

# Emicizumab en el tratamiento de la hemofilia A con inhibidores

J.C. Juárez-Giménez<sup>1</sup>, M.F. Martínez García<sup>2</sup>, A. Arévalo Bernabé<sup>1</sup>, M.P. Lalueza Broto<sup>1</sup>, A. Santamaría Ortiz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Centre Hospitalier de Versailles André Mignot.

<sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

## RESUMEN

Actualmente se están comercializando y desarrollando nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la hemofilia A. En el presente trabajo se presenta un caso clínico de un paciente con hemofilia A grave con un alto título de inhibidores, que no respondía a los tratamientos convencionales y sí obtuvo respuesta con emicizumab. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se une al factor IX activado y al factor X, de forma que sustituye al FVIII y su función hemostática. Durante un año de seguimiento clínico y terapéutico, el paciente mostró muy buena tolerancia al fármaco, sin efectos adversos destacables, con una mejoría articular y con un solo sangrado. El presente caso clínico muestra experiencia clínica de la utilización de emicizumab en la práctica real, por lo que puede ayudar a posicionar el fármaco dentro de las nuevas terapias.

**Palabras clave:** Emicizumab, agentes *bypass*, hemofilia A, inhibidores.

## ABSTRACT

New therapeutic alternatives for the treatment of hemophilia A are currently being marketed and developed. This paper presents a clinical case of a patient with severe hemophilia A with a high inhibitor titer, who did not respond to conventional treatments and did obtain answer with emicizumab. This drug is a bispecific monoclonal antibody that binds to activated factor IX and factor X, so that it replaces FVIII and its hemostatic function. During a year of clinical and therapeutic follow-up, the patient showed very good tolerance to the drug, with no notable adverse effects, with joint improvement and with only one bleeding. The present clinical case shows clinical experience of the use of emicizumab in real practice, so it can help position the drug within the new therapies.

**Keywords:** Emicizumab, *bypass* agents, hemophilia A, inhibitors.

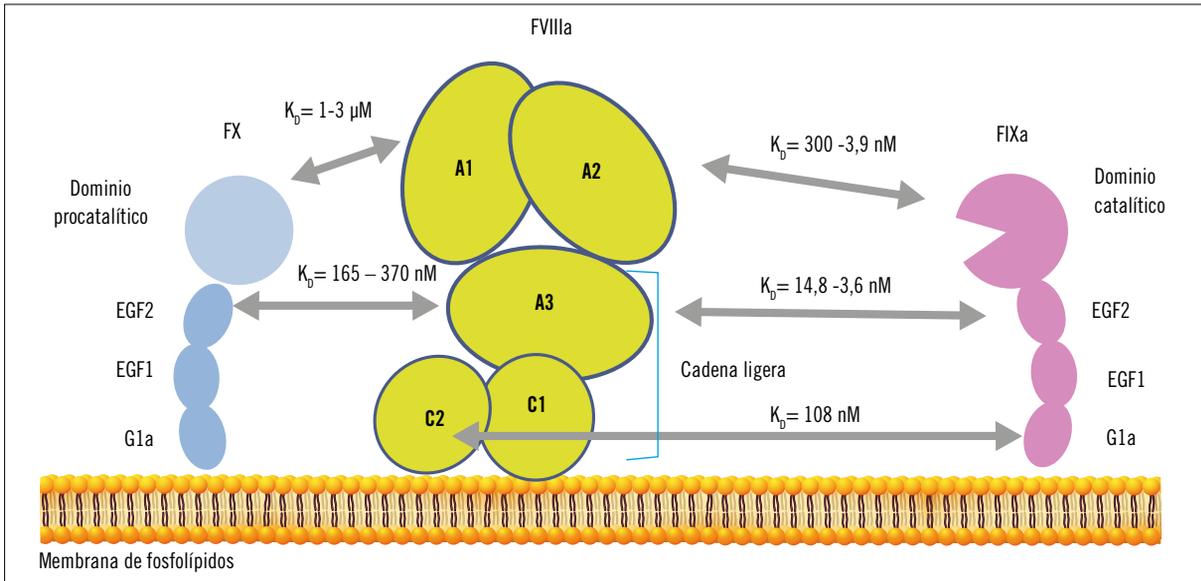
## Introducción

Han pasado 20 años desde la aplicación de la tecnología del ADN recombinante en el desarrollo de concentrados de factores de la coagulación (CFC) para el tratamiento de la hemofilia y la prevención de complicaciones hemorrágicas<sup>1</sup>. La utilización de estas nuevas moléculas supuso un cambio fundamental en el tratamiento de la hemofilia A. En menos de media década, la innovación terapéutica está generando otro cambio de paradigma en el tratamiento de la hemofilia, destacando la introducción de CFC de vida media extendida; denominados de cuarta generación<sup>2-4</sup>, y de

nuevos fármacos de mecanismos de acción y estructuras no relacionadas con los CFC, como es el caso de la terapia no sustitutiva que utiliza moléculas procoagulantes. El mecanismo de acción de estos nuevos fármacos es independiente del déficit de la proteína coagulante fisiológica, de forma que o bien actúan mimetizando el FVIII original con una mayor resistencia a su metabolización, o interfieren con otras proteínas anticoagulantes generando una actividad procoagulante frente a la deficiencia patológica<sup>5</sup>. En el primer caso destaca emicizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico que se une al factor IX activado y al factor X, formando el complejo tenaza sustituyendo al factor VIII (FVIII) y su función hemostática al restaurar la hemostasia en ausencia de este factor, como es el caso de pacientes con hemofilia A (figuras 1 y 2). Este

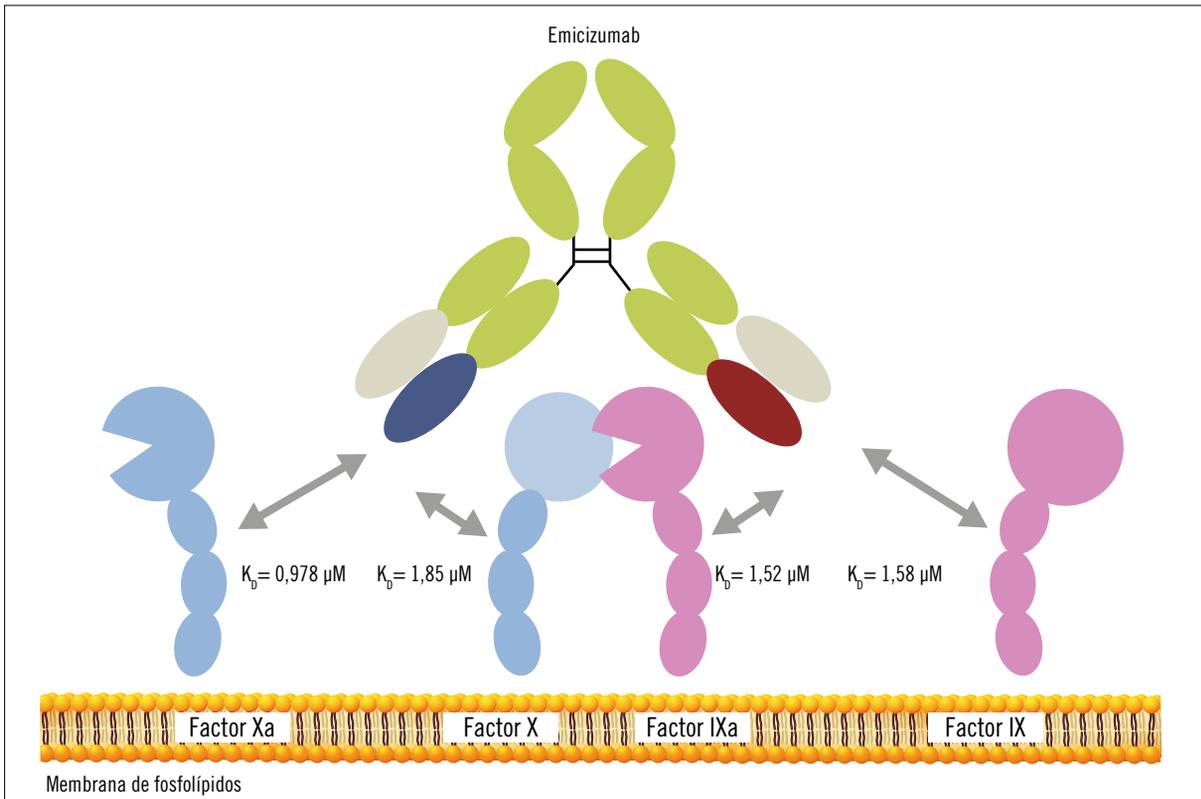
## Correspondencia:

J.C. Juárez-Giménez. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona  
Correo electrónico: [jcjuarezgi@gmail.com](mailto:jcjuarezgi@gmail.com)



**Figura 1.** Interacción entre FVIIIa con FIXa y FX.

Adaptada de: Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1.348-1.357



**Figura 2.** Interacción entre emicizumab y Factor Xa/X – Factor IXa/IX

Adaptada de: Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1.348-1.357

mecanismo innovador permite que emicizumab, a diferencia de la terapia sustitutiva con CFC, no genere inhibidores frente al FVIII y que la presencia de inhibidores anti-FVIII no afecte a la actividad del anticuerpo y, consecuentemente, a la hemostasia.

Emicizumab fue aprobado inicialmente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) en la indicación, tanto para pacientes adultos como para pacientes pediátricos, en la profilaxis de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A grave con inhibidores frente al FVIII (deficiencia congénita <1%). Actualmente también ya se ha aprobado por parte de la EMA y la FDA con indicación para la hemofilia A grave sin inhibidores frente al FVIII.

En el presente trabajo se describe un caso clínico de un paciente afectado de hemofilia A grave con altos títulos de inhibidores, tratado con emicizumab, en el que se ha realizado un seguimiento de 1 año con resultados satisfactorios en cuanto a la seguridad y la prevención de sangrados.

### Descripción del caso

Varón de 16 años de edad y 56 kg de peso, diagnosticado de hemofilia A grave y mutación genética de alto riesgo para el desarrollo de inhibidores (inversión del intrón 22), que desarrolló inhibidores durante la infancia, por lo que recibió tratamiento erradicador en 2003 con inmunotolerancia y rituximab, logrando erradicar el inhibidor. Una determinación de 2013 mostró la negatividad frente al inhibidor. A inicios de 2018, el paciente acudió a la consulta por un aumento de los episodios hemorrágicos sobre su articulación diana (codo derecho), diagnosticándose la reaparición de inhibidores hasta un título máximo de 19,6 unidades Bethesda (UB). Como tratamiento, el paciente recibió profilaxis con FVIII plasmático en dosis de 2.000 UI/48 h, y aun así presentaba clínica hemorrágica espontánea y unos niveles residuales de FVIII <1%. Debido a la aparición de un gran hematoma del músculo psoas iliaco se intensificó la pauta de FVIII plasmático, administrándose dosis de 4.000 UI/8 h i.v., ya que en aquel momento el título de inhibidores era de 4,5 UB. Debido a la escasa mejoría clínica, tras 20 días de tratamiento,

fue necesario realizar un cambio de tratamiento a concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) administrado en dosis de 2.500 UI/8 h i.v., con lo que se logró la resolución completa del hematoma tras 2 meses de tratamiento en pauta descendente. Se inició una pauta profiláctica de FVIII plasmático de 3.000 UI/48 h i.v. En el mes siguiente, el paciente volvió a presentar hemartros espontáneos en el codo derecho y un hematoma muscular en el antebrazo, por lo que requirió un ingreso hospitalario y la administración de una nueva pauta de CCPa. Ésta no logró controlar la clínica hemorrágica, por lo que se realizó un cambio de tratamiento a FVII activado (FVIIa) utilizando dosis iniciales de 5 mg/4 h i.v. durante 2 días, con posterior pauta descendente, y el inicio de profilaxis con una pauta de 5 mg/48 h i.v. Ante la persistente aparición de hematomas musculares profundos y el aumento del título de inhibidor hasta 19 UB, se diagnosticó al paciente una hemofilia A grave con inhibidor de título alto, no respondedor a dosis altas de concentrados de FVIII y a la profilaxis y tratamiento con FVIIa y CCPa. En este escenario se propuso el uso compasivo de emicizumab 3 mg/kg/semana s.c. durante 4 semanas, seguido de una dosis 1,5 mg/kg s.c. semanal. Durante el primer mes de tratamiento, el paciente presentó una mejoría general de su dolor articular habitual, sin ningún problema hemorrágico. Mostró una muy buena tolerancia al tratamiento, manifestando como único efecto secundario una cefalea leve en las primeras dosis de tratamiento. La tolerancia local fue también correcta, sin equimosis ni zonas eritematosas. Además, según el sistema de valoración Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US), se apreció una mejoría tanto articular como de la atrofia muscular. El paciente se mantuvo asintomático hasta 7 meses después del inicio del tratamiento, cuando presentó un hematoma pequeño intramuscular (<5 cm), aparentemente espontáneo, en la cadera derecha, que generaba dolor e impotencia funcional ya que desplazaba el nervio ciático. El paciente fue ingresado y tratado con FVIIa en dosis de 4 mg/8 h i.v. Así, tras 4 días de tratamiento mejoró clínicamente, con desaparición del dolor y recuperación funcional completa, por lo

que fue dado de alta. Tras 1 año de tratamiento con emicizumab no ha presentado más complicaciones hemorrágicas y su estado articular se ha mantenido estable.

### Discusión

Este caso muestra que emicizumab disminuyó drásticamente los episodios hemorrágicos en un paciente con hemofilia A grave con alto título de inhibidores. Era no respondedor a los tratamientos convencionales utilizados en la práctica clínica habitual, como las dosis altas de concentrados de FVIII, y al tratamiento con agentes *bypass*, como el FVIIa y el CCPa. Durante el periodo de seguimiento sólo presentó 1 episodio hemorrágico leve, que consistió en un pequeño hematoma en la cadera derecha que se solucionó con un tratamiento de corta duración con FVIIa. El paciente tampoco presentó efectos adversos destacables, más que una cefalea leve de posible asociación a la administración de emicizumab, que remitió con el tiempo.

Este fármaco ha mostrado su capacidad procoagulante en pacientes con hemofilia A grave con inhibidores en un ensayo clínico publicado recientemente. En concreto, Oldenburg et al.<sup>6</sup> realizaron un ensayo en fase III, abierto y aleatorizado (HAVEN 1), en 109 pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de hemofilia A y presencia de inhibidores. Se incluyeron pacientes que habían recibido agentes *bypass* de forma episódica y emicizumab s.c. de forma profiláctica (grupo A), pacientes sin profilaxis con emicizumab (grupo B) con una proporción 2:1 y, finalmente, también pacientes tratados con emicizumab en profilaxis que habían recibido previamente de forma profiláctica agentes *bypass* (grupo C). La variable principal fue la tasa anual de sangrados (diferencia en la proporción de episodios de sangrados tratados). Los resultados mostraron que el grupo A presentó una tasa anual de sangrados de 2,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,7-5) frente a 23,3 (IC del 95%: 12,3-43,9) en el grupo B y 5,1 (IC del 95%: 2,28-11,22) en el grupo C ( $p < 0,0001$ ). La diferencia entre el grupo A y B fue del 87% a favor de emicizumab en profilaxis ( $p < 0,0001$ ). El porcentaje de pacientes con 0 sangrados fue del 62,9, 5,6 y

69,4% en los grupos A, B y C, respectivamente. En cuanto a la seguridad, el efecto adverso más frecuente fueron las reacciones en su punto de inyección en el grupo tratado con emicizumab (un 15% de los pacientes). Destacaron 2 casos de microangiopatía trombótica, que fueron transitorios, y un paciente reinició el tratamiento con emicizumab. Tras el corte de los datos del análisis primario, un participante adicional desarrolló microangiopatía trombótica después de un tratamiento con agentes *bypass* para una hemorragia rectal, que fue recurrente y finalmente mortal. La hemorragia rectal y la muerte posterior no se asociaron a emicizumab. También hubo un caso de trombosis del seno cavernoso. Cabe destacar que el factor común en la microangiopatía y los eventos trombóticos fue el uso concomitante de CCPa, con un promedio de dosis  $>100$  UI/kg/día durante más de 24 horas<sup>6,7</sup>. A partir de estos resultados, en la ficha técnica del fármaco se destaca este riesgo y se restringe el uso del complejo protrombínico activado, que no debe superar inicialmente las 50 UI/kg, y en ningún caso las 100 UI/kg en 24 horas.

El estudio HAVEN 2, realizado en pacientes pediátricos, mostró resultados similares al HAVEN 1 en cuanto a la reducción de la tasa de sangrados, sin presentar eventos tromboembólicos, microangiopatía trombótica ni anticuerpos neutralizantes<sup>8</sup>.

El presente caso, aunque el resultado no fue de «0» sangrados, ya que se produjo un solo sangrado aparentemente espontáneo, no revistió gravedad y su resolución fue rápida, en aproximadamente 96 horas. Hay que resaltar que el paciente no presentó ningún tipo de complicaciones, y cabe destacar que el único sangrado que presentó fue tratado con la administración de FVIIa i.v., sin utilizar el complejo protrombínico activado por el riesgo trombótico anteriormente descrito<sup>7</sup>.

Cabe destacar que inicialmente se tuvo que solicitar el uso compasivo de emicizumab en este paciente, ya que todavía no estaba comercializado el fármaco en nuestro medio. Actualmente ya se encuentra comercializado para esta indicación y también por parte de la EMA en la de profilaxis de pacientes con hemofilia A sin inhibidores. Esta última indicación se basa en el ensayo clínico aleatorizado realizado por

Mahlangu et al.<sup>9</sup> (HAVEN 3), en el que emicizumab disminuyó de forma estadísticamente significativa la tasa de sangrados, tanto administrado semanalmente utilizando las dosis de 1,5 mg/kg semanal s.c. como las dosis de 3 mg/kg s.c. cada 2 semanas, comparado con la profilaxis convencional con FVIII. El estudio HAVEN 4 ratificó estos resultados mediante dosis de 6 mg/kg s.c. cada 4 semanas<sup>10</sup>. En ambos estudios clínicos el efecto adverso más frecuente fue el dolor en el punto de inyección, sin que se notificaran eventos trombóticos ni el desarrollo de anticuerpos neutralizantes.

Uno de los factores limitantes en la utilización de este fármaco es su elevado coste económico. En nuestro caso, la administración de emicizumab, comparada con los costes del tratamiento con FVIII en altas dosis y de los fármacos *bypass*, podría generar un incremento del 10% del coste directo bianual del tratamiento farmacológico del paciente, aunque también podría suponer una disminución de los costes de hospitalización y pruebas diagnósticas, por la notoria reducción de los episodios hemorrágicos<sup>11</sup>.

Como conclusión, emicizumab ha mostrado eficacia y seguridad en el paciente del presente caso durante el primer año de seguimiento realizado. El mecanismo de acción de emicizumab, que emula al FVIII en el proceso de la coagulación, sin presentar su estructura, genera la ventaja de mantener la hemostasia a pesar de la presencia de títulos altos de inhibidores frente al FVIII. Debido a la innovación terapéutica que supone emplear un nuevo anticuerpo monoclonal biespecífico en el tratamiento de la hemofilia, es fundamental publicar la experiencia clínica y los resultados de la práctica clínica real para posicionar de la forma más eficiente las nuevas terapias que se van desarrollando en el tratamiento de la hemofilia A. ■

## Bibliografía

1. Juárez Giménez JC, Montoro Ronsano JB, Tusell JM. Factor VIII recombinante. Introducción a la tecnología del ADN recombinante y primeros resultados publicados en el tratamiento sustitutivo de la hemofilia A. *Med Clin (Barc)*. 1994; 103: 591-595.
2. Manully ST, Ramya LN, Pulicherla KK. Perspectives on progressive strategies and recent trends in the production of recombinant human factor VIII. *Int J Biol Macromol*. 2018; 119: 496-504.
3. Baunsgaard D, Nielsen AD, Nielsen PF, Henriksen A, Kristensen AK, Bagger HW, et al. A comparative analysis of heterogeneity in commercially available recombinant factor VIII products. *Haemophilia*. 2018; 24(6): 880-887.
4. Stidl R, Denne M, Goldstine J, Kadish B, Korakas KI, Turecek PL. Polyethylene glycol exposure with antihemophilic factor (recombinant) PEGylated (rurioctocog alfa pegol) and other therapies indicated for the pediatric population. *Pharmaceuticals*. 2018; 11(3): 75.
5. Mahlangu J, Cequiera M, Srivastava A. Emerging therapies for haemophilia. *Global perspective*. *Haemophilia*. 2018; 24 Supl 6: 15-21.
6. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Smitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017; 377(9): 809-818.
7. Ficha técnica de Hemlibra® [en línea EMA] [consultado en agosto de 2019]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004406/WC500244743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf)
8. Young G, Sidonio RF, Liesner R, Oldenburg J, Chang T, Uguen M, et al. HAVEN 2: updated analysis multicenter open label phase 3 study to evaluate efficacy safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in pediatric patients with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2017; 130: 85.
9. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso E, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018; 379: 811-822.
10. Pipe SW, Shima M, Lehele M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open label, non randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019; 6: e295-305.
11. Martínez García MF, Fernández Caballero M, Juárez Giménez JC, et al. Emicizumab treatment in haemophilia A with inhibitors. A case report and cost minimization analysis of a non-responder to conventional treatment patient. *Haemophilia*. 2019; 25(51): 131.