

Cambio a concentrados de factor VIII de vida media prolongada o terapias no sustitutivas en pacientes con hemofilia A grave o moderada sin inhibidor: análisis retrospectivo. Experiencia del Grupo Gallego de Trombosis y Hemostasia (G2TH-AGHH)

Switching to extended half-life factor VIII concentrates or non-factor replacement therapies in patients with severe-to-moderate haemophilia A without inhibition: retrospective analysis. Experience of the Galician Thrombosis and Hemostasis Working Group (G2TH-AGHH)

Michael Calviño-Suárez¹, Raquel Iglesias-Varela², Álvaro Lorenzo-Vizcaya³,
M.^a Rebeca Guzmán-Fernández⁴, Beatriz Vasco-Varela⁵, Fátima Salido-Toimil⁴, Elsa López-Ansoar²,
Andrea Dorado-López³ y Manuel Rodríguez-López^{2*}

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (La Coruña); ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo (Pontevedra); ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo; ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario Cristal Piñor, Orense; ⁵Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Arquitecto Marcide, Ferrol (La Coruña). España

Resumen

Introducción: El concepto de profilaxis en hemofilia ha cambiado significativamente gracias al cambio de concentrados de factor VIII de vida media estándar (SHL, standard half life) a vida media prolongada (EHL, extended half life), y a la aparición del emicizumab, de administración subcutánea. **Objetivo:** Reportar la experiencia y los resultados de la profilaxis en pacientes con hemofilia A moderada/grave en Galicia, tras el cambio de SHL-CF8 a EHL-CF8 o emicizumab. **Método:** Estudio retrospectivo en pacientes con hemofilia A grave o moderada sin inhibidor, que cambiaron de SHL-CF8 a EHL-CF8 o emicizumab en Galicia hasta diciembre de 2023. El análisis abarca los 12 meses anteriores y los 12 meses posteriores al cambio, así como los últimos 12 meses. Los datos se recopilaron de las historias clínicas electrónicas de los pacientes. **Resultados:** Se incluyeron 27 varones, con una mediana de edad de 29,5 años (rango: 5-57) y profilaxis previa con SHL-CF8. La mediana de consumo de F8 pasó de 312.000 UI/año para SHL-CF8 a 266.875 UI/año para EHL-CF8, con un descenso de la mediana de infusiones semanales de 3 a 1,875 y un aumento del nivel valle de F8:C de 1,67 a 3,8 UI/dl. El promedio de sangrados (tasa anualizada de sangrado [TAS]) en el periodo de uso de SHL-CF8 fue de 2,33, frente a 0,83 con EHL-CF8, descendiendo a 0,3 en los últimos 12 meses ($p < 0,0028$ y $p < 0,0002$, respectivamente). La TAS espontánea media fue de 0,45, 0,33 y 0,1 respectivamente, y la TAS articular pasó de 1,66 a 0,66 y 0,13 tras el cambio. Se describió artropatía en el 42,31% y el 36,36% tras el cambio y en los últimos 12 meses, respectivamente. Además, cuatro pacientes efectuaron el cambio a emicizumab, con una reducción de la media de la TAS total de 1,5 a 0 y espontánea de 0,25 a 0, mientras que la articular no varió (0 y 0), con independencia de la frecuencia de la profilaxis con emicizumab. Las principales razones para el cambio de producto fueron la reducción del número de infusiones y la prevención del sangrado (15,38% cada una). No se efectuó la evaluación HEAD-US (Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound) por no estar implementada

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López
E-mail: totsalcamp14@hotmail.com

Fecha de recepción: 30-01-2024

Fecha de aceptación: 20-06-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.24000004

Disponible en internet: 18-07-2024

Sangre. 2024;43(2):55-62

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

de forma sistemática en todos los centros. **Conclusiones:** Globalmente, los resultados ponen de manifiesto una mejoría del perfil clínico de los pacientes por el producto EHL y por el aumento del nivel valle mínimo del factor, con menor consumo del mismo y reducción de la carga asociada al tratamiento, en consonancia con lo descrito en ensayos clínicos y con la experiencia reportada por otros grupos en la vida real.

Palabras clave: Hemofilia A. Cambio. Profilaxis. Terapias no sustitutivas.

Abstract

Introduction: The concept of prophylaxis in hemophilia has changed significantly due to the shift from standard half life (SHL) to extended half life (EHL) factor VIII concentrates and the emergence of Emicizumab administered subcutaneously. **Objective:** To report the experience and results of prophylaxis in patients with moderate/severe hemophilia A in Galicia, after switching from SHL-CF8 to EHL-CF8 or emicizumab. **Methods:** Retrospective study in patients with severe or moderate hemophilia A without inhibitor, who switched from SHL-CF8 to EHL-CF8 or emicizumab in Galicia until December 2023. The analysis covers the 12 months before and 12 months after the switch, as well as the last 12 months after the switch. Data were collected from patients' electronic medical records. **Results:** 27 males were included, with a median age of 29.5 years (range: 5-57) and prior SHL-CF8 prophylaxis. Median F8 consumption changed from 312,000 IU/year for SHL-CF8 to 266,875 IU/year for EHL-CF8, with a decrease in the median number of weekly infusions from 3 to 1,875 and an increase in the trough F8:C level from 1.67 to 3.8 IU/dL. The average of bleeds (annualized bleeding rate [ABR]) in the period of SHL-CF8 use was 2.33, compared to 0.83 with EHL-CF8, decreasing to 0.3 in the last 12 months ($p < 0.0028$ and $p < 0.0002$, respectively). The mean spontaneous ABR was 0.45, 0.33 and 0.1 respectively, and the joint ABR went from 1.66 to 0.66 and 0.13 after switch. Arthropathy was described in 42.31% and 36.36% after switch and in the last 12 months, respectively. In addition, four patients switched to emicizumab, with a reduction in mean total ABR from 1.5 to 0 and spontaneous ABR from 0.25 to 0, while joint ABR did not change (0 to 0) regardless of the frequency of emicizumab prophylaxis. The main reasons for switch were reduction in the number of infusions and prevention of bleeding (15.38% each). The HEAD-US (Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound) evaluation was not performed because it was not implemented in all centers. **Conclusions:** Overall, the results show an improvement in the clinical profile of the patients after switch to EHL product and as result of increase in the minimum trough level, with lower consumption of the factor and reduction of treatment burden, in line with clinical trials and the experience reported by other groups in real life.

Keywords: Haemophilia A. Switch. Prophylaxis. Non-substitutive therapies.

Introducción

En el momento actual, para pacientes con hemofilia A o B con un fenotipo grave, la Federación Mundial de Hemofilia recomienda que reciban profilaxis suficiente para prevenir hemorragias en todo momento, pero esa profilaxis debería individualizarse considerando el fenotipo hemorrágico del paciente, el estado articular, la farmacocinética personal y la autoevaluación y las preferencias del paciente¹.

El concepto de profilaxis en hemofilia ha cambiado significativamente gracias al cambio de concentrados de vida media estándar (SHL, *standard half life*) a vida media prolongada (EHL, *extended half life*) y a la aparición del emicizumab, de administración subcutánea, que han demostrado efectos beneficiosos superando las limitaciones clásicas de la profilaxis al reducir la frecuencia de las infusiones o evitándolas, mantener un nivel mínimo o valle más alto^{1,2} para garantizar un menor riesgo de hemorragia, y hacer que el tratamiento sea significativamente menos angustioso para los

pacientes al mejorar la calidad de vida reduciendo o evitando la administración intravenosa, confirmando los resultados observados en los ensayos clínicos^{2,3}.

Típicamente la hemofilia se caracteriza por episodios de sangrado espontáneos, en los casos más graves, o como consecuencia de un traumatismo, y esos sangrados de forma repetida, cuando afectan a las articulaciones, acaban provocando daño articular y por extensión artropatía crónica con compromiso de la movilidad articular^{4,5}. La profilaxis con concentrados de factor VIII de vida media standard (SHL-CF8) se ha mostrado eficaz para prevenir el daño articular y disminuir la frecuencia de sangrados, pero no asegura una protección completa, además de que los protocolos de profilaxis con estos productos requieren la venopunción recurrente (2-3 veces por semana) y esta es una de las principales razones de falta de adherencia, especialmente en niños y adolescentes^{1,2}.

La prolongación de la vida media de los productos recombinantes estimula la adherencia al reducir la

frecuencia de las infusiones (se estima en un 30-35%) y aumentar la protección contra el sangrado, por la elevación del nivel valle (aproximadamente un 3%)⁶⁻⁹. Por otro lado, el emicizumab, de administración subcutánea, en los distintos regímenes de profilaxis (semanal, bise-manal o mensual) ha mostrado no solo eficacia, sino también una gran capacidad para aumentar la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes^{10,11}.

El objetivo de este estudio fue reportar la experiencia y los resultados de la profilaxis en pacientes con hemofilia A moderada/grave en Galicia tras el cambio de SHL-CF8 a EHL-CF8 o emicizumab, mediante la evaluación de las tasas anualizadas de sangrado (TAS), la protección y la carga asociada al tratamiento, comparando estos resultados con datos reportados en la literatura científica.

Método

Estudio retrospectivo en pacientes con hemofilia A grave o moderada sin inhibidor, que cambiaron de SHL-CF8 a EHL-CF8 o emicizumab en Galicia hasta diciembre de 2023. Se trata de pacientes de todas las edades, atendidos en los servicios de hematología de cinco hospitales de la Red del Sergas (Servizo Galego de Saúde), todos de tercer nivel. Ninguno de estos hospitales es CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia) para las coagulopatías congénitas ni cumple los criterios definidos por el Ministerio de Sanidad y Consumo para ser considerados centros de tratamiento y atención integral a la hemofilia.

El análisis abarca los 12 meses anteriores y los 12 meses posteriores al cambio, así como los últimos 12 meses. Los datos se recopilaban a partir de las historias clínicas electrónicas de los pacientes. El tiempo de análisis fue de 36 meses. La determinación del nivel de factor VIII se efectuó con recurso al método coagulativo en una etapa.

Los análisis estadísticos de los datos se realizaron utilizando el *software* Stata 14. Para ello, se efectuaron los siguientes procedimientos:

- Importación de datos: desde un archivo Excel utilizando el comando *import Excel* de Stata, asegurando que la primera fila contuviera los nombres de las variables.
- Pruebas de normalidad: se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de las distribuciones de las variables continuas, como edad, nivel basal de factor VIII (NIVELBASALF8C) y consumo anual de factor, entre otras.

- Estadísticas descriptivas: se generaron estadísticas descriptivas detalladas (*summarize, detail*) para cada variable de interés, proporcionando medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar [DE], rango intercuartílico [RIC]).
- Generación y transformación de variables: se crearon nuevas variables a partir de las existentes para facilitar el análisis. Por ejemplo, la variable NIVELBASALF8:C se generó para clasificar el nivel basal de factor VIII en categorías de grave (≤ 1) y moderado (> 1), utilizando el comando *generate* y *cond*.
- Etiquetado de valores: se definieron y asignaron etiquetas a las variables categóricas para mejorar la interpretación de los resultados. Por ejemplo, la variable tipo de mutación se etiquetó con valores descriptivos (*label define* y *label values*).
- Tabulación de frecuencias: se realizaron tabulaciones de frecuencias (*tabulate*) para variables categóricas, como tipo de tratamiento, producto previo y motivos de cambio de tratamiento, para evaluar la distribución de estas categorías en la muestra.
- Análisis de regímenes y consumo anual: se analizaron los regímenes posológicos y el consumo anual de factor utilizando estadísticas descriptivas detalladas y pruebas de normalidad. Las variables incluidas en este análisis fueron régimen posológico, consumo anual de factor y frecuencia de infusiones semanales.
- Evaluación de la TAS: se evaluó la TAS total y espontánea mediante pruebas de normalidad y estadísticas descriptivas detalladas para las variables TAS total, TAS articular, TAS total-EHL y TAS espontánea-EHL. En este caso se aplicó el test de Wilcoxon con el fin de comprobar la significación estadística. Para las TAS total se aplicó el test de Wilcoxon para comprobar si existía o no diferencia estadísticamente significativa entre los valores antes y tras el cambio de tratamiento.
- Análisis condicional: se llevaron a cabo análisis condicionales para evaluar los regímenes y consumos sin el tratamiento con emicizumab, preservando y restaurando el estado del conjunto de datos según fuera necesario.
- Motivos de cambio de tratamiento: se etiquetaron y tabularon los motivos de cambio de tratamiento para comprender las razones de las decisiones clínicas en la muestra estudiada.

Resultados

Se incluyeron 26 varones con una mediana de edad de 29,5 años (rango: 5-57), todos en profilaxis previa

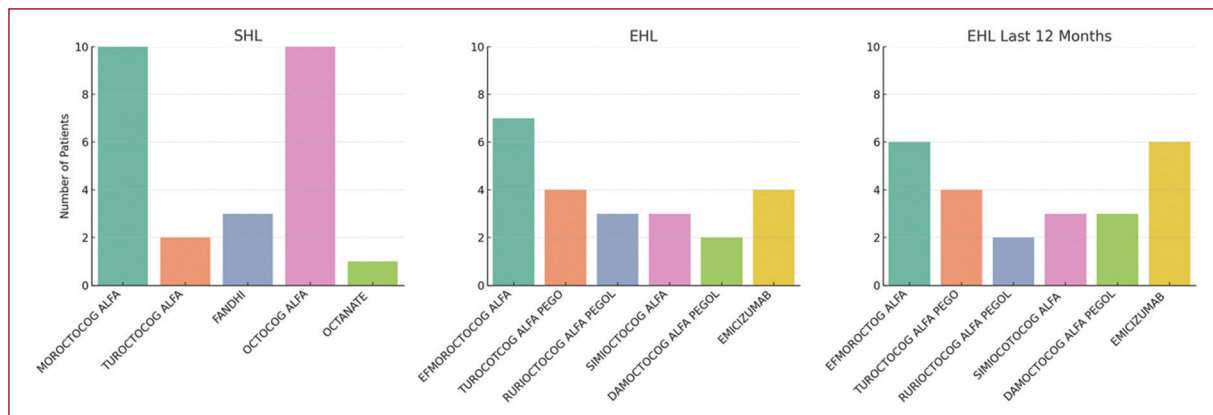


Figura 1. Descripción de los tratamientos empleados antes y después del cambio de producto.

Tabla 1. Características generales de la población del estudio

Edad, años, mediana (RIC)	29,5 (18-42)
Nivel basal de F8:C, media (DE)	1,12 (1.21)
Tipo de hemofilia A	
Leve	0/26
Moderada	6/26 (23.08%)
Grave	20/26 (76.92%)
Genética	
Inversión intrón 22	15/26 (57,89%)
Mutación missense	7/26 (26,92%)
Inversión intrón 1	1/26 (3,84%)
Desconocida	2/26 (7,69%)
Tipo de tratamiento	
Profilaxis	22/26 (84.62%)
A demanda	4/26 (15.38%)
Razones para el cambio	
Incremento del nivel valle	3/26 (11.54%)
Reducción de las infusiones	4/26 (15.38%)
Prevención del sangrado	4/26 (15.38%)
No tolerancia de la vía intravenosa	3/26 (11.54%)
Reducción de la carga asociada con el tratamiento	2/26 (7.69%)
Mejorar la adherencia	1/26 (3.84%)
Antecedente de inhibidor anti-FVIII	1/26 (3,84%)

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 2. Consumo de factor VIII, frecuencia semanal de infusión y nivel valle antes y tras el cambio de tratamiento

	SHL-CF8	EHL-CF8
Consumo anual de F8 (UI), mediana	312.000	266.875
N.º infusiones por semana, mediana	3	1,875
Nivel valle de F8:C (UI/dl), mediana	1,67	3,8
Inhibidores anti-FVIII	0	0

Tabla 3. Patrón de sangrado antes y después del cambio de tratamiento

	SHL-CF8	EHL-CF8 12 primeros meses	EHL-CF8 12 últimos meses
TAS total, media	2.33	0.83	0.30
TAS espontánea, media	0.45	0.33	0.10
TAS articular, media	1.66	0.66	0.13

TAS: tasa anualizada de sangrado.

con SHL-CF8, menos cuatro en tratamiento previo a demanda. Todos los pacientes, menos seis, tenían diagnóstico de hemofilia A grave ($F8:C \leq 1\%$). Del total de los pacientes en profilaxis previa ($n = 22$), el 40% estaban en profilaxis primaria, el 20% en profilaxis secundaria y el 40% en profilaxis terciaria. Las características basales de los pacientes se encuentran en la **tabla 1**, y la **figura 1** muestra el tipo de factor y el cambio.

En cuanto al consumo, la mediana fue de 312.000 UI/año (RIC: 260.000-410.625) para SHL-CF8 y de 266.875 UI/año (RIC: 220.000-312.000) para EHL-CF8, con una mediana de tres infusiones por semana (RIC: 3-3,5) y 1,875 infusiones por semana (RIC: 1,4-2,33), respectivamente, estimando una reducción del 37,5%. El nivel valle de F8:C obtenido con SHL-CF8 fue en promedio de 1,67 UI/dl (DE: 1,14), frente a 3,8 UI/dl (DE: 2,81) con EHL-CF8 ($p = 0,034$)

(Tabla 2). El promedio de sangrados (TAS) en el periodo de uso de SHL-CF8 fue de 2,33 (DE: 2,99) frente a 0,83 (DE: 0,76) con EHL-CF8, descendiendo a 0,3 (DE: 0,47) en los últimos 12 meses ($p < 0,0028$ y $p < 0,0002$, respectivamente), con una tasa de reducción del sangrado del 64,28% en los 12 meses tras el cambio y del 87,5% en los últimos 12 meses del análisis. Del mismo modo, la TAS espontánea media registrada fue de 0,45 (DE: 1,02), 0,33 (DE: 0,7) y 0,1 (DE: 0,28), respectivamente, con una disminución del 27,27% en los primeros 12 meses tras el cambio, aumentando al 81,81% en los últimos 12 meses. La TAS articular fue de 1,66 (DE: 2,39) con SHL-CF8 y tras el cambio a EHL-CF8 se registró una disminución a 0,66 (DE: 0,76) en los primeros 12 meses tras el cambio y a 0,13 (DE: 0,34) en últimos 12 meses, comportando una reducción del 60% y el 92,5%, respectivamente (Tabla 2). La artropatía estuvo presente en el 42,31% y el 36,36% tras el cambio a EHL y en los últimos 12 meses, respectivamente (Tabla 3).

La serie incluye cuatro pacientes con diagnóstico de hemofilia A grave, dos pediátricos y dos adultos, con una media de edad de 19,5 años (rango: 5-34), y los dos adultos con artropatía. Los cuatro efectuaron el cambio de SHL-CF8 a emicizumab. Previo al cambio, la TAS total media era de 1,5 (0-4), la TAS espontánea de 0,25 (0-1) y la TAS articular de 0. Tras el cambio a emicizumab, ya fuera bisemanal (50%) o mensual (50%), todas las TAS fueron una media de 0. En los últimos 12 meses de análisis, los dos pacientes en profilaxis bisemanal pasaron su régimen a mensual para reducir costes, y en los cuatro pacientes la TAS total, espontánea y articular media se mantuvo en 0.

En cuanto a las razones que motivaron el cambio, las principales fueron la reducción del número de infusiones y la prevención del sangrado (15,38% cada una), seguidas por el aumento del nivel valle de F8:C y evitar la necesidad de usar la vía intravenosa (11,54% cada una) (Tabla 1). No se efectuó la evaluación HEAD-US (*Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound*) por no estar implementada de forma sistemática en todos los centros.

Discusión y conclusiones

Se acepta que la profilaxis con EHL-CF8 o emicizumab permite aumentar la protección frente al sangrado, especialmente el espontáneo, reducir carga asociada al tratamiento¹ y posiblemente mejorar la adherencia terapéutica. De forma global, nuestros resultados ponen de manifiesto estos cambios. Se advierte una mejoría en el perfil clínico de los pacientes, no solo por el producto EHL sino también

por el aumento del nivel valle. Por otro lado, se consiguen estos objetivos con un menor consumo de factor y una reducción de la carga asociada al tratamiento, en consonancia con lo descrito en los ensayos clínicos y con la experiencia reportada por otros grupos en la vida real. En la publicación de Peyvandi et al.², los resultados comunicados por los 33 centros de tratamiento de la hemofilia que respondieron la encuesta de la European Association of Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) mostraron un efecto beneficioso de los productos EHL-CF8 en reducir el número de infusiones $\geq 30\%$, en el 66% de los centros. Nuestros resultados muestran una reducción del 37,5%, en concordancia con lo reportado por Peyvandi et al.² en su estudio. Nosotros observamos un aumento del nivel valle del 56,06%, en línea con lo hallado en la encuesta de la EAHAD, que reporta un aumento del nivel valle del 3-5% en el 67% de los pacientes. En cuanto a la eficacia, nuestros datos apuntan a una reducción de la TAS total del 65,67% en los primeros 12 meses tras el cambio, aumentando al 87,13% en los últimos 12 meses de análisis, mientras se cifra en $\leq 50\%$ en el 86% (18/21) de los centros que respondieron a la encuesta de la EAHAD. Esta diferencia puede responder a diversos factores, como el fenotipo hemorrágico de los pacientes, el estado articular basal previo al cambio o el periodo de observación, entre otros. En la encuesta de la EAHAD, el número de pacientes que cambiaron a fármacos EHL era bajo; aproximadamente solo el 72% de los centros habían cambiado $< 10\%$ de sus pacientes con hemofilia A, mientras que en nuestro caso los resultados corresponden al cambio en el 100% de los pacientes, dato que también podría justificar las diferencias observadas en los resultados obtenidos.

Otras experiencias en el mundo real confirman los hallazgos de nuestro trabajo, esto es, que el tratamiento con EHL-CF8 reduce el número de infusiones un 30%-40% con una TAS sustancialmente más baja en los pacientes que reciben profilaxis en comparación con tratamiento a demanda. En 2022, Nummi et al.¹² hicieron una comparación de los resultados clínicos y de laboratorio entre la profilaxis con SHL-CF8 y EHL-CF8 en pacientes que cambiaron de producto, incluyendo 38 pacientes con una mediana de edad de 38 años (rango: 17-75), ligeramente superior a la de nuestra serie (29,5 años; rango: 5-57), y después del cambio las infusiones semanales disminuyeron un 29% de mediana (un 37,5% en nuestra serie). El número de infusiones por semana pasó de 2,8 a 2,0, mientras que en la serie gallega pasa de 3 a 1,875. Al mismo tiempo, el consumo de factor para profilaxis disminuyó un 17%, frente un 14,47% en la serie gallega. El uso de factor VIII se redujo en un 55% de los pacientes, alcanzando en nuestra serie al

100% de los pacientes tras el cambio. En nuestra serie, la TAS total se mantuvo baja (2,33 para SHL-CF8 y 0,33 para EHL-CF8), de forma similar a lo reportado por Nummi et al.¹² (1,0 para SHL y 0,5 para EHL-CF8).

En 2023, Blatny et al.¹³ reportaron la experiencia de uso en la vida real con efmoctocog alfa analizando 46 publicaciones elegibles (ocho artículos en texto completo), y concluyeron que este EHL-CF8 mostraba una TAS baja. Los estudios que evaluaron el cambio de tratamiento de un SHL-CF8 a efmoctocog alfa encontraron una reducción de la TAS, con una mediana de entre 0 y 2; en nuestra serie, en siete pacientes que efectuaron el cambio a efmoctocog alfa, la mediana de TAS fue igualmente de entre 0 y 2, y cayó a 0 en los últimos 12 meses de análisis. Por otro lado, la mediana de inyecciones por semana osciló entre 1,8 y 2,4, y en nuestra serie varió entre 1,17 y 2,33, manteniéndose constante en los distintos periodos analizados. Por tanto, con las limitaciones del pequeño tamaño muestral, nuestros datos están en consonancia con lo reportado en la literatura, reflejando la mejoría del beneficio asociado a la profilaxis con el paso del tiempo, tal como se puede observar en la [tabla 2](#).

En el mismo año, George et al.¹⁴ reportaron la experiencia australiana del cambio a EHL-CF en pacientes con hemofilia, incluyendo 115 pacientes con hemofilia A. El 63,5% reportaron 0 hemorragias espontáneas durante 12 meses. En nuestra experiencia, los pacientes sin sangrados espontáneos fueron el 75% en los primeros 12 meses tras el cambio y el 87,5% en los últimos 12 meses. Con todo, este dato también depende de distintos factores, como el régimen de profilaxis empleado (dosis/frecuencia), el estilo de vida y el estado articular del paciente, entre otros.

En relación a los pacientes que cambiaron a emicizumab, los resultados muestran una reducción de la TAS y mejoría clínica, en línea con lo reportado en los ensayos clínicos^{10,11} y en los estudios en la vida real^{15,16}, aunque se manifiesta algún escepticismo acerca del potencial beneficio que se deriva de este cambio. En el trabajo de Levy-Mendelovich et al.¹⁵, con 70 pacientes con hemofilia A (entre 1 mes y 79 años de edad), se observa que el riesgo de hemorragia persiste a pesar del tratamiento, en especial en pacientes con hemofilia A con problemas y articulaciones diana, en niños que sufren hemorragias relacionadas con traumatismos y en pacientes de edad avanzada. Por su parte, en el estudio de Escobar et al.¹⁶, que incluye 131 pacientes con un total de 82 y 45 hemorragias en los periodos previo y posterior al cambio, respectivamente, con un seguimiento medio antes del cambio de 978,37 días

(DE: 555,03) y posterior al cambio de 522,26 días (DE: 191,36), no se observaron diferencias significativas en la media de TAS antes y después del cambio (0,25 y 0,20, respectivamente; $p = 0,4456$). Los autores concluyen que el cambio a emicizumab puede no aportar beneficios adicionales en los pacientes hemofílicos en profilaxis. En nuestra serie, con muchos menos pacientes y un periodo de seguimiento más corto, los resultados son excelentes: la TAS total, espontánea y articular media es de 0 con los regímenes mensuales. Este dato contrasta con lo reportado para el régimen mensual de profilaxis en los ensayos clínicos¹¹, con una TAS para sangrados tratados media de 2,4 (1,4-4,3), una TAS espontánea tratada de 0,6 (0,3-1,5) y una TAS articular tratada de 1,7 (0,8-3,7). Con todo, estos análisis^{14,15}, en nuestra opinión, deberían ser tenidos en cuenta al seleccionar pacientes candidatos a profilaxis subcutánea, en aras de maximizar la eficiencia de nuestros recursos, a través de la tan necesaria personalización en la selección tanto del paciente como del producto (aunque se trate del emicizumab) y del régimen de administración.

Por otro lado, en nuestra serie no se reportó desarrollo de inhibidores tras el cambio de tratamiento. Este dato resulta esperable atendiendo al bajo riesgo de aparición de esta complicación en relación al cambio de producto referido en la literatura (0,1-0,6% por paciente/año¹⁷). Cabe señalar que uno de los pacientes que efectuó el cambio a EHL-CF8 (en este caso, a ruriotocog alfa pegol) presentaba el antecedente de inhibidor hacía 10 años, desarrollado con octocog alfa, borrado con éxito y en profilaxis con octocog alfa tres veces por semana. Si bien los pacientes con historia de inhibidor habían sido excluidos en el desarrollo clínico del ruriotocog alfa pegol¹⁸, procedimos al cambio de producto para aumentar los niveles valle y reducir la carga asociada al tratamiento. El cambio no se asoció a reaparición de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII. Además de la reducción de la pauta infusional en prácticamente un 30%, se objetivó la desaparición de las molestias en el tobillo derecho, donde previo al cambio presentaba datos clínicos y ecográficos compatibles con una sinovitis. Esta mejoría probablemente esté asociada al aumento de los niveles valle (de 1 a 3 UI/dl), además de al programa de rehabilitación efectuado.

Finalmente, la mayoría de los pacientes han mostrado su satisfacción con el tratamiento con EHL-CF8 o emicizumab, pues la reducción de la frecuencia de las infusiones o el no uso de la vía intravenosa comportó una mayor independencia con respecto a su enfermedad, y una reducción de la carga asociada al tratamiento,

especialmente la derivada de la venopunción. Por otro lado, cuando el objetivo del cambio no era reducir la frecuencia de las infusiones, sino aumentar los niveles valle para lograr una mayor protección frente al sangrado, como se observa por la reducción de la TAS total, la TAS espontánea y la TAS articular, las expectativas de los pacientes y de los clínicos en relación a estos fármacos se han visto satisfechas. Esto está en línea con lo expresado en la Guías de la Federación Mundial de Hemofilia¹ y en los estudios en la vida real, como el HOPE¹⁹. El cambio comporta una reducción de la carga de trabajo derivada también de la menor asistencia a los servicios de urgencias por sangrados intercurrentes. Los resultados clínicos están en consonancia con experiencias similares y de mayor envergadura publicadas en la literatura, sin cuestiones relevantes en términos de seguridad, no reportándose el desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al factor VIII.

Es cierto que, entre las limitaciones de este trabajo, además del pequeño tamaño muestral y su carácter retrospectivo, se encuentra la no realización generalizada de la evaluación articular con recurso al HEAD-US, que permitiría objetivar las ventajas derivadas de la decisión de cambiar de tratamiento. Además, dada la alta eficacia de los tratamientos actuales, que con frecuencia permiten alcanzar el objetivo de cero sangrados espontáneos, resulta perentorio medir los resultados en la hemofilia con otras variables como, por ejemplo, el HEAD-US. Esto permitiría justificar aún más, ante los gestores y los servicios de farmacia, lo adecuado del cambio de SHL-CF8 a estos productos. Es de esperar que este sistema de evaluación articular se vaya incorporando poco a poco a nuestro quehacer diario y al de los radiólogos de nuestros centros.

Nuestros resultados refrendan aquello que se refleja en la literatura: el cambio a profilaxis con EHL-CF8 o emicizumab reduce la frecuencia de infusiones y mejora la adherencia, proporcionando unos niveles más estables de factor VIII y la comodidad de la administración subcutánea, mejorando significativamente la calidad de vida y reduciendo los episodios hemorrágicos.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for management of hemophilia, 3rd ed. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
2. Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. Haemophilia. 2019;25:946-52.
3. Cafuir L, Kruse-Jarres R, Mancuso ME, Kempton CL. Efficacy of emicizumab for hemophilia A without inhibitors. Expert Rev Hematol. 2019;12:515-24.
4. Mannucci PM, Tuddenham EG. The haemophilias — from royal genes to gene therapy. N Engl J Med. 2001;344:1773-9.
5. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Lancet. 2016;388:187-97.
6. Shapiro A, Chaudhury A, Jain N, Tsao E, Barnowski C, Feng J, et al. Real-world data on the use of rFIXFc in subjects with hemophilia B for up to 3.7 years demonstrates improved bleed control and adherence with reduced treatment burden. Blood. 2018;132(Suppl 1):2493.
7. Powell JS. Longer-acting clotting factor concentrates for hemophilia. J Thromb Haemost. 2015;13(Suppl 1):S167-75.
8. Berntorp E, Andersson NG. Prophylaxis for hemophilia in the era of extended half-life factor VIII/Factor IX products. Semin Thromb Hemost. 2016;42:518-25.
9. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdhury P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe haemophilia A. Blood. 2014;123:317-25.
10. 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. 2021;137:2231-42.
11. 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 multicenter, open-label, non-randomized phase 3 study. Lancet Haematol. 2019;6:e295-e305.
12. Nummi V, Lehtinen AE, Iorio A, Szanto T, Lassila R. Switching from standard to extended half-life FVIII prophylaxis in haemophilia A: comparison of factor product use, bleed rates and pharmacokinetics. Haemophilia. 2022;28:e237-44.
13. Blatny J, Munk Nielsen E, Reitzel SB, McMillan A, Danø A, Bystrická L, et al. Real-world evidence on emmoroctocog alfa in patients with haemophilia A: a systematic literature review of treatment experience in Europe. Haemophilia. 2023;29:963-74.
14. George C, Parikh S, Carter T, McCosker J, Carlino S, Tran H. Evaluation of treatment and outcome for patients with haemophilia A and haemophilia B on extended half-life (EHL) factor products: a 12-month data analysis. Haemophilia. 2023;29:1283-90.
15. Levy-Mendelovich S, Brutman-Barazani T, Budnik I, Avishai E, Barg AA, Levy T, et al. Real-world data on bleeding patterns of hemophilia A patients treated with emicizumab. J Clin Med. 2021;10:4303.

16. Escobar M, Bullano M, Mokdad AG, Caicedo J, Schultz B, Fan Q, et al. A real-world evidence analysis of the impact of switching from factor VIII to emicizumab prophylaxis in patients with hemophilia A without inhibitors. *Expert Rev Hematol*. 2023;16:467-74.
17. Kim JY, You CW. The prevalence and risk factors of inhibitor development of FVIII in previously treated patients with hemophilia A. *Blood Res*. 2019;54:204-9.
18. Chowdary P, Mullins ES, Konkle B, McGuinn C, Park Y, Stasyshyn O, et al. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020;26:e168-78.
19. Khair K, Pollard D, Harrison C, Hook S, O'Driscoll M, Holland M. How patients view extended half-life products: impressions from real-world experience (the HOPE study). *Haemophilia*. 2019;25:814-20.