

# Emicizumab: nuevo tratamiento para personas con hemofilia A con y sin inhibidor

## Emicizumab: new treatment for people with hemophilia A with and without inhibitors

Arbesú M. G.

*Institución: Servicio de Hematología. Hospital Humberto Notti. Mendoza. Argentina*

e-mail: garbesu@gmail.com

Fecha recepción: 20/10/2019

Fecha aprobación: 28/11/2019



**NUEVAS  
DROGAS**

**HEMATOLOGÍA**

Volumen 23 n° 3: 81-90

Septiembre - Diciembre 2019

**Palabras claves:** hemofilia A,  
emicizumab,  
inhibidor.

**Keywords:** hemophilia A,  
emicizumab,  
inhibitors.

### Resumen

La hemofilia A es una enfermedad hemorrágica hereditaria por deficiencia de FVIII. En su forma severa (FVIII<1%) los sangrados deben prevenirse o tratarse con FVIII endovenoso.

La complicación más frecuente (30%) del tratamiento sustitutivo con factor VIII es el desarrollo de anticuerpos neutralizantes que dificultan su tratamiento.

Durante años este grupo de pacientes con inhibidores han controlado las hemorragias con la administración de agentes baipaseantes (rFVIIa o aPCC). La inmunotolerancia es la actual recomendación para erradicar el inhibidor en todos los pacientes.

Emicizumab es un anticuerpo biespecífico que mimetiza el FVIIa, de uso subcutáneo, modifica el fenotipo de los pacientes y ha demostrado ser útil como profilaxis en pacientes con y sin inhibidor.

Su cómoda administración, farmacocinética estable, baja inmunogenicidad y efectiva prevención del sangrado le dan un lugar muy importante para el presente y futuro del tratamiento de las personas con hemofilia A.

Debido a efectos adversos observados en su asociación con aPCC en los estudios clínicos, se recomiendan diferentes dosis y esquemas de aPCC. El uso de emicizumab debe ser monitoreado en centros de tratamiento de hemofilia.

### Abstract

Hemophilia A is an hereditary hemorrhagic disorder due to FVIII deficiency. In severe disease (FVIII<1%), bleeding should be prevented with intravenous infusion of FVIII. One third of patients may have neutralizing antibodies that make treatment ineffective. For years, this group of patients with inhibitors needed bypassing agents (rFVIIa or aPCC). Immunotolerance is the current recommendation to eradicate inhibitors in all patients.

Emicizumab is a biespecific antibody that mimics FVIIa of subcutaneous use. It modifies patients's phenotype and it has proven useful as prophylaxis in patients with and without inhibitors.

Due to a comfortable administration, stable pharmacokinetics, low immunogenicity and effective prevention of bleeding, it has a very important role

in the present and future treatment for people with hemophilia A.

Due to adverse effects observed in association with aPCC in clinical trials, there are recommendations of different doses and schedules for the use of aPCC. Use of emicizumab has to be monitored by Hemophilia Treatment Centers.

### Introducción

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria ligada al X asociada a la deficiencia de factor VIII o IX. El nivel plasmático del factor está inversamente relacionado con las manifestaciones hemorrágicas. Es severa cuando es < 1%, moderada entre 1 y 5% y leve > 5%.

Aproximadamente el 80 % de los casos corresponde a deficiencia de FVIII.

El remplazo del FVIII por administración endovenosa para tratar o prevenir hemorragias es el patrón oro para el manejo de pacientes con hemofilia A.

En las formas severas, la administración profiláctica es la recomendación actual para el óptimo manejo de la enfermedad, previniendo sangrados, disminuyendo secuelas osteoarticulares, mejorando su esperanza y calidad de vida<sup>(1,2)</sup>.

Aproximadamente un tercio de los casos pueden presentar anticuerpos que neutralizan la actividad del factor infundido.

El desarrollo de inhibidores ha sido motivo de múltiples investigaciones, encontrando factores de riesgo relacionados con el tratamiento como ser la cantidad de días de exposición al concentrado, la intensidad del tratamiento, tipo de tratamiento, como cirugías y profilaxis.

También influyen la raza, edad, severidad de la enfermedad, tipo de mutación genética y alteraciones de la respuesta inmune.

La neutralización del FVIII dificulta su tratamiento, las personas tienen más sangrados y severos, como ser sangrado cerebral.

Los pacientes con inhibidor tienen mayor riesgo en cirugías, peor calidad de vida y menor esperanza de vida. El costo del tratamiento es marcadamente alto<sup>(3-5)</sup>.

### Tratamiento de pacientes con inhibidor

El tratamiento del sangrado es principalmente a demanda, con la administración endovenosa de agentes baipaseantes (BPA). Estos son, FVII re-

combinante (rFVIIa) y el complejo de protrombina activado (aPCC), con respuesta no predecible y eficacia equivalente<sup>(6)</sup>.

El uso profiláctico de rFVII o aPCC no tienen la misma efectividad que aquellos con FVIII en pacientes sin inhibidor (60% eficacia). Han sido propuestos también para el control del sangrado como profilaxis, principalmente durante la inmunotolerancia. La erradicación del inhibidor a través de la inducción de inmunotolerancia (ITI) es el tratamiento de elección en estos pacientes. Se logra éxito entre un 60-80 % de los casos y permite volver al tratamiento con FVIII.

Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes refractarios a ITI y con factores de riesgo que predicen dificultad en su tratamiento<sup>(7-9)</sup>.

### Emicizumab. Introducción

Los anticuerpos biespecíficos combinan la actividad de 2 anticuerpos monoclonales, con doble orientación y pueden también utilizar nuevos mecanismos de acción, incluyendo reorientar a células efectoras, pasar la barrera hematoencefálica o mimetizar proteínas naturales.

Se insertaron los genes en un vector para expresar la región constante de IgG humana en células de riñón humano. Se probaron 40.000 combinaciones de IgG específicas, identificando a emicizumab.

Hay actualmente 2 anticuerpos biespecíficos aprobados para tratamiento en humanos. El blinatumomab, efectivo en leucemia linfoblástica aguda, y el emicizumab como mimético de FVIII en hemofilia A, entre otros más de 50 que se encuentran en investigación<sup>(10-12)</sup>.

### Emicizumab. Farmacodinámica (PD) y farmacocinética (PK)

Emicizumab (Roche) es un anticuerpo biespecífico humanizado quimérico dirigido contra FIXa y FX que simula al FVIII. Se une al FIXa con un brazo y al zimógeno FX con el otro, activando el FX y formando el complejo tenasa<sup>(13)</sup> (Gráfico 1).

A diferencia del FVIII, emicizumab difiere en su actividad, ya que no tiene un sistema de autocontrol y su efecto de activación es permanente<sup>(14)</sup>.

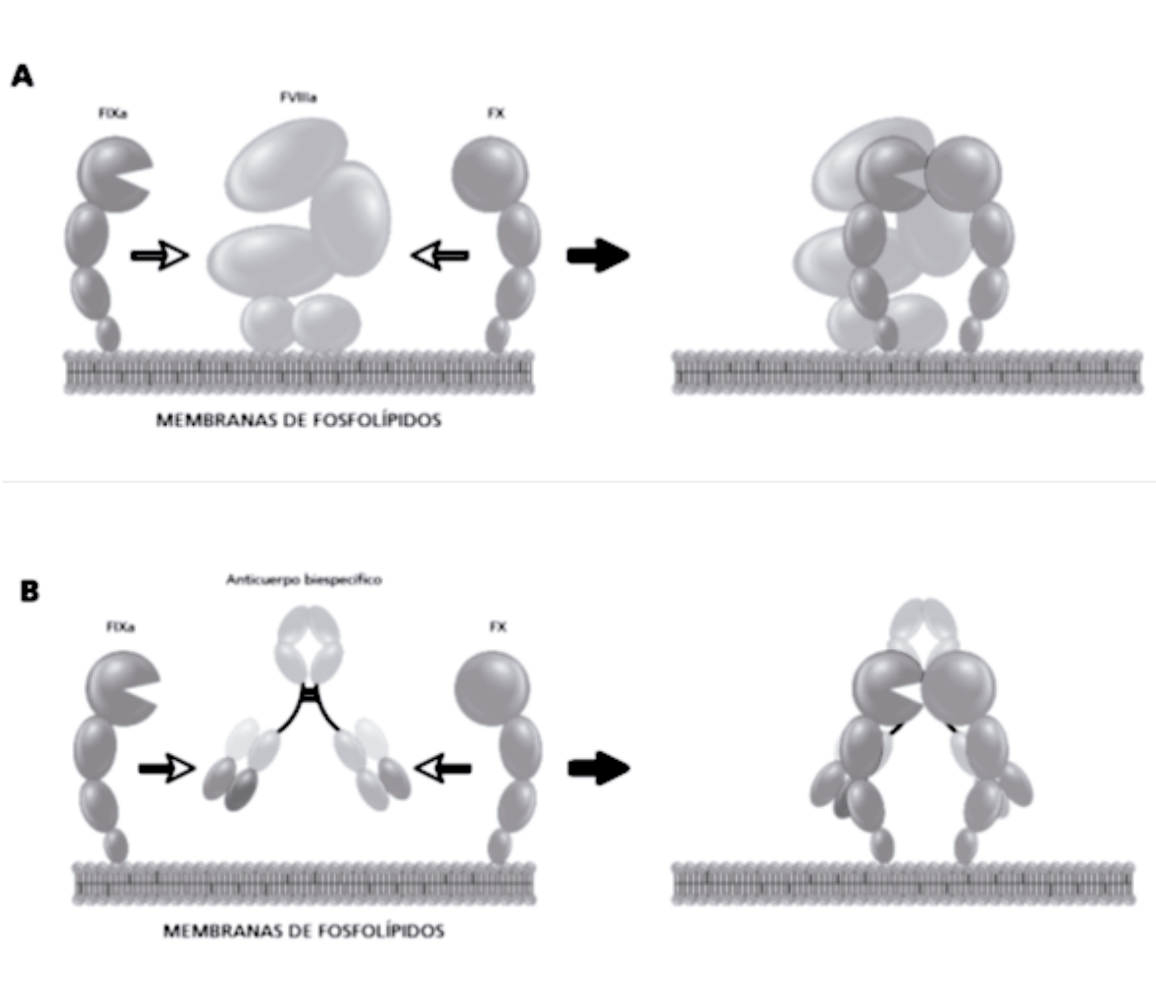
La administración subcutánea de emicizumab muestra un incremento proporcional en relación a la dosis entre 0,3 a 6 mg/kg una vez por semana. Cuando se administró una dosis semanal de 1 a 3 mg/kg, se

observó una meseta en la concentración plasmática a partir de las 12 semanas. Con dosis semanales de 3 mg/kg se alcanzaron niveles plasmáticos de emicizumab de 52,6 µg/ml a la semana 5. El tiempo promedio de absorción es 1,6 días y la biodisponibilidad absoluta de 1 mg/kg/dosis es de 80,4-93,1%. La vida media es aproximadamente 27 días. Su eliminación sería a través de mecanismos proteolíticos y su efecto continúa hasta 150 días<sup>(15)</sup>.

Estudios preclínicos de Muto y colaboradores mostraron en un modelo de 2 primates de hemofilia adquirida que emicizumab a dosis de 1-3 mg/kg fue igualmente efectivo comparado con FVIII porcino<sup>(16)</sup>. El estudio fase 1 en 64 varones voluntarios sin hemofilia (40 japoneses y 24 de raza blanca) mostró un perfil farmacocinético lineal, independiente de la

dosis. No hubo diferencias en los perfiles de PK ni de PD entre los sujetos de raza asiática y los de raza blanca. Tampoco marcadores de hipercoagulabilidad, ni efectos adversos graves<sup>(17)</sup>.

El primer estudio en personas con hemofilia A severa se realizó con 18 pacientes japoneses, 11 de ellos con inhibidor y 7 sin inhibidor. Se administró emicizumab a dosis de 0,3, 1 y 3 mg/kg/ cada 7 días por 12 semanas. Se observó una disminución marcada de la tasa anual de sangrado (ABR): 32.5 a 4.4 (grupo de 0.3 mg/kg), de 18.3 a 0.0 (grupo de 1 mg/kg), y de 15.2 a 0.0 (grupo de 3 mg/kg), respectivamente. No presentó sangrado el 73% (8/11) de los pacientes con inhibidores de FVIII y el 71% (5/7) de los pacientes sin inhibidores de FVIII. No se identificaron problemas de seguridad significati-



**Gráfico 1.** Esquema comparativo entre FVIIIa y emicizumab. A - FVIIIa forma como cofactor un complejo con FIXa y FX. B - Emicizumab con su efecto de anticuerpo biespecífico une FIXa con FX mediante un efecto mimético con el FVIIIa. (Sampei et al. Plos One. 2013,8(2):e574479)

vos en este estudio<sup>(18)</sup>.

**Estudios HAVEN**

Estudios multicéntricos se diseñaron para evaluar el uso de emicizumab en personas con hemofilia A severa y se denominaron HAVEN.

Las diferentes líneas fueron: en mayores de 12 años con inhibidor (HAVEN I), en menores de 12 años (HAVEN II), en niños y adultos sin inhibidor en dosis semanal (HAVEN III) y en niños y adultos sin inhibidor en dosis cada 4 semanas (HAVEN IV).

En todos los estudios HAVEN se observó una disminución marcada de la ABR y un porcentaje elevado de pacientes con sangrado cero (Tabla1).

En el estudio HAVEN 1 los pacientes en tratamiento con emicizumab recibían tratamiento a demanda ante sangrados con rFVIIa o a aPCC. Fueron informados 5 eventos adversos graves: 3 pacientes con microangiopatía trombótica y trombosis en 2 casos. Estuvieron asociados al uso de a PCC a dosis > 100 UI/kg y por más de 24 h<sup>(19-21)</sup>.

**Emicizumab y FVIII**

Peter Lenting describe en forma muy elegante las similitudes y diferencias entre FVIII y emicizumab, con implicancia clínica y en el laboratorio (Tabla 2). La comparación de ambas proteínas nos muestran

que la única similitud que comparten es la interacción con FIXa y FX. Teniendo diferencias en términos de afinidad, regulación, estructura y capacidad de generar FIXa. El FVIIIa tiene capacidad de unirse a plaquetas y generar 10 veces más FIXa que emicizumab. Estudios han mostrado suficiente generación de trombina con dosis bajas de aPCC (15-25 UI/kg) y rFVIIa a 90 mcg/kg. En esa misma dirección, el grupo francés describe respuestas *in vitro* similares con la administración de FIX únicamente, asociado a emicizumab<sup>(14,37)</sup>.

**Emicizumab y laboratorio de hemostasia**

El uso clínico de emicizumab no requiere monitoreo de laboratorio, pero por otra parte interfiere en las pruebas más frecuentemente utilizadas en control de hemostasia basadas en métodos coagulométricos.

Emicizumab interfiere en la determinación de APTT, actividad de FVIII e inhibidor de FVIII.

La recomendación es el uso de ensayos con sustrato cromogénico que no tienen interferencia, pero son costosas y no siempre están disponibles en todos los centros.

Las pruebas con método cromogénico humano podrían utilizarse para la determinación de la actividad de emicizumab, mientras que para determinación de

**Tabla 1.** Estudios HAVEN. Adaptado de Ragni MV. Lancet Hematol. 2019 Jun;6(6):e286-e287

Tabla comparativa de estudios HAVEN 1 - 4								
HAVEN 1 con inhibidores	n =	ABR (Tasa anual de sangrado)					E. adversos	
		Tratados	Todos	Espontáneos	Articular	Artic. Diana	Sitio Inyec	MAT /Tromb
1.5 mg/kg/semana	109	2.9	5.5	1.3	0.8	0.1	15 %	8 %
<b>HAVEN 2</b> con inhibidores								
1.5 mg/kg/semana	65	0.3	3.2	0	0.2	-	-	-
3.0 mg/kg/semana	10	0.2	1.5	-	0.2	0.2	9.3 %	0 %
6.0 mg/kg/semana	10	2.2	3.8	0.8	1.7	0.5	-	-
<b>HAVEN 3</b> sin inhibidores								
1.5 mg/kg/semana	36	1.5	2.5	1.0	1.1	0.6	25 %	0 %
3.0 mg/kg/semana	35	1.3	2.6	0.3	0.9	0.7	20 %	0 %
HAVEN 4 con y sin inhibidores								
6.0 mg/kg/semana	48	2.4	4.5	0.6	1.7	1.0	22 %	0 %

FVIII o inhibidor deben ser de origen bovino (Tabla 3).

Nogami ha propuesto un método de neutralización de emicizumab in vitro con anticuerpos anti emicizumab y poder así utilizar métodos coagulométricos estándar<sup>(22-24)</sup>.

Las pruebas globales de coagulación, como tromboelastograma y generación de trombina, se han evaluado como ayuda y con potencial utilidad clínica. Dargaud y Negrier observaron que estas pruebas permitirían el uso personalizado de BPA (aPCC y rFVII) asociados a emicizumab<sup>(37)</sup>.

**Seguridad y efectos adversos**

El interés de controlar los sangrados en las personas con hemofilia A, tanto con o sin inhibidor, ha llevado a desarrollar proteínas muy efectivas como emicizumab.

Los trabajos clínicos mostraron que el manejo de las hemorragias en pacientes con inhibidor, en tratamiento con emicizumab, requiere una atención especial por parte de los médicos tratantes.

Los eventos observados en HAVEN 1 despertaron la atención especialmente. Estas situaciones especiales fueron 3 microangiopatías y 2 episodios de trombosis, y se dieron asociados al uso de aPCC a dosis > 100 UI/Kg por más de 24 h junto con emicizumab. Los pacientes no requirieron tratamiento anticoagu-

lante y todos los casos tuvieron resolución clínica favorable luego de un mes de interrupción de aPCC. No se observaron efectos adversos en la asociación con rFVIIa.

A partir de estas observaciones se recomendó evitar el uso de aPCC a las dosis relacionadas con los efectos adversos y no se observaron más complicaciones durante el resto de HAVEN 1, ni los siguientes estudios 2, 3 y 4<sup>(13,25)</sup>.

**Emicizumab en pacientes con inhibidor**

La evidencia mostrada en los trabajos clínicos (HAVEN) se confirma en experiencias de la vida real con un importante número de pacientes con sangrado cero<sup>(26)</sup>.

El UKHCDO (Centro de Referencia de Hemofilia de Reino Unido) dio recomendaciones para el uso de BPA durante el tratamiento con emicizumab.

Recomienda para el tratamiento de sangrados el uso de rFVIIa en primera línea y que, en caso de requerir aPCC, sea utilizado a dosis < 50 UI/kg. También podría extenderse esta recomendación como profilaxis para procedimientos quirúrgicos.

MASAC hace hincapié en la educación del paciente previo al inicio del tratamiento con emicizumab. Debe haber un intervalo mayor a 24 h de última dosis de aPCC. El tratamiento de los sangrados con rFVIIa a dosis de 90-120 mcg/kg/dosis cada 2 h hasta

**Tabla 2.** Comparación entre FVIIIa y emicizumab. Adaptado de Lenting PJ et al. Blood. 2017 Dec 7;130(23):2463-2468.

<b>Diferencias entre FVIIIa y emicizumab</b>	
<b>FVIIIa</b>	<b>Emicizumab</b>
Sitios de interacción múltiples	Sitios de interacción únicos
Alta afinidad por enzima y sustrato (amplio rango nanomolar)	Baja afinidad por enzima y sustrato (rango micromolar)
Específico para FIXa y FX	No distingue entre zimógeno y enzima (FIX vsFIXa y FX vs FXa)
Actividad cofactor completa - Promueve unión a fosfolípidos - Estabiliza el sitio activo de FIXa - Une FIXa y FX	Actividad cofactor parcial - Une FIXa y FX
Enzima y sustrato están en exceso respecto al cofactor	El anticuerpo está en exceso sobre enzima y sustrato
FVIIIa tiene mecanismo "on/off"	Emicizumab no tiene mecanismo "on/off"
Alto nivel de autorregulación	Bajo nivel de autorregulación

3 dosis y en caso de requerir aPCC, utilizarlo a dosis de 50 UI/kg, no superando las 100 UI/kg y evitar su uso por más de 24 h.

Desde que se adaptó el manejo de los sangrados según las recomendaciones descriptas no se observaron nuevos eventos adversos<sup>(27-29)</sup>.

**Emicizumab en pacientes sin inhibidor**

El emicizumab en pacientes sin inhibidor ha sido aprobado por FDA, EMA y autorizado en varios países del mundo, incluso Argentina.

Un estudio multicéntrico de Japón que incluyó 13 pacientes < 12 años, entre ellos un niño de 4 me-

ses sin exposición previa a FVIII, mostró seguridad y eficacia similar a estudios HAVEN con un seguimiento de 24 meses. Analizaron 2 esquemas de administración, cada 2 y 4 semanas, observando un ABR 1.3 y 0.7 respectivamente. Encontraron un nivel plasmático de protección de sangrado > 30 µg/ml de emicizumab. En estos pacientes debe implementarse un protocolo de control de inhibidor con determinaciones periódicas con método cromogénico y reactivos bovinos ya que los métodos coagulométricos tienen interferencia<sup>(30)</sup>.

El uso de emicizumab en pacientes menores de 1 años y previamente no tratados debe tener en

**Tabla 3.** Influencia de emicizumab en pruebas de laboratorio de hemostasia. Adaptado de Adamkewicz JI et al. *Thromb Haemost.* 2019 Jul;119(7):1084-1093.

Pruebas afectadas por emicizumab		Pruebas no afectadas por emicizumab	
Prueba	Principio	Prueba	Principio
aPTT	Coagulométrico	Fibrinógeno (Claus)	Coagulométrico
Proteína C basada en aPTT		Tiempo de trombina	
Proteína S basada en aPTT		Test de APCR con activador de protrombina	
Resistencia a proteína C activada (APCR) basada en aPTT		Anti Xa	Amidolítico
TP (efecto débil)		Proteína C (ensayo cromogénico)	
Fibrinógeno derivado ( efecto débil)		Antitrombina (actividad)	
Ensayos de una etapa de factor único basados en aPTT		Plasminógeno (actividad)	
Ensayos Bethesda/Nijmeyer para inhibidores de factor VIII basados en aPTT		Plasminógeno (antígeno)	ELISA
Tiempo de coagulación activado (ACT)		Proteína S libre (antígeno)	Látex
		Dimero D	
	Antígeno vW		
	Actividad vW		
	Antígeno FXIII		
	Dosaje de factor VIII	Cromogénico con proteínas bovinas en los reactivos	
Ensayos Bethesda/Nijmeyer para inhibidores de factor VIII			

consideración las características propias del desarrollo de la hemostasia. Esto se extiende al uso de otras nuevas terapias<sup>(31)</sup>.

Modelos de inicio de tratamiento con emicizumab tendrían menor tasa de sangrado, pospone el desarrollo de artropatía e inhibidor y sería costo-efectivo<sup>(32)</sup>.

### **Inmunotolerancia (ITI) y emicizumab**

El control efectivo del sangrado abre un debate respecto al uso de emicizumab en lugar de la ITI.

Para la mayoría de los expertos la inmunotolerancia sigue siendo considerada la primera opción terapéutica en hemofilia A severa con inhibidor, por lo que se debe ofrecer a todos los pacientes un intento de ITI.

La baja tasa de sangrado conseguida por emicizumab permite el uso ITI a dosis de FVIII 50 UI/kg/dosis, 3 veces por semana, como la rama de bajas dosis de ITI-Study.

Si bien hay publicaciones con dosis de FVIII 100 UI/kg/dosis, 3 veces por semana, MASAC no recomienda el uso de dosis mayores hasta esperar mayor evidencia por el riesgo del uso de baipaseantes en los sangrados.

Su uso después de la inmunotolerancia también se discute por la potencial reaparición de inhibidor<sup>(33-35)</sup>.

### **Emicizumab y cirugía**

Santagostino y col presentó en ISTH 2019 (Melbourne, Australia) la experiencia de cirugía de los estudios HAVEN 1, 2, 3 y 4. Fueron 214 intervenciones menores y 19 mayores. Las primeras fueron principalmente extracciones dentarias y catéteres. La mayoría de las cirugías menores (n=141; 65.9%) no recibieron profilaxis y el 90% no presentó sangrado. De los 73 (34,1%) procedimientos que recibieron tratamiento, el 90% no tuvo hemorragia.

Las cirugías mayores recibieron profilaxis un 84% (16/19), si sangrado posoperatorio.

Otras experiencias acompañan el uso de pruebas globales de hemostasia durante la cirugía para deci-

sión de tipo y dosis de baipaseante<sup>(36,37)</sup>.

### **Emicizumab e inmunogenicidad**

Durante los estudios HAVEN se evaluó el desarrollo de anticuerpos contra emicizumab. Dieron positivo para este análisis en el 3.5 % (14/398). En 7 pacientes los anticuerpos fueron transitorios. En 3 casos se detectó efecto neutralizante (0.75%) y en uno solo de ellos se interrumpió por pérdida de eficacia.

En ningún caso se asoció a reacción anafiláctica local o sistémica<sup>(38)</sup>.

### **Conclusiones**

Emicizumab ha demostrado eficacia y seguridad siguiendo un manejo adecuado según las recomendaciones.

Previene el sangrado modificando el fenotipo de los pacientes con hemofilia A severa, con y sin inhibidor. Los eventos adversos ocurrieron durante los estudios clínicos cuando se asociaron a aPCC a dosis > 100 UI/kg, no observándose complicaciones luego del cambio de indicaciones.

Han sido reportadas muertes, que no han sido relacionadas con el uso de emicizumab.

El uso extendido luego de su aprobación permitirá comprender mejor el manejo de esta nueva y promisoriosa medicación.

Es fundamental la educación de la persona con hemofilia y su familia previo al inicio de emicizumab<sup>(39,40)</sup>.

El manejo debe estar en el contexto de un Centro de Tratamiento de Hemofilia y a cargo de un médico con experiencia en la enfermedad (Cuadro 1).

### **Agradecimientos**

Agradezco la lectura revisora de mis colegas Dra. Alejandra Baqués de Instituto Milstein, Capital Federal y Dr. Mauro Dávoli de Centro de Tratamiento de Hemofilia, Rosario. También el aporte en los temas bioquímicos de Dra. Marcela Chiófaló, bioquímica del Hospital Humberto Notti, Mendoza.

**Cuadro 1.** Emicizumab. Indicaciones, dosis y recomendaciones**Emicizumab\*: indicaciones**

- 1 - En personas con hemofilia A con inhibidor.
- 2 - En personas con hemofilia A severa sin inhibidor.
- **Recomendaciones terapéuticas: dosis**
- 1 - Dosis de carga: 3 mg/kg/dosis semanal por 4 semanas
- 2 - Dosis de mantenimiento: 1 mg/kg/dosis semanal permanente.
- **Tratamiento de sangrados durante el uso de emicizumab. Con inhibidor**
- 1 - rFVII 90 mcg/kg/dosis cada 2 h. Máximo hasta 3 dosis
- 2 - aPCC 25-50 UI/kg/dosis. No superar dosis > 100 UI/kg/día ni > 24 h de tratamiento.
- 3 - En pacientes con inhibidor debe interrumpirse aPCC > 24 h previo a inicio de emicizumab y continuar atención en su uso durante 6 meses luego de interrumpirse porque su actividad se mantiene durante ese período.
- **Tratamiento de sangrados durante el uso de emicizumab. Sin inhibidor**
- 1 - FVIII en cualquiera de sus presentaciones, a dosis habituales y recomendadas.
- **Recomendaciones especiales**
- 1 - La educación de persona con hemofilia y su familia es fundamental previo al inicio de emicizumab.
- 2 - El manejo debe estar en el contexto de un Centro de Tratamiento de Hemofilia y a cargo de un médico con experiencia en la enfermedad.

\*Aprobada por ANMAT. Con inhibidor: marzo 2019. Sin inhibidor: agosto 2019.

**Conflictos de interés:** El autor declara haber recibido honorarios por parte de Roche por concepto de actividades educativas en las que ha participado.

**Bibliografía**

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP y col. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2012;19(1):e1-47.
2. Manco-Johnson M. Comparing prophylaxis with episodic treatment in haemophilia A: implications for clinical practice. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 2):4-9.
3. Peyvandi F, Garagiola I. Product type and other environmental risk factors for inhibitor development in severe hemophilia. *A Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2:220-227.
4. Young J, Grabell J, Mahlangu J y col. Relationship between quality of life and coagulation factor level in hemophilia carriers: preliminary results. *J Thromb Haemost*. 2015;13:590.
5. Morfini M, Haya S, Tagariello G y col. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13(5):606-12.
6. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. *Haemophilia*. 2019 Jan; 25(1): 11-20.
7. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM y col. FENOC Study Group. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007;109(2):546-551.
8. DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost*. 2002;87:52-7.
9. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood*. 2014;124:3365-72.
10. Kitazawa T, Shima M. Emicizumab, a humanized bispecific antibody to coagulation factors IXa and X with a factor VIIIa-cofactor activity. *Int J Hematol*. 2018 Oct 22. 2345-9.
11. Brinkmann U, Kontermann RE. The making of bispecific antibodies. *MAbs*. 2017;9:182-212.
12. Sedykh SE, Prinz VV, Buneva VN y col. Biespecific antibodies: design, therapy, perspectives. *Drugs Des Devel Ther*. 2018;12:195-208.
13. Mahlangu JN. Biespecific Antibody Emicizumab for Haemophilia A: Breakthrough for patients with inhib-

- itors. *BioDrugs*. 2018 Dec;32(6):561-570.
14. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017; 130: 2463-8.
  15. Blair H. Emicizumab: A review in Haemophilia A. *Drugs*. 2019 Oct;79 (15): 1697-1707.
  16. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M y col. Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia. A model and the possibility of routine supplementation. *J Thromb Haemost*. 2014;12:206-13.
  17. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K y col. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*. 2016;127:1633-41.
  18. Shima M, Hanabusa H, Taki M y col. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:2044-53.
  19. Franchini M, Marano G, Pati I y col. Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. *Blood Transfus*. 2019 May;17(3):223-228.
  20. Pipe SW, Shima M, Jimenez-Juste V y col. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study *Lancet Haematol*. 2019 Jun;6(6):e295-e305.
  21. Ragni MV. The effect of emicizumab on haemophilia outcomes. *Lancet Haematol*. 2019 Jun;6(6):e286-e287.
  22. Adamkewicz JI, Chen DC1 Paz-Priel y col Effects and Interferences of Emicizumab, a Humanised Bispecific Antibody Mimicking Activated Factor VIII Cofactor Function, on Coagulation Assays. *Thromb Haemost*. 2019;119(07):1084-1093.
  23. Nogami K, Soeda T, Matsumoto T y col. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1383-90.
  24. Brophy DF, Martin EJ, Kuhn J. Use of global assays to monitor emicizumab prophylactic therapy in patients with haemophilia A with inhibitors. *Haemophilia*. 2019;00:1-3.
  25. Langer AL, Etra A, Aledort L. Evaluating the safety of emicizumab in patients with hemophilia A. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17:1233-7.
  26. Barg AA, Avishai E, Budnik I y col. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors-a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Nov;66 (11).
  27. Collins PW, Liesner R, Makris M y col. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia*. 2018; 24: 344-7.
  28. National Hemophilia Foundation - MASAC Document #255.
  29. Levy GG, Asikanius E, Seremetis S y col. Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost*. 2019 Sep;17(9):1470-1477.
  30. Shima M, Nogami K, Nagami S y col. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without Inhibitors *Haemophilia*. 2019;00:1-9.
  31. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R; Committee on Coagulation Products Safety Supply, Access (CPS-SA) of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants. *Haemophilia*. 2019 Sep;25(5):e334-e335
  32. Patel AM, Corman SL, Sidonio RF y col. Economic impact model of delayed inhibitor development in patients with hemophilia A receiving emicizumab for the prevention of bleeding events. *J Med Econ*. 2019 Oct 7:1-10.
  33. Batsuli G, Zimowski KL, Sidonio RF Jr y col. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia*. 2019 Sep;25(5):789-796.
  34. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Young G y col. Future of Immunotolerance Treatment Group. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019 Jul;25(4):676-684.
  35. Santagostino E, Young G, Carcao M. y col. Inhibitors: A Need for Eradication? *Acta Haematol*. 2019;141(3):151-155.
  36. Santagostino E, Oldenburg J, Kruse-Jarres R y col. Surgical Experience from Four Phase III Studies (HAVEN 1-4) of Emicizumab in Persons with Haemophilia A (PwHA) with or without FVIII Inhibitors. *ISTH Academy*. Jul 9, 2019; 273889; OC 60.1 Topic:

## Hemophilia - Clinical.

37. Susen S, Gruel Y, Négrier C y col. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia*. 2019 Sep;25(5):731-737.
38. Paz-Priel I, Chang T, Schmitt C y col. Immunogenicity of Emicizumab in People with Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies. *Blood*. 2018;132 (Supplement 1):633.
39. Young G. How I treat children with haemophilia and inhibitors. *Br J Haematol*. 2019 Aug;186(3):400-408.
40. Makris M, Iorio A, Lenting PJ. Emicizumab and thrombosis: The story so far. *J Thromb Haemost*. 2019 Aug;17(8):1269-1272.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.