

El efecto de la profilaxis con Emicizumab sobre la salud física autoinformada a largo plazo en personas con hemofilia A sin inhibidores del factor VIII en los estudios HAVEN 3 y HAVEN 4

[Mark W. Skinner](#), [Claude Négrier](#), [Ido Paz-Priel](#), [Sammy Chebon](#), [Victor Jiménez-Yuste](#), [Michael U. Callaghan](#), [Michaela Lehle](#), [Markus Niggli](#), [Johnny Mahlangu](#), [Amy Shapiro](#) ... [Ver todos los autores](#)

Publicado por primera vez: 25 de junio de 2021

1. INTRODUCCIÓN

La hemofilia A grave (HA) es un trastorno hemorrágico congénito que tiene un gran impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). ¹⁻⁵ Las hemorragias pueden provocar artropatía y déficits funcionales, ⁴ que pueden afectar negativamente el bienestar emocional, social y físico. ⁶ Incluso con la profilaxis con factor VIII (FVIII), se producen episodios hemorrágicos. ⁷ La CVRS también puede verse afectada por la carga del tratamiento, como la administración intravenosa frecuente y prolongada de FVIII para la profilaxis. ⁸ La carga del tratamiento puede afectar negativamente a la adherencia, provocando un aumento del sangrado, daño articular y disminución de la CVRS. ^{9, 8}

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico que une el factor IX activado y el factor X para restaurar la hemostasia eficaz en personas con HA (PwHA). ⁹ La alta biodisponibilidad subcutánea y una vida media de aproximadamente 30 días ⁹ permite la administración una vez a la semana (QW), cada 2 semanas (Q2W) o cada 4 semanas (Q4W). ¹⁰⁻¹³ La eficacia de emicizumab para la prevención de hemorragias se demostró en HAVEN 3 (NCT02847637), un estudio en PwHA adolescentes y adultas sin inhibidores del FVIII, y en HAVEN 4 (NCT03020160), en PwHA con o sin inhibidores del FVIII. ^{12, 13} En el análisis primario de HAVEN 3 (fecha de corte del 15 de septiembre de 2017), el 56% (20/36) que habían recibido previamente tratamiento episódico con FVIII no tuvieron hemorragia tratada mientras tomaban profilaxis con emicizumab 1,5 mg / kg QW. ¹² De manera similar, el 60% (21/35) de los que recibieron 3 mg / kg Q2W no tuvieron hemorragia tratada, mientras que las 18 PwHA que no recibieron profilaxis tuvieron eventos hemorrágicos. ¹² En aquellos que habían recibido previamente 1,5 mg / kg QW de profilaxis con FVIII, el 56% (35/63) no tenía hemorragia tratada. ¹² En HAVEN 4 (emicizumab 6 mg / kg cada 4 semanas), 23/41

(56%) participantes informaron que no hubo episodios hemorrágicos tratados durante una mediana (rango) de 25,6 (24,1-29,4) semanas. ¹³Se observó una eficacia a largo plazo y un perfil de seguridad favorable en un análisis agrupado (N = 401) de HAVEN 3 y 4, así como de HAVEN 1 y 2, en una mediana (rango intercuartílico) de 120,4 (89,0-164,4) semanas emicizumab exposición. ¹⁴ En HAVEN 3 y 4, el 94% (intervalos de confianza [IC] del 95% 87, 98) y el 100% (IC del 95% 91, 100), respectivamente, de los 95 y 41 participantes elegibles expresaron una preferencia por emicizumab sobre sus Concentrado de FVIII o agente de derivación (BPA), potencialmente debido a la reducción de la carga de tratamiento. ^{12, 13}

Los estudios HAVEN encontraron mejoras generales en la CVRS a lo largo de 25 semanas con la profilaxis con emicizumab en PwHA adolescentes y adultos con o sin inhibidores del FVIII, ^{12, 13, 15} según lo medido por el Cuestionario de calidad de vida específico para hemofilia para adultos (Haem-A-QoL) y adolescentes (Haemo-QoL-SF). ^{16, 17} El dominio 'Salud física' (PH) refleja el impacto perjudicial de la HA sobre el estado de salud física; una reducción de 10 puntos en la PH es el umbral para una mejora clínicamente significativa en la salud física de PwHA. ^{18, 19} En HAVEN 3, el cambio medio (desviación estándar [DE]) en las puntuaciones de HP desde el inicio hasta la semana 25 fue de -12,2 (26,78) y -15,2 (19,52) en PwHA que tomaban emicizumab QW y Q2W, en comparación con +1,9 (22,50) sin profilaxis. En HAVEN 4, las puntuaciones de PH cambiaron -15,1 (21,91) desde el inicio hasta la semana 25 de emicizumab Q4W.

Aquí informamos los objetivos secundarios / exploratorios de los estudios HAVEN 3 y 4 que evalúan el impacto de hasta 73 semanas de emicizumab profiláctico en la CVRS, a través de los dominios PH y Tratamiento, y el 'Puntaje total' (TS) del Haem-A- CdV en adultos PwHA. Como todas las PwHA en HAVEN 3 y la mayoría de las de HAVEN 4 no tenían inhibidores de FVIII, este análisis se centra en esa población.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Diseño del estudio y participantes

Los diseños del estudio y los criterios de elegibilidad para HAVEN 3 y 4 se han descrito previamente. ^{12, 13} HAVEN 3 es un ensayo de fase 3, abierto, multicéntrico, aleatorizado que incluyó a 152 adultos / adolescentes (≥ 12 años) con HA congénita grave sin inhibidores del FVIII que estaban recibiendo FVIII episódico o profiláctico (Figura [1A](#)). El límite de datos de HAVEN 3 para estos análisis fue el 4 de octubre de 2018. HAVEN 4 es un ensayo de fase 3, abierto y multicéntrico en adultos / adolescentes (≥ 12 años) con HA congénita grave, con o sin inhibidores del FVIII, que fueron recibir FVIII o BPA en el momento de la inscripción (Figura [1B](#)). La cohorte de expansión incluyó a 41 participantes que recibieron emicizumab

de mantenimiento 6 mg / kg cada 4 semanas. Este análisis solo incluye aquellos sin inhibidores de FVIII, con un corte de datos del 11 de octubre de 2018.

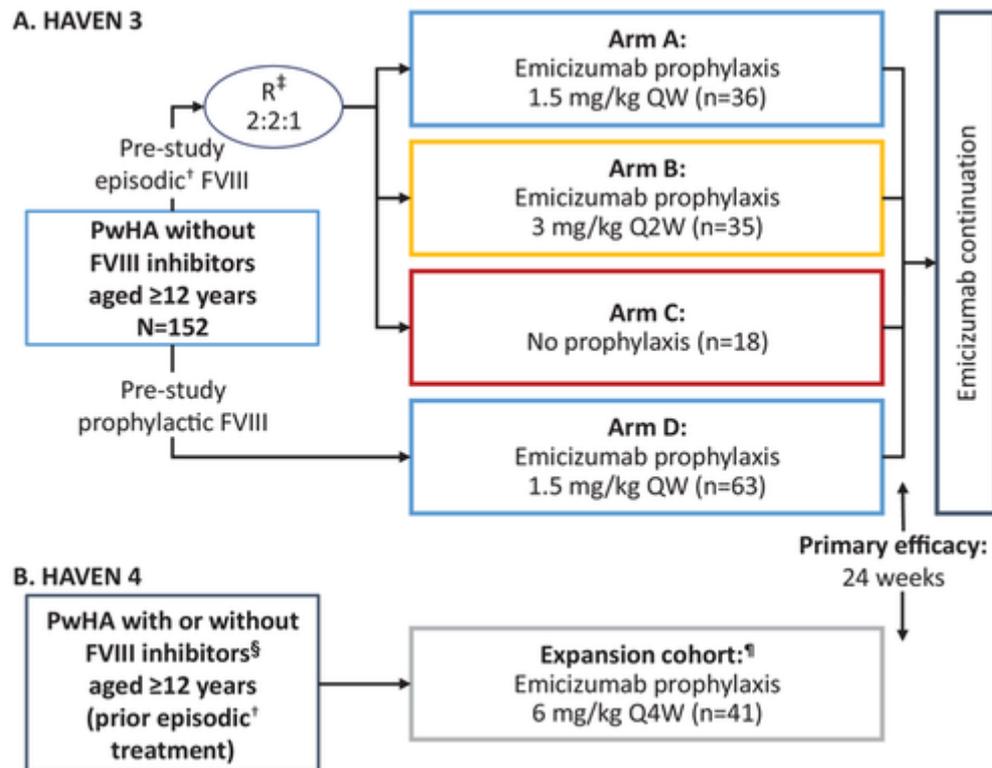


FIGURA 1

Diseño del estudio para A, HAVEN 3 y B, HAVEN 4. Todos los regímenes de emicizumab recibieron una dosis de carga de emicizumab 3 mg / kg QW durante 4 semanas y la dosis de mantenimiento indicada se inició en la Semana 5. [†] Tasa de hemorragia a las 24 semanas ≥ 5 para participantes que reciben FVIII episódico. [‡] Aleatorización (R) estratificada según la tasa de hemorragia en 24 semanas de <9 o ≥ 9 episodios. [§] Someterse a tratamientos con concentrados de FVIII o agentes de derivación. [¶] HAVEN 4 también incluyó una cohorte inicial que no se incluyó en este análisis. Puntos de corte de datos: HAVEN 3, 4 de octubre de 2018; HAVEN 4, 11 de octubre de 2018. Abreviaturas: FVIII, factor VIII; PwHA, personas con hemofilia A; QW, una vez a la semana; Q2W, cada 2 semanas; Q4W, cada 4 semanas; R, aleatorizado

Ambos estudios se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas. Los protocolos del estudio fueron aprobados por el comité de ética independiente pertinente y todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

2.2 Medidas de CVRS y estado de salud

En HAVEN 3 y 4, la CVRS se evaluó en participantes de ≥ 18 años ^{12, 13} utilizando el Haem-A-QoL. ^{16, 17} Se evaluó a los participantes menores de 18 años utilizando una herramienta

diferente y apropiada para la edad (Haemo-QoL Short Form), pero sus resultados no se presentan aquí debido a su número limitado. El Haem-A-QoL es un instrumento validado específico para la hemofilia para evaluar la CVRS autonotificada en adultos con hemofilia. ^{17, 20} El cuestionario consta de 46 ítems pertenecientes a 10 dominios ('Salud física' (5 ítems), 'Sentimientos' (4), 'Visión de sí mismo' (5), 'Deportes y ocio' (5), 'Trabajo y escuela' (4), 'Enfrentando la hemofilia' (3), 'Tratamiento' (8), 'Futuro' (5), 'Planificación familiar' (4) y 'Asociaciones y sexualidad' (3)), con Likert de cinco puntos -respuestas de escala que van desde 'nunca' a 'todo el tiempo' (Suplemento). Cada dominio se transforma en una escala que va de 0 a 100 con puntuaciones más bajas que reflejan una mejor CVRS, y se genera una TS de los 10 dominios.

El estado de salud se evaluó en HAVEN 3 y 4 ^{12, 13} mediante el cuestionario EuroQoL 5-Dimensions 5-niveles (EQ-5D-5L). ^{21, 22} Dos componentes del EQ-5D-5L: la puntuación de utilidad del índice (IUS), un perfil del estado de salud de cinco elementos y una escala analógica visual (VAS) miden la salud general. Cinco dimensiones del SIU evalúan la movilidad, el autocuidado, las actividades habituales, el dolor / malestar y la ansiedad / depresión, cada una con cinco niveles de respuesta ('sin problemas', 'problemas leves', 'problemas moderados', 'problemas graves' y 'incapaz / problemas extremos'). Las cinco dimensiones se combinan en una única puntuación utilizando el conjunto de valores del paso de peatones del Reino Unido; las puntuaciones oscilan entre -0,594 (problemas extremos en todas las dimensiones) y 1 (sin problemas en todas las dimensiones). ²³ El EQ-VAS varía de 0 (peor salud imaginable) a 100 (mejor salud imaginable) en el que los pacientes proporcionan una evaluación global de su salud.

El impacto del tratamiento en el trabajo se evaluó registrando los días laborales perdidos.

En ambos estudios, Haem-A-QoL, EQ-5D-5L y las preguntas sobre los días laborales esperados y perdidos, se administraron al inicio del estudio (definido como una evaluación válida en o antes del día 1 del estudio) y en los puntos de tiempo programados. Este análisis incluye evaluaciones completadas por el punto de corte de datos, para HAVEN 3: Semanas 1, 13, 25, 49 y 73, y para HAVEN 4: evaluaciones de 12 semanas desde la Semana 1 hasta la Semana 61. Participantes en HAVEN 3 y 4 completaron los cuestionarios del estudio en los sitios del estudio utilizando una tableta electrónica.

2.3 Análisis de datos

Se combinaron los datos de HAVEN 3 y 4. Para las variables continuas, los IC se produjeron asumiendo que la media y la DE de la población de interés no se conocían y se estimaron en función de los datos disponibles (es decir, utilizando la distribución t). Para las tasas de respuesta, los IC se calcularon mediante el método Clopper-Pearson. ²⁴ No se realizó

ninguna prueba formal de hipótesis para este análisis post-hoc y, por lo tanto, todos los análisis fueron descriptivos. Como no hubo imputación cuando la puntuación seleccionada (correspondiente a un dominio o al total de todos los dominios) faltaba en una visita en particular (solo se realizaron análisis de casos completos), se consideró que los datos faltantes faltaban por completo al azar. Sin embargo, se podría calcular una puntuación de dominio cuando se respondieron al menos 50% -60% de los ítems dentro del dominio respectivo, en cuyo caso la puntuación de dominio (y potencialmente la puntuación total en todos los dominios) no se consideraría faltante. Esta suposición se consideró aceptable dada la baja tasa de interrupción y el bajo número de titulaciones ascendentes observadas en ambos estudios.

La tasa de finalización del cuestionario en cada punto de tiempo programado se calculó dividiendo el número completado por el número total esperado. Haem-A-QoL PH, Treatment y TS, EQ-5D-5L y los datos laborales se combinaron de los estudios HAVEN 3 y 4 independientemente de las características iniciales del paciente o del tratamiento. Haem-A-QoL, EQ-5D-5L y los días laborales perdidos también se analizaron por subgrupos según el tratamiento previo, la presencia de articulaciones diana al inicio del estudio,²⁵ Tasa de hemorragia a las 24 semanas (un factor de estratificación de aleatorización utilizado en HAVEN 3), tasa de hemorragia anualizada tratada (ABR; durante las primeras 24 semanas o al momento de la interrupción si es <24 semanas), ABR de la articulación tratada (AJBR; durante las primeras 24 semanas o al suspensión si <24 semanas) y régimen posológico. Se calcularon las proporciones de participantes en cada punto de tiempo con una mejoría mayor que el umbral de respuesta ^{18, 19} para la PH y la TS de Haem-A-QoL. Solo aquellos participantes con datos tanto al inicio como en el momento de interés se incluyen en los cálculos de cambio de puntuación.

Entre los participantes empleados, la proporción sin días de trabajo perdidos se calculó dividiendo los días de trabajo perdidos reportados por los propios participantes por los días de trabajo esperados en los 28 días anteriores.

3 RESULTADOS

3.1 Población de estudio

Las poblaciones participantes para los estudios HAVEN 3 y 4 se han descrito previamente. ^{12, 13} En HAVEN 3 y 4, 143 y 38 receptores de emicizumab, respectivamente (181 en total), tenían ≥ 18 años y, por lo tanto, eran elegibles para completar el cuestionario Haem-A-QoL. Cinco participantes en HAVEN 4 tenían inhibidores de FVIII y fueron excluidos de este análisis, lo que resultó en 176 PwHA incluidas (Tabla [1](#)). En general, 96 (55%) participantes recibieron tratamiento episódico previo y 80 (45%) recibieron profilaxis

previa; estos grupos, respectivamente, tuvieron una media (DE) de 17,5 (13,2) y 7,0 (18,4) hemorragias en las 24 semanas antes de iniciar el emicizumab. En total, 124 (70%) participantes tenían articulaciones objetivo antes del ingreso al estudio; de estos, 82 (66%) habían recibido tratamiento episódico solamente y 42 (34%) profilaxis. Además, 89 (51%) de los participantes tuvieron ≥ 9 hemorragias en las 24 semanas anteriores. En los puntos de corte de los datos, los participantes en este análisis a largo plazo habían recibido una mediana (rango intercuartílico) de 80,3 (68,1-89,1) semanas de tratamiento; los de HAVEN 3 tenían 83,9 (79,1-92,1) semanas y HAVEN 4 tenían 68,0 (64,1-68,1) semanas de emicizumab.

TABLA 1. Datos demográficos y características basales de los participantes (participantes sin inhibidores que reciben emicizumab y son elegibles para completar el Haem-A-QoL, edad ≥ 18 años)

Característica basal	REFUGIO 3 N = 143	REFUGIO 4 N = 33	Total N = 176
Edad mediana, años (rango)	39,0 (19–77)	41,0 (20–66)	39,0 (19–77)
Sangrados en las últimas 24 semanas, media (DE)	13,5 (16,5)	9,6 (16,7)	12,8 (16,5)
≥ 9 , n (%)	79 (55)	10 (30)	89 (51)
<9 , n (%)	64 (45)	23 (70)	87 (49)
Una o más articulaciones diana antes del ingreso al estudio, n (%)	100 (70)	24 (73)	124 (70)
Tratamiento previo, n (%)			
Episódico	87 (61)	9 (27)	96 (55)
Profiláctico	56 (39)	24 (73)	80 (45)

- Abreviaturas: Haem-A-QoL, Cuestionario de calidad de vida específico para hemofilia para adultos; DE: desviación estándar.

TABLA 2. Puntuaciones medias (DE) del dominio de HP de Haem-A-QoL en participantes de los estudios HAVEN 3 y 4 que recibieron emicizumab

Tratamiento basal con FVIII	Base		Semana 73		Cambiar ^c	
	norte	Media (DE)	norte	Media (DE)	norte	Media (DE)
Episódico	94	43,9 (20,06)	69	27,0 (23,80)	67	-17,2 (19,87)
Profilaxis	76	35,7 (25,99)	49	29,3 (25,74)	46	-4,6 (21,21)
Dosificación de emicizumab						
QW	88	36,4 (22,82)	80	28,5 (24,72)	77	-8,6 (21,86)
Q2W	49	43,0 (20,89)	36	26,0 (23,48)	34	-19,0 (18,58)
Q4W	33	46,2 (26,13)	2	40,0 (49,50)	2	-25,0 (7,07)
Sangra ^{uu}						
≥ 9	87	43,8 (20,94)	64	26,9 (24,31)	62	-16,9 (21,35)
< 9	83	36,5 (24,92)	54	29,2 (24,99)	51	-6,2 (19,81)
ABR tratado ^b						
0	103	37,7 (23,97)	75	24,8 (24,22)	71	-13,3 (19,93)
> 0	67	44,0 (21,57)	43	33,4 (24,42)	42	-9,9 (23,44)
AJBR ^b tratado						
0	119	38,4 (23,89)	84	26,4 (25,06)	80	-11,3 (20,34)

Tratamiento basal con FVIII	Base		Semana 73		Cambiar ^ε	
	norte	Media (DE)	norte	Media (DE)	norte	Media (DE)
> 0	51	44,4 (21,11)	34	31,8 (23,12)	33	-13,8 (23,59)
Articulaciones objetivo de la línea de base						
sí	121	45,2 (21,52)	84	30,2 (24,21)	81	-15,3 (20,75)
No	49	27,9 (22,75)	34	22,2 (24,78)	32	-3,9 (20,66)

- Abreviaturas: ABR, tasa de sangrado anualizada; AJBR, tasa anualizada de hemorragia articular; FVIII, factor VIII; Haem-A-QoL, Cuestionario de calidad de vida específico de hemofilia para adultos; PH, salud física; QW, una vez a la semana; Q2W, cada 2 semanas; Q4W, cada 4 semanas; Desviación estándar SD.
- n denota participantes evaluables. En la semana 73, los datos de HAVEN 4 no estaban disponibles, lo que afecta singularmente al régimen de dosificación Q4W.
- ^a Durante las 24 semanas anteriores al ingreso al estudio y antes de la titulación progresiva del tratamiento.
- ^b En las primeras 24 semanas de tratamiento con emicizumab o hasta la interrupción anticipada si la duración del tratamiento es inferior a 24 semanas, y antes del aumento de la dosis del tratamiento.
- ^c Solo los pacientes con números tanto al inicio como a la semana 73 se incluyen en el valor de cambio.

3.2 Tasas de finalización

Las tasas de finalización del cuestionario en todos los puntos de tiempo programados fueron 94,3% en HAVEN 3 y 99,0% en HAVEN 4. Entre los participantes que recibieron emicizumab, ninguno interrumpió HAVEN 4 y 2 interrumpieron HAVEN 3 (1 se perdió durante el seguimiento debido a AE).

3.3 Calidad de vida específica de la hemofilia (Haem-A-QoL)

En este análisis agrupado, los participantes que completaron los cuestionarios Haem-A-QoL al inicio del estudio (n = 170) tenían una HP media (DE), tratamiento y TS de 40,2 (23,19), 35,5 (17,96) y 33,0 (15,99). La HP media, el tratamiento y la TS mejoraron en la evaluación de la semana 13 y se mantuvieron durante todo el seguimiento del estudio hasta la semana 73 (Figuras [2A-C](#)). Desde el inicio, las puntuaciones medias (DE) de PH mejoraron en -9,8 (21,08) puntos (n = 157) en la semana 25 y en -12,0 (21,26) puntos (n = 113) en la semana 73. La media (DE) Cambio de tratamiento de el valor inicial fue -18,3 (17,48) en la semana 25 (n = 157) y -17,9 (17,81) en la semana 73 (n = 113). La media (DE) TS mejoró en -8,1 (12,73) puntos (n = 157) en la semana 25 y en -8,6 (12,57) puntos (n = 113) en la semana 73; Los análisis de subgrupos de TS reflejaron las tendencias observadas en toda la población (Figura [S1A-F](#)).

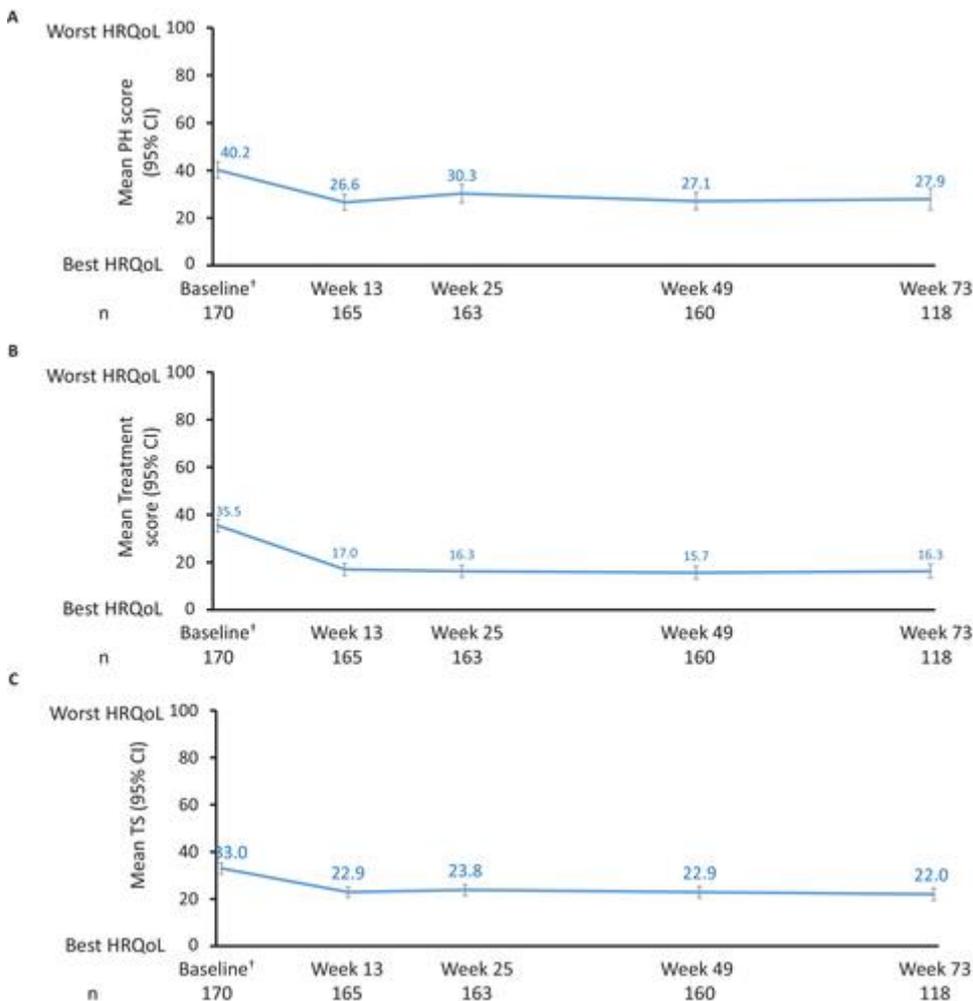


FIGURA 2

Media (IC del 95%) Haem-A-QoL: A, puntuación del dominio PH, B, puntuación del dominio 'Tratamiento' y C, TS a lo largo del tiempo en adultos con hemofilia A sin inhibidores del FVIII

que recibieron emicizumab durante los estudios HAVEN 3 y 4 . Las reducciones en la puntuación del dominio PH de la Haem-A-QoL, la puntuación del dominio "Tratamiento" y el TS indican una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud. † La evaluación inicial fue la última evaluación válida el día 1 del estudio o antes. Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; FVIII, factor VIII; Haem-A-QoL, Cuestionario de calidad de vida específico de hemofilia para adultos; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; PH, salud física; TS, puntuación total

Entre aquellos con puntuaciones de PH disponibles al inicio del estudio, el 54% tuvo una mejoría clínicamente significativa en la semana 73 (Figura 3). Las mejoras generales observadas en las puntuaciones de PH también se reflejaron en los subgrupos analizados por tipo de tratamiento previo, régimen de dosificación, tasa de hemorragia a las 24 semanas, ABR tratado, AJBR tratado y presencia de articulaciones diana al inicio del estudio (Figuras 4A-F). Sin embargo, el nivel de mejoría entre los subgrupos (cambio en la puntuación de HP desde el inicio hasta la semana 73) fue mayor en los subgrupos con peores puntuaciones de HP al inicio del estudio, específicamente, aquellos: en tratamiento episódico, con ≥ 9 hemorragias en las 24 semanas previas al inicio del estudio y con articulaciones objetivo en la línea de base (Tabla 2). Debido a que las puntuaciones de HP iniciales fueron peores en los participantes que recibieron tratamiento episódico que en la profilaxis, el cambio desde el inicio hasta la semana 73 fue mayor. En los participantes que tenían ≥ 9 hemorragias antes del inicio del estudio, el cambio medio (DE) desde el inicio hasta la semana 73 fue -16,9 (21,35), lo que refleja una mejora de la salud física mayor que en aquellos con <9 hemorragias (-6,2 [19,81]) después desde diferentes puntos de partida de la línea de base (Tabla 2). Por el contrario, se observaron diferencias mínimas en las puntuaciones de PH desde el inicio hasta la semana 73 en los participantes con un ABR tratado de 0 versus > 0 o un AJBR tratado de 0 versus > 0 (Tabla 2). Mientras que aquellos con articulaciones objetivo al inicio del estudio también informaron una mejoría en las puntuaciones medias de PH desde el inicio hasta la semana 73, aquellos sin articulaciones objetivo solo tuvieron una mejora mínima (Tabla 2); aquellos sin articulaciones objetivo al inicio del estudio tuvieron puntuaciones iniciales más bajas, lo que refleja una mejor salud física que aquellos con articulaciones objetivo, por lo tanto, su potencial de mejora se redujo. No se observaron diferencias sustanciales en la CVRS entre los regímenes de dosificación de emicizumab (QW y Q2W; el régimen Q4W solo tuvo dos participantes con datos evaluables) (Figura 4B).

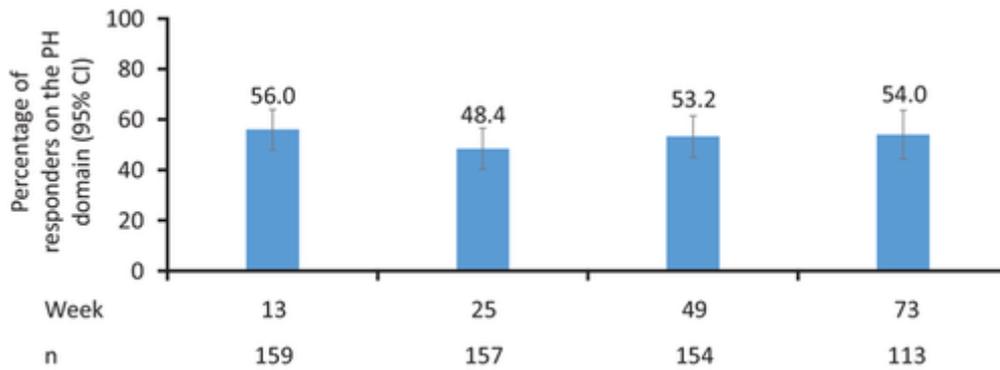


FIGURA 3

Porcentaje de adultos con hemofilia A sin inhibidores del FVIII con mejoras en la puntuación de PH de Haem-A-QoL superior al umbral de respondedor (≥ 10 puntos) desde el inicio en los datos agrupados de los receptores de emicizumab en los estudios HAVEN 3 y 4. Las barras de error representan IC del 95%. n denota el número de participantes con datos disponibles para calcular el cambio desde el inicio. Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; FVIII, factor VIII; Haem-A-QoL, Cuestionario de calidad de vida específico de hemofilia para adultos; PH, salud física

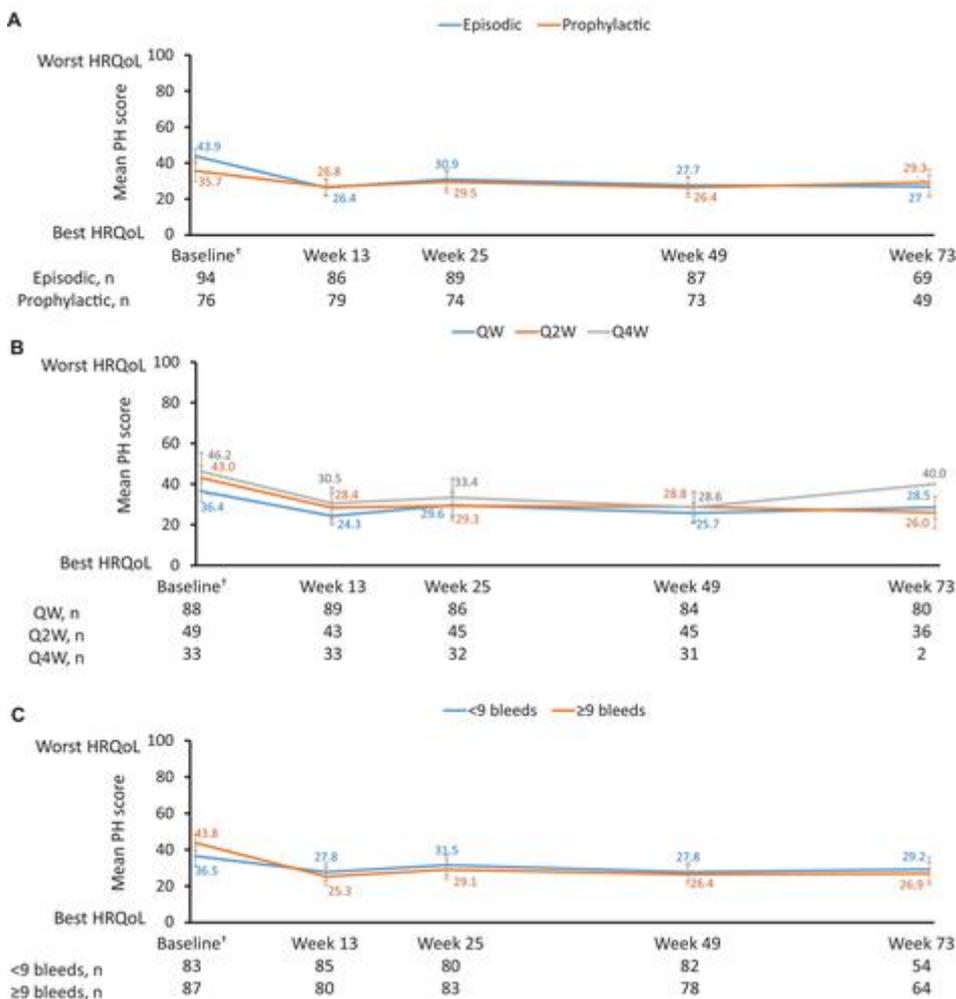


FIGURA 4

Puntuaciones medias (IC del 95%) del dominio de HP de Haem-A-QoL a lo largo del tiempo en adultos con hemofilia A sin inhibidores del FVIII tratados con emicizumab en los estudios HAVEN 3 y 4 por A, tipo de tratamiento previo, B, régimen de dosificación de emicizumab ‡, C, tasa de hemorragia en 24 semanas de <9 o ≥ 9 episodios (factor de estratificación de aleatorización utilizado en HAVEN 3), D, en el tratamiento ABR (en las primeras 24 semanas con emicizumab o hasta la interrupción anticipada si la duración del tratamiento es inferior a 24 semanas, y antes del aumento de la dosis del tratamiento), E, en el tratamiento conjunto ABR (en las primeras 24 semanas con emicizumab o hasta la interrupción temprana si la duración del tratamiento es inferior a 24 semanas, y antes del aumento de la dosis del tratamiento), y F , presencia de articulaciones objetivo al inicio del estudio. Las reducciones en las puntuaciones del dominio PH de Haem-A-QoL denotan una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud. n denota el número de participantes en cada subgrupo con una puntuación disponible en cada punto de tiempo. † La evaluación inicial fue la última evaluación válida el día 1 del estudio o antes. ‡En la semana 73, los datos de HAVEN 4 no estaban disponibles, lo que afecta singularmente al régimen de dosificación Q4W. Para Q4W, los IC del 95% no se muestran para la semana 73 donde n = 2. Abreviaturas: ABR, tasa de hemorragia anualizada; AJBR, tasa anualizada de hemorragia articular; FVIII, factor VIII; Haem-A-QoL, Cuestionario de calidad de vida específico de hemofilia para adultos; PH, salud física; QW, una vez a la semana; Q2W, cada 2 semanas; Q4W, cada 4 semanas

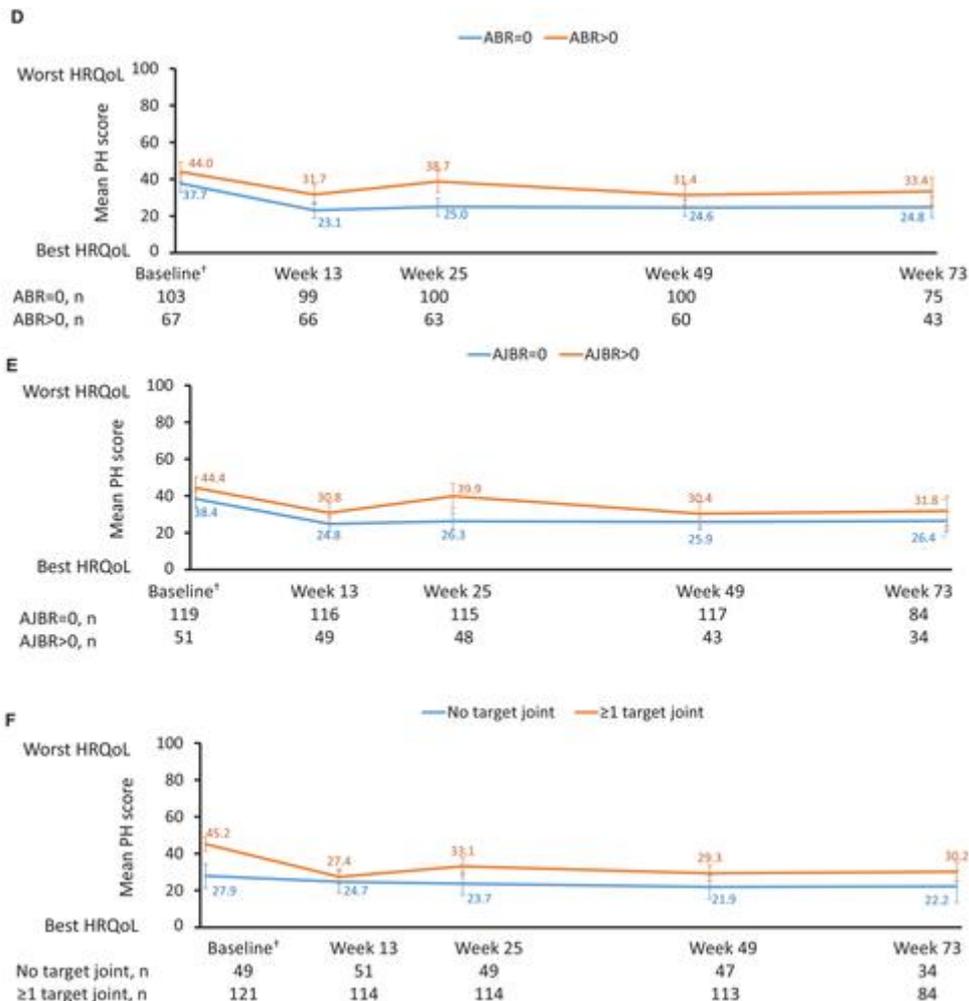


FIGURA 4 (continuación)

Puntuaciones medias (IC del 95%) del dominio de HP de Haem-A-QoL a lo largo del tiempo en adultos con hemofilia A sin inhibidores del FVIII tratados con emicizumab en los estudios HAVEN 3 y 4 por A, tipo de tratamiento previo, B, régimen de dosificación de emicizumab †, C, tasa de hemorragia en 24 semanas de <9 o ≥ 9 episodios (factor de estratificación de aleatorización utilizado en HAVEN 3), D, en el tratamiento ABR (en las primeras 24 semanas con emicizumab o hasta la interrupción anticipada si la duración del tratamiento es inferior a 24 semanas, y antes del aumento de la dosis del tratamiento), E, en el tratamiento conjunto ABR (en las primeras 24 semanas con emicizumab o hasta la interrupción temprana si la duración del tratamiento es inferior a 24 semanas, y antes del aumento de la dosis del tratamiento), y F, presencia de articulaciones objetivo al inicio del estudio. Las reducciones en las puntuaciones del dominio PH de Haem-A-QoL denotan una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud. n denota el número de participantes en cada subgrupo con una puntuación disponible en cada punto de tiempo. † La evaluación inicial fue la última evaluación válida el día 1 del estudio o antes. ‡ En la semana 73, los datos de HAVEN 4 no estaban disponibles, lo que afecta singularmente al régimen de dosificación Q4W. Para Q4W, los IC del 95% no se muestran para la semana 73 donde n = 2. Abreviaturas: ABR,

tasa de hemorragia anualizada; AJBR, tasa anualizada de hemorragia articular; FVIII, factor VIII; Haem-A-QoL, Cuestionario de calidad de vida específico de hemofilia para adultos; PH, salud física; QW, una vez a la semana; Q2W, cada 2 semanas; Q4W, cada 4 semanas

3.4 Estado de salud (EQ-5D-5L)

Los cambios de puntuación en EQ-VAS y IUS de 7 y 0,07 puntos, respectivamente, se consideran clínicamente significativos.²⁶⁻²⁸ En este análisis agrupado, EQ-5D-5L no observó cambios notables a lo largo del tiempo. Al inicio (n = 170) y en la semana 73 (n = 118), el SIU medio (DE) para la población agrupada fue de 0,74 (0,20) y 0,79 (0,17), respectivamente, lo que arroja un cambio medio (DE) desde el inicio de 0,03 (0,15) entre 113 participantes evaluables. De manera similar, hubo pocos cambios en las puntuaciones medias (DE) EQ-VAS en la misma población (línea de base, 77,0 [17,47]; Semana 73, 81,8 [15,59]; cambio medio (DE) 3,1 [14,32]). Los análisis de subgrupos por tipo de tratamiento previo, presencia de articulaciones diana al inicio del estudio, número de hemorragias (<9 o ≥ 9) al inicio del estudio y régimen de dosificación tampoco mostraron cambios notables a lo largo del tiempo (Figuras [S2 y S3](#) ; otros datos de análisis de subgrupos no se muestran). El análisis del dominio de Movilidad demuestra una ligera tendencia hacia la mejora con el tiempo, con un 76,3% de las PwHA que informan 'ningún problema' o 'problemas leves' en la semana 73 (n = 90/118) en comparación con el 70,6% al inicio (n = 120 / 170).

3.5 Ausencias laborales

Con emicizumab, menos participantes empleados perdieron días laborales que en los 28 días previos a la inscripción en el estudio (Figura [5](#)). Las mejoras fueron más pronunciadas en aquellos con tratamiento episódico previo, ≥ 9 hemorragias o articulaciones diana al inicio del estudio (Figuras [6A-C](#) , respectivamente). Aquellos que anteriormente tomaban profilaxis ya tenían una baja tasa de días perdidos al inicio del estudio y poco margen de mejora.

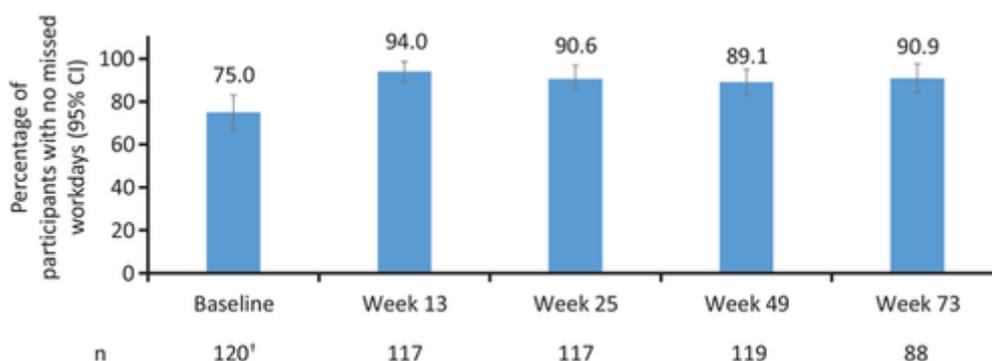


FIGURA 5
[Abrir en visor de figuras PowerPoint](#)

Porcentaje de participantes adultos empleados sin inhibidores del FVIII que informaron que no habían perdido días de trabajo en los 28 días anteriores. Datos agrupados de los receptores de emicizumab en los estudios HAVEN 3 y 4. Las barras de error representan IC del 95%. n es el número de participantes empleados en cada momento. † Refleja el período de trabajo 28 días antes de la inscripción. Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; FVIII, factor VIII

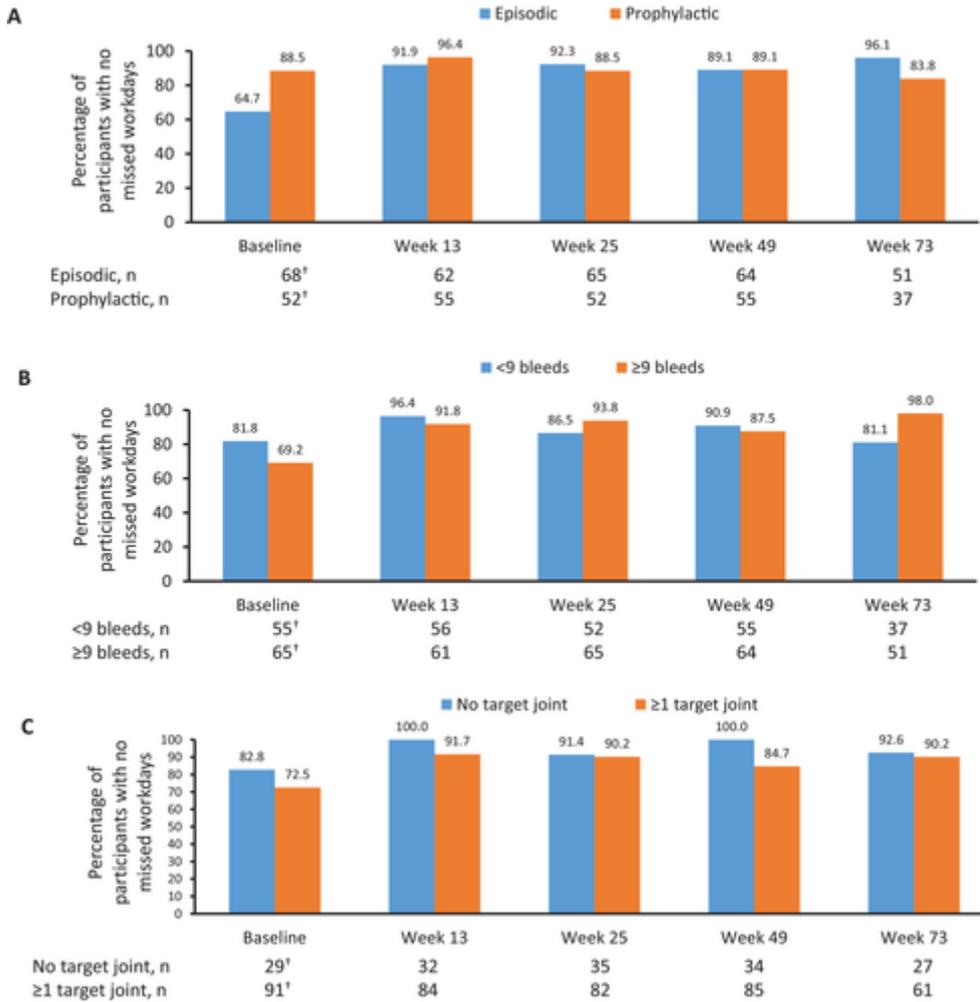


FIGURA 6

Porcentaje de participantes adultos empleados sin inhibidores del FVIII que informaron por sí mismos que no habían perdido días de trabajo en los 28 días anteriores según A, tipo de tratamiento previo, B, tasa de hemorragia en 24 semanas de <9 o ≥ 9 episodios (factor de estratificación de aleatorización utilizado en HAVEN 3) y C, presencia de articulaciones diana al inicio del estudio. Datos agrupados de los receptores de emicizumab en los estudios HAVEN 3 y 4. n es el número de participantes empleados en cada momento. † Refleja el período de trabajo 28 días antes de la inscripción. Abreviatura: FVIII, factor VIII

4. DISCUSIÓN

Con emicizumab, se observaron mejoras clínicamente significativas en las puntuaciones de PH de Haem-A-QoL en más de la mitad de las PwHA adultas sin inhibidores de FVIII en HAVEN 3 y 4. Estas mejoras son complementarias a la eficacia demostrada de emicizumab en la prevención de hemorragias.^{12, 13} Por el contrario, no se observó ninguna mejora en el Grupo C de HAVEN 3 durante 24 semanas sin profilaxis (+1,9 [22,50]). Las mejoras en la CVRS observadas de forma temprana con emicizumab se mantuvieron a largo plazo, lo que se muestra por una HP y TS relativamente consistentes hasta la semana 73. Además, se observaron mayores mejoras en la CVRS en los subanálisis de aquellos con puntuaciones más altas al inicio (lo que refleja una CVRS más deficiente), incluidos aquellos con sangrado regular o articulaciones diana, o en tratamiento episódico. En particular, los que recibieron tratamiento episódico tuvieron muchas más hemorragias en las 24 semanas antes de cambiar a emicizumab (media [DE] 17,5 [13,2]) en comparación con los que recibieron profilaxis con factor (7,0 [18,4]), lo que probablemente conduzca a un mayor deterioro de su CVRS y , por lo tanto, mayor margen de mejora.^{29, 30} Estudios previos también han demostrado que la profilaxis se asocia con una mejor CVRS en comparación con el tratamiento episódico, potencialmente debido a una mejor salud física.^{30, 31}

La mejora en la CVRS descrita en PwHA sin inhibidores de FVIII aquí es menor que la observada en PwHA con inhibidores en HAVEN 1, consistente con la observación de que aquellos con CVRS comprometida tienen una mejoría mayor con emicizumab que aquellos con CVRS relativamente alta.¹⁵ Es importante destacar que las puntuaciones de PH fueron consistentes en PwHA con¹⁵ o sin inhibidores de FVIII. En este análisis agrupado, se observó una mejora en la puntuación media de PH desde el inicio en la semana 25 y se mantuvo durante 73 semanas. En comparación, durante HAVEN 1, aquellos que previamente tomaron BPA episódicos o profilácticos tuvieron reducciones respectivas de -19,8 (IC del 95%: -28,8, -10,8) y -15,0 (IC del 95%: -36,2, 6,2) en la semana 25.¹⁵ De acuerdo con estudios previos que encontraron una mayor carga de enfermedad en aquellos con inhibidores del FVIII que sin ellos,^{29, 32} en HAVEN 1 se observaron puntuaciones de PH basales medias más altas para aquellos que habían tomado BPA episódicos anteriormente 52,4 (IC del 95%: 44,4; 60,4) y aquellos que tomaban BPA profilácticos 59,5 (95% CI 48,0, 71,1),¹⁵ significando una peor salud física, que en este análisis de PwHA sin inhibidores de FVIII 40,2 (95% CI 36,7, 43,7). Aunque las puntuaciones de PH de aquellos con inhibidores de FVIII fueron más pobres al comienzo de cada estudio que en aquellos sin, al final, las puntuaciones de aquellos con inhibidores de FVIII¹⁵ estaban dentro del mismo rango que los que no lo tenían (ambos grupos ~30). Esto no es inesperado dado el mecanismo de acción de emicizumab, que permite la coagulación independiente del FVIII activado. En conjunto,

estos datos indican que emicizumab mejora aspectos de la CVRS independientemente del estado del inhibidor del FVIII.

El análisis del dominio de tratamiento del Haem-A-QoL indicó una mejora en la CVRS asociada con el cambio de al menos dos veces por semana de reemplazo de factor por infusión intravenosa a inyección subcutánea con profilaxis de emicizumab administrada cada 1, 2 o 4 semanas. Aunque el Haem-A-QoL se desarrolló en un momento en el que los regímenes subcutáneos no estaban disponibles para la hemofilia y, por lo tanto, el dominio de tratamiento puede no ser completamente aplicable a la profilaxis con emicizumab, estos resultados complementan las preferencias de los participantes por el tratamiento informadas en la encuesta EmiPref en el estudio primario. análisis de HAVEN 3 y 4 en la semana 25, en los que el 98% y el 100% de los participantes que previamente tomaban profilaxis con FVIII o BPA prefirieron emicizumab, respectivamente (45/46; IC del 95%: 88, 100; 41/41; IC del 95%: 91,4, 100).^{12,13} Como el dominio de tratamiento constituye 8 elementos dentro de la Haem-A-QoL,¹⁸ estos cambios pueden hacer una contribución importante junto con la PH a la mejora observada en el ST.

Un estudio previo no intervencionista demostró que las personas que viven con VIH sin inhibidores del FVIII experimentan hemorragias en la profilaxis con FVIII³³ y alteraciones asociadas en la CVRS.³⁴ Además, el estudio demostró la necesidad de un tratamiento que reduzca la carga de PwHA sin inhibidores del FVIII³⁴; Ahora se ha demostrado una mejor CVRS a largo plazo en aquellos que toman emicizumab. Al mismo tiempo, la proporción de participantes sin días laborales perdidos aumentó del 75% al inicio a > 90% en la semana 73 con profilaxis con emicizumab.

El estado de salud medido por EQ-5D-5L IUS y EQ-VAS no indicó una mejora notable con el tiempo en HAVEN 3 y 4, con la excepción de una ligera tendencia hacia la mejora con el tiempo en el dominio de Movilidad. Como la movilidad se ve afectada directamente por la salud física, esta mejora en la movilidad es congruente con los cambios descritos en Haem-A-QoL PH. Una mejora notable en EQ-5D-5L puede ser excluida por un estado de salud basal alto con un SIU medio (DE) al inicio de 0,74 (0,20) y puntuaciones de EQ-VAS de 77,0 (17,47), o podría deberse solo a un pequeño cambio en estado de salud mientras toma emicizumab. Para el contexto, una población sana tenía un SIU EQ-5D-5L medio de 0,93 en las edades de 18 a 24 años (conjunto de valores de VAS del Reino Unido) con puntuaciones que disminuían aún más con la edad (p. Ej., ≥ 75 años: 0.³⁵ En contraste con la CVRS medida por Haem-A-QoL, que evalúa ampliamente el impacto de la enfermedad en la vida diaria y el funcionamiento (físico, social, emocional, etc.), el estado de salud medido por EQ-5D-5L se centra en la enfermedad impacto en términos de evaluaciones económicas de la salud. Si bien ambas versiones del EQ-5D (3L o 5L) se utilizan con frecuencia para medir el estado de salud en la investigación clínica y, en determinadas situaciones, pueden detectar

diferencias significativas entre algunas subpoblaciones de pacientes, es posible que, como herramienta genérica, no sea posible. capaz de detectar adecuadamente las diferencias entre todos los subgrupos de PwHA, o detectar cambios a lo largo del tiempo. ³⁶, ³⁷ Investigaciones recientes sugieren que las personas con afecciones hereditarias y de largo plazo, como la hemofilia, pueden adaptarse a su estado de salud y su CVRS puede evaluarse como mejor que la población general utilizando herramientas como EQ-5D-5L. ³⁸ En general, esto destaca la necesidad de utilizar herramientas de CVRS fiables y válidas y / o herramientas de satisfacción / preferencia del paciente que sean capaces de detectar diferencias en la carga de administración de los diferentes agentes profilácticos utilizados por las PwHA.

El Haem-A-QoL es un instrumento específico para hemofilia que se utiliza con frecuencia para la evaluación de la CVRS en las personas con discapacidad ¹⁹, ³⁹ y el uso de este instrumento es uno de los puntos fuertes de este estudio. Debido al alto impacto de HA en las actividades físicas, el dominio PH es una faceta importante de Haem-A-QoL cuando se mide la interferencia de HA con la CVRS. Una debilidad potencial del estudio es la falta de sensibilidad de Haem-A-QoL para detectar cambios significativos en las subpoblaciones con HA menos grave y / o mejor control de hemorragias antes de emicizumab; por lo tanto, este instrumento, desarrollado en la era de los concentrados de FVIII de vida media estándar, puede no ser adecuado para detectar cambios en aquellos con buena CVRS antes de la intervención con emicizumab (p. ej., PwHA en profilaxis de rutina o con HA leve). Además, la comparación de regímenes de dosificación está limitada por posibles factores de confusión, como el tipo de tratamiento con FVIII antes del ingreso al estudio. En particular, los datos de QW y Q2W se recopilaron en HAVEN 3,

Debido a la variedad de opciones de dosificación, emicizumab potencialmente puede adaptarse a los diferentes estilos de vida y necesidades de diferentes PwHA. Proporcionar una profilaxis alineada con las necesidades de los pacientes tiene el potencial de mejorar la adherencia y, por lo tanto, reducir las hemorragias y aumentar la CVRS.

5. CONCLUSIONES

Este análisis de los datos combinados de HAVEN 3 y 4 demuestra que las reducciones sustanciales en el sangrado observadas con la profilaxis con emicizumab en PwHA sin inhibidores de FVIII se acompañaron de mejoras significativas en las puntuaciones de HP de Haem-A-QoL en aquellos que previamente tenían HA más grave y / o peor control de sangrado. Estas mejoras fueron evidentes desde la semana 13 y persistieron hasta las 73 semanas, y también llevaron a una reducción de los días de trabajo perdidos, con efectos más pronunciados en el trabajo en aquellos con tratamiento episódico previo, articulaciones

diana o ≥ 9 hemorragias al inicio del estudio. Estos hallazgos se suman a la evidencia que sugiere que emicizumab puede proporcionar una mejor CVRS en PwHA sin inhibidores de FVIII con una profilaxis menos onerosa.