

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.8972

Emicizumab: tratamiento de la hemofilia A con y sin respuesta alta de inhibidores

Emicizumab: Treatment of hemophilia A with and without high response of inhibitors.

María Tirado León,¹ Mario Rodrigo Esparza Mantilla²

Resumen

La hemofilia A está incluida en el grupo de las enfermedades raras y huérfanas ya que solo afectan a un número reducido de personas. Esta enfermedad hemorrágica de naturaleza congénita ocasionada por la deficiencia del factor VIII de la coagulación, por su baja prevalencia e incidencia, puede tardar en ser diagnosticada. El tratamiento de esta enfermedad inició desde el decenio de 1970 con la disponibilidad de concentrados de factores de coagulación de origen plasmático. Luego se desarrollaron concentrados seguros, debidamente inactivados o de origen recombinante. Actualmente el tratamiento profiláctico con concentrado recombinante de factor VIII es el tratamiento de primera línea para los pacientes con hemofilia A moderada a grave. Pero la principal complicación es que estos pacientes generaron inhibidores frente al tratamiento profiláctico. A partir de eso surgió la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos que tengan como objetivo disminuir la tasa anual de sangrados, musculares y articulares, evitar el desarrollo de inhibidores y que el paciente tenga una protección sostenida. Existen alternativas para los pacientes con respuesta alta a inhibidores que incluye la inducción de tolerancia inmunitaria y tratamiento episódico o profiláctico con agentes *bypass*, como factor VII recombinante activado o complejos de protrombina activado, pero el principal problema es que estos tratamientos son dependientes de un acceso venoso adecuado, por tanto, se necesitan tratamientos más efectivos y menos onerosos. Emicizumab se configura como una alternativa terapéutica para cubrir dichas necesidades insatisfechas, ya que se administra de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas o, incluso, una vez cada cuatro semanas, lo que además facilita el tratamiento domiciliario.

PALABRAS CLAVE: Hemofilia A; deficiencia del factor VIII de la coagulación; concentrado recombinante de factor VIII; emicizumab; calidad de vida.

Abstract

Hemophilia A is considered within the group of rare and orphan diseases since they only affect a small number of people. This congenital hemorrhagic disease caused by coagulation factor VIII deficiency, due to its low prevalence and incidence, can take time to be diagnosed. Treatment of this disease has been established since the 1970s with the availability of coagulation factor concentrates of plasmatic origin. Then safe concentrates were developed, duly inactivated or of recombinant origin. Prophylactic treatment with recombinant factor VIII concentrate is currently the first-line treatment for patients with moderate to severe hemophilia A. But the main complication is that these patients generated inhibitors against prophylactic treatment. From this, the need has emerged of developing new treatments that aim to reduce the annual rate of muscle and joint bleeding, avoid the development of inhibitors and that the patient has sustained protection. There are alternatives for those patients with a high response to inhibitors that include eradication with immune tolerance induction and episodic or prophylactic treatment with *bypass* agents, such as activated recombinant factor VII or activated prothrombin complexes, but the main problem is that these

¹ Estudiante de medicina.

² Doctor en microbiología.

Facultad de Medicina, Universidad privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

Recibido: julio 2023

Aceptado: septiembre 2023

Correspondencia

María Idelsa Tirado León
asledi.16@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Tirado-León M, Esparza-Mantilla MR. Emicizumab: tratamiento de la hemofilia A con y sin respuesta alta de inhibidores. Hematol Méx 2023; 24 (2): 68-78.

treatments are dependent on adequate venous access, therefore, more effective and less onerous treatments are needed. Emicizumab is configured as a therapeutic alternative to cover these unsatisfied needs, since it is administered subcutaneously once a week or once every two weeks or even once every four weeks, in addition to facilitating home treatment.

KEYWORDS: Hemophilia A; Coagulation factor VIII deficiency; Recombinant factor VIII; Emicizumab; Quality of life.

ANTECEDENTES

La hemofilia A está considerada en el grupo de las enfermedades raras y huérfanas, ya que solo afectan a un número reducido de personas en comparación con la población en general y que por su baja prevalencia e incidencia pueden tardarse mucho en ser diagnosticadas. Son el conjunto de enfermedades, incluidas las de origen genético, que se caracterizan por ser de peligro de muerte o de invalidez crónica.¹

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), están identificadas alrededor de 7000 enfermedades raras o huérfanas que afectan aproximadamente al 7% de la población mundial; las personas con estas enfermedades constituyen un grupo importante que necesitan atención especializada en la prestación de servicios de salud. Según estimaciones, en Perú existen alrededor de dos millones de ciudadanos que sufren por las enfermedades denominadas raras o huérfanas.¹

La hemofilia A es una enfermedad congénita ligada al cromosoma X. Se caracteriza por hemorragias espontáneas o traumáticas causadas por una actividad deficiente o ausente del factor VIII de la coagulación.² Las alteraciones moleculares

condicionan las concentraciones de factor en el plasma y, por ende, la gravedad de la enfermedad. Según la concentración de factor circulante en plasma se subdivide en severa o grave (< 1 UI/dL), moderada (1-5 UI/dL) o leve (5-40 UI/dL). La manifestación clínica más frecuente es la hemartrosis (70-80% de los sangrados), seguida del sangrado muscular o en espacios cerrados como el sistema nervioso central progresando a la artropatía, la discapacidad o la muerte, en caso de no recibir el tratamiento adecuado en forma temprana.^{3,4}

La principal complicación del tratamiento es el desarrollo de inhibidores que, en el contexto de la hemofilia, se definen como aloanticuerpos de tipo IgG que neutralizan el factor infundido. Se observa con mayor frecuencia en la hemofilia A severa, alcanzando una incidencia acumulativa del 30% entre los pacientes con hemofilia A que no han sido tratados. En el 79% de los casos ocurre en los primeros 20 días de tratamiento y el resto antes de los 75 días.^{3,4}

En hemofilia A leve o moderada la incidencia de inhibidores es menor, situándose entre el 5 y el 10%. En esta población de pacientes, la aparición de anticuerpos sobreviene más tardíamente, a menudo luego de tratamientos intensivos y

generalmente se manifiesta con cambios en el patrón de sangrados, similar a lo observado en la hemofilia adquirida, debido a reacción cruzada de los anticuerpos con el FVIII endógeno.^{3,4}

Afecta a 815,100 varones en el mundo y tiene una prevalencia estimada de 17.1 casos por 100,000 varones para todo tipo de gravedad de la hemofilia A.⁵

Actualmente el tratamiento de primera línea es la administración regular de un agente/agentes hemostáticos con el objetivo de prevenir el sangrado en sujetos con hemofilia y permitirles llevar una vida activa y lograr una calidad de vida comparable a la de los individuos no hemofílicos.⁶ La tasa anualizada de sangrado (TAS) es el indicador más sensible de evaluación en las personas con hemofilia A (PcHA).

También se reconoce que las personas con hemofilia deben adaptar sus actividades diarias con el fin de prevenir sangrados, limitando su calidad de vida. Por último, el sistema osteomuscular es el mayormente afectado por esta enfermedad.

Con las alternativas con las que cuentan los pacientes con hemofilia A con inhibidores se incurre en una alta carga de costos en el servicio de salud y tratamiento: aplicación intravenosa tres veces por semana, especialmente para los concentrados de complejos de protrombina activados –CCPa– (debido a que el FVIIa tiene una vida media muy corta, no se considera habitualmente para profilaxis, sino para manejo de las hemorragias intercurrentes). Por último, estas alternativas terapéuticas con agentes de *bypass* –ABP– (CCPa y rFVIIa) de la hemofilia A con inhibidores contra el FVIII representan un mayor costo directo ante el elevado precio de ambos agentes hemostáticos; de manera que el costo del tratamiento anual para estos pacientes se ve incrementado por el consumo de agentes hemostáticos como profilaxis y tratamiento de hemorragias intercurrentes.⁷

El manejo de una condición tan compleja como la hemofilia ha evolucionado significativamente, pero sobre todo en las dos últimas décadas cuando el progreso terapéutico ha cambiado de manera radical el manejo de esta enfermedad.^{3,4}

Con el objetivo de buscar tratamientos que generen más beneficios en pacientes con hemofilia este artículo revisa las nuevas terapias que se están implementando actualmente.

METODOLOGÍA

Se recabaron diferentes evidencias científicas que sustentaran la administración de emicizumab mediante un enfoque que recoge los principales resultados en indicadores adecuados para evaluar el equilibrio beneficio/riesgo en estos pacientes.

Para elaborar esta revisión se incluyeron resultados de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, resultados de evidencia del mundo real y recomendaciones de guías de práctica clínica, resultados de costo-efectividad y resultados de calidad de vida.

RESULTADOS

En el análisis de resultados de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas se demostró que en un ensayo con distribución al azar de fase III (HAVEN 1) hubo una reducción significativa de un 87% en las tasas anualizadas de sangrados de pacientes tratados con emicizumab durante 24 semanas de observación. Además, una mayor proporción de pacientes en profilaxis con este tratamiento superaron los umbrales de respuesta específicos del cuestionario de calidad de vida. La proporción media de días de trabajo perdidos y el número de días de hospitalización fueron menores con profilaxis con emicizumab que sin profilaxis. Por lo anterior, en personas con hemofilia A con inhibidores, la profilaxis con emicizumab se asoció con mejoras sustanciales

en los resultados de calidad de vida relacionada con la salud, debido a que también disminuyó el número de hemartrosis en comparación con el grupo que no recibió emicizumab.⁸

En el estudio HAVEN 2 que evaluó a una población menor de 12 años con hemofilia A severa y con inhibidores de alta respuesta que además tenían manejo episódico o profiláctico previo con agentes *bypass* y que posteriormente iniciaron tratamiento con emicizumab, se demostró una reducción bastante significativa del 99% en la tasa anualizada de sangrado durante las 24 semanas que duró el estudio. El 77% de los pacientes no tuvieron eventos hemorrágicos y, además, se curaron 23 pacientes que tenía afectación articular. Los perfiles farmacocinéticos fueron consistentes en todos los grupos de edad y peso corporal, por tanto, en este estudio la profilaxis con emicizumab logró mejorías sustanciales y sostenidas en la calidad de vida de los pacientes pediátricos.⁹

El estudio HAVEN 4 evaluó la farmacocinética de emicizumab cada cuatro semanas para poder determinar un estado estacionario a partir de la semana 5 de tratamiento. Además, evaluó la eficacia y seguridad del fármaco encontrando una tasa anualizada de sangrado de 2.4 en pacientes sin inhibidores mayores de 12 años y un 90.2% de los pacientes tuvieron entre uno y tres sangrados tratados durante ese periodo de observación. Por tanto, este estudio mostró que emicizumab tiene mayor eficacia en un esquema de administración cada cuatro semanas, a diferencia de los estudios previos en donde la administración de emicizumab fue semanal y cada dos semanas.¹⁰

En el estudio de datos combinados de largo plazo, las tasas anualizadas se mantuvieron bajas durante todo el periodo de tratamiento profiláctico con emicizumab a largo plazo; el sangrado de las articulaciones disminuyó considerablemente y no hubo aparición de nuevos

episodios de hemartrosis. Emicizumab tuvo un perfil de seguridad a largo plazo favorable y lo más importante es que no hubo muertes asociadas con el tratamiento.¹¹

Para evaluar la eficacia del tratamiento con emicizumab también se analizaron estudios de evidencia del mundo real.

El estudio de manejo de sujetos con hemofilia A sometidos a intervenciones quirúrgicas mientras recibían tratamiento profiláctico con emicizumab tuvo como objetivo revisar la experiencia de pacientes hemofílicos con y sin inhibidores de FVIII que requirieron cirugía mientras eran tratados profilácticamente. Se realizaron 20 cirugías menores y 5 mayores en 17 y 5 pacientes, respectivamente. En general, se planeó realizar 9/20 cirugías menores con emicizumab como único agente hemostático; de éstos, cuatro requirieron factor de coagulación adicional (dos debido a hematomas luego del retiro de catéter venoso, uno debido a supuración en el sitio de retiro del catéter venoso y uno debido a sangrado luego de la extracción de carcinoma de células escamosas). Tres de las 11 cirugías menores con factor de coagulación adicional planeado resultaron en hemorragias no mayores; todos fueron tratados de manera segura con factor de coagulación adicional. Las cinco cirugías mayores se planificaron con agentes hemostáticos adicionales; hubo un sangrado en un paciente que se sometió a una sinovectomía de codo con transposición nerviosa, probablemente provocada por fisioterapia/terapia ocupacional. No hubo hemorragias importantes, eventos trombóticos o muertes. Por tanto, los autores de ese estudio mencionan que es segura la administración de agentes hemostáticos adicionales al tratamiento con emicizumab, pero que se requieren datos adicionales para poder evaluar la dosis óptima y la duración del tratamiento agregado con agentes hemostáticos para reducir el riesgo de hemorragia en estos pacientes intervenidos quirúrgicamente.¹²

En un estudio prospectivo longitudinal de vigilancia y seguimiento a pacientes con tratamiento profiláctico con emicizumab se buscó estudiar la eficacia, seguridad y correlaciones de vigilancia de laboratorio. Se incluyeron 107 pacientes de los que 58 eran niños, el 29% mostró inhibidores contra FVIII. Se hizo un seguimiento de 53 semanas y se observó que 53 pacientes experimentaron cero sangrados y el 61% de los adultos sufrieron hemorragias articulares espontáneas. Cuatro pacientes experimentaron hemorragias graves con desenlace fatal en un bebé, quien también manifestó trombosis de la vía venosa central. En general, la profilaxis con emicizumab fue bien tolerada, aunque casi el 50% de los pacientes experimentaron hemorragias interrecurrentes.¹³

En pacientes hemofílicos en tratamiento profiláctico con emicizumab se realizó un estudio que tuvo como objetivo describir la experiencia de los pacientes frente al tratamiento. Se revisaron 42 historias clínicas de pacientes menores de 18 años que iniciaron tratamiento con emicizumab subcutáneo semanalmente a dosis de 1.5 mg/kg; luego de 4 semanas de inducción, el 33.3% de los pacientes experimentaron al menos un sangrado intercurrente, de los cuales el 44% fue hemartrosis, con una tasa anualizada de sangrado de 0.6-0.12. En 10 pacientes se realizó algún procedimiento quirúrgico de los que 4 tuvieron sangrado posoperatorio y uno manifestó trombosis posoperatoria en asociación con FEI-BA (concentrado de complejos de protrombina activados). A pesar de las complicaciones que se produjeron en algunos pacientes, los autores consideran que los pacientes con hemofilia con o sin inhibidores tratados con emicizumab de forma profiláctica mejoraron su calidad de vida.¹⁴

En el centro de hemofilia y trombosis de la Universidad de Colorado se realizó un estudio que tuvo como objetivo comprender el efecto temprano de la administración de emicizumab,

evaluando reacciones adversas, la superposición de profilaxis de factores y las tasas de sangrado después del inicio del tratamiento. Se recolectaron datos de la dosificación de emicizumab, reacciones, eventos hemorrágicos y tratamiento hemorrágico en 68 niños y adultos (de 0.55 a 79.8 años de edad, con emicizumab mediana de 213 días; intervalo: 51 a 1229 días) con hemofilia A (35.3% con antecedentes o inhibidor activo). Las reacciones adversas fueron principalmente reacciones cutáneas, sin reacciones anafilácticas ni trombosis. Los eventos de sangrado, definidos como dolor o inflamación tratados con factor o medidas de apoyo, demostraron una amplia variabilidad, con 25 de 68 sin sangrado y 5 de 68 con más de 8 sangrados por año. El tipo de sangrado más prevalente fue el musculoesquelético traumático. Los eventos hemorrágicos ocurrieron con más frecuencia en las primeras 10 semanas después de comenzar con emicizumab, pero no hubo un periodo sin eventos hemorrágicos. A la mayoría de los pacientes se les prescribió una dosis cada semana o cada dos semanas, pero algunos tenían una frecuencia de dosificación alternativa. Por último, los autores concluyeron que la administración de emicizumab en el mundo real, en su centro de hemofilia, se caracterizó por variaciones en las prácticas de prescripción y resultados de sangrado y ausencia de reacciones adversas graves.¹⁵

Otro estudio revisó el resultado del retiro de dispositivo de acceso venoso central en pacientes hemofílicos con profilaxis con emicizumab. Diez pacientes masculinos con hemofilia A severa, 8 sin inhibidores, uno con inhibidores y uno con antecedente de inhibidores, se sometieron al retiro de dispositivo de acceso venoso central sin administración planificada de concentrado de factor o agente de *bypass*. Los pacientes fueron vigilados en el hospital durante 24 horas con pruebas de laboratorio de rutina antes y después de la operación. En este estudio no se produjeron episodios de sangrado significativos en ningún paciente, ningún paciente requirió concentrado

de factor o agente de *bypass* y ningún paciente fue readmitido debido a sangrado dentro de los 7 días posteriores a la cirugía. Por lo que este estudio concluye que la administración de factor profiláctico antes de la operación para la eliminación electiva de dispositivo de acceso venoso central no es necesaria en la mayoría de los casos que tienen tratamiento profiláctico con emicizumab.¹⁶

En una revisión retrospectiva de un solo centro que tuvo como objetivo mostrar la tasa y el tratamiento de los eventos de hemorragia intercurrentes en pacientes pediátricos con hemofilia A con y sin inhibidores que recibieron profilaxis con emicizumab, se incluyeron 51 pacientes pediátricos con profilaxis con emicizumab que fueron seguidos en el Birmingham Children's Hospital entre el 1 de marzo de 2018 y el 15 de mayo de 2021. Los resultados mostraron que el 56.8% no experimentó eventos hemorrágicos y el 80.3% no tuvo hemorragias importantes tratadas durante el periodo de seguimiento. Un total de 29.4% tuvo hemorragias menores que se curaron espontáneamente con antifibrinolíticos, el 19.6% de los pacientes recibió FVIII adicional para prevenir o tratar el sangrado intercurrente. Un paciente tuvo un evento hemorrágico importante en forma de hematuria; sin embargo, se curó sin tratamiento. Se produjeron episodios hemorrágicos mayores y menores en el 7.8% de los pacientes. Ninguno de los pacientes con inhibidores manifestó sangrado intercurrente. En su cohorte, solo se informaron algunos episodios de sangrado intercurrente, en su mayor parte menores. Mencionan que debe considerar el equilibrio entre el control de la hemorragia y el riesgo de desarrollo de inhibidores después de la administración episódica del factor. Por tanto, deben tomarse decisiones cuidadosas en el manejo de eventos hemorrágicos.¹⁷

Se realizó un estudio para evaluar la respuesta del tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A y que fueron sometidos a algún

procedimiento quirúrgico que tuvo como objetivo informar la experiencia en el tratamiento de pacientes con emicizumab, incluyendo las tasas de hemorragia antes y después de emicizumab, el manejo y los resultados perioperatorios y los eventos adversos graves relacionados con el medicamento. Noventa y tres pacientes (incluidas tres mujeres) fueron evaluados, 19 con un inhibidor activo. La mediana de edad fue de 8.6 años; los pacientes menores de 12 años sin inhibidores representaron la mayoría de los casos. La tasa anual de sangrados se redujo de 4.4 (inhibidores) y 1.6 (no inhibidores) a 0.4 (ambos grupos) con emicizumab. Hubo 28 procedimientos menores (21 retiros de catéteres) y dos procedimientos mayores. Tres pacientes recibieron 1-2 dosis de factor no planificado después de la operación para tratar eventos hemorrágicos menores. Ningún paciente interrumpió el tratamiento y no hubo eventos tromboticos ni muertes. Por tanto, en este estudio se concluyó que la experiencia clínica favorable con emicizumab fue similar a la reportada en los ensayos clínicos. En particular, describen que ésta fue la cohorte más grande de pacientes menores de 12 años sin inhibidores tratados con emicizumab.¹⁸

Otro estudio prospectivo de un solo centro quiso describir y caracterizar una cohorte de pacientes pediátricos con hemofilia A tratados con emicizumab: se encontró que once niños cuya mediana de edad fue de 26 meses fueron tratados con emicizumab y seguidos durante una mediana de 36 semanas. Durante el seguimiento, ninguno experimentó hemartrosis o cualquier otro sangrado espontáneo. Para 7/11 pacientes, la profilaxis con emicizumab fue suficiente para mantener la hemostasia sin terapia suplementaria adicional. Solo 4 de 11 pacientes fueron tratados ocasionalmente con FVII recombinante activado (rFVIIa) por traumatismo y dos cirugías menores se realizaron de manera segura sin terapia suplementaria, mientras que otro procedimiento se complicó con un sangrado mayor. Los parámetros de generación de trombina mejoraron para

todos los pacientes en correlación con su estado clínico. Curiosamente, los valores de generación de trombina más bajos se obtuvieron en los pacientes que experimentaron episodios hemorrágicos, mientras que los parámetros ROTEM estuvieron cerca del rango normal en todos los pacientes. Este estudio confirma la seguridad y eficacia de emicizumab para reducir las hemorragias en niños pequeños con hemofilia A con inhibidores, incluidos los lactantes. Sin embargo, las cirugías requieren precaución, ya que la profilaxis con emicizumab puede no ser suficiente para algunos procedimientos y la generación de trombina puede reflejar con mayor precisión el estado de hemostasia que ROTEM en pacientes pediátricos tratados con emicizumab.¹⁹

Otro estudio tuvo como finalidad capturar la experiencia de la vida real de la administración de emicizumab en sujetos con hemofilia A con inhibidores y sus familias. Se evaluaron 15 pacientes con edad media de 27.2 años (intervalo: 8-63 años), la mayoría con un familiar, participaron en una sola entrevista cualitativa. El tiempo medio con emicizumab fue de 2.26 años (intervalo: 1-5 años). Surgieron cinco temas principales: hemorragias, dolor, carga del tratamiento, control y libertad (tanto para el paciente como para los miembros de la familia). La profilaxis con emicizumab ha producido mejoras significativas en la vida de los participantes. A pesar de estas mejoras, algunos participantes sintieron que sus discapacidades físicas preexistentes y la falta de provisión de fisioterapia les habían impedido lograr mejoras similares en su capacidad funcional. Al reducir las hemorragias, el dolor y la carga del tratamiento, emicizumab les dio a los pacientes mayor control de su afección, lo que les permitió una sensación de libertad que no habían experimentado con el factor VIII o la profilaxis con agentes *bypass*. Sin embargo, para que emicizumab sea realmente efectivo, es necesario garantizar la disponibilidad y accesibilidad continuas de servicios de apoyo multidisciplinarios sólidos.²⁰

También es importante analizar los estudios de costo-efectividad referentes a emicizumab, por ejemplo, en una cohorte de costos estimados de este tratamiento se buscó examinar los costos estimados antes de comenzar con emicizumab en una cohorte de pacientes con hemofilia A del mundo real con y sin inhibidores.

Se incluyeron 92 pacientes, 18 con inhibidor activo. La mediana de edad fue de 8.7 años. El costo total medio para todos los pacientes disminuyó de 176,720 a 128,099 USD ($p = 0.04$) después de iniciar emicizumab, en gran parte debido a la disminución del costo total de los valores atípicos de alto costo. El costo de la profilaxis y el costo total de las hemorragias también disminuyeron significativamente después de comenzar con emicizumab en pacientes con y sin inhibidores.

Los autores del estudio concluyeron que comenzar o cambiar a la profilaxis con emicizumab resulta en la disminución de los costos para el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos datos del mundo real podrían informar sobre las decisiones de los pagadores, así como futuros análisis de costo-efectividad.²¹

Otro estudio realizado en Perú pretendió realizar un análisis de costo-efectividad de la profilaxis con emicizumab para niños y adultos con hemofilia A severa e inhibidores en comparación con el manejo actual de la enfermedad en el Ministerio de Salud y Seguro Social de la Seguridad Social del Perú. Emicizumab generaría ahorros en el Ministerio de Salud entre 14.6 y 16.0 por niño y 11.8 por adulto en millones de dólares, y en el Seguro Social de Salud de 12.8 a 14.9 por niño y 40.1 por adulto. Además, se generan ganancias en efectividad, medidas en años de vida ajustados por calidad, de 0.36 por niño y 0.56 por adulto y de 0.25 por niño y 0.36 por adulto en esas respectivas instituciones. El efecto presupuestario sería un ahorro anual neto, en millones de dólares, de 12.8 y 15.0 en esas entidades.

El estudio concluye que el manejo actual de la enfermedad es muy costoso y con resultados de salud inferiores a los posibles con emicizumab. Este fármaco produciría grandes ahorros y mejor salud. Ambas entidades debieran implementar protocolos para la profilaxis y tratamiento de la hemofilia y financiarla con presupuesto propio.²²

Un tercer estudio realizado en Chile tuvo como objetivo determinar, mediante un análisis farmacoeconómico, la conveniencia médica y económica para el Fondo Nacional de Salud (Fonasa) de adoptar emicizumab como profilaxis para pacientes con hemofilia A. Para este análisis, durante 2019 se estimó el costo y la efectividad de emicizumab en comparación con las otras alternativas terapéuticas actualmente en uso en Chile, para adultos y niños con o sin inhibidores. Además, se realizó un análisis de efecto presupuestario, donde se calcularon los costos, ahorros y se estimó cuál sería el aumento neto en el flujo de caja de asegurador o pagador. El análisis demostró que la administración de emicizumab como profilaxis para la hemofilia A severa en niños y adultos es una estrategia costo-efectiva dominante debido a que disminuye los costos de los pacientes, entre 5 y 9 millones de dólares a lo largo de su vida, y aumenta los años de vida ajustados por calidad de los pacientes. Además, la adopción de profilaxis con emicizumab resultaría en un importante ahorro neto para Fonasa, con un potencial de 6187 millones de pesos chilenos ahorrados anualmente (8.79 millones de dólares estadounidenses).

DISCUSIÓN

En la actualidad existen varias recomendaciones de guías de práctica clínica que avalan la administración de emicizumab como tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A.

La Federación Mundial de Hemofilia desarrolló, a través de una metodología basada en el consenso y la evidencia, una guía de práctica

clínica, la cual recomienda que emicizumab debe prescribirse a pacientes con hemofilia A e inhibidores como parte de un esquema de profilaxis regular; el documento señala reiterativamente que emicizumab es un tratamiento profiláctico, por lo que no debe administrarse para el manejo de hemorragias intercurrentes.⁶

El consejo asesor médico científico de la Fundación Nacional de Hemofilia menciona a emicizumab como el primer reemplazo sin factor aprobado (terapia sustitutiva), lo que ha llevado a una reconsideración de cómo definimos la profilaxis, con respecto a la edad de inicio, la intensidad de la dosis y los niveles objetivo. Los objetivos de la profilaxis con emicizumab siguen siendo similares a los de la profilaxis con factor en el sentido de que debe considerarse la administración regular de un agente hemostático profiláctico lo antes posible para prevenir las complicaciones a largo plazo de la hemorragia músculo-esquelética y permitir que el paciente lleve una vida físicamente activa y que se acerque a la calidad de vida de un individuo no afectado.²³

Al implementar la profilaxis con factor, la consideración de la intensidad de la dosis y el momento están claramente definidos. No existe un momento óptimo definido para la profilaxis con emicizumab que no sea antes de los tres años de edad o una segunda hemorragia articular, como la recomendada para la profilaxis primaria con factor. Sin embargo, debe considerarse la profilaxis con emicizumab en los bebés en cualquier momento después del nacimiento debido al mayor riesgo de hemorragia intracraneal antes del inicio de la profilaxis con FVIII. En este momento, la profilaxis con FVIII y con emicizumab deben considerarse opciones terapéuticas para la profilaxis primaria y secundaria. Actualmente hay datos de ensayos clínicos limitados de la administración de emicizumab en bebés menores de seis meses de edad y es probable que la exposición farmacocinética sea menor que en bebés y niños mayores.²⁴

La asociación italiana de centros de hemofilia también emitió una guía en la que en el manejo de pacientes con hemofilia A se incluye la profilaxis con emicizumab, enfocada en emergencias y compartida con otras sociedades científicas nacionales.

La profilaxis con emicizumab mostró alta eficacia en la prevención de episodios hemorrágicos en estos pacientes con hemofilia A severa con inhibidores, especialmente con respecto a los sangrados espontáneos. Sin embargo, emicizumab no normaliza por completo el proceso de coagulación, por lo que no se espera una protección total frente a todos los episodios hemorrágicos. Por tanto, el sangrado puede seguir produciéndose tras un traumatismo o, con menos frecuencia, de forma espontánea y puede ser necesario un tratamiento con agentes de *bypass*. Además, los agentes de *bypass* deben administrarse según corresponda para prevenir el sangrado cuando se necesitan procedimientos invasivos o intervenciones quirúrgicas mayores o menores, de acuerdo con el riesgo de sangrado específico (relacionado con el procedimiento y el paciente) de la situación clínica.²⁵

CONCLUSIONES

Si bien las mejorías en los agentes hemostáticos para pacientes con inhibidores han resultado en la disminución de la mortalidad, los inhibidores todavía están asociados con morbilidad significativa, incluida mayor tasa de complicaciones hemorrágicas, mayor discapacidad y menor calidad de vida. Por lo anterior, los inhibidores contra el FVIII tienen un efecto perjudicial significativo en la calidad de vida y la esperanza de vida de las personas afectadas por la hemofilia A.²⁶ La persistencia de los inhibidores aumenta el riesgo de hemorragia grave con mala respuesta al tratamiento, lo que puede conducir a artropatía.²⁷ La movilidad de los pacientes con inhibidores se reduce considerablemente con un mayor riesgo de fracturas, mayor necesidad de ayuda para

caminar y hospitalización en comparación con aquellos sin inhibidores.²⁷

Por último, los pacientes con hemofilia complicada con inhibidores requieren cantidades muy altas de recursos para su manejo (alrededor de 220,000 euros al año por paciente).²⁸

En resumen, existen múltiples necesidades insatisfechas en la población con hemofilia A con inhibidores contra el FVIII, tales como: *i*) la carga del tratamiento: el tratamiento intravenoso frecuente, cada dos a tres días, impone una carga enorme para el paciente, su familia y el sistema de salud; en algunos casos es necesario el uso de dispositivos venosos centrales con las consabidas complicaciones asociadas con este tipo de dispositivos. Emicizumab se configura como una alternativa terapéutica para cubrir dicha necesidad insatisfecha, ya que se administra de manera subcutánea una vez por semana o una vez cada dos semanas o, incluso, una vez cada 4 semanas; además de facilitar el tratamiento domiciliario. *ii*) Articulaciones diana: definida como aquella articulación con tres o más sangrados en seis meses consecutivos; se considera un abordaje multivariable para identificar la causa e iniciar el tratamiento correcto; llama la atención que una articulación diana supone, como mínimo, una tasa anualizada de sangrado (TAS) de 6, alejándose así del objetivo terapéutico de lograr TAS cercanas a uno o menores. *iii*) Artropatía hemofílica severa (daño articular): los pacientes con inhibidores tenían más articulaciones anormales (47.2%) y cambios articulares progresivos que aquellos sin inhibidores (18.8%). *iv*) Hemorragia intercurrente: pese a múltiples ajustes de profilaxis y diferentes esquemas terapéuticos con agentes de *bypass*, los pacientes persisten con hemorragias intercurrentes²⁹ y, además, es una estrategia costo-efectiva dominante respecto a la administración de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) en países de América Latina,^{22,30} Europa,^{31,32} Asia³³ y Oceanía

(S) para el tratamiento de hemofilia A e inhibidores. Por tanto, la administración de emicizumab disminuye costos de atención en comparación anual directa de costos de medicamentos respecto a CCPa, así como costos relacionados con mayor efectividad con prevención de sangrados y reducción de costos indirectos asociados con su menor frecuencia de aplicación y mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes con reducción de la carga sobre los cuidadores.

Por lo anterior, es necesario mejorar los resultados en salud, adoptar la profilaxis universal para la población elegible, reducir la carga del tratamiento y mejorar los medicamentos para prevenir los sangrados, logrando reducir la carga de la enfermedad en pacientes, familias y sistemas de salud.

REFERENCIAS

1. Enfermedades raras y huérfanas: acceso el 29 mayo 2023: <http://www.minsa.gob.pe/erh/>.
2. Mannucci PM, Tuddenham ED. The hemophilias - from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1773-1779. DOI: 10.1056/NEJM200106073442307.
3. Páramo JA. Tratamiento de la hemofilia: de la terapia sustitutiva a la terapia génica. *Medicina Clínica* 2021. DOI:10.1016/j.medcli.2021.04.031.
4. Ruiz-Saez A. Modern treatment of hemophilia and the development of innovative therapies. *Invest Clin* 2021; 62 (1): 73-95. <https://doi.org/10.22209/ic.v62n1a07>.
5. AGS: Report on the Anual Global Survey 2020. World Federation of Hemophilia. Acceso el 29 de mayo de 2023 <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf>.
6. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd ed. *Haemophilia* 2020; 26 (Suppl 6): 1-158. doi: 10.1111/hae.14046.
7. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (9): 1895-1902. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03962.x3.
8. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia a with inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 809-818. doi: 10.1056/NEJMoa1703068.
9. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019; 134 (24): 2127-2138. doi: 10.1182/blood.2019001869.
10. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, 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): 295-e305. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7.
11. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021;137 (16):2231-2242. doi: 10.1182/blood.2020009217.
12. Lewandowska M, Randall N, Baker N, Maahs J, et al. Management of people with haemophilia A undergoing surgery while receiving emicizumab prophylaxis: Real-world experience from a large comprehensive treatment centre in the US. *Haemophilia* 2021; 27 (1): 90-99. doi: 10.1111/hae.14212.
13. Barg A, Budnik I, Avishai E, Brutman T, et al. Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring. *Haemophilia* 2021; 27 (3): 383-391. doi:10.1111/hae.14318.
14. Ebbert PT, Xavier F, Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia* 2020; 26 (1): 41-46. 10.1111/hae.13877.
15. Warren BB, Chan A, Manco-Johnson M, Branchford B, et al. Emicizumab initiation and bleeding outcomes in people with hemophilia A with and without inhibitors: A single-center report. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5 (5): 12571. doi: 10.1002/rth2.12571.
16. Swan D, Paran S, Nolan B. Port removal in patients receiving emicizumab prophylaxis: A single centre experience and review of the literature. *Haemophilia* 2022; 28 (1): 42-45. doi: 10.1111/hae.14459.
17. Hassan E, Motwani J. Breakthrough bleeding episodes in pediatric severe hemophilia A patients with and without inhibitors receiving emicizumab prophylaxis: a single-center retrospective review. *Pediatr Hematol Oncol* 2022; 1-9. doi: 10.1080/08880018.2021.2004269.
18. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia* 2020; 26 (4): 631- 636. doi: 10.1111/hae.14005.
19. Barg AA, Avishai E, Budnik I, Levy S, et al. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors-a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (11): e27886. doi: 10.1002/pbc.27886.
20. Fletcher S, Jenner K, Holland M, Khair K. The lived experience of a novel disruptive therapy in a group of men and boys with haemophilia A with inhibitors: *Emi Me Health Expect* 2022; 25 (1): 443-454. do: 10.1111/hex.13404.
21. Samelson-Jones BJ, George LA. Haemophilia care: the only constant is change. *Br J Haematol* 2021; 194 (5): 805-807. doi: 10.1111/bih.

22. Bitrán R, Peña C, Arpón P, Loayza N, Salas K, Del Villar C, Chumpitaz G, Salinas V. Cost-effectiveness study of prophylaxis with emicizumab versus bypassing agents in patients with severe hemophilia A in Peru. *Medwave* 2022; 22 (2): e8703. doi:10.5867/medwave.
23. MASAC 267 2022: acceso el 09 de junio de 2022. MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis for Hemophilia A an B with and without Inhibitors. <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-267-masac-recommendation-concerning-prophylaxis-for-hemophilia-a-and-b-with-and-without-inhibitors>.
24. MASAC 268, 2022: acceso el 09 de junio de 2022. Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra® for Hemophilia A with and without Inhibitors. <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-268-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibra-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors>
25. Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Blood Transfus* 2020; 18 (2): 143-151. do: 10.2450/2019.0186-19.
26. Hay CRM, Nissen F, Pipe SW. Mortality in congenital hemophilia A - a systematic literature review. *J Thromb Haemost* 2021; 19 Suppl 1(Suppl 1): 6-20. doi: 10.1111/th. 15189.
27. Abdel-Messih IY, Habashy DM, Moftah SG, ElAlfy MS. Persistent factor VIII inhibitors and orthopaedic complications in children with severe haemophilia A [published correction appears in *Haemophilia*. 2011; 17 (6): 979. El-Alfy M [corrected to ElAlfy MS]. *Haemophilia* 2011; 17 (3): 490-493. doi: 10.1111/i.1365-2516.2010.024.
28. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev* 2013; 27 (4): 179-184. doi: 10.1016/bire.2013.06.002.
29. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109 (2): 546-551. doi: 10.1182/blood-2006-04-017988.
30. Bitrán R, Arpón P, Peña C. Prácticas clínicas, costos, financiamiento y análisis de costo-efectividad de la profilaxis con emicizumab para pacientes con hemofilia A e inhibidores en Chile. *Sociedad de Farmacología de Chile* 2021.
31. Brown LJ, La H, Li J, Brunner M, et al. The societal burden of haemophilia A. III - The potential impact of emicizumab on costs of haemophilia A in Australia. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 5: 21-29. doi: 10.1111/hae.14082.
32. Polack B, Trossaërt M, Cousin M, Baffert S, Pruvot A, Godard C. Cost-effectiveness of emicizumab vs bypassing agents in the prevention of bleeding episodes in haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors in France. *Haemophilia* 2021; 27 (1): e1-11. Doi 10.1111/hae. 14129.
33. Lee H, Cho H, Han JW, Kim AY, Park S, Lee M, Cho S, Baik D, Kang HY Cost-utility analysis of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with factor VIII inhibitors in Korea. *Haemophilia* 2021; 27 (1): e12-e21. doi: 10.1111/hae. 14143.