

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-441/VI/01042026

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de concizumab (Alhemo®) en la profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes de 12 años de edad o mayores con hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del FVIII y hemofilia B moderada/grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX ≤ 2%) sin inhibidores de FIX

Fecha de publicación: 01 de abril de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

## Índice

Introducción .....	1
Concizumab (Alhemo®) .....	3
Farmacología .....	4
Eficacia .....	5
Estudio NN7415-4307 (EXPLORER 8) .....	5
Seguridad .....	12
Discusión .....	15
Conclusión .....	21
Grupo de expertos .....	22
Anexo .....	23
Referencias .....	47

## Introducción

La hemofilia A (HA) y la hemofilia B (HB) son enfermedades congénitas ligadas al cromosoma X, caracterizadas por la disfunción o disminución en la producción del factor VIII (FVIII) y IX (FIX) respectivamente. Ambas proteínas son fundamentales en la cascada de la coagulación para una hemostasia efectiva. La HA es más frecuente que la HB representando aproximadamente entre 80-85% de la población total de pacientes hemofílicos. Aunque la transmisión de ambas enfermedades sigue un patrón de herencia recesivo ligado al sexo, existe una alta tasa de mutación espontánea de los genes F8 y F9 localizados en el brazo largo del cromosoma X, que codifican el FVIII y FIX, por lo que se estima que hasta un tercio de los casos afecta a pacientes sin antecedentes familiares previos (1,2)

Según la Federación Mundial de Hemofilia (WFH, por sus siglas en inglés), se estima que a nivel mundial hay 185.318 personas diagnosticadas con hemofilia A y 37.998 con hemofilia B. La incidencia global de estas patologías es de 17,1



casos por cada 100.000 hombres en el caso de la hemofilia A, y de 3,33 casos por cada 100.000 en el caso de la hemofilia B.

En España, de acuerdo con la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), se calcula que la incidencia de HA es de 1 caso por cada 5.000 varones nacidos vivos, mientras que para la HB es de 1 caso por cada 30.000. La prevalencia global de la hemofilia A y B severa es de 6 casos y 1.1 casos por cada 100.000 hombres respectivamente(1,2).

Atendiendo a la gravedad, la HA y la HB se subdividen en 3 categorías: grave (nivel de FVIII o FIX < 1UI/dl), moderada (nivel de FVIII o FIX 1-5 UI/dl) y leve (nivel de FVIII o FIX 5-40 UI/dl). Las formas graves se manifiestan clínicamente con episodios hemorrágicos espontáneos que a menudo afectan a las articulaciones y músculos en ausencia de eventos que puedan afectar a la hemostasia. Los pacientes con hemofilia moderada se caracterizan por sangrados espontáneos ocasionales y sangrados prolongados en respuesta a traumatismos menores o cirugías. En pacientes con hemofilia leve se observan sangrados severos con traumatismos o cirugía mayores y el sangrado espontáneo es raro (1-3)

Las hemorragias más frecuentes incluyen episodios espontáneos y/o traumáticos que afectan el sistema musculoesquelético, las articulaciones, los músculos y los tejidos blandos. Aunque menos prevalentes, ciertos tipos de hemorragias, como las intracraneales y gastrointestinales, representan un riesgo vital. El fenotipo hemorrágico de un individuo es el resultado de su genotipo, el estado de salud de sus articulaciones y su comportamiento. Incluso entre los pacientes con hemofilia severa puede haber una considerable heterogeneidad en los fenotipos hemorrágicos(1,2)

El tratamiento de la hemofilia A y B se basa principalmente en la reposición del factor deficiente mediante concentrados de factor plasmáticos o recombinantes. Este tratamiento puede administrarse de forma profiláctica, mediante infusiones periódicas destinadas a prevenir episodios hemorrágicos, o a demanda para el tratamiento de sangrados. Tradicionalmente, el objetivo de la profilaxis ha sido mantener niveles de actividad de los factores VIII o IX (FVIII/FIX)  $\geq 1\%$ , con la finalidad de convertir un fenotipo grave en moderado. No obstante, la evidencia disponible indica que niveles entre 1-3 % pueden ser insuficientes para prevenir sangrados subclínicos, los cuales pueden progresar hacia daño articular; por ello, actualmente se recomienda alcanzar niveles valle de al menos 3-5 %. La terapia a demanda es fundamental para reducir el dolor y el impacto de los episodios hemorrágicos, no modifica significativamente el perfil de sangrado, lo que conduce finalmente al daño musculoesquelético y otras complicaciones derivadas de hemorragias. Por tanto, la profilaxis (PX) se considera el estándar de tratamiento en pacientes con un fenotipo hemorrágico severo (1-4)

Los concentrados de factor recombinantes se clasifican en dos categorías según su vida media (1,2,5):

- Productos de vida media estándar (SHL, por sus siglas en inglés): tienen una vida media de aproximadamente 8 a 12 horas para el FVIII y de 18 a 40 horas para el FIX. La administración profiláctica de estos concentrados suele requerir infusiones cada 2 días para el FVIII y hasta dos veces por semana para el FIX.
- Productos de vida media extendida (EHL, por sus siglas en inglés): diseñados para prolongar la vida media del factor de coagulación, estos productos permiten infusiones menos frecuentes. Para el FVIII la vida media de los productos EHL es aproximadamente 1,5 veces mayor, que la de los productos SHL, mientras que el FIX la vida media puede extenderse hasta 5 veces en comparación con los productos SHL.

El desarrollo de los productos EHL ha contribuido a reducir la carga del tratamiento en pacientes con hemofilia, disminuyendo la frecuencia de las infusiones profilácticas y manteniendo niveles plasmáticos más altos del factor de coagulación. No obstante, a pesar de la disponibilidad de estos nuevos productos EHL, algunos pacientes pueden requerir infusiones intravenosas regulares de reemplazo de factor con frecuencias que varían desde dos veces por semana hasta una vez cada 2 semanas. Otro EHL, de acción más prolongada, es efanesoctocog alfa (Altuvoct®), una proteína de fusión recombinante de administración semanal. Está indicado para el tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) en todos los grupos de edad (6).



Emicizumab (Hemlibra®) es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que se une a los factores IXa y X, formando un complejo que simula la función procoagulante del FVIII activado. Ha sido aprobado para para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII y sin inhibidores del VIII que tengan enfermedad grave (FVIII < 1%) o enfermedad moderada (FVIII > 1% y < 5%) con fenotipo de sangrado grave.

Nuevos tratamientos para la HA y HB han sido autorizados por la Comisión Europea (CE):

- Hemgenix® (etranacogene dezaparvovec) es una terapia génica que ha recibido aprobación condicional en la Unión Europea (UE) para el tratamiento de adultos con hemofilia B sin inhibidores.
- Roctavian® (valoctocogene roxparvovec), por su parte, es una terapia génica que ha obtenido también aprobación condicional en la UE para el tratamiento de la hemofilia A grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor VIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado de serotipo 5 (AAV5) detectables.
- Hympavzi® (marstacimab) es un anticuerpo monoclonal humano que actúa inhibiendo la función anticoagulante del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Este tratamiento está autorizado por la CE, para la profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años de edad o mayores y un peso de al menos 35 kg con hemofilia A grave sin inhibidores del factor VIII, o hemofilia B grave sin inhibidores del factor IX. Finalmente, Alhemo® (concizumab), que es el medicamento objeto de este informe.

## Concizumab (Alhemo®) (7,8)

Concizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4, que está indicado para la profilaxis (PX) rutinaria de hemorragias en pacientes de 12 años de edad o mayores con:

- Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del FVIII.
- Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del FVIII.
- Hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) con inhibidores del FIX.
- Hemofilia B moderada/grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX ≤ 2%) sin inhibidores de FIX.

El presente informe de posicionamiento terapéutico se centra en la evaluación de las indicaciones en pacientes sin inhibidores.

Concizumab se administra por vía subcutánea y está formulado como solución inyectable en plumas precargadas multidosis que contienen 15 mg/1,5 ml, 60 mg/ 1,5 ml, 150 mg/ 1,5ml y 300 mg/ 3 ml.

El tratamiento se debe iniciar en un estado no hemorrágico. Los tratamientos con FVII recombinante activado (rFVIIa) y concentrados de complejo de protrombina activada (CCPA) deben suspenderse 12 y 48 horas antes de la administración, respectivamente. El uso profiláctico de productos de factor VIII (FVIII) y factor IX (FIX) se deben interrumpir dos semividas antes de iniciar la profilaxis con concizumab. No se dispone de datos de ensayos clínicos para guiar el cambio de pacientes de tratamientos no sustitutivos a concizumab, sin embargo, en la ficha técnica se describen recomendaciones prácticas para el lavado y manejo hemostático durante la transición. Se podría considerar un intervalo de lavado de aproximadamente 5 semividas de la terapia previa antes de iniciar la profilaxis con concizumab. Puede ser necesario el apoyo hemostático con productos de factor o agentes bypass durante el cambio de productos no basados en factor.

La pauta posológica recomendada consiste en una dosis de carga de 1mg/kg, seguida de una dosis inicial diaria de 0,20 mg/kg hasta establecer la dosis de mantenimiento individual. Según la concentración plasmática medida después de 4 semanas de tratamiento, la dosis de mantenimiento se ajustará a 0,15, 0,20 o 0,25 mg/kg una vez al día.

El ajuste de la dosis de mantenimiento individual se debe realizar lo antes posible (después de disponer del resultado de la concentración plasmática de concizumab) y se recomienda que no sea más tarde de 8 semanas tras el inicio del tratamiento. Se deben considerar mediciones adicionales de la concentración plasmática tras 8 semanas con la misma dosis de mantenimiento, si un paciente experimenta un aumento en la frecuencia de las hemorragias, un gran cambio en el peso corporal, ha omitido dosis antes de establecer la dosis de mantenimiento, o adquiere una comorbilidad, lo que podría derivar en un aumento en el riesgo tromboembólico general.

Ya que concizumab se dosifica de acuerdo con el peso corporal (mg/kg), es importante recalcular la dosis (mg) cuándo cambie el peso corporal.

## Farmacología (1,7)

Concizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 dirigido contra el inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI, por sus siglas en inglés). El TFPI es un inhibidor del factor Xa (FXa). La unión de concizumab al TFPI en el dominio Kunitz 2 (K2) evita la inhibición del FXa por parte del TFPI. Cuando la actividad inhibidora de TFPI se reduce, el FXa producido por el complejo factor VII activado (FVIIa)/factor tisular (TF) genera suficiente trombina para lograr la hemostasia. Concizumab actúa independientemente del FVIII y el FIX y su efecto no se ve afectado por la presencia de inhibidores de estos factores.

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de concizumab en humanos se evaluaron en cuatro ensayos de fase 1 (estudios 3813, 3981, 3986 y 4159), dos de fase 2 (estudios 4255 y 4310) y dos de fase 3, con datos hasta 56 semanas (ensayo 4311 en pacientes con HA y HB con inhibidores y el ensayo 4307 en pacientes con HA y HB sin inhibidores).

En voluntarios masculinos sanos (fase 1: estudios 3813, 3981 y 3986), las dosis más elevadas de concizumab generaron una respuesta farmacodinámica clara, caracterizada por una reducción dosis-dependiente del TFPI libre y su funcionalidad. Los parámetros de coagulación reflejaron el efecto procoagulante de concizumab, evidenciado por un aumento dosis-dependiente de los niveles de dímeros D y protrombina F1+2.

En pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores (fase 1), concizumab redujo la funcionalidad y los niveles de TFPI libre. Se registraron alteraciones significativas en los parámetros de coagulación, especialmente en el grupo tratado con 0,80 mg/kg (4159). El efecto procoagulante del fármaco se confirmó con el incremento de los niveles de dímeros D y protrombina F1+2, aunque este efecto fue menos pronunciado en comparación con los voluntarios sanos.

En los estudios de fase 2 (4255 y 4310), se administró una dosis de carga de 0,5 mg/kg de concizumab, seguida de inyecciones subcutáneas diarias de 0,15 mg/kg, con la opción de aumentar la dosis a 0,20 mg/kg o 0,25 mg/kg si el paciente tenía  $\geq 3$  episodios de sangrado espontáneo. Se observó una disminución del TFPI libre, y el potencial de generación de trombina se mantuvo dentro del rango normal después de 24 semanas. En cuanto a los parámetros de coagulación evaluados como medida de seguridad, los niveles de dímeros D y F1+2 aumentaron con el incremento de la concentración plasmática de concizumab. No se observaron cambios clínicamente significativos en otros parámetros de coagulación (fibrinógeno, PT, INR, aPTT y AT).

En los ensayos de fase 3 (4307, 4311), con una dosis de carga de 1 mg/kg y dosis inicial diaria de 0,20 mg/kg (ajustable a 0,25 mg/kg o 0,15 mg/kg), los resultados farmacodinámicos se mantuvieron estables hasta la semana 24, mostrando niveles reducidos de TFPI libre y parámetros de trombina dentro del rango normal.

El tratamiento con concizumab se suspendió el 19 de marzo de 2020 tras la aparición de eventos tromboembólicos no fatales en tres pacientes durante los ensayos de fase 3: dos en el EXPLORER 8 y uno en EXPLORER 7 (hemofilia con inhibidores). Tras el análisis de todos los datos disponibles, el protocolo se modificó el 6 de julio de 2020, incorporando medidas de mitigación de riesgo, incluido un nuevo esquema de dosificación y directrices para el manejo de sangrados leves o moderados, con orientaciones específicas de uso de dosis más bajas de factor o agente by-pass mientras se recibe PX con concizumab.

## Eficacia (6,8)

La eficacia y seguridad de concizumab en la profilaxis rutinaria de pacientes de 12 años o mayores con hemofilia A y hemofilia B sin inhibidores ha sido evaluada en el estudio fase 3 NN7415-4307 (EXPLORER-8).

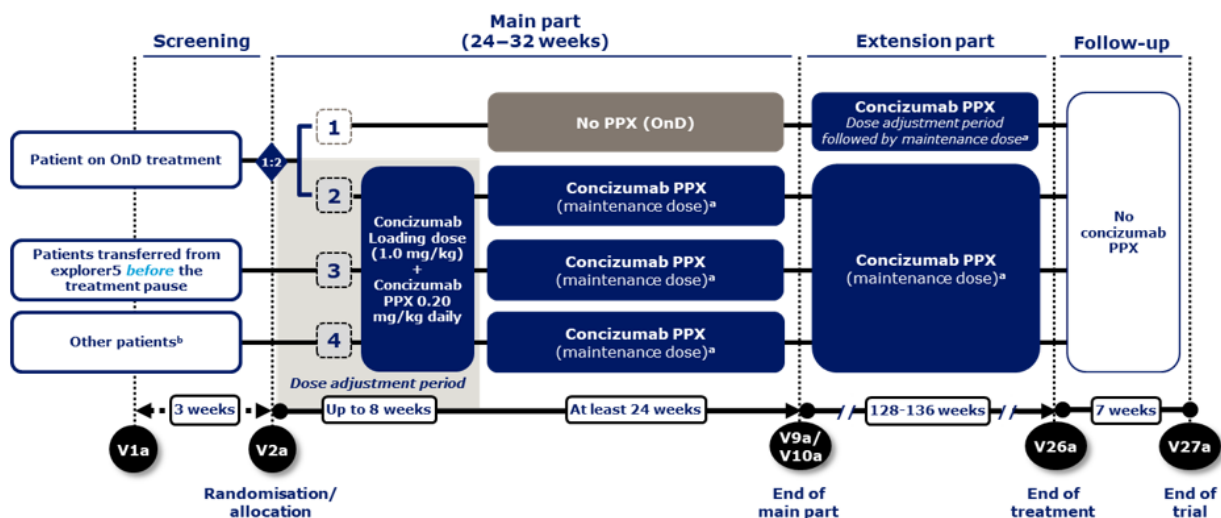
Otros estudios de apoyo incluyen:

- El estudio de fase 2, 4310 (EXPLORER 4), que determinó la dosis óptima y evaluó la seguridad, farmacocinética, farmacodinámica y eficacia preliminar de concizumab en pacientes con hemofilia A con inhibidores (HAWI) y hemofilia B con inhibidores (HBWI).
- El estudio fase 2 4255 (EXPLORER 5) respaldaron los datos de eficacia de concizumab en pacientes con HA y HB sin inhibidores.
- El estudio fase 3 NN7415-4311 (EXPLORER 7) que evaluó la eficacia y seguridad de concizumab en la profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con HA y HB con inhibidores del FVIII y FIX de 12 años de edad o mayores.

### Estudio NN7415-4307 (EXPLORER 8)

EXPLORER 8 es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional para evaluar la eficacia y seguridad de concizumab en la profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes adolescentes y adultos con HA o HB sin inhibidores.

**Figura 1.** Diseño del ensayo 4307



**Notes:** <sup>a</sup>The individual maintenance dose was either 0.15, 0.20 or 0.25 mg/kg concizumab. <sup>b</sup>Additional patients on OnD treatment or patients on PPX with factor replacement, patients from trial 4255 enrolled after the treatment pause and patients randomised to arms 1 or 2 before the treatment pause.

**Abbreviations:** OnD: on demand, PPX: prophylaxis, V: visit.

El estudio se estructuró en una fase principal de tratamiento con una duración de 24 semanas para los pacientes incluidos en el brazo 1 y de 32 semanas para los pacientes de los brazos 2 a 4. Posteriormente, se contempló un período de extensión (OLE) de 28 semanas adicionales (grupos 2-4) o 136 semanas (grupo 1, incluyendo un período de ajuste de dosis de 8 semanas) seguido finalmente de un período de seguimiento de 7 semanas tras la finalización del tratamiento (figura 1).

El ensayo consta de 4 brazos de tratamiento:

- Brazos 1 y 2 (aleatorizados): incluyeron 27 pacientes con HA y 36 pacientes con HB, que fueron aleatorizados en una proporción 1:2 para recibir, respectivamente, ausencia de profilaxis (tratamiento a demanda con concentrados de factor) o profilaxis con concizumab.
- Brazos 3 y 4 (no aleatorizados): incluyeron 55 pacientes con HA y 30 pacientes con HB que recibieron profilaxis con concizumab.
  - Brazo 3: incorporó a los pacientes procedentes del ensayo multicéntrico de fase 2 4255 EXPLORER 5 (NCT03196297) antes de la pausa del tratamiento.
  - Brazo 4: incluyó a pacientes con tratamiento profiláctico previo, entre ellos aquellos que habían recibido profilaxis estable durante al menos 24 semanas en el estudio no intervencionista 4322 (EXPLORER 6; NCT03741881). También se incorporaron pacientes que completaron el estudio 4255 (EXPLORER 5) después de la pausa del tratamiento. Adicionalmente, se incluyeron pacientes tratados previamente a demanda que fueron reclutados después de que se cerraran los brazos 1 y 2.

En el momento de la suspensión de concizumab, motivada por la aparición de eventos tromboembólicos graves, únicamente se había incluido el 12 % de los pacientes previstos en los brazos aleatorizados. Tras la reanudación del ensayo, los pacientes previamente asignados a los brazos 1 y 2 fueron transferidos al brazo 4. En consecuencia, todos los pacientes incluidos posteriormente en los brazos 1 y 2 correspondieron a nuevas incorporaciones y recibieron el tratamiento conforme al nuevo esquema de dosificación.

Se incluyeron pacientes varones con una edad de  $\geq 12$  años y peso corporal de  $> 25$  kg, con HA congénita grave (FVIII $<1\%$ ) o HB congénita moderada/grave (FIX $<2\%$ ) sin inhibidores y que hubieran estado en tratamiento con concentrados de factor en las 24 semanas previas al cribado.

Se excluyeron los pacientes que presentaban, en el momento del cribado, un recuento plaquetario  $\leq 100 \times 10^9/L$ , concentraciones de fibrinógeno por debajo del límite inferior de la normalidad, disfunción hepática (definida como concentraciones de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa  $>3$  veces el límite superior de la normalidad, junto con bilirrubina total  $>1,5$  veces el límite superior de la normalidad), insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular estimada  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), trastornos de la coagulación hereditarios o adquiridos distintos de la hemofilia congénita, antecedentes, alto riesgo o signos clínicos de enfermedad tromboembólica, enfermedad inflamatoria sistémica conocida que requiriera tratamiento sistémico, tratamiento con emicizumab en los 180 días previos al cribado y antecedentes o presencia de inhibidores ( $\geq 0,6$  unidades Bethesda en el cribado o en los 5 años previos, según los registros médicos).

Los pacientes se estratificaron según subtipo de hemofilia (HA o HB) y la frecuencia de sangrado en las 24 semanas previas al cribado ( $<9$  episodios de sangrado o  $\geq 9$  episodios de sangrado).

La pauta posológica inicial de concizumab consistió en una dosis de carga de 1 mg/kg administrada el primer día de tratamiento, seguida de una dosis diaria de mantenimiento de 0,25 mg/kg. Tras la interrupción de tratamiento por eventos tromboembólicos, en los brazos 2,3 y 4, se implementó un nuevo régimen de dosificación, en el que se mantuvo la dosis de carga de 1 mg/kg para reducir el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario y se redujo la dosis diaria inicial a 0,20 mg/kg. Además, se incluyó un periodo de ajuste de dosis de 5 a 8 semanas, durante el cual la dosis de concizumab podía aumentarse o reducirse a 0,25 mg/kg o 0,15 mg/kg, según el nivel de exposición al fármaco observado en la visita de la semana 4.

Los episodios que ocurrieron se trataron con factores de coagulación. Los sangrados leves a moderados se manejaron utilizando la dosis local mínima aprobada del producto habitual del paciente. En los episodios graves o potencialmente mortales, el manejo se realizó de forma individualizada según el criterio del investigador, pudiendo requerir dosis

elevadas de factor durante períodos prolongados. La profilaxis con concizumab se mantuvo de forma continua independientemente de los episodios hemorrágicos.

El objetivo principal del estudio fue comparar el efecto de la profilaxis con concizumab con el de la ausencia de profilaxis (tratamiento a demanda) en la reducción del número de episodios hemorrágicos en pacientes adultos y adolescentes con hemofilia A o B sin inhibidores.

La variable principal de eficacia se definió como el número de episodios de sangrado espontáneo y traumático tratados en el brazo a demanda (brazo 1) desde la aleatorización (semana 0) hasta el inicio del tratamiento con concizumab (24 semanas), y para concizumab (brazo 2) desde el inicio del nuevo régimen de dosificación de concizumab (semana 0) hasta el corte de análisis primario (al menos 32 semanas).

Los objetivos secundarios del estudio incluyeron la comparación el efecto de la profilaxis con concizumab (PX) frente al tratamiento profiláctico previo del paciente en la reducción del número de episodios hemorrágicos en pacientes adultos y adolescentes con hemofilia A (HA) y hemofilia B (HB) sin inhibidores y la evaluación la seguridad de la profilaxis con concizumab (PX) en pacientes adultos y adolescentes con hemofilia A o B sin inhibidores.

Como variables secundarias se incluyeron:

- Variable secundaria confirmatoria: Número de episodios hemorrágicos espontáneos y traumáticos tratados durante la profilaxis con concizumab en pacientes con HA o HB sin inhibidores en EXPLORER 8 comparado con el número de episodios durante la profilaxis estable previa ( $\geq 24$  semanas) en EXPLORER 6 (comparación intrapaciente). El periodo de profilaxis previa en EXPLORER 6 abarcó desde el momento en que la profilaxis se consideró estable (tras al menos 24 semanas de tratamiento profiláctico) hasta el final del ensayo. El periodo de profilaxis con concizumab en EXPLORER 8 (grupo 4, comparación intrapaciente) se consideró desde el inicio de la dosis de mantenimiento de concizumab hasta el confirmatory analysis cutoff (CACO).
- Variables secundarias complementarias:
  - Número de episodios hemorrágicos espontáneos tratados, número de hemorragias articulares espontáneas y traumáticas tratadas, y número de hemorragias en articulaciones objetivo-espontáneas y traumáticas tratadas en pacientes con HA o HB sin inhibidores.
  - Número de eventos tromboembólicos, número de reacciones de tipo hipersensibilidad, número de reacciones en el sitio de inyección, número de pacientes con anticuerpos contra concizumab, concentración plasmática pre-dosis de concizumab (C<sub>trough</sub>), pico de trombina pre-dosis, concentración pre-dosis de TFPI libre, concentración plasmática máxima de concizumab (C<sub>max</sub>), área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) de concizumab.
- Variables secundarias exploratorias:
  - Cambio respecto a la línea basal hasta la semana 24 en resultados reportados por los pacientes (patient-reported outcomes) en pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores.
  - Preferencia del paciente, evaluada mediante cuestionarios en la semana 24 en pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores.

Para el análisis de eficacia, se utilizaron los datos hasta el confirmatory analyses cut-off (CACO), definido como el momento en que todos los pacientes del brazo 1 habían completado 24 semanas o se habían retirado, y todos los pacientes en profilaxis con concizumab (brazos 2 y 4) habían completado 32 semanas o se habían retirado. Adicionalmente se estudiaron los resultados tras 56 semanas de tratamiento, que proceden de la extensión abierta del ensayo EXPLORER 8.

Se definieron dos conjuntos de análisis: el conjunto de análisis completo (FAS), que incluyó a todos los pacientes tratados con el nuevo régimen de concizumab en profilaxis o con tratamiento a demanda tras la pausa, así como a los asignados

a los brazos 3 y 4; y el conjunto de análisis intraindividual (IPAS), formado por pacientes del brazo 4 con profilaxis estable, tras al menos 24 semanas de tratamiento previo en el estudio 4322 (EXPLORER 6) y que entraron en la fase de mantenimiento del ensayo.

La población total del estudio incluyó 148 pacientes varones, de los cuales el 74,3% eran adultos (18–84 años) y el 25,7% adolescentes (12–17 años). Predominó la población blanca (66%), seguida de la asiática (28%). El 95% de los pacientes (n=140) habían recibido tratamiento previo, de los cuales el 56,4% era en régimen de profilaxis.

El tiempo medio en el régimen de tratamiento previo fue de 36,2 meses para el tratamiento a demanda y 45,7 meses para la profilaxis. La TAS media (Tasa anualizada de sangrados) fue de 24,0 para pacientes previamente a demanda y 31,7 para pacientes previamente en profilaxis.

Considerando los subtipos de hemofilia:

- Hemofilia A (HA): 42,1% de los pacientes recibía tratamiento a demanda y 64,5% profilaxis; la TAS media fue de 19,0 y 5,6, respectivamente.
- Hemofilia B (HB): 60,9% de los pacientes recibía tratamiento a demanda y 46,9% profilaxis; la TAS media fue de 27,4 y 69,7 respectivamente.

### Resultados de eficacia en el CACO

En el CACO, la exposición a concizumab fue mayor en pacientes con HA que con HB. Inicialmente, la exposición total fue de 79,0 años-paciente para HA y 45,2 años-paciente para HB, con un tiempo medio de 51,5 y 36,8 semanas, respectivamente

La mayoría de los pacientes con HA (76,9%) y HB (55,0%) se mantuvieron en la dosis diaria de 0,20 mg/kg.

En el CACO un total de 250 hemorragias en 50 pacientes con HA fueron tratadas con FVIII, de las cuales 234 ocurrieron en 46 pacientes que recibían concizumab PX (brazos 2-4 del estudio). Por otro lado, 207 hemorragias en 43 pacientes con HB fueron tratadas con FIX, incluyendo 192 hemorragias en 38 pacientes con HB en concizumab PX (brazos 2-4 del estudio).

Para los pacientes con hemofilia A (HA), la tasa anualizada de sangrados (TAS) media estimada de los episodios de hemorragias espontáneas y traumáticas tratados fue de 19,3 (IC 95%: 11,25–33,03) con tratamiento a demanda (brazo 1) y de 2,7 (IC 95%: 1,63–4,59) con concizumab PX (brazo 2), con una ratio estimada de TAS de 0,14 (IC 95%: 0,07–0,29). Esto corresponde a una reducción del 86% en la TAS para los pacientes en profilaxis con concizumab en comparación con el tratamiento a demanda.

Para los pacientes con hemofilia B (HB), la TAS media estimada de los episodios de hemorragias espontáneas y traumáticas tratados fue de 14,8 (IC 95%: 8,14–26,86) con tratamiento a demanda (brazo 1) y de 3,1 (IC 95%: 1,91–5,04) con concizumab PX (brazo 2), con una ratio estimada de TAS de 0,21 (IC 95%: 0,10–0,45). Esto corresponde a una reducción del 79% en la TAS para los pacientes en profilaxis con concizumab en comparación con el tratamiento a demanda.

Para evaluar la eficacia de concizumab también se realizó un análisis secundario confirmatorio en una población específica (subgrupo 4) comparando, en cada paciente, la reducción de hemorragias lograda con su profilaxis previa frente a la obtenida con el nuevo tratamiento.

En hemofilia A, la mediana de TAS observada para episodios hemorrágicos espontáneos y traumáticos fue 2,2 (RIC 0,9–4,2) con profilaxis previa y 2,3 (RIC 0,0–8,1) con concizumab PX. La TAS media estimada fue 3,7 (IC 95 %: 2,51–5,42) con profilaxis previa y 5,1 (IC 95 %: 2,71–9,65) con concizumab, con una razón de TAS de 1,39 (IC 95 %: 0,73–2,63).

En hemofilia B, la mediana de TAS observada episodios hemorrágicos espontáneos y traumáticos fue 2,1 (RIC 0,8-6,2) con profilaxis previa y 1,4 (RIC 0,0-4,7) con concizumab PX. La TAS media estimada fue 3,1 (IC 95 %: 2,07-4,62) con profilaxis previa y 5,4 (IC 95 %: 2,27-12,91) con concizumab, con una razón de TAS de 1,75 (IC 95 %: 0,81-3,78).

La discrepancia observada entre la mediana y la media de la tasa anual de hemorragias se atribuye a una variabilidad inflada por tres casos específicos en tratamiento con concizumab PX (2 pacientes con HA y un paciente con HB) cuya evolución clínica desvió el promedio general. Tras un análisis exhaustivo de farmacocinética y farmacodinámica, se identificó que el aumento de sangrados en el paciente con hemofilia B respondió a una exposición insuficiente al fármaco incluso en dosis máximas, condicionada por una nula generación de trombina y un incremento de la actividad física. En cuanto a los casos de hemofilia A, un paciente presentó un empeoramiento de su patología articular preexistente que remitió tras una sinovectomía, mientras que en el segundo individuo no fue posible establecer una etiología clara para su elevada tasa de sangrado. De este modo, entre las causas probables para la falta de confirmación estadística de no inferioridad se incluyen baja potencia por tamaño muestral limitado, variabilidad interindividual y algunos casos atípicos que influyeron en la media, más que a una deficiencia terapéutica generalizada de concizumab.

En un análisis de sensibilidad post hoc del ensayo se evaluó el impacto de tres pacientes con tasas de sangrado anualizadas (ABR) extremadamente elevadas sustituyendo esos valores por estimaciones basadas en el resto de pacientes. Tras este ajuste, el cociente de ABR de concizumab frente a la profilaxis previa se redujo a 0,75 (IC95%: 0,40-1,42) en hemofilia A y 1,00 (IC95%: 0,58-1,73) en hemofilia B, situándose el límite superior del IC95% por debajo del margen de no inferioridad (2,0) (9). En cuanto a las variables secundarias de apoyo los pacientes con hemofilia A y B que recibieron profilaxis con concizumab mostraron tasas anuales de sangrado (TAS) consistentemente inferiores a las del grupo en tratamiento a demanda (brazo 1).

Durante las primeras 24 semanas de exposición se observó que el 33,3% de los pacientes con hemofilia A y el 45,8% de los pacientes con hemofilia B bajo tratamiento con concizumab PX (brazo 2) no requirieron tratamiento por episodios espontáneos o traumáticos superando significativamente las tasas registradas en el grupo sin profilaxis (brazo 1) (0% de los pacientes con HA y 8,3% con HB).

Para los pacientes con HB, la odds ratio estimada para la probabilidad de ausencia de sangrados tratados entre la PX con concizumab (brazo 2) y la ausencia de PX (brazo 1) fue de 7,94 (IC 95 %: 0,87; 72,14).

Según los datos del conjunto de análisis intra-paciente (IPAS), la proporción de sujetos con cero episodios hemorrágicos espontáneos y traumáticos tratados durante las primeras 24 semanas de tratamiento estable fue del 37,9 % con concizumab PX frente al 34,5 % con la profilaxis previa en hemofilia A, mientras que en hemofilia B dichas proporciones fueron del 45,5 % y 31,8 %, respectivamente.

El análisis de los resultados registrados por los pacientes a las 24 semanas muestra una tendencia favorable a la profilaxis con concizumab frente a la ausencia de profilaxis en la mayoría de las dimensiones de las escalas SF-36v2, HEAm-A-QoL y Hemo-TEM. Específicamente, se alcanzó significación estadística en las dimensiones de rol físico y emocional para hemofilia A, así como en dolor corporal y componente físico para hemofilia B, junto con una mejora significativa en las puntuaciones totales de calidad de vida (HEAm-A-QoL) y una reducción en la carga del tratamiento (Hemo-TEM) en ambas poblaciones. No obstante, las evaluaciones de intensidad del dolor y funcionalidad de extremidades mediante el sistema PROMIS no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de estudio, como tampoco se registró significación en las escalas de función física y salud general del SF-36v2 en el grupo de hemofilia A.

Los resultados del cuestionario de preferencia de tratamiento H-PPQ muestran que 53 de los 62 pacientes con hemofilia A que respondieron (85,5 %) y 37 de los 40 pacientes con hemofilia B (92,5 %) prefirieron la profilaxis con concizumab frente a su tratamiento previo, citando como motivos principales la reducción del tiempo requerido y el menor número de hemorragias en el caso de la hemofilia A, así como la facilidad para recordar la administración en hemofilia B.

## Resultados de eficacia en el corte a las 56 semanas

La evaluación de eficacia a las 56 semanas se basó en los resultados de 144 pacientes expuestos al nuevo régimen de concizumab, de los cuales 80 tenían HA y 64 HB. No se incluyeron 4 pacientes en el análisis que nunca recibieron concizumab; 2 pacientes con HA de Ucrania, no expuestos debido a la guerra y 2 pacientes con HB, uno por retiro del estudio y otro por trasplante hepático.

A las 56 semanas, la exposición aumentó a 111,9 años-paciente para HA y 71,1 años-paciente para HB, con un tiempo medio de 73,0 y 58,5 semanas, respectivamente.

El seguimiento a largo plazo mediante el corte de datos a las 56 semanas confirmó la consistencia de los resultados descriptivos frente al análisis clínico inicial en ambas poblaciones de estudio.

En pacientes con hemofilia A el 70,0 % de los sujetos notificó un total de 355 episodios hemorrágicos tratados de los cuales el 53,5 % fueron espontáneos y el 44,8 % traumáticos con una clasificación de gravedad leve o moderada en el 96,9 % de los casos y una localización mayoritaria en las articulaciones en el 68,5 %. En cuanto a los pacientes con hemofilia B el 75,0 % de la población registró 307 episodios hemorrágicos tratados siendo el 63,8 % de carácter espontáneo y el 34,5 % traumático con un perfil de gravedad leve o moderada en el 95,8 % de los eventos y una afectación articular predominante que alcanzó el 74,6 % de los episodios.

En hemofilia A, la mediana de TAS observada para episodios hemorrágicos espontáneos y traumáticos a las 56 semanas en los pacientes en tratamiento con concizumab PX fue 1,7. Para los 7 pacientes con HA del brazo 1 (que cambiaron de ausencia de PX a tratamiento con concizumab tras al menos 24 semanas), la mediana de la TAS observada a las 56 semanas fue de 2,6. En el CACO, la mediana de la TAS observada para los 9 pacientes con HA sin profilaxis (brazo 1) había sido de 19,6.

Para los 29 pacientes con HA del conjunto de análisis intra-paciente (IPAS), la mediana de la TAS a las 56 semanas fue de 1,7 con concizumab (ensayo 4307) frente a 2,2 con su profilaxis previa (estudio 4322).

En hemofilia B, la mediana de TAS observada para episodios hemorrágicos espontáneos y traumáticos a las 56 semanas en los pacientes en tratamiento con concizumab PX fue 2,8. Para los 10 pacientes con HB del brazo 1 (que realizaron el cambio a concizumab tras el periodo sin profilaxis), la mediana de la TAS observada a las 56 semanas fue de 3,3. En el CACO, la mediana de la TAS observada para los 12 pacientes con HB sin profilaxis (brazo 1) había sido de 14,9.

Para los 22 pacientes con HB del IPAS, la mediana de la TAS a las 56 semanas fue de 1,3 con concizumab (ensayo 4307) frente a 2,1 con su profilaxis previa (estudio 4322).

Se alcanzó la resolución de las articulaciones diana en el 87,2 % (34/39) de los casos en hemofilia A y en el 85,4 % (35/41) en hemofilia B tras un periodo de 12 meses de profilaxis.

## Análisis de subgrupos

### Edad

#### Pacientes con hemofilia A (HA)

Entre los 21 adolescentes con HA, 16 pacientes (76,2 %) notificaron 93 episodios hemorrágicos tratados hasta el CACO y 17 pacientes (81,0 %) notificaron 136 episodios hasta el corte de 56 semanas. Hasta el CACO, el 53,8 % de los sangrados fueron espontáneos y el 45,2 % traumáticos; hasta la semana 56, el 53,7 % fueron traumáticos y el 45,6 % espontáneos. Los sangrados se localizaron principalmente en articulaciones (64,3 % y 66,0 %) y músculo (17,3 % y 16,3 %). La mayoría fueron leves o moderados (89,2 % y 91,9 %), con un 10,8 % y 8,1 % de episodios graves, respectivamente.

Entre los 59 adultos con HA, 35 pacientes (59,3 %) notificaron 158 sangrados tratados hasta el CACO y 39 pacientes (66,1 %) notificaron 219 sangrados hasta la semana 56. La mayoría de los episodios fueron espontáneos (58,9 % y 58,4 %), seguidos

de traumáticos (39,2 % y 39,3 %). Los sangrados se localizaron principalmente en articulaciones (71,0 % y 70,0 %) y músculo (10,1 % en ambos cortes). Todos los episodios (100 %) fueron leves o moderados.

La mediana de la ABR de sangrados espontáneos y traumáticos fue de 3,2 y 3,7 en adolescentes y 0,7 y 1,1 en adultos en el CACO y a la semana 56, respectivamente. Las ABR medianas de otros criterios relacionados con sangrado oscilaron entre 1,6–2,6 en adolescentes y 0,6–0,9 en adultos en el CACO, con resultados consistentes a la semana 56.

#### Pacientes con hemofilia B (HB)

Entre los 15 adolescentes con HB, 12 pacientes (80,0 %) notificaron 96 sangrados tratados hasta el CACO y 14 pacientes (93,3 %) notificaron 132 sangrados hasta la semana 56. Los episodios fueron mayoritariamente espontáneos (58,3 % y 56,1 %), con localización predominante en articulaciones (58,3 % y 59,7 %) y músculo (25,9 % y 22,8 %). La mayoría fueron leves o moderados (96,9 % y 97,0 %); los sangrados graves (3,1 % y 3,0 %) se localizaron en el tracto gastrointestinal.

Entre los 49 adultos con HB, 32 pacientes (65,3 %) notificaron 112 sangrados tratados hasta el CACO y 34 pacientes (69,4 %) notificaron 175 sangrados hasta la semana 56. Los episodios leves o moderados representaron el 92,9 % y 94,9 %, mientras que los sangrados graves (7,1 % y 5,1 %) afectaron a articulaciones, tracto gastrointestinal, mucosas y sistema nervioso central.

La mediana de la ABR de sangrados espontáneos y traumáticos fue de 4,6 y 3,6 en adolescentes y 1,6 y 2,8 en adultos en el CACO y a la semana 56, respectivamente. Las ABR medianas de otros criterios oscilaron entre 0,0–1,8 en adolescentes y 0,0–1,1 en adultos en el CACO, con resultados consistentes a la semana 56.

#### Medicación hemostática

En pacientes con HA, el consumo mediano de FVIII por sangrado fue de 23,0 IU/kg en adolescentes y 26,0 IU/kg en adultos para episodios leves o moderados, y de 24,0 IU/kg y 26,0 IU/kg para el total de sangrados.

En pacientes con HB, el consumo mediano de FIX por sangrado fue de 59,5 IU/kg en adolescentes y 30,0 IU/kg en adultos para episodios leves o moderados, con valores similares para el total de sangrados.

En todos los grupos, la mayoría de los sangrados se trataron con una sola administración de medicación hemostática.

#### **Raza**

Aunque la mediana de la tasa anualizada de sangrados (TAS) en pacientes con hemofilia A de raza negra o afroamericana fue superior (14,2) a la observada en pacientes asiáticos (0,7) y blancos (1,9), este hallazgo se asocia a una mayor carga basal de la enfermedad en dicho subgrupo. Tras el inicio de la profilaxis con concizumab, ambos pacientes mostraron una respuesta clínica sustancial, con reducciones de la TAS de 20,0 a 9,7 y de 39,0 a 18,7, respectivamente.

De manera análoga, en pacientes con hemofilia B, la eficacia fue transversal, con medianas de TAS de 1,6 en la población asiática y 2,6 en la blanca. En el subgrupo de raza negra se confirmó una respuesta terapéutica marcada, con reducciones de la TAS de 3,6 a 0,9 y de 39,2 a 11,9. Estos datos refuerzan la consistencia del efecto terapéutico de concizumab con independencia del origen étnico del paciente.

#### **Etnia**

En pacientes de etnia hispana o latina, las medianas de la TAS fueron de 0,0 para HA y 1,4 para HB, mientras que en el grupo no hispano o latino se situaron en 1,9 (HA) y 3,2 (HB). No se identificaron indicios de que el efecto terapéutico de concizumab sobre la tasa de sangrados estuviera sesgado por la pertenencia a una etnia específica, mostrando una respuesta clínica consistente en ambas subpoblaciones.

## Seguridad

La evaluación de seguridad se basa principalmente en los resultados del conjunto de seguridad de cinco ensayos de dosis múltiples de fases 1 a 3 realizados en pacientes con HAwl, HBwl, HA y HB (ensayos 4159, 4310, 4255, 4311 y 4307). Incluye los datos recogidos en la fase principal aleatorizada de hasta 24/32 semanas, más el corte de la fase de extensión abierta (OLE) de 56 semanas de los estudios de fase 3 4311 (pacientes con inhibidores) y 4307 (pacientes sin inhibidores). Asimismo, se incluyen los resultados del último corte intermedio del programa de uso compasivo (ensayo 4807; fecha de corte: 28 de febrero de 2024) en pacientes con HBwl.

La pauta posológica de concizumab se ha optimizado a lo largo de las distintas fases de investigación para garantizar un perfil de eficacia y seguridad equilibrado. En los estudios de fase 3 (4307 y 4311) se implementó el régimen definitivo propuesto para la práctica clínica, el cual consiste en una dosis de carga inicial de 1,0 mg/kg seguida de una dosis de mantenimiento diaria de 0,20 mg/kg. Este esquema incorpora un ajuste individualizado de la dosis de mantenimiento en niveles de 0,15, 0,20 o 0,25 mg/kg basándose en la monitorización de los niveles plasmáticos valle para optimizar la exposición en cada paciente. Por su parte, en los estudios de fase 2 (4255 y 4310) se evaluó un esquema con una carga menor de 0,5 mg/kg y una dosis de mantenimiento inicial de 0,15 mg/kg, donde la escalada de dosis a 0,20 mg/kg o 0,25 mg/kg se realizaba bajo criterios exclusivamente clínicos tras la aparición de tres o más episodios de sangrado espontáneo en un periodo de doce semanas. Finalmente, en el estudio de fase 1 (4159) se exploró una frecuencia de administración cada cuatro días con dosis de hasta 0,80 mg/kg, aunque los resultados indicaron que la administración diaria proporcionaba niveles plasmáticos más estables y una saturación más consistente del TFPI, lo que motivó el descarte de la pauta intermitente en favor de la administración diaria.

En el conjunto de datos de seguridad, un total de 320 pacientes recibieron al menos una dosis de concizumab, lo que supone una exposición acumulada de 195,8 pacientes-año (PYE) en hemofilia A (HA) y 73,5 PYE en hemofilia B (HB). Respecto a la duración del seguimiento, el 78% de la cohorte (n=249) mantuvo el tratamiento durante más de 12 meses, mientras que el 20% (n=63) superó los 24 meses de exposición.

En el estudio pivotal 4307, la incorporación de los datos de la fase de extensión abierta (OLE) hasta el corte de la semana 56 permitió confirmar que 115 pacientes con HA y HB completaron un año íntegro de tratamiento con concizumab.

En el estudio pivotal 4307, los datos del análisis confirmatorio (CACO) mostraron que un 68,9% de los pacientes con HA y HB (n=104) (brazo 1-4) presentaron eventos adversos (EA), con una tasa de 3,0 eventos por paciente-año. Los EA más frecuentes (>5%) incluyeron COVID-19 (12,6%), elevación del dímero D (7,9%) e infecciones respiratorias superiores (6,6%). Entre los EA notificados con una frecuencia superior al 5 % y considerados por el investigador como probablemente relacionados con concizumab, destacaron las reacciones en el lugar de la inyección (8,0 %), el aumento del dímero D (6,6 %) y el incremento del fragmento 1.2 de la protrombina (5,3 %).

En contraste, el grupo sin profilaxis (brazo 1) registró una tasa significativamente menor, de 1,4 eventos por paciente-año con 6 pacientes (28,6%), que presentaron un total de 15 eventos adversos.

Considerando el corte de la semana 56 del estudio 4307, 118 de los 151 pacientes (78,1 %) tratados con concizumab notificaron un total de 528 eventos adversos (EA), lo que corresponde a una tasa de 2,7 eventos por paciente-año. Los EA más frecuentes (incidencia >5 %) fueron coherentes con los observados en el análisis confirmatorio (CACO) e incluyeron COVID-19, aumento del dímero D, nasofaringitis e infecciones de las vías respiratorias superiores. Desde el punto de vista de la causalidad, los EA considerados como probablemente relacionados con concizumab fueron el aumento del dímero D (18,6 %) y el aumento del fragmento 1.2 de la protrombina (6,0 %).

En la población total de seguridad, los eventos adversos (EA) más frecuentes (incidencia >5 %) incluyeron infecciones respiratorias (COVID-19 14,7 %, nasofaringitis 12,5 % e infección de las vías respiratorias superiores 9,4 %), artralgia (10,9 %), cefalea (9,4 %), pirexia (7,2 %) y eritema en el lugar de la inyección (5,9 %), así como aumentos del dímero D (9,1 %) y del

fragmento 1+2 de la protrombina (5,6 %). Los EA probablemente relacionados más frecuentes (>5 %) fueron el eritema en el lugar de la inyección y los aumentos del dímero D y del fragmento 1+2 de la protrombina.

En el ensayo 4307, se registraron 30 EA graves en 20 pacientes tratados con concizumab (13,2 %; 0,2 eventos por paciente-año). De estos, 22 EA en 14 pacientes se habían registrado previamente y 8 EA se registraron entre el corte del CACO y la semana 56. La mayoría de los EA se consideraron no relacionados con concizumab (24 eventos en 16 pacientes; 10,6 %) y 22 eventos se resolvieron. Seis EA graves en 4 pacientes se clasificaron como probablemente relacionados, incluyendo eventos tromboembólicos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa superficial en un mismo paciente), un infarto agudo de miocardio y dos hemorragias intraabdominales, una de ellas fatal. No se registraron EA graves en pacientes con hemofilia A sin profilaxis, mientras que en hemofilia B sin profilaxis se registraron 7 EA graves en 2 pacientes (16,7 %; 1,2 eventos por paciente-año), todos resueltos.

En la población total, 51 pacientes (15,9 %) presentaron 71 EA graves (0,1 eventos por paciente-año), de los cuales 57 eventos (12,8 %) se consideraron no relacionados con concizumab. En hemofilia A, se registraron 6 EA graves en 4 pacientes (3,2 %), incluyendo 4 eventos tromboembólicos y 1 hemorragia intraabdominal fatal. En hemofilia B, 1 paciente (1,6 %) presentó una hemorragia intraabdominal grave que motivó la discontinuación permanente del tratamiento. En la población con inhibidores, los pacientes con HAWI registraron 5 eventos (3,8 %) (hematemesis, melena, mareos y elevaciones analíticas de marcadores de coagulación), todos resueltos y sin discontinuación definitiva, mientras que en HBWI se registraron 2 eventos (3,8 %) (infarto renal e hipersensibilidad) que llevaron a discontinuación permanente, con resolución clínica.

En relación con la continuidad del tratamiento en la población total, 12 EA en 10 pacientes (3,1%) provocaron discontinuación permanente de concizumab, de los cuales 9 EA en 7 pacientes fueron probablemente relacionados. Además, 62 EA en 51 pacientes (15,9 %) ocasionaron interrupciones temporales, incluidos casos asociados a COVID-19. De estos, 12 EA en 9 pacientes se consideraron probablemente relacionados con el fármaco.

De los 21 EA probablemente relacionados en 15 pacientes, 11 eventos en 8 pacientes (5 con interrupción temporal y 6 con discontinuación permanente) fueron EA graves. Al corte de datos, todos los EA graves estaban resueltos o en resolución, excepto el infarto renal (resuelto con secuelas) y los eventos tromboembólicos múltiples en un mismo paciente del ensayo 4307, que permanecían en resolución en el momento de la retirada.

## Muertes

Las muertes se observaron únicamente en los estudios 4307 (EXPLORER-8) y 4311 (EXPLORER.7), por lo que el análisis se centra en estos ensayos. En total, 8 pacientes experimentaron eventos con desenlace fatal durante el programa de desarrollo de concizumab en profilaxis, de los cuales 6 ocurrieron durante el periodo de tratamiento (5 pacientes tratados con concizumab (1,6 %) y 1 paciente sin profilaxis). Todos los fallecimientos, salvo uno por hemorragia intraabdominal en un paciente con HA, fueron considerados como improbablemente relacionados con concizumab según la evaluación del investigador. En el estudio 4307, hasta el corte de CACO, un paciente (0,7 %) del brazo tratado con concizumab (brazo 4) falleció por hemorragia intraabdominal, considerada posiblemente relacionada con concizumab. Se identificaron otras causas alternativas, incluyendo la hemofilia A grave de base. El paciente había recibido concizumab previamente en el estudio 4255 sin incidentes hemorrágicos reportados.

## Eventos adversos de especial interés

- **Eventos tromboembólicos:** En el conjunto de seguridad total se registraron 11 eventos adversos relacionados con eventos embólicos o trombóticos en 6 de 320 pacientes tratados con concizumab en profilaxis (1,9 %), todos antes de la pausa del tratamiento, de los cuales 6 se consideraron no relacionados con concizumab. Cinco eventos tromboembólicos graves no fatales, incluyendo un infarto renal, ocurrieron en 3 pacientes de los ensayos fase 3 (4307 y 4311) y llevaron a la pausa del tratamiento. Tras la pausa, se implementaron medidas de

mitigación de riesgo y se actualizaron los protocolos de ensayo, incluyendo ajustes en el régimen de dosis de concizumab y limitaciones en el uso de tratamiento para hemorragias. Además, se realizó capacitación adicional a investigadores y pacientes. Tras la reanudación del estudio con el nuevo esquema de dosificación y las medidas de mitigación, no se reportaron eventos tromboembólicos relacionados con concizumab. Posterior al corte de semana 56 y hasta la fecha de corte de la solicitud, se reportaron 2 eventos tromboembólicos graves en el OLE del estudio 4307 (2 pacientes con hemofilia A), ambos con recuperación reportada: un infarto cerebral en un paciente con factores de riesgo (hipertensión y edad avanzada) y un accidente cerebrovascular isquémico en un paciente con antecedentes de ictus e hipertensión no controlada. Ninguno de ellos se consideró relacionado con concizumab.

- **Hipersensibilidad:** Se registraron 51 eventos de hipersensibilidad en 29 pacientes (9,1%), con una tasa de 0,1 eventos por paciente-año, siendo la mayoría reacciones en el lugar de inyección (eritema o urticaria), ya clasificadas como reacciones locales. De estos, 23 eventos en 10 pacientes (3,1%) fueron considerados probablemente relacionados con concizumab y todos se resolvieron salvo uno. Dos eventos llevaron a la discontinuación permanente del tratamiento, ambos en pacientes con HBwl: uno presentó urticaria recurrente no grave en el lugar de inyección seguida de un evento grave de hipersensibilidad, y otro presentó eritema en el lugar de inyección seguido de un evento de hipersensibilidad moderada no grave. Excluyendo las reacciones en el lugar de inyección, el evento más frecuente en el conjunto global de seguridad fue hipersensibilidad, con 8 eventos en 4 pacientes (1,3%): 3 eventos en 1 paciente con HA y 5 eventos en 3 pacientes con HBwl. No se registraron eventos de hipersensibilidad en los grupos HB ni HAWl, y no se reportaron reacciones anafilácticas.
- **Reacciones en el lugar de inyección:** En el conjunto global de seguridad se registraron 159 reacciones en el lugar de inyección en 79 pacientes (24,7%), con una tasa de 0,3 eventos por paciente-año. Todos los eventos, salvo uno fueron no graves y de intensidad leve (151 de 159 eventos) o moderada (7 de 159 eventos). Se registró un único evento grave (SEA) de hemorragia en el sitio de punción asociado a extracción de sangre; no estuvo relacionado con la inyección de concizumab y, por tanto, no se consideró una reacción en el lugar de inyección.
- **Toxicidad hepática:** Se evaluaron los marcadores de función hepática (ALT, AST, FA y bilirrubina total) en todos los ensayos de dosis múltiples. En los ensayos 4307 y 4311, 4 pacientes en cada estudio presentaban elevaciones basales de ALT o AST  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$  y tras un aumento inicial, los valores medios regresaron a los niveles basales. No se registraron pacientes que cumplieran los criterios de la ley de Hy. En total, se notificaron 18 acontecimientos adversos hepáticos en 15 pacientes, de los cuales 9 eventos en 7 pacientes fueron considerados probablemente relacionados con concizumab. Entre estos, un paciente del ensayo 4255 (HA) presentó elevaciones de AST hasta 90 U/L frente a 34 U/L al inicio y bilirrubina total de 22  $\mu\text{mol/L}$  frente a 12  $\mu\text{mol/L}$  al inicio, que se resolvieron tras 48 y 222 días respectivamente. Un paciente HB del ensayo 4307 presentó AST de 100 U/L frente a 18 U/L al inicio y se resolvió tras 23 días. Por último, un paciente con HA y coinfección por hepatitis C y VIH del ensayo 4307 presentó elevaciones de ALT de 74 U/L y AST de 62 U/L, mientras que sus valores basales estaban dentro del rango normal con ALT de 10 U/L y AST de 17 U/L, y ambos eventos se resolvieron sin modificaciones del tratamiento.

#### Parámetros analíticos

- **Niveles de dímero-D y fragmentos de protrombina 1+2:** En los cinco ensayos de dosis múltiples, los niveles de D-dímero y fragmento de protrombina 1+2 aumentaron en pacientes tratados con concizumab PX y permanecieron estables en pacientes sin PX o con placebo. En los ensayos fase 3 4307, 4311 y fase 2 4310, las elevaciones de D-dímero fueron más pronunciadas con concizumab PX frente a no PX o placebo. Los valores medios de fragmento de protrombina 1+2 aumentaron respecto a la línea basal en pacientes con concizumab PX y permanecieron estables hasta la semana 56.

- Niveles de fibrinógeno: Cuando el sistema de coagulación se activa excesivamente, no solo podría producirse trombosis, sino también una mayor tendencia al sangrado debido al consumo de factores de coagulación. En los estudios fase 3 (4307 y 4311), los niveles de fibrinógeno permanecieron estables y dentro del rango normal (2–4 g/L) hasta la semana 56, con cambios medios desde el inicio de  $-0,43$  g/L (DE 0,91) en pacientes con hemofilia A y  $-0,18$  g/L (DE 0,90) en hemofilia B (ensayo 4307), y de  $-0,54$  g/L (DE 0,75) en pacientes con inhibidores (ensayo 4311). En el estudio fase 2 (4255), el cambio medio al final del tratamiento (semana 76) fue de  $+0,19$  g/L (DE 0,51). Se notificaron dos eventos adversos leves de disminución del fibrinógeno (1,86 y 2,27 g/L) en los ensayos 4255 y 4311, respectivamente, ambos transitorios, sin necesidad de modificar el tratamiento y sin impacto clínico significativo.
- Anticuerpos anti-concizumab (ADA): En el conjunto de seguridad total de los ensayos con concizumab, 71 de 320 pacientes (22,2 %) fueron positivos para anticuerpos anti-concizumab (ADAs), de los cuales 18 pacientes (5,8 %) presentaron ADAs con efecto neutralizante in vitro. La proporción de pacientes ADA positivos fue mayor en HAwI (24/78; 30,8 %) y HBwI (16/53; 30,2 %) que en HA (23/125; 18,4 %) y HB (8/64; 12,5 %). En adolescentes, la frecuencia de ADAs fue de 28 % frente a 20 % en la población general. La producción de anticuerpos se produjo mayoritariamente a partir de las 12 semanas tras la primera dosis y la respuesta fue transitoria en la mayoría de los casos (68 %), con duración  $\leq 24$  semanas en 75 % de los pacientes. Se registraron dos casos relevantes. El primero fue un paciente del ensayo fase 2 (4310) que presentó ADAs de alto título con algunos efectos neutralizantes in vitro, coincidiendo con restauración de los niveles de TFPI libre. Otro paciente del ensayo fase 3 (4307) presentó ADAs de bajo título con efectos neutralizantes in vitro, asociados a reducción de concizumab plasmático y restauración de TFPI libre, sin cambios significativos en el patrón de hemorragias ni aparición de eventos adversos relacionados con inmunogenicidad.

## Discusión (6)

La hemofilia A y B son trastornos hemorrágicos congénitos causados por la deficiencia de los factores de coagulación VIII y IX, respectivamente. El tratamiento estándar de las formas graves se basa en la profilaxis mediante la reposición del factor deficitario. Sin embargo, pese a la disponibilidad de concentrados de vida media extendida (EHL), muchos pacientes continúan requiriendo infusiones intravenosas frecuentes, lo que implica una carga terapéutica considerable y dificultades asociadas al acceso venoso (1–3)

En los últimos años se han desarrollado nuevos agentes de administración subcutánea para el tratamiento y la prevención de hemorragias en pacientes con inhibidores. Entre ellos destaca emicizumab, autorizado para la profilaxis de rutina de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), tanto con inhibidores del factor VIII como sin ellos, siempre que presenten enfermedad grave (FVIII < 1%) o enfermedad moderada (FVIII > 1% y < 5%) con fenotipo de sangrado grave (10).

Concizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal de administración subcutánea, dirigido contra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Concizumab inhibe la actividad de TFPI mediante su unión al dominio Kunitz-2 de TFPI, bloqueando la unión de TFPI al factor X activo (lo que impide su inhibición) y manteniendo la producción de factor Xa por el complejo factor tisular–factor VIIa. De esta forma se normaliza la generación de trombina con una reducción en el número de episodios de sangrado(1,11).

Concizumab está indicado para la profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes de 12 años de edad o mayores con(8):

- hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del FVIII.
- hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del FVIII.
- hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) con inhibidores del FIX.

- hemofilia B moderada/grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX  $\leq$  2%) sin inhibidores de FIX.

La evaluación principal de la eficacia de concizumab en la profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (HA) y hemofilia B (HB) se fundamenta en los resultados de la fase aleatorizada del ensayo 4307 (EXPLORER 8) en el CACO (semanas 24–32), diseñada para comparar el efecto de concizumab en profilaxis (PX) frente a la ausencia de profilaxis (tratamiento a demanda con reposición intravenosa de factor) en la reducción del número de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años o más. Esta evidencia se ve reforzada por datos descriptivos disponibles hasta la semana 56 de la fase de extensión abierta del estudio. Durante la fase aleatorizada, los pacientes fueron asignados en una proporción 2:1 a concizumab en profilaxis o a tratamiento a demanda, estratificados según el tipo de hemofilia y la frecuencia de sangrados previa. Los brazos no aleatorizados (brazos 3 y 4) permitieron realizar comparaciones intra-paciente entre concizumab y la profilaxis previa con productos que contienen factor, aportando además información adicional sobre seguridad y farmacocinética/farmacodinámica (11).

En marzo de 2020, tras la aparición de 5 eventos tromboembólicos se suspendió el tratamiento en los brazos de profilaxis con concizumab y se reanudó con una nueva dosificación. Esta nueva pauta incluyó una dosis de carga de 1 mg/kg y una dosis diaria inicial de 0,20 mg/kg, con la opción de ajustar la dosis a 0,25 mg/kg o 0,15 mg/kg de concizumab, según el nivel de exposición al fármaco observado en la visita de la semana 4 (1,11).

El diseño abierto del ensayo se consideró apropiado, dado que el enmascaramiento habría requerido la administración de inyecciones de placebo, lo cual no se considera ético en pacientes con hemofilia debido al incremento del riesgo de episodios hemorrágicos.

El ensayo 4307 (EXPLORER-8) evaluó la eficacia de concizumab en profilaxis mediante conjuntos de análisis predefinidos que incluyeron tanto comparaciones entre grupos aleatorizados (FAS) como comparaciones intra-paciente en pacientes en profilaxis estable (IPAS). Los objetivos primarios se analizaron tras la reanudación del tratamiento, comparando concizumab frente a ausencia de profilaxis, mientras que los objetivos secundarios confirmatorios se basaron en comparaciones intra-paciente frente a profilaxis previa.

El análisis estadístico del criterio principal se realizó mediante un modelo binomial negativo ajustado por factores de estratificación y tiempo de exposición.

En el análisis confirmatorio del estudio 4307 (EXPLORER-8) con fecha de corte de datos a 30 de septiembre de 2024 se incluyeron los resultados de la fase principal (CACO) junto con datos adicionales hasta la semana 56 de la fase de extensión de un solo brazo prevista con una duración total de 128 a 136 semanas.

En los brazos aleatorizados con asignación 1:2 se incluyeron 9 pacientes con hemofilia A tratados a demanda frente a 18 en profilaxis con concizumab, y 12 pacientes con hemofilia B a demanda frente a 24 en profilaxis. Entre ellos, se encontraban 4 adolescentes con hemofilia A en cada grupo y 3 adolescentes con hemofilia B en el grupo a demanda frente a 6 en el grupo con profilaxis. Para el análisis intra-paciente (IPAS, brazo 4) se incluyeron 29 pacientes con hemofilia A, de los cuales 7 eran adolescentes, y 22 pacientes con hemofilia B, de los cuales 4 eran adolescentes, sin alcanzarse el tamaño muestral planificado de 30 pacientes por subtipo. Por ello, la disponibilidad de datos comparativos frente a la profilaxis rutinaria previa es limitada, especialmente en el subgrupo de adolescentes.

Antes de la inclusión, todos los pacientes con hemofilia A de los brazos aleatorizados recibían tratamiento a demanda (9/9 en brazo 1 y 18/18 en brazo 2) y algunos habían recibido profilaxis previa (3/9 y 1/18). La media de TAS fue de 20,4 para los pacientes con HA previamente a demanda y 5,6 para los que recibían profilaxis. En hemofilia B, la mayoría de los pacientes también estaba en tratamiento a demanda (11/12 y 22/24) y la media de TAS fue de 27,4 para los pacientes previamente a demanda y 69,7 para los previamente en profilaxis, reflejando que se incluyó población con al menos 5 sangrados en 24 semanas.

El análisis intra-paciente (IPAS) incluyó 51 pacientes (29 con HA y 22 con HB) que habían recibido profilaxis con FVIII o FIX en el estudio previo NIS 4322 durante aproximadamente un año y luego recibieron concizumab PX en el brazo 4 del estudio 4307. La exposición media a concizumab fue de 57 semanas en HA y 38 semanas en HB. Ningún paciente había sido tratado con emicizumab.

En total, 21 pacientes fueron aleatorizados al brazo 1 (9 HA y 12 HB) y 42 al brazo 2 (18 HA y 24 HB), con un promedio de exposición a concizumab de 0,8 años por paciente en el brazo 2. En el IPAS, la media de exposición fue de 1,0 años por paciente.

En cuanto a la continuidad del tratamiento, 8 de los 82 pacientes con hemofilia A (aproximadamente 10%) interrumpieron de forma permanente la profilaxis con concizumab durante el periodo CACO, principalmente por decisión del investigador (n=2), acontecimientos adversos graves (insuficiencia cardiaca y hemorragia intraabdominal; n=2), falta de eficacia (n=1) u otras causas (n=3). En hemofilia B, 6 de los 66 pacientes (aproximadamente 9%) discontinuaron el tratamiento, debido a decisión del investigador (n=1), acontecimientos adversos (dolor en el lugar de la inyección; n=1), desviaciones del protocolo (n=1) u otras razones (n=3).

Todos los sujetos incluidos eran hombres. Solo se incluyeron 3 pacientes de  $\geq 65$  años, de los cuales solo 2 estuvieron expuestos a concizumab (en el brazo 3), por lo que los datos sobre el tratamiento en pacientes ancianos son limitados.

En el estudio 4307, en el punto de corte CACO, el tratamiento con concizumab en profilaxis (PX) mostró una reducción clínicamente significativa de episodios de sangrado espontáneos y traumáticos tratados en pacientes con hemofilia A y B sin inhibidores.

En hemofilia A, la TAS media estimada fue de 19,3 episodios/año (IC 95 % 11,25–33,03) con tratamiento a demanda frente a 2,7 episodios/año (IC 95 % 1,63–4,59) con concizumab PX, lo que representa una reducción del 86 % de la TAS para los pacientes en concizumab PX en comparación con tratamiento a demanda. En hemofilia B, la TAS media estimada fue de 14,8 (IC 95 % 8,14–26,86) frente a 3,1 episodios/año (IC 95 % 1,91–5,04), equivalente a una reducción del 79 % de la TAS para los pacientes en concizumab PX en comparación con el tratamiento a demanda.

En la comparación intra-paciente entre concizumab PX (ensayo 4307) y la profilaxis previa con factor (estudio 4322), no se confirmó la no inferioridad de concizumab para la TAS de episodios de sangrado espontáneos y traumáticos tratados en pacientes con hemofilia A y B.

Para hemofilia A, la mediana (RIQ) de TAS observada fue de 2,3 (0,0–8,1) durante la profilaxis con concizumab frente a 2,1 (0,9–4,2) con la profilaxis previa. La TAS estimada fue de 5,1 (IC 95 % 2,71–9,65) con concizumab y de 3,7 (IC 95 % 2,51–5,42) con la profilaxis previa, resultando en una ratio estimada de 1,39 (IC 95 % 0,73–2,63).

Para hemofilia B, la mediana observada de TAS fue de 1,4 (0,0–4,7) con concizumab frente a 2,2 (0,8–6,2) con la profilaxis previa. La TAS estimada fue de 5,4 (IC 95 % 2,27–12,91) con concizumab y de 3,1 (IC 95 % 2,07–4,62) con la profilaxis previa, con una ratio estimada de 1,75 (IC 95 % 0,81–3,78).

El margen de no inferioridad se definió como 2 en escala relativa (duplicación de TAS). Aunque no se alcanzó la no inferioridad, los intervalos de confianza incluyen el valor 1 y las medianas observadas sugieren que no hubo diferencias sustanciales en el control de sangrados entre concizumab y la profilaxis previa.

Algunos valores extremos de TAS elevados se atribuyeron a casos individuales: en hemofilia A, dos pacientes presentaron incrementos importantes en TAS durante el tratamiento con concizumab, uno con articulaciones diana agravadas por aumento de actividad física y otro sin explicación clara. En hemofilia B, un paciente mostró TAS elevada relacionada con cambios de estilo de vida y mayor actividad deportiva.

En general, la mediana de TAS observada con concizumab fue comparable a la de la profilaxis previa, mostrando control de sangrados similar entre ambos tratamientos.

Los análisis secundarios mostraron que, en pacientes con hemofilia A y B, la TAS media de episodios de sangrado espontáneo, articular y en articulaciones diana, tratados o no tratados, fue menor en los pacientes tratados con concizumab en profilaxis (PX) frente a los pacientes sin profilaxis (tratamiento a demanda).

Durante las primeras 24 semanas de tratamiento, el 33,3 % de los pacientes con hemofilia A y 41,7 % de los pacientes con hemofilia B tratados con concizumab PX no presentaron ningún episodio de sangrado tratado. En el grupo a demanda, no hubo pacientes con hemofilia A sin sangrados y solo 1 paciente con hemofilia B sin sangrados.

En el análisis intra-paciente (IPAS), la proporción de pacientes sin sangrados tratados durante las primeras 24 semanas tras iniciar tratamiento estable fue de 37,9 % con concizumab PX frente a 34,5 % con profilaxis previa en HA, y de 45,5 % frente a 31,8 % en HB.

En el estudio 4307, los resultados reportados por los pacientes se evaluaron de forma exploratoria tras la pausa del tratamiento, utilizando ocho cuestionarios, incluidos el SF-36v2 y los específicos de hemofilia Haem-A-QoL y Hemo-TEM, con un número limitado de participantes y datos faltantes. En general, los resultados mostraron una tendencia a una valoración positiva de concizumab PX por parte de los pacientes, consistente con hallazgos previos, aunque la relevancia clínica es limitada debido al tamaño reducido de la muestra y al diseño abierto del estudio.

En la fase de extensión abierta del estudio 4307, los resultados descriptivos al corte de 56 semanas confirmaron la eficacia sostenida de concizumab PX y la consistencia de los efectos observados en el punto de corte CACO.

En los 80 pacientes con hemofilia A, tratados con concizumab PX (brazos 1-4) la mediana de TAS para episodios de sangrado espontáneo y traumático tratados fue de 1,7, mientras que en 7 pacientes que cambiaron de tratamiento a demanda a concizumab PX tras 24 semanas, la mediana de TAS fue de 2,6. En el CACO, la mediana de TAS para los 9 pacientes con hemofilia A sin PX (brazo 1) fue de 19,6. En 64 pacientes con hemofilia B, la mediana de TAS fue de 2,8, y en 10 pacientes que cambiaron a concizumab PX de 3,3. En el CACO, la mediana de TAS para los 12 pacientes con hemofilia B sin PX (brazo 1) fue de 14,9.

Estos resultados confirman que el control de sangrados se mantiene con concizumab PX durante al menos 56 semanas y es significativamente superior al tratamiento a demanda.

Adicionalmente, se evaluó por primera vez la resolución de articulaciones diana ( $\geq 3$  sangrados espontáneos en una articulación en 6 meses). Entre los pacientes con articulaciones diana preexistentes, aproximadamente el 85 % de las articulaciones diana se resolvieron con concizumab PX, tanto en hemofilia A como en hemofilia B, evidenciando un beneficio clínico adicional en la reducción del sangrado articular.

La evaluación de seguridad de concizumab se basa en cinco ensayos de dosis múltiples realizados entre las fases 1 y 3, así como en el programa de uso compasivo, incluyendo pacientes con hemofilia A y B, con y sin inhibidores. En total, 320 pacientes recibieron al menos una dosis de concizumab, acumulando una exposición de 195,8 pacientes-año en hemofilia A y 73,5 pacientes-año en hemofilia B. El 78 % de los pacientes mantuvo el tratamiento durante más de 12 meses y el 20 % superó los 24 meses. El régimen definitivo de profilaxis consistió en una dosis de carga de 1,0 mg/kg seguida de dosis de mantenimiento diaria de 0,20 mg/kg, con posibilidad de ajuste individualizado entre 0,15 y 0,25 mg/kg en función de los niveles plasmáticos valle.

En el análisis CACO del estudio 4307, 104 pacientes (68,9 %) presentaron eventos adversos, con una tasa de 3,0 eventos por paciente-año. Los eventos más frecuentes fueron COVID-19 (12,6 %), elevación de dímero D (7,9 %), infecciones respiratorias superiores (6,6 %) y reacciones en el lugar de la inyección (8,0 %). Al corte de la semana 56, 118 de 151 pacientes (78,1 %) notificaron un total de 528 eventos adversos, correspondientes a 2,7 eventos por paciente-año, siendo los más comunes COVID-19, elevación de dímero D, nasofaringitis e infecciones respiratorias superiores. Los eventos considerados probablemente relacionados con concizumab incluyeron aumento de dímero D (18,6 %) y fragmento 1+2 de la protrombina (6,0 %).

Se registraron 71 eventos adversos graves en 51 pacientes (15,9%), con una tasa de 0,1 eventos por paciente-año. Seis eventos en cuatro pacientes se consideraron probablemente relacionados con concizumab, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa superficial, infarto agudo de miocardio y hemorragias intraabdominales, una de ellas fatal. La mayoría de los eventos graves fueron considerados no relacionados con concizumab y se resolvieron. Los eventos tromboembólicos globales fueron poco frecuentes, afectando al 1,9% de los pacientes. Tras su ocurrencia se implementaron medidas de mitigación de riesgo, incluyendo ajustes en el régimen de dosis y limitaciones en el uso de tratamiento para hemorragias.

Se registraron 159 reacciones en el lugar de la inyección en 79 pacientes (24,7%), principalmente de intensidad leve o moderada, siendo la mayoría no graves y resolutive. Los eventos de hipersensibilidad globales afectaron al 9,1% de los pacientes, con dos casos que llevaron a discontinuación permanente en pacientes con hemofilia B con inhibidores, ambos resueltos. La toxicidad hepática fue infrecuente y generalmente transitoria. Se notificaron elevaciones de ALT y AST sin impacto clínico significativo, y no se registraron casos que cumplieran los criterios de la ley de Hy.

En los análisis de parámetros analíticos, los niveles de dímero D y fragmento de protrombina 1+2 aumentaron con concizumab, mientras que los niveles de fibrinógeno permanecieron estables dentro del rango normal durante todo el seguimiento. En cuanto a inmunogenicidad, 71 pacientes (22,2%) desarrollaron anticuerpos anti-concizumab, de los cuales 18 pacientes (5,8%) mostraron efecto neutralizante in vitro. La mayoría de los ADAs fueron transitorios y de título bajo. La respuesta fue mayor en pacientes con inhibidores y en adolescentes, y en la mayoría de los casos fue transitoria, con duración inferior a 24 semanas. Solo dos pacientes presentaron ADAs con efecto clínico leve, sin impacto significativo en la frecuencia de hemorragias.

Durante el programa de desarrollo, se registraron ocho muertes, cinco de ellas en pacientes tratados con concizumab (1,6%). Solo un fallecimiento por hemorragia intraabdominal en un paciente con hemofilia A se consideró posiblemente relacionado con el fármaco; el resto de los fallecimientos se consideraron improbables o no relacionados.

Con respecto a los tratamientos disponibles en pacientes sin inhibidores, el arsenal terapéutico en ambas poblaciones de pacientes (pacientes HA y HB) viene dado por los factores plasmáticos, los factores recombinantes de SHL, los factores recombinantes de EHL, los anticuerpos monoclonales y la terapia génica.

La evidencia disponible sobre concizumab no incluye comparaciones directas ni comparaciones indirectas robustas frente a la profilaxis estándar con factores de coagulación. Los ensayos clínicos han evaluado principalmente su eficacia frente a la ausencia de profilaxis o utilizando comparaciones intra-paciente. En el estudio EXPLORER-8, el análisis intrapaciente frente a terapias previas no mostró una reducción estadísticamente significativa de la TAS, pero sí se observó una tendencia a la reducción de los sangrados tras el cambio a concizumab. Esta ausencia de significación estadística podría atribuirse a limitaciones metodológicas, entre ellas un tamaño muestral reducido en el subgrupo de pacientes con datos comparables de tratamiento previo, así como a la variabilidad interindividual en el patrón hemorrágico y en las terapias profilácticas previas. El estudio no estaba diseñado ni dimensionado para detectar diferencias significativas en comparaciones intrapaciente frente a profilaxis previa, por lo que estos resultados deben interpretarse como exploratorios y no concluyentes. No existen comparaciones indirectas de concizumab con nuevos factores como efanesoctocog alfa (Altuvoct®).

La profilaxis con factores de coagulación continúa siendo el estándar terapéutico de la HA y la HB. Sin embargo, presenta limitaciones como el desarrollo de inhibidores y la carga terapéutica derivada de infusiones intravenosas frecuentes. La administración subcutánea de concizumab ofrece una opción terapéutica menos invasiva que la terapia intravenosa. (12,13)

Actualmente no existen estudios que comparen directamente la eficacia y seguridad de concizumab y otros tratamientos como emicizumab o marstacimab.

En el caso de emicizumab, tanto el mecanismo de acción como la pauta posológica difiere. Los dos son de administración subcutánea pero mientras que emicizumab se administra de forma semanal, quincenal o mensual, la frecuencia de administración de concizumab es diaria. Por otro lado, concizumab se presenta en pluma precargada multidosis lo que facilita y simplifica su uso diario.

Emicizumab ha demostrado eficacia en la prevención de sangrados en pacientes con hemofilia A grave sin inhibidores con el estudio fase III HAVEN 3. La profilaxis con emicizumab redujo la TAS en un 96% (pauta semanal) y en un 97% (pauta quincenal) frente al tratamiento a demanda con FVIII. En la comparación intraindividual, la profilaxis semanal con emicizumab redujo la ABR en un 68% frente a la profilaxis previa con FVIII. En HAVEN 4, que evaluó la administración cada 4 semanas, emicizumab demostró ser eficaz y bien tolerado en pacientes con y sin inhibidores; el 56,1% no presentó ningún sangrado tratado en la fase de expansión y no se registraron acontecimientos adversos graves relacionados ni discontinuaciones por seguridad (14, 15).

Tampoco existen comparaciones directas de marstacimab y concizumab. Ambos son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), lo que favorece la generación de trombina y mejora la hemostasia en pacientes con hemofilia A y B, independientemente de los niveles de FVIII o FIX. Sin embargo, presentan diferencias relevantes en su pauta de administración: marstacimab se administra por vía subcutánea una vez por semana, mientras que concizumab requiere inyecciones subcutáneas diarias, lo que puede tener implicaciones en la carga terapéutica para el paciente.

En un metaanálisis que incluyó 9 estudios, marstacimab redujo significativamente la tasa anualizada de sangrados (TAS) tratados con un efecto clínicamente relevante, mostrando una diferencia media aproximada de -16,3 episodios/año en hemofilia A y B en comparación con las terapias estándar utilizadas en los estudios incluidos (terapia a demanda, profilaxis con factor o placebo) (16).

En el ensayo clínico pivotal BASIS, la profilaxis con marstacimab demostró no inferioridad y superioridad frente a la profilaxis previa con factores de reemplazo, medido mediante la TAS de sangrados tratados en la población con HA y HB. La media de la TAS de sangrados tratados fue 7,85 (IC del 95 %: 5,09; 10,61) durante el periodo de observación con profilaxis con factor y se redujo hasta 5,08 (IC del 95 %: 3,40; 6,77) durante la profilaxis con marstacimab, con una diferencia estimada TAS de -2,77 (IC del 95 %: -5,37; -0,16). En los pacientes con HA la TAS de sangrados tratados se redujo de 9,16 durante la profilaxis previa a 5,30 con marstacimab. En pacientes con HB, la TAS tratados fue de 4,71 con marstacimab frente a 3,26 con la profilaxis previa. En el grupo que recibía profilaxis rutinaria, el 34,9% de los pacientes no tuvo ninguna hemorragia tratada durante el año de tratamiento con marstacimab (17).

Las tres opciones han demostrado reducciones significativas de sangrados tratados, con perfiles de administración, metodologías de estudio y poblaciones objetivo diferentes. En pacientes con hemofilia B, concizumab junto con marstacimab son las dos opciones subcutáneas profilácticas evaluadas.

En lo que respecta a la terapia génica, valoctocogén roxaparvovec, se ha autorizado para el tratamiento de la HA grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del FVIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado 5 detectables(18). La eficacia de una única perfusión IV de  $6 \times 10^{13}$  gv/kg, se evaluó en un estudio de fase III, abierto y de un solo grupo (estudio 270-301, también conocido como GENEr8-1) (19,20) en hombres adultos con HA grave.

La otra terapia génica, etranacogén dezaparvovec (21) está autorizada para el tratamiento de la HB grave y moderadamente grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor IX. La seguridad y la eficacia de etranacogén dezaparvovec se evaluó en 2 estudios prospectivos, abiertos, de dosis única y de un solo grupo: un estudio de fase 2b realizado en los EE. UU. y en un estudio multinacional de fase 3 realizado en EE. UU., el Reino Unido y la UE, el estudio HOPE-B (22) (23). En ambos estudios se incluyeron pacientes varones adultos con HB moderadamente grave o grave ( $\leq 2$  % de actividad del factor IX), que recibieron una única dosis IV de  $2 \times 10^{13}$  gv/kg de etranacogén dezaparvovec.

No se dispone de datos de comparaciones indirectas entre concizumab, emicizumab y marstacimab, ni tampoco frente a las distintas terapias génicas en HA (valoctocogen roxaparvovec) y HB (etranacogén dezaparvovec).

## Conclusión

Concizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 dirigido contra el inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI, por sus siglas en inglés), autorizado para la profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes de 12 años o mayores con hemofilia A grave sin inhibidores del FVIII y hemofilia B moderada/grave sin inhibidores del FIX.

Ha demostrado un balance beneficio- riesgo positivo en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años con HA grave y HB moderada/grave a través del estudio pivotal EXPLORER-8, un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, abierto y multinacional.

La administración diaria subcutánea de concizumab, con dosis ajustables tras una dosis de carga inicial de 1 mg/kg, demostró eficacia en la reducción de los episodios hemorrágicos. En pacientes con hemofilia A, la mediana de la tasa anualizada de sangrados tratados (TAS) fue de 19,3 episodios/año (IC 95 %: 11,25–33,03) con tratamiento a demanda, frente a 2,7 episodios/año (IC 95 %: 1,63–4,59) con concizumab PX, lo que representa una reducción del 86 % de la TAS en comparación con el tratamiento a demanda. En pacientes con hemofilia B, la TAS media estimada fue de 14,8 episodios/año (IC 95 %: 8,14–26,86) con tratamiento a demanda y de 3,1 episodios/año (IC 95 %: 1,91–5,04) con concizumab PX, equivalente a una reducción del 79 % en comparación con el tratamiento a demanda.

Aunque la no inferioridad frente a la profilaxis previa con FVIII/FIX no se pudo demostrar, no se observaron diferencias sustanciales entre ambos tratamientos. La reducción de episodios hemorrágicos se asocia con tendencias de mejora en la calidad de vida relacionada con la salud y específica de la hemofilia.

Concizumab fue generalmente bien tolerado, con un perfil de seguridad aceptable y sin señales graves de seguridad en pacientes con hemofilia A y B. No se identificaron nuevos eventos trombóticos tras el ajuste de la pauta.

En resumen, concizumab ha demostrado una eficacia en la reducción de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave y hemofilia B moderada o grave, con un perfil de seguridad manejable tras el ajuste posológico. Su administración subcutánea diaria, junto con la posibilidad de individualizar la dosis, lo posiciona como una opción profiláctica eficaz, especialmente relevante en contextos donde no se dispone de otras opciones terapéuticas.

Concizumab constituye una opción terapéutica para pacientes con hemofilia A grave y para aquellos con hemofilia B moderada o grave, en ambos casos sin inhibidores.

La evidencia sobre concizumab es limitada y no permite comparaciones concluyentes con la profilaxis estándar, aunque muestra una tendencia a reducir sangrados. La terapia con factores de coagulación sigue siendo el estándar, pero tiene desventajas como riesgo de inhibidores y cargas de infusión. Concizumab ofrece una opción de tratamiento subcutánea menos invasiva.

En el caso de la hemofilia A grave, existen otras opciones profilácticas subcutáneas, como emicizumab y marstacimab. Por su parte, en pacientes con hemofilia B grave, marstacimab representa otra opción profiláctica subcutánea, por lo que concizumab se perfila como la única opción profiláctica subcutánea para pacientes con hemofilia B moderada. Estas tres opciones subcutáneas difieren entre ellas en la pauta de administración: diaria en el caso de concizumab, semanal en el caso de marstacimab, y semanal, quincenal o mensual en el caso de emicizumab.

No se dispone de datos de comparaciones indirectas entre concizumab, emicizumab y marstacimab, ni tampoco frente a las distintas terapias génicas en HA (valoctocogen roxaparvovec) y HB (etranacogén dezaparvovec). Por lo tanto, la selección del tratamiento debe basarse en la evidencia disponible, el perfil clínico del paciente y sus preferencias, reforzando la necesidad de una individualización terapéutica.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Ángela Hoyo Muñoz.** Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario La Paz.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (GCCOF), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo), la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla A1 (I).** Características diferenciales de las distintas opciones de tratamiento en hemofilia A.

Nombre	Concizumab [Alhemo®]	Emicizumab [Hemlibra®]	Marstacimab [Hypavzi®]	Concentrados FVIII plasmáticos (sin FvW) [Beriate®, Haemoctin®, Octanate LV®,] Concentrado de FVIII plasmáticos (con FvW) [Haemate®, Fanhdi i®, Wilate®]	Concentrados FVIII recombinantes de SHL [Advate®, Kovaltry®, ReFacto AF®, Nuwiq®, NovoEight® ]*	Concentrados FVIII recombinantes de EHL [Afstyla®, Elocta®, Altuvoc®, Adynovi®, Jivi®, Esperoct®] *	Valoctocogen roxaparvovec [Roctavian®].
Presentación	Solución inyectable (pluma precargada multidosis)	Solución inyectable (vial)	Solución inyectable en jeringa o pluma precargada.	Polvo y disolvente para solución inyectable	Polvo y disolvente para solución inyectable	Polvo y disolvente para solución inyectable	Solución para perfusión.
Posología	<b>Subcutánea</b> <u>Dosis de carga:</u> 1 mg/kg Día 2 y hasta el ajuste de la dosis de mantenimiento individual: 0,20 mg/kg. <u>Dosis de mantenimiento:</u> 4 semanas después del inicio del tratamiento,	<b>Subcutánea</b> <u>Dosis de carga:</u> 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga) <u>Dosis de mantenimiento:</u> 1,5 mg/kg una vez semana, o,	<b>Subcutánea</b> <u>Profilaxis de rutina:</u> <u>Dosis de carga:</u> 300 mg vía SC la primera semana. <u>Dosis de mantenimiento:</u> 150 mg vía SC una vez a la semana.	<b>Intravenosa</b> Intervalo posológico: 2-3 días Estos productos tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica y su intervalo posológico. Puede ser necesario ajuste de dosis	<b>Intravenosa</b> Intervalo posológico: 2-7 días Estos productos tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica y su intervalo posológico. Puede ser necesario ajuste de dosis	<b>Intravenosa</b> Profilaxis de rutina: 25-50 UI/kg cada 3-5 días o una vez a la semana. Puede ser necesario ajuste de dosis.	<b>Una única perfusión IV</b> 6 ×10 <sup>13</sup> gv/kg

	<p>dosificación según concentración plasmática</p> <p>&lt; 200 ng/ml: 0,25 mg/kg diario.</p> <p>200–4 000 ng/ml: 0,20 mg/kg diario.</p> <p>&gt; 4 000 ng/ml: 0,15 mg/kg diario.</p>	<p>3 mg/kg cada dos semanas,</p> <p>o</p> <p>6 mg/kg cada cuatro semanas (1 mes).</p> <p>No se recomienda el ajuste de dosis.</p>					
<p><b>Indicación aprobada en FT o no</b></p>	<p><u>Profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con:</u></p> <p>hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del FVIII.</p> <p>hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII &lt; 1%) sin inhibidores del FVIII.</p> <p>hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) con inhibidores del FIX.</p>	<p>Profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con hemofilia A:</p> <p>Con inhibidores del factor VIII</p> <p>Sin inhibidores del factor VIII que tengan: Enfermedad grave (FVIII&lt;1%)</p> <p>Enfermedad moderada (FVIII ≥1% y ≥5%) con fenotipo de sangrado grave.</p>	<p>Profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años de edad o mayores y un peso de al menos 35 kg con HA grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII &lt;1 %) sin inhibidores del factor VIII, o hemofilia B grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX &lt;1 %) sin inhibidores del factor IX.</p>	<p>Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con HA.</p> <p>En adultos y niños (no todos tienen indicación pediátrica).</p>	<p>Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con HA.</p> <p>En adultos y niños (no todos tienen indicación pediátrica).</p>	<p>Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con HA. Por lo general en adultos y niños, algunos solo indicación &gt; 12 años.</p>	<p>Hemofilia A grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor VIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado de serotipo 5 (AAV5) detectables.</p>

	hemofilia B moderada/grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX ≤ 2%) sin inhibidores de FIX.						
<b>Efectos adversos</b>	<p><u>EAs de interés:</u> Eventos tromboembólicos, hipersensibilidad, hemorragias</p> <p><b>Muy frecuentes:</b> Reacciones en la zona de inyección</p> <p><b>Frecuentes:</b> Hipersensibilidad</p>	<p><u>EAs de interés:</u> Reacciones en el lugar de inyección; inmunogenicidad; Microangiopatía trombótica (MAT), tromboembolismo (TE) (estos dos últimos asociados al uso concomitante con CCPas).</p> <p><b>Muy frecuentes:</b> cefalea, artralgia, reacción en el lugar de inyección.</p> <p><b>Frecuentes:</b> Diarrea, urticaria, erupción, mialgia, pirexia.</p>	<p><b>Muy frecuentes:</b> reacciones en el lugar de inyección.</p> <p><b>Frecuentes:</b> cefalea, hipertensión, prurito.</p> <p>Poco frecuentes: acontecimientos tromboembólicos, erupción cutánea.</p>	<p>Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad</p> <p>Desarrollo de anticuerpos neutralizantes.</p>	<p>Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad</p> <p>Desarrollo de anticuerpos neutralizantes.</p>	<p>Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad</p> <p>Desarrollo de anticuerpos neutralizantes.</p>	<p><b>Muy frecuentes:</b> Niveles de actividad de factor VIII por encima del LSNa, cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, ALT elevada, AST elevada, GGT elevada, bilirrubina elevada y LDH aumentada, CPK elevada, fatiga.</p> <p><b>Frecuentes:</b> Síntomas de tipo gripal, reacción de hipersensibilidad, mareo, tensión arterial alta, dispepsia, erupción, prurito, mialgia, reacciones relacionadas con la perfusión.</p>
<b>Advertencias y precauciones especiales de empleo</b>	Riesgo de desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-concizumab, acontecimientos	Riesgo de desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab,	Mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos en pacientes con antecedentes de arteriopatía	Aumento riesgo cardiovascular en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso central.	Aumento riesgo cardiovascular en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones	Aumento riesgo cardiovascular en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones	No se recomienda en pacientes con anticuerpos anti AAV5 detectables.

	<p>tromboembólicos como CID en el caso de pacientes con enfermedades que sobreexpresen el factor tisular (ej. Enfermedad aterosclerótica, cáncer, septicemia, lesión por aplastamiento).</p>	<p>Riesgo de microangiopatía trombótica y tromboembolismo asociados al uso concomitante con CCPa.</p>	<p>coronaria, trombosis venosa o arterial o enfermedad isquémica, pacientes con una enfermedad grave aguda que conlleve un aumento de la expresión del factor tisular (como una infección grave, sepsis, traumatismo, lesiones por aplastamiento, cáncer).</p> <p>Riesgo de desarrollo de complicaciones tromboembólicas en pacientes expuestos a agentes hemostáticos adicionales.</p>		<p>relacionadas con el catéter venoso central.</p>	<p>relacionadas con el catéter venoso central.</p>	<p>Riesgo de neoplasia como resultado de la integración del vector.</p> <p>Está contraindicado en pacientes con infecciones hepáticas agudas o crónicas no controladas y en pacientes con fibrosis hepática significativa conocida o cirrosis.</p> <p>Un aumento de la actividad de factor VIII puede contribuir al riesgo multifactorial individual de un paciente de experimentar acontecimientos trombóticos venosos y arteriales. No hay experiencia en pacientes con antecedentes importantes de acontecimientos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales ni con antecedentes conocidos de trombofilia.</p> <p>Necesidad de emplear medidas anticonceptivas.</p> <p>Los pacientes tratados no pueden donar sangre, ni órganos, tejidos o células para trasplante.</p> <p>En caso de infección, el tratamiento debe posponerse.</p>
--	--	---	---	--	--	--	---



<p><b>Utilización de recursos</b></p>	<p>Conservar en nevera (entre 2°C-8 °C).</p> <p>Puede conservarse durante 28 días a una temperatura de hasta 30 °C.</p> <p>No necesita reconstitución</p>	<p>Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C).</p> <p>Los viales sin abrir se pueden conservar a temperatura ambiente (por debajo de 30 °C) durante un máximo de 7 días.</p> <p>No necesita reconstitución</p>	<p>Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C). Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 30 °C) en la caja original durante un único período de 7 días como máximo.</p> <p>No necesita reconstitución.</p>	<p>Algunos pueden conservarse a temperatura ambiente (&lt; 25 °C o &lt; 30 °C). Ver fichas técnicas individuales.</p> <p>Necesitan reconstitución.</p>	<p>Algunos pueden conservarse a temperatura ambiente (&lt; 25 °C o &lt; 30 °C o &lt; 40 °C). Ver fichas técnicas individuales.</p> <p>Necesitan reconstitución.</p>	<p>Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).</p> <p>Durante el periodo de validez, se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C o 30 °C) durante un periodo único que no supere los 3 meses o 6 meses o 1 año. En algunos casos durante el periodo de validez, se puede conservar a hasta 40°C durante un periodo único que no supere los 3 meses. Ver FT individuales.</p> <p>Necesitan reconstitución.</p>	<p>Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).</p> <p>Una vez diluido con la solución se puede conservar entre 15 °C y 25 °C en la bolsa de perfusión protegido de la luz. Sin embargo, la administración de la dosis debe completarse en las 24 horas siguientes a la preparación.</p>
<p><b>Conveniencia*</b></p>	<p>No hay estudios de interacciones farmacológicas</p>	<p>Interacción farmacológica con CCPa.</p> <p>Emicizumab aumenta el potencial de coagulación, por lo que la dosis de FVIIa o FVIII necesaria para lograr la hemostasia podría ser inferior a la utilizada sin</p>	<p>No hay estudios de interacciones farmacológicas</p>	<p>No se han notificado interacciones</p>	<p>No se han notificado interacciones</p>	<p>No se han notificado interacciones</p>	<p>El uso de valoctocogén roxaparvec con medicamentos o sustancias hepatotóxicas puede reducir su eficacia y aumentar el riesgo de daño hepático, por lo que se recomienda precaución. Fármacos como efavirenz e isotretinoína pueden interferir con el tratamiento y deberían evitarse si es posible.</p>

		profilaxis con Hemlibra.					También deben considerarse las interacciones con corticoesteroides y revisar el estado de vacunación del paciente, evitando vacunas vivas durante la terapia inmunomoduladora.
<b>Otras características diferenciales</b>	Dosificación según niveles plasmáticos del concizumab en plasma. Correlación entre nivel de fármaco y eficacia clínica.	La monitorización de rutina no es necesaria para el ajuste posológico	La monitorización de rutina no es necesaria para el ajuste posológico	Fácil monitorización: método coagulativo de una etapa / método cromogénico.	Fácil monitorización (métodos de diferentes dependiendo del medicamento).	Fácil monitorización: método coagulativo de una etapa / método cromogénico.	Supervisión clínica sistemática de los niveles de actividad de factor VIII: método CSA/ método OCS.

\*Las posologías específicas pueden variar dependiendo del producto y del escenario clínico. Para más información, consultar las Fichas Técnicas individuales de cada producto en CIMA

**Tabla A1 (II).** Características diferenciales de las distintas opciones de tratamiento en hemofilia B.

Nombre	Concizumab [Alhemo®]	Marstacimab [Hypavzi®]	Concentrados FIX plasmáticos Octanine®	Concentrados FIX recombinantes de SHL: nonacog alfa (BeneFIX®) y nonacog gamma (RIXUBIS®).	Concentrados de FIX recombinantes de EHL: eftrenonacog alfa (ALPROLIX®), albutrepenonacog alfa (IDELVION®) y nonacog beta pegol (Refixia®).	Etranacogén dezaparvovec (Hemgenix®)
Presentación	Solución inyectable (pluma precargada multidosis)	Solución inyectable en jeringa o pluma precargada.	Polvo y disolvente para solución inyectable.	Polvo y disolvente para solución inyectable.	Polvo y disolvente para solución inyectable.	Solución para perfusión.
Posología	<p><b>Subcutánea</b></p> <p><u>Dosis de carga:</u></p> <p>1 mg/kg</p> <p>Día 2 y hasta el ajuste de la dosis de mantenimiento individual: 0,20 mg/kg.</p> <p><u>Dosis de mantenimiento:</u></p> <p>4 semanas después del inicio del tratamiento, dosificación según concentración plasmática</p> <p>&lt; 200 ng/ml: 0,25 mg/kg diario</p> <p>200–4 000 ng/ml: 0,20 mg/kg diario</p>	<p><b>Subcutánea</b></p> <p><u>Profilaxis de rutina:</u></p> <p><u>Dosis de carga.</u> 300 mg vía SC la primera semana.</p> <p><u>Dosis de mantenimiento:</u> 150 mg vía SC una vez a la semana.</p>	<p><b>Intravenosa</b></p> <p>Profilaxis de rutina:</p> <p><u>20-40 UI/kg cada 3-4 días.</u> En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de administración más cortos o dosis más altas.</p>	<p><b>Intravenosa</b></p> <p>Profilaxis de rutina:</p> <p>40-100 UI/kg una o dos veces por semana.</p> <p>Estos medicamentos tienen características farmacocinéticas diferenciadas que determinan la dosis profiláctica y su intervalo posológico.</p> <p>Puede ser necesario ajuste de dosis.</p>	<p><b>Intravenosa</b></p> <p>Profilaxis de rutina:</p> <p>40-50 UI/kg (hasta 75 UI/kg) una vez a la semana o cada 10 (-14) días (e incluso cada 21 días).</p> <p>Puede ser necesario ajuste de dosis.</p>	<p><b>Una única perfusión IV</b></p> <p>2 x 10<sup>13</sup> gv/kg correspondiente a 2 ml/kg</p>

	> 4 000 ng/ml: 0,15 mg/kg diario					
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	<p><u>Profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con:</u></p> <p>hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del FVIII.</p> <p>hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII &lt; 1%) sin inhibidores del FVIII.</p> <p>hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) con inhibidores del FIX.</p> <p>hemofilia B moderada/grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX ≤ 2%) sin inhibidores de FIX</p>	<p>Profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años de edad o mayores y un peso de al menos 35 kg con HA grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII &lt; 1 %) sin inhibidores del factor VIII, o hemofilia B grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX &lt; 1 %) sin inhibidores del factor IX.</p>	<p>Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con HB.</p>	<p>Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con HB.</p> <p>En adultos y niños</p>	<p>Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con HB.</p> <p>En adultos y niños.</p>	<p>Tratamiento de la hemofilia B grave y moderadamente grave (deficiencia congénita del factor IX) en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor IX</p> <p>No está autorizado en población pediátrica.</p>
<b>Efectos adversos</b>	<p><u>EAs de interés:</u> Eventos tromboembólicos, hipersensibilidad, hemorragias</p> <p><b>Muy frecuentes:</b></p> <p>Reacciones en la zona de inyección</p> <p><b>Frecuentes:</b></p> <p>Hipersensibilidad</p>	<p><b>Muy frecuentes:</b> reacciones en el lugar de inyección.</p> <p><b>Frecuentes:</b> cefalea, hipertensión, prurito.</p> <p>Poco frecuentes: acontecimientos tromboembólicos, erupción cutánea.</p>	<p><b>Raras:</b> hipersensibilidad</p> <p><b>Muy raras:</b> shock anafiláctico, evento tromboembólico, síndrome nefrótico, trombocitopenia inducida por heparina, pirexia, anticuerpos frente al factor IX positivos.</p>	<p>Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad</p> <p>Desarrollo de anticuerpos neutralizantes</p> <p>Síndrome nefrótico tras intentar inducir inmunotolerancia en pacientes con HBwI y con historial de reacciones alérgicas.</p>	<p>Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad.</p> <p>Desarrollo de anticuerpos neutralizantes</p> <p>Síndrome nefrótico tras intentar inducir inmunotolerancia en pacientes con HBwI y con historial de reacciones alérgicas.</p>	<p>Muy frecuentes: cefalea, síndrome pseudogripal, aumento de la ALT, AST, y Proteína C Reactiva (PCR), reacciones relacionadas con la perfusión (hipersensibilidad, reacción en el lugar de la perfusión, mareos, prurito ocular, rubor, dolor en la parte superior del abdomen,</p>

				<p>Episodios tromboembólicos después de la administración, siendo el riesgo mayor para las preparaciones de baja pureza.</p> <p>En muy raras ocasiones: aparición de anticuerpos frente a proteínas del hámster con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.</p> <p>[Para ver otros EA, ver FT individuales]</p>	<p>Episodios tromboembólicos después de la administración, siendo el riesgo mayor para las preparaciones de baja pureza.</p> <p>En muy raras ocasiones: aparición de anticuerpos frente a proteínas del hámster con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.</p> <p>[Para ver otros EA, ver FT individuales]</p>	<p>urticaria, malestar torácico, y pirexia).</p> <p>Frecuentes: mareos, náuseas, fatiga, malestar, aumento de la CPK en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre.</p>
<p><b>Advertencias y precauciones especiales de empleo</b></p>	<p>Riesgo de desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-concizumab, acontecimientos tromboembólicos como CID en el caso de pacientes con enfermedades que sobreexpresen el factor tisular (ej. Enfermedad aterosclerótica cáncer, septicemia, lesión por aplastamiento).</p>	<p>Mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos en pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria, trombosis venosa o arterial o enfermedad isquémica, pacientes con una enfermedad grave aguda que conlleve un aumento de la expresión del factor tisular (como una infección grave, sepsis, traumatismo, lesiones por aplastamiento, cáncer).</p> <p>Riesgo de desarrollo de complicaciones tromboembólicas en pacientes</p>	<p>Aumento riesgo cardiovascular (CV) en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso.</p> <p>No se dispone de experiencia sobre la utilización del FIX durante el embarazo y lactancia, por eso, el FIX debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado.</p>	<p>Aumento riesgo CV en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso.</p> <p>No se dispone de experiencia sobre la utilización del FIX durante el embarazo y lactancia, por eso, el FIX debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado.</p>	<p>Aumento riesgo CV en pacientes con factores de riesgo CV existentes, complicaciones relacionadas con el catéter venoso.</p> <p>No se dispone de experiencia sobre la utilización del FIX durante el embarazo y lactancia, por eso, el FIX debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado.</p>	<p>Riesgo de neoplasia como resultado de la integración del vector.</p> <p>Antes del tratamiento con deben evaluarse las transaminasas hepáticas del paciente y realizarse una ecografía y una elastografía hepáticas. Riesgo de acontecimientos trombóticos. Se debe evaluar riesgo de trombosis y factores de riesgo CV.</p> <p>Contraindicación en infecciones activas, agudas o crónicas no controladas; o pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis.</p>

		expuestos a agentes hemostáticos adicionales.				<p>No se recomienda en mujeres en edad fértil. Durante los 12 meses siguientes utilizar anticonceptivos de barrera. Los varones tratados no deben donar semen para minimizar el riesgo potencial de transmisión de la línea germinal paterna.</p> <p>No se debe utilizar durante el embarazo ni la lactancia.</p>
<b>Utilización de recursos</b>	<p>Conservar en nevera (entre 2°C-8 °C).</p> <p>Puede conservarse durante 28 días a una temperatura de hasta 30 °C.</p> <p>No necesita reconstitución</p>	<p>Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C). Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 30 °C) en la caja original durante un único período de 7 días como máximo.</p> <p>No necesita reconstitución.</p>	<p>No conservar a temperatura superior a 25 °C.</p> <p>Necesita reconstitución</p>	<p>Algunos pueden conservarse a temperatura ambiente (&lt; 25 °C o &lt; 30 °C o &lt; 40 °C). [Ver FT individuales]</p> <p>Necesitan reconstitución.</p>	<p>Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Durante el periodo de validez, se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único que no supere los 6 meses.</p> <p>Necesita reconstitución</p>	<p>Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).</p> <p>Una vez diluido con la solución se puede conservar entre 15 °C y 25 °C en la bolsa de perfusión protegido de la luz. Sin embargo, la administración de la dosis debe completarse en las 24 horas siguientes a la preparación.</p>
<b>Conveniencia*</b>	No hay estudios de interacciones farmacológicas	No hay estudios de interacciones farmacológicas	No se han notificado interacciones.	No se han notificado interacciones.	No se han notificado interacciones	<p>Es preciso revisar los medicamentos actuales del paciente a fin de determinar si deben modificarse y así evitar interacciones anticipadas que se describen en FT con sustancias o medicamentos hepatotóxicos, agentes que pueden reducir o aumentar las concentraciones plasmáticas</p>

						de corticoesteroides, y vacunaciones.
<b>Otras características diferenciales</b>	Dosificación según niveles plasmáticos del concizumab en plasma. Correlación entre nivel de fármaco y eficacia clínica.	La monitorización de rutina no es necesaria para el ajuste posológico	Fácil monitorización: método CSA/ método OCS.	Fácil monitorización (métodos de diferentes dependiendo del medicamento	Fácil monitorización: método CSA/ método OCS. (ver FT de cada medicamento).	Supervisión clínica sistemática de los niveles de actividad de factor IX: método CSA/ método OCS. Los resultados de las pruebas de actividad del factor IX son más bajos si se miden con el ensayo CSA en comparación con el ensayo de coagulación OSA.

\*Las posologías específicas pueden variar dependiendo del producto y del escenario clínico. Para más información, consultar las Fichas Técnicas individuales de cada producto en CIMA



**Tabla A2.** Resumen de la eficacia del estudio 4307 (EXPLORER 8)

<b>Título del Estudio</b>	<b>Explorer 8: Estudio de fase 3a, prospectivo, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto para evaluar la eficacia y seguridad de la profilaxis (PX) con concizumab frente a la ausencia de profilaxis (tratamiento a demanda con sustitución intravenosa de productos que contienen factores) en la reducción del número de episodios de sangrado en pacientes adultos y adolescentes con Hemofilia A (HA) o Hemofilia B (HB).</b>	
<b>Identificador del Estudio</b>	NN7415-4307 (título corto: Explorer 8), EudraCT: 2018-004891-36	
<b>Diseño</b>	Aleatorizado (brazos 1 y 2), controlado, abierto, de grupos paralelos, multicéntrico y global. Además, en el brazo 4 se hizo una comparación intra-paciente de la profilaxis con concizumab frente al tratamiento profiláctico según la práctica clínica habitual en sujetos inscritos desde el estudio 4322	
<b>Fases del Estudio</b>	Fase de ajuste de dosis: Fase principal Fase de extensión Fase de seguimiento:	>= 8 semanas (brazos de concizumab PX) >=24 semanas (32 incluyendo el período de ajuste de dosis) 128 semanas (136 incluyendo el período de ajuste de dosis) 7 semanas
<b>Hipótesis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Para la comparación aleatorizada:</b> Superioridad de la profilaxis con concizumab sobre la ausencia de profilaxis (tratamiento de sangrados a demanda con productos que contienen factores).</li> <li>• <b>Para la comparación intra-paciente:</b> No inferioridad de la profilaxis con concizumab frente al tratamiento profiláctico según la práctica clínica habitual.</li> </ul>	
<b>Grupos de Tratamiento</b>	Concizumab profilaxis (brazo 2)	<p>Varones <math>\geq</math> 12 años con HA congénita grave (FVIII <math>&lt;</math>1%) o HB congénita moderada/grave (FIX <math>\leq</math>2%)</p> <p>Tratamiento: Concizumab, dosis de carga 1 mg/kg s.c., dosis inicial diaria 0.20 mg/kg s.c., ajuste individual a 0,15, 0,20 o 0,25 mg/kg basado en la exposición a concizumab.</p> <p>Duración: 24 semanas en el corte de análisis primario (CACO), fase de extensión 56 semanas. Número aleatorizado: 42 (18 HA, 24HB)</p>
	A demanda (brazo 1)	<p>Varones <math>\geq</math> 12 años con HA congénita grave (FVIII <math>&lt;</math>1%) o HB congénita moderada/grave (FIX <math>\leq</math>2%)</p> <p>Tratamiento: A demanda con productos de sustitución de factores por vía intravenosa habituales del paciente</p> <p>Duración: 24 semanas en CACO, fase de extensión 56 semanas. Número aleatorizado: 21 (9 HA, 12 HB)</p>
<b>Objetivos</b>	Principal: Tasa anual de sangrado (TAS) estimada. Número de episodios de sangrado (espontáneos y traumáticos) tratados en pacientes con HA o HB.	

	Secundarios clave: Comparación intra-paciente del número de sangrados tratados en el Brazo 4 (pacientes que venían del estudio 4.322) entre su profilaxis previa y la profilaxis con concizumab.			
<b>Bloqueo de Base de Datos</b>	30 de septiembre de 2023			
<b>Resultados y Análisis</b>				
<p>Población de análisis: Conjunto de análisis completo (FAS, todos los pacientes aleatorizados a concizumab PX o no PX).  Punto de corte: CACO, corte de análisis primario.</p> <p>Conjunto de análisis intra-paciente (IPAS): pacientes del brazo 4 que estuvieron bajo un régimen de profilaxis (PX) estable durante al menos 24 semanas en el estudio 4.322 y que ingresaron al periodo de mantenimiento del estudio 4307.  Prueba estadística: Regresión binomial negativa</p>				
	<b>Variable principal</b>	<b>Grupo a demanda (brazo 1)</b>	<b>Grupo profilaxis concizumab (brazo 2)</b>	<b>Ratio TAS estimado (profilaxis concizumab / a demanda) 95% (IC)</b>
<b>HA</b>	N	9	18	
	TAS estimado para sangrados espontáneos y traumáticos tratados Media (95% IC)	19,3 (11,25-33,03)	2,7 (1,63-4,59)	0,14 (0,07-0,29) p<0,0001
<b>HB</b>	N	12	24	
	TAS estimado para sangrados espontáneos y traumáticos tratados Media (95% IC)	14,8 (8,14-26,86)	3,1 (1,91-5,04)	0,21 (0,10-0,45) p<0,0001
<b>Variables secundarias clave</b>	<b>Fase de tratamiento</b>	<b>Tratamiento profiláctico habitual en el estudio 4322</b>	<b>Profilaxis con concizumab (brazo 4)</b>	<b>Ratio TAS estimado (profilaxis concizumab / tratamiento habitual)</b>
<b>HA</b>	N	29		
	TAS estimado para sangrados espontáneos y traumáticos tratados Media (95% IC)	3,7 (2,51-5,42)	5,1 (2,71-9,65)	1,39 (0,73-2,63) No se demostró no inferioridad

HB	N	22		
	TAS estimado para sangrados espontáneos y traumáticos tratados Media (95% IC)	3,1 (2,07-4,62)	5,4 (2,27-12,91)	1,75 (0,81-3,78) No se demostró no inferioridad
Variables secundarias de apoyo exploratorias	Grupo de tratamiento	Grupo a demanda (brazo 1)	Grupo profilaxis concizumab (brazo 2)	Ratio TAS estimado (profilaxis concizumab / a demanda) 95% (IC)
HA	TAS para sangrado espontáneo Media (95% IC)	13,3 (7,44-23,81)	1,9 (1,04-3,35)	0,14 (0,06- 0,30) p<0,0001
	TAS para sangrado espontáneo articular Media (95% IC)	13,9 (7,96-24,40)	2,2 (1,28-3,83)	0,16 (0,08-0,33) p<0,0001
	TAS para sangrado espontáneo y traumático articulaciones diana Media (95% IC)	4,4 (2,04-9,34)	1,1 (0,54-2,33)	0,26 (0,11-0,60) p<0,0001
	TAS para todos los episodios de sangrado tratados y no tratados Media (95% IC)	23,8 (13,26-42,68)	5,5 (3,52-8,56)	0,23 (0,11-0,47) p<0,0001
HB	TAS para sangrado espontáneo Media (95% IC)	10,4 (5,66-19,27)	1,8 (1,02-3,03)	0,17 (0,08-0,37) p<0,0001
	TAS para sangrado espontáneo articular Media (95% IC)	12,5 (6,29-25,04)	2,6 (1,50-4,55)	0,21 (0,09-0,50) p<0,0001
	TAS para sangrado espontáneo y			

	traumático articulaciones diana  Media (95% IC)	3,9  (1,52-10,05)	1,4  (0,70-2,92)	0,37  (0,12-1,16)  p<0,0001
	TAS para todos los episodios de sangrado tratados y no tratados  Media (95% IC)	19,3  (11,31-32,99)	4,0  (2,58-6,13)	0,21  (0,10-0,41)  p<0,0001
<b>Resultados en el corte de 56 semanas (fase de extensión de un solo brazo) TAS (mediana, RIQ)</b>				
<b>HA</b>	TAS estimada para sangrados espontáneos y traumáticos tratados  Media (95% IC)		1,7  (0,0-4,5)	
<b>HB</b>	TAS estimada para sangrados espontáneos y traumáticos tratados  Media (95% IC)		2,8  (0,0-6,4)	

**Tabla A3.** Análisis estadístico de los episodios de sangrado espontáneos y traumáticos tratados (puntos finales secundarios confirmatorios) – Pacientes con HA y HB – Conjunto de análisis intra-paciente – Ensayo 4307 en Caco (OT estable woATexBR)

	Media estimada de TAS [IC del 95%]	Profilaxis con Concizumab (Ensayo 4307)	Razón de TAS [IC del 95%]
	Profilaxis anterior (Estudio 4322)	Tratamiento estudiado N (nº pac)*	
<b>Pacientes con HA (N = 29)</b>	3,7 [2,51; 5,42]	5,1 [2.71; 9.65]	1,39 [0,73; 2,63]
<b>Pacientes con HB (N = 22)</b>	3,1 [2,07; 4,62]	5,4 [2.27; 12.91]	1,75 [0,81; 3,78]

TAS = Tasa anualizada de sangrado; IC = Intervalo de confianza; HA = Hemofilia A sin inhibidores; HB = Hemofilia B sin inhibidores; OT estable woATexBR = En tratamiento estable sin terapia auxiliar, excluyendo datos antes del reinicio

**Tabla A4.** Análisis estadístico de episodios de sangrado - HA, HB y HAWI+HBWI - conjunto de análisis completo - Ensayos 4307 Caco (OTwoATexBR) y 4311 en PACO (OTwoATexIR)

	Sin PX (Brazo 1) Media estimada de TAS [IC del 95%]	PX con Concizumab (Brazo 2) Media estimada de TAS [IC del 95%]	Razón de TAS [IC del 95%]	p
<b>Ensayo 4307 (HA) N en FAS y ADS</b>	<b>9</b>	<b>18</b>		
Episodios de sangrado espontáneos y traumáticos tratados	19,3 [11,25; 33,03]	2,7 [1,63; 4,59]	0,14 [0,07; 0,29]	p<0,001
<b>Ensayo 4307 (HB) N en FAS y ADS</b>	<b>12</b>	<b>24</b>		
Episodios de sangrado espontáneos y traumáticos tratados	14,8 [8,14; 26,86]	3,1 [1,91; 5,04]	0,21 [0,10; 0,45]	p<0,001
<b>Ensayo 4311 (HAWI+HBWI) N en FAS y ADS</b>	<b>19</b>	<b>33</b>		
Episodios de sangrado espontáneos y traumáticos tratados	11,8 [7,03; 19,86]	1,7 [1,01; 2,87]	0,14 [0,07; 0,29]	p<0,001

**TAS** = Tasa anualizada de sangrado; **ADS** = Conjunto de datos del análisis; **FAS** = Conjunto de análisis completo; **HA** = Hemofilia A sin inhibidores; **HAWI** = Hemofilia A con inhibidores; **HB** = Hemofilia B sin inhibidores; **HBWI** = Hemofilia B con inhibidores; **N** = Número de pacientes; **OTwoATexBR** = En tratamiento sin terapia auxiliar, excluyendo datos antes del reinicio; **OTwoATexIR** = En tratamiento sin terapia auxiliar, excl. datos del régimen inicial para pacientes expuestos a ambos regímenes; **PX** = Profilaxis; **SD** = Desviación estándar

**Tabla A5.** Análisis estadístico de los episodios de sangrado (distribución balanceada de covariables) – HA Ensayo 4307 Caco, conjunto de análisis completo (OTwoATexBR)

	Sin PX (Brazo 1) Media estimada de TAS [IC del 95%]	PX con Conciizumab (Brazo 2) Media estimada de TAS [IC del 95%]	Razón de TAS [IC del 95%]
Episodios de sangrado espontáneos y traumáticos tratados	19,3 [11,25; 33,03]	2,7 [1,63; 4,59]	0,14 [0,07; 0,29] p<0,001
Episodios de sangrado espontáneos tratados	13,3 [7,44; 23,81]	1,9 [1,04; 3,35]	0,14 [0,06; 0,30]
Episodios de sangrado articular espontáneos y traumáticos tratados	13,9 [7,96; 24,40]	2,2 [1,28; 3,83]	0,16 [0,08; 0,33]
Episodios de sangrado en articulación objetivo espontáneos y traumáticos tratados*	5,8 [2,90; 11,78]	1,4 [0,69; 2,66]	0,23 [0,11; 0,48]
Todos los episodios de sangrado (tratados y no tratados) espontáneos y traumáticos	23,8 [13,26; 42,68]	5,5 [3,52; 8,56]	0,23 [0,11; 0,47]

Nota: El valor p corresponde a pruebas bilaterales para evaluar si la razón es diferente de 1. Los puntos finales de sangrado se analizaron utilizando un modelo de regresión binomial negativa, incluyendo el logaritmo de la duración del período de observación (en años) como offset y el tratamiento y la frecuencia de sangrado previa al cribado como factores.

\*Los "Episodios de sangrado en articulación objetivo espontáneos y traumáticos tratados" solo incluyen a pacientes que tenían articulación(es) objetivo al inicio del estudio.

**Abreviaturas:**

**TAS** = Tasa anualizada de sangrado; **IC** = Intervalo de confianza; **HA** = Hemofilia A sin inhibidores; **OTwoATexBR** = En tratamiento sin terapia auxiliar, excluyendo datos antes del reinicio; **PX** = Profilaxis.



**Tabla A6.** Análisis estadístico de los episodios de sangrado (distribución balanceada de covariables) – HB Ensayo 4307 Caco, conjunto de análisis completo (OTwoATexBR)

	Sin PX (Brazo 1) Media estimada de TAS [IC del 95%]	PX con Conciizumab (Brazo 2) Media estimada de TAS [IC del 95%]	Razón de TAS [IC del 95%]
Episodios de sangrado espontáneos y traumáticos tratados	14,8 [8,14; 26,86]	3,1 [1,91; 5,04]	0,21 [0,10; 0,45] p<0,001
Episodios de sangrado espontáneos tratados	10,4 [5,66; 19,27]	1,8 [1,02; 3,03]	0,17 [0,08; 0,37]
Episodios de sangrado articular espontáneos y traumáticos tratados	12,5 [6,29; 25,04]	2,6 [1,50; 4,55]	0,21 [0,09; 0,50]
Episodios de sangrado en articulación objetivo espontáneos y traumáticos tratados*	4,8 [1,88; 12,35]	1,7 [0,84; 3,30]	0,34 [0,11; 1,06]
Todos los episodios de sangrado (tratados y no tratados) espontáneos y traumáticos	19,3 [11,31; 32,99]	4,0 [2,58; 6,13]	0,21 [0,10; 0,41]

Nota: El valor p corresponde a pruebas bilaterales para evaluar si la razón es diferente de 1. Los puntos finales de sangrado se analizaron utilizando un modelo de regresión binomial negativa, incluyendo el logaritmo de la duración del período de observación (en años) como offset y el tratamiento y la frecuencia de sangrado previa al cribado como factores.

\*Los "Episodios de sangrado en articulación objetivo espontáneos y traumáticos tratados" solo incluyen a pacientes que tenían articulación(es) objetivo al inicio del estudio.

**Abreviaturas:**

**TAS** = Tasa anualizada de sangrado; **IC** = Intervalo de confianza; **HA** = Hemofilia A sin inhibidores; **OTwoATexBR** = En tratamiento sin terapia auxiliar, excluyendo datos antes del reinicio; **PX** = Profilaxis.

**Tabla A7.** Datos demográficos y características basales - Resumen - HA+HB - OTexBR - Conjunto de análisis completo.

	Sin profilaxis	Concizumab PX			TOTAL
	(Brazo 1) N (%)	(Brazo 2) N (%)	(Brazo 3) N (%)	(Brazo 4) N (%)	N (%)
<b>N en FAS</b>	<b>21</b>	<b>42</b>	<b>9</b>	<b>76</b>	<b>148</b>
<b>Grupo de edad</b>					
<b>Adolescentes (12-17 años)</b>	7 (33,3)	10 (23,8)	0	21 (27,6)	38 (25,7)
<b>Adultos (18-64 años)</b>	12 (57,1)	32 (76,2)	7 (77,8)	55 (72,4)	106 (71,6)
<b>Adultos mayores (65-84 años)</b>	2 (9,5)	0	2 (22,2)	0	4 (2,7)
<b>Etnia</b>					
<b>Hispano o latino</b>	2 (9,5)	1 (2,4)	2 (22,2)	7 (9,2)	12 (8,1)
<b>No hispano o latino</b>	19 (90,5)	41 (97,6)	7 (77,8)	68 (89,5)	135 (91,2)
<b>No reportado</b>	0	0	0	1 (1,3)	1 (0,7)
<b>Raza</b>					
<b>Indígena Americano o Nativo de Alaska</b>	0	0	0	3 (3,9)	3 (2,0)
<b>Asiático</b>	7 (33,3)	18 (42,9)	3 (33,3)	14 (18,4)	42 (28,4)
<b>Negro o Afroamericano</b>	1 (4,8)	2 (4,8)	0	1 (1,3)	4 (2,7)
<b>Blanco</b>	13 (61,9)	21 (50,0)	6 (66,7)	57 (75,0)	97 (65,5)
<b>No Reportado</b>	0	0	0	1 (1,3)	1 (0,7)
<b>Otro</b>	0	1 (2,4)	0	0	1 (0,7)
<b>IMC (kg/m2)</b>					
<b>N</b>	20	42	9	76	147
<b>Media (DE)</b>	22,4 (4,3)	24 (5,8)	25,5 (4,9)	26,5 (5,3)	25,2 (5,5)
<b>Antecedentes familiares de hemofilia</b>					
<b>Sí</b>	10 (47,6)	25 (59,5)	6 (66,7)	40 (52,6)	81 (54,7)

<b>No</b>	5 (23,8)	14 (33,3)	1 (11,1)	25 (32,9)	45 (30,4)
<b>Desconocido</b>	6 (28,6)	3 (7,1)	2 (22,2)	11 (14,5)	22 (14,9)
<b>Tipo de tratamiento previo, N (%)</b>					
<b>N</b>	21 (100,0)	41 (100,0)	9 (100,0)	69 (100,0)	140 (100,0)
<b>A demanda</b>	20 (95,2)	40 (97,6)	2 (22,2)	9 (13,0)	71 (50,7)
<b>Profilaxis</b>	4 (19,0)	4 (9,8)	6 (66,7)	63 (91,3)	79 (56,4)

**Tabla A8.** Detalles de hemofilia - resumen - HA+HB - OTexBR - conjunto de análisis completo

	Sin profilaxis	Concizumab PX			TOTAL
	(Brazo 1) N (%)	(Brazo 2) N (%)	(Brazo 3) N (%)	(Brazo 4) N (%)	N (%)
<b>N en FAS</b>	<b>21</b>	<b>42</b>	<b>9</b>	<b>76</b>	<b>148</b>
<b>Clasificación del tipo de hemofilia</b>					
<b>N</b>	21 (100,0)	42 (100,0)	9 (100,0)	76 (100,0)	148 (100,0)
<b>Hemofilia A</b>	9 (42,9)	18 (42,9)	9 (100,0)	46 (60,5)	82 (55,4)
<b>Hemofilia B</b>	12 (57,1)	24 (57,1)	0 (0,0)	30 (39,5)	66 (44,6)
<b>Nivel de Factor VIII al diagnóstico</b>					
<b>N</b>	7 (100,0)	12 (100,0)	9 (100,0)	15 (100,0)	43 (100,0)
<b>&lt; 1%</b>	7 (100,0)	11 (91,7)	9 (100,0)	13 (86,7)	40 (93,0)
<b>Nivel de Factor IX al diagnóstico</b>					
<b>N</b>	8 (100,0)	16 (100,0)	0	3 (100,0)	27 (100,0)
<b>&lt; 1%</b>	5 (62,5)	13 (81,3)	0	2 (66,7)	20 (74,1)
<b>1-2%</b>	1 (12,5)	2 (12,5)	0	1 (33,3)	4 (14,8)
<b>Antecedentes familiares de hemofilia</b>					
<b>N</b>	21 (100,0)	42 (100,0)	9 (100,0)	76 (100,0)	148 (100,0)
<b>Sí</b>	10 (47,6)	25 (59,5)	6 (66,7)	40 (52,6)	81 (54,7)
<b>No</b>	5 (23,8)	14 (33,3)	1 (11,1)	25 (32,9)	45 (30,4)
<b>Desconocido</b>	6 (28,6)	3 (7,1)	2 (22,2)	11 (14,5)	22 (14,9)
<b>Antecedentes familiares de trastornos protrombóticos</b>					
<b>N</b>	21 (100,0)	42 (100,0)	9 (100,0)	76 (100,0)	148 (100,0)
<b>Sí</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>No</b>	13 (61,9)	27 (64,3)	7 (77,8)	16 (21,1)	63 (42,6)
<b>Desconocido</b>	8 (38,1)	15 (35,7)	2 (22,2)	60 (78,9)	85 (57,4)

**Tabla A9.** Episodios de sangrado espontáneos y traumáticos tratados, HA y HB, conjunto de análisis intra-paciente, estudio 4307 en CACO y corte a 56 semanas

Parámetro	HA - PX Previo (estudio 4322)	HA - Conciizumab PX en CACO (estudio 4307)	HA - Conciizumab PX a 56 semanas (estudio 4307)	HB - PX Previo (estudio 4322)	HB - Conciizumab PX en CACO (estudio 4307)	HB - Conciizumab PX a 56 semanas (estudio 4307)
<i>N en IPAS y ADS</i>	29	29	29	22	22	22
Años-persona de exposición en ADS	28,9	31,7	44,6	22,1	15,9	25,9
Exposición media (SD) [días]	51,9 (26,4)	57,0 (23,8)	80,3 (25,1)	52,5 (33,6)	37,6 (19,4)	61,4 (21,6)
<b>Episodios de sangrado tratados</b>						
Número de episodios de sangrado	105	105	137	75	91	134
<b>Tasa anualizada de sangrado (TAS)</b>						
Mediana	2,2	2,3	1,7	2,1	1,4	1,3
Media (SD)	3,8 (4,0)	5,7 (10,5)	4,8 (9,4)	3,1 (3,0)	5,2 (10,9)	4,7 (10,0)
Mín; Máx	0,0; 13,5	0,0; 46,7	0,0; 46,7	0,0; 10,6	0,0; 50,6	0,0; 47,3
P25; P75	0,8; 6,2	0,0; 4,7	0,5; 4,8	0,9; 4,2	0,0; 8,1	0,0; 6,4

**Tabla A10.** Eventos adversos - por término preferido - más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) en profilaxis con concizumab (brazos 1-4) - gráfico resumen - HA+HB - En tratamiento (OT) - conjunto de análisis de seguridad – ensayo 4307.

	Hemofilia A			Hemofilia B			Total		
	N	%	R	N	%	R	N	%	R
<b>COVID-19</b>	12	(13,3)	0,14	7	(10,9)	0,15	19	(12,6)	0,14
<b>Aumento de dímero D</b>	8	(9,2)	0,10	4	(6,3)	0,09	12	(7,9)	0,10
<b>Infección del tracto respiratorio superior</b>	7	(8,0)	0,09	3	(4,7)	0,09	10	(6,5)	0,09
<b>Nasofaringitis</b>	8	(9,2)	0,10	1	(1,6)	0,02	39	(6,0)	0,07
<b>Aumento del fragmento 1.2 de la protrombina</b>	8	(9,2)	0,11	1	(1,6)	0,02	9	(6,0)	0,08
<b>Artralgia</b>	5	(5,7)	0,05	3	(4,7)	0,06	8	(5,3)	0,06
<b>Cefalea</b>	3	(3,4)	0,05	5	(7,8)	0,15	8	(5,3)	0,08
<b>Influenza</b>	3	(3,4)	0,03	4	(6,3)	0,11	7	(4,6)	0,06
<b>Pirexia</b>	5	(5,7)	0,08	2	(3,1)	0,06	7	(4,6)	0,07
<b>Reacción en el lugar de inyección</b>	2	(2,3)	0,02	4	(6,3)	0,13	6	(4,0)	0,06

N: Número de pacientes

%: Porcentaje de pacientes (basado en el N total del conjunto de seguridad para cada grupo: HA, HB o TOTAL).

R: Tasa de incidencia (probablemente eventos por paciente-año o similar).

## Referencias

1. Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de concizumab (Alhemo®) en profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del FVIII de 12 años de edad o mayores y hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) con inhibidores del FIX y de 12 años de edad o mayores.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug 1;26(S6):1-158. doi:10.1111/hae.14046 PubMed PMID: 32744769.
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1). doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x PubMed PMID: 22776238.
4. Chhabra A, Spurdan D, Fogarty PF, Tortella BJ, Rubinstein E, Harris S, et al. Real-world outcomes associated with standard half-life and extended half-life factor replacement products for treatment of haemophilia A and B. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2020 Apr 1;31(3):186-92. doi:10.1097/MBC.0000000000000885 PubMed PMID: 32271314.
5. Por P, Farrugia A, La P, Mundial De Hemofilia f. guía para la evaluación de concentrados de factores de la coagulación . Disponible en: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)
6. Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios: Informe de Posicionamiento Terapéutico de efanesoctocog alfa (Altuvoct®) en el tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A.
7. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report . 2025. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alhemo>
8. Ficha técnica o resumen de las características del producto alhemo (concizumab) disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
9. Chan A, Eichler H, Bovet J, Brown Frandsen R, Wheeler A, Chowdary P. Concizumab efficacy in patients with Hemophilia A/B without inhibitors from the Phase 3 explorer8 study: A post-hoc sensitivity analysis for the intra-patient comparison of concizumab with previous prophylaxis. *Blood*. 2025 Nov 3;146(Supplement 1):1288-1288. doi:10.1182/blood-2025-1288
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario. Informe de posicionamiento terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A con inhibidores del factor VIII.
11. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, Astermark J, Benson G, Chan AKC, et al. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Haematol*. 2024 Dec 1;11(12):e891-904. doi:10.1016/S2352-3026(24)00307-7 PubMed PMID: 39521008.
12. Castaman G, Jimenez-Yuste V, Mahlangu J. Concizumab, a Non-Replacement Therapy for Persons with Hemophilia with Inhibitors. *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025. doi:10.3390/jcm14092961
13. Siddiqui E, Khalid M, Khan MS, Farhan K, Khan MM, Waafira A. Evaluating the Safety and Efficacy of Concizumab in Hemophilia A/B Patients: A Systematic Review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. SAGE Publications Inc.; 2025. doi:10.1177/10760296251342968 PubMed PMID: 40368339.
14. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A moderada sin inhibidores con fenotipo hemorrágico grave.

16. Mokresh ME, Alomari O, Mokresh S, Caliskan CS, Ilter MK. Safety and efficacy of marstacimab in patients with hemophilia A and B: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol*. 2025 Aug 3;18(8):649–60. doi:10.1080/17474086.2025.2522296
17. Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de marstacimab (Hymvavzi®) para la profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años de edad o mayores y un peso de al menos 35 kg con: hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII <1 %) sin inhibidores del factor VIII, o hemofilia B grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX <1 %) sin inhibidores del factor IX. Report.
18. Ficha técnica o resumen de las características del producto roctavian (Valoctocogén roxaparovec). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
19. Mahlangu J, Kaczmarek R, von Drygalski A, Shapiro S, Chou SC, Ozelo MC, et al. Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparovec Therapy for Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*. 2023 Feb 23;388(8):694–705. doi:10.1056/nejmoa2211075 PubMed PMID: 36812433.
20. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, Giermasz A, Leavitt AD, Laffan M, et al. Valoctocogene Roxaparovec Gene Therapy for Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*. 2022 Mar 17;386(11):1013–25. doi:10.1056/nejmoa2113708 PubMed PMID: 35294811.
21. Ficha técnica o resumen de las características del producto hemgenix (Etranacogén dezaparovec). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
22. Pipe SW et al. Final Analysis of a Study of Etranacogene Dezaparovec for Hemophilia B. *N Engl J Med*. 2026 Jan 29;394(5):463–74.
23. Coppens MG et al. Etranacogene dezaparovec gene therapy for haemophilia B (HOPE-B): 24-month post-hoc efficacy and safety data from a single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2024 Apr;11(4).