



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA



CICLO DE
SEMINARIOS ONLINE
**ACTUALIZACIONES
EN HEMOFILIA Y
OTRAS COAGULOPATÍAS**
Visión multidisciplinar

“INICIOS DE PROFILAXIS EN EMICIZUMAB Y TOLERIZACIÓN AL FVIII”

12 diciembre 2024 / 18:00 horas

CON LA COLABORACIÓN DE:

octapharma

SEMINARIO ONLINE:
“Inicios de profilaxis en Emicizumab y tolerización al FVIII”

EDITA:
Real Fundación Victoria Eugenia

Maquetación: A Imprenta Ourense S.L.

www.rfve.es

ISBN: 978-84-09-69046-6

ÍNDICE

Introducción2

Dr. Nino Haya

Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

Nuevos paradigmas en el manejo clínico y de monitorización en pacientes con Emicizumab”4

Dr. Francisco López Jaime

Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología. Hospital Universitario Regional de Málaga.

Bibliografía26

Retos en pacientes previamente no tratados (PUPs) en profilaxis con Emicizumab28

Dra. Olga Benítez Hidalgo

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

Bibliografía49

Introducción

“Inicios de profilaxis en Emicizumab y tolerización al FVIII”.

Dr.Nino Haya¹.

El tratamiento de la hemofilia consiste en prevenir y tratar los episodios hemorrágicos administrando de forma intravenosa la proteína deficitaria. Los pacientes graves tienen indicación de recibir tratamiento profiláctico para evitar que se produzcan hemorragias y, esta es la práctica que hemos venido haciendo en las últimas décadas. La exposición a la proteína deficitaria puede desencadenar la aparición de anticuerpos que neutralizan la función del factor infundido, a estos anticuerpos neutralizantes se les denomina inhibidores. La aparición de inhibidores es una complicación grave y que condiciona en gran medida el tratamiento y la calidad de vida de los hemofílicos. Este problema es mucho más frecuente en hemofilia A grave donde la incidencia acumulada es alrededor del 30%.

Desde hace cinco años podemos hacer profilaxis en el paciente hemofílico A con un tratamiento no sustitutivo, emicizumab. Emicizumab es un anticuerpo biespecífico frente al FIXa y FX, que mimetiza al FVIII. Este tratamiento ha supuesto una enorme mejoría en la calidad de vida de los pacientes con inhibidores. Además del paciente con inhibidores también hay indicación en el hemofílico sin inhibidores.

En el momento actual una de las posibilidades es iniciar la profilaxis en torno al año de vida o antes, si el niño ha tenido algún evento hemorrágico de cierta entidad, con el emicizumab; al ser administraciones subcutáneas facilita mucho el cumplimiento del tratamiento. Con la incorporación del emicizumab nos surgen varias dudas en el tratamiento de estos pacientes.

Los inhibidores se produce tras las primeras exposiciones a los concentrados de factor, una de las variables de mayor riesgo en la aparición, es la exposición al factor de forma intensiva o cuando la recibe en situación de estrés para el sistema inmune, como puede ocurrir en el contexto de una hemorragia importante o una cirugía. En este sentido, uno de los debates grandes es si, en el paciente que empezamos profilaxis con emicizumab es recomendable que le efectuemos tolerización con administraciones de concentrados de FVIII hasta las 50-

1. Hematólogo en la Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

75 días de exposición, después de estas exposiciones, si el paciente no ha desarrollado inhibidores la probabilidad de que lo haga es prácticamente cero. Al exponerlo al factor en momento de calma del sistema inmune estaríamos bajando la incidencia de los inhibidores. El inconveniente fundamental es la dificultad de la administración intravenosa a una corta edad, esto puede contribuir en la decisión de no efectuar tolerización.

Otro punto de debate se centra en los tratamientos de inmunotolerancia, en este nuevo escenario, en el que la mayoría de los hemofílicos A con inhibidores los tendremos en profilaxis con emicizumab; decisiones de cuando empezar la inmunotolerancia, dosis y tipo de factor VIII a emplear y, sobre todo, qué hacer al finalizar estos tratamientos para mantener la tolerancia, siguen estando presentes.

La profilaxis con emicizumab ofrece muy buenos resultados, no obstante, el paciente todavía puede presentar eventos hemorrágicos que serán necesarios tratarlos. En qué hemorragias puede ser suficiente con antifibrinolíticos o en aquellas que precisan concentrados de FVIII o tratamiento de baipás en el caso de tener inhibidor, si debemos usar las dosis y duración habitual o hay que reducirlas.

Otro punto a debate es si la monitorización de los valores plasmáticos de emicizumab nos puede permitir ahorrar producto en determinados pacientes y aumentar la dosis a otros para disminuir los riesgos hemorrágicos.

Para intentar dar luz a estas preguntas contamos con:

PONENTE: DRA. OLGA BENÍTEZ HIDALGO del Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, con la ponencia: "Retos pacientes previamente no tratados (PUPs) en profilaxis con Emicizumab".

PONENTE: DR. FRANCISCO LÓPEZ JAIME de la Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología. Hospital Universitario Regional de Málaga, con la ponencia: "Nuevos paradigmas en el manejo clínico y de monitorización en pacientes con Emicizumab".

Nuevos paradigmas en el manejo clínico y de monitorización en pacientes con Emicizumab

Dr. Francisco López Jaime

Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Regional de Málaga.

INTRODUCCIÓN

¿Qué manejo clínico se realizaba antes de la era emicizumab?

Hemofilia A: Déficit de **FVIII**.

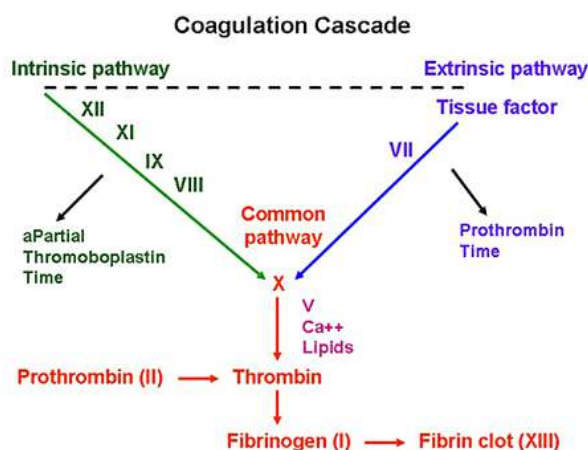
Profilaxis: **Sustitución** de FVIII vía IV.

Manejo en caso de sangrados o cirugías:

- Administración de **FVIII/Bypass** → Mejora la respuesta hemostática.

Monitorización en laboratorio:

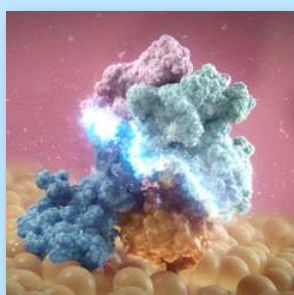
- **TTPa alargado:**
 - Déficit de FVIII
 - Dosis bajas del tratamiento de reemplazo de FVIII
- **Niveles de FVIII (coagulativo y cromogénico):** acorde con la **dosificación** de FVIII.
- **Inhibidor:** Método **Bethesda**.



Srivastava A, et al. Haemophilia 2020;00:1 –158.

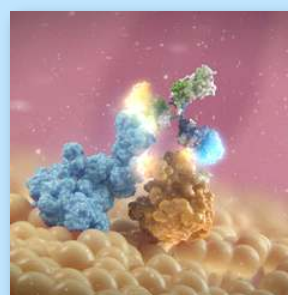
FVIII vs Emicizumab

Factor VIII



- Cuando hay suficiente FVIII, se **unirá** a la **trombina** para activarse (FVIIIa).
- Este **FVIIIa** luego se une con **FIXa** para formar el complejo tenasa en la superficie de las plaquetas.
- El complejo tenasa se une con **FX**, que es activado por **FIXa**
 - Esta parte de la cascada de coagulación no puede ocurrir en ausencia de FVIII.

Emicizumab



- Mecanismo de acción distinto al del FVIII.
- Como **anticuerpo monoclonal biespecífico**, emicizumab reemplaza la función hemostática del FVIIIa al unirse a FIXa y FX, actuando como una terapia de sustitución.
 - Esto permite que la cascada de coagulación **continúe** normalmente.
- Los **inhibidores** del FVIII no se unen ni neutralizan el emicizumab, por lo tanto **no tienen impacto** en su actividad hemostática.

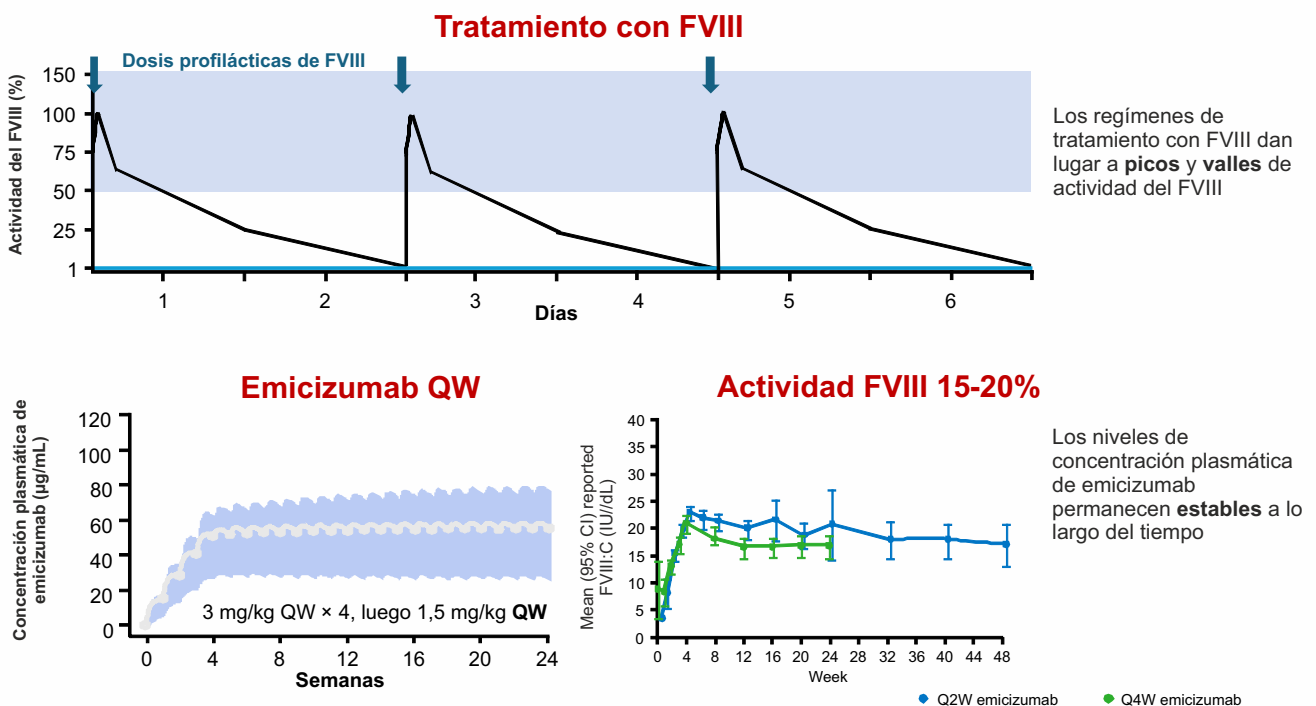
Achneck HE, et al. Circulation 2010;122:2068–77;
Kitazawa T, et al. Thromb Haemost 2017;117:1348 –57.

Ensayos clínicos

HAVEN 1 NCT02622321 Open-label, randomized study*	HAVEN 2 NCT02795767 Open-label, nonrandomized study	HAVEN 3 NCT02847637 Open-label, randomized study†	HAVEN 4 NCT03020160 Open-label, nonrandomized study
Adult/adolescent (≥12 years) PwHA with FVIII inhibitors N = 113	Pediatric⁵ (<12 years) PwHA with FVIII inhibitors N = 88	Adult/adolescent (≥12 years) PwHA without FVIII inhibitors N = 152	Adult/adolescent (≥12 years) PwHA with or without FVIII inhibitors N = 48
Emicizumab [‡] 1.5 mg/kg QW	Emicizumab [‡] 1.5 mg/kg QW 3.0 mg/kg Q2W 6.0 mg/kg Q4W	Emicizumab [‡] 1.5 mg/kg QW 3.0 mg/kg Q2W	Emicizumab [‡] 6.0 mg/kg Q4W

Callaghan MU, et al. Blood. 2021 Apr 22;137(16):2231-2242

Farmacocinética: FVIII vs Emicizumab



Jiménez -Yuste V, et al. Transfusión de sangre 2014; 12 : 314-9;
Yoneyama K y col. Clin Pharmacokinet 2018;57:1123-34.

FVIII + Emicizumab

En **HAVEN 3** se evaluó la **exposición conjunta de Emicizumab y FVIII**:

- La administración de FVIII a demanda se realizó a criterio del investigador.
- **Se aconsejó tratamiento con la dosis más baja de FVIII.**

Table 1. Analyses of treated bleeds. NIS FVIII prophylaxis versus HAVEN 3 emicizumab prophylaxis (Arm D).

	NIS FVIII prophylaxis N=48	HAVEN 3 Arm D 1.5 mg/kg emicizumab QW N=48
Total exposure period of prophylaxis, years	28.6	75.8
Per-participant exposure years, median (IQR)	0.58 (0.19)	1.70 (0.20)
Total participants with treated bleeds, n	29	27
Total treated bleeds, n	137	71
Annualized number of infusions per participant (AIR)		
Mean (SD)	15.3 (43.6)	7.2 (16.8)
Median AIR (IQR, Q1, Q3)	3.6 (15, 0, 15)	0.6 (5, 0, 5)
Annualized cumulative dose, FVIII IU/kg per participant		
Mean (SD)	602.4 (1822.3)	209.0 (459.8)
Median (IQR, Q1, Q3)	75.5 (473, 0, 473)	19.1 (139, 0, 139)
Number of infusions per bleed, median (IQR)		
Treated bleeds	1.0 (1.0)	2.0 (3.0)
Treated joint bleeds	1.0 (1.0)	2.0 (3.0)
Cumulative dose per bleed, IU of FVIII/kg, median (IQR)		
Treated bleeds	43.5 (35.1)	50.0 (72.7)
Treated joint bleeds	48.2 (31.9)	53.5 (84.3)

IQR, interquartile range; IU, international units; Q, quartile; SD, standard deviation.

- Menor tasa de infusión anualizada y dosis acumulada anualizada de FVIII a demanda para profilaxis con Emicizumab vs profilaxis con FVIII.
- Debido a la diferencia en el mecanismo de acción entre Emicizumab y el FVIII, **no se produce efecto aditivo entre ambos.**
- **No se observaron EA graves ni acontecimientos de MAT/TE asociados a la exposición conjunta con FVIII.**

Seguridad ensayo clínico

Pacientes con HA con inhibidor + terapia de reemplazo:

	Total (N = 399)*
Participants with ≥1 AE	381 (95.5)
AE with fatal outcome	1 (0.3)
SAE	93 (23.3)
AE leading to withdrawal from treatment	5 (1.3)
AE leading to dose modification/interruption	9 (2.3)
Grade ≥3 AE	87 (21.8)
ISR†	111 (27.8)
AEs of special interest	
Systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction‡	1 (0.3)
TMA associated with concomitant aPCC and emicizumab	3 (0.8)
Other TMA	0
TE associated with concomitant aPCC and emicizumab	2 (0.5)
Other TE	2 (0.5)

TABLE 1 Compassionate use is the availability of the unlicensed drug to individuals assessed on a case by case basis provided certain criteria (such as no satisfactory approved alternative) are met.

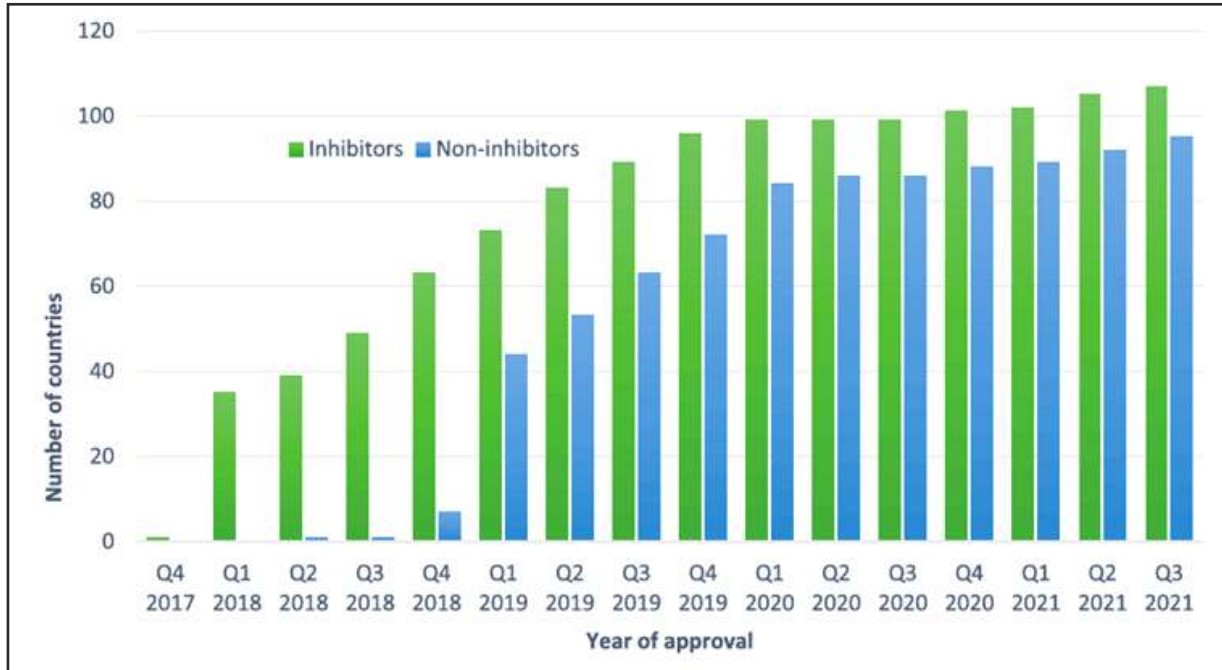
Source	Patients	Age (y)	Venous thrombosis	Arterial thrombosis	Total thrombosis	Thrombotic microangiopathy	Deaths	Death details
HAVEN 1 ¹	109 (inhibitor)	>12	2	0	2	3	1	TMA + bleeding
HAVEN 2 ⁶	88 (inhibitor)	<12	0	0	0	0	0	
HAVEN 3 ⁶	152 (noninhibitor)	>12	0	0	0	0	0	
HAVEN 4 ¹⁰	48 with or without inhibitor	>12	0	0	0	0	0	
H0H0EM1 ¹¹	13 (inhibitor)	<12	0	0	0	0	0	0
STACEY (II) ^{12,13}	195 (inhibitor)	>12	1	0	1	0	1	
Compassionate use ⁵	Not disclosed	Any	0	0	0	0	3	Sepsis, Cerebral bleed, pseudotumor bleed
Expanded access ⁷	Not disclosed	Any	0	0	0	0	1	
Postmarketing ⁸	Unknown	Any	2	0	2	1	3	
Postmarketing acquired haemophilia ^{3,12,14}	Unknown	Any	1	1	2	0	1	Sudden death
Total⁵	2500				7	4	10	

Note: Expanded access is the availability of the drug to intermediate and large numbers prior to approval.⁵

Desarrollo de trombosis y MAT: Pacientes tratados con CCPa. Evitar el uso de CCPa.

Emicizumab en vida real

Más de 27.000 pacientes tratados actualmente



Mahlangu J, et al. Haemophilia. 2022 May;28 Suppl 4(Suppl 4):103 -110

01 Manejo en sangrados

Recomendaciones en HA SIN inhibidor

WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition

Alok Srivastava¹ | Elena Santagostino² | Alison Dougall³ | Steve Kitchen⁴ | Megan Sutherland⁵ | Steven W. Pipe⁶ | Manuel Carcao⁷ | Johnny Mahangu⁸ | Margaret V. Ragni⁹ | Jerzy Windyga¹⁰ | Adolfo Llinás¹¹ | Nicholas J. Goddard¹² | Richa Mohan¹³ | Pradeep M. Poonnoose¹⁴ | Brian M. Feldman¹⁵ | Sandra Zelman Lewis¹⁶ | H. Marijke van den Berg¹⁷ | Glenn F. Pierce¹⁸ | on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors^{*}

Recomendaciones WFH sobre el manejo de los sangrados con Hemlibra

En pacientes sin inhibidores

- **Emicizumab SÓLO se usa para PREVENIR, no para TRATAR.**
- **Sangrados intercurrentes:** utilizar **factor VIII**, y a las **mismas dosis** utilizadas cuando el paciente estaba en profilaxis de sustitución del FVIII.
- Hasta la fecha **no se han notificado casos de trombosis o microangiopatía trombótica** en este entorno.

Srivastava A, et al. WFH Guidelines 3rd Edition, August 2020

Recomendaciones en HA SIN inhibidor

Management of patients with severe haemophilia a without inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE recommendations with focus on emergency in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset

Antonio Coppola¹ | Giancarlo Castaman² | Rita C. Santoro³ | María Elisa Mancuso⁴ | Massimo Franchini⁵ | Renato Marino⁶ | Gianna Franca Rivotta¹ | Cristina Santoro⁷ | Ezio Zanoni⁸ | Laura Sciacovelli⁹ | Salvatore Manca¹⁰ | Riccardo Lubrano¹¹ | Maria Golato¹² | Armando Tripodi¹³ | Angiola Rocino¹⁴ | the ad hoc Working Group

1. Sospecha de **hemorragia leve** : **seguimiento clínico estricto (esperar antes de administrar FVIII)**.
2. **'Watch-and-wait'**: importante si síntomas que sugieran una hemorragia articular en pacientes con **artropatía establecida** y dolor crónico (imita una hemorragia aguda).
 - **Ecografía:** relación con la hemorragia o con fenómenos inflamatorios.
3. **Traumatismos** o **hemorragias leves** : **medidas locales** (compresión, colocación de hielo, hemostasia local, antifibrinolíticos tópicos).
4. Si **tratamiento sustitutivo**: dosis del **FVIII** acorde con el **tipo, lugar y gravedad** de la hemorragia.
5. **Hemorragias graves**: la administración del **FVIII** debe ser oportuna y adecuada, utilizando la dosis inicial recomendada según el tipo de hemorragia.

TABLE 3 Recommended first FVIII dosing for the treatment of bleeding episodes and for prophylaxis before invasive procedures/surgery in PWSHA

Clinical situation	FVIII Dose ^a (IU/Kg)
Joint bleeding or mild/moderate muscle haematoma	20 - 30
Severe muscle haematoma (iliopsoas or deep muscles, compartment syndrome)	40 - 50
Cerebral or spinal bleeding	50 - 100
Gastrointestinal bleeding	50 - 100
Neck-pharyngeal bleeding ^b	50 - 100
Haematuria	20 - 30
Moderate trauma	30 - 50
Head trauma	50 - 100
Major surgery ^c	50 - 100
Minor surgery ^c	30 - 40
High-risk gastrointestinal endoscopic procedures ^{c,d}	40 - 50

^aEither for standard or extended half-life FVIII concentrates.


^bBleeding causing possible airway compression.

^cDose to administer prior to surgery.

^dIncluding polypectomy, treatment of varices, biliary or pancreatic sphincterotomy, PEG placement and other operative endoscopies.²⁶

Coppola A, et al. Haemophilia. 2020;26:937–945.

Recomendaciones en HA CON inhibidor

Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee 

P. W. Collins¹  | R. Liesner² | M. Makris³  | K. Talks⁴ | P. Chowdary⁵  |
E. Chalmers⁶  | G. Hall⁷ | A. Riddell⁵ | C. L. Percy⁸ | C. R. Hay⁹  | D. P. Hart¹⁰

Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel

Carmen Escuriola-Ettingshausen¹ | Günter Auerswald² | Christoph Königs³ | Karin Kurnik⁴ | Ute Scholz⁵ | Robert Klamroth⁶  | Johannes Oldenburg⁷ 

Recomendaciones en HA CON inhibidor

UKHCDO	GUÍA ALEMANA
<p>Hemorragias no deben ser tratadas con CCPa (a menos que sea la única opción).</p> <p>Tratamiento de sangrado de 1ª nivel: rFVIIa</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dosis inicial: no exceder 90 µg/kg. ✓ Dosis de 45 µg/kg c/4 h puede ser eficaz en algunos sangrados. ✓ Si hemostasia no eficaz: rFVIIa debe aumentarse a 90 µg/kg c/2 h (antes de asumir fracasoterapéutico). 	<p><u>1ª nivel:</u></p> <p>rFVIIa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Dosis inicial:</u> 90 µg/kg. ✓ <u>2ª dosis:</u> 90 µg/Kg debe ser usada después de 4-6h, pero debe individualizarse (intervalos más cortos pueden ser apropiados).

Collins PW, et al. Haemophilia. 2018;24(3):344 -347.

Escuriola -Ettinghausen C, et al. Haemophilia. 2020;00:1-9.

Recomendaciones en HA CON inhibidor

UKHCDO	GUÍA ALEMANA
<p>Si un sangrado grave no responde a rFVIIa y no hay otros tratamientos disponibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ CCPa <50 UI/Kg (25 UI/Kg puede ser eficaz en algunos sangrados). ✓ Una <u>2ª dosis</u> de 25-50 UI/Kg puede ser considerado en día 1 (evaluar <u>ingreso</u> para estudiar MAT). ✓ <u>Dosis acumulada</u>: no debe > 100 UI/Kg/día. 	<p>Si un sangrado grave no responde a 90 µg/kg rFVIIa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ CCPa 15-25 UI/kg. ✓ FEIBA a dosis bajas (seguimiento estrecho y manejo en centros con experiencia). ✓ Daño renal precoz debido a MAT puede detectarse usando <u>test de microhematuria/proteinuria</u> (más métodos analíticos pueden aplicarse).
<p>FVIII humano puede ser una opción si el sangrado no se resuelve con rFVIIa y el título de inhibidor humano es <u>bajo</u>.</p>	<p>Consenso.</p>
<p>rFVIII porcino puede ser una opción si el sangrado no se resuelve con rFVIIa y el título de inhibidor porcino es <u>bajo</u>.</p>	<p>Consenso. Uso de rFVIII porcino cuando rFVIIa y FVIII humano no son eficaces y el título de inhibidor porcino son bajos.</p>

Collins PW, et al. Haemophilia. 2018;24(3):344 -347.
Escriola -Ettihgshausen C, et al. Haemophilia. 2020;00:1-9.

Recomendaciones en HA CON inhibidor

WFH Guidelines for the Management of Hemophilia,  3rd edition

Alok Srivastava¹ | Elena Santagostino² | Alison Dougall³ | Steve Kitchen⁴ | Megan Sutherland⁵ | Steven W. Pipe⁶ | Manuel Carcao⁷ | Johnny Mahlangu⁸ | Margaret V. Ragni⁹ | Jerzy Windyga¹⁰ | Adolfo Llinás¹¹ | Nicholas J. Goddard¹² | Richa Mohan¹³ | Pradeep M. Poonnoose¹⁴ | Brian M. Feldman¹⁵ | Sandra Zelman Lewis¹⁶ | H. Marijke van den Berg¹⁷ | Glenn F. Pierce¹⁸ | on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors*

Hemorragias agudas:

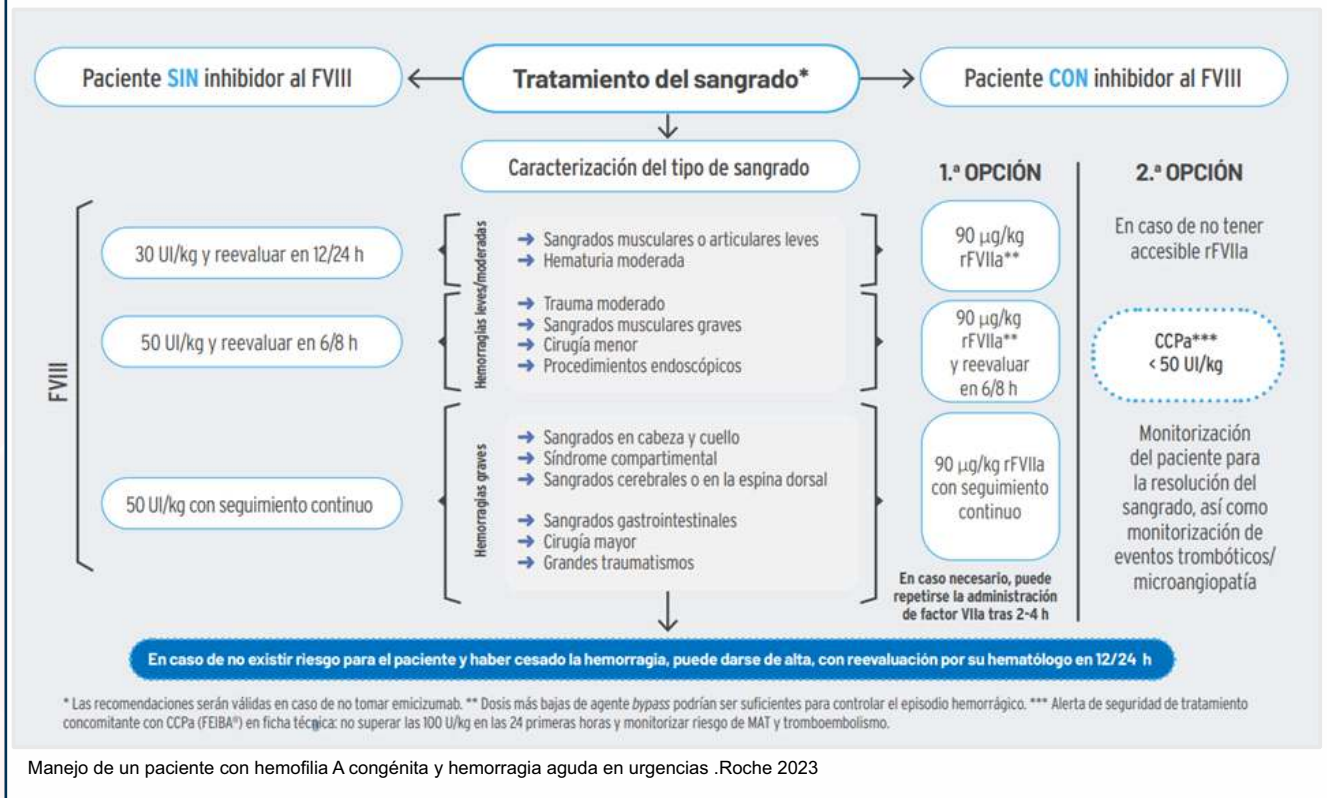
- ✓ **rFVIIa**, a “dosis esperadas para lograr la hemostasia”.
- ✓ **CCPa**: debe **evitarse**. Si debe usarse: **dosis más bajas + estrecho seguimiento** de trombosis y/o MAT.

PRECAUCIÓN cuando se utiliza **rFVIIa** en pacientes que reciben **emicizumab** con factores de riesgo de trombosis por riesgo de **IAMSEST** y **TEP**:

- **Tromboembolismo venoso pasado**
- **Obesidad**
- **Tabaquismo**
- **Infección crónica**
- **Inflamación**

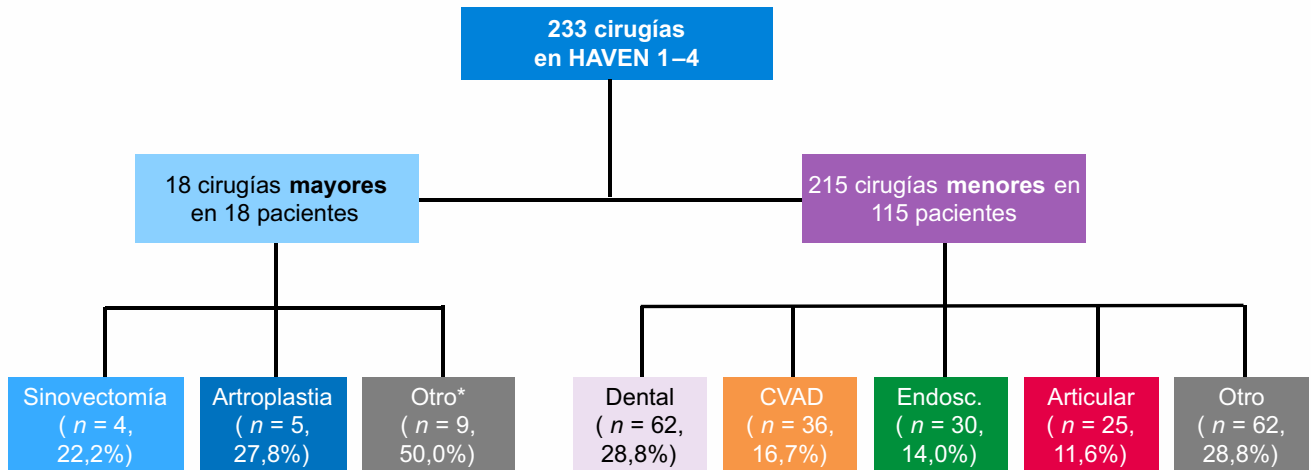
Srivastava A, et al. WFH Guidelines 3rd Edition, August 2020

Algoritmo tratamiento del sangrado



02 Manejo en cirugías

Cirugía HAVEN 1-4: tipos de cirugías

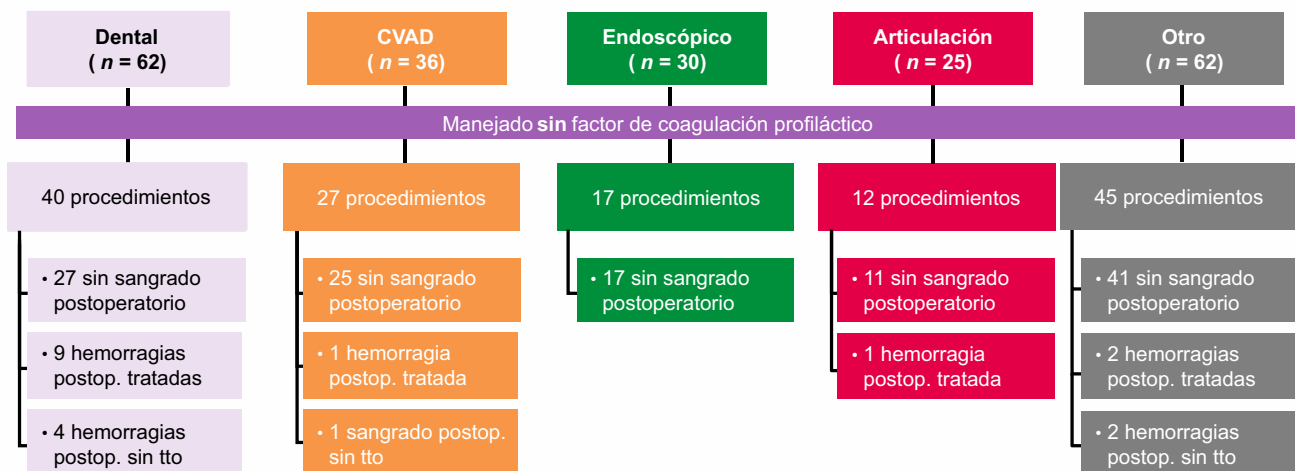


*Incluye sutura muscular (n = 2), extracción de material ortopédico retenido en el fémur derecho (n = 1), reducción abierta de fractura (n = 1), apendicectomía (n = 1), inyección epidural (n = 1), colecistectomía (n = 1), reparación de hernia incisional (n = 1), amigdalectomía (n = 1).²
 CVAD, dispositivo de acceso venoso central

Kruse -Jarres R, et al. Blood Adv 2022;6:6140 -50

HAVEN 1-4: Cirugías menoresin factor

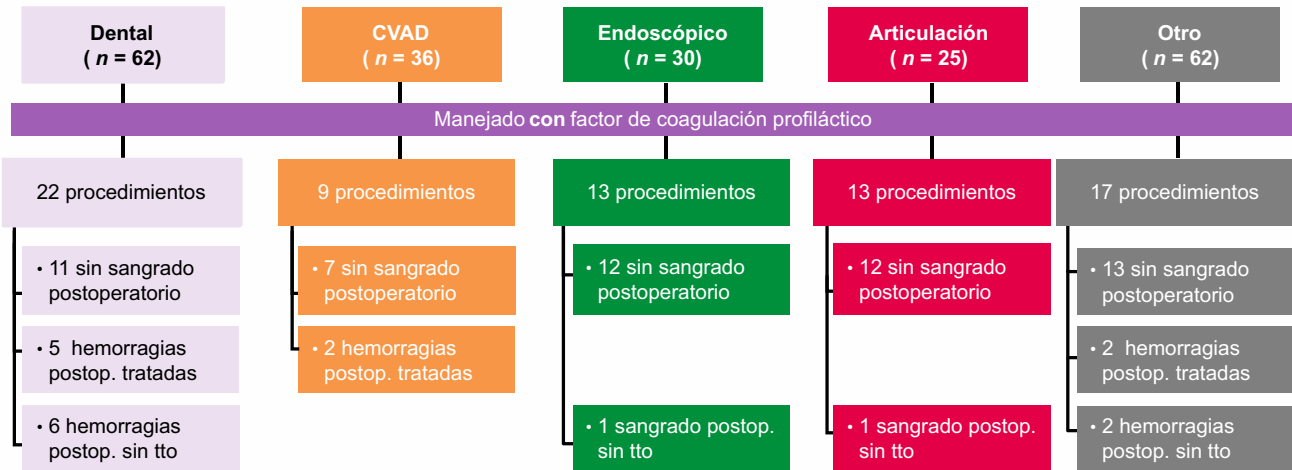
- La **mayoría** (141/215; 65,6%) de las cirugías menores se manejaron **sin factor de coagulación**
- 121/141 (85,8%) **no** resultaron en **hemorragias** postoperatorias.
- De las 20 hemorragias postoperatorias, 13 (65,0%) fueron tratadas.



Kruse -Jarres R, et al. Blood Adv 2022;6:6140-50

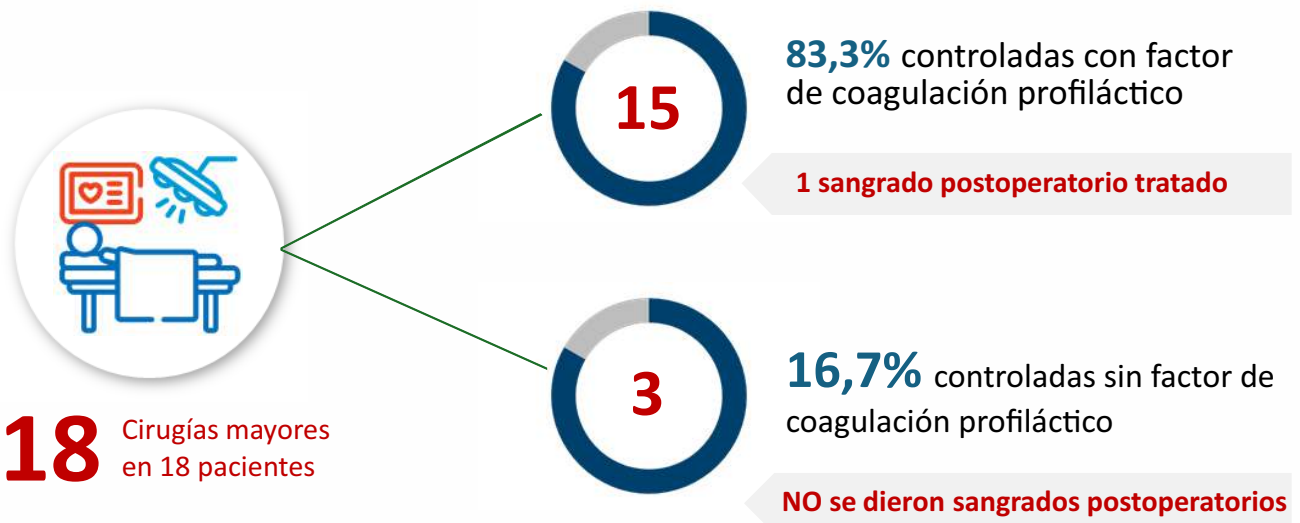
HAVEN 1-4: Cirugías menores con factor

- De las 74 (34,4%) cirugías menores manejadas **con factor de coagulación profiláctico**, la mayoría (55/74; 74,3%) **no** resultaron en hemorragias posoperatorias.
- De las 19 hemorragias posoperatorias que ocurrieron, 9 (**47,4%**) fueron tratadas con **factor** adicional.



Kruse-Jarres R, et al. Blood Adv 2022;6:6140 –50

HAVEN 1-4: Cirugías mayores



Kruse-Jarres R, et al. Blood Adv 2022;6:6140 –50.

HAVEN 1-4: Cirugías mayores

	Artroplastia de tobillo	Artroplastia de cadera		Artroplastia de cadera	Artroplastia de cadera	Artroplastia de rodilla
Tipo de profilaxis	rFVIII	rFVIIa	pdFVIII	rFVIIa	EHL FVIII	rFVIIa
Dosis acumulada						
Solo preoperatorio	65,9 U/kg	98,4 µg/kg	–	89,7 µg/kg	78,6 U/kg	357,7 µg/kg
Dosis acumulada después del procedimiento	395,6 U/kg	3688,5 µg/kg	751,4 U/kg	4756,4 µg/kg	864,3 U/kg	7064,1 µg/kg
Número de dosis en los primeros 7 días después del procedimiento, n	11	11	5	33	22	52
Días totales postoperatorios de profilaxis o tratamiento	19	17	7	23	16	29
Sangrado debido a cirugía	No	Si		No	No	No
Tratamiento adicional	–	Estándar FVIII; Tratamiento antifibrinolítico ^{2*}		Tratamiento antifibrinolítico	–	Tratamiento antifibrinolítico
Eventos adversos de especial interés	No TE o MAT	No TE o MAT		No TE o MAT	No TE o MAT	No TE o MAT

Kruse-Jarres R, et al. Blood Adv 2022;6:6140–50.

Guías actuales para el manejo de cirugías

WFH

WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, [Haemophilia](#) 1
3rd edition

Alok Srivastava¹ | Elena Santagostino² | Alison Dougal³ | Steve Kitchen⁴ | Megan Sutherland⁵ | Steven W. Pipe⁶ | Manuel Carcao⁷ | Johnny Mahangu⁸ | Margaret V. Ragni⁹ | Jerzy Windyga¹⁰ | Adolfo Llinás¹¹ | Nicholas J. Goddard¹² | Richa Mohan¹³ | Pradeep M. Poonmoosa¹⁴ | Brian M. Feldman¹⁵ | Sandra Zelman Lewis¹⁶ | H. Marijke van den Berg¹⁷ | Glenn F. Pierce¹⁸ | on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panels and co-authors*

UK

WILEY [Haemophilia](#) 1

GUIDELINE

Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee

P. W. Collins¹ | R. Liesner² | M. Makris³ | K. Talke⁴ | P. Chowdhry⁵ | E. Chalmers⁶ | G. Hall⁷ | A. Riddell⁸ | C. L. Percy⁹ | C. R. Hay⁹ | D. P. Hart¹⁰

REVIEW ARTICLE

[Haemophilia](#) 1 WILEY

Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery

Victor Jiménez-Yuste¹ | E. Carlos Rodríguez-Merchán² | Tadashi Matsushita³ | Pål André Holme^{4,5}

Francia

Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP)

Sophie Susen¹ | Yves Gruel² | Anne Godier³ | Annie Harroche⁴ | Herve Chambost⁵ | Dominique Lasne⁶ | Antoine Rauch⁷ | Stephanie Rouillet⁸ | Pierre Fontana⁹ | Jenny Goudeaman¹⁰ ... See all authors >

Suiza

Management of bleeding events and invasive procedures in patients with haemophilia A without inhibitors treated with emicizumab

A consensus statement of the Working Party on Haemostasis of the Swiss Society of Haematology and the Swiss Haemophilia Network

Fontana Pierre¹ | Alberio Lorenzo² | Albisetti Manuela³ | Angello-Scherrer Anne⁴ | Asmis Lars M.⁵ | Casini Alessandro⁶ | Gerber Bernhard⁷ | Graf Lukas⁸ | Hegemann Inga⁹ | Korte Wolfgang¹⁰ | Martinez Maria¹¹ | Stutz Jan-Dirk¹² | Tsakiris Dimitrios A.¹³ | Wulleim Walter A.¹⁴ | Kremer Hovings Johanna A.¹⁵

Italia

Management of patients with severe haemophilia A without inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE recommendations with focus on emergency in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and SISET

Antonio Coppola¹ | Giancarlo Castaman² | Rita C. Santoro³ | Maria Elisa Mancuso⁴ | Massimo Franchini⁵ | Renato Marino⁶ | Gianna Franca Rivolta⁷ | Cristina Santoro⁸ | Ezio Zanon⁹ | Laura Sciacovelli¹⁰ | Salvatore Manca¹⁰ | Riccardo Lubrano¹¹ | Maria Golato¹² | Armando Tripodi¹³ | Angiola Rocino¹⁴ | the ad hoc Working Group

Alemania, Suiza, Austria

Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A

Katharina Holstein¹ | Manuela Albisetti² | Christoph Bidlingmaier³ | Susan Halimeth⁴ | Sabine Heine⁵ | Robert Klamroth⁶ | Christoph Königs⁷ | Karin Kurmik⁸ | Christoph Male⁹ | Johannes Oldenburg¹⁰ | Werner Streif¹¹ | Cornelia Werms¹² | Carmen Escuriola-Ettingshausen¹³ and on behalf of the "Ständige Kommission Hämophilie" (Haemophilia board) of the German, Swiss Austrian Society for Thrombosis Haemostasis Research (GTH)

Recomendaciones en HA SIN inhibidor

La dosis de Emicizumab **no debe ajustarse**
Verificar el **cumplimiento** del tratamiento



Cirugía menor o procedimientos invasivos:

Inserción de DAVC, endoscopia con biopsia, procedimientos dentales/orales

✓ **Profilaxis con concentrado de FVIII antes del procedimiento no es estrictamente necesaria.**

- Considerar: dosis única de **FVIII** 30 UI/kg, 30 a 60 minutos antes.
- Sin embargo, el **concentrado de FVIII** debe estar rápidamente disponible en dosis adecuadas por si se producen complicaciones hemorrágicas.
- **Ácido tranexámico** (enjuague bucal) es particularmente útil para los procedimientos dentales/orales.

Recomendaciones en HA SIN inhibidor

Cirugía mayor o procedimientos invasivos con alto riesgo de sangrado:

- ✓ **Una dosis de concentrado de FVIII (SHL o EHL) antes del procedimiento.**
- **FVIII** 40–50 UI/kg, 30–60 minutos antes de la cirugía.
- ✓ **Repetir en postoperatorio:** según necesidades clínicas y recomendaciones del especialista en el centro.
- Dosis: calcularse según la dosis más alta recomendada.
 - Las **dosis** y el **calendario** deben decidirse según la evolución clínica y monitorización del nivel de FVIII.
 - **Mantener niveles de FVIII 60 -80%** durante 48 -72 horas.
 - **Monitorización** diaria del FVIII.
- ✓ Considerar **ácido tranexámico**.

TABLE 3 Recommended first FVIII dosing for the treatment of bleeding episodes and for prophylaxis before invasive procedures/surgery in PWSHA

Clinical situation	FVIII Dose ^a (IU/Kg)
Joint bleeding or mild/moderate muscle haematoma	20 - 30
Severe muscle haematoma (iliopsoas or deep muscles, compartment syndrome)	40 - 50
Cerebral or spinal bleeding	50 - 100
Gastrointestinal bleeding	50 - 100
Neck-pharyngeal bleeding ^b	50 - 100
Haematuria	20 - 30
Moderate trauma	30 - 50
Head trauma	50 - 100
Major surgery ^c	50 - 100
Minor surgery ^c	30 - 40
High-risk gastrointestinal endoscopic procedures ^{c,d}	40 - 50

^aEither for standard or extended half-life FVIII concentrates.

^bBleeding causing possible airway compression.

^cDose to administer prior to surgery.

^dIncluding polypectomy, treatment of varices, biliary or pancreatic sphincterotomy, PEG placement and other operative endoscopies.²⁰

Recomendaciones en HA CON inhibidor

Cirugía menor:

- Procedimientos poco sangrantes:
 - **No** añadir factor adicional (monitorizar si sangrado anormal).
- Procedimientos mayor riesgo de hemorragia: Añadir **factor de reemplazo**.
 - 1º nivel: **rFVIIa**
 - 2º nivel:
 - **FVIII humano** o **FVIIIr porcino**: si sangrado no se resuelve con rFVIIa y los títulos de inhibidores son bajos.
 - **CCPa**: si no hay otra opción disponible.
- Si sangrado postoperatorio anormal: **rFVIIa** a dosis inicial de **90 µg/kg** (puede repetirse según situación clínica).
- **Ácido tranexámico**: en procedimientos odontológicos (vía oral y enjuague bucal).
- Debido a la larga vida media del emicizumab, estas recomendaciones deben seguirse durante **6 meses después** de haber suspendido el medicamento.

TABLE 8-3 Treatment of acute bleeds in hemophilia A patients with inhibitors

Hemophilia A	Low-responding inhibitors	High-responding inhibitors
Agent	• FVIII ^{31a}	• rFVIIa or aPCC ^{33,40,47b} or FVIII ^{39c}
Monitoring	• FVIII activity (FVIII:C) assay	• Thromboelastography or thrombin generation assay ^{40,d}

Recomendaciones en HA CON inhibidor

Días	Dosis de rFVIIa
Días 1-2 (0-48 h):	90 µg/kg de rFVIIa cada 2-3 h
Días 3-4 (48-96 h):	90 µg/kg de rFVIIa cada 4 h
Días 5-7 (96-168 h)	90 µg/kg de rFVIIa cada 6 h

Cirugía mayor:

1º nivel:

- **rFVIIa 90 µg/kg**, 15 minutos antes de la operación, seguido cada 23 horas.
 - Si sangrado postoperatorio excesivo: **aumentar dosis** de rFVIIa (dosis única máxima: 270 µg/kg) o **acortar la duración** entre dosis.
 - En ausencia de sangrado: considerar reducir la frecuencia de dosificación de rFVIIa.
 - Asociar **ácido tranexámico** 10 mg/kg IV (x4 dosis/día).

2º nivel:

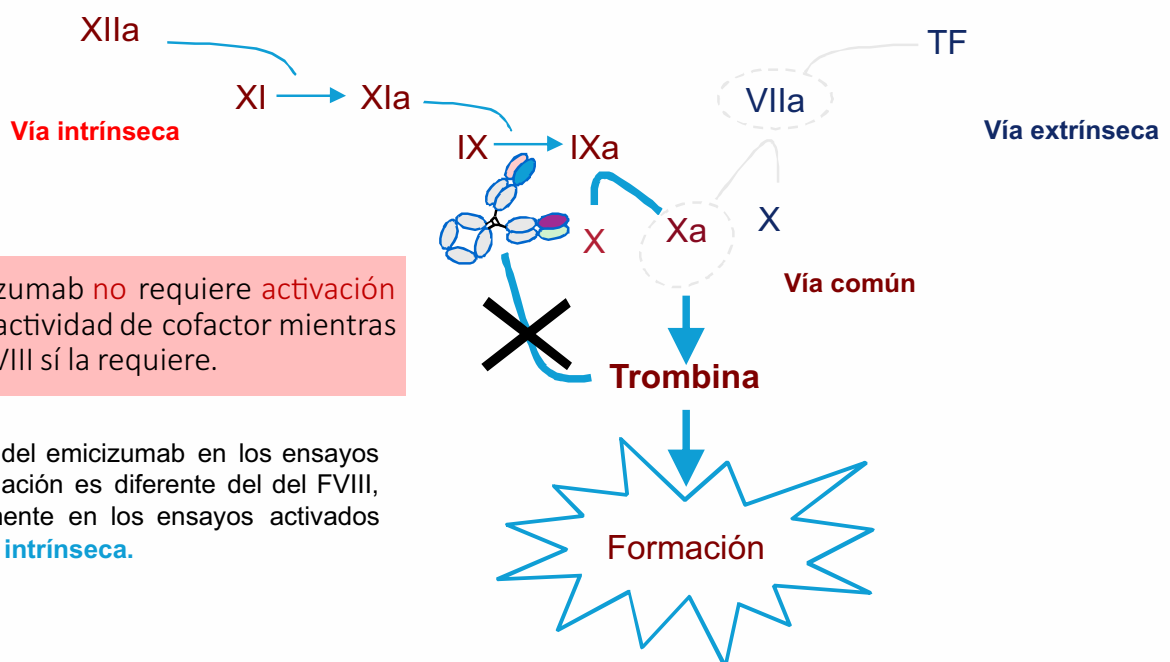
- **FVIII humano**: Título de inhibidor bajo (<5 UB/mL):
 - Importante tener una titulación reciente del inhibidor.
 - **FVIII > 80 UI/dL** al menos durante las primeras 48 horas.

3º nivel:

- **CCPa**: si rFVIIa no es eficaz y el FVIII humano no puede utilizarse o no eficaz.
 - Dosis reducida: 1ª dosis no > **50 UI/kg**, pudiendo ser suficiente con **20-25 UI/kg**.
 - Dosis máxima diaria: **100 UI/kg/24 h**.
 - Controlar signos de **MAT** (plaquetas, LDH, función renal, haptoglobina y esquistocitos).

03 Monitorización en laboratorio

Fisiología en la cascada de la coagulación

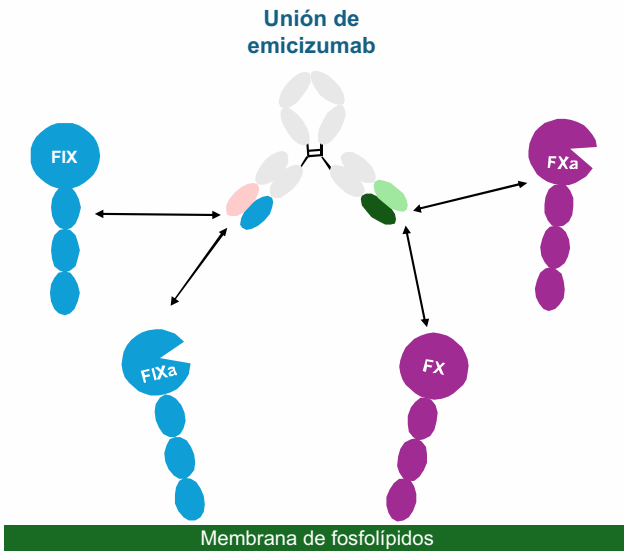


El emicizumab **no** requiere **activación** para su actividad de cofactor mientras que el FVIII sí la requiere.

El efecto del emicizumab en los ensayos de coagulación es diferente del del FVIII, especialmente en los ensayos activados por la **vía intrínseca**.

Sampei Z, et al. PLoS One 2013;8:e57479

Diferente unión de emicizumab y FVIII



FVIIIa vs emicizumab: unión FIXa con FX para generar FXa

FVIIIa	Emicizumab
Específico para FIXa y FX (sin vinculación con FIX y FXa)	No hay distinción entre FIX vs FIXa y FX vs FXa
Alta afinidad por FIXa	Desplazados en presencia de FVIII
Actividad completa del cofactor <ul style="list-style-type: none"> Promueve la unión de fosfolípidos. Estabiliza el sitio activo de FIXa Puentes FIXa a FX 	Actividad parcial del cofactor <ul style="list-style-type: none"> Puentes FIXa a FX La actividad del cofactor depende de la presencia de FIXa y fosfolípidos.
Requiere activación por trombina .	No requiere activación para su actividad de cofactor.
Tiene mecanismo de encendido y apagado.	No tiene mecanismo de encendido/apagado, sino que solo actúa cuando FIXa está presente

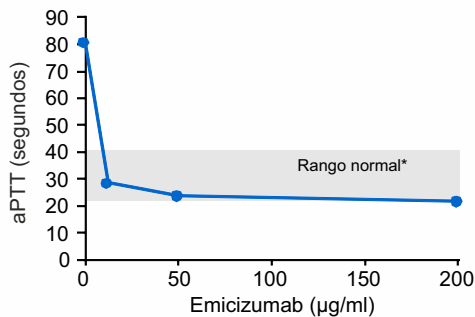
Como la actividad de emicizumab depende en gran medida del **FIXa**, esto **afecta** los ensayos de actividad debido a la cantidad variable de FIXa presente.

Kitazawa T, et al. Thromb Haemost 2017;117:1348 –57;
Lenting PJ, et al. Blood 2017;130(23):2463 –8.

Emicizumab tiene un fuerte efecto sobre el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)

TTPa

- A diferencia del FVIII, el emicizumab **no** requiere **activación** para su actividad de cofactor → tiempos de coagulación **más cortos**.

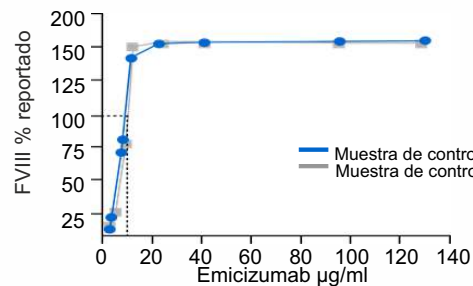


Se recomienda precaución: los resultados de TTPa dentro del rango normal **NO reflejan** el verdadero estado de coagulación y pueden ser malinterpretados.

Adamkewicz J, et al. Thromb Haemost 2019;119(7):1084 –93.
Tagariello G, et al. Blood Transfus. 2017;15:557 –561.

FVIII coagulativo de una etapa

- Mide la actividad del **FVIII** basándose en el **TTPa**.
- Emicizumab no requiere activación: TTPa más corto → Actividad del **FVIII** muy altas.



El ensayo estándar de FVIII de una etapa **no** se puede utilizar para medir emicizumab; los pacientes tratados con emicizumab parecerán tener >150% de "actividad de FVIII".

Determinación de niveles de FVIII

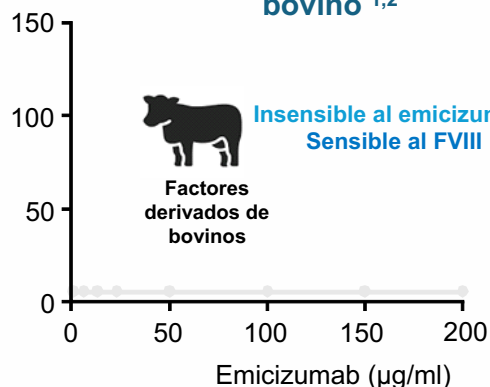
Ensayo cromogénico de FVIII

Factores derivados de bovinos :

- Utiliza proteínas FIXa y FX **bovinas** purificadas y cuantifica la cantidad de FXa producida para determinar la actividad del FVIII en la muestra.
- Emicizumab impulsa la coagulación con FIXa y FX **humanos**, pero **no** con FIXa y FX **bovinos**, lo que hace que el ensayo sea **insensible a emicizumab** pero sensible a FVIII

Quando se utiliza con factores derivados de bovinos, el ensayo cromogénico FVIII no se ve afectado por emicizumab

Ensayo cromogénico de FVIII bovino ^{1,2}

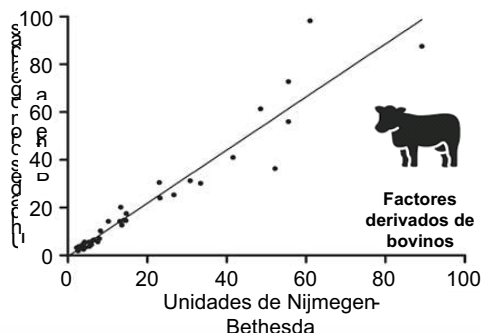


Adamkewicz JI, et al. Trombo Haemost 2019;119:1084 –1093;
Nougier C, et al. Eur J Haematol 2020;00:1 –7.

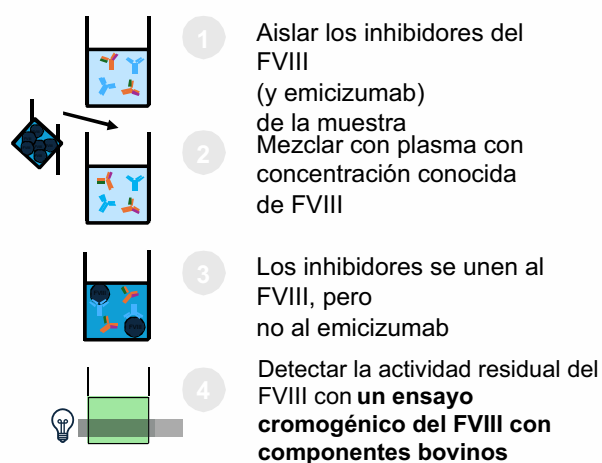
Determinación de inhibidor de FVIII

Ensayo cromogénico Bethesda con factores derivados de bovinos: cuantifica los inhibidores en pacientes con emicizumab

- El ensayo cromogénico Bethesda es idéntico al ensayo clásico Bethesda excepto por el uso de un ensayo de **sustrato cromogénico FVIII**, en lugar de un ensayo de una etapa.



Ensayo cromogénico de Bethesda

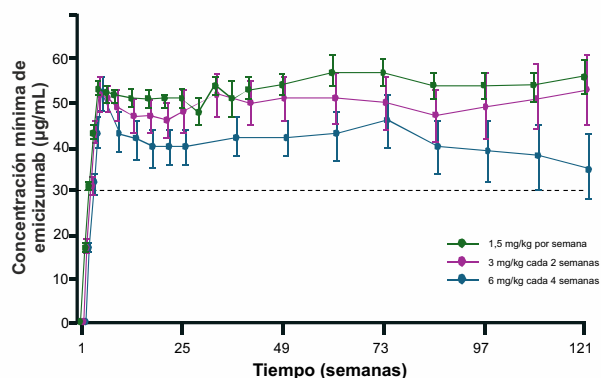


Miller CH y Boylan B. J Thromb Haemost 2021;19:1835 –1837
Miller C. Haemophilia 2018;24(2):186 –97.

Cuantificación de niveles de Emicizumab

Ensayo de concentración plasmática de emicizumab: ensayo de una etapa modificado calibrado contra emicizumab (ensayo r^2)

- Solución basada en el ensayo de FVIII de una etapa (basado en aPTT).
- **Dilución** de muestra **más alta** en comparación con el ensayo de FVIII de una etapa (predilución de muestra 1:8 por parte del analizador) y está **calibrado** contra emicizumab con dos niveles de controles.
 - Estos calibradores están registrados en la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) y etiquetados con marca CE.
- A diferencia del tratamiento con FVIII, las concentraciones plasmáticas de emicizumab son **estables** y **no** presentan **picos ni valles**.



Es posible controlar los niveles de emicizumab, pero no es necesario un control de rutina

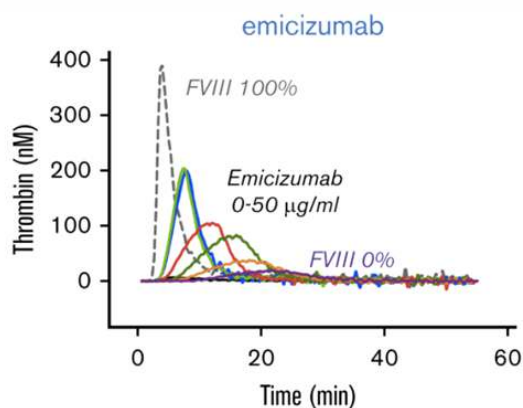
Prestar, PJ. Avances de sangre 2020;4:2111–2118
Nougier C, et al. Eur J Haematol. 2020;105:675–681.

Monitorización del efecto de Emicizumab

- **Análisis de la forma de onda del coágulo**
- **Tromboelastografía**
- **Ensayos de generación de trombina**

- La adición de emicizumab tiene un **fuerte efecto estimulante** sobre el perfil de **generación de trombina** en plasma deficiente en FVIII → **Aumento de los picos de trombina**.
- **Cuidado** con la interpretación de los datos:
 - No está claro qué tan bien **se correlaciona** el potencial de generación de trombina individual *in vitro* con la **respuesta hemostática real** en un paciente.
 - Los resultados no darán la verdadera equivalencia de FVIII de emicizumab y son variables que dependen de la cantidad de **FIXa disponible** y del **desencadenante** utilizado, por ejemplo, FXIa o FT.

Generación de trombina en plasma deficiente en FVIII



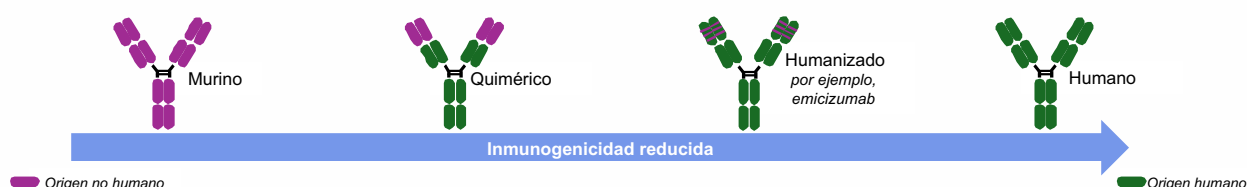
Prestar, PJ. Avances de sangre 2020;4:2111 –2118

Emicizumab y ADA

Anticuerpos antidrogas (ADA):

- Anticuerpos desarrollados como resultado de una **respuesta inmune humoral** a una proteína terapéutica que el cuerpo considera extraña.
- **Factores de riesgo** para el desarrollo de ADA: relacionados tanto con el fármaco como con el paciente.
- Las técnicas empleadas durante el desarrollo de fármacos, como la **humanización**, reducen el riesgo de desarrollar ADA.

Tipos de anticuerpos monoclonales

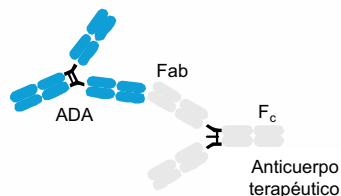


Carrascosa JM, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:1424–30
 Kuriakose A, et al. J Immunol Res 2016; doi: 10.1155/2016/5358272 [ePub].

Emicizumab y ADA

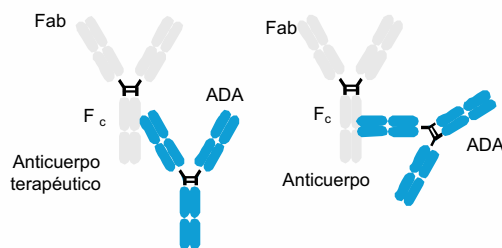
ADA neutralizante

- Se dirigen contra la porción de la **región variable** que confiere **especificidad** al antígeno
- Pueden **reducir la eficacia** de un anticuerpo terapéutico por:
 - unión al anticuerpo terapéutico para evitar la unión al antígeno
 - Aumentar la eliminación del anticuerpo terapéutico mediante la formación de complejos inmunes



ADA no neutralizantes

- Se unen a epítomos **fuera del sitio** de unión del fármaco.
- **No** inhiben la **actividad clínica**.



ADA transitoria

ADA detectada solo en **un momento de muestreo** durante el tratamiento.

ADA persistente

ADA detectada en **dos o más puntos de muestreo** durante el período de observación.

Carrascosa JM, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:1424–30;
 Jullien D, et al. J Invest Dermatol 2015;135:31–8.

Emicizumaby ADA

Estudios HAVEN, HOHOEMI y STASEY:

	HAVEN 1	HAVEN 2	HAVEN 3	HAVEN 4	HAVEN 5	HOHOEMI	STASEY	Total
Número de personas evaluables con ADA	111	88	151	48	64	13	193	668
n (%) de personas con prueba positiva para ADA al inicio del estudio	2 (1.8)	4 (4.5)	4 (2.6)	3 (6.3)	4 (6.3)	2 (15.4)	5 (2.6)	24 (3.6)
n (%) de personas con ADA positiva	2 (1.8)	6 (6.8)	6 (4.0)	2 (4.2)	8 (12.5)	0 (0)	10 (5.2)	34 (5.1)
Positivo (inducido por el tratamiento)	2 (1.8)	6 (6.8)	5 (3.3)	2 (4.2)	8 (12.5)	0 (0)	8 (4.2)	31 (4.6)
Positivo (aumentado por el tratamiento)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)	3 (0.5)
n (%) de personas con ADA neutralizantes según lo probado <i>in vitro</i>	2 (1.8)	3 (3.4)	4 (2.6)	1 (2.1)	3 (4.7)	0 (0)	5 (2.6)	18 (2.7)

Schmitt C, et al. Hemofilia 2021 ;doi: 10.1111/hae.14398.

Emicizumaby ADA

• Baja incidencia de ADA:

- **5,1%** de los participantes (oscilan entre el 0% -HOHOEMI- y el 12,5% -HAVEN 5-).
- **34 personas con ADA positivas:** 14 (41,2 %) tenían **ADA transitorios**.
- Duración media de positividad de ADA: **20 semanas**.
- 24 (70,6%) tenían títulos máximos de ADA =160.
- En general, solo **el 2,7%** de los participantes en los siete estudios tenían **ADA** que neutralizaban *in vitro*.

¿Cuándo sospechar ADA?

- Pacientes con **pérdida** progresiva de **eficacia**.
- **TTPa prolongado**.
- Actividad de **FVIII cromogénico indetectable** mediante factores humanos.
- Niveles **bajos de concentración de emicizumab** mediante el ensayo de FVIII de una etapa modificado.

Dada la **baja incidencia** de **ADA**, en particular los que afectan la **PK** del emicizumab, la detección de ADA tiene un impacto limitado en el tratamiento clínico, lo que **no justifica la vigilancia de laboratorio de rutina**.

Schmitt C, et al. Hemofilia 2021 ;doi: 10.1111/hae.14398.

Monitorización de adherencia Emicizumab

Ensayo de actividad de FVIII de una etapa modificado

- Cuando se utiliza con calibradores y controles de emicizumab, este ensayo mide la **concentración** de emicizumab.
- Si no hay ADA presentes, la **disminución de la concentración** podría ser indicativa de una falta de adherencia al emicizumab.

Actividad cromogénica del FVIII (humano)

- Cuando se utiliza con componentes humanos, este ensayo se puede utilizar para detectar la actividad de emicizumab.
- Si no hay ADA presentes, la **disminución de la actividad del FVIII informada** podría ser indicativa de una falta de adherencia al emicizumab.

Ensayo de actividad de aPTT o FVIII de una etapa

- Se pueden utilizar para evaluar la pérdida casi completa de exposición.
- **Un TTPa prolongado y una actividad baja del FVIII** podrían ser indicativos de una falta de adherencia al emicizumab.
- Sin embargo, incluso a concentraciones muy bajas de emicizumab, el TTPa sería normal y la actividad del FVIII sería alta.

Adamkewicz JI, et al. Thromb Haemost 2019;119:1084–1093
 Kitazawa T. et al. Thromb Haemost 2017;117:1348 –57;

Monitorización de Emicizumab



CONCLUSIONES (I)

Manejo clínico:

• Hemofilia A sin inhibidor:

- ✓ Sangrados: utilizar **factor VIII**, a las **mismas dosis** que en profilaxis de sustitución del FVIII.
- ✓ Cirugías menores: se pueden realizar **sin factor** profiláctico adicional (individualizar).
 - **Ácido tranexámico** local en procedimientos odontológicos.
- ✓ Cirugías mayores: **FVIII, mantener >50% (monitorización diaria de niveles)**.

• Hemofilia A con inhibidor:

- ✓ Sangrados: 1º nivel **rFVIIa 90 µg/kg**; 2º nivel: CCPa.
- ✓ Cirugías menores: Se pueden realizar **sin factor**.
- ✓ Cirugías mayores:
 - Inhibidor de baja respuesta → **FVIII**
 - Inhibidor de alta respuesta → **rFVIIa** (o CCPa).

CONCLUSIONES (II)

Monitorización en laboratorio:

- ✓ **Emicizumab no** requiere **activación** para su actividad de cofactor (no tiene mecanismo de encendido/apagado).
- ✓ **TTPa y FVIII** de una etapa: Sobreestima.
- ✓ Determinación correcta de **niveles de FVIII e inhibidor**: **Método cromogénico** de FVIII bovino.
- ✓ Concentración plasmática de emicizumab: **ensayo de FVIII de una etapa** modificado contra emicizumab.
- ✓ Efecto hemostático: **Pruebas globales** de coagulación (cuidado con interpretación).
- ✓ **ADA**: Baja incidencia. Sospecha si pérdida eficacia, TTPa alargado o niveles bajos de emicizumab.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. *Circulation*. 2010 Nov 16;122(20):2068-77.
2. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and Interferences of Emicizumab, a Humanised Bispecific Antibody Mimicking Activated Factor VIII Cofactor Function, on Coagulation Assays. *Thromb Haemost*. 2019 Jul;119(7):1084-1093.
3. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, et al. J. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021 Apr 22;137(16):2231-2242.
4. Collins PW, Liesner R, Makris M, Talks K, Chowdary P, Chalmers E, Hall G, Riddell A, Percy CL, Hay CR, Hart DP. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia*. 2018 May;24(3):344-347.
5. Coppola A, Castaman G, Santoro RC, Mancuso ME, et al; ad hoc Working Group. Management of patients with severe haemophilia a without inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE recommendations with focus on emergency in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Haemophilia*. 2020 Nov;26(6):937-945.
6. Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Königs C, Kurnik K, Scholz U, Klamroth R, Oldenburg J. Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. *Haemophilia*. 2021 May;27(3):e305-e313.
7. Fontana P, Alberio L, Albisetti M, Angelillo-Scherrer A, et al. Management of bleeding events and invasive procedures in patients with haemophilia A without inhibitors treated with emicizumab. *Swiss Med Wkly*. 2020 Dec 18;150:w20422.
8. Holstein K, Albisetti M, Bidlingmaier C, Halimeh S, Heine S, Klamroth R, et al; 'Ständige Kommission Hämophilie' (Haemophilia board) of the German, Swiss Austrian Society for Thrombosis Haemostasis Research (GTH). Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A. *Hamostaseologie*. 2020 Dec;40(5):561-571.
9. Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Lambert T, Morfini M, Remor E, Salek SZ. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfus*. 2014 Jul;12(3):314-9.
10. Jiménez-Yuste V, Rodríguez-Merchán EC, Matsushita T, Holme PA. Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery. *Haemophilia*. 2021 Jul;27(4):519-530.
11. Jullien D, Prinz JC, Nestle FO. Immunogenicity of biotherapy used in psoriasis: the science behind the scenes. *J Invest Dermatol*. 2015 Jan;135(1):31-38.
12. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda 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 Jun 28;117(7):1348-1357.
13. Kruse-Jarres R, Peyvandi F, Oldenburg J, Chang T, et al. Surgical outcomes in people with hemophilia A taking emicizumab prophylaxis: experience from the HAVEN 1-4 studies. *Blood Adv*. 2022 Dec 27;6(24):6140-6150
14. Kuriakose A, Chirmule N, Nair P. Immunogenicity of Biotherapeutics: Causes and Association with Posttranslational Modifications. *J Immunol Res*. 2016;2016:1298473.
15. Latinović Z, Leonardi A, Kovačić L, Koh CY, Šribar J, Bakija AT, Venkateswarlu D, Kini RM, Križaj I. The First Intrinsic Tenase Complex Inhibitor with Serine Protease Structure Offers a New Perspective in Anticoagulant Therapy. *Thromb Haemost*. 2018 Oct;118(10):1713-1728.

16. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017 Dec 7;130(23):2463-2468.
17. López-Jaime FJ, Benítez O, Díaz Jordán BL, Montaña A, Coll J, Quintana París L, Gómez-Del Castillo Solano MDC. Expert opinion paper on the treatment of hemophilia a with emicizumab. *Hematology*. 2023 Dec;28(1):2166334.
18. •Mahlangu J, Iorio A, Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia*. 2022 May;28 Suppl 4(Suppl 4):103-110.
19. Makris M, Iorio A, Lenting PJ. Emicizumab and thrombosis: The story so far. *J Thromb Haemost*. 2019 Aug;17(8):1269-1272.
20. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. *Haemophilia*. 2018 Mar;24(2):186-197.
21. Nougier C, Jeanpierre E, Ternisien C, et al. Emicizumab treatment: Impact on coagulation tests and biological monitoring of haemostasis according to clinical situations (BIMHO group proposals). *Eur J Haematol*. 2020 Dec;105(6):675-681.
22. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, Okuyama-Nishida Y, et al. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS One*. 2013;8(2):e57479.
23. Schmitt C, Emrich T, Chebon S, Fernandez E, Petry C, Yoneyama K, Kiialainen A, Howard M, Niggli M, Paz-Priel I, Chang T. Low immunogenicity of emicizumab in persons with haemophilia A. *Haemophilia*. 2021 Nov;27(6):984-992.
24. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, et al; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158.
25. Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia*. 2019 Sep;25(5):731-737
26. Tagariello G, Radossi P, Salviato R, Zardo M, De Valentin L, Basso M, Castaman G. Clinical relevance of isolated prolongation of the activated partial thromboplastin time in a cohort of adults undergoing surgical procedures. *Blood Transfus*. 2017 Oct;15(6):557-561. to Substitute for a Conventional Dose-Finding Study in Rare Diseases: Example of Phase III Dose Selection for Emicizumab in Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Sep;57(9):1123-1134.
27. Yoneyama K, Schmitt C, Kotani N, Levy GG, Kasai R, Iida S, Shima M, Kawanishi T. A Pharmacometric Approach

Retos en pacientes previamente no tratados (PUPs) en profilaxis con Emicizumab

Dra. Olga Benítez Hidalgo

Servicio de Hematología, Hospital Universitario
Vall d'Hebrón, Barcelona.

Hasta la fecha, el estándar de tratamiento de la hemofilia A es el concentrado de FVIII

La **complicación iatrogénica más importante** es el **desarrollo de inhibidor**
Están **asociados a una alta morbilidad**:

- Complicaciones hemorrágicas más frecuentes y de mayor gravedad
- Aumento de las secuelas articulares: artropatía hemofílica
- Disminución de la calidad de vida
- Implica mayores recursos humanos y económicos

Incidencia:

- hemofilia A grave: 25-35%
- hemofilia A moderada-leve: 7-10%
- hemofilia B grave: < 5%

El único tratamiento probado para erradicar de estos inhibidores: **tratamiento de inducción de tolerancia inmune**.

Con **tasas de éxito del 60-80%**.

Sin embargo, tiene un **alto costo, un gran esfuerzo en el tratamiento y es particularmente desafiante en niños pequeños debido al acceso venoso**.

**Relacionados con el paciente
(Genéticos y no modificables)**
**Relacionados con el
tratamiento (modificables)**

Etnia	Días de exposición al FVIII
Historia Familiar	Edad en la primera exposición
Mutación del gen <i>F8</i>	Tipo de concentrado de FVIII
Sistema HLA	Infección/Estado inflamatorio
Polimorfismos en los genes del sistema inmune	Exposición intensiva al FVIII

ORIGINAL ARTICLE

[f](#) [X](#) [in](#) [✉](#)

A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A

Authors: Flora Peyvandi, M.D., Ph.D., Pier M. Mannucci, M.D., Isabella Garagiola, Ph.D., Amal El-Beshlawy, M.D., Mohsen Elalfy, M.D., Vijay Ramanan, M.D., Peyman Eshghi, M.D., [439](#), and Frits R. Rosendaal, M.D., Ph.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published May 26, 2016 | N Engl J Med 2016;374:2054-2064 | DOI: 10.1056/NEJMoa1516437 | VOL. 374 NO. 21

Estudio aleatorizado y controlado. Se asignaron 264 pacientes con hemofilia A grave a recibir dpFVIII y rFVIII. Excluidos 13 pacientes. 251 pacientes recibieron entre 1-50 infusiones. El 86% de los pacientes completaron el estudio.

Se detectaron 76 inhibidores. **Incidencia acumulada: 35.4%**. Incidencia inhibidores alto título: 23.3%
 – En los pacientes tratados con dpFVIII se desarrollaron inhibidor en el 23.2%. Inhibidor alto título: 16%
 – En los pacientes tratados con rFVIII se desarrollaron inhibidor en el 37.3%. Inhibidor alto título: 23.8%

ORIGINAL ARTICLE

f X in ✉

A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A

Authors: Flora Peyvandi, M.D., Ph.D., Pier M. Mannucci, M.D., Isabella Garagiola, Ph.D., Amal El-Beshlawy, M.D., Mohsen Elalfy, M.D., Vijay Ramanan, M.D., Peyman Eshghi, M.D., [+39](#), and Frits R. Rosendaal, M.D., Ph.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published May 26, 2016 | N Engl J Med 2016;374:2054-2064 | DOI: 10.1056/NEJMoa1516437 | VOL. 374 NO. 21

En los pacientes que recibieron pdFVIII, todos los inhibidores se desarrollaron antes de los 39 DE (2-38). La mediana del tiempo hasta el desarrollo de inhibidores fue de 7 a 8 días.

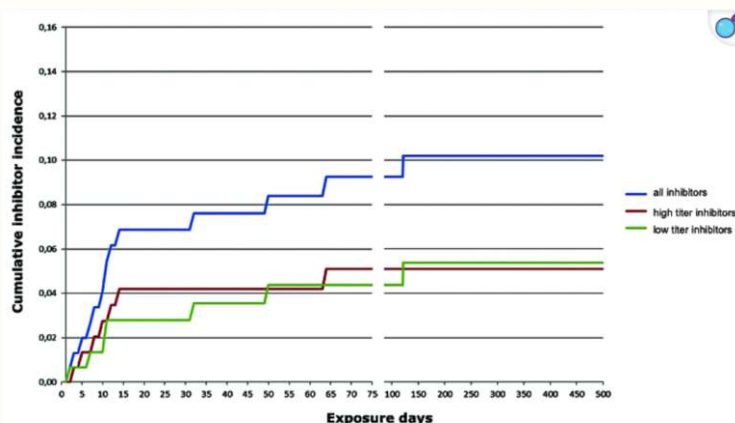
En los pacientes que recibieron rFVIII, todos los inhibidores se desarrollaron antes de los 34DE (2-33). La mediana del tiempo hasta el desarrollo de inhibidores fue de 7 a 8 días.

► [Haematologica. 2020 Jan 9;106\(1\):123-129. doi: 10.3324/haematol.2019.239160](#)

Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe hemophilia B: a PedNet study

[Christoph Male](#) ^{1,✉}, [Nadine G Andersson](#) ^{2,3}, [Anne Rafowicz](#) ⁴, [Ri Liesner](#) ⁵, [Karin Kurnik](#) ⁶, [Kathelijn Fischer](#) ⁷, [Helen Platokouki](#) ⁸, [Elena Santagostino](#) ⁹, [Hervé Chambost](#) ¹⁰, [Beatrice Nolan](#) ¹¹, [Christoph Königs](#) ¹², [Gili Kenet](#) ¹³, [Rolf Ljung](#) ², [H Marijke van den Berg](#) ^{14,*}

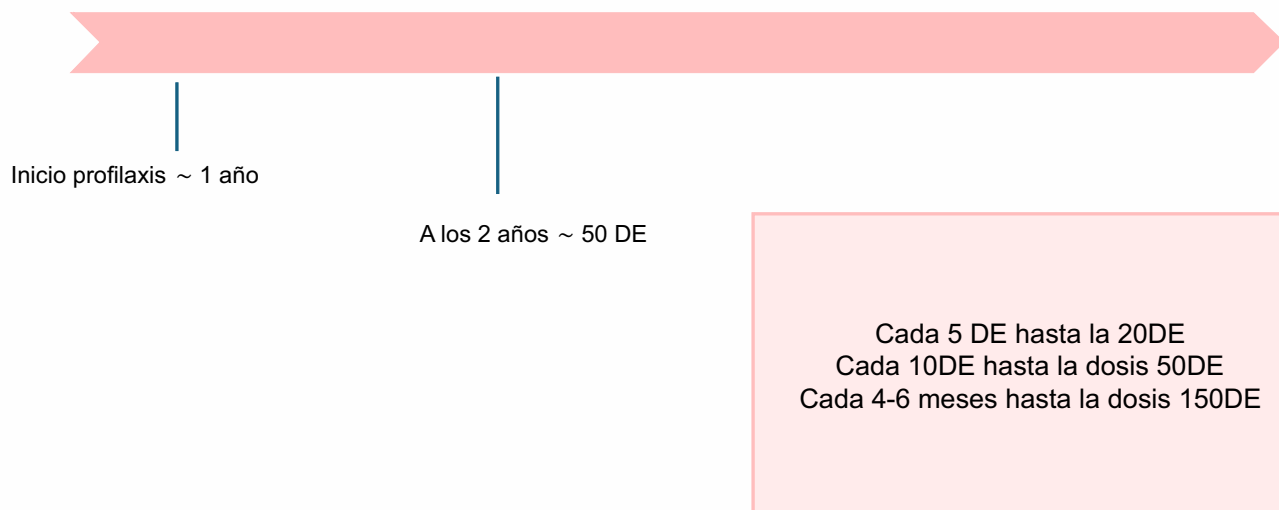
► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#)



79% de los inhibidores antes de las 20 DE

97% de los inhibidores antes de las 50 DE

HISTORIA NATURAL EN LA ERA PRE -EMICIZUMAB



HISTORIA NATURAL EN LA ERA EMICIZUMAB

Inicio temprano de la profilaxis con emicizumab en niños con hemofilia A grave

Este hecho supone grandes beneficios: **mejora de la calidad de vida de los pacientes y cuidadores**

Por otro lado, se producen **cambios en la historia natural de la hemofilia:**

- más tiempo para alcanzar > 50DE
- aparición de inhibidor a edades más tardías

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.

Oka G, Roussel-Robert V, Levivien C, Lopez I, Pieragostini R.

Haemophilia. 2023 May;29(3):709-715. doi: 10.1111/hae.14755. Epub 2023 Feb 7.

PMID: 36748858 Review.

Health-related **quality of life** and caregiver burden of **emicizumab** in children with haemophilia A and factor VIII inhibitors-Results from the HAVEN 2 study.

Mancuso ME, Mahlangu J, Sidonio R Jr, Trask P, Uguen M, Chang T, Shima M, Young G, Oldenburg J, von Mackensen S.

Haemophilia. 2020 Nov;26(6):1009-1018. doi: 10.1111/hae.14183. Epub 2020 Oct 21.

PMID: 33084175 [Free PMC article.](#)

HISTORIA NATURAL EN LA ERA EMICIZUMAB

La llegada de emicizumab se ha producido un gran cambio en el manejo de los pacientes ya que es un tratamiento altamente eficaz

Sin embargo, **sigue existiendo la necesidad de erradicar inhibidores en algunos casos**, debido a:

- **Complicaciones quirúrgicas o traumáticas:** El FVIII sigue siendo el tratamiento hemostático más seguro y efectivo para estos casos.
- **Posibilidad de recurrencia de inhibidores:** La ITI ofrece una solución potencial a largo plazo.
- **Terapias futuras como la terapia génica:** Actualmente contraindicada en pacientes con inhibidores.

► [Blood](#). 2023 Dec 23;143(14):1355–1364. doi: [10.1182/blood.2023021832](#) 

Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial


[Steven W Pipe](#) ^{1,*}, [Peter Collins](#) ², [Christophe Dhalluin](#) ³, [Gili Kenet](#) ^{4,5}, [Christophe Schmitt](#) ³, [Muriel Buri](#) ³, [Víctor Jiménez-Yuste](#) ⁶, [Flora Peyvandi](#) ^{7,8}, [Guy Young](#) ⁹, [Johannes Oldenburg](#) ¹⁰, [Maria Elisa Mancuso](#) ^{11,12}, [Kaan Kavakli](#) ¹³, [Anna Kiiialainen](#) ³, [Sonia Deb](#) ¹⁴, [Markus Niggli](#) ³, [Tiffany Chang](#) ¹⁵, [Michaela Lehle](#) ³, [Karin Fijnvandraat](#) ¹⁶

Ensayo clínico de **fase 3b, multicéntrico, abierto y de un solo brazo** que evalúa la eficacia y seguridad de emicizumab en bebés con hemofilia A congénita severa (nivel de FVIII intrínseco <1%) sin inhibidores de FVIII.

Los participantes elegibles son **recién nacidos e infantes de hasta 12 meses que pesen =3 kg**.

- El tratamiento se administra subcutáneamente a una dosis de 3 mg/kg una vez por semana durante 4 semanas, seguido de 3 mg/kg cada 2 semanas durante 52 semanas.

Objetivo: **evaluar la eficacia** de emicizumab en términos de tasas de hemorragia, así como la **seguridad, farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD)**.

► [Blood](#). 2023 Dec 23;143(14):1355–1364. doi: [10.1182/blood.2023021832](#) 

Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial

[Steven W Pipe](#) ^{1,*}, [Peter Collins](#) ², [Christophe Dhalluin](#) ³, [Gili Kenet](#) ^{4,5}, [Christophe Schmitt](#) ³, [Muriel Buri](#) ³, [Víctor Jiménez-Yuste](#) ⁶, [Flora Peyvandi](#) ^{7,8}, [Guy Young](#) ⁹, [Johannes Oldenburg](#) ¹⁰, [Maria Elisa Mancuso](#) ^{11,12}, [Kaan Kavakli](#) ¹³, [Anna Kiiialainen](#) ³, [Sonia Deb](#) ¹⁴, [Markus Niggli](#) ³, [Tiffany Chang](#) ¹⁵, [Michaela Lehle](#) ³, [Karin Fijnvandraat](#) ¹⁶

Se reclutaron 55 participantes masculinos entre febrero de 2021 y mayo de 2022. Todos completaron 52 semanas de tratamiento.

Al final del seguimiento, el 89.1% continuó con la misma dosis, mientras que otros cambiaron a diferentes regímenes de dosificación.

La mayoría de los participantes (**54.5%**) **no experimentaron hemorragias tratadas**.

Se realizaron pruebas para detectar **inhibidores de FVIII** en 24 participantes, encontrando **2 casos positivos (3.6%)**

► [Blood](#). 2023 Dec 23;143(14):1355–1364. doi: [10.1182/blood.2023021832](https://doi.org/10.1182/blood.2023021832) 

Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial

[Steven W Pipe](#)^{1,*}, [Peter Collins](#)², [Christophe Dhalluin](#)³, [Gili Kenet](#)^{4,5}, [Christophe Schmitt](#)³, [Muriel Buri](#)³, [Víctor Jiménez-Yuste](#)⁶, [Flora Peyvandi](#)^{7,8}, [Guy Young](#)⁹, [Johannes Oldenburg](#)¹⁰, [Maria Elisa Mancuso](#)^{11,12}, [Kaan Kavakli](#)¹³, [Anna Kiialainen](#)³, [Sonia Deb](#)¹⁴, [Markus Niggli](#)³, [Tiffany Chang](#)¹⁵, [Michaela Lehle](#)³, [Karin Fijnvandraat](#)¹⁶

Génética: gran deleción
3 DE de FVIII por evento hemorrágico post-traumatismo
Inhibidor FVIII: 6.9 BU

Génética: inv intrón 22
9 DE de FVIII por evento hemorrágico post-traumatismo y cirugía
Inhibidor FVIII: 5.9 BU

ORIGINAL ARTICLE

Haemophilia  WILEY

Immune tolerance induction in the era of emicizumab – still the first choice for patients with haemophilia A and inhibitors?

[Katharina Holstein](#)¹ | [Sandra Le Quellec](#)²  | [Robert Klamroth](#)³  |
[Angelika Batorova](#)⁴  | [Pål Andre Holme](#)⁵ | [Victor Jiménez-Yuste](#)⁶  |
[Jan Astermark](#)⁷ 

Durante mucho tiempo, el tratamiento standard para erradicar los inhibidores contra el FVIII eran los esquemas de **inducción de tolerancia inmune (ITI)**.

La introducción de **emicizumab** ha cambiado las estrategias terapéuticas.

Este **estudio multicéntrico** analizó **cómo la disponibilidad de emicizumab ha influenciado el uso de ITI**.

ORIGINAL ARTICLE

Haemophilia  WILEY

Immune tolerance induction in the era of emicizumab – still the first choice for patients with haemophilia A and inhibitors?

Katharina Holstein¹ | Sandra Le Quellec²  | Robert Klamroth³  |
 Angelika Batorova⁴  | Pål Andre Holme⁵ | Victor Jiménez-Yuste⁶  |
 Jan Astermark⁷ 

- **ITI sigue siendo fundamental** para pacientes con HA grave e inhibidores.
- Aunque se observa una tendencia hacia **regímenes de dosis menos intensivas** y combinadas con emicizumab.
- **Emicizumab** se está utilizando ampliamente para la profilaxis en casos donde ITI no es viable, o cuando el riesgo de fracaso es alto.
- La **decisión de iniciar ITI o emicizumab** está guiada por factores como:
 - Patrones de sangrado** del paciente.
 - Preferencias del médico/paciente.**
 - Problemas de **acceso venoso.**
- En pacientes con **hemofilia moderada o leve**, la ITI se usa con menos frecuencia, y emicizumab se convierte en la opción preferida.

ORIGINAL ARTICLE

Haemophilia  WILEY

Immune tolerance induction in the era of emicizumab – still the first choice for patients with haemophilia A and inhibitors?


Katharina Holstein¹ | Sandra Le Quellec²  | Robert Klamroth³  |
 Angelika Batorova⁴  | Pål Andre Holme⁵ | Victor Jiménez-Yuste⁶  |
 Jan Astermark⁷ 

Conclusiones:




- **Aunque ITI sigue siendo el tratamiento principal para erradicar inhibidores, emicizumab se ha convertido en una alternativa eficaz a nivel hemostático**
- Aun así, la disponibilidad y el costo del emicizumab siguen siendo barreras importantes en algunas regiones para iniciar el tratamiento

ORIGINAL ARTICLE

Clinical haemophilia

WILEY Haemophilia 

The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab


Manuel Carcao¹  | Carmen Escuriola-Ettingshausen² | Elena Santagostino³ | Johannes Oldenburg⁴  | Ri Liesner⁵ | Beatrice Nolan⁶ | Angelika Bátorová⁷ | Saturnino Haya⁸ | Guy Young⁹  Future of Immunotolerance Treatment Group

La **inducción de tolerancia inmune (ITI)** es el único método probado para erradicar los inhibidores, aunque su éxito varía.




Con la llegada de **emicizumab** surgen nuevas estrategias y preguntas sobre el manejo de inhibidores.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical haemophilia

WILEY Haemophilia 

The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab

Manuel Carcao¹  | Carmen Escuriola-Ettingshausen² | Elena Santagostino³ | Johannes Oldenburg⁴  | Ri Liesner⁵ | Beatrice Nolan⁶ | Angelika Bátorová⁷ | Saturnino Haya⁸ | Guy Young⁹  Future of Immunotolerance Treatment Group

La ITI **tiene tasas de éxito entre 60% y 80%**, pero varían según factores pronósticos, como el **título máximo de inhibidor** antes de ITI.

Las **estrategias actuales recomiendan iniciar la ITI lo antes posible** después de detectar el inhibidor, incluso con títulos elevados.

Dosis, regímenes y monitorización

Pacientes con buen pronóstico pueden usar regímenes **bajos** de FVIII (50 UI/kg, 3 veces/semana).

Pacientes con pronóstico pobre requieren dosis **altas** (200 UI/kg/día).

Se recomienda seguimiento mensual para evaluar los títulos de inhibidores y ajustar la dosis si no hay respuesta.

Los pacientes se clasifican en cuatro grupos según su título histórico:

<25 BU (muy buen pronóstico)

25-199 BU (buen pronóstico)

200-999 BU (mal pronóstico)

=1000 BU (pronóstico muy malo)

ORIGINAL ARTICLE
Clinical haemophilia

WILEY Haemophilia

The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab

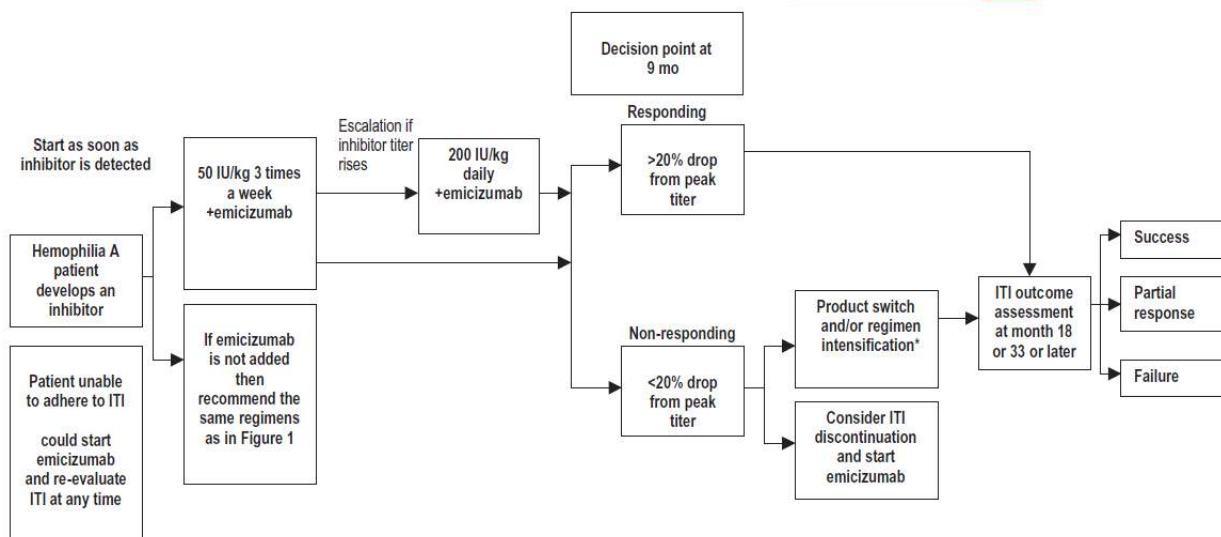
Manuel Carcao¹ | Carmen Escuriola-Ettingshausen² | Elena Santagostino³ | Johannes Oldenburg⁴ | Ri Liesner⁵ | Beatrice Nolan⁶ | Angelika Bátorová⁷ | Saturnino Haya⁸ | Guy Young⁹ Future of Immunotolerance Treatment Group

Aunque **emicizumab** controla eficazmente las hemorragias, **no erradica los inhibidores**, lo que complica el tratamiento de hemorragias y cirugías.

La ITI sigue siendo importante para eliminar inhibidores y permitir el uso futuro de FVIII.

Combinar **emicizumab con ITI** permite controlar las hemorragias, facilitando el uso de **regímenes bajos** de FVIII sin comprometer la seguridad ni la eficacia.

Tras erradicar inhibidores, surge la pregunta de si se debe continuar con **FVIII regular** para mantener la tolerancia. El grupo FIT propone usar **FVIII una vez a la semana durante 6 meses, reduciendo la frecuencia progresivamente**.




*To expose patients to the potential risks of immunosuppressive therapy in the age of good alternatives such as emicizumab would not be appropriate and, hence, we deliberately did not include it as a treatment option.




-----> Monthly monitoring on inhibitor titer, joint status and bleeding phenotype

ORIGINAL ARTICLE

Clinical haemophilia

WILEY Haemophilia 

The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab

Manuel Carcao¹  | Carmen Escuriola-Ettingshausen² | Elena Santagostino³ |
 Johannes Oldenburg⁴  | Ri Liesner⁵ | Beatrice Nolan⁶ | Angelika Bátorová⁷ |
 Saturnino Haya⁸ | Guy Young⁹  Future of Immunotolerance Treatment Group




- › La **erradicación de los inhibidores** sigue siendo un objetivo y **la ITI es el único enfoque que actualmente ofrece este potencial**. Por lo que a los pacientes con inhibidores se les debe ofrecer al menos un intento de ITI.
- › La probabilidad de éxito de la ITI se basa en: título máximo antes de la ITI y título máximo durante la ITI.
- › El **régimen de ITI puede ser elegido según el grupo de riesgo de los pacientes**.
- › El seguimiento debe realizarse con frecuencia (se sugiere mensualmente)
- › En pacientes que **no parecen tener éxito con la ITI: realizar ajustes al régimen ITI como cambiar productos de FVIII o intensificar el régimen**.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical haemophilia

WILEY Haemophilia 

The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab

Manuel Carcao¹  | Carmen Escuriola-Ettingshausen² | Elena Santagostino³ |
 Johannes Oldenburg⁴  | Ri Liesner⁵ | Beatrice Nolan⁶ | Angelika Bátorová⁷ |
 Saturnino Haya⁸ | Guy Young⁹  Future of Immunotolerance Treatment Group

- › Con la disponibilidad de emicizumab, el grupo FIT en general **no apoya la adición de terapia inmunosupresora**.
- › **Emicizumab se puede utilizar concomitantemente con FVIII**. Esto puede afectar la decisión de qué régimen ITI utilizar.
- › Quedan muchas preguntas sobre qué hacer con los pacientes después ITI exitosa: **¿Se puede mantener la tolerancia al FVIII sin exposición continua al FVIII?**
- › Se necesitan **estudios prospectivos** para evaluar la combinación de ITI con emicizumab y aclarar estrategias post-ITI.

Se necesitan **estudios prospectivos** para evaluar el uso de emicizumab y aclarar estrategias post-ITI.

En este sentido el estudio **PROTECT (NCT02705177)** pretendía evaluar la tasa de recurrencia de inhibidores.

El estudio incluía 52 pacientes con ITI exitosa. El objetivo principal era evaluar el éxito de la ITI. Se analizaban dos cohortes:

- FVIII semanal + emicizumab
- emicizumab en monoterapia

Está surgiendo evidencia sobre la ITI + emicizumab concomitante con los estudios:

- MOTIVATE (NCT04023019)
- NAVEGATE (NCT05802836)

ORIGINAL ARTICLE


 rpth
 REAL FUNDACIÓN VICTORIA EUGENIA
 DE HEMOFILIA A Y HEMOSTASIS

Factor VIII inhibitors in hemophilia A treated with emicizumab: longitudinal follow-up of outcomes

Sarina Levy-Mendelovich MD^{1,2,3} | Nitzan Atia MD^{1,2} | Ivan Budnik MD, PhD⁴ |
 Assaf Arie Barg MD^{1,2} | Einat Avishai Msc^{1,2} | Omri Cohen MD^{1,2} |
 Tami Brutman-Barazani PhD^{1,2} | Tami Livnat PhD^{1,2} | Gili Kenet MD^{1,2}

- › **Objetivo:** Evaluar la evolución de los inhibidores del FVIII en pacientes tratados con **emicizumab** y expuestos a FVIII de forma ocasional por hemorragias o intervenciones quirúrgicas.
- › Se incluyeron **51 pacientes con hemofilia A e historial de inhibidores tratados con emicizumab**.
- › **Seguimiento:** Medición de niveles de inhibidores cada 3-6 meses o después de exposiciones a FVIII.
- › **Duración:** Mediana de 3,3 años.
- › **Subgrupos:** Pacientes con ITI fallida. Pacientes con ITI exitosa. Pacientes sin ITI.
- › **Tolerancia:**
 - Los pacientes con **ITI exitosa** mantuvieron la **tolerancia inmune** a FVIII, incluso tras múltiples exposiciones cortas.
 - Los **pacientes no tolerizados** mostraron **respuestas anamnésicas** temporales tras la exposición a FVIII.

ORIGINAL ARTICLE



Factor VIII inhibitors in hemophilia A treated with emicizumab: longitudinal follow-up of outcomes

Sarina Levy-Mendelovich MD^{1,2,3} | Nitzan Atia MD^{1,2} | Ivan Budnik MD, PhD⁴ |
Assaf Arie Barg MD^{1,2} | Einat Avishai Msc^{1,2} | Omri Cohen MD^{1,2} |
Tami Brutman-Barazani PhD^{1,2} | Tami Livnat PhD^{1,2} | Gili Kenet MD^{1,2}






El estudio concluye que:

- › Los pacientes con **ITI exitosa** pueden **recibir emicizumab como profilaxis sin perder tolerancia a FVIII**.
- › En **pacientes no tolerizados**, las exposiciones a FVIII pueden provocar **respuestas temporales de inhibidores, que se estabilizan con el tiempo**.
- › El **monitoreo continuo de inhibidores es crucial**, especialmente en situaciones de exposición al FVIII por cirugías o traumas.

BRIEF REPORT



Emicizumab in tolerized patients with hemophilia A with inhibitors: A single-institution pediatric cohort assessing inhibitor status

Glaivy Batsuli MD^{1,2}  | Amanda Greene RN, MSN^{1,2} | Shannon L. Meeks MD^{1,2}   |
Robert F. Sidonio Jr MD, MSc^{1,2}  

Objetivo: Evaluar el estado de los inhibidores en pacientes pediátricos con hemofilia A que lograron tolerancia (exitosa o parcial) tras ITI y que posteriormente cambiaron a emicizumab.

Estudio **retrospectivo, unicéntrico que incluye 12 pacientes <21 años con hemofilia A grave e historial de inhibidores.**

Métodos: Se monitorizaba el inhibidor cada 6-26 meses, niveles de IgG1/IgG4 anti-FVIII, y respuestas tras re-exposición a FVIII por hemorragias o cirugías.

BRIEF REPORT



Emicizumab in tolerized patients with hemophilia A with inhibitors: A single-institution pediatric cohort assessing inhibitor status

Glaivy Batsuli MD^{1,2} | Amanda Greene RN, MSN^{1,2} | Shannon L. Meeks MD^{1,2} | Robert F. Sidonio Jr MD, MSc^{1,2}

Estado de inhibidores:

- 11 de 12 pacientes (92%) mantuvieron inhibidores negativos tras cambiar a emicizumab.
- 1 paciente parcialmente tolerizado presentó **recurrencia de inhibidores** de bajo título (máx 2.5 BU/mL).

Anticuerpos IgG4:

El 45% de los pacientes con inhibidores negativos tenían anticuerpos no neutralizantes IgG4 detectables. Ningún paciente presentó anticuerpos IgG1 detectables.

Re-exposición a FVIII:

Seis pacientes fueron re-expuestos a FVIII para tratar **hemorragias** o realizar **cirugías menores** (1-30 días de exposición). Ningún paciente presentó recurrencia de inhibidores tras la re-exposición a FVIII.

BRIEF REPORT



Emicizumab in tolerized patients with hemophilia A with inhibitors: A single-institution pediatric cohort assessing inhibitor status

Glaivy Batsuli MD^{1,2} | Amanda Greene RN, MSN^{1,2} | Shannon L. Meeks MD^{1,2} | Robert F. Sidonio Jr MD, MSc^{1,2}

Conclusiones:

- La mayoría de los pacientes tolerizados (92%) mantuvieron **niveles negativos de inhibidores** después de **cambiar a emicizumab**.
- La **re-exposición breve a FVIII** en situaciones de sangrado o cirugía **no provocó la reaparición de inhibidores**.
- Aunque se detectaron anticuerpos IgG4 en algunos pacientes, su relevancia clínica sigue siendo incierta y requiere más investigación.
- El estudio sugiere que la **recurrencia de inhibidores** en pacientes tolerizados que reciben emicizumab es **baja**, pero se recomienda un **monitoreo continuo** de los inhibidores, especialmente tras re-exposiciones a FVIII.

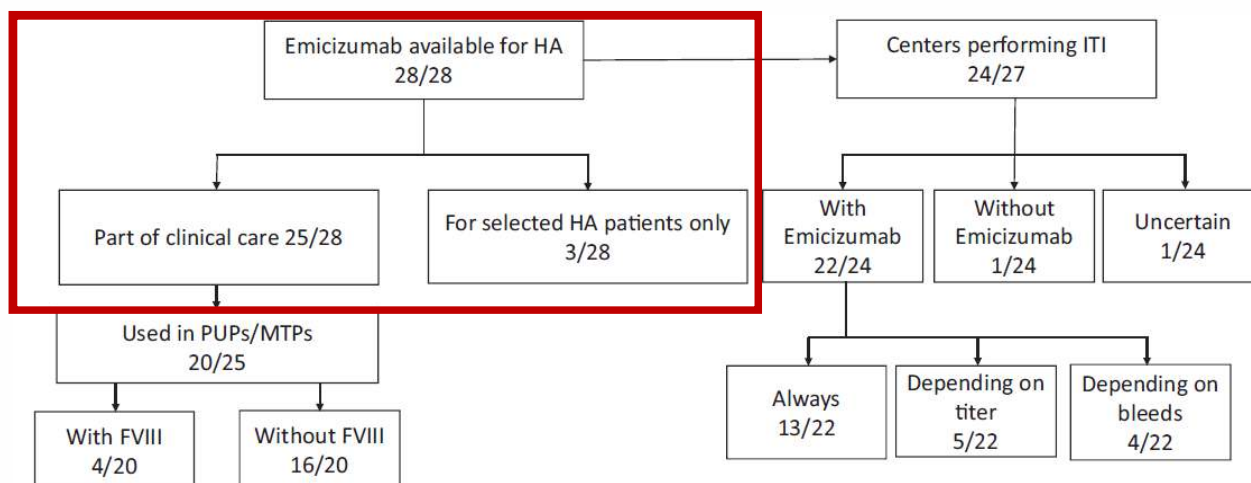
ORIGINAL ARTICLE
Clinical haemophilia

Haemophilia  WILEY

Dilemmas on emicizumab in children with haemophilia A: A survey of strategies from PedNet centres

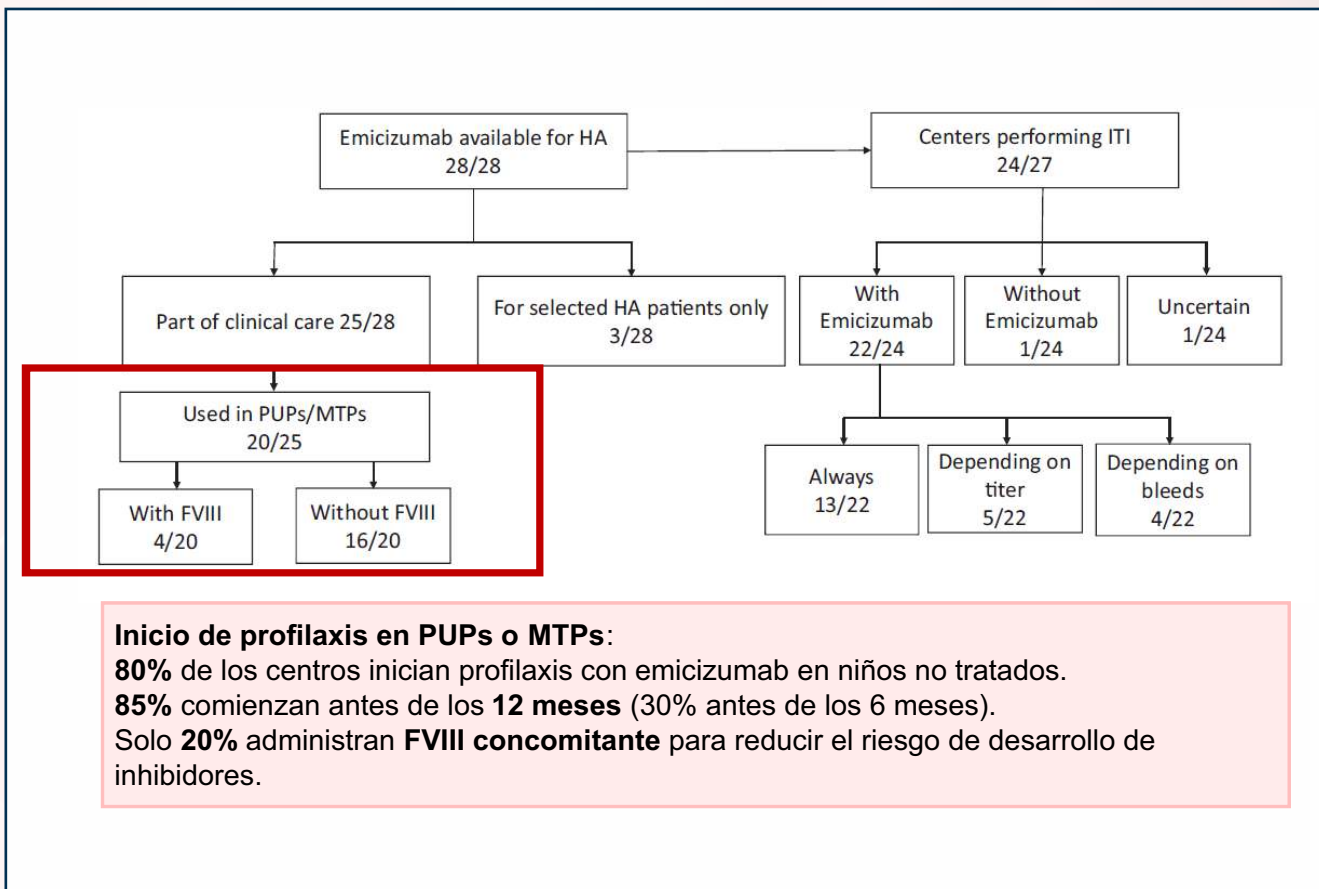
Susanna Ranta¹ | Jayashree Motwani² | Jan Blatny³ | Martina Bührlen⁴ |
Manuel Carcao⁵ | Hervé Chambost⁶ | Carmen Escuriola⁷ | Kathelijjn Fischer⁸ |
Mutlu Kartal-Kaess⁹ | Marloes de Kovel¹⁰ | Gili Kenet¹¹ | Christoph Male¹² |
Beatrice Nolan¹³ | Roseline d'Oiron¹⁴ | Martin Olivieri¹⁵ | Ester Zapotocka¹⁶ |
Nadine G. Andersson¹⁷ | Christoph Königs¹⁸

Estudio que evaluó las **prácticas actuales** sobre el inicio de profilaxis con emicizumab en niños y su uso en **pacientes con inhibidores**, a través de una encuesta realizada en centros del grupo PedNet

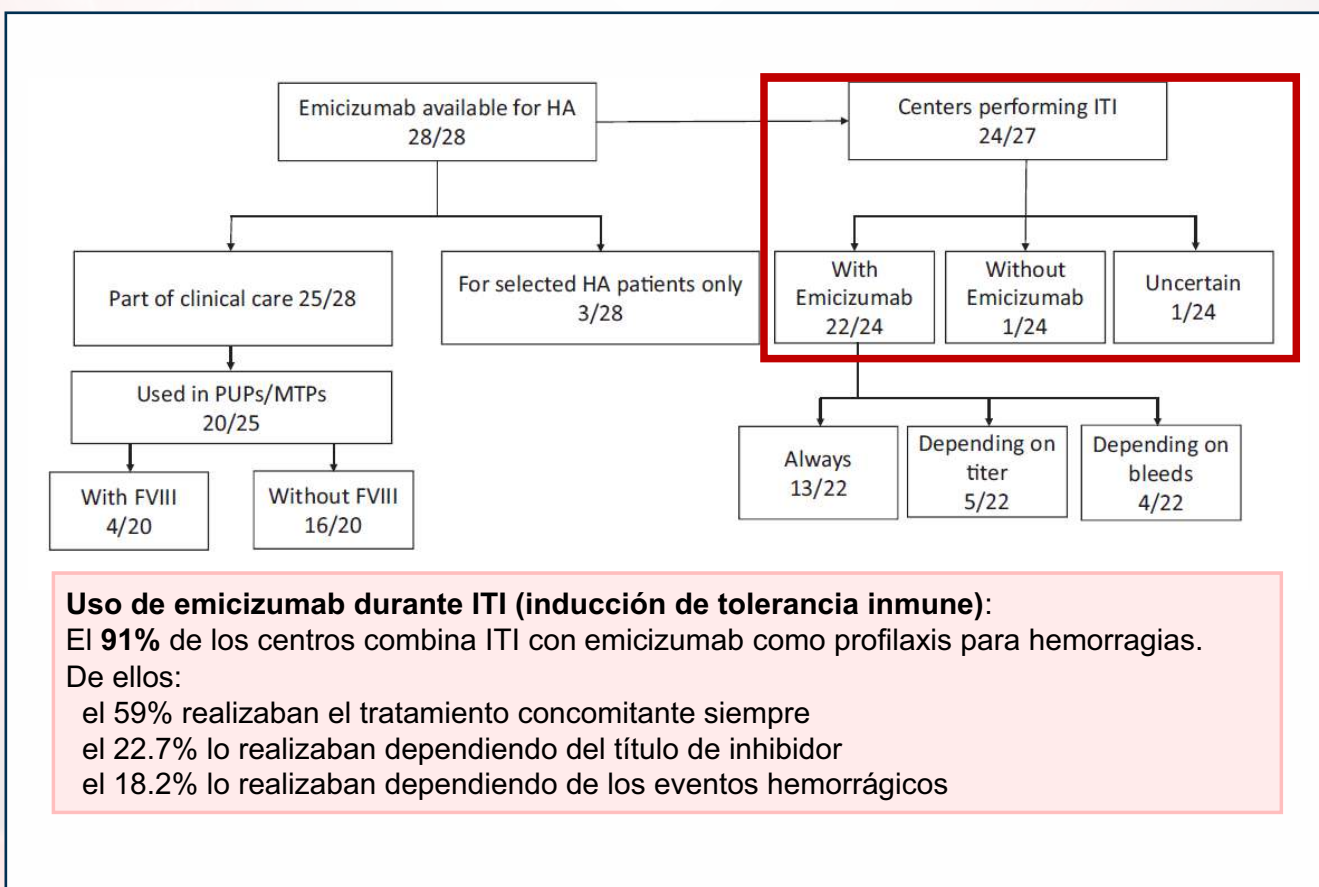


Disponibilidad de emicizumab:

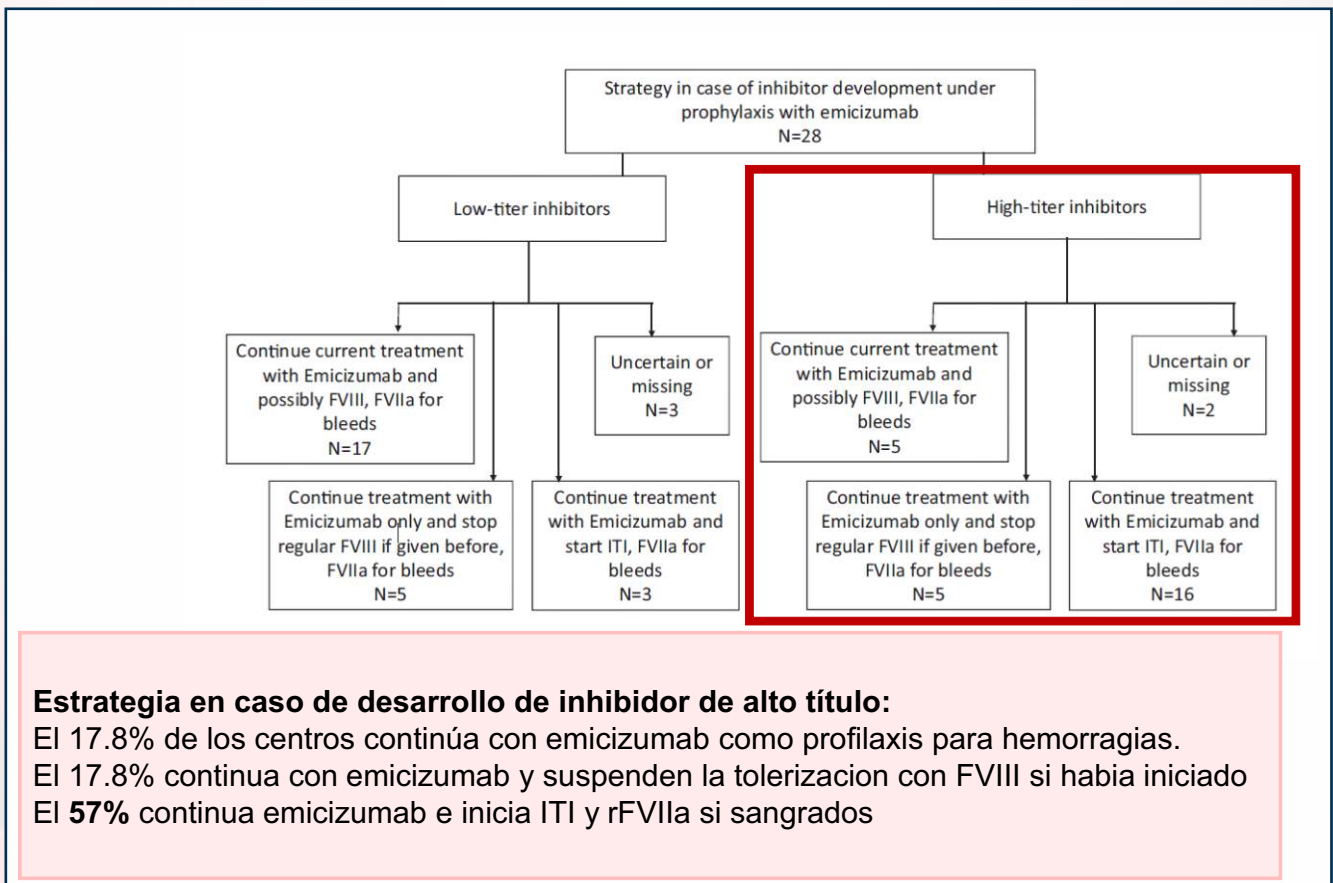
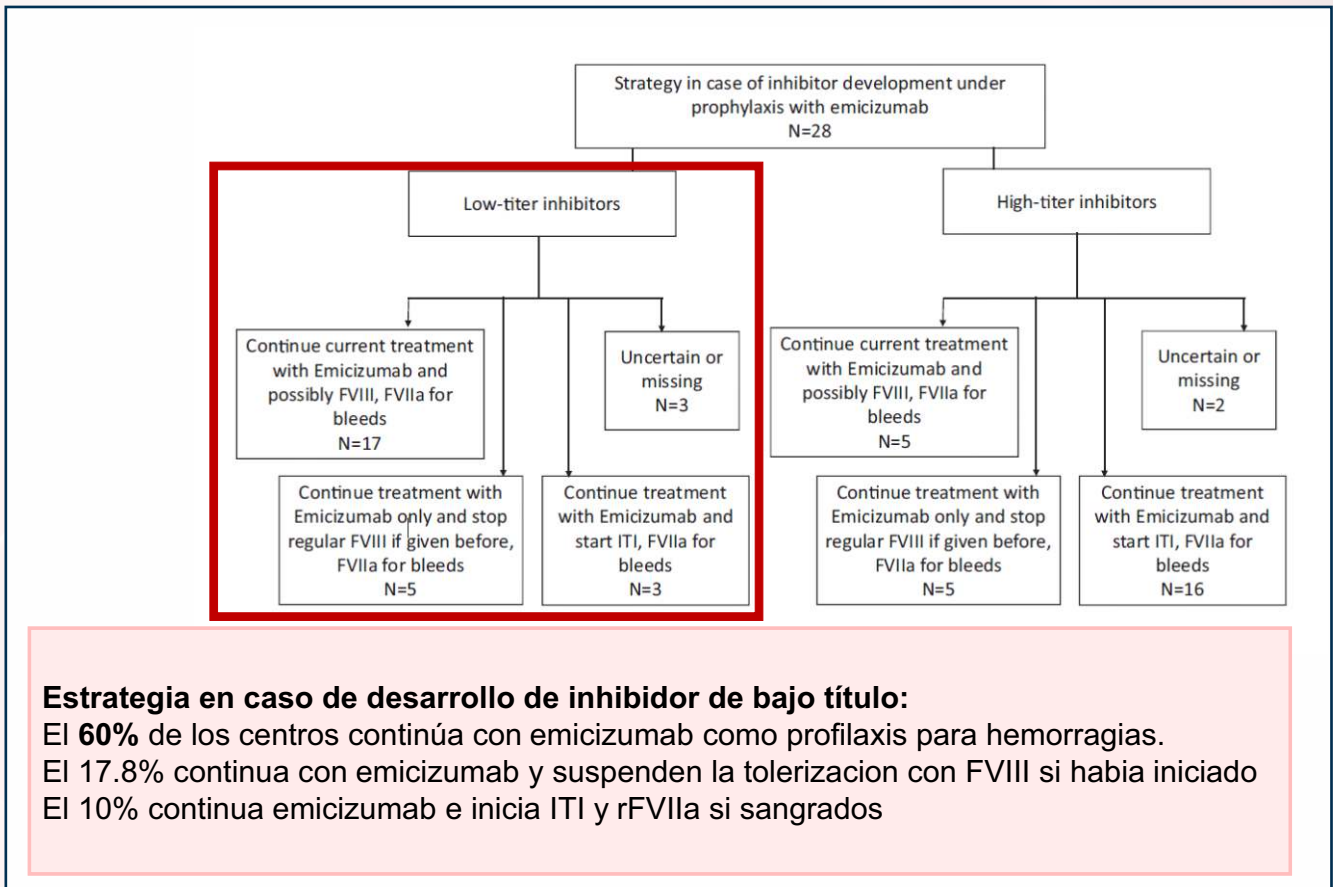
89% de los centros (25/28) lo utilizan en la práctica clínica.



Inicio de profilaxis en PUPs o MTPs:
 80% de los centros inician profilaxis con emicizumab en niños no tratados.
 85% comienzan antes de los 12 meses (30% antes de los 6 meses).
 Solo 20% administran FVIII concomitante para reducir el riesgo de desarrollo de inhibidores.



Uso de emicizumab durante ITI (inducción de tolerancia inmune):
 El 91% de los centros combina ITI con emicizumab como profilaxis para hemorragias.
 De ellos:
 el 59% realizaban el tratamiento concomitante siempre
 el 22.7% lo realizaban dependiendo del título de inhibidor
 el 18.2% lo realizaban dependiendo de los eventos hemorrágicos



	≥100 IU/kg once daily	≥100 IU/kg twice daily	30-99 IU/kg once daily	>30-99 IU/kg 2-3 times/ wk	Total no of centres ^a
Which ITI protocol do you use with emicizumab					
in children with low titer inhibitors < 5 BU/mL	2	1	1	18	18
in children with high inhibitor titre ≥5-40 BU/mL	8	0	3	15	20
in children with high inhibitor titre ≥40-200 BU/mL	10	2	2	10	20
in children with high inhibitor titre > 200 BU/mL	9	5	0	7	17
TOTAL	19	8	6	31	

^aIt was possible to choose more than one option.

Los regímenes de **baja dosis de ITI** son los más utilizados, excepto en pacientes con títulos muy altos de inhibidores (>200 BU).

ORIGINAL ARTICLE
Clinical haemophilia

Haemophilia  WILEY

Dilemmas on emicizumab in children with haemophilia A: A survey of strategies from PedNet centres

Susanna Ranta¹ | Jayashree Motwani² | Jan Blatny³ | Martina Bühren⁴ | Manuel Carcao⁵ | Hervé Chambost⁶ | Carmen Escuriola⁷ | Kathelijn Fischer⁸ | Mutlu Kartal-Kaess⁹ | Marloes de Kovel¹⁰ | Gili Kenet¹¹ | Christoph Male¹² | Beatrice Nolan¹³ | Roseline d'Oiron¹⁴ | Martin Olivieri¹⁵ | Ester Zapotocka¹⁶ | Nadine G. Andersson¹⁷ | Christoph Königs¹⁸

- › La mayoría de los centros comienzan **profilaxis con emicizumab** antes del año de edad, sin uso concomitante de FVIII.
- › En pacientes con inhibidores, **ITI combinada con emicizumab** es la práctica común.
- › Sin embargo, **persisten dudas sobre el manejo después de un ITI exitoso y sobre cómo evitar el desarrollo de inhibidores en PUPs.**
- › Este estudio resalta la necesidad de **ensayos clínicos** y datos del mundo real para responder a estos dilemas y guiar el tratamiento futuro.

CONCLUSIONES Y CUESTIONES POR RESOLVER

- › ¿Cambiará el uso de emicizumab la incidencia de inhibidores en pacientes con exposición intermitente en situaciones de alto riesgo (intensivas, inflamación...)?
- › ¿Tiene sentido la tolerización con FVIII durante las primeros DE evitando que coincida con situaciones de alto riesgo de desarrollo de los mismos?
- › ¿Cambiará la historia natural de desarrollo de inhibidores el uso precoz de emicizumab en profilaxis?
- › En la era emicizumab en pacientes que desarrollen inhibidor, ¿tiene cabida los esquemas ITI?

CONCLUSIONES Y CUESTIONES POR RESOLVER

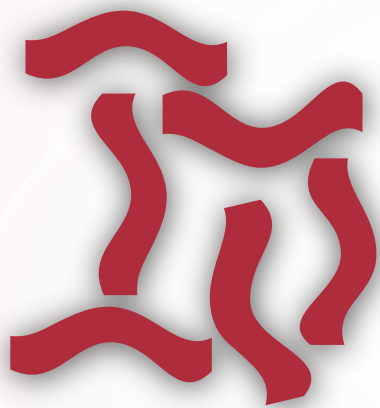
- › **Emicizumab** es un anticuerpo bispecífico que se une tanto al factor IXa como al factor X, con **indicación para profilaxis de pacientes con hemofilia A**
- › Se trata de un tratamiento que ha mostrado un gran perfil de eficacia y que ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes
- › Tras el inicio de **emicizumab en PUPs o PMTs**, queda por determinar el riesgo de desarrollo de **inhibidores**.
- › Aunque los pacientes tratados con emicizumab reducen significativamente la exposición al FVIII, **no quedan exentos de desarrollo de inhibidor aquellos que requieran tratamiento concomitante con concentrado de FVIII**.

CONCLUSIONES Y CUESTIONES POR RESOLVER

- › La **tolerización** con FVIII en pacientes con hemofilia que están bajo profilaxis con emicizumab **es un área de investigación activa**.
- › El proceso de tolerización puede incluir la administración de dosis bajas de FVIII de forma gradual
- › Sin embargo, el impacto de emicizumab sobre la tolerización sigue siendo un área de estudio y se investiga para determinar las mejores estrategias para estos pacientes.
- › En pacientes con aparición de inhibidor **los expertos recomiendan al menos un intento de ITI para maximizar las opciones terapéuticas a largo plazo**.
- › La combinación de emicizumab y FVIII ofrece nuevas oportunidades, pero requiere más evidencia para establecer protocolos estándar.
- › **Persisten incertidumbres sobre el mejor enfoque para ITI en combinación con emicizumab o la necesidad de exposición continua a FVIII tras ITI exitosa.**

BIBLIOGRAFÍA:

1. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019;25:676–684. <https://doi.org/10.1111/hae.13762>
2. Holstein K, Le Quellec S, Klamroth R, et al. Immune tolerance induction in the era of emicizumab – still the first choice for patients with haemophilia A and inhibitors? *Haemophilia*. 2022;28:215–222.
3. Ranta S, Motwani J, Blatny J, et al. Dilemmas on emicizumab in children with haemophilia A: A survey of strategies from PedNet centres. *Haemophilia*. 2023;29:1291–1298. <https://doi.org/10.1111/hae.14847>
4. Manuel Carcao, Maria Elisa Mancuso, Guy Young et al. Key questions in the new hemophilia era: update on concomitant use of FVIII and emicizumab in hemophilia A patients with inhibitors, *Expert Review of Hematology*, 14:2, 143-148, DOI: 10.1080/17474086.2021.1875817
5. Levy-Mendelovich S, Atia N, Budnik I, et al. Factor VIII inhibitors in hemophilia A treated with emicizumab: longitudinal follow-up of outcomes. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Jun 14;7(4):100278. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100278. PMID: 37538499; PMCID: PMC10394563.
6. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2054-64. doi: 10.1056/NEJMoa1516437. PMID: 27223147.
7. Batsuli G, Greene A, Meeks SL et al. Emicizumab in tolerized patients with hemophilia A with inhibitors: A single-institution pediatric cohort assessing inhibitor status. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021 Feb 8;5(2):342-348. doi: 10.1002/rth2.12475. PMID: 33733033; PMCID: PMC7938619.



**REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA**



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA

Seminario Online

**“Inicios de profilaxis en Emicizumab
y tolerización al FVIII ”**

12

diciembre 2024

18:00

horas



MODERADOR:
DR. NINO HAYA

FILIACIÓN: Hematólogo en la Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.



PONENTE:
DRA. OLGA BENÍTEZ HIDALGO

PONENCIA: "Retos en pacientes previamente no tratados (PUPs) en profilaxis con Emicizumab"
FILIACIÓN: Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.



PONENTE:
DR. FRANCISCO LÓPEZ JAIME

PONENCIA: "Nuevos paradigmas en el manejo clínico y de monitorización en pacientes con Emicizumab"
FILIACIÓN: Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología. Hospital Universitario Regional de Málaga.

CON LA COLABORACIÓN DE:

octapharma



www.rfve.es



rfve@rfve.org



**REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA**