

Efanesoctocog alfa: ¿un nuevo estándar para la profilaxis en hemofilia A?

Efanesoctocog alfa: a new standard for haemophilia A prophylaxis?

Manuel Rodríguez-López^{1*}, Ramiro J. Núñez-Vázquez² y María T. Álvarez-Román³

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

Resumen

La incorporación de nuevos productos de administración por vía subcutánea para la profilaxis en la hemofilia se ha centrado en la prevención del sangrado mediante la normalización de la generación de trombina. El emicizumab ha sido un cambio de paradigma, y aunque algunos expertos prefieren la profilaxis con factor de coagulación VIII (CFVIII), otros lo consideran como el tratamiento de referencia debido a su eficacia y seguridad. Los concentrados de CFVIII de vida media extendida han mejorado los tratamientos previos, pero su semivida limitada por el factor Von Willebrand ha restringido su efectividad. Los nuevos productos, como el efanesoctocog alfa, aprobado en 2023, ofrecen una vida media ultralarga, reduciendo la carga de tratamiento. Este producto, de origen recombinante, presenta modificaciones que prolongan su semivida plasmática y mejoran la generación de trombina. La eficacia clínica de la profilaxis semanal se ha puesto de manifiesto en los estudios XTEND-1 y XTEND-Kids, mostrando buenos resultados en cuanto a eficacia y tolerabilidad, con una baja incidencia de inhibidores. Las comparaciones indirectas sugieren que el efanesoctocog alfa podría ser superior al emicizumab en la profilaxis del sangrado en adultos y adolescentes sin inhibidor. En conclusión, el efanesoctocog alfa inaugura una nueva clase de CFVIII de vida ultra larga y ofrece una oportunidad terapéutica significativa para la hemofilia al normalizar la generación de trombina de manera fisiológica, aunque se requieren más estudios para evaluar su eficacia y seguridad en diferentes escenarios clínicos.

Palabras clave: Profilaxis. Vida media ultralarga. Factor Von Willebrand. XTEN. Eficacia. Innovación.

Abstract

The arrival of new subcutaneous products for prophylaxis in hemophilia has focused on preventing bleeding by normalizing thrombin generation. Emicizumab has been a paradigm shift, and while some experts prefer prophylaxis with coagulation factor VIII (CFVIII), others consider emicizumab as the reference treatment due to its efficacy and safety. CFVIII extended half-life concentrates have improved previous treatments, but their effectiveness has been limited by their half-life, restricted by von Willebrand factor. New products, such as efanesoctocog alfa, approved in 2023, offer an ultra-long half-life, reducing the treatment burden. This recombinant product presents modifications that extend its plasma half-life and improve thrombin generation. The clinical efficacy of weekly prophylaxis has been demonstrated in the XTEND-1 and XTEND-Kids studies, showing good results in efficacy and tolerance, with a low incidence of inhibitors. Indirect comparisons suggest that

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López

E-mail: totsalcamp14@hotmail.com

Fecha de recepción: 01-05-2024

Fecha de aceptación: 20-05-2024

DOI: 10.24875/RHT.M24000005

Disponible en línea: 23-07-2024

Hemost Trombos. 2025;2(4):145-150

www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2024 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

efanesoctocog alfa could be superior to emicizumab in bleeding prophylaxis in adults and adolescents without inhibitors. In conclusion, efanesoctocog alfa inaugurates a new class of ultra-long half-life CFVIII, offering a significant therapeutic opportunity for hemophilia by normalizing thrombin generation in a physiological manner. However, more studies are needed to evaluate its efficacy and safety in different clinical scenarios.

Keywords: Prophylaxis. Ultra-long half-life. Von Willebrand factor. XTEN. Efficacy. Innovation.

Introducción

La incorporación al arsenal de terapias disponibles para la profilaxis de nuevos productos de administración por vía subcutánea no solo ha puesto el foco en el objetivo de mantener unos niveles valle mínimos de factor VIII del 3-5%¹, lo cual es importante, sino también en la prevención del sangrado mediante la normalización de la generación de trombina en los pacientes como ideal a perseguir. Si el objetivo de la hemostasia es generar trombina suficiente para formar un coágulo estable, en la hemofilia hay una generación reducida de la misma. La generación de trombina puede ser un marcador preciso de la tendencia hemorrágica de los pacientes², hecho que se pone de manifiesto con estas nuevas terapias de no reposición de factor. El impacto, por ejemplo, del emicizumab en la profilaxis del sangrado en la hemofilia A (HA) con o sin inhibidor es innegable³. El emicizumab ha supuesto un cambio de paradigma en la profilaxis y en la definición de esta. En la última edición de las guías de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), la profilaxis se define como «la administración de un agente o agentes hemostáticos con el fin de prevenir el sangrado»¹, y no se hace referencia específica a la administración de factor deficitario como en la segunda edición⁴. Esto ha generado un debate entre aquellos que, como Collins et al.⁵, continúan considerando la profilaxis con factor de coagulación VIII (CFVIII) como de elección en la hemofilia⁵, y otros, como Parnes⁶, que postulan que a la luz de los resultados reportados con el uso del emicizumab «a los 2 años de seguimiento se confirma su seguridad y eficacia, y debería considerarse el tratamiento de referencia para la profilaxis de la HA grave en pacientes con y sin inhibidores».

Los concentrados de CFVIII de vida media extendida (EHL, *extended half-life*) para la HA han supuesto un avance en relación a los concentrados de vida media estándar, sin conseguir los resultados que, por ejemplo, se reportaron para sus homólogos en la hemofilia B. Los EHL-CFVIII consiguen prolongaciones de la semivida plasmática no más de 1,5-1,6 veces respecto al comparador, dada la limitación que comporta la unión al factor Von Willebrand (FvW), transportador del FVIII en la sangre, estabilizándolo e impidiendo su rápida

degradación. Además, las reducciones del número de infusiones, salvo en casos raros y según con qué productos y en qué pacientes, no fueron más allá de un 30%, lo cual permite reducir la carga asociada al tratamiento, pero menos que lo deseable⁷. Por otro lado, los productos pegilados no cuentan con la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en pacientes ≤ 12 años de edad. Si bien conseguían una reducción de la tasa anualizada de sangrado (TAS) total, en profilaxis, estas oscilan entre 2 y 6 por año⁷, dependiendo del producto. Desde el punto de vista de la inmunogenicidad, los resultados de los productos de cuarta generación, obtenidos a partir de una línea celular humana, como el efmoctocog alfa, en pacientes no previamente tratados (PUP, *previously untreated patients*)⁸, muestran una incidencia de inhibidores de alto título del 15,6%, similar a la encontrada con productos plasmáticos en el estudio SIPPET (18,6%)⁹ y la menor jamás reportada hasta la fecha con productos de origen recombinante, a la par que el simoctocog alfa.

Efanesoctocog alfa: estructura y desarrollo clínico

En relación con los CFVIII, en febrero de 2023 la Food and Drug Administration aprobó el efanesoctocog alfa¹⁰, inaugurando una nueva clase de CFVIII de vida media ultralarga que, si bien no evita la necesidad del uso de la vía intravenosa para su administración, sí reduce espectacularmente la carga asociada al tratamiento y, por ende, la carga asociada a la enfermedad. Se trata de un CFVIII deplecionado del dominio B, de origen recombinante, obtenido a partir de la línea celular humana HEK203, con tres modificaciones clave que permiten extender su semivida plasmática^{11,12}. El empleo de la tecnología de fusión a la fracción Fc de las inmunoglobulinas, empleada con éxito en el efmoctocog alfa, impide su degradación rápida intracelular. Incorpora un dominio D'D3 recombinante del FvW, unido de forma covalente al Fc-FVIII, que le permite circular por la sangre de manera independiente respecto al FvW nativo del paciente. Finalmente, se une a dos cadenas polipeptídicas de X-TEN: una insertada

en el dominio B de la secuencia de FVIII nativa y otra situada entre la región Fc y el dominio D'D3. Estos polipéptidos tienen volúmenes hidrodinámicos mayores que los de otras proteínas globulares típicas de masa similar y alteran el radio hidrodinámico de la proteína de fusión Fc, disminuyendo las tasas de aclaramiento y degradación, y mejorando, por tanto, las propiedades farmacocinéticas¹².

El programa de desarrollo clínico del efanesoctocog alfa arrancó en 2018 e incluyó cinco estudios, ya finalizados, de los cuales el XTEND-1, que evaluó la eficacia y la seguridad del producto en pacientes previamente tratados (PTP, *previously treated patients*) de edad ≥ 12 años con diagnóstico de HA, y el XTEND-Kids, en PTP de edad < 12 años, fueron los ensayos clínicos de fase 3 que condujeron a la autorización por las agencias reguladoras. En el momento actual, en relación con la HA, están en marcha el estudio XTEND-ed (NCT04644645), estudio de extensión de fase 3 en pacientes pediátricos y adultos, y el estudio FREEDOM¹³, que tiene por objeto evaluar los resultados de salud articular y actividad física en pacientes con HA grave (nivel de F8:C < 1) en profilaxis con efanesoctocog alfa.

El estudio XTEND-1 incluyó pacientes de edad ≥ 12 años, con F8:C $< 1\%$ o una mutación genética documentada compatible con HA grave y que hubieran recibido tratamiento previo con CFVIII, con un mínimo de ≥ 150 días de exposición previa (PTP). Hubo dos grupos de pacientes: los del grupo A procedían de regímenes de profilaxis previa con CFVIII y los del grupo B eran pacientes en tratamiento a demanda previo y debían haber sufrido ≥ 6 sangrados en los 6 meses previos o ≥ 12 en los 12 meses previos. La edad media al ingreso fue de 35,4 años, la mediana de edad al inicio de la primera profilaxis fue de 1,0 años y todos los pacientes menos uno eran varones^{12,14}. La profilaxis semanal con efanesoctocog alfa mostró eficacia en la prevención de los sangrados en PTP con HA grave en el ensayo de fase III XTEND-1 (NCT04161495)¹⁴. En el grupo A, 133 pacientes efectuaron profilaxis semanal con efanesoctocog alfa (50 UI/kg) 52 semanas, y en el grupo B 26 pacientes seguían tratamiento a demanda con el mismo producto e igual dosis durante 26 semanas, para luego completar otras 26 semanas de profilaxis semanal con 50 UI/kg¹⁴. En el grupo A, la TAS mediana fue 0 (rango intercuartílico [RIC]: 0-1,04), con una TAS media estimada de 0,71 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,52-0,97), por lo que el efanesoctocog se consideró eficaz. El 65% de los pacientes del grupo A (86 de 133) no presentaron sangrados, un 93% tuvieron entre 0 y 2 hemorragias, y un 72% no

tuvieron hemorragias articulares. El 80% (107 de 133) no presentaron sangrados espontáneos. Hay que destacar la variación clínicamente significativa del patrón de sangrado en los pacientes del grupo A ($n = 78$ evaluables), con una reducción significativa de la TAS media estimada del 77% (de 2,96 a 0,69) (cociente TAS: 0,23; IC 95%: 0,13-0,42; $p < 0,001$). La TAS media en el grupo B disminuyó de 21,42 a 0,69 tras el cambio de efanesoctocog alfa a demanda a profilaxis¹⁴. La mayoría de los sangrados (el 96,7% de 362 episodios), generalmente durante el tratamiento a demanda en el grupo B, se resolvieron con una inyección de efanesoctocog alfa (50 UI/kg)^{12,14}. En 17 pacientes evaluables que recibieron profilaxis semanal con 50 UI/kg, el nivel de F8:C en estado estacionario fue $> 40\%$ (es decir, actividad normal o casi normal) durante una media de 4,1 días y del 15,2% a los 7 días^{12,14}. Además, el área bajo la curva que integra la exposición real y la protección del paciente es muy superior a la de otras terapias, como pueden ser los miméticos del FVIII que se administran por vía subcutánea.

El estudio en pediatría XTEND-Kids (NCT04759131)¹⁵ se presentó en 2023 en el congreso de la International Society on Thrombosis and Haemostasis, en Montreal. Su objetivo era evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética del efanesoctocog alfa en PTP de edad < 12 años con HA grave. Incluyó 74 varones (38 de ellos < 6 años y 36 de 6 a < 12 años) con un régimen de profilaxis semanal con 50 UI/kg de efanesoctocog alfa durante 52 semanas. No se detectaron inhibidores del FVIII (0%; IC 95%: 0-4,9). La semivida media fue de 40,2 horas, con un nivel medio de F8:C $> 40\%$ durante 3 días (frente a 4,1 días en adultos y adolescentes > 12 años), $> 15\%$ durante aproximadamente 5 días y $> 10\%$ durante aproximadamente 7 días (frente al 15,2% en XTEND-1). La TAS mediana fue 0 (RIC: 0-1,02), con una TAS media de 0,89 (RIC: 0,56-1,42). La mayoría de las hemorragias se resolvieron con una única dosis de 50 UI/kg y la respuesta al tratamiento fue excelente o buena en el 98% de las inyecciones evaluadas. La hemostasia perioperatoria se consideró excelente en las cirugías mayores efectuadas, sin eventos adversos relevantes o que motivaran la suspensión de tratamiento. Se concluyó que el producto, en profilaxis semanal, era bien tolerado y proporcionaba una protección contra sangrados y un tratamiento altamente eficaz en niños con HA grave, mostrando una actividad elevada y sostenida del FVIII en niveles normales o casi normales ($> 40\%$) durante 3 días y en torno al 10% al día 7, por encima de los niveles valle recomendados actualmente por las guías de la FMH¹. En términos de

farmacocinética, el único parámetro que podría alterar el aclaramiento del efanesoctocog en niños parece ser el peso corporal¹². En relación con las cirugías, debido a sus características, permitirá efectuar procedimientos mayores sin necesidad de infusión continua.

Discusión

Los resultados del estudio XTEND-1 en población ≥ 12 años son realmente interesantes, al demostrar que la infusión semanal de 50 UI/kg de efanesoctocog se asocia a unos niveles valle $\geq 15\%$ a los 7 días. Desde hace tiempo se reconoce que no se esperarían sangrados articulares en pacientes con un nivel de factor basal $\geq 15\%$, observándose una reducción de sangrados articulares hasta ser casi de nulos¹⁶ cuando los niveles de factor son $> 12\%$. Según reportaron Wang et al.¹⁷, el principal factor pronóstico independiente que afecta al rango de movilidad de las articulaciones de estos pacientes es la actividad plasmática de factor, especialmente en aquellos con niveles $< 10\%$. Estos objetivos *a priori* pueden verse satisfechos con el concentrado que nos ocupa. Sobra decir que el principal factor que afecta a la calidad de vida de los pacientes con hemofilia es la gravedad del deterioro articular¹⁸, y de ahí la necesidad de subrayar los excelentes resultados y el grado de protección que se observa en el estudio XTEND-1, con un 72% de pacientes sin hemartros y un 80% sin sangrados espontáneos.

Los buenos resultados reportados en el estudio XTEND-1 llevaron a algunos autores¹⁹ a realizar una comparación indirecta ajustada del tratamiento con efanesoctocog alfa o con emicizumab para la profilaxis del sangrado en adultos y adolescentes con HA grave sin inhibidor, tomando como referencia los resultados del estudio HAVEN-3²⁰ sobre profilaxis del sangrado con emicizumab en PTP adultos y niños ≥ 12 años). De forma general, se concluye que la profilaxis con efanesoctocog alfa demostró superioridad frente al emicizumab, con tasas significativamente reducidas de cualquier hemorragia, hemorragia tratada o hemorragia articular tratada. No se advirtió una diferencia significativa en la tasa de sangrados espontáneos tratados. Se observa una mejoría de la puntuación HJHS (*Hemophilia Joint Health Score*) ligada a los niveles de F8 normales o cercanos a la normalidad que se logran con efanesoctocog alfa y a la mayor área bajo la curva. A juicio de los autores, la mayor eficacia y esas propiedades farmacocinéticas mejoradas convertirían al efanesoctocog en una incorporación importante al panorama terapéutico de la hemofilia.

En población pediátrica ≤ 12 años, los resultados no distan de los reportados, por ejemplo, para el emicizumab, aunque no son comparables por el diseño de los estudios y la población incluida. En 2019 se presentaron los resultados del estudio de fase III HOHOEMI²¹, que evaluó la profilaxis semanal ($n = 6$) o cada 2 semanas ($n = 7$) con emicizumab en pacientes pediátricos, de 4 meses a 10 años de edad, en profilaxis previa con CFVIII (menos el paciente de 4 meses), durante un periodo de 24 semanas. Dos de seis y cinco de siete pacientes no experimentaron ningún sangrado tratado, y las TAS de sangrados tratados fueron 1,3 (IC 95%: 0,6-2,9) y 0,7 (IC 95%: 0,6-2,9).

El análisis intermedio del estudio AOZORA²² se ha publicado recientemente. Este estudio incluye pacientes < 12 años con HA grave sin inhibidor que o bien no habían recibido emicizumab previamente o habían participado en el estudio HOHOEMI²¹. La duración prevista del estudio es de 6 años desde la inclusión. Se valora la TAS para sangrados tratados y sangrados articulares tratados. A los 3 años, hay una reducción de la TAS media para sangrados tratados tras el inicio del emicizumab, pasando de 3,7 (IC 95%: 0,94-9,80) a 0,7 (IC 95%: 0,1-5-10); para sangrados articulares tratados, la TAS pasa de 0,4 (IC 95%: 0,00-4,55) a 0,2 (IC 95%: 0-4,04).

La experiencia en la vida real reportada por el grupo PedNet²³ incluyó 251 niños (edad mediana al inicio del tratamiento: 6,1 años; RIC: 2,1-12), el 63% de ellos sin inhibidor anti-FVIII. El 94% presentaban HA grave y el 76% tenían < 12 años al inicio del tratamiento con emicizumab. La mediana del tiempo de seguimiento antes del emicizumab fue de 1,51 años y con emicizumab fue de 1,23 años. Durante la profilaxis con emicizumab se observa una reducción de la TAS media de 2,8 a 1,1 ($p < 0,001$) y para el sangrado articular de 0,8 a 0,3 ($p < 0,001$). Por tanto, no se advierten grandes diferencias en cuanto a los resultados ya reportados sobre la TAS media: 0,89 en XTEND-Kids y 1,1 en PedNet con emicizumab).

En relación con el desarrollo de inhibidores, no se detectaron anticuerpos inhibidores contra el FVIII en el programa clínico de efanesoctocog alfa, incluso en pacientes < 12 años en XTEND-Kids^{12,14,15}. Se detectaron anticuerpos transitorios contra el fármaco en el 2,2% de los pacientes (4/277) durante el tratamiento (hasta 49,64 semanas) en los estudios clínicos, sin impacto en los perfiles de actividad-tiempo del FVIII, los parámetros farmacocinéticos, los sangrados ni la respuesta farmacodinámica^{12,14}. De todos modos, el cambio de producto no se considera un factor de riesgo

para el desarrollo de anticuerpos anti-FVIII²⁴, y además la incidencia global de inhibidores *de novo* en PTP con HA es tan baja como 3 por cada 1000 personas/año²⁵.

Para la molécula final de efanesoctocog se modificaron secuencias de aminoácidos con potencial para unirse a receptores del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de tipo II. El sitio R1680 (tanto el salvaje como el mutado) presentaba potencial para unirse al MHC, por lo que se eliminaron nueve residuos de aminoácidos del dominio B, generando una molécula final con solo cinco aminoácidos de este dominio (SFSQN) para reducir el riesgo inmunógeno. El efanesoctocog presenta dominios proteicos endógenos (D'D3 y Fc) a los que las personas han mostrado buena tolerabilidad, y una secuencia de FVIII, similar a otros productos de rFVIII²⁶. En cuanto a los polímeros XTEN, se crean como polipéptidos no inmunógenos formados por seis aminoácidos hidrófilos y químicamente estables (A, E, G, P, S y T). Se han empleado para prolongar la vida media de diversas terapias basadas en péptidos y proteínas. Hasta la fecha, los datos clínicos sugieren que su inmunogenicidad en humanos es muy baja o nula²⁷.

En cuanto a la incomodidad que supone la administración intravenosa del producto, a veces requiriendo la colocación de un dispositivo intravascular tipo Port-a-Cath, la pauta semanal podría resolverla casi por completo, según se reporta en la literatura. Un estudio sueco²⁸ concluyó que la edad al inicio de la profilaxis era un factor predictivo independiente para el desarrollo de artropatía, siendo más importante que el régimen. Si suponemos un inicio precoz de la profilaxis (antes de los 2 años o antes del primer hemartros), los regímenes podrían personalizarse para reducir problemas de acceso venoso al inicio de la profilaxis a una edad muy temprana²⁹, enfoque reforzado con el advenimiento de los EHL-CFVIII. El objetivo original de iniciar la profilaxis con una infusión semanal era «entrenar la vena» y evitar el uso de un dispositivo intravascular. Los regímenes escalonados reducían el uso de dispositivo intravascular del 88% al 27%, y conseguían una mejor aceptación de la profilaxis con CFVIII, con la carga que comporta, por parte de los padres y los cuidadores. En la publicación del PedNet³⁰ se reporta que la profilaxis semanal con CFVIII era la forma de inicio más frecuente, pasando de un 49% de los niños entre 2000 y 2009 a un 68% entre 2010 y 2019, y a una edad más temprana (mediana de 13,1 frente a 17,6 meses).

Además, hubo una reducción de las dosis de FVIII, de una media de 43,5 UI/kg (RIC: 34,6-49,0) a 30,9 UI/kg (RIC: 26,3-46,3). Después del año 2010, un 60% de los pacientes con HA grave comenzaron la profilaxis antes de

presentar cualquier hemorragia, salvo los casos esporádicos que al diagnosticarse significativamente más tarde (mediana 8,3 meses; RIC: 3,7-11,9) también presentaron más hemorragias antes del inicio de la profilaxis³⁰. La profilaxis semanal es la forma de inicio más frecuente (68%) y hay una tendencia a iniciarla en edad más temprana (13,1 meses). El efanesoctocog probablemente facilitará ese inicio a edades más tempranas que las reflejadas en la publicación de PedNet³⁰. La profilaxis podría ser completa, semanal, sin necesidad de un dispositivo intravascular, y esto mejoraría su tolerabilidad y su eficacia. Se requieren más estudios que permitan corroborar esta hipótesis, ya que el peso corporal puede alterar el aclaramiento del efanesoctocog alfa en los niños¹².

A falta de estudios que evalúen la eficacia y la seguridad en PUP, especialmente en < 12 meses de edad, no es posible hacer comparaciones indirectas con el emicizumab como las realizadas en adultos. Los resultados del estudio HAVEN 7³¹, a propósito de la seguridad y la eficacia de la profilaxis con emicizumab en niños < 12 meses, son muy buenos, con una incidencia de hemorragia intracerebral de 0 en 56 pacientes. Una publicación de PedNet³² en 2017 sobre la incidencia de hemorragia intracerebral en niños y adolescentes con hemofilia A o B grave reportaba que, para niños entre 0 y 12 meses de edad en profilaxis completa (es decir, tres veces por semana) con CFVIII, la incidencia de hemorragia intracerebral era 0, igual que para el grupo de niños en profilaxis parcial, estimándose un riesgo de hemorragia intracerebral para los primeros de 0,00033/niño-año, casi nulo. Probablemente el efanesoctocog cambie el concepto de profilaxis completa, *a priori*, a una infusión semanal y el riesgo de hemorragia intracerebral se mantenga igual o incluso sea menor. En un momento en el que existe controversia sobre la necesidad o no de tolerizar al FVIII^{33,34}, el efanesoctocog podría dar respuesta a ambas cuestiones: tolerización y protección frente al sangrado; además, la profilaxis sería «más fisiológica», reponiendo la proteína deficitaria.

El efanesoctocog alfa inaugura una nueva clase de CFVIII de vida plasmática ultralarga, puenteando la limitación fisiológica que el FvW imponía en la extensión de la semivida plasmática de dichos agentes. Esto, unido a la eficacia y la seguridad demostradas desde los ensayos clínicos XTEND, lleva a pensar que, probablemente, la profilaxis con CFVIII pueda retomar su papel protagonista al permitir normalizar o casi normalizar la generación de trombina de una manera fisiológica. Se requieren estudios para evaluar la eficacia y la seguridad en otros escenarios, como PUP, y en la prevención de la hemorragia intracraneal en edades tempranas, pero

representa una oportunidad terapéutica y un gran paso hacia la liberación mental y física de las limitaciones de la hemofilia y su tratamiento³⁵.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe WS, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158.
2. Sidonio RF, Hoffman M, Kenet G, Dargaud Y. Thrombin generation and implications for hemophilia therapies: a narrative review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;7:100018.
3. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021;137:2231-42.
4. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-47.
5. Collins PW, Obaji SG, Roberts H, Gorsani D, Rayment R. Clinical phenotype of severe and moderate haemophilia: who should receive prophylaxis and what is the target trough level? *Haemophilia*. 2021;27:192-8.
6. Parnes A. In hemophilia, it just keeps getting better. *Blood*. 2021;137:2135-6.
7. Young G. Nonfactor therapies for hemophilia. *Hemasphere*. 2023;7:e911.
8. Königs C, Ozelo MC, Dunn A, Kulkarni R, Nolan B, Brown S, et al. First study of extended half-life rFVIII-Fc in previously untreated patients with hemophilia A: PUPs A-LONG final results. *Blood*. 2022;139:3699-707.
9. Peyvandi F, Cannavò A, Garagiola I, Palla R, Manucci PM, Rosendaal FR, et al. Timing and severity of inhibitor development in recombinant versus plasma-derived factor VIII concentrates: a SIPPET analysis. *J Thromb Haemost*. 2018;16:39-43.
10. Altuviiio. Ficha técnica. Disponible en: altuviiio-prescribing-information.pdf.
11. Seth Chhabra E, Liu T, Kulman J, Patarroyo-White S, Yang B, Lu QJ, et al. BIVV001, a new class of factor VIII replacement for hemophilia A that is independent of von Willebrand factor in primates and mice. *Blood*. 2020;135:1484-96.
12. Bioverativ Therapeutics Inc. Efanesoctocog alfa [antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-ehtl]: US prescribing information. 2023. (Consultado el 7 de marzo de 2023.) Disponible en: <https://www.altuviiio.com/>.
13. A Study Evaluating Physical Activity and Joint Health in Severe Haemophilia A Patients ≥12 Years Treated Once Weekly With Efanesoctocog Alfa (FREEDOM) ClinicalTrials.gov ID NCT05817812; disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05817812>
14. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, Susen S, Konkle BA, Oldenburg J, et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2023;388:310-8.
15. Malec L, Peyvandi F, Chan A, Königs C, Zulfikar B, Yuan H, et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis for previously treated patients <12 years of age with severe hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(Suppl 2):1-290.
16. Den Uijl IEM, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia*. 2011;17:41-4.
17. Wang M, Recht M, Iyer NN, Cooper D, Soucie JM. Hemophilia without prophylaxis: assessment of joint range of motion and factor activity. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4:1035-45.
18. Coppola A, Cerbone AM, Mancuso G, Mansueto MF, Mazzini C, Zanon E. Confronting the psychological burden of haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17:21-7.
19. Álvarez Román MT, Kragh N, Guyot P, Wilson A, Wojciechowski P, Margas W, et al. Efanesoctocog alfa versus emicizumab in the prophylactic treatment of adolescents and adults with severe hemophilia A without inhibitors: a matching-adjusted indirect comparison. *ISTH Congress, Montreal, 2023*; PB0195. Presented at ISTH Congress 24-28 June 2023 Montréal. Access available: <https://isth2023.events.scribbr.net/fs/Popup.asp?PresentationID=1255728&mode=presInfo>
20. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379:811-22.
21. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019;25:979-87.
22. Shima M, Takedani H, Kitsukawa K, Taki M, Ishiguro A, Nagae C, et al. Three-year interim analysis results of the AOZORA study to evaluate the long-term safety and joint health in children with hemophilia A without factor VIII inhibitors receiving emicizumab. *Blood*. 2023;142:3991-2.
23. Van der Zwet K, Marloes de Kovel, Motwani J, Van Geet C, Nolan B, Glosli H, et al. The emicizumab switch: real-world data of 251 pediatric patients from the Pednet Registry. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):8442-3.
24. Hay C, Palmer B, Chalmers E, Liesner RJ, Maclean R, Rangarajan S; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCO). Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood*. 2011;117:6367-70.
25. Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci PM, Iorio A. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1655-62.
26. Seth Chhabra E, Liu T, Kulman J, Patarroyo-White S, Yang B, Lu Q, et al. BIVV001, a new class of factor VIII replacement for hemophilia A that is independent of von Willebrand factor in primates and mice. *Blood*. 2020;135:1484-96.
27. Podust VN, Balan S, Sim BC, Coyle MP, Ernst U, Peters RT, et al. Extension of in vivo half-life of biologically active molecules by XTEN protein polymers. *J Control Release*. 2016;240:52-66.
28. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol*. 1999;105:1109-13.
29. Coppola A, Franchini M. Target of prophylaxis in severe haemophilia: more than factor levels. *Blood Transfus*. 2013;11:327-9.
30. Ljung R, de Kovel M, van den Berg HM; PedNet study group. Primary prophylaxis in children with severe haemophilia A and B — Implementation over the last 20 years as illustrated in real-world data in the PedNet cohorts. *Haemophilia*. 2023;29:498-504.
31. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, Kenet G, Schmitt G, Buri M, et al. Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b, open-label trial. *Blood*. 2024;143:1355-64.
32. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B — the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol*. 2017;179:298-307.
33. López M, Vázquez RJN, Román MTA. FVIII tolerance in the emicizumab era: why yes? *Hematol Transfus Int*. 2024;12:19-20.
34. Ranta S, Motwani J, Blatny J, Bühlren M, Carcao M, Chambost H, et al. Dilemmas on emicizumab in children with haemophilia A: a survey of strategies from PedNet centres. *Haemophilia*. 2023;29:1291-8.
35. Hermans C, Pierce GF. Ultra-long FVIII: a major step forward to a hemophilia-free mind. *J Thromb Haemost*. 2024 Apr 27:S1538-7836(24)00228-9. doi: 10.1016/j.jtha.2024.04.010. Online ahead of print.