofilia por técnicas de análisis del ADN en las mujeres embarazadas de riesgo.<sup>6</sup>

## 1.7. TRATAMIENTO

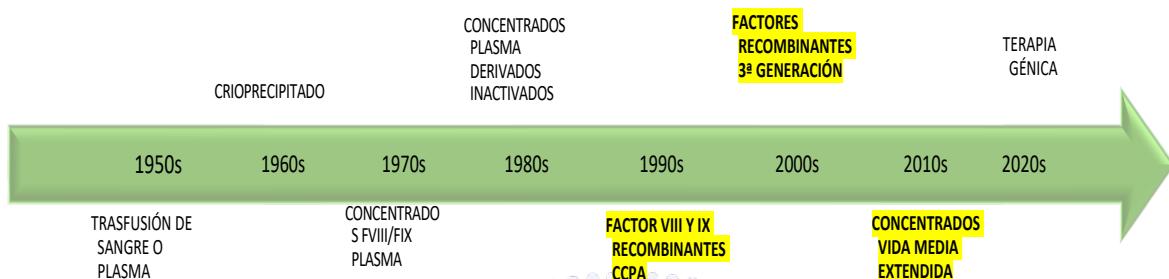
### 1.7.1. Evolución del tratamiento de la hemofilia

El tratamiento de la hemofilia ha experimentado un gran cambio en los últimos 70 años, pasando de disponer solo de transfusiones de sangre o plasma en los años 50s y 60s, a las terapias sustitutivas que han sido la base del tratamiento desde la década de 1970.

Actualmente no existe ningún tratamiento curativo de la hemofilia, y el enfoque terapéutico es la infusión intravenosa del factor deficitario, obteniéndolo del plasma o mediante tecnología recombinante. En la última década, la biotecnología ha permitido desarrollar

concentrados de factores recombinantes de vida media extendida (rFVIII-EHL y rFIX-EHL), y terapias innovadoras distintas a estas terapias sustitutivas.<sup>7</sup> [Figura 3]

**Figura 3.** Evolución de los tratamientos en hemofilia



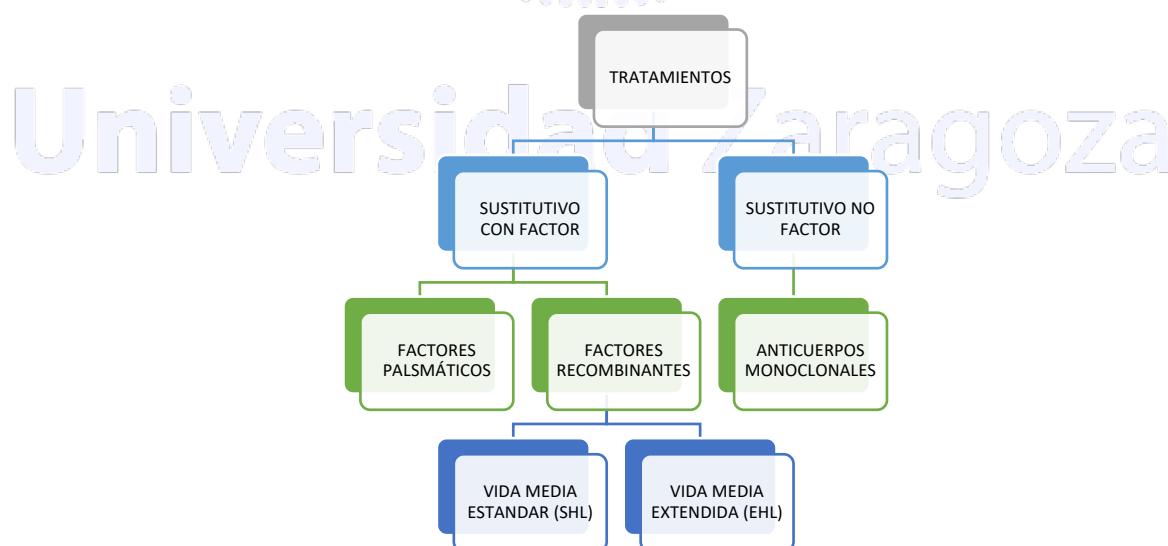
El objetivo del tratamiento de la hemofilia es controlar y/o prevenir el sangrado mediante la sustitución del factor plasmático deficitario. Se distinguen dos tipos de regímenes de tratamiento:

- Profilaxis: se infunden concentrados de factor intravenoso de manera regular y actúa de manera preventiva.
- A demanda: se administra factor intravenoso para control de un sangrado activo por traumatismos o intervenciones quirúrgicas.

La profilaxis es el programa más recomendado para prevenir las artropatías y para la reducción del número de eventos hemorrágicos.<sup>6</sup>

### 1.7.2. Tratamientos de la hemofilia

**Figura 4.** Esquema de los tipos de tratamiento en hemofilia



#### 1.7.2.1. Terapia sustitutiva con factor

Desde hace 60 años, el tratamiento de la hemofilia se ha basado en el uso de concentrados de factores de coagulación para terapias de reemplazo del factor plasmático deficitario. Actualmente están disponibles para su uso en personas con hemofilia A y B (PwHA/HB) dos tipos de concentrados, los derivados del plasma y los productos de origen recombinante. Las nuevas investigaciones se han enfocado en desarrollar factores recombinantes con semividas plasmáticas más prolongadas a través de su modificación estructural. Por ello, en la actualidad se dispone de dos tipos de factores recombinantes, los de vida media estándar o SHL (rFVIII-SHL; rIX-SHL), del inglés standard half-life, y los de vida media extendida o EHL (rFVIII-EHL; rIX-EHL), del inglés extended half-life.<sup>7</sup>

Todos estos productos tienen características farmacocinéticas distintas, que van a determinar tanto la dosis profiláctica/terapéutica a administrar como su intervalo posológico. La vía de administración en ambos es endovenosa.<sup>7</sup>

##### (a) Concentrados de factores derivados del plasma

Los concentrados de FVIII y FIX derivados del plasma se obtienen de donantes de sangre y son sometidos a procesos de inactivación viral, ya sea por calor (desnaturalizando las proteínas y ácidos nucleicos virales), por tratamiento con solvente/detergente (destruyendo la membrana de los virus con cubierta lipídica) o por filtración (eliminando también virus sin cubierta lipídica).<sup>7,8</sup>

Los concentrados de FVIII derivados del plasma (pFVIII) que se encuentran disponibles en la actualidad son: Beriate P®, Fanhdi®, Octanate®, Haemate P® y Wilate®. Estos productos están indicados en el tratamiento de la Hemofilia A, tienen una semivida plasmática en torno a 8-12 horas, con un intervalo de administración en profilaxis de 2 a 3 días.<sup>7</sup>

Los concentrados de FIX del plasma (pFIX) son: Berinin P®, Factor IX de Grifols®, Immunine®, Mononine®, Octanine®. Estos productos están indicados en el tratamiento de la hemofilia B y tienen una semivida plasmática en torno a 15-30 horas, con un intervalo posológico en profilaxis de 3 a 4 días.<sup>7</sup>

##### (a) Concentrados de factores recombinantes

Los concentrados de rFVIII y rFIX se obtienen en el laboratorio mediante técnicas de ingeniería genética.<sup>7</sup>

### (i) Concentrados de factores de vida media estándar (SHL)

Los concentrados de factores SHL están indicados como tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (rFVIII-SHL) o B (rFIX-SHL) respectivamente.

En el grupo de los productos **rFVIII-SHL** actualmente comercializados en España están: Advate®, Kovaltry®, NovoEight®, Nuwiq® y Refacto®. Estos **rFVIII-SHL** tienen una semivida que oscila entre 12-14 horas, con un intervalo posológico en profilaxis de 2 a 3 días por semana.

Los **rFIX-SHL** actualmente comercializados en España son: Benefix® y Rixubis®. Estos **rFVIII-SHL** tienen una semivida entre 15-30 horas, con un intervalo de administración de 3 a 4 días.<sup>7</sup>

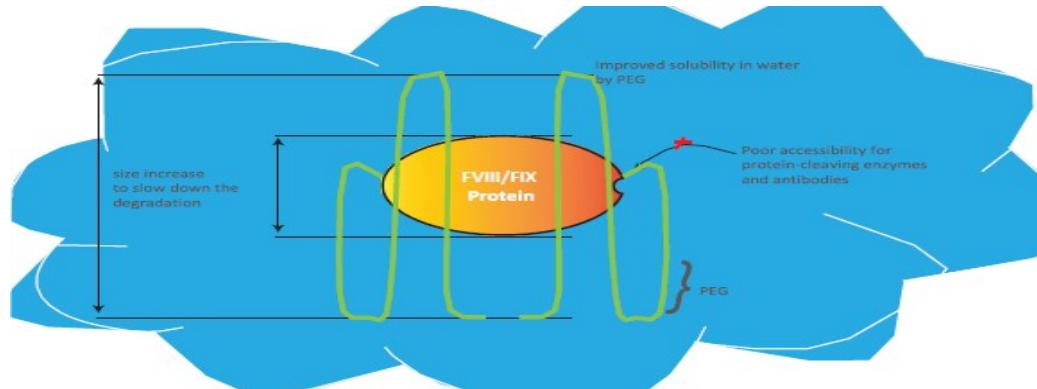
### (ii) Concentrados de factores de vida media extendida (EHL)

Para el desarrollo de concentrados de factor con una semivida plasmática más prolongada se utilizan distintas técnicas de bioingeniería como la PEGilación, la unión del factor a la fracción constante de la IgG (Fc-IgG), la unión a albúmina y la modificación de la secuencia proteica del factor.<sup>9</sup>

#### PEGilación

La pegilación consiste en la unión covalente de moléculas de polietilenoglicol (PEG) al rFVIII o rFIX. La conjugación del factor de coagulación con el polietilenoglicol (PEG) incrementa el tiempo de circulación del factor de coagulación al interferir con el aclaramiento renal, proteger contra la digestión enzimática, bloquear la interacción con los receptores de aclaramiento, y reducir la generación de anticuerpos neutralizantes.<sup>8</sup> En la figura 5 se muestra el mecanismo de acción de la PEGilación para prolongar la semivida plasmática de los factores de coagulación rFVIII/rFIX. El polímero de polietilenoglicol (PEG), representado como una molécula de cadena verde, protege a la proteína de las sustancias degradantes y enlentece su eliminación.<sup>9</sup>

**Figura 5.** Mecanismo de prolongación de la semivida plasmática de rFVIII/rFIX por el mecanismo de PEGilación



Este tipo de modificación mediante PEGilación es el que se ha utilizado para aumentar la semivida plasmática en los rFVIII-EHL **Adynovi®**, **Jivi®** y **Esperoct®** y en el rFIX-EHL **Refixia®**.<sup>7</sup> [Tabla 2]

**Tabla 2.** Características de los factores EHL obtenidos mediante PEGilación<sup>7</sup>

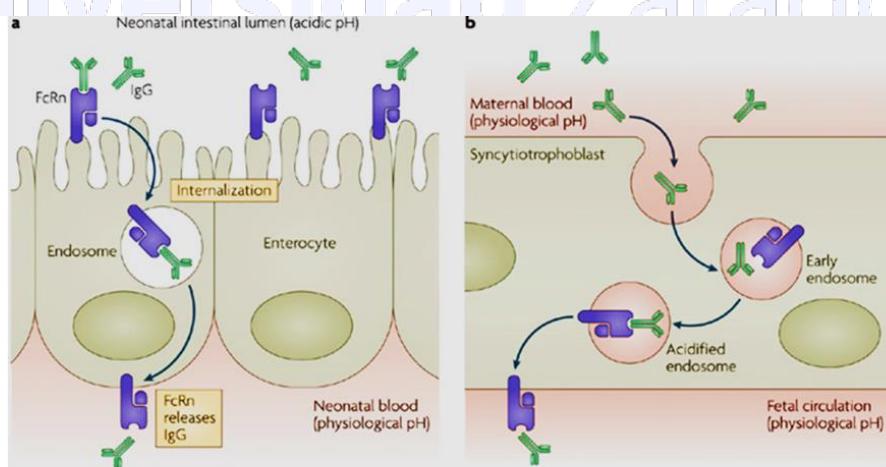
Medicamento	Principio activo	Indicación	Dosis
rFVIII-EHL Adynovi®	Ruriococog alfa pegol	Tratamiento y profilaxis del sangrado en personas <b>≥12 años</b> con Hemofilia A	40-50 UI/kg 2 veces a la semana
rFVIII-EHL Jivi®	Damoctocog alfa pegol	Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en personas con hemofilia A <b>≥12 años previamente tratadas</b>	45-60 UI/kg cada 5-7 días
rFVIII-EHL Esperoct®	Turoctocog alfa pegol	Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en personas con hemofilia A <b>≥12 años previamente tratadas</b>	50 UI/kg cada 4 días
rFIX-EHL Refixia®	Nonacog beta pegol	Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en personas con hemofilia B <b>≥12 años</b>	40 UI/kg semanal

#### Unión del factor a Fc-IgG

La fusión del rFVIII o rFIX al dominio de la fracción constante (Fc) de la IgG, o fusión Fc, proporciona un aumento de la semivida plasmática del factor al secuestrar la vía de recuperación y reciclaje de receptor de Fc neonatal (FcRn). Por otro lado, es capaz de disminuir la eliminación renal al aumentar el peso molecular debido al tamaño de la Fc-dominio (~50 kDa). [Figura 6]

Una molécula de factor se fusiona con una región Fc dimérica de IgG1 humana, el FcRn invierte la captación de Factor-Fc y lo recicla de nuevo al torrente sanguíneo. El reciclaje por FcRn protege el factor de coagulación de la degradación.<sup>10</sup>

**Figura 6.** Aumento de la semivida plasmática por unión del rFVIII/rFIX al Fc-IgG1

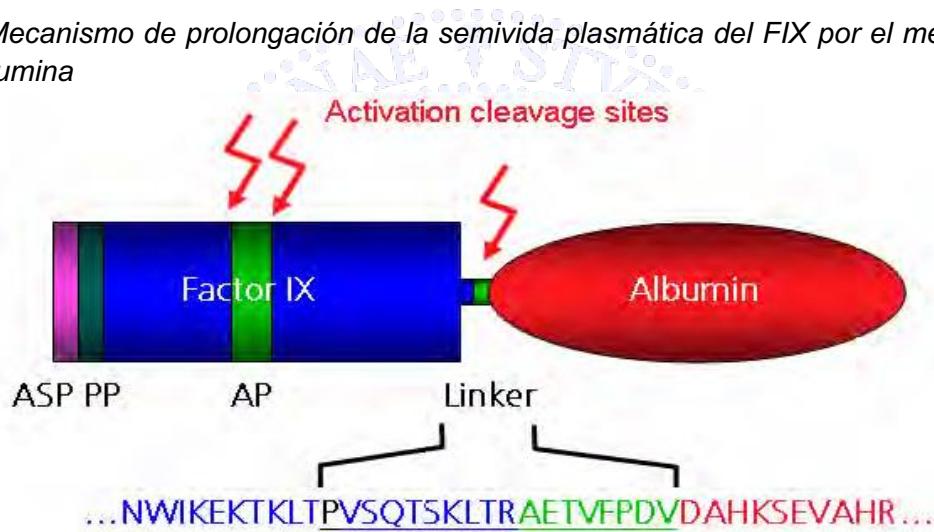


Este tipo de modificación de la molécula de factor por unión al Fc-IgG1 se encuentra en el concentrado de FVIII **Elocta®** y en el concentrado de FIX **Alprolix®**.<sup>7</sup> [Tabla 3]

#### Unión del factor a albumina

La albumina se une al factor FIX en su porción C-terminal, contiene una secuencia escindible idéntica a la región de activación del FIX. Tras la activación de la proteína de fusión (factor IX más albumina), la albumina y el péptido de unión son escindidos formando una molécula activa de FIX. La fusión genética del factor IX recombinante con la albumina amplía la semivida del factor IX.<sup>26</sup> [Figura 7]

**Figura 7.** Mecanismo de prolongación de la semivida plasmática del FIX por el mecanismo de unión a albumina

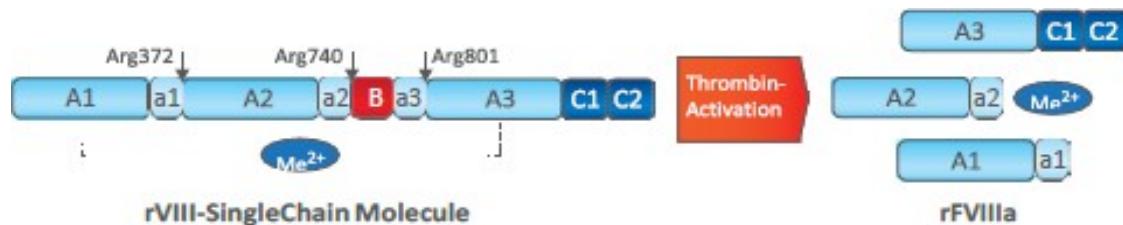


Este tipo de modificación de la molécula de factor por unión a albumina se encuentra en el concentrado de FIX **Idelvion®**.<sup>26</sup> [Tabla 3]

#### Modificación de secuencia proteica

Los cambios específicos del sitio en la secuencia de nucleótidos del gen FVIII y, por consiguiente, en la secuencia de aminoácidos del FVIII, producen un enlace covalente más fuerte entre la cadena pesada (azul claro) y la cadena ligera (azul oscuro) del factor de coagulación. Esta modificación estructural de la proteína del rFVIII condiciona una molécula única, a diferencia de la molécula original de FVIII que consta de dos partes (cadena pesada y ligera), que se mantienen unidas por interacciones más débiles en el FVIII no modificado. Esta modificación provoca además una unión más fuerte al factor von Willebrand (FvW), lo que protege al FVIII de una degradación más rápida. La activación por la trombina de este rFVIII de cadena única produce un factor VIII de coagulación con una actividad coagulante normal.<sup>10</sup> [Figura 8]

**Figura 8.** Modificación de la secuencia proteica del rFVIII



Este tipo de modificación de la molécula de factor por modificación de la secuencia proteica se encuentra en el concentrado de FVIII **Afstyla®**.<sup>11</sup> [Tabla 3]

**Tabla 3.** Características de los factores EHL obtenidos mediante mecanismos distintos a PEGilación

Medicamento	Principio activo	Mecanismo	Indicación	Dosis
rFVIII-EHL	Elocta®	Efmoroctocog alfa	Unión Fc-IgG	Tratamiento y profilaxis del sangrado en Hemofilia A 50 UI/kg de cada 3-5 días
rIX-EHL	Alprolix®	Eftrenonacog alfa	Unión Fc-IgG	Tratamiento y profilaxis del sangrado en hemofilia B 50 UI/kg cada semana
rIX-EHL	Idelvion®	Albutrepenonacog alfa	Unión a albumina	Tratamiento y profilaxis del sangrado en hemofilia B 50 UI/kg semanal
rVIII-EHL	Afstyla®	Lonoctocog alfa	Modificación de secuencia proteica	Tratamiento y profilaxis del sangrado en hemofilia A 30-50 UI/kg semanal

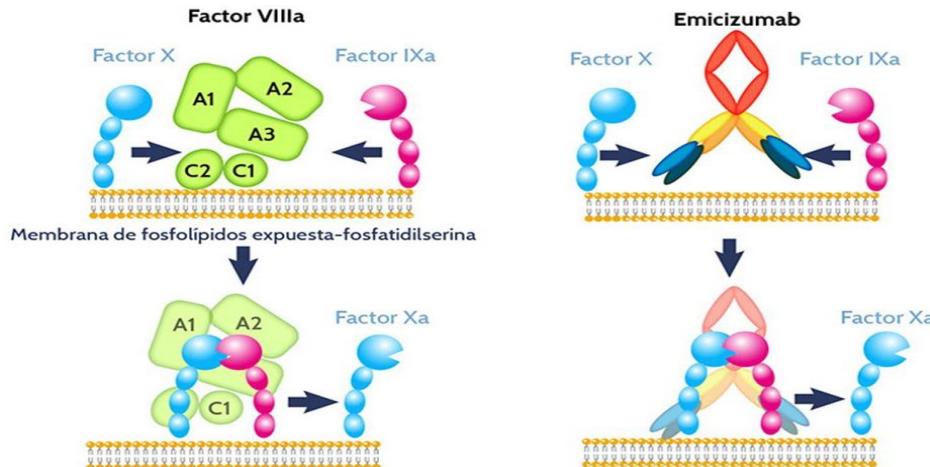
#### 1.7.2.2. Terapia sustitutiva no factor

##### (a) Emicizumab (Hemlibra®)

Emicizumab (Hemlibra®) es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado, desarrollado a través de tecnología de ADN recombinante en la línea celular de ovario de hámster chino (CHO). El mecanismo de acción de este producto consiste en la unión del anticuerpo a los factores IXa y X dando lugar a un complejo necesario en la cascada de coagulación para que se produzca una correcta hemostasia.<sup>12</sup> [Figura 9]

Emicizumab imita parte de la función que hace el factor VIII nativo en la hemostasia. Emicizumab no tiene una estructura ni una secuencia homóloga que se relacione con el FVIII nativo, por lo que no induce ni aumenta el desarrollo de inhibidores contra el FVIII nativo.

**Figura 9.** Modelo de funcionamiento de emicizumab



Emicizumab se ha autorizado como profilaxis de episodios hemorrágicos en PwHA con o sin inhibidores frente al FVIII, en cualquier grupo de edad. Está diseñado para administrarse por vía subcutánea y su formulación es una solución inyectable a concentraciones de 30 mg/ml o 150 mg/ml. La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguida de una de 1,5 mg/kg una vez a la semana o 6 mg/kg cada 4 semanas (dosis de mantenimiento). Emicizumab reduce un 80% la tasa de sangrado anual (ABR, con las siglas en inglés), frente al tratamiento a demanda.<sup>12</sup>

Es importante destacar que emicizumab no está indicado para tratamiento de episodios hemorrágicos agudos. Los sangrados de brecha en PwHA tratados con emicizumab se deben tratar con concentrados de FVIII (en PwHA sin inhibidores) o con agentes bypass como el rFVIIa (en PwHA con inhibidores).<sup>12</sup>

# Universidad Zaragoza

## 2. HIPÓTESIS

---

La profilaxis con concentrados de rFVIII-EHL y rFIX-EHL o con emicizumab, en personas con hemofilia, es más eficaz, eficiente y segura que la profilaxis con concentrados de rFVIII-SHL y rFIX-SHL.

## 3. OBJETIVOS

---

### 3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la eficacia de la profilaxis con rFVIII-EHL o con emicizumab en PwHA y de rFIX-EHL en PwHB en la reducción de los episodios hemorrágicos.

### 3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir los esquemas de administración de profilaxis con concentrados de rFVIII-EHL, rFIX-EHL y emicizumab.
- Analizar el consumo de recursos y el número infusions de rFVIII-EHL, rFIX-EHL y emicizumab.
- Evaluar el consumo de concentrados de rFVIII y rFIX EHL y emicizumab, su tolerancia y la seguridad y la adherencia al tratamiento.

**Universidad Zaragoza**

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Con el fin de conseguir los objetivos planteados, se ha diseñado un estudio observacional, descriptivo, de carácter longitudinal y retrospectivo.

### 4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población del estudio son las PwHA en profilaxis con concentrados de rFVIII-EHL o emicizumab, y las PwHB en profilaxis con concentrados de FIX-EHL, atendidas en el centro de referencia de atención a personas con coagulopatías congénitas de Aragón.

A continuación, se muestran una serie de criterios de inclusión y exclusión:

#### 4.2.1. Criterios de inclusión

- Personas con diagnóstico de hemofilia A o B en profilaxis con concentrados rFVIII-EHL, emicizumab o concentrados de rFIX-EHL respectivamente, atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

#### 4.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticados de otro tipo de coagulopatía congénita o adquirida diferentes a la hemofilia A o B.
- Pacientes diagnosticados de hemofilia A o B en régimen de tratamiento a demanda.
- Personas con diagnóstico de hemofilia A o B que presenten inhibidores frente al FVIII o al FIX en la actualidad.
- Personas con diagnóstico de hemofilia A o B en los que no haya datos suficientes del seguimiento y/o las historias clínicas estén incompletas.

### 4.3. TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral no incluye muestreo probabilístico, ya que se incluyeron todas las personas que cumplían los criterios de inclusión establecidos y ninguno de los criterios de exclusión del estudio, obteniendo finalmente una muestra de 33 PwH.

#### 4.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

De todas las PwH incluidas recogimos las siguientes variables:

- Variables demográficas: edad actual, edad al diagnóstico, género, etnia, nivel sociodemográfico.
- Variables clínicas: tipo de hemofilia: A o B, gravedad de la hemofilia (moderada o grave), niveles plasmáticos de FVIII o FIX.
- Variables de laboratorio: estudio de hemostasia, niveles plasmáticos de FVIII o FIX mediante método coagulante o método cromogénico, inhibidores frente al FVIII o FIX, niveles plasmáticos de emicizumab.
- Variables del tratamiento: tipo de producto rFVIII/rFIX-SHL previo, dosis de concentrado de factor al inicio del tratamiento, tipo de producto rFVIII/rFIX-EHL, dosis y frecuencia de administración.
- Variables de resultado: tasa anual de sangrados (ABR), tipo de sangrados: espontáneos, traumáticos, relacionado con cirugía.
- Variables de seguridad: eventos adversos relacionados con el producto administrado.

#### 4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Los resultados de las distintas variables se recogieron en una tabla Excel®. El análisis estadístico de los resultados y la generación de tablas y figuras se realizó con la herramienta informática del programa Excel (Microsoft Office® 365).

Se utilizaron tanto estadística descriptiva como inferencial, recogiendo resultados de las variables cuantitativas y cualitativas. Para expresar las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central como la media y la mediana, y medidas de dispersión como desviaciones estándar para distribuciones normales y rangos intercuartílicos (p25-p75) para los datos que no tenían una distribución normal. Solo se calcularon la mediana y la media cuando había un número suficiente de resultados evaluables. Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y relativas.

La comparación entre los resultados de las variables cuantitativas previos y posteriores al cambio de un producto SHL a uno EHL o emicizumab se realizó mediante un test de diferencia de medias para muestras independientes (t-Student). La comparación de los resultados de las variables cualitativas se realizó con la prueba de Chi-cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0,05.

#### **4.6. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

A la hora de realizar este proyecto realizamos una exhaustiva búsqueda bibliográfica consultando bases de datos especializadas como Scielo® y Pubmed®, y ampliamos la búsqueda con Google® Académico. Se ha consultado también las referencias bibliográficas de trabajos relevantes.

Los términos de búsqueda más empleados en nuestro trabajo en inglés fueron: haemophilia A, haemophilia B, coagulation factor disorder, prophylaxis, bleeding rates, recombinant factor VIII and IX and emicizumab. Utilizamos los operadores AND, OR, NOT para establecer la relación entre los términos de búsqueda.

#### **4.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

El diseño retrospectivo del estudio plantea la posibilidad de sesgo que va unido a este tipo de investigaciones (posibilidad de información incompleta o errónea). El estudio incluye personas con hemofilia de un único centro hospitalario lo que disminuye la variabilidad en la muestra, aunque se debe tener en cuenta la inclusión de la hemofilia dentro de las enfermedades poco frecuentes.

Los datos recogidos en un tiempo limitado pueden subestimar las complicaciones a largo plazo de estas personas. Por otro lado, no se puede descartar la presencia de algún factor desconocido adicional que condicione la evolución clínica de las personas con hemofilia incluidas en el estudio.

El número reducido de personas analizadas es un factor limitante a la hora de conseguir resultados con impacto estadístico. Habría que aumentar el tamaño muestral incorporando PwHA/HB de otros hospitales, aumentando el seguimiento para evaluar si nuestros resultados varían, el modo en que lo hacen y si llegan a alcanzar una significación estadística.

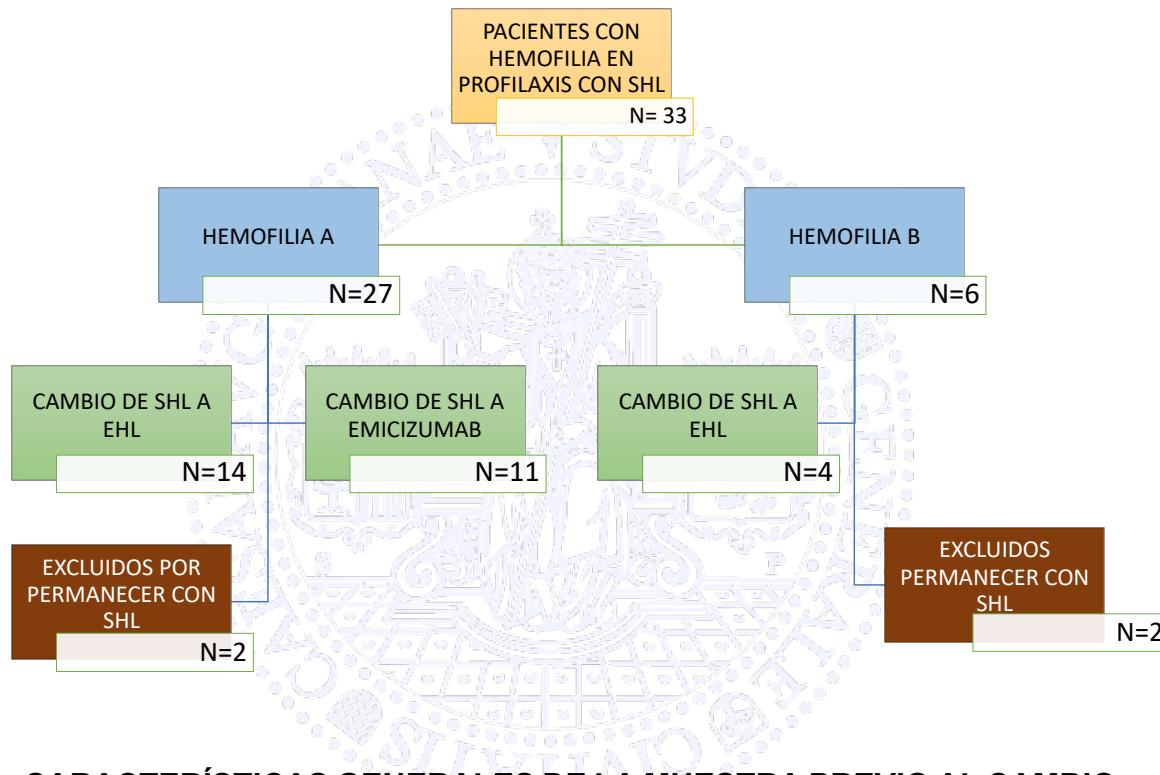
#### **4.8. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio se llevó a cabo cumpliendo las recomendaciones sobre las investigaciones biomédicas en seres humanos que figuran en la Declaración de Helsinki<sup>33</sup>, adoptadas en la Asamblea General de la Asociación Mundial Médica (1996). Previo al desarrollo del proyecto se obtuvo el dictamen favorable para la realización del proyecto por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA).

## 5. RESULTADOS

Se revisaron un total de 33 PwH atendidas en nuestro centro que se encontraban en profilaxis con productos de vida media estándar (SHL). Finalmente se incluyeron, de forma retrospectiva 29 pacientes, de los cuales 25 (86,2%) presentaban hemofilia A y 4 (13,8%) hemofilia B. [Figura 10]

**Figura 10.** Personas con hemofilia incluidas en el estudio



### 5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA PREVIO AL CAMBIO

En este apartado se describen las características generales de las PwHA [Tabla 4] y las PwHB, previas al cambio a un producto EHL.

Universidad Zaragoza

**Tabla 4.** PwHA con rFVIII-SHL previo al cambio. Características generales.

PERSONAS CON HEMOFILIA A (PwHA)	Edad		
	< 12 años	> 12 años	Total
<b>PwHA, n</b>	6 (24%)	19 (76%)	25 (100%)
<b>Edad</b>			
– Mediana y rango	8 (2 - 12)	30 (13 - 62)	23 (2 - 62)
– RIQ	2 - 10,5	22 - 37	12,5 - 25
<b>Edad inicio rFVIII-SHL</b>			
– Mediana y rango	1 (NA)	6 (0,1 - 50)	2 (0,1 - 50)
– RIQ	NA	1 - 11,5	1 - 11
<b>Gravedad de HA, n</b>			
– HA grave	6 (24%)	17 (68%)	23 (92%)
– HA moderada	-	1 (4%)	1 (4%)
– HA leve	-	1 (4%)	1 (4%)
<b>Serología virus positiva, n</b>			
- VHB	-	2 (8%)	2 (8%)
- VHC	-	4 (16%)	4 (16%)
- VIH	-	2 (8%)	2 (8%)
<b>Presencia inhibidor, n</b>	3 (12%)	2 (8%)	5 (20%)
<b>Articulación diana, n</b>			
- 0	6 (24%)	6 (24%)	12 (48%)
- 1	-	7 (28%)	7 (28%)
- > 1	-	3 (12%)	3 (12%)
- Desconocido	-	3 (12%)	3 (12%)
<b>Régimen administración, n</b>			
- Demanda	2 (8%)	1 (4%)	3 (12%)
- Profilaxis	4 (16%)	18 (72%)	22 (88%)
<b>rFVIII-SHL previo al cambio, n</b>			
– Refacto® (moroctocog alfa)	1 (4%)	7 (28%)	8 (32%)
– Kovaltry® (octocog alfa)	-	6 (24%)	6 (24%)
– Kogenate® (octocog alfa)	-	3 (12%)	3 (12%)
– Nuwiq® (simoctocog alfa)	3 (12%)	-	3 (12%)
– Otros	2 (8%)	3 (12%)	5 (20%)
<b>rFVIII - SHL previos al cambio, n</b>			
- 1	4 (16%)	10 (40%)	14 (56%)
- 2-3	2 (8%)	9 (36%)	11 (44%)

NA: No aplica

Nuestra cohorte de **PwHA** estaba formada en su mayoría por adultos, mayores de 12 años (n=19, 76%), con una mediana de edad de 23 años (2-62; RIQ:12,5-25) y una mediana de edad de inicio de profilaxis con rFVIII-SHL de 2 años (0,08 -50; RIQ:1-11). Casi todos los incluidos tenían una hemofilia A grave (n=23, 92%). Casi la mitad (n= 12, 48%) de las personas no tenían una articulación diana en el momento del cambio a un rFVIII-EHL y solo un 12% (3/25) presentaba más de una articulación diana, siendo las localizaciones más frecuentes, de forma independiente, rodillas (50%), codos (40%) y tobillos (30%).

En cuanto a las características generales de los **PwHB** con rFIX-SHL previo al cambio.

Todas las PwHB tenían una hemofilia B grave, 2 (50%) eran menores de 12 años. Ninguno de los 4 desarrollaron inhibidores durante la profilaxis con rFIX-SHL previo al cambio a un rFIX-EHL. 1 (25%) de las PwHB menores de 12 años y 1 (25%) de las mayores de 12 años presentaban una articulación diana. Todas las PwHB estaban en profilaxis con rFIX-SHL nonacog alfa (Benefix®).

A continuación, se representa la dosis diaria en UI/kg y la frecuencia de administración de productos rFVIII-SHL [Tabla 5] y de productos rFIX-EHL en profilaxis.

**Tabla 5.** *PwHA con rFVIII-SHL previo al cambio. Dosis diaria (UI/Kg) y frecuencia de administración de rFVIII-SHL.*

HEMOFILIA A	Edad		Gravedad HA		Total *
	<12	>12	Grave	No grave	
<b>PwHA, n</b>	2 (10%)	18 (90%)	19 (95%)	1 (5%)	20 (100%)
<b>Dosis rFVIII-SHL (UI/Kg)*</b>					
– Mediana	54,82	29	29,4		31
• Rango	44,4 - 65,2	10,5 - 57,1	10,5 - 65,2		10,5 - 65,2
• RIQ	49,6 - 60	25,1 - 35,8	25,3 - 40,4	NA	25,5 - 39,9
Media ± SD	54,82 ± 14,7	31,5 ± 11,8	33,6 ± 14		33,9 ± 13,7
<b>Frecuencia infusión*, n</b>					
– Cada 2 días	2 (10%)	5 (25%)	7 (35%)	-	7 (35%)
– Cada 10 días	-	1 (5%)	1 (5%)	-	1 (5%)
– 2 /semana	-	4 (20%)	3 (15%)	1 (5%)	4 (20%)
– 3 /semana	-	8 (40%)	8 (40%)	-	8 (40%)

\* Datos calculados sobre 20 PwHA; NA: No aplica.

La dosis mediana de concentrado de **rFVIII-SHL** en UI/kg fue 31 UI/kg (10,5-65,2; RIQ:25,5-39,9) y la media  $33,9 \pm 13,7$  UI/Kg. Las frecuencias de administración más utilizadas de rFVIII- SHL fueron 3 veces por semana (40%) y cada 2 días (35%).

En todas las **PwHB** la dosis mediana de concentrado de **rFIX-SHL** fue 40 UI/kg. La frecuencia de administración en las PwHB menores de 12 años fue bisemanal, y en las PwHB mayores 12 años cada 3 semanas.

A continuación, se muestran las tasas de hemorragia anuales (ABR, ABR traumática, ABR espontánea) en las PwHA con rFVIII-SHL [Tabla 6], y se describen estas variables en la cohorte de PwHB con rFIX-EHL, previo al cambio.

**Tabla 6.** PwHA con rFVIII-SHL previo al cambio. Tasas de sangrado: ABR, ABRt y ABR espontáneo.

HEMOFILIA A	Régimen administración				Total	
	A demanda		Profilaxis continuada			
	HA grave	HA no grave	HA grave	HA no grave		
PwHA*, n	2 (8%)	1 (4%)	21 (84%)	1 (4%)	25 (100%)	
<b>ABR</b>						
- Mediana	1,5		1		1	
• Rango	1 - 2	NA	0 - 4	NA	0 - 10	
• RIQ	1,3 - 1,8		0 - 3		0 - 3	
- Media ± SD	1,5 ± 0,7		1,4 ± 1,6		1,7 ± 2,3	
<b>ABR traumático</b>						
- Mediana	1		0		0	
• Rango	NA	NA	0 - 4	NA	0 - 8	
• RIQ	NA		0 - 2		0 - 2	
- Media ± SD	1 ± NA		1 ± 1,5		1,2 ± 2	
<b>ABR espontáneo</b>						
- Mediana	0,5		0		0	
• Rango	0 - 1	NA	0 - 4	NA	0 - 4	
• RIQ	0,3 - 0,8		0		0 - 1	
- Media ± SD	0,5 ± 0,7		0,4 ± 0,9		0,5 ± 0,9	

NA, No aplica

La tasa de sangrado previa al cambio en las PwHA fue ligeramente superior en el 12% que seguían un régimen a demanda, dentro de estas fue más prevalente la causa traumática frente al sangrado espontáneo.

Sin embargo, en las PwHB no se encontraron diferencias en cuanto a sangrado espontáneo o traumático. Hubo 2 (50%) PwHB que no presentaron hemorragia en el año previo al cambio, 1 (25%) presentó 3 episodios de hemartrosis (2 traumáticos y 1 espontáneo) y otra un episodio espontáneo de sangrado en el año previo al cambio. No se pudo comparar según el régimen de tratamiento dado que las 4 PwHB incluidas seguían un régimen profiláctico.

## 5.2. ANÁLISIS DE PACIENTES QUE CAMBIARON A PROFILAXIS CON EMICIZUMAB

En la tabla 7 se representan las PwHA que cambiaron de rFVIII-SHL a emicizumab.

**Tabla 7 (Primera parte).** *PwHA que cambian a emicizumab: características generales*

	Edad		Total
	< 12 años	> 12 años	
<b>PwHA**, n</b>	6 (24%)	4 (16%)	10 (40%)
<b>Edad</b>			
– Mediana (rango)	8 (2 - 12)	20 (13 - 37)	11 (2 - 37)
– RIQ	2 - 10,5	14,3 - 33,2	6,5 - 19
<b>Presencia inhibidor **, n</b>	3 (12%)	2 (8%)	5 (20%)
<b>rFVIII-SHL**, n</b>			
– Nuwiq	3 (12%)	-	3 (12%)
– Kovaltry	-	2 (8%)	2 (8%)
– Refacto	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)
– Otros	2 (8%)	1 (4%)	3 (12%)
<b>Emicizumab, dosis (UI/Kg)</b>			
– Mediana (Rango)	1,5 (1,5 - 3)	2,2 (1,5 - 3)	1,5(1,5 – 3)
• RIQ	1,5 - 2,6	1,5 - 3	1,5 - 3
– Media ± SD	2 ± 0,7	2,2 ± 0,9	2,1 ± 0,7
<b>Emicizumab, frecuencia**, n</b>			
– 1 vez/ semana	4 (40%)	1 (10%)	5 (50%)
– 2 veces/ semana	2 (20%)	1 (10%)	4 (40%)
– Otros esquemas	-	1 (10%)	1 (10%)
<b>Tasas de sangrado</b>			
<u>ABR</u>			
– Mediana (rango)	1,5 (0 - 4)	1 (0 - 2)	1 (0 - 4)
• RIQ	1 - 3,5	0,8 - 1,3	1 - 2
– Media ± SD	2 ± 1,7	1 ± 0,8	1,6 ± 1,4
<u>ABR traumático</u>			
– Mediana (rango)	1 (0 - 4)	0,5 (0 - 2)	1 (0 - 4)
• RIQ	0,3 - 2,5	0 - 1,3	0 - 1,8
– Media (± SD)	1,5 ± 1,6	0,8 ± 1	1,2 ± 1,4
<u>ABR espontáneo</u>			
– Mediana y rango	0,5 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)
• RIQ	0 - 1	0 - 0,3	0 - 1
– Media (± SD)	0,5 ± 0,5	0,3 ± 0,5	0,4 ± 0,5

\* Sobre 10 PwHA

**Tabla 7 (Segunda parte).** PwHA que cambian a emicizumab: características generales

	Edad		Total
	< 12 años	> 12 años	
<b>Consultas</b>			
<u>Consulta médica</u>			
– Mediana (rango)	8 (1 - 17)	4,5 (3 - 5)	5 (1 - 17)
• RIQ	5,3 - 11,5	3,8 - 5	4,3 - 9
– Media ( $\pm$ SD)	8,5 $\pm$ 5,7	4,3 $\pm$ 1	6,8 $\pm$ 4,8
<u>Consulta enfermería</u>			
– Mediana y rango	0,2 (0 - 1)	0 (0 - 3)	0 (0 - 3)
• RIQ	-	0 - 0,8	-
– Media ( $\pm$ SD)	0,2 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 1,5	0,4 $\pm$ 1
<u>Consulta rehabilitación</u>			
– Mediana y rango	0 (0 - 1)	-	0 (0 - 1)
– Media ( $\pm$ SD)	0,2 $\pm$ 0,4	-	0,1 $\pm$ 0,3

Las PwHA que cambian desde una profilaxis con rFVIII-SHL a emicizumab (Hemlibra®), representan el 40% del total de PwHA, con una mediana de edad de 11 años (2-37; RIQ:6,5-19). Todas las PwHA que previamente recibieron concentrados de rFVIII-SHL con inhibidores frente al FVIII positivos cambiaron a emicizumab, del total de 10, 5(50%) había presentado inhibidor frente al FVIII; aunque solo dos presentaban inhibidor en el momento del cambio, que fue la causa de iniciar profilaxis con emicizumab.

Los motivos más frecuentes para el cambio a emicizumab fueron: disminuir el número de infusiones (n=4), mejor control de los sangrados (n=4) y la vía de administración (subcutánea) (n=3). Otros motivos para el cambio fueron la presencia de inhibidores frente al FVIII (n=2), conseguir una mejor adherencia (n=2) y mejorar los síntomas articulares (n=1).

La frecuencia de administración subcutánea del emicizumab en 5 (50%) de los pacientes fue semanal, y bisemanal en 3 (40%). En su mayoría la dosis administrada fue la indicada en la ficha técnica fármaco 1,5 mg/kg semanalmente o 3 mg/kg cada catorce días. En relación con la eficacia después del cambio a emicizumab, seis (60%) de las PwHA tuvieron cero sangrados el primer año tras el cambio, de los 4(40%) que presentaron algún episodio hemorrágico, ninguno fue espontáneo. La mediana de consultas totales de las PwHA a la unidad de Coagulopatías (consultas médicas, de enfermería y de rehabilitación) fue de 15,5 (1-18; RIQ:4,3-10,3).

### 5.3. ANALISIS DEL CAMBIO A PROFILAXIS CON rFVIII-EHL Y rFIX-EHL.

En este apartado nos centramos en aquellos pacientes que cambiaron desde una profilaxis con factor de vida media estándar a concentrado de factor de vida media extendida.

**Tabla 8.** PwHA que cambian a un rFVIII-EHL: características y tipo de rFVIII antes y después del cambio.

HEMOFILIA A	Edad		Total
	< 12 años	> 12 años	
PwHA*, n	-	14 (56%)	14 (56%)
Edad			
– Mediana y rango	-	30,5 (13 - 48)	30,5 (13 - 48)
– RIQ		26 - 37	26 - 37
Edad inicio rFVIII-SHL	-	9,5 (1 - 50) 1 - 17,7	9,5 (1 - 50) 1 - 17,7
– Mediana y rango	-		
– RIQ			
Gravedad de HA**, n			
– HA Grave		12 (85,7%)	12 (85,7%)
– HA Moderada		2 (14,3%)	2 (14,3%)
– HA Leve		-	-
Serología virus positiva**, n			
– VHB	-	2 (14,3%)	2 (14,3%)
– VHC		4 (28,6%)	4 (28,6%)
– VIH		2 (14,3%)	2 (14,3%)
Presencia inhibidor	-	-	-
Articulación diana**, n			
– Ninguna		5 (35,7%)	5 (35,7%)
– Una		6 (42,9%)	6 (42,9%)
– Más de una		3 (21,4%)	3 (21,4%)
Régimen**, n			
• Demanda	-		
• Profilaxis		14 (100%)	14 (100%)
rFVIII-SHL**, n			
– Refacto® (moroctocog alfa)		5 (35,7%)	5 (35,7%)
– Kovaltry® (octocog alfa)		4 (28,6%)	4 (28,6%)
– Kogenate® (octocog alfa)		2 (14,3%)	2 (14,3%)
– Helixate® (octocog alfa)		1 (7,14%)	1 (7,14%)
– Advate® (rurioctocog alfa)		1 (7,14%)	1 (7,14%)
– Novoeight® (turoctocog alfa)		1 (7,14%)	1 (7,14%)
rFVIII-EHL**, n			
– Jivi® (damoctocog alfa pegol)	-	5 (35,7%)	5 (35,7%)
– Adynovi® (rurioctocog alfa pegol)		4 (28,6%)	4 (28,6%)
– Elocta® (efmoroctocog alfa)		3 (21,4%)	3 (21,4%)
– Afstyla® (lonoctocog alfa)		2 (14,3%)	2 (14,3%)

\* Datos sobre 14 PwHA

La cohorte de **PwHA** final que cambiaron a un rFVIII-EHL fueron 14 (56%) varones caucásicos adultos (>12 años), con una mediana de edad de 30,5 años (13-48; RIQ: 26-37). La mediana de edad de inicio de la profilaxis con rFVIII-SHL fue 9,5 años (1-50; RIQ: 1-17,7). Más del 85% (12/14) de las PwHA que cambiaron a un rFVIII-EHL tenían una hemofilia A grave. Ninguno presentaba historia de inhibidor contra el FVIII, y todos estaban en profilaxis. En el momento del cambio el 42,9% (6/14) presentaba una articulación diana, el 35,7% (5/14) ninguna, y el resto dos o más.

Las razones para cambiar a un concentrado de rFVIII-EHL fueron: mejorar el estado articular (n= 8), mejorar la adherencia (n=6), disminuir el número de infusiones y mejorar el control del sangrado (n=5). Otros motivos fueron mejorar la farmacocinética del rFVIII aumentando el nivel valle de FVIII (n=4) y prevenir las hemartrosis (n=1).

Los rFVIII-SHL más empleados fueron Refacto® (moroctocog alfa) en 5 PwHA (35,7%) y en 4 PwHA (28,6%) Kovaltry® (octocog alfa). Tras el cambio los productos rFVIII-EHL más usados fueron Jivi® (damoctocog alfa pegol) y Adynovi® (ruriococog alfa pegol) en 5 PwHA (35,7%) y en 4 PwHA (28,6%), respectivamente. [Tabla 8]

De las 6 **PwHB**, cuatro (67%) cambiaron a un rFIX-EHL, dos <12 años y dos (50%) >12 años. Con una mediana de edad de 14,5 años (5-53). Todas las PwHB que cambiaron a un rFIX-EHL tenían una hemofilia B grave y dos (50%) presentaban una articulación diana en el momento del cambio, que en ambos casos fue la rodilla.

Ninguno de ellos tenía historia ni presentaba en el momento del cambio inhibidor frente al FIX, y todos estaban en profilaxis con Benefix® (nonacog alfa) previo al cambio. El cambio a productos rFIX-EHL fue a Idelvion® (Albutrepenonacog alfa) en las dos PwHB menores de 12 años y a Alprolix® (Eftrenonacog alfa) en las dos PwHB adultas.

Las razones para el cambio en las PwHB fueron mejorar el estado articular (n=2), la adherencia terapéutica (n=1) y disminuir el número de infusiones (n=1), todo ello para mejorar el control del sangrado. Otro motivo frecuente fue mejorar la farmacocinética del rFIX aumentando los niveles plasmáticos valle del FIX (n=2).

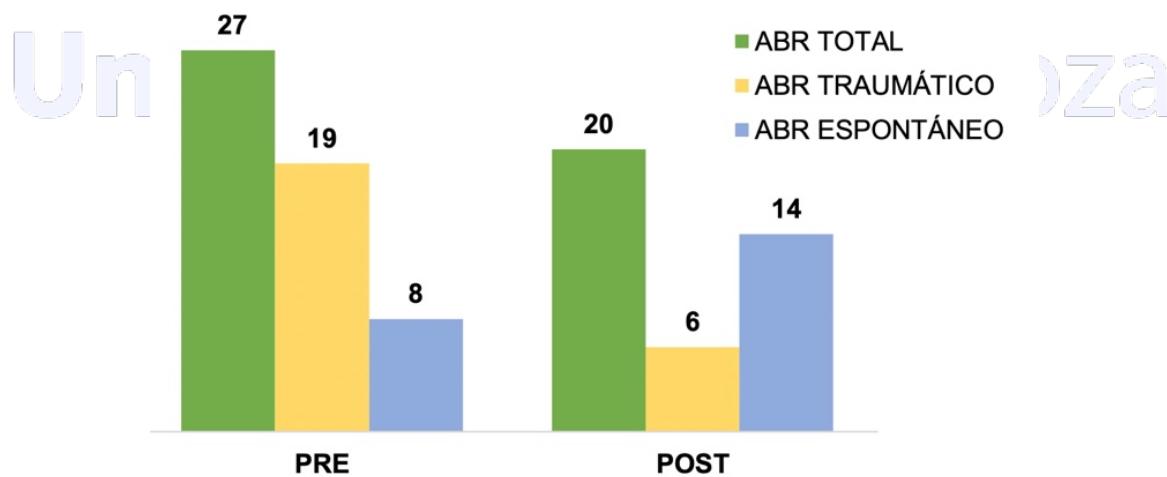
#### **5.4. ANÁLISIS DE LA EFICACIA EN EL CONTROL DE LA HEMORRAGIA**

En la Tabla 9 se muestra un análisis del cambio de PwHA de un concentrado rFVIII-SHL a un rFVIII-EHL, en cuanto a eficacia, consumo y gasto económico.

**Tabla 9.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Comparación de eficacia, consumo de FVIII y gasto económico.

	Profilaxis con rFVIII		p
	rFVIII-SHL	rFVIII-EHL	
<b>ABR total</b>			
- Media ± DS	1,9 ± 2,8	1,4 ± 2,1	0,59
- Mediana (RIQ)	1 (0 - 3)	1 (0 - 2)	
<b>ABR traumático</b>			
- Media ± DS	1,4 ± 2,4	0,4 ± 0,9	0,17
- Mediana (RIQ)	0 (0 - 2,5)	0 (0 - 0,8)	
<b>ABR espontáneo</b>			
- Media ± DS	0,6 ± 1,2	1 ± 2,1	0,51
- Mediana (RIQ)	0 (0 - 0,8)	0 (0 - 1)	
<b>Dosis UI/kg</b>			
- Media ± DS	29,7 ± 11	44,5 ± 13,3	0,004
- Mediana (RIQ)	28,6 (25 - 33,3)	44,3 (39,8 - 51,5)	
<b>Administraciones, número</b>			
- Media ± DS	134,7 ± 41,3	92,8 ± 40,6	0,015
- Mediana (RIQ)	156 (104 - 156)	91 (64 - 104)	
<b>UI de FVIII totales anuales</b>			
- Media ± DS	265.318,7 ± 124.448,1	285.182,7 ± 118.060,9	
- Mediana (RIQ)	252.000 (187.000 - 312.000)	292.500 (197.000 - 328.500)	0,68
<b>Gasto total anual en euros</b>			
- Media ± DS	122.804,5 ± 58.015,6	118.870,9 ± 52.819,3	
- Mediana (RIQ)	118.188 (87.703 - 146.328)	115.896 (86.483 - 144.212)	0,86

**Figura 11.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. ABR, ABRe y ABRe



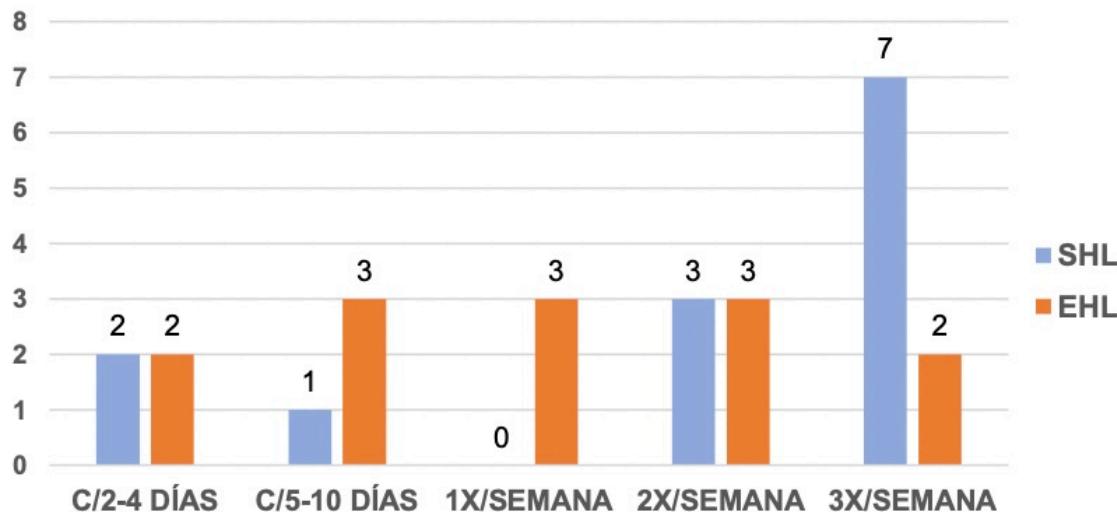
En la comparación realizada entre los grupos pre y post cambio a un rFVIII-EHL, se detectó una disminución del ABR total y del ABR traumático, sin alcanzar significación estadística. ABRtotal pre-cambio, media de  $1,9 \pm 2,8$  y mediana de 1 (0-3), frente al post cambio con una media de  $1,4 \pm 2,1$  y una mediana de 1 (0 - 2),  $p=0,59$ . ABR traumático previo al cambio, media de  $1,4 \pm 2,4$  y mediana de 0 (0-2,5), frente al post cambio con una media de  $0,4 \pm 0,9$  y una mediana de 0 (0-0,8), con  $p=0,17$ .

En cuanto al ABR espontáneo hubo un ligero aumento sin significancia estadística tras el cambio a un rFVIII-EHL. ABR espontáneo antes del cambio, media de  $0,6 \pm 1,2$  y mediana de 0 (0 - 0,8), frente al post cambio donde la media fue de  $1 \pm 2,1$  y la mediana de 0 (0 - 1), con  $p=0,51$ .

Entre las PwHB la tasa de sangrados mostró una disminución tras el cambio a rFIX-EHL, pasando de un total de 4 eventos hemorrágicos en el año previo al cambio (2 traumáticos y 2 espontáneos) a un único evento hemorrágico traumático.

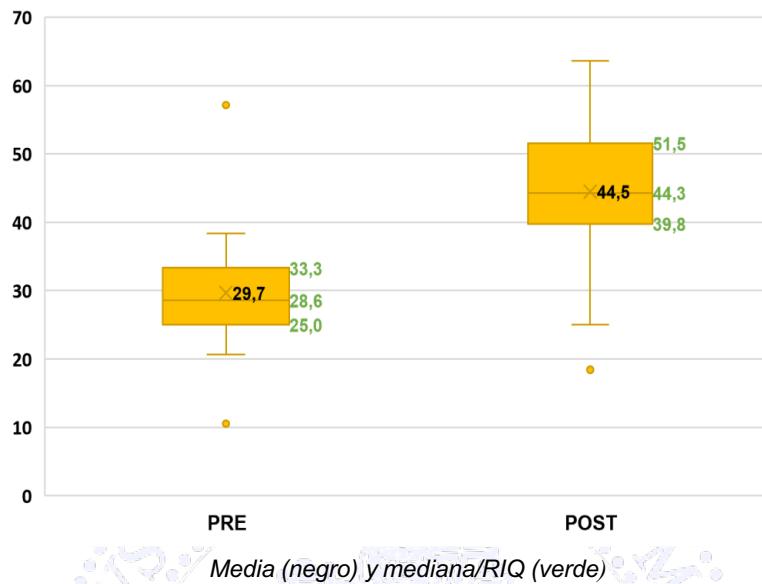
## 5.5. ADMINISTRACIÓN: FRECUENCIA, DOSIS (UI/KG), TOTAL UI CONSUMIDAS, TOTAL INFUSIONES

**Figura 12.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Frecuencia de administración pre y post cambio



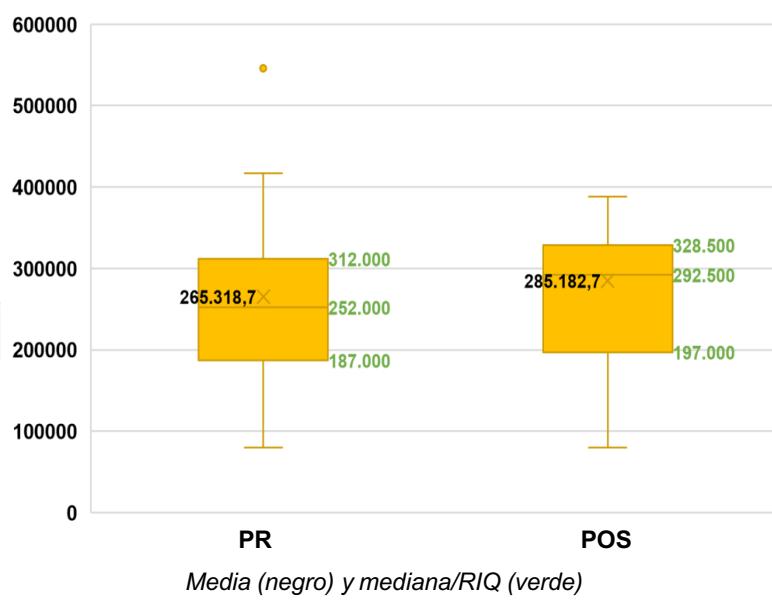
Previamente al cambio a rFVIII-EHL diez (77%) de las PwHA se administraban 2-3 infusiones semanales, en cambio, tras el cambio a un rFVIII-EHL solo lo recibían cinco (38%) PwHA. Nueve (69%) PwHA se reparten entre la administración cada 5 días a 2 veces por semana. [Figura 12]

**Figura 13.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Administración dosis (UI/Kg), previo al cambio y posterior



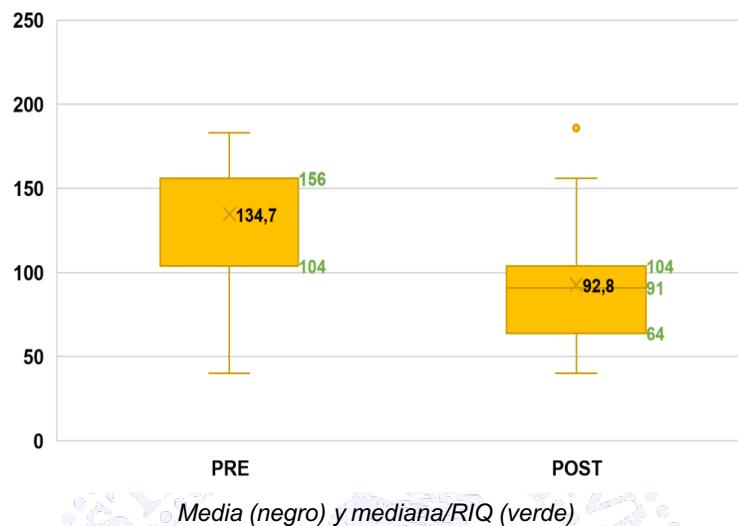
En la comparación entre los grupos pre y post cambio a rFVIII-EHL, se observó un aumento estadísticamente significativo en la cantidad de rFVIII (UI/Kg) administrada en el grupo tras el cambio,  $p=0,004$ . [Tabla 9] [Figura 13]

**Figura 14.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Número total de unidades anuales previo y posterior al cambio



A pesar de que el número total de UI anuales de FVIII administradas fue ligeramente superior en el grupo post cambio con rFVIII-EHL, al compararlo con el grupo pre cambio con rFVIII-SHL, no obtuvo significación estadística,  $p=0,68$ . [Tabla 9] [Figura 14]

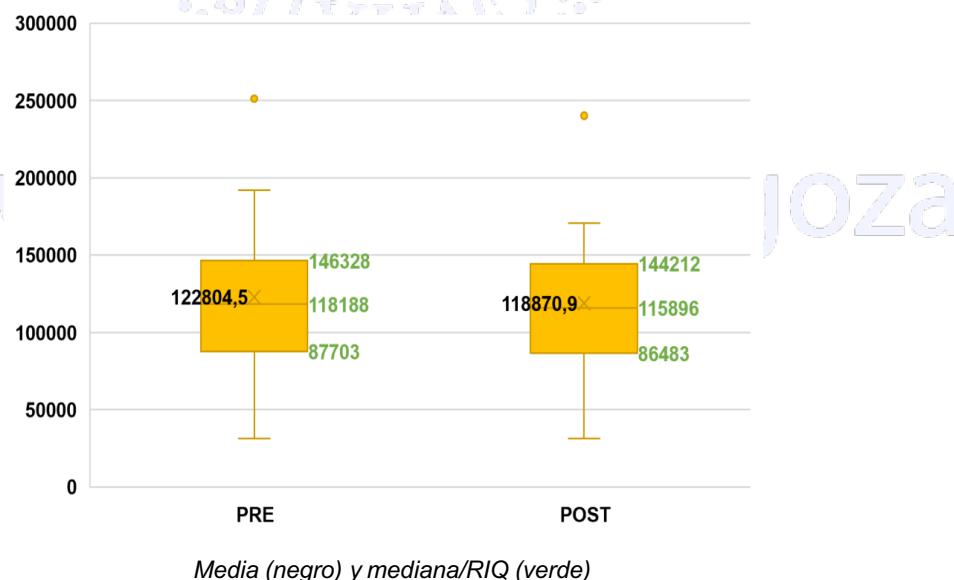
**Figura 15.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Número total de infusiones anuales de rFVIII previo y posterior al cambio ( $n=13$ )



Tras la comparación entre el grupo pre y post cambio, se objetivó un menor número de infusiones totales anuales en el grupo que hizo el cambio a rFVIII-EHL, que alcanzaba significancia estadística con  $p=0,015$ . [Tabla 9] [Figura 15]

## 5.6. GASTO ECONÓMICO EN CONCENTRADOS DE RFVIII TOTAL EN EUROS

**Figura 16.** PwHA que cambiaron a un producto rFVIII-EHL. Gasto económico anual en euros de rFVIII previo y posterior al cambio ( $n=13$ )



En la comparación realizada entre los grupos pre y post el cambio a un rFVIII-EHL, aunque se detectó una disminución en el gasto total anual en euros en el cambio a rFVIII-EHL, no fue estadísticamente significativa con  $p=0,86$ . [Tabla 9] [Figura 15]

**Tabla 10.** Visitas anuales a la Unidad entre los PwHA que recibían un producto rFVIII-SHL y cambiaron a un producto rFVIII-EHL

Visitas	rFVIII-SHL	rFVIII-EHL	p
<b>Médicas</b>			
– Media ± DS	6,6 ± 5,1	6,9 ± 2,2	0,89
– Mediana (RIQ)	4,5 (4 - 8)	6,5 (5,3 - 8,8)	
<b>Enfermería</b>			
– Media ± DS	1 ± 2,7	2,1 ± 3,9	0,38
– Mediana (RIQ)	0 (-)	0,5 (0 - 2,7)	
<b>Rehabilitación</b>			
– Media ± DS	0,71 ± 1,3	0,07 ± 0,3	0,074
– Mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (-)	
<b>Urgencias</b>			
– Media ± DS	1,2 ± 2,7	0,6 ± 0,8	0,45
– Mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	

En la comparación realizada entre los grupos pre y post cambio a un rFVIII-EHL, aunque se detectó una disminución de las visitas a consulta de rehabilitación y a urgencias, no alcanzó la significación estadística con  $p>0,05$ . [Tabla 10]

Por otro lado, en cuanto a las consultas de tipo médicas y enfermería hubo un ligero aumento en el grupo con cambio a un rFVIII-EHL, pero tampoco alcanzó significación estadística con  $p>0,05$ . [Tabla 10]

## 5.7. ANÁLISIS DE ADMINISTRACIÓN Y GASTO EN rFIX-EHL

Dado el tamaño muestral reducido de PwHB que sólo incluye 4 PwHB, nos limitaremos en este último apartado a describir los resultados de los datos de la tabla 11. Seis PwHB estaban en profilaxis con rFIX-SHL, de los que se incluyeron las 4 PwHB que cambiaron a un rFIX-EHL.

**Tabla 11.** PwHB que cambiaron a un producto rFIX-EHL. Comparación de eficacia, consumo de FIX y gasto económico.

HEMOFILIA B	Profilaxis con rFIX	
	rFIX-SHL	rFIX-EHL
<b>Dosis UI/kg</b>		
– Media	40	45
– Rango	NA	30-50
<b>Administraciones, número</b>		
– Media	120	48
– Rango	(96 - 144)	NA
<b>UI de FIX totales anuales</b>		
– Media	180.000	129.000
– Rango	(48.000 - 288.000)	(48.000 - 204.500)
<b>Gasto total anual en euros</b>		
– Media	90.060	164.475

Tras la comparación entre el grupo pre y post cambio, se objetivó una reducción en el número de infusiones totales anuales en el grupo que hizo el cambio a rFIX-EHL, pasando de una media de 120 administraciones anuales con rFIX-SHL a 48 administraciones anuales con rFIX-EHL, y con ello también un menor número de unidades de FIX administradas anualmente, pasando de una media de 180.000 UI de FIX administradas anualmente a 129.000.

Sin embargo, el gasto total anual en euros fue superior en el grupo que cambió a rFIX-EHL, con una media de gasto anual de 74.415 euros más al año que con rFIX-SHL.

# Universidad Zaragoza

## 6. DISCUSIÓN

Son varios los estudios que demuestran los beneficios y apoyan el cambio de concentrados de factores FVIII y FIX recombinantes SHL a EHL, con el objetivo de reducir el número de infusiones, disminuir la tasa de sangrados e incrementar los niveles valle de factor deficitario. Este trabajo tiene como objetivo demostrar estos potenciales beneficios mencionados mediante el análisis de los resultados obtenidos de una cohorte de 33 PwH que presentaban hemofilia A y B moderada-grave.

Nuestra muestra estaba formada en su mayoría por adultos, en la cohorte de PwHA había 19 (76%) mayores de 12 años, y entre las PwHB 2 (50%). A diferencia del estudio publicado por Brennan et al<sup>(14)</sup>, en el que fue superior el número de PwH menores incluida. Aunque en la bibliografía revisada al igual que en nuestro estudio, predominan los trabajos en los que el número de pacientes adultos incluidos es superior al de menores de 12 años.

Casi todos las PwHA incluidas en nuestro trabajo tenían una hemofilia A grave (n=23; 90%), en el caso de las PwHB todas tenían una hemofilia B grave. En el estudio de Olav V et al<sup>(27)</sup> solo se incluyeron PwH grave. Sin embargo, en los estudios de Nummi V et al<sup>(21)</sup> y Brennan et al<sup>(14)</sup>, al igual que en el nuestro, aunque la mayoría se trataba de PwH grave, también se incluyeron personas con hemofilia moderada en las que se realizó cambio a concentrados de factor EHL.

En la cohorte de PwHA se observó cómo todas las personas que previamente recibieron rFVIII-SHL con inhibidores frente al FVIII cambiaron a profilaxis con emicizumab (Hemlibra®). Esta estrategia de cambio a emicizumab es coherente puesto que el emicizumab tiene indicación en ficha técnica para profilaxis en PwHA con inhibidores frente al FVIII.<sup>(12)</sup> No se objetivó desarrollo de inhibidores en las PwHA tras un año del cambio a emicizumab y tampoco se registraron episodios de sangrado en este periodo, al igual que en el estudio publicado por Arcudi et al<sup>(32)</sup>. En relación con esto, también los concentrados rFIX-EHL resultaron seguros en nuestra cohorte, sin que se desarrollasen inhibidores durante el año posterior al cambio, coincidiendo estos resultados con los del estudio de Brennan et al.<sup>(14)</sup>

En el estudio hemos encontrado dos claros beneficios, tanto para las PwHA al cambiar a una profilaxis con rFVIII-EHL, como para las PwHB que cambiaron a una profilaxis con rFIX-EHL, que son, la disminución en la frecuencia de administración intravenosa y también el número total de infusiones anuales. Previo al cambio, en la profilaxis con un

producto rFVIII-SHL, el 77% de los PwHA seguía un régimen de administración de 2 o 3 veces a la semana, en cambio, esa administración pasó a ser únicamente del 38% tras el cambio a un rFVIII-EHL, suponiendo una reducción del 39%.

En cuanto al número de infusiones anuales de rFVIII, se obtuvo una reducción del 41,6%. En las PwHB se redujo la media de infusiones anuales y disminuyó el consumo anual de rFIX en UI/kg, a diferencia de los resultados obtenidos con el cambio en las PwHA. Estos beneficios en la frecuencia de administración y al número de infusiones anuales de factor han sido reportados en otros estudios como el de Mancuso et al<sup>(19)</sup>, Nummi et al<sup>(21)</sup> y Carcao et al<sup>(28)</sup>, que realizan un análisis exclusivamente de PwHA, y en el de Brennan et al<sup>(14)</sup>, que incluye tanto PwHA como PwHB, todos ellos con características similares al nuestro.

La dosis diaria de rFVIII-EHL (UI/kg) en las PwHA tras el cambio aumenta significativamente con respecto a la profilaxis con rFVIII-SHL (UI/kg), lo que se explica por el aumento de dosis de rFVIII al realizar el cambio para alcanzar mejores parámetros farmacocinéticos (pico, valle y área bajo la curva). Hay publicaciones con resultados variables en cuanto a la evolución de la dosis diaria del concentrado de rFVIII tras el cambio a un rFVIII-EHL. Como en nuestro estudio, algunos autores también encuentran un aumento significativo de la dosis de rFVIII-EHL en el momento del cambio<sup>(21)</sup>, y otras publicaciones muestran resultados con una disminución de la dosis de rFVIII al cambiar a un producto rFVIII-EHL.<sup>(15,29)</sup> Probablemente esta discrepancia en la literatura médica esté en relación con el número de PwHA incluidas en los estudios y las características de las personas que se incluyen en cada estudio, además de las diferencias de posología en ficha técnica en los diferentes rFVIII.

Respecto al control de los episodios hemorrágicos expresados como ABR, ABR traumático y ABR espontáneo, no se encontró una mejoría significativa tras el cambio, estos resultados coinciden con los reportados por otros autores en estudios similares.<sup>(14,18,19,21,22)</sup> Estos resultados podrían explicarse porque las tasas de sangrado anuales previas al cambio de las PwH ya eran bajas. Además, debemos tener en cuenta que nuestro estudio se realiza en un centro incluyendo solo catorce PwHA y cuatro PwHB.

En cuanto al consumo anual de rFVIII en nuestro estudio, el número total de unidades administradas anualmente de FVIII, aumentó sin alcanzar significación estadística al hacer el cambio a profilaxis con rFVIII-EHL. La causa de este aumento probablemente se deba en parte al reducido tamaño muestral. Resultados muy similares a los reportados en nuestra serie se han publicado en un estudio reciente.<sup>(20)</sup> La tendencia en otras

publicaciones es obtener una reducción en el consumo de rFVIII al cambiar de una profilaxis con rFVIII-SHL a una con rFVIII-EHL.<sup>(18,21,30)</sup> No obstante, el consumo de rFVIII-EHL es un parámetro variable puesto que también se puede encontrar algún artículo que no encuentra cambio en el consumo de factor VIII utilizando productos rFVIII-EHL<sup>(29)</sup>, o incluso han comunicado un aumento significativo del uso de rFVIII-EHL tras el cambio.<sup>(14)</sup>

La posibilidad de optimizar los costes económicos con el uso de concentrados rFVIII-EHL es una realidad que ya ha sido reportada<sup>(29,31)</sup>. En nuestra experiencia, observamos una reducción en el coste económico anual en euros tras el cambio a una profilaxis continuada con rFVIII-EHL. Encontramos una tendencia hacia la reducción del coste económico de la profilaxis con el cambio a un producto rFVIII-EHL, aunque no alcanzó significación estadística por el reducido número de personas de nuestro estudio.

En el caso de las PwHB, a pesar de reducirse a menos de la mitad la media de consumo anual de rFIX en UI al cambiar a rFIX-EHL, el gasto económico se vio incrementado, por el mayor coste de los concentrados de rFIX-EHL frente a rFIX-SHL. Encontramos resultados muy similares en el estudio publicado por Wang C et al, en el que también se describe una importante reducción en el número de unidades administradas anualmente, pero un aumento del coste tras el cambio a rFIX-EHL.<sup>(18)</sup>

Por último, se analizaron las consultas de las PwH al centro hospitalario para ser atendidas, divididas entre consultas médicas, consultas de enfermería, consultas de rehabilitación y necesidad de atención urgente. Se encontró un ligero aumento no significativo en las visitas tanto médicas como de enfermería en las PwH posterior al cambio a un rFVIII-EHL o rFIX-EHL. Fueron similares los resultados en PwHA y PwHB. En la historia clínica de las personas que cambiaron a un producto EHL, la mayoría de las consultas médicas y de enfermería eran programadas tanto para inicio como para seguimiento del nuevo tratamiento. Este aumento del número de visitas se explica por la adaptación de las personas al cambio terapia, ya que el seguimiento asistencial al inicio del cambio de la profilaxis fue más estrecho para tratar de evitar efectos secundarios y dar formación del nuevo régimen de profilaxis. Es razonable pensar que, si se volvieran a analizar estos parámetros en un futuro, las visitas para la búsqueda de atención sanitaria no aumentarían significativamente, pudiendo mantenerse estables o incluso reducirse, ya que la frecuencia de administración de los factores es menor con los productos EHL.

Hay que destacar que no se notificaron eventos adversos graves relacionados con la infusión del concentrado de rFVIII-EHL ni rFIX-EHL.

## 7. CONCLUSIONES

---

1. En la atención sanitaria habitual de nuestro centro, el cambio de las PwHA a una profilaxis con rFVIII-EHL o emicizumab, y de las PwHB a una profilaxis con rFIX-EHL ha mostrado resultados clínicos globalmente positivos.
2. La profilaxis con concentrados de factor de vida media extendida y emicizumab ha demostrado ser una opción terapéutica para disminuir la frecuencia de infusiones y/o el número de unidades administradas anualmente tanto en PwHA como en PwHB.
3. La profilaxis con rFVIII-EHL y rFIX-EHL tiene una cobertura hemostática en el primer año similar, en términos de ABR, ABR traumático y ABR espontáneo, al de la profilaxis con rFVIII-SHL y rFIX-SHL.
4. El cambio en PwHA que han desarrollado inhibidores frente a FVIII a profilaxis con emicizumab ha mostrado una buena cobertura hemostática y una reducción en el desarrollo de inhibidores frente al FVIII.
5. El cambio en PwHA a profilaxis con productos rFVIII-EHL reduce el gasto económico anual en euros relacionado con la profilaxis con productos de FVIII.
6. El cambio en PwHB a profilaxis con productos rFIX-EHL incrementa el gasto económico anual en euros relacionado con la profilaxis con productos de FIX.
7. En nuestra experiencia, los concentrados de rFVIII-EHL, rFIX-EHL y el emicizumab consiguen una excelente cobertura hemostática, disminuyen el número de infusiones anuales y la carga de la enfermedad para las PwH.

**Universidad Zaragoza**

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*. 2019; 104(9):1702-1709.
2. Sarmiento Doncel S, Díaz Mosquera GA, Cortes JM, Agudelo Rico C, Meza Cadavid FJ, Peláez RG. Haemophilia A: A Review of Clinical Manifestations, Treatment, Mutations, and the Development of Inhibitors. *Hematol. Rep.* 2023, 15: 130-150.
3. Vega Y, Faguaga M, Abelleyro M, Brasi CD, Bandinelli E, Sans Mónica et al. Inversión de los intrones 1 y 22 del F8 en pacientes con hemofilia A severa y portadoras del noreste de Uruguay. *Arch. Pediatr. Urug.* 2020
4. Guerrero B, López M. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Invest. clín.* 2015; 56(4): 432-454.
5. García Candel F, Jiménez Yuste V. Enfermedades congénitas de la coagulación. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Pregrado de hematología 4º edición. Madrid; 2017. p. 615-626.
6. Martínez-Sánchez LM, Álvarez-Hernández LF, Ruiz-Mejía C, Jaramillo-Jaramillo L, Builes-Restrepo LN, Villegas-Álzate JD. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*. 2018; 36(2): 85-93.
7. Álvarez M.T, Bernardo Gutiérrez A, Berueco Moreno R, Bonanad Boix S, Butta Boix N, de la Corte-Rodríguez H, et al. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Arán Ediciones, S.L. 2022.
8. Rodríguez-Merchán EC. Musculo-skeletal manifestations of haemophilia. *Blood Review*. 2016;30(5):401-9.
9. Mei B, Pan C, Jiang H, Tjandra H, Strauss J, Chen Y, et al. Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. *Blood*. 2010;116(2):270–9.
10. Kalnins W, von Mackensen S. Extended half-life (EHL) clotting factor concentrates. 2nd Edition. European Hemophilia Consortium. 2017.
11. Ficha técnica Afstyla. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information_es.pdf)
12. Ficha Técnica de Hemlibra. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_es.pdf)
13. Arrieta R, Altisent C, Álvarez M.T, Aznar J.A, Jiménez V, López M.F, et al. Hemofilia Guía Terapeútica. Sanidad Gob. 2012.
14. Brennan Y, Parikh S, McRae S, Tran H. The Australian experience with switching to extended half-life factor VIII and IX concentrates: On behalf of the Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Haemophilia*. 2020 May;26(3):529-535.

15. Sun HL, Yang M, Poon MC, Lee A, Robinson KS, Sholzberg M, et al. Factor product utilization and health outcomes in patients with haemophilia A and B on extended half-life concentrates: A Canadian observational study of real-world outcomes. *Haemophilia*. 2021; 27(5):751-759.
16. Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Haemophilia*. 2019;25(6):946-952.
17. Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. *J Med Econ.* 2019;22(10):1014-1021.
18. Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*. 2018;24(3):414-419.
19. Mancuso ME, Reding MT, Negrier C, Kerlin BA, Rangarajan S, Simpson ML. Decreased Bleeding Rates in Patients with Hemophilia A Switching from Standard-Half-Life FVIII to BAY 94-9027 Prophylaxis. *Thromb Haemost.* 2021; 121(8):1079-1086.
20. Dettoraki A, Michalopoulou A, Mazarakis M, Saslis S, Stamati I, Kapsimali Z, et al. Clinical application of extended half-life factor VIII in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2022;28:619-624.
21. Nummi V, Lehtinen AE, Iorio A, Szanto T, Lassila R. Switching from standard to extended half-life FVIII prophylaxis in haemophilia A: Comparison of factor product use, bleed rates and pharmacokinetics. *Haemophilia*. 2022;28: 237-244.2.
22. Ay C, Feistritzer C, Rettl J, Schuster G, Vavrovsky A, Perschy L, et al. Bleeding outcomes and factor utilization after switching to an extended half-life product for prophylaxis in haemophilia A in Austria. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 12967.
23. Dettoraki A, Michalopoulou A, Mazarakis M, Saslis S, Stamati I, Kapsimali Z, et al. Clinical application of extended half-life factor VIII in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2022; 28(4):619-624.
24. Arcudi S, Gualtierotti R, Marino S, Nicolò G, Biguzzi E, Ciavarella A, et al. Real-world data on emicizumab prophylaxis in the Milan cohort. *Haemophilia*. 2022; 28(5):e141-e144.
25. Oka G, Roussel-Robert V, Levivien C, Lopez I, Pieragostini R. Assessment of the clinical perception, quality of life and satisfaction of patients with severe congenital haemophilia A without inhibitor after 1 year of emicizumab therapy. *Haemophilia*. 2023; 7.
26. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Adynovi. Refixia. Elocta. Alprolix. Afstyla. Idelvión.
27. Versloot O, Iserman E, Chelle P, Germini F, Edginton AN, Schutgens REG, Iorio A, Fischer K. Predicting Individual Changes in Terminal Half-Life After Switching to

Extended Half-Life Concentrates in Patients With Severe Hemophilia. *Hemisphere*. 2022 Mar 21;6(4):e694

28. Carcao M, Zunino L, Young NL, Dover S, Bouskill V, Hilliard P, et al. Measuring the impact of changing from standard half-life (SHL) to extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis on health-related quality of life (HRQoL) in boys with moderate/severe haemophilia A: Lessons learned with the CHO-KLAT tool. *Haemophilia* 2020; 26:73-78.
29. Tagliaferri A, Maticheccia A, Rivolta GF, Riccardi F, Quintavalle G, Benegiamo A, et al. Optimising prophylaxis outcomes and costs in haemophilia patients switching to recombinant FVIII-Fc: a single-centre real-world experience. *Blood Transfus* [Internet]. 2020;18(5):374–85.
30. Mingot Castellano ME, Nuñez R, Martín S, Entrena Ureña L, Fernandez C, Palomo Bravo A, et al. Resultados clínicos de la profilaxis continuada en pacientes con hemofilia A severa tras el cambio a un factor VIII de vida media extendida. LXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Valencia, España, 24-26 de octubre, 2019
31. Lorenzoni V, Triulzi I, Turchetti G. Budget impact analysis of the use of extended half-life recombinant factor VIII (efmoroctocog alfa) for the treatment of congenital haemophilia a: the Italian National Health System perspective. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1).
32. Arcudi, S., Gualtierotti, R., Marino, S., Nicolò, G., Biguzzi, E., Ciavarella, A., Boscarino, M., Siboni, S.M., Schiavone, L., Novembrino, C., Valsecchi, C. and Peyvandi, F. (2022), Real-world data on emicizumab prophylaxis in the Milan cohort. *Haemophilia*, 28: e141-e144.
33. Médica Mundial, A. (2009). Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*, 24(2), 209–212.

**Universidad Zaragoza**