

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Estudio clínico y biológico de uso de emicizumab en la Unidad de Hemofilia del HGU Dr.Balmis

AUTOR: Ferrer Peñalver, Gabriel

TUTOR: Dr. Marco Vera, Pascual

COTUTORA: Dra. Marco Rico, Ana

Departamento de Medicina Clínica

Curso académico: 2022-2023

Convocatoria de Junio

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
HIPÓTESIS	6
OBJETIVOS	7
MATERIAL Y MÉTODOS	7
Diseño del estudio	7
Criterios de inclusión	8
Criterios de exclusión	8
Extracción de la muestra de sangre	8
Variables a estudio	9
Sociodemográficas y características de la hemofilia	9
Generación de trombina en plasma	9
Niveles de emicizumab en plasma	10
Niveles de factor VIII cromogénico	10
Complicaciones hemorrágicas	10
Selección de los pacientes	11
Análisis estadístico	12
RESULTADOS	13
Datos sociodemográficos y características de la hemofilia	13
Datos de generación de trombina	14
Grupo 1	14
Grupo 2	15
Niveles de emicizumab y actividad de factor VIII cromogénico	17
Complicaciones hemorrágicas	17
Grupo 1	17
Grupo 2	18
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIÓN	23
LIMITACIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXO	27

RESUMEN

Introducción: la hemofilia A es una coagulopatía congénita asociada a un déficit de actividad coagulante del factor VIII (FVIII). Su manejo históricamente ha recaído en el tratamiento sustitutivo con factor VIII recombinante (FVIIIr) y recientemente se han introducido nuevos tratamientos disruptivos (no sustitutivos) destacando entre ellos al emicizumab. Este anticuerpo monoclonal suple la función del FVIII en la cascada de la coagulación y presenta muchas ventajas con respecto al FVIIIr. A su vez, su monitorización recae principalmente en la medición de sus niveles y en la generación de trombina.

Métodos: estudio descriptivo observacional con pacientes con hemofilia A moderada o grave en tratamiento actualmente con emicizumab en el HGU Dr. Balmis. Se extrajeron sus datos clínicos de sangrados así como biológicos con niveles de emicizumab, de actividad de factor VIII y datos de generación de trombina.

Resultados: fueron incluidos 13 pacientes con una mediana de edad de 10 años (7 - 16). La tasa de sangrados anualizada que presentaron fue de 0,27 (0 – 0,65) con 7 sangrados totales en las 96 (74 – 103) semanas de seguimiento presentando el 100% de los pacientes menos de 3 sangrados. Los niveles medios de emicizumab fueron de 43 $\mu\text{g/mL}$ (DE \pm 12,7) con una función de FVIII media de 2,58% (DE \pm 1,9). En cuanto a la generación de trombina presentaron un potencial endógeno de trombina (ETP) medio de 1020 nM (\pm 260) y un pico máximo de trombina (TPH) de 96,4 (68,4 - 150). Finalmente, en aquellos pacientes con tratamiento previo con FVIIIr presentaron un ABR de 0,79 (0,49 – 1,38) que al pasar a emicizumab descendió a 0,27 (0 – 0,65) ($p=0,109$). Las diferencias en generación de trombina con el tratamiento con FVIIIr previo frente al tratamiento actual con emicizumab fueron estadísticamente significativas en todos los parámetros evaluados.

Conclusiones: los hallazgos encontrados en nuestro estudio apuntan hacia la misma dirección que el resto de estudios publicados. Las complicaciones hemorrágicas disminuyen con respecto

al tratamiento sustitutivo con FVIIIr. Los datos de generación de trombina mejoran de manera significativa tras iniciar el emicizumab en pacientes con HA grave. Emicizumab es un fármaco seguro y efectivo para el manejo de la hemofilia A grave y moderada.

Palabras clave: emicizumab, tasa de sangrados anualizada, tests de generación de trombina, sangrados, hemofilia A, factor VIII recombinante.

ABSTRACT

Introduction: Hemophilia A is a congenital coagulopathy associated with deficit of the coagulant activity of factor VIII (FVIII). Its management has historically relied on replacement therapy with recombinant factor VIII (rFVIII). Recently, new disruptive treatments (non-substitutive) have been introduced, highlighting among them emicizumab. This monoclonal antibody supplements the function of FVIII in the coagulation cascade and has many advantages over rFVIII. At the same time, its monitoring lies on mainly in the measurement of its plasmatic levels and on thrombin generation.

Methods: Descriptive observational study with patients with moderate or severe hemophilia A currently being treated with emicizumab at Doctor Balmis General University Hospital. Their clinical bleeding data as well as biological data of emicizumab levels, factor VIII activity and thrombin generation data were collected.

Results: 13 patients with a median age of 10 years (7 - 16) were included. The annualized bleeding rate was 0.27 (0 - 0.65) with 7 total bleeds in the 96 (74 - 103) weeks of follow-up with 100% of patients having less than 3 bleeds. Mean emicizumab levels were 43 µg/mL (SD ± 12.7) with a mean FVIII function of 2.58% (SD ± 1.9). Regarding thrombin generation, they presented a mean endogenous thrombin potential (ETP) of 1020 nM (SD ± 260) and a maximum thrombin peak (TPH) of 96.4 (IQR: 68.4 - 150). Finally, patients with a previous treatment with FVIIIr presented an annualized bleeding rate (ABR) of 0.79 (0.49 - 1.38) that decreased to 0.27 (0 - 0.65) (p = 0.109) when changed to emicizumab therapy. The differences in thrombin generation

with previous rFVIII treatment versus current emicizumab treatment were statistically significant in all parameters evaluated.

Conclusions: The findings of our study point out in the same direction as the rest of the published studies. Bleeding complications in emicizumab patients decrease when compared to replacement therapy with rFVIII. Thrombin generation data improve significantly after starting emicizumab in patients with severe HA. Emicizumab is a safe and effective drug for the management of severe and moderate hemophilia A.

Keywords: *emicizumab, annualized bleeding rate, thrombin generation assays, bleeding, hemophilia A, recombinant VIII factor.*

INTRODUCCIÓN

La hemofilia A es una coagulopatía congénita hemorrágica asociada a un déficit de función coagulante del factor VIII (FVIII). Su incidencia se estima en 1:5000 varones nacidos vivos siendo considerada una enfermedad rara. El gen que codifica para el factor VIII se encuentra en el cromosoma X y sus principales alteraciones conllevan mutaciones en los exones (7, 14, 22, 26) e inversiones como la del intrón 22 o del intrón 1 así como grandes deleciones. En base al grado de actividad del factor VIII se ha clasificado la hemofilia A como: grave (actividad del FVIII < 1%), moderada (FVIII 1-5%) y leve (FVIII 5% - 45%) (1). El perfil grave se presenta con hemorragias antes del año y medio de vida que pueden provocar complicaciones graves (cefalohematomas, hemartrosis, hematomas musculares...). La moderada suele cursar con hemartrosis o sangrados postquirúrgicos. La leve suele ser un hallazgo ocasional tras extracciones dentarias u operaciones. Los sangrados más frecuentes (75%) son las hemartrosis principalmente de tobillos, rodillas, codos y hombros (1).

Desde los últimos 20 años, el tratamiento de la Hemofilia A grave se ha realizado con factor VIII, inicialmente de origen plasmático y recientemente obtenido por metodología recombinante con buenos resultados (2). Uno de sus principales inconvenientes, sin embargo, es el desarrollo de

inhibidores frente al factor VIII de origen recombinante (FVIIIr) que puede afectar hasta a un 30% de los pacientes con hemofilia A grave (3). También, debido a la corta vida media que tiene y a su necesidad de administración intravenosa, la calidad de vida se veía muy afectada ya que la mayoría de los pacientes requieren de 2 a 3 infusiones semanales de FVIIIr. Es por ello que han surgido nuevas estrategias para una terapia disruptiva (no sustitutiva) que se centran en sustituir la actividad del sistema hemostático sin uso de FVIIIr. De estos fármacos el primero y único aprobado actualmente es el emicizumab aunque hay otros como fitusiran, concizumab, serpinPC o marstacimab que continúan en distintos estadios de desarrollo clínico (4,5). También, hay varios ensayos clínicos internacionales en marcha de terapia génica e incluso uno de ellos, el valoctocogene roxaparvovec (Roctavian) que se basa en el uso de un adenovirus modificado, ha sido aprobado de manera limitada por la EMA en agosto de 2022 para su uso en pacientes con hemofilia A e inhibidores frente a FVIIIr (6).

Centrándonos en el emicizumab, este es un anticuerpo monoclonal biespecífico que une el factor IXa directamente con el factor X sin mediación del VIII (7). Su seguridad y eficacia ha sido valorada por cinco ensayos clínicos (HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, HAVEN 4 y HAVEN 6), estando en marcha aún el HAVEN 5 y el HAVEN 7. Inicialmente se comenzó en pacientes con hemofilia A grave e inhibidores frente al FVIIIr. Actualmente está aprobado en España desde febrero de 2018 para hemofilia A grave en general (incluidos pediátricos) y hemofilia A con inhibidores (independientemente de la gravedad) (7). La administración es subcutánea y consiste en 1 dosis de carga semanal durante 4 semanas y luego un mantenimiento con posibilidad de inyecciones semanales de 1,5 mg/kg (QW), 3 mg/kg cada 2 semanas (Q2W) o 6 mg/kg mensuales (Q4W) debido a su elevada semivida de 27 días (8–12). Sus principales eventos adversos son leves destacando reacciones cutáneas locales, cefaleas, artralgias o mialgias. En los HAVEN, se observó una tasa de eventos tromboticos <1% teniendo relación estos con la administración acumulada de >100 U/Kg/24h de complejo protrombínico activado (aPCC) (7).

Para medir el poder hemostático del emicizumab, no se pueden usar tests clásicos como el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) o la medición de niveles de factor VIII humanos ya que se ven alterados por la presencia del fármaco (13). También, se han planteado nuevas maneras de valorar la coagulación en estos pacientes como son los tests de generación de trombina (TGA) o los niveles de emicizumab en sangre (14). Los TGA permiten medir en tiempo real la producción de trombina. Los pacientes con hemofilia A grave, presentan picos de generación de trombina muy inferiores a aquellos que presenta la población sana (15). Sin embargo, cuando se les añade emicizumab se ha evidenciado en varios estudios in vivo que hay un aumento del pico de generación de trombina que correspondería a un 20-30% del pico normal en pacientes sanos y que se mantiene durante toda la fase de mantenimiento (14). Es por ello que ha surgido como una opción más para valorar la coagulación en pacientes con hemofilia A grave con emicizumab. Los niveles de emicizumab pueden medirse de manera directa (principalmente con métodos inmunológicos como un ELISA) o de manera indirecta (estimándolo mediante su propio potencial procoagulante) habiendo tests validados y efectivos en ambas técnicas (16). En el HAVEN 1, se estudió la farmacocinética del emicizumab y se certificó la correlación entre sus niveles plasmáticos con los hallazgos clínicos de los pacientes (17).

HIPÓTESIS

Por todo esto, pensamos que el emicizumab es un buen sustituto para la profilaxis antihemorrágica en pacientes con hemofilia A grave en tratamiento con factor VIII recombinante y que tanto los tests de generación de trombina como los niveles plasmáticos de emicizumab tienen una adecuada correlación con la clínica hemorrágica en estos pacientes.

OBJETIVOS

- Analizar tanto la generación de trombina como los niveles de emicizumab de los pacientes en tratamiento.
- Comparar la generación de trombina y las complicaciones hemorrágicas en pacientes que estuvieron en terapia con FVIIIr previo y que han pasado a terapia con emicizumab.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el que se buscaron pacientes que cumplieren los criterios de inclusión y que estuviesen en seguimiento por la unidad de hemofilias del Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante.

Los pacientes en tratamiento con emicizumab fueron divididos en dos grupos: todos los pacientes en tratamiento con emicizumab fueron incluidos en el grupo 1. Si en algún momento estuvieron en tratamiento previo con factor VIIIr, tienen el diagnóstico de hemofilia A grave, están actualmente con emicizumab y tienen datos de ambas etapas fueron incluidos en un subgrupo llamado grupo 2. Se excluyeron los hemofílicos moderados del grupo 2 debido a que la generación de trombina en estos pacientes es distinta que en los graves. En el grupo 1 se hizo un análisis descriptivo en el que se midieron y describieron los datos clínicos y biológicos sin análisis comparativo con ningún grupo. En el grupo 2 se hizo un análisis comparativo intrapaciente dentro del propio grupo para valorar las diferencias clínicas y biológicas entre el momento en el que estaban con profilaxis con factor VIIIr y el momento actual con emicizumab.

Criterios de inclusión

- Tener diagnóstico de Hemofilia A Grave (<1% FVIII) o Hemofilia A Moderada (1-5% FVIII).
- Estar en tratamiento con emicizumab y llevar 4 dosis de carga.
- Tener datos de generación de trombina.
- Tener datos de niveles de emicizumab.
- Tener datos de función de factor VIII.
- Conocer tratamientos frente a la hemofilia previos a comenzar con emicizumab.
- Conocer la presencia o no de inhibidores.
- Haber firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- No firmar el consentimiento informado.
- No tener todos los datos solicitados.

Extracción de la muestra de sangre

Los pacientes eran citados por la mañana acudiendo en ayunas para la extracción de la muestra de sangre. La extracción se lleva a cabo mediante sistema de vacío en vena antecubital de cualquiera de los dos MMSS. La sangre total se recogerá en un tubo que contiene citrato de sodio al 3,2% de 2,7 mL de volumen total. Una vez obtenida la muestra se centrifugará a 2500G para obtener un plasma pobre en plaquetas. Este plasma se separará y congelará a -80°C de forma inmediata. Cuando se vaya a realizar el procesamiento de las muestras, estas se descongelarán a 37°C en "baño maría" durante 10 minutos previo a realizar las técnicas de laboratorio.

VARIABLES A ESTUDIO

Sociodemográficas y características de la hemofilia

Se registraron tanto la edad como el género de los pacientes. En cuanto a las características de la hemofilia se tuvo en cuenta la existencia de historia de inhibidores frente al factor VIIIr (presentes o pasados), la gravedad de la hemofilia que presentaban y su historia de tratamiento sustitutivo con factor VIIIr. También se registró el tiempo que llevaban en profilaxis con emicizumab teniendo como punto de referencia la primera dosis.

Generación de trombina en plasma

Se midió la generación de trombina con un test que mediante la presencia de factor tisular, calcio y fosfolípidos es capaz de activar la trombina que, a su vez, activa un sustrato fluorescente y se genera una curva concentración de trombina – tiempo como la mostrada en la figura 1. El momento de extracción de los datos fue en nivel de meseta tras cuatro dosis de carga de emicizumab y, en aquellos pacientes con tratamiento previo con factor VIIIr, se midió justamente antes de la administración del factor VIIIr en el momento valle.

De la gráfica se pueden extraer varios parámetros esenciales que son los usados en el estudio:

- **1: Lag time (LT).** Es el tiempo del primer ascenso. Cuanto menor sea, antes comienza la generación.
- **2: time to peak (TP).** El tiempo que tarda en alcanzar el valor máximo de trombina generada. Cuanto menor sea el valor, mejor.
- **3: thrombin peak height (TPH).** El valor máximo de trombina generada. Cuanto mayor sea el valor, mayor generación de trombina.

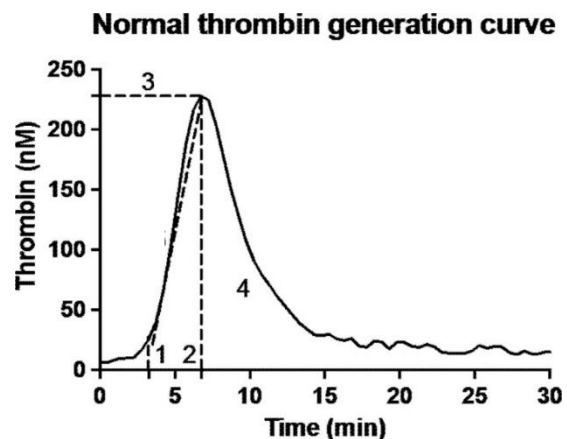


Figura 1. Generación normal de trombina. Extraído de Verhagen MJA (14). nM = nanomolar

- **4: endogenous thrombin potential (ETP).** Es calculado como el área bajo la curva del total de trombina generada. Cuanto mayor sea, mejor generación de trombina.

El **start tail (ST)**, sería el tiempo en el toda la trombina ha sido ya suprimida y se acaba la reacción. A su vez, se registra la correlación de ETP entre el nivel teórico estándar y el presentado por el paciente en forma de porcentaje con respecto a la normal.

Niveles de emicizumab en plasma

Se registrarán tras haber completado las 4 semanas de tratamiento inicial para poder haber llegado al nivel meseta de estabilidad. La medición de sus niveles se basa en un test de aPTT modificado que usa una técnica coagulante que aún no está estandarizada pero que ha demostrado buenos resultados en estudios publicados.

Niveles de factor VIII cromogénico

Para medir los niveles de factor VIII con la técnica cromogénica se usó el kit *HemosIL Electrachrome*® Factor VIII (Werfen North America). Esta técnica se basa en la adición del plasma deficiente de factor VIII del paciente a un reactivo compuesto de calcio, fosfolípidos, factor IXa y un exceso de factor X. El factor FX activado que se genere hidroliza un sustrato cromogénico que libera un grupo cromogénico sintético que correlaciona la intensidad del color con el nivel de factor VIII presente en el plasma del paciente. La cromogénica es la única validada en emicizumab ya que la técnica coagulante sufre modificaciones debido a la presencia del fármaco.

Complicaciones hemorrágicas

Se registraron todos los sangrados que presentasen los pacientes. Los sangrados que requirieron tratamiento así como diferenciando en sangrados espontáneos y sangrados traumáticos. Dos sangrados que sucediesen en el mismo lugar anatómico y con una diferencia inferior a 48h se consideraron un único sangrado. También se registró la tasa de sangrados anualizada

(*annualized bleeding rate*; ABR) que se calculó dividiendo la cantidad de sangrados totales entre los días de tratamiento efectivo y multiplicando por 365,25.

Selección de los pacientes

Para el proceso de selección de los pacientes, primeramente se utilizó la base de datos del Servicio de Hematología del Hospital General Universitario Doctor Balmis donde tienen registrados todos los pacientes con el diagnóstico de hemofilia A grave. Actualmente cuentan con 31 pacientes en este grupo. De esta primera selección de pacientes, se seleccionaron aquellos que estuviesen en tratamiento con emicizumab resultando en 13 pacientes. También se incluyeron 2 pacientes que tenían hemofilia A moderada pero estaban en tratamiento con emicizumab llegando a un total de 15 pacientes con emicizumab. Una vez seleccionados estos pacientes, se seleccionaron aquellos que tuviesen toda la información solicitada quedando un total de 13 pacientes. Los 2 pacientes con emicizumab excluidos se había perdido el contacto con ellos.

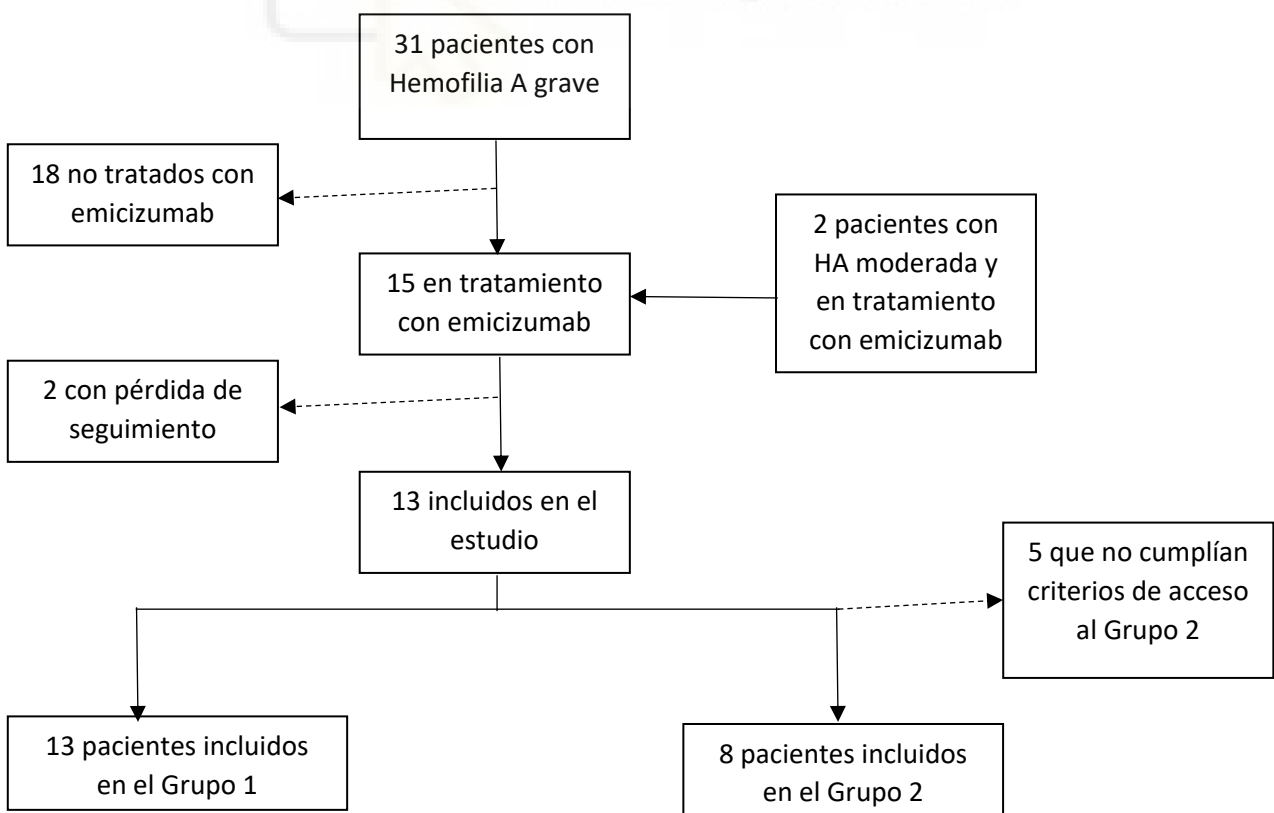


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de los pacientes

Estos 13 pacientes se dividieron en los dos grupos. Los 13 pacientes cumplían los criterios de ingreso al grupo 1 (estar actualmente en tratamiento con emicizumab y tener los datos solicitados) y 8 pacientes cumplían los criterios de ingreso al grupo 2 (estar con emicizumab, haber estado previamente en tratamiento con FVIIIr, tener HA grave y tener los datos solicitados). Esos 5 pacientes que no accedieron al grupo 2 fueron: 2 por tener el diagnóstico de hemofilia A moderada, 2 por ser pacientes sin tratamiento previo con factor VIIIr y 1 por no tener datos de generación de trombina cuando estuvo en tratamiento con FVIIIr.

Análisis estadístico

Se comprobó la normalidad de las variables estudiadas con el estadístico de Shapiro-Wilk certificando que todas excepto el *thrombin peak height (TPH)* y los ABR seguían una distribución normal. En las variables cuantitativas normales se usó la media y la desviación estándar y en las variables cuantitativas sin distribución normal se usó la mediana y el rango intercuartílico (Q1 – Q3). Las variables cualitativas se establecen como valores absolutos y porcentajes. Se registraron todos los datos en una hoja de Microsoft Excel y se realizaron los cálculos ahí y en el programa *GraphPad Prism 9.5.1 (733)*.

Para el análisis de los pacientes del grupo 2 se utilizó una prueba T de Student pareada para las variables con distribución normal y una prueba de los rangos con signo de Wilcoxon en aquellas que no seguían la distribución normal. El nivel de significación estadística fue establecido en $p=0,05$.

RESULTADOS

Datos sociodemográficos y características de la hemofilia

Se accedió a los datos clínicos y biológicos de los pacientes mediante las aplicaciones *Abucasis*, *Orion Clinic* y *GestLab* durante el periodo desde el inicio del tratamiento con emicizumab (Hemlibra ©) hasta el 2 de abril de 2023.

De los 13 pacientes incluidos en el estudio, todos eran varones con una mediana de edad de 10 años (IQR: 7 - 16). 10 eran menores de 18 años y 3 eran mayores de 18 años. 5 habían presentado en algún momento inhibidores frente al factor VIIIr y 8 no. La mediana de tiempo en profilaxis con emicizumab fue de 96 semanas (IQR: 74 - 103). Del total, 11 habían estado previamente en tratamiento sustitutivo con factor VIIIr y solamente 2 no había estado tratado nunca con factor VIIIr por su corta edad. De los 13 pacientes incluidos, 11 presentaban diagnóstico de hemofilia A grave y 2 de hemofilia A moderada pero estaban en tratamiento con emicizumab por el riesgo de sangrados (Tabla 1). Todos estaban en fase de mantenimiento con la pauta Q2W.

Total de pacientes admitidos	13
Edad	
• Mediana (IQR)	10 (7 - 16)
• < 18 años, n (%)	10 (76,9%)
• ≥ 18 años, n (%)	3 (23,1%)
Sexo	
• Varones, n (%)	13 (100%)
• Mujeres, n (%)	0 (0%)
Historia de inhibidores	
• Sí, n (%)	5 (38,5%)
• No, n (%)	8 (61,5%)
Mediana de tiempo con emicizumab, semanas (IQR)	96 (74 – 103)
Tratamiento previo con FVIIIr	
• Sí, n (%)	11 (84,6%)
• No, n (%)	2 (15,4%)
Gravedad de la hemofilia	
• Grave (<1% función FVIII)	11 (84,6%)
• Moderada (1-5% función FVIII)	2 (15,4%)

Tabla 1. Características de los pacientes. IQR = Rango intercuartílico

Datos de generación de trombina

Grupo 1

En la Tabla 2 se exponen los datos de generación de trombina de los 13 pacientes incluidos en el grupo 1. La media de *lag time* (LT) que presentaron estos pacientes fue de 2,91 minutos (DE \pm 0,83). En cuanto al *endogenous thrombin potential* (ETP) los pacientes incluidos presentaron una media de 1020 nM (DE \pm 260) que correspondía a un 86% (DE \pm 28%) con respecto a la normalidad del ETP de un paciente sano. Correspondiente al tiempo que tardaron estos pacientes al llegar al pico máximo de generación de trombina (*time to peak*: TP) presentaron una media de 8,3 minutos (DE \pm 2,16). Asimismo, este pico máximo (*thrombin peak height*: TPH) alcanzado tuvo un valor de 96,4 nM (IQR: 68,4 - 150). El *start tail* (ST) en estos pacientes presentó un valor medio de 28,6 min (DE \pm 8,13).

	Lag Time (min)	ETP (nM)	Time to Peak (min)	Peak Height (nM)	ETP%	Start Tail (nM)
Paciente 1	2,8	1330	6,7	168,9	106,9	22,8
Paciente 2	2,8	1125	8,7	123,6	87,74	24,9
Paciente 3	2,4	663,9	8,8	68,4	51,75	24,2
Paciente 4	2,5	1275	8,5	96,4	114	36,6
Paciente 5	2,3	883,8	8,4	86,7	67,6	27,7
Paciente 6	3,5	1132	6,9	136	90,6	25,7
Paciente 7	2,4	694,2	7,9	58,2	106,9	33
Paciente 8	2,6	1277	12,6	79,6	103,3	43,1
Paciente 9	5,3	339,2	11,9	25,8	27,46	38,5
Paciente 10	2,7	673,4	8	57,3	58,8	31,7
Paciente 11	3,2	1358	5,7	280,6	107,7	15,1
Paciente 12	2,4	1496	5,4	219,3	108,8	20,3
Paciente 13	2,4	1781	5,2	150,1	134,2	19,6
Media (\pmDE)	2,91 min (\pm 0,83)	1020 nM (\pm 260)	8,3 min (\pm 2,16)		86% (\pm 28%)	28,6 min (\pm 8,13)
Mediana (IQR Q1-Q3)				96,4 nM (68,4 - 150)		

Tabla 2. Parámetros de generación de trombina de los pacientes del grupo 1. DE = desviación estándar; IQR = rango intercuartílico; nM = nanomolar.

Grupo 2

Aquellos pacientes que estuvieron en tratamiento con FVIIIr y ahora han cambiado el tratamiento a emicizumab, todos han presentado una mejoría significativamente estadística de sus parámetros de generación de trombina (**tablas 3 y 4**). El LT medio cuando estaban en profilaxis con factor VIIIr fue de 7,55 minutos (DE \pm 4,53) mientras que cuando empezaron tratamiento con emicizumab fue de 2,53 min (DE \pm 0,19) resultando en una diferencia estadísticamente significativa (p-valor = 0,015). El ETP medio presentado cuando estaban en profilaxis con factor VIIIr fue de 410 nM (DE \pm 254,6) mientras que durante su tratamiento con emicizumab han presentado valores de 1128 nM (DE \pm 373) lo que lo hace una diferencia estadísticamente significativa (p-valor = 0,005). Este nivel de ETP corresponde al 33% (DE \pm 20,3%) durante la terapia con factor VIIIr y al 97% (DE \pm 25) durante emicizumab comparado con el plasma de control normal, la diferencia también es estadísticamente significativa (p-valor < 0,001). El tiempo medio en llegar al pico mientras estaban con factor VIIIr fue de 16 min (DE \pm 6,8) y durante el tratamiento con emicizumab ha sido de 8,3 minutos (DE \pm 2,1) lo que corresponde a una diferencia estadísticamente significativa (p-valor = 0,017). El TPH durante el tratamiento con factor VIIIr era de 27,8 nM (15,2 – 36,3) mientras que actualmente con emicizumab está en valores de 91,5 nM (IQR: 76,8 – 130,2) presentando así una diferencia estadísticamente significativa (p-valor = 0,008). Finalmente, el ST sucedía con factor VIIIr a los 43 minutos (DE \pm 10,4) mientras que con emicizumab sucede a los 29 minutos (DE \pm 8) siendo esta diferencia también estadísticamente significativa (p-valor = 0,028). (**Figura 4**)

	Lag Time (min)	ETP (nM)	Time to Peak (min)	Thrombin Peak Height (nM)	ETP%	Start Tail (nM)
Paciente 1	16,9	302,8	24,6	27,1	24,224	46,5
Paciente 2	7,8	184,5	25,4	8,5	14,76	56,5
Paciente 3	6,7	148,2	23,7	6,7	11,856	58
Paciente 4	4,1	531,6	11,3	35,7	42,528	42,2
Paciente 5	2	610,7	8,6	40,6	48,856	41,2
Paciente 7	8,2	898,8	12,1	28,4	71,904	27,6
Paciente 8	4,9	248,2	11,9	17,5	19,856	40,8
Paciente 13	9,8	357,6	16,2	38	28,608	33,5
Media (±DE)	7,55 min (± 4,53)	410 nM (± 254,6)	16 min (± 6,8)		33% (± 20,3%)	43 min (± 10,4)
Mediana (IQR Q1-Q3)				27,8 nM (15,2 – 36,3)		

Tabla 3. Parámetros de generación de trombina de los pacientes del grupo 2 cuando estaban con FVIIIr. DE = desviación estándar; IQR = rango intercuartílico; nM = nanomolar.

	Durante tratamiento con FVIIIr	Durante tratamiento con emicizumab	Contraste de hipótesis (p-valor)
Lag time (LT); \bar{x} (DE)	7,55 min (± 4,53)	2,53 min (±0,19)	0,015*
Endogenous thrombin potential (ETP); \bar{x} (DE)	410 nM (± 254,6)	1128 nM(± 373)	0,005*
Endogenous thrombin potential % (ETP%); \bar{x} (DE)	33% (± 20,3)	97% (± 25)	<0,001*
Time to peak (TP); \bar{x} (DE)	16 min (± 6,8)	8,3 min (± 2,1)	0,017*
Thrombin peak height (TPH); Me (IQR)	27,8 nM (15,2 – 36,3)	91,5 nM (76,8 – 130,2)	0,008*
Start tail (ST); \bar{x} (DE)	43 min (± 10,4)	29 min (± 8)	0,028

Tabla 4. Comparación de generación de trombina entre FVIIIr y emicizumab en el grupo 2. Me = mediana; IQR = rango intercuartílico; \bar{x} = media; DE = desviación estándar

Niveles de emicizumab y actividad de factor VIII cromogénico

Los 13 pacientes incluidos en el análisis del grupo 1 presentaban unos niveles medios de emicizumab de 43 µg/mL (DE ± 12,7) (Figura 2).

En cuanto a la función media de factor VIII por técnica cromogénica esta fue de 2,58% (DE ± 1,9). Fue retirado un paciente de la medición de los niveles de factor VIII cromogénico porque el único dato que teníamos era en terapia conjunta con emicizumab y factor VIIIr y daba un nivel de 22%.

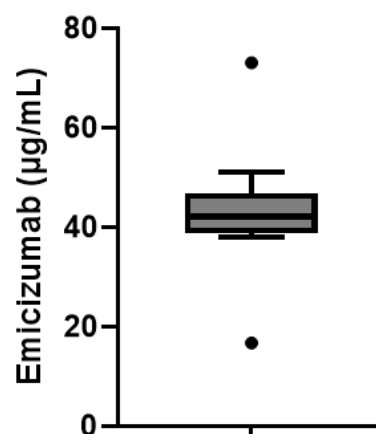


Figura 2. Niveles medidos de emicizumab en el estudio

Complicaciones hemorrágicas

Grupo 1

Los sangrados totales presentados por los pacientes en el tiempo en seguimiento fueron 7. Todos fueron de origen traumático y todos requirieron tratamiento con agentes bypass. De estos 7 sangrados, 3 fueron en articulaciones (1 codo y 2 rodillas) y todos fueron traumáticos. No se detectaron sangrados espontáneos articulares. Los 4 restantes fueron hematomas (1 muscular, 3 superficiales) tras traumatismos. El 100% de los pacientes presentaron menos de 3 sangrados. (Tabla 5)

Número absoluto:	
• Sangrados totales	7
• Sangrados tratados	7
• Sangrados espontáneos	0
• Sangrados traumáticos articulares	3
• Sangrados traumáticos no articulares	4
Tiempo mediano en tratamiento, semanas (IQR)	96 (74 – 103)
ABR calculado	0,27 (0 – 0,65)
Participantes con 0 eventos de sangrados n, (%)	10 (76,9%)
Participantes con 0-3 eventos de sangrados n, (%)	13 (100%)
Participantes con > 3 eventos de sangrados n, (%)	0 (0%)

Tabla 5. Complicaciones hemorrágicas de los pacientes incluidos en el grupo 1

Grupo 2

En la búsqueda en *Abucasis* se aislaron 53 complicaciones hemorrágicas en las historias clínicas de los pacientes cuando estaban con FVIIIr. De estos 53 sangrados descritos, 45 requirieron tratamiento con agentes bypass. 15 sangrados espontáneos fueron registrados en sus historias clínicas. 26 sangrados traumáticos articulares y 12 traumáticos no articulares que eran principalmente hematomas.

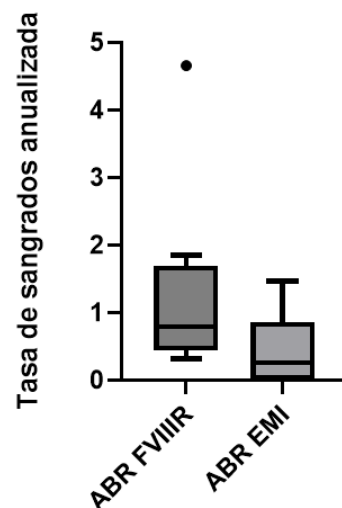


Figura 3. Boxplot de la tasa de sangrados anualizada (ABR) con FVIIIr vs emicizumab

El ABR mediano calculado para el momento del tratamiento con FVIIIr fue de 0,79 (IQR 25 – 75: 0,49 – 1,38) mientras que con

emicizumab fue de 0,27 (IQR: 0 – 0,65) lo que supone una diferencia no estadísticamente significativa entre ambos parámetros ($p=0,109$). **(Tabla 6) (Figura 3)**

	FVIIIr	Emicizumab
Número absoluto:		
• Sangrados totales	53	7
• Sangrados tratados	45	7
• Sangrados espontáneos	15	0
• Sangrados traumáticos articulares	26	3
• Sangrados traumáticos no articulares	12	4
Tiempo mediano en tratamiento, semanas (IQR)	270 (242 - 383)	96 (74 – 103)
ABR calculado	0,79 (0,49 – 1,38)	0,27 (0 – 0,65)
Participantes con 0 eventos de sangrados n, (%)	0 (0%)	4 (50%)
Participantes con 0-3 eventos de sangrados n, (%)	3 (40%)	8 (100%)
Participantes con > 3 eventos de sangrados n, (%)	5 (60%)	0 (0%)

Tabla 6. Complicaciones hemorrágicas de los pacientes incluidos en el grupo 2

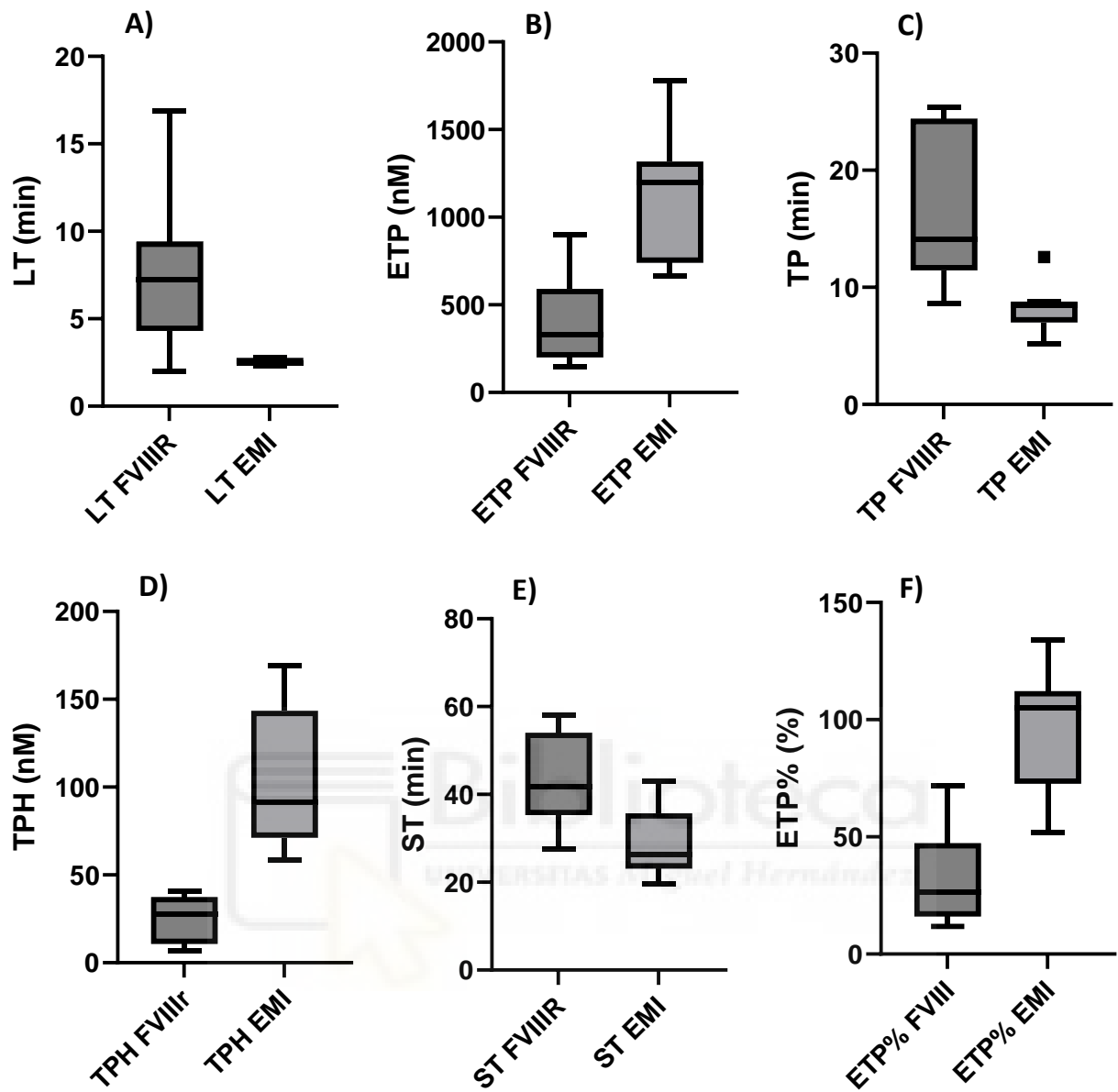


Figura 4. Boxplot de los parámetros de generación de trombina estudiados . **A:** Lag time (LT). **B:** Endogenous Thrombin Potential (ETP). **C:** Time to Peak (TP). **D:** Thrombin Peak Height (TPH). **E:** Start Tail (ST). **F:** Endogenous Thrombin Potential % (ETP %).

DISCUSIÓN

El presente estudio permite valorar las características de los pacientes que están actualmente en tratamiento con emicizumab en el HGU Doctor Balmis de Alicante y, en un subgrupo de pacientes, compararlo con una terapia sustitutiva previa con factor VIII recombinante.

En nuestro estudio, el ABR de los 13 pacientes con emicizumab fue de 0,27 (0 – 0,65) que va en la línea de los ensayos HAVEN (8–12) que presentaron ABR de 0,7 (0 – 5) entre la semana 73 y 96 de tratamiento (18). En el estudio HOHOEMI, los pacientes con la pauta Q2W presentaron un ABR de 1,3 (0,6 – 2,9) tras un seguimiento de 40 semanas (19). En el estudio Barg et al se reclutaron 107 pacientes con hemofilia A grave que presentaron un ABR en pediátricos de 0,25 (0 - 2) y en adultos de 0,5 (0 - 2) (20). Otro estudio incluyó a 93 pacientes que fueron separados en con inhibidores (n=19) y sin inhibidores (n=74) presentando ABR de 0,4 (0 – 0,9) y 0,4 (0,2 – 0,6) respectivamente (21). Finalmente, en el estudio de Poon et al se incluyeron 146 pacientes que durante 389 días de seguimiento presentaron un ABR de 0.36 (0.24-0.53) (22)

En cuanto al valor absoluto de sangrados, un 100% de los pacientes presentaron menos de 3 sangrados y 10 (76,9%) presentaron 0 sangrados en las 96 (74 - 103) semanas. En los HAVEN (18) entre las semanas 73 y 96 un 70% de pacientes no presentó ningún sangrado y un 97,2% presentaron menos de 3 sangrados lo que coincide bastante con lo visto en nuestro estudio (8). En la gran mayoría de los estudios comentados, la mitad de los pacientes o más presentaron 0 sangrados durante todo el tiempo de seguimiento. Es importante destacar que no ha habido ningún sangrado espontáneo en los pacientes del estudio. Todo ello confirma que desde el punto de vista de los sangrados presentados por nuestros pacientes, el estudio va en línea con la bibliografía publicada y es una buena profilaxis frente a los sangrados (**Tabla 7**).

Estudio	Pacientes	Tiempo (semanas)	ABR Mediana (IQR)	0 sangrados, n (%)	0 – 3 sangrados n (%)	>3 sangrados n (%)
Nuestro estudio	13	96	0,27 (0 – 0,65)	10 (76,9%)	13 (100%)	0
HAVEN ¹⁸	283	96	0,7 (0 – 0,5)	198 (70%)	275 (97,2)	8 (2,8%)
HOHOEMI ¹⁹	6	40	1,3 (0,6 – 2,9)	2 (33,3%)	6 (100%)	0
Barg et al ²⁰	107	67	0,25 (0 - 2)	53 (49,5%)	-	-
McCary et al ²¹	93	61 y 35*	0,4 (0 – 0,9)	95% y 89%*	-	-
Poon et al ²²	146	56	0,36 (0,2 – 0,5)	112 (76,7%)	-	-

Tabla 7. Tabla resumen de los estudios consultados.

*En el estudio de McCary et al se dividió en pacientes con inhibidores y sin inhibidores respectivamente

El siguiente aspecto evaluado en nuestro trabajo ha sido la comparación de los sangrados cuando estaban en tratamiento profiláctico con FVIIIr y posteriormente al estar con emicizumab. En nuestro estudio había un ABR con FVIIIr de 0,79 (0,49 – 1,38) que al pasar a emicizumab descendió a 0,27 (0 – 0,65) siendo esta una diferencia no estadísticamente significativa ($p=0,109$). En el HAVEN 3 se compararon 48 pacientes en la misma situación que los de nuestro estudio y presentaban ABR de 3,8 (3,2 – 7,1) con FVIIIr y 1,5 (1 – 2,3) con emicizumab que supone un descenso del 68% ($p<0,001$). La diferencia entre las tasas de ABR posiblemente sea porque nuestros pacientes estuvieron una mediana de 270 (242 - 383) semanas en profilaxis con FVIIIr y 96 (74 – 103) con emicizumab mientras que en el HAVEN 3 estuvieron 33,7 (20,1 – 48,6) y 30,1 (5 - 45) semanas respectivamente. A su vez, las diferencias no significativas en nuestro estudio serán por el pequeño número de pacientes ($n=8$), por la diferencia de tiempos de seguimiento de ambas terapias y por la dificultad de encontrar registros de los sangrados cuando estuvieron con terapia con FVIIIr.

En cuanto a las concentraciones de emicizumab en plasma, los pacientes han presentado unos valores medios de 43 $\mu\text{g/mL}$ ($\text{DE} \pm 12,7$) lo que está en consonancia con datos de estudios previos (8,10,11,17). Una revisión sistemática de la Universidad de Utrecht recomienda que la concentración deseada en estos pacientes sea de 30 $\mu\text{g/mL}$ ya que entre 30 y 50 prácticamente no se encontraron diferencias clínicas en los ABR (23). Su monitorización de manera rutinaria no es necesaria ya que los niveles se mantienen estables a lo largo del tiempo (24). Solo se recomienda si hay sangrados espontáneos que requieran tratamiento con FVIIIr o agentes bypass, se sospecha de anticuerpos anti-emicizumab o hay cambios de peso inexplicables.

Otro de los aspectos tratados en el trabajo es el uso de la monitorización de la generación de trombina en estos pacientes. En nuestro estudio, los parámetros del test de generación de trombina mejoran de manera significativa tras comenzar con emicizumab. La literatura refleja que hay una mejoría de los parámetros de generación de trombina con el emicizumab comparando con plasma de HA grave (14,17,25). Pero, a la hora de compararlo entre emicizumab y FVIIIr la literatura arroja otros resultados. En un estudio se compara in vitro la TPH entre distintas formulaciones de FVIIIr con emicizumab y el pico era mayor con FVIIIr que con emicizumab (26). La medición de la generación de trombina en FVIIIr en nuestro estudio era en el momento valle, mientras que en el citado estudio es una generación in vitro y he ahí la razón de la diferencia ya que la función del emicizumab es mantener una generación de trombina basal duradera en comparación con el FVIIIr que tiene efecto más breve e intenso. Los pacientes de nuestro estudio presentaban unos niveles de TPH de 96,4 nM que coinciden con diversos estudios en pacientes en tratamiento con emicizumab (17,20,26,27). En el ensayo HAVEN-1 (9) se observó que 5 pacientes presentaron eventos trombóticos graves tras usar aPCC como agente bypass tras un sangrado y, en un estudio posterior (17), se certificó que tras añadir bajas dosis de aPCC en plasma de paciente en tratamiento con emicizumab, los parámetros de generación de trombina se disparaban de manera dosis-dependiente (28). Todo esto hace sospechar que puede haber una correlación clínica y biológica entre los niveles de generación de trombina y

los sangrados presentados. Esto se refuerza por el hecho de que hay una correlación entre el uso de agentes bypass (aPCC, rFVIIa entre otros), mejoría de los parámetros de los tests y aparición de eventos trombóticos a dosis altas. Actualmente sin embargo, aún se tiene que dilucidar su uso en la práctica diaria del manejo de la hemofilia (24) y hay grupos de expertos que se han posicionado a favor de utilizar la generación de trombina para el manejo de los sangrados con agentes bypass (29) y otros en contra (30).

CONCLUSIÓN

Por lo tanto, el emicizumab es una buena alternativa en el arsenal terapéutico disponible para el manejo de la hemofilia A. Los beneficios de este fármaco van desde su gran semivida que permite que los pacientes puedan recibir las dosis muy espaciadas, su inyección subcutánea, sus bajos eventos adversos así como su fácil monitorización. Aunque aún queda desgranar si sustituirá como tratamiento estándar al FVIIIr y el papel que jugará en esto los test de generación de trombina, ya se ha forjado una muy buena reputación como alternativa. Este estudio simplemente busca añadir evidencia a la cada vez más creciente literatura sobre este nuevo fármaco.

LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio es su reducido tamaño muestral debido a que solamente hemos contado con los pacientes en seguimiento por el HGU Doctor Balmis.

Sobre la tasa de sangrados, si son sangrados espontáneos muy pequeños y el paciente no notifica, no se han podido tener en cuenta por lo que la tasa de sangrados real podría ser más elevada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moraleda Jimenez J. Pregrado de Hematología [Internet]. Vol. 356, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. 2017 [citado el 2023 Jan 22].4:618–625. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2017/10/Libro-HEMATOLOGIA-Pregrado.PDF>
2. Aledort L, Mannucci PM, Schramm W, Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfus* [Internet]. 2019 [citado el 2023 Jan 23];17:479–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846611/>
3. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* [Internet]. 2003 [citado el 2023 Mar 20];9(4):418–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12828678/>
4. Gualtierotti R, Pasca S, Ciavarella A, Arcudi S, Giachi A, Garagiola I, et al. Updates on Novel Non-Replacement Drugs for Hemophilia. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2022 Oct 1 [citado el 2023 Jan 25];15(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36297295/>
5. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G, Africa S, Johnny Mahlangu C. Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia* [Internet]. 2022 May 1 [citado el 2023 Jan 23];28(S4):103–10. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14524>
6. Castaman G, Di Minno G, De Cristofaro R, Peyvandi F. The Arrival of Gene Therapy for Patients with Hemophilia A. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Sep 1 [citado el 2023 Jan 25];23(18). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36142153/>
7. Hemlibra | European Medicines Agency [Internet]. [citado el 2023 Jan 23]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra>
8. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Aug 30 [citado el 2023 Jan 23];379(9):811–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30157389/>
9. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug 31 [citado el 2023 Jan 23];377(9):809–18. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1703068>
10. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2019 Jun 1 [citado el 2023 Jan 23];6(6):e295–305. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003963/>
11. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* [Internet]. 2019 Dec 12 [citado el 2023 Jan 23];134(24):2127–38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697801/>

12. Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, Chowdary P, Catalani O, Bernardi RJ, et al. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2023 Mar 1 [citado el 2023 Mar 17];10(3):e168–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36716761/>
13. Hartmann R, Feenstra T, Knappe S, Schrenk G, Scheiflinger F, Dockal M. A bispecific antibody demonstrates limited measurability in routine coagulation assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2020 Sep 1 [citado el 2023 Jan 23];31(6):353–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32467424/>
14. Verhagen MJA, Valke LLFG, Schols SEM. Thrombin generation for monitoring hemostatic therapy in hemophilia A: A narrative review. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2022 Apr 1 [citado el 2022 Nov 23];20(4):794–805. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35034413/>
15. Grandoni J, Duretz V, Bonzo D, Evans S, Plantier JL. Exploratory in vitro evaluation of thrombin generation of eptacog beta (recombinant human fviiia) and emicizumab in congenital haemophilia A plasma. *Haemophilia* [Internet]. 2021 Mar 1 [citado el 2023 Jan 23];27(2):321. Disponible en: </pmc/articles/PMC8048629/>
16. Hamedani NS, Oldenburg J, Pötzsch B, Müller J. Optimization and evaluation of a two-stage chromogenic assay procedure for measurement of emicizumab plasma levels. *PLoS One* [Internet]. 2022 Jul 1 [citado el 2023 Feb 7];17(7):e0271330. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35834493/>
17. Schmitt C, Adamkewicz JI, Xu J, Petry C, Catalani O, Young G, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors: HAVEN 1 Study. *Thromb Haemost* [Internet]. 2021 [citado el 2023 Mar 17];121(3):351–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33086400/>
18. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood* [Internet]. 2021 Apr 22 [citado el 2023 Apr 15];137(16):2231–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512413/>
19. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* [Internet]. 2019 Nov 1 [citado el 2023 Apr 15];25(6):979–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515851/>
20. Barg AA, Budnik I, Avishai E, Brutman-Barazani T, Bashari D, Misgav M, et al. Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring. *Haemophilia* [Internet]. 2021 May 1 [citado el 2023 Mar 17];27(3):383–91. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14318>
21. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrero MF, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia* [Internet]. 2020 Jul 1 [citado el 2023 Apr 15];26(4):631–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311809/>
22. Poon M-C, Lee A, Germini F, Keepanasseril A, Ibrahim Q, Nissen F, et al. Real-World Outcomes of Emicizumab in Hemophilia A with or without FVIII Inhibitors from the Canadian Hemophilia Bleeding Disorder Registry. *Blood* [Internet]. 2022 Nov 15 [citado el 2023 Apr 16];140(Supplement 1):8465–7. Disponible en: https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement_1/8465/492081/Real-World-Outcomes-of-Emicizumab-in-Hemophilia-A

23. Donners AAMT, Rademaker CMA, Bevers LAH, Huitema ADR, Schutgens REG, Egberts TCG, et al. Pharmacokinetics and Associated Efficacy of Emicizumab in Humans: A Systematic Review [Internet]. Vol. 60, *Clinical Pharmacokinetics*. Clin Pharmacokinet; 2021 [citado el 2023 Apr 19]. p. 1395–406. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34389928/>
24. Nardi MA. Hemophilia A: Emicizumab monitoring and impact on coagulation testing. In: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Academic Press Inc.; 2023 [citado el 2023 Mar 16]. p. 273–315. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36858648/>
25. Dargaud Y, Lienhart A, Janbain M, Le Quellec S, Enjolras N, Negrier C. Use of thrombin generation assay to personalize treatment of breakthrough bleeds in a patient with hemophilia and inhibitors receiving prophylaxis with emicizumab. *Haematologica* [Internet]. 2018 Mar 23 [citado el 2023 Mar 17];103(4):e181. Disponible en: </pmc/articles/PMC5865419/>
26. Bowyer A, Kitchen S, Wardle R, Maclean R. The use of an automated thrombin generation assay for the measurement of emicizumab and recombinant factor viii in spiked plasma. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2020 [citado el 2023 Apr 22];4(SUPPL 1):236–7. Disponible en: <https://abstracts.isth.org/abstract/the-use-of-an-automated-thrombin-generation-assay-for-the-measurement-of-emicizumab-and-recombinant-factor-viii-in-spiked-plasma/>
27. Barg AA, Livnat T, Budnik I, Avishai E, Brutman-Barazani T, Tamarin I, et al. Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: real-world data. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Oct 1 [citado el 2023 Mar 17];191(2):282–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32656767/>
28. Kizilocak H, Marquez-Casas E, Phei Wee C, Malvar J, Carmona R, Young G. Comparison of bypassing agents in patients on emicizumab using global hemostasis assays. *Haemophilia* [Internet]. 2021 Jan 1 [citado el 2023 Mar 17];27(1):164–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33245833/>
29. Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Königs C, Kurnik K, Scholz U, Klamroth R, et al. Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. *Haemophilia* [Internet]. 2021 [citado el 2023 Apr 17];27(3):e305–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937002/>
30. Coppola A, Castaman G, Santoro RC, Mancuso ME, Franchini M, Marino R, et al. 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* [Internet]. 2020 [citado el 2023 Apr 17];26(6):937–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33094880/>

ANEXO



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 20/04/2023

Nombre del tutor/a	Pascual Marco Vera
Nombre del alumno/a	Gabriel Ferrer Peñalver
Tipo de actividad	1. Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Estudio clínico y biológico de uso de emicizumab en la Unidad de Hemofilia del Hospital General Universitario Dr. Balmis
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	230419023049
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.PMV.GFP.230419
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: Estudio clínico y biológico de uso de emicizumab en la Unidad de Hemofilia del Hospital General Universitario Dr. Balmis ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de