

A propósito de las terapias rebalanceadoras: ¿qué aporta Concizumab®?

Regarding rebalancing therapies: what is Concizumab® contribution?

Manuel Rodríguez-López^{1*}, Ramiro J. Núñez-Vázquez² y M.^a Teresa Álvarez-Román³

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Madrid. España

Se conoce el gran impacto que Emicizumab®, primer fármaco aprobado para profilaxis del sangrado en hemofilia A (HA) vía subcutánea (sc), ha comportado en el manejo de estos pacientes, especialmente aquellos con inhibidores frente al factor VIII (FVIII). En HB, si bien los inhibidores frente al FIX son raros (10%)¹, su tratamiento es muy difícil y de hecho, los intentos para erradicarlos con uso de FIX a altas dosis pueden causar reacciones anafilácticas, incluso graves, en > 50% de los casos, observándose una clara necesidad no cubierta en la atención a estos pacientes. Actualmente asistimos al desarrollo de nuevas moléculas de administración sc que restauran la hemostasia normal en los pacientes hemofílicos por diferentes mecanismos. Entre ellas están los anti-inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI), anticuerpos monoclonales humanizados que restauran la generación normal de trombina por inhibición del TFPI, uniéndose al dominio K2 de Kunitz del TFPI que circula libre en plasma, reduciendo sus niveles². Este dominio K2 inhibe al FXa (factor X activado), serinproteasa clave en la vía común de la coagulación (Fig. 1). Concizumab® pertenece a esta familia de fármacos y su programa de desarrollo clínico, Explorer®, evalúa su eficacia y seguridad para la profilaxis del sangrado en HA y HB, con o sin inhibidores frente al FVIII o FIX respectivamente, además de evaluar su eficacia y seguridad en el contexto quirúrgico. La fase I del desarrollo clínico de Concizumab® comenzaba en octubre de 2010 con el estudio Explorer1®, *Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (Concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial*

*explorer*TM¹. Actualmente continúa en marcha la fase III con los ensayos Explorer® 7 y 8 en adultos y el estudio Explorer® 10 en pediatría. Recientemente se publicaban los resultados del ensayo en fase III a propósito de la profilaxis del sangrado, entre otros, de pacientes con hemofilia e inhibidor, resultados ciertamente promisorios, con el 59,6% de los pacientes reportando 0 sangrados y resolución de articulaciones diana en el 85% de los sujetos, con una tasa anualizada de sangrado (TAS) media de 0,8, inferior a la reportada para pacientes en tratamiento a demanda (13)⁴. En nuestra opinión, hay tres aspectos especialmente reseñables en relación con el fármaco. Si bien la administración diaria pudiera ser *a priori* una desventaja respecto a otros productos con igual finalidad, el sistema de administración basado en un vial o *pen* precargado, similar al del exitoso Ozempic®⁵, con aguja de 32 G y 4 mm, resulta extremadamente simple y mucho más cómodo que cualquiera de las alternativas presentes o futuras disponibles, pudiendo mitigar la supuesta incomodidad, especialmente el dolor y sangrado asociado a la administración, ya que al disminuir el diámetro exterior de una aguja puede reducirse la frecuencia del dolor de inserción y puede animar a los pacientes a cumplir regímenes de inyección exigentes⁶ y facilitando la portabilidad del medicamento (estable a 30°, 28 vs. 7 días el Emicizumab®, con aguja de 26 G)⁷. Esta facilidad de uso se refleja en el resultado del cuestionario *Hemophilia Patient Preference*, del estudio Explorer®⁷, en el que el 93% (77/83) de los pacientes que respondieron prefirieron el Concizumab® a su tratamiento previo. Además, su menor semivida plasmática en relación con

*Correspondencia:

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

Fecha de recepción: 24-12-2023

Fecha de aceptación: 31-01-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.23000026

Disponible en internet: 27-05-2024

Sangre. 2024;43(2):91-93

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/>).

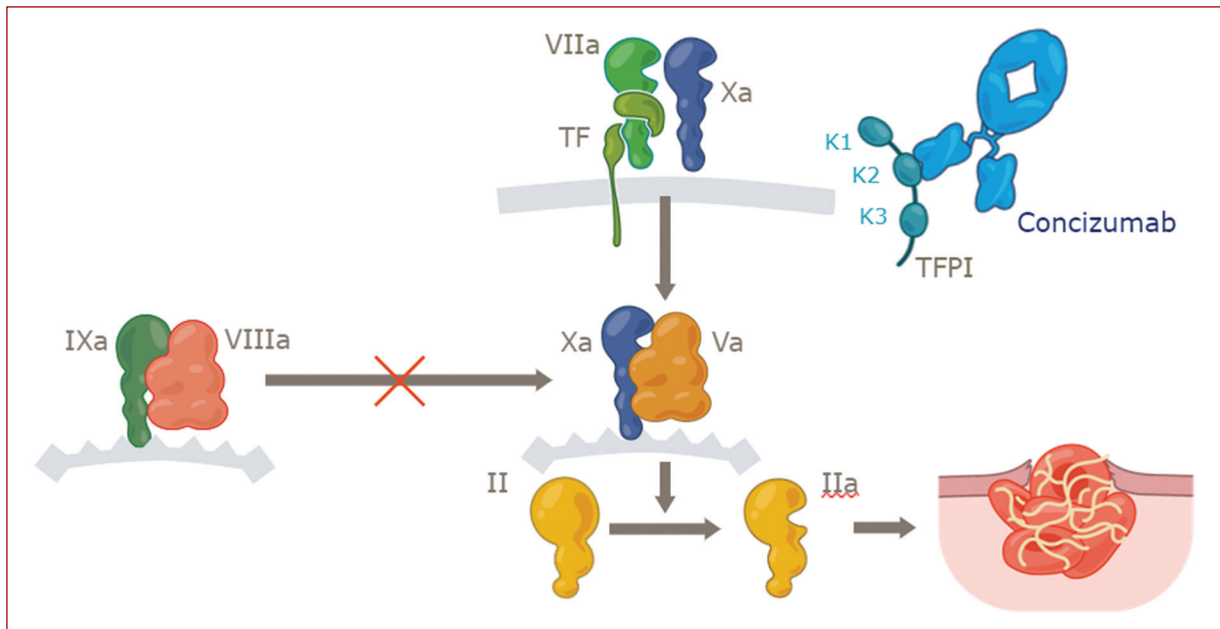


Figura 1. La generación de trombina se alcanza a pesar de la ausencia de FVIII/FIX, por la inhibición del TFPI tras la unión del Concizumab® al dominio Kunitz-2; este dominio actúa sobre el FXa, degradándolo, y en ausencia de ese efecto inhibitorio, es capaz de unirse al FV y generar trombina (adaptada de Hedner et al., 2008³).

FIX: factor IX; FVIIa: factor VII activado; FVIII: factor VIII; FXa: factor X activado; II: factor II (protrombina); IIa: factor II activado (trombina); TF: factor tisular; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; Va: factor V activado.

las alternativas para pacientes con inhibidores, aprobadas o en desarrollo, de aproximadamente 38 horas en estado estacionario, simplifica la realización de cirugías programadas, requiriendo una suspensión corta (entre 4 y 7 días) para «lavar» el fármaco⁸, evitando la administración simultánea con otros agentes prohemostáticos, reduciendo sinergias que puedan incrementar el riesgo trombótico, aparentemente mejor controladas desde la introducción de la adenda al protocolo del ensayo clínico en 2020⁹, donde se recomiendan dosis e intervalos de administración de agentes BAIPAS para manejo de sangrados intercurrentes o para la profilaxis del sangrado en cirugía, además de poder ser una ventaja en pacientes con factores de riesgo trombóticos adicionales. En este sentido, si bien en el ensayo Explorer®8¹⁰ no se permitían efectuar cirugías mayores programadas, sí se efectuaron seis cirugías mayores urgentes para las que se recomendaba la suspensión temporal de la administración del fármaco, aunque las cirugías menores y procedimientos diagnósticos invasivos eran manejadas a criterio del investigador, sin suspensión perioperatoria de Concizumab®, pudiendo emplearse agentes antifibrinolíticos locales/tópicos (o incluso una dosis vía sistémica, tras una adecuada valoración riesgo/beneficio). De reseñar que se reportaron 30 sangrados en esos procedimientos

menores y mayores en 24 pacientes, requiriendo tratamiento 17 episodios de sangrado en 15 pacientes, si bien la mayoría de estos sangrados se produjeron en el contexto de procedimientos dentales (12) y se clasificaron como leves o moderados.

En tercer lugar, y tras los eventos tromboembólicos acontecidos en 2020 (5 en 3 pacientes) que motivaron la suspensión temporal del desarrollo clínico del medicamento entre marzo y agosto de ese año, la posibilidad de individualizar el tratamiento por medio de la determinación por técnica de ELISA validada de la concentración plasmática predosis (recomendada tras 4 semanas de tratamiento^{4,11,12} y no más tarde de 8 semanas desde el inicio) permite minimizar el riesgo trombótico asociado a esta terapia, si bien que el rango terapéutico es, quizás, excesivamente amplio (200-4.000 ng/ml) y probablemente solo una determinación podría ser insuficiente; habiendo circunstancias clínicas que podrían aumentar aún más el riesgo trombótico de nuestros pacientes y en las que pudiera ser interesante la monitorización. Solo el 74% de los pacientes⁴ del estudio no requirieron modificación de dosis pero (de forma similar a, por ejemplo, Emicizumab®) disponer de una técnica rápida, fiable y fácilmente accesible que permita estimar la concentración en cualquier momento

sería de interés, porque no hay un test de rutina, como por ejemplo, el tiempo de tromboplastina parcial activado, que para Emicizumab® (con las limitaciones de la técnica) nos puede alertar de problemas como la aparición de los infrecuentes anticuerpos antidroga (menos del 25%) en relación con Concizumab®¹¹, generalmente de bajo título y no neutralizantes. Si bien se describieron dos pacientes en los que se observó pérdida o disminución de la actividad¹² y con incidencia del 3,5% para el Emicizumab®¹³ (< 1% con carácter neutralizante) o mala adherencia al tratamiento, por la simple prolongación del tiempo basal, incluso dentro del rango de normalidad¹⁴ y quizás esa técnica deseada permitiría ajustar aún más las dosis y limitar el potencial riesgo trombogénico asociado.

Finalmente, su papel como alternativa terapéutica en profilaxis para pacientes hemofílicos, sin inhibidor, se vislumbra más prometedor para la HB, dados los resultados del Explorer8®¹⁵ (TAS mediana 2.8 [0-65]⁵), escenario para el que no existen alternativas subcutáneas aprobadas, mientras que en la HA podría quedar restringido a aquellos raros casos donde fracase el Emicizumab®, porque, amén de la eficacia de este y si bien los resultados de la profilaxis con Concizumab® en este grupo de pacientes son interesantes (TAS mediana 1.7 [0-4.5]HA)¹⁵, se echa en falta un subestudio que evalúe la variabilidad intraindividual del patrón de sangrado tras el cambio desde una profilaxis previa con CF8 y que justifique dicho cambio más allá de la comodidad asociada a la vía de administración, a diferencia de lo reportado para el Emicizumab en el ensayo HAVEN-3®¹⁶.

Por tanto, Concizumab®, salvo demora inesperada en su programa de desarrollo clínico, podría convertirse en la primera terapia subcutánea (y de elección) para pacientes con HB e inhibidor (ya aprobado en Canadá en esta indicación desde marzo de 2023 para adultos y niños ≥ 12 años) por comodidad, eficacia y seguridad, con potencial para su uso en otros pacientes hemofílicos A con inhibidor o A/B sin inhibidor. Además de que, dado su novedoso mecanismo de acción, cabría la posibilidad de explorar su empleo para la profilaxis del sangrado en otras deficiencias factoriales o incluso trombopatías.

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 en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

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

- Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, Kurnik K, Fischer K et al.; PedNet study group. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*. 2020;106(1):123-9.
- van den Berg HM, Srivastava A. Hemostasis - A balancing act. *N Engl J Med*. 2023;389:9.
- Hedner U, Ezban M, Tissue Factor and FVIIa as therapeutic targets in Disorders of hemostasis. *Annual Review of Medicine* 2008;59:29-41. <http://doi.org/10.1146/annurev.med.59.061606.095605>.
- Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al The phase 3 explorer7 study of concizumab in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2022;389:783-94.
- Prospecto Ozempic 0,25 mg solución inyectable en pluma precargada [Internet]. Centro de información online de medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/117251002/P_117251002.html
- Arendt-Nielsen L, Egekvist H, Bjerring P. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters. *Somatosens Mot Res*. 2006;23(1-2):37-43.
- Emicizumab®. Ficha técnica Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable [Internet]. Centro de información online de medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181271002/FT_1181271002.html
- Young G. Non factor therapies. *HemaSphere*. 2023;7:6(e911).
- Stephanie Valer Seremetis, Katarina Cepo, Josephine Skovgaard Rasmussen, Trine Hoyer Rose, Søren Tamer, Thomas Postmann. Risk Mitigation Strategy for Concizumab Clinical Trials after Pause Due to Non-Fatal Thrombotic Events *Blood* (2020) 136 (Supplement 1): 40. <http://doi.org/10.1182/blood-2020-139563>
- Chan AKC, Barnes C, Mathias M, Linari S, Lopez JFJ, Hvitfeldt Poulsen L, et al. Surgical procedures and hemostatic outcome in patients with hemophilia receiving Concizumab prophylaxis during the phase 3 Explorer7 and Explorer8 trials. *Blood*. 2023;142(Suppl 1): 30.
- Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Eichler H, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Advance*. 2022;6(11):3422-32.
- Alhemo®. Product monograph. Including patient medication information [Internet]. Novordisk Canada; mar 2023. Disponible en: <https://www.novonordisk.ca/content/dam/nncorp/ca/en/products/alhemo-en-product-monograph.pdf>
- Paz-Priel I, Chang T, Asikani E, Chebon S, Emrich T, Fernandez E, et al. Immunogenicity of Emicizumab in people with hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies. *Blood*. 2018; 132(Suppl 1):633.
- Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia—Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol*. 2023;200:23-34.
- Astermark J, Apte S, Lyu CJ, Høgh Nielsen AR, Saulyte Trakymiene S, Thaug JJ, et al. Efficacy and safety of Concizumab prophylaxis in patients with hemophilia A or B without inhibitors: 56-week cut-off results of the phase 3 Explorer8 Study. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):2609.
- 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*. 2018;379:811-22.