

Resultados de un ensayo clínico Resumen para el público en general

Estudio para determinar si el emicizumab ▼ puede prevenir las hemorragias en personas con hemofilia A sin inhibidores del factor VIII de 12 años en adelante y si existen efectos secundarios del tratamiento con emicizumab

Consulte al final del resumen el título completo del estudio y un **glosario** de términos médicos a los que dirigen los hiperenlaces.

Acerca de este resumen

Este es el resumen de los resultados de un **ensayo clínico** (denominado «estudio» en este documento) redactado para:

- el público en general y
- las personas que participaron en el estudio.

Este estudio comenzó en noviembre de 2015 y finalizó en diciembre de 2020. Aunque el estudio ya ha finalizado, este resumen se centra en los resultados publicados hasta octubre de 2016, cuando se realizó el análisis principal. Los resultados finales del estudio son similares a los del análisis principal.

Ningún estudio individual puede decirnos todo sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesita la participación de muchas personas en diversos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los de otros estudios realizados con el mismo medicamento.

- No debe tomar decisiones basándose en este resumen; hable siempre con su médico antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.

Contenido de este resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quién participó en este estudio?
3. ¿Qué ocurrió durante este estudio?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del análisis principal de este estudio?
5. ¿Qué efectos secundarios relacionados con el medicamento del estudio se notificaron en el análisis principal de este estudio?
6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?
7. ¿Está previsto realizar otros estudios?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?
9. Resumen infográfico
10. Glosario

Gracias a las personas que participaron en este estudio

Las personas que participaron en este estudio han ayudado a los médicos a responder preguntas importantes sobre la hemofilia A y el medicamento en estudio, el emicizumab.

▼ El emicizumab está sujeto a vigilancia adicional, lo que agilizará la identificación de nueva información sobre su seguridad. Si usted, o alguien a su cuidado, sufre un efecto secundario mientras recibe este tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

1. Información general sobre este estudio

¿Qué es la hemofilia A?

La hemofilia A es un raro trastorno sanguíneo **hereditario** causado por la presencia de un **gen** anormal. Afecta principalmente a varones y niños; menos del 1% de las personas con hemofilia A grave son mujeres. Las personas con hemofilia A tienen una actividad escasa o nula de una **proteína** de la sangre llamada «factor VIII de la coagulación» (también llamado «FVIII»). Sin esta proteína activa, la sangre no se coagula con normalidad. Esto supone que las personas con hemofilia A pueden sufrir muchas hemorragias que pueden durar mucho tiempo, incluso en las articulaciones y los músculos. Estas hemorragias pueden ser causadas por lesiones leves o no tener una causa evidente.

¿Cómo se trata la hemofilia A?

Históricamente, el tratamiento habitual de las personas con hemofilia A consistía en reponer la proteína factor VIII ausente o inactiva con «**factor VIII de reposición**». Este tratamiento aumenta la cantidad de factor VIII activo en la sangre, lo que mejora la capacidad de la sangre para formar coágulos. El factor VIII de reposición se administra mediante una inyección en una vena (llamada en ocasiones **inyección IV**).

Cuando se administra factor VIII de reposición para ayudar a detener una hemorragia únicamente después de que esta se ha producido, es lo que se denomina tratamiento «**a demanda**».

El factor VIII de reposición también puede administrarse periódicamente para prevenir las hemorragias. Este tipo de tratamiento preventivo se denomina tratamiento «**profiláctico**».

Cuando se administra factor VIII de reposición para prevenir las hemorragias, debe administrarse dos veces a la semana o con más frecuencia. Esto se debe a que el factor VIII de reposición permanece en la sangre durante un período breve; la duración exacta depende de cómo lo procesa el organismo de cada persona y del tipo de tratamiento con factor VIII de reposición que se administre.

Hay muchos tipos diferentes de tratamiento con factor VIII de reposición. Distintas personas pueden recibir diferentes dosis.

En aproximadamente una de cada cinco personas con hemofilia A se forman lo que se denominan **inhibidores del factor VIII**. Esto ocurre porque el factor VIII de reposición le resulta «extraño» al organismo, de modo que forma inhibidores para destruirlo. Esto impide que actúe el tratamiento con factor VIII de reposición, lo que dificulta la prevención de las hemorragias.

Las personas en las que se forman estos inhibidores solo disponen de unas pocas opciones de tratamiento. Estas opciones se denominan «**agentes bypass**». En lugar de reponer el factor VIII ausente o inactivo, lo «evitan» (o hacen un «bypass») para ayudar a que coagule la sangre. Los agentes bypass también se administran mediante una inyección en una vena. Los agentes bypass preventivos (profilácticos) tienen limitaciones y no siempre protegen frente a las hemorragias en todas las personas con hemofilia A e inhibidores del factor VIII. Todas las personas que participaron en este estudio tenían **inhibidores del factor VIII**.

¿Por qué se llevó a cabo este estudio?

Este estudio se llevó a cabo para comprobar si un nuevo medicamento, emicizumab, puede prevenir las hemorragias en personas con hemofilia A de 12 años en adelante que tienen

inhibidores del factor VIII. El objetivo principal de este estudio consistía en comparar la profilaxis con emicizumab con agentes bypass a demanda. En este estudio también se comparó la profilaxis con emicizumab con el tratamiento que ya estaban recibiendo los participantes y se examinó si el tratamiento con emicizumab produce efectos secundarios, aunque estos no eran los objetivos principales de este estudio (para más información, lea el apartado titulado “¿Qué querían averiguar los médicos?”).

¿Cuál fue el medicamento del estudio?

Este estudio se centró en un medicamento llamado «emicizumab».

- Puedes deletrearlo como «e-mi-ci-zu-mab».
- El emicizumab actúa sobre proteínas presentes en la sangre para reponer la función del factor VIII ausente o inactivo, lo que posibilita la coagulación de la sangre.
- Las proteínas sobre las que actúa el emicizumab son otros factores de la coagulación, no el propio factor VIII.
- Esto mejora la capacidad de la sangre para formar coágulos, lo que hace que las hemorragias sean menos probables en las personas con hemofilia A.
- El emicizumab es un tratamiento preventivo (profiláctico), lo que significa que se administra periódicamente para prevenir las hemorragias.
- El emicizumab se administra mediante inyección bajo la piel. Esto difiere del tratamiento con factor VIII de reposición, que se administra mediante inyección en una vena.

¿Qué querían averiguar los médicos?

Los médicos realizaron este estudio para comprobar:

- Si el emicizumab puede prevenir las hemorragias en personas con hemofilia A e inhibidores del factor VIII en comparación con la ausencia de tratamiento preventivo (lo que significa que no se administró emicizumab ni ningún otro tratamiento preventivo; consulte el apartado 4 “¿Cuáles fueron los resultados del análisis principal de este estudio?”).
- La eficacia del emicizumab para prevenir las hemorragias en personas con hemofilia A e inhibidores del factor VIII, en comparación con el tratamiento preventivo (profiláctico) previo en esas mismas personas. Los tratamientos preventivos **previos** consistieron en agentes bypass. Para ello, los médicos realizaron un estudio previo en el que se examinó a personas con hemofilia A e inhibidores del factor VIII que recibían agentes bypass preventivos (profilácticos) y registraron el número de hemorragias que sufrieron. Veinticuatro personas de este estudio previo pasaron a recibir tratamiento preventivo (profiláctico) con emicizumab en el estudio HAVEN 1. Se comparó el número de hemorragias que sufrieron estas 24 personas durante el tratamiento con emicizumab con el que sufrieron durante el tratamiento con agentes bypass preventivos (profilácticos) (consulte el apartado 3 “¿Qué ocurrió durante este estudio?”).
- La seguridad del emicizumab al administrarlo a personas con hemofilia A e inhibidores del factor VIII una vez a la semana. Los médicos comprobaron cuántas personas tuvieron efectos secundarios cuando recibieron emicizumab durante este estudio y cuáles fueron estos efectos secundarios (consulte el apartado 5 “¿Qué efectos secundarios relacionados con el medicamento del estudio se notificaron en el análisis principal de este estudio?”).

¿De qué tipo de estudio se trató?

El emicizumab ya se había probado en estudios más pequeños de **fase 1** y **fase 2**. Este fue un estudio más extenso de «**fase 3**». Cuando se demuestra que un medicamento nuevo es eficaz y tiene un **perfil de seguridad** favorable en un estudio de fase 3, los resultados pueden utilizarse para obtener la aprobación de las autoridades sanitarias de diferentes países con el fin de poner el fármaco a disposición de las personas con hemofilia A. En el glosario se ofrecen explicaciones completas de los estudios de fase 1, 2 y 3.

Este estudio fue «**aleatorizado**», lo que significa que la decisión de si un participante recibió emicizumab o ningún tratamiento preventivo se tomó al azar, como al tirar un dado.

Este fue un estudio «**abierto**», lo que significa que tanto los médicos como las personas que participaron en el mismo sabían el tratamiento que recibieron dichos participantes.

¿Cuándo y dónde se llevó a cabo este estudio?

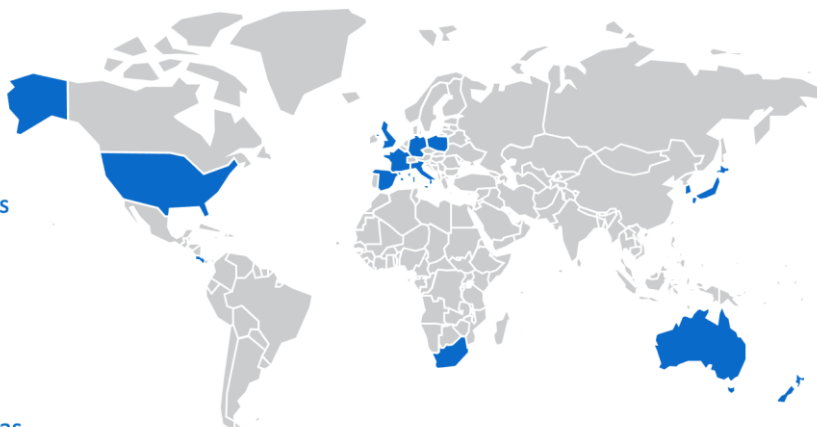
Este estudio comenzó en noviembre de 2015 y finalizó en diciembre de 2020. Este resumen se centra en los resultados del análisis principal hasta octubre de 2016, casi un año después del inicio del estudio. En el momento de redactar este resumen no había participantes en el estudio porque este ya había finalizado.



El símbolo de calendario en el cronograma (📅) indica el momento en que se recogieron los resultados presentados en este resumen, octubre de 2016.

Este estudio se llevó a cabo en 43 centros de 14 países de todo el mundo. El siguiente mapa indica los países donde se llevó a cabo este estudio.

- Australia – 4 personas
- Costa Rica – 5 personas
- Francia – 7 personas
- Alemania – 6 personas
- Italia – 6 personas
- Japón – 12 personas
- Nueva Zelanda – 2 personas
- Polonia – 9 personas
- Suráfrica – 6 personas
- Corea del Sur – 1 persona
- España – 6 personas
- Taiwán – 4 personas
- Reino Unido – 5 personas
- Estados Unidos - 36 personas



2. ¿Quién participó en este estudio?

En este estudio participaron 109 personas (incluidas 24 del estudio previo) con hemofilia A (de cualquier gravedad) e inhibidores del factor VIII. Todos eran varones de 12 años en adelante.

En este estudio pudieron participar personas con las características siguientes:

- Con una edad mínima de 12 años.
- Que tuvieran hemofilia A (leve, moderada o grave) con **inhibidores del factor VIII**.
- Que hubieran estado recibiendo un agente bypass para tratar la hemofilia A.

En este estudio no pudieron participar personas que:

- Estuvieran recibiendo factor VIII de reposición preventivo (profiláctico) o tuvieran previsto recibirlo durante el estudio.
- Que tuvieran enfermedades distintas de la hemofilia A que podrían haber aumentado el riesgo de hemorragias.
- Que tuvieran previsto someterse a una intervención quirúrgica durante este estudio.

3. ¿Qué ocurrió durante este estudio?

Las personas que tomaban agentes bypass a demanda antes del comienzo de este estudio fueron asignadas al azar (**aleatorizadas**) a uno de dos grupos de tratamiento: grupo A o grupo B. Las personas que tomaban agentes by-pass preventivos (profilácticos) antes del comienzo de este estudio fueron asignadas al grupo C. Las personas que tomaban agentes bypass a demanda o preventivos (profilácticos) y estaban siendo observadas en un estudio previo fueron asignadas al grupo D, una vez cerrado el reclutamiento en los grupos A, B y C.

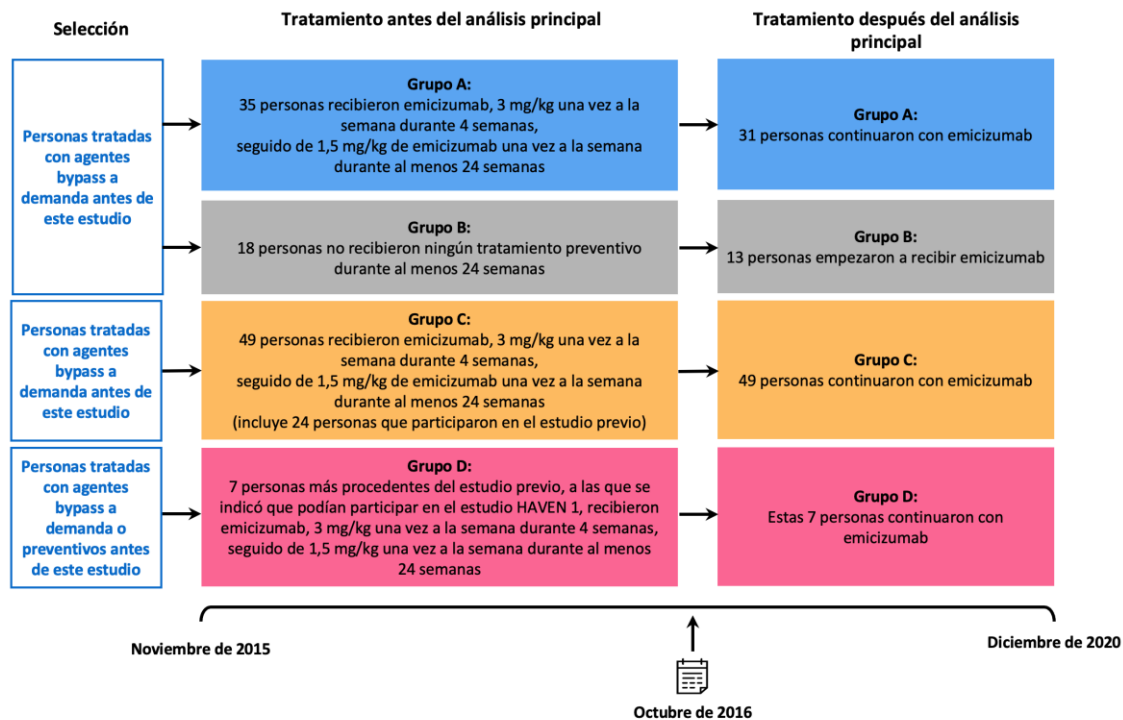
Durante este estudio, los participantes recibieron emicizumab mediante inyección bajo la piel.

Los grupos de tratamiento fueron:

- **Grupo A:** para aumentar rápidamente la cantidad de emicizumab en la sangre, se administró primero a estas personas 3 mg/kg de emicizumab (es decir, tres miligramos de emicizumab por cada kilogramo de peso corporal) una vez por semana durante cuatro semanas. Estas son las llamadas «**dosis de carga**». Después de cuatro semanas, empezaron a recibir 1,5 mg/kg de emicizumab una vez a la semana durante al menos 24 semanas. Estas son las llamadas «**dosis de mantenimiento**».
- **Grupo B:** estas personas no recibieron emicizumab (ni ningún otro tratamiento preventivo) durante las primeras 24 semanas del estudio. Después del análisis principal (después de 24 semanas), los participantes del grupo B pudieron empezar a recibir emicizumab. Como en el grupo A, se administró primero a estas personas dosis de carga de 3 mg/kg de emicizumab una vez por semana durante cuatro semanas. Después de cuatro semanas, empezaron a recibir dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg de emicizumab una vez cada cuatro semanas durante al menos 24 semanas.
- **Grupo C:** como en el grupo A, se administró primero a estas personas dosis de carga de 3 mg/kg de emicizumab una vez por semana durante cuatro semanas. Después de cuatro semanas, empezaron a recibir dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg de emicizumab una vez cada cuatro semanas durante al menos 24 semanas.
- **Grupo D:** como en el grupo A, se administró primero a estas personas dosis de carga de 3 mg/kg de emicizumab una vez por semana durante cuatro semanas. Después de cuatro semanas, empezaron a recibir dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg de emicizumab una vez cada cuatro semanas durante al menos 24 semanas.

Todos los participantes en el estudio pudieron recibir agentes bypass «a demanda» en caso de tener que tratar una hemorragia.

La imagen siguiente muestra el diseño del estudio:



El símbolo de calendario en el cronograma (📅) indica el momento en que se recogieron los resultados para el análisis principal que se presentan en este resumen, octubre de 2016.

Después del análisis principal a las 24 semanas, las personas que participaron en el estudio pudieron seguir recibiendo emicizumab o cambiar a un tratamiento diferente, en caso de preferirlo así. De las personas que no recibieron ningún tratamiento preventivo en el grupo B, 13 de las 18 optaron por comenzar el tratamiento con emicizumab después de 24 semanas.

4. ¿Cuáles fueron los resultados del análisis principal de este estudio?

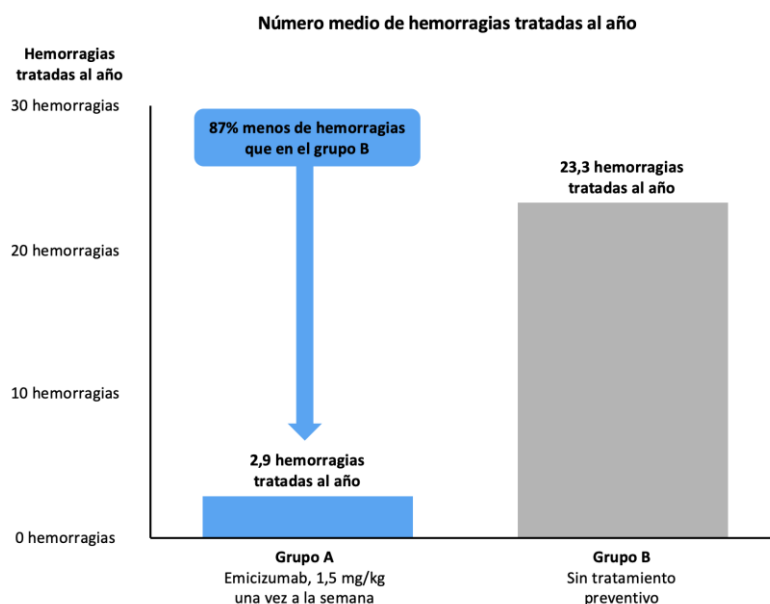
Pregunta 1: ¿Cuántas hemorragias sufrieron los participantes mientras recibieron emicizumab una vez por semana en comparación con la ausencia de tratamiento preventivo (solo tratamiento a demanda)?

En caso de que una persona sufriera una hemorragia durante su participación en el estudio, pudo tratarse con un agente bypass. Las hemorragias tratadas de esta forma se denominan «**hemorragias tratadas**».

Los médicos determinaron el número de hemorragias tratadas que sufrieron los participantes, por término medio, durante un año mientras recibieron emicizumab para prevenir las hemorragias. Esto se comparó con el número de hemorragias tratadas que sufrieron, por término medio, durante un año los participantes del grupo B mientras no recibieron tratamiento preventivo (solo tratamiento a demanda). En el momento del análisis principal, algunos participantes en el estudio no habían sido objeto de seguimiento durante un año completo. En tales casos, los médicos utilizaron el número de hemorragias tratadas sufridas por los participantes durante el tiempo en que fueron objeto de seguimiento y calcularon cuántas hemorragias tratadas podrían sufrir potencialmente esas personas durante un año.

Las personas del grupo A que recibieron emicizumab una vez por semana sufrieron, por término medio, 2,9 hemorragias tratadas al año. En casi dos tercios de ellas (22 de 35 personas, 63%) no hubo hemorragias tratadas. La mayoría de las personas del grupo A (88,6 %) tenían hemofilia A grave. Los resultados finales coinciden con los del análisis principal.

Las personas del grupo B, que no recibieron tratamiento preventivo durante las primeras 24 semanas, sufrieron, por término medio, 23,3 hemorragias tratadas al año. En la mayoría de las personas del grupo B (17 de 18, 94%) hubo al menos una hemorragia tratada. Todas las personas del grupo B (100%) tenían hemofilia A grave.

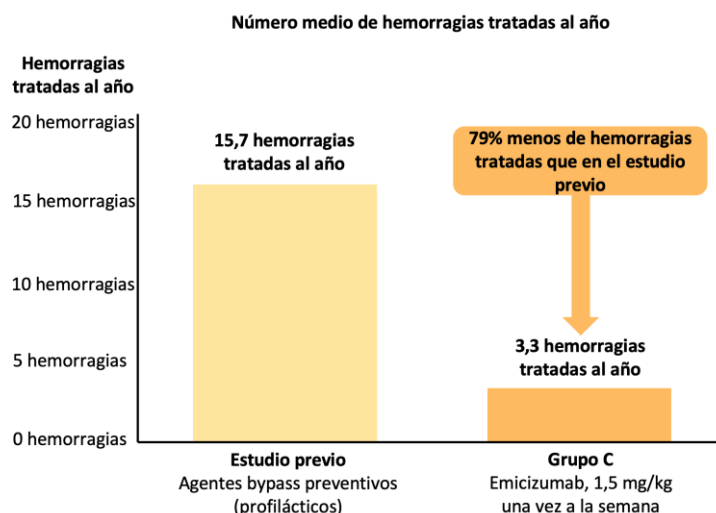


Pregunta 2: ¿Cuántas hemorragias sufrieron las personas de este estudio en comparación con el número que sufrieron mientras recibieron agentes bypass preventivos (profilácticos) en el estudio previo?

Los médicos también determinaron el número de hemorragias tratadas que sufrieron las personas que recibieron emicizumab en este estudio en comparación con el número que sufrieron esas mismas personas mientras recibieron agentes bypass preventivos (profilácticos) en el estudio previo.

Estas 24 personas sufrieron, por término medio, 3,3 hemorragias tratadas al año mientras recibieron emicizumab en este estudio, en comparación con 15,7 hemorragias tratadas al año mientras recibieron agentes bypass preventivos (profilácticos) en el estudio previo.

Esto significa que sufrieron un 79% menos de hemorragias tratadas cuando recibieron emicizumab una vez a la semana que cuando recibieron agentes bypass preventivos (profilácticos).



En total, hubo 49 personas en el grupo C que recibieron emicizumab una vez a la semana y sufrieron, por término medio, 5,1 hemorragias tratadas al año. En casi dos tercios de ellas (34 de 49, 69%) no hubo hemorragias tratadas. La mayoría de las personas del grupo C (95,9%) tenían hemofilia A grave. Los resultados finales coinciden con los del análisis principal.

Las siete personas del grupo D se incorporaron al estudio una vez iniciado este, lo que significa que no se habían obtenido resultados suficientes en el momento del análisis principal. Para el análisis final se incluyeron otros cuatro pacientes en el grupo D, lo que deparó un número total de 11 pacientes. Por término medio, este grupo sufrió 1,5 hemorragias al año. Este resumen se centra en los principales resultados del estudio hasta octubre de 2016. Puede encontrar información sobre todos los demás resultados en los sitios web que se citan al final de este resumen (consulte el apartado 8 “¿Dónde puedo encontrar más información?”).

5. ¿Qué efectos secundarios relacionados con el medicamento del estudio se notificaron en el análisis principal de este estudio?

Pregunta 3: ¿Cuántos participantes sufrieron efectos secundarios relacionados con el tratamiento con emicizumab?

Los **efectos secundarios** (también llamados «reacciones adversas») son problemas médicos no deseados (como sentir mareo) que aparecen durante el estudio.

- Se describen en este resumen porque los médicos del estudio consideran que los efectos secundarios descritos estuvieron relacionados con el tratamiento con emicizumab. En este documento no se enumeran los efectos secundarios que no consideraron relacionados con el tratamiento con emicizumab.
- No todos los participantes en este estudio sufrieron efectos secundarios.
- Los efectos secundarios pueden ser desde leves hasta graves y pueden variar de unas personas a otras.
- Es importante tener en cuenta que los efectos secundarios aquí descritos pueden ser diferentes de los observados en otros estudios o de los que se indican en el prospecto del medicamento.

- Las personas de los grupos A, B, C y D que recibieron tratamiento con emicizumab se incluyen en los principales resultados de seguridad. Se dispone de los resultados de seguridad de un total de 103 personas.

En lo que respecta al grupo B, solo se incluyen en este apartado las personas que empezaron a recibir emicizumab después de un mínimo de 24 semanas en el estudio.

Efectos secundarios graves

Un efecto secundario se considera "grave" si pone en peligro la vida, requiere atención hospitalaria, causa problemas duraderos y una limitación importante de la actividad o provoca la muerte.

Hasta el momento del análisis principal, cuatro personas habían experimentado un **efecto secundario grave** relacionado con el tratamiento con emicizumab. Estos efectos secundarios graves fueron:

- Coágulos de sangre muy pequeños (también llamados microscópicos). Estos coágulos de sangre se denominan **microangiopatía trombótica** o **MAT**. Una persona del grupo A y otra del grupo C presentaron este efecto secundario.
- Coágulo de sangre en venas específicas situadas detrás de los ojos, llamadas senos cavernosos. Este efecto secundario se denomina **trombosis de seno cavernoso** y se produjo en una persona del grupo C.
- Coágulo de sangre por debajo de la superficie de la piel, llamado **tromboflebitis superficial**, y muerte de las células cutáneas, llamada **necrosis cutánea**. Una persona del grupo A presentó estos efectos secundarios.

Las cuatro personas que presentaron efectos secundarios graves relacionados con el emicizumab también estaban recibiendo un agente bypass a demanda llamado **concentrado de complejo de protrombina activada**. En relación con todos los efectos secundarios graves notificados, este agente bypass se había administrado repetidamente hasta alcanzar una determinada dosis y se mantuvo en esa dosis durante más de un día.

Después de la fecha del análisis principal de este estudio (octubre de 2016), una persona que recibió emicizumab y **concentrado de complejo de protrombina activada** para tratar una hemorragia rectal presentó un efecto secundario grave de **microangiopatía trombótica** y falleció posteriormente. El médico que atendió a esta persona indicó que la microangiopatía trombótica estaba en proceso de resolución cuando falleció. La causa de la muerte fue la hemorragia rectal, que no se consideró relacionada con el emicizumab.

Después del análisis principal, los promotores del estudio facilitaron instrucciones sobre cómo utilizar este agente bypass de forma más segura en las personas tratadas con emicizumab. En este estudio no se observaron otros efectos secundarios graves relacionados con el tratamiento con emicizumab hasta el análisis final.

Efectos secundarios frecuentes

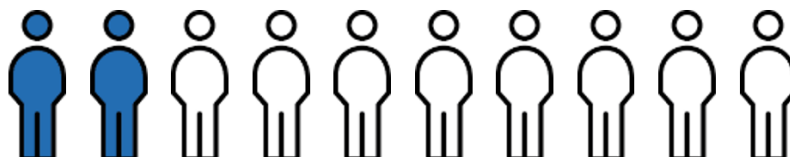
Los efectos secundarios se consideran **«frecuentes»** si se observan en más del 5% de las personas (1 de cada 20) en todos los grupos de tratamiento.

Hasta el momento del análisis principal, aproximadamente dos de cada diez personas (22%) de los grupos A, B, C y D presentaron un efecto secundario relacionado con el tratamiento con emicizumab que no se consideró grave.

Un efecto secundario se considera **«leve»** si causa molestias leves, dura menos de dos días y no necesita tratamiento. Un efecto secundario se considera **«moderado»** si causa una limitación leve o moderada de la actividad de la persona, puede hacer que necesite cierta ayuda y requiere un tratamiento escaso o nulo.

¿Cuántas personas sufrieron efectos secundarios relacionados con el tratamiento con emicizumab?

23 de 103 personas



Aproximadamente 2 de cada 10 personas (22%) sufrieron un efecto secundario relacionado con el emicizumab.

La mayoría de estos efectos secundarios consistieron en enrojecimiento de la piel en el lugar de la inyección. Esto se denomina **«reacción en el lugar de inyección»**. En la mayoría de las personas que presentaron reacciones en el lugar de inyección, los síntomas se consideraron leves.

El cansancio y el crecimiento inusual del cabello fueron los únicos otros efectos secundarios "frecuentes" relacionados con el emicizumab que se observaron hasta el momento del análisis principal. En el análisis final se observaron efectos secundarios frecuentes similares.

Otros efectos secundarios

En esta tabla se enumeran todos los efectos secundarios hasta el momento del análisis principal que los médicos consideraron relacionados con el emicizumab. También se muestra el número de personas de los grupos A, B, C y D que presentaron cada uno de estos efectos secundarios.

Efecto secundario	Grupo A (34 personas)	Grupo B (13 personas)	Grupo C (49 personas)	Grupo D (7 personas)	Todos los grupos (103 personas)
Reacción en el lugar de la inyección	7	1	3	0	11
Crecimiento inusual del cabello	3	0	0	0	3
Cansancio (fatiga)	2	0	0	0	2
Coágulos pequeños/microscópicos (microangiopatía trombótica)	1	0	1	0	2
Mala salud general	0	0	1	0	1
Dolor en la piel	0	0	1	0	1
Muerte de células de la piel (necrosis cutánea)	1	0	0	0	1
Dolor en la zona del estómago	0	0	1	0	1
Náuseas	0	0	1	0	1
Coágulo de sangre en los senos cavernosos (trombosis de seno cavernoso)	0	0	1	0	1
Pérdida de apetito	1	0	0	0	1
Sed (deshidratación)	1	0	0	0	1

Dolor de garganta	1	0	0	0	1
Coágulo de sangre por debajo de la superficie de la piel (tromboflebitis superficial)	1	0	0	0	1

Los efectos secundarios aquí enumerados en relación con el análisis principal coinciden con los observados en el análisis final. Puede encontrar información sobre otros efectos secundarios no relacionados con el emicizumab (no se muestran aquí) en los sitios web que se citan al final de este resumen (consulte el apartado 8 “¿Dónde puedo encontrar más información?”).

6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?

Los resultados que se presentan aquí proceden de un único estudio de un total de 109 personas de 12 años en adelante con hemofilia A e inhibidores del factor VIII. Los resultados están ayudando a los médicos a conocer mejor el efecto del emicizumab en las personas con hemofilia A e inhibidores del factor VIII.

En otros estudios se ha demostrado que el emicizumab puede prevenir las hemorragias en adultos y niños con hemofilia A, con o sin inhibidores del factor VIII, cuando se administra una vez a la semana, una vez cada dos semanas o una vez cada cuatro semanas.

Los resultados de este estudio indican que, en personas con hemofilia A e inhibidores del factor VIII, el emicizumab administrado una vez a la semana previno mejor las hemorragias que la ausencia de tratamiento preventivo (a demanda). También proporcionó una mejor prevención de las hemorragias que los agentes bypass preventivos (profilácticos) en las personas que habían participado en el estudio anterior. Los resultados también indican que el emicizumab fue bien tolerado por la mayoría de las personas incluidas en el estudio, ya que menos de una cuarta parte (22%) presentó un efecto secundario relacionado con el tratamiento con emicizumab. El emicizumab causó efectos secundarios graves en cuatro personas cuando se administró con un agente bypass llamado **concentrado de complejo de protrombina activada**. En relación con todos los efectos secundarios graves notificados, este agente bypass se había administrado repetidamente hasta alcanzar una determinada dosis y se mantuvo en esa dosis durante más de un día. Una persona que recibió emicizumab y concentrado de complejo de protrombina activado falleció por una hemorragia grave durante el estudio, aunque el médico consideró que su muerte no estuvo relacionada con ninguno de los tratamientos. Después del análisis principal, los promotores del estudio facilitaron instrucciones sobre cómo utilizar este agente bypass de forma más segura en las personas tratadas con emicizumab y no se observaron más efectos secundarios graves relacionados con el emicizumab hasta el análisis final.

Ningún estudio individual puede decirnos todo sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesita la participación de muchas personas en diversos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber.

- Esto significa que no debe tomar decisiones basándose en este resumen; hable siempre con su médico antes de tomar decisiones sobre su tratamiento

7. ¿Está previsto realizar otros estudios?

Se están realizando otros estudios sobre el tratamiento con emicizumab y hay más estudios previstos.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede obtener más información sobre este estudio en los siguientes sitios web:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622321>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002866-21/results>

Si desea obtener más información sobre los resultados de este estudio, el título completo del artículo científico correspondiente es: "Profilaxis con emicizumab en la hemofilia A con inhibidores". Los autores del artículo científico son: Johannes Oldenburg, Johnny N. Mahlangu, Benjamin Kim, Christophe Schmitt, Michael U. Callaghan y otros. El artículo está publicado en la revista The New England Journal of Medicine, volumen número 377, páginas 809-818.

¿A quién puedo dirigirme si tengo preguntas sobre este estudio?

Si después de leer este resumen aún le quedan preguntas:

- visite la plataforma ForPatients y rellene el formulario de contacto <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- póngase en contacto con un representante de la oficina local de Roche de su país.

Si ha participado en este estudio y tiene alguna pregunta sobre los resultados:

- hable con el médico o el personal del estudio en el hospital o el centro del estudio.

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- hable con el médico responsable de su tratamiento.

¿Quién ha organizado y financiado este estudio?

Este estudio fue organizado y financiado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede central en Basilea, Suiza, y Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, con sede central en Tokio, Japón.

Título completo del estudio y otra información identificativa

El título completo de este estudio es: "Estudio para evaluar la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de la profilaxis con emicizumab en comparación con la ausencia de profilaxis en participantes con hemofilia A con inhibidores (HAVEN 1)".

El estudio se conoce como «HAVEN 1».

- El código de protocolo correspondiente a este estudio es: BH29884.
- El identificador en ClinicalTrials.gov correspondiente a este estudio es: NCT02622321.
- El número EudraCT correspondiente a este estudio es: 2015-002866-21.

9. Resumen infográfico



Estudio para determinar si el emicizumab ▼ puede prevenir las hemorragias en personas con hemofilia A sin inhibidores del factor VIII de 12 años en adelante y si existen efectos secundarios del tratamiento con emicizumab



Este es un resumen de los resultados de un estudio, redactado para el público en general y para las personas que participaron en él. Este estudio comenzó en noviembre de 2015 y finalizó en diciembre de 2020. Este resumen se centra en los resultados publicados hasta octubre de 2016, cuando se realizó el análisis principal.

¿Por qué se llevó a cabo este estudio?

Las personas con hemofilia A, un raro trastorno hemorrágico hereditario, tienen una actividad escasa o nula de una proteína llamada «factor VIII de la coagulación». Esto supone que su sangre no se coagula correctamente y es probable que sufran muchas hemorragias.

Históricamente, el tratamiento habitual para mejorar la capacidad de coagulación de la sangre ha consistido en administrar «factor VIII de reposición» activo en forma de inyección en una vena.

En las personas con hemofilia A pueden formarse inhibidores del factor VIII, lo que impide que active el tratamiento con factor VIII de reposición.



Este estudio se centró en un medicamento llamado **emicizumab**. Los médicos realizaron este estudio para comprobar si el emicizumab administrado una vez a la semana puede prevenir las hemorragias en personas con hemofilia A e inhibidores del factor VIII, así como para comprobar si se producen efectos secundarios al tomar emicizumab.

¿Quién participó en este estudio?

Este estudio se llevó a cabo en:

43 centros de todo el mundo

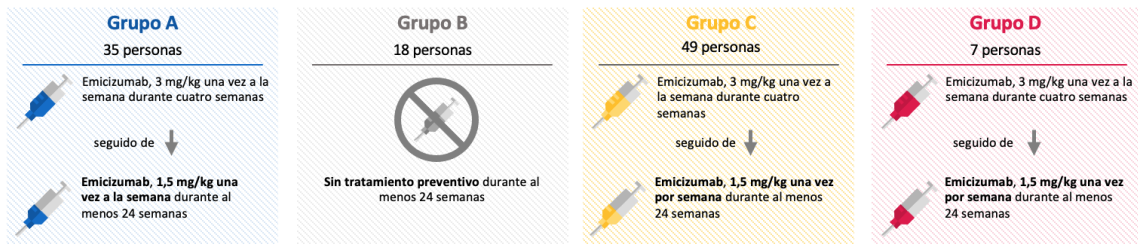
14 países de todo el mundo



Todas tenían **12 años** o más y todas eran varones.

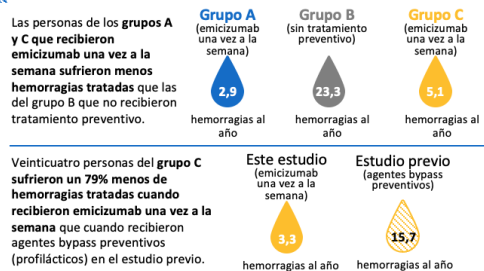
¿Qué ocurrió en este estudio?

- Las personas que tomaban agentes bypass a demanda antes del comienzo de este estudio fueron asignadas al azar a uno de dos grupos de tratamiento: grupo A o grupo B.
- Las personas que tomaban agentes bypass preventivos (profilácticos) antes del comienzo de este estudio fueron asignadas al grupo C (incluidas 24 que participaron en un estudio previo).
- Las personas que tomaban agentes bypass a demanda o preventivos (profilácticos) y que estaban siendo observados en un estudio previo fueron asignadas al grupo D, una vez cerrado el reclutamiento en los grupos A, B y C.



- En caso de que una persona sufriera una hemorragia durante su participación en el estudio, pudo tratarse con un agente bypass. Las hemorragias tratadas de esta forma se denominan «hemorragias tratadas».
- Los médicos determinaron el número de hemorragias tratadas que sufrieron los participantes, por término medio, durante un año mientras recibieron emicizumab en comparación con la ausencia de tratamiento preventivo.
- Los médicos también determinaron el número de hemorragias tratadas que sufrieron las personas que recibieron emicizumab en este estudio en comparación con el número que sufrieron esas mismas personas mientras recibieron agentes bypass preventivos (profilácticos) en el estudio previo.

¿Cuáles fueron los resultados del análisis principal de este estudio?



Las siete personas del grupo D se incorporaron al estudio una vez iniciado este, lo que significa que no se habían obtenido resultados suficientes en el momento del análisis principal. Para el análisis final se incluyeron otros cuatro pacientes en el grupo D, lo que depuró un número total de 11 pacientes. Por término medio, este grupo sufrió 1,5 hemorragias al año.

¿Qué efectos secundarios relacionados con el medicamento del estudio se notificaron en el análisis principal de este estudio?

Los médicos del estudio consideraron que los efectos secundarios aquí descritos podrían haber estado relacionados con el tratamiento con emicizumab. No se enumeran aquí los efectos secundarios que no se consideraron relacionados con el tratamiento con emicizumab.

Efectos secundarios frecuentes



Aproximadamente 2 de cada 10 personas (22%) sufrieron un efecto secundario relacionado con el emicizumab.

Los efectos secundarios se consideran «frecuentes» si se observan en más del 5% de las personas (1 de cada 20). El enrojecimiento de la piel en el lugar de la inyección fue el principal efecto secundario «frecuente» relacionado con el emicizumab; la mayoría de los síntomas fueron leves.



Efectos secundarios graves Cuatro personas presentaron efectos secundarios graves relacionados con el emicizumab mientras estaban recibiendo un agente bypass a demanda llamado **concentrado de complejo de protrombina activada**.*

Este agente bypass se había administrado repetidamente hasta alcanzar una determinada dosis y se mantuvo en esa dosis durante más de un día. Después del análisis principal, los promotores del estudio facilitaron instrucciones sobre cómo utilizar este agente bypass de forma más segura en las personas tratadas con emicizumab y no se observaron más efectos secundarios graves hasta el análisis final.

¿Qué nos indicó este estudio?

El emicizumab administrado una vez a la semana a personas con hemofilia A e inhibidores del factor VIII ayuda a prevenir las hemorragias. Los resultados también indican que el emicizumab fue bien tolerado por la mayoría de las personas incluidas en el estudio, ya que menos de una cuarta parte (22%) presentó un efecto secundario relacionado con el tratamiento con emicizumab. Los resultados finales del estudio son similares a los del análisis principal.

Este estudio se conoce como «HAVEN 1» (NCT02622321) y fue organizado y financiado por F. Hoffmann-La Roche Ltd y Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Fecha de preparación: Julio de 2021.

▼ El emicizumab está sujeto a vigilancia adicional, lo que agilizará la identificación de nueva información sobre su seguridad. Si usted, o alguien a su cuidado, sufre un efecto secundario mientras recibe este tratamiento, informe inmediatamente a su médico.

* Para la definición de «agentes bypass», «inhibidores del factor VIII», «factor VIII de reposición», «efectos secundarios» y «efectos secundarios graves», consulte el apartado de glosario del resumen para el público en general. *Los cuatro efectos secundarios graves notificados fueron microangiopatía trombótica, trombosis de seno cavernoso, tromboflebitis superficial y necrosis cutánea; consulte el resumen completo para el público en general para obtener más información.

10. Glosario

Agentes bypass	Tratamiento administrado a personas con hemofilia e inhibidores del factor VIII. En lugar de reponer el factor VIII ausente o inactivo, los agentes bypass lo «evitan» (o hacen un «bypass») para ayudar a que coagule la sangre.
Ensayo clínico	Estudio en el que los investigadores administran un medicamento a un grupo de personas para obtener más información sobre cómo actúa el medicamento, si ayuda a mejorar el estado de las personas y si causa efectos secundarios. Los investigadores hacen un seguimiento periódico de las personas que toman el medicamento y realizan pruebas médicas.
Efecto frecuente secundario	Efecto secundario que se observa en más del 5% de las personas (1 de cada 20).
ADN	El ADN es el código que forma los componentes básicos de todos los organismos vivos conocidos, desde las bacterias hasta los seres humanos. El ADN del organismo contiene las instrucciones para formarnos y es el material que compone los genes.
Gen	Los genes son unidades de ADN heredadas de los padres que contienen toda la información necesaria para hacer que las personas sean como son, desde el color de los ojos hasta el grupo sanguíneo.
Hereditario	Transmitido de una generación a la siguiente por medio de determinados genes.
Inhibidores del factor VIII	Anticuerpos producidos como reacción del sistema inmunitario del organismo en respuesta al tratamiento con factor VIII de reposición. Los inhibidores del factor VIII pueden impedir que el tratamiento con factor VIII de reposición actúe para prevenir las hemorragias. Los inhibidores del factor VIII suelen aparecer a una edad temprana cuando se trata a los niños por primera vez con factor VIII de reposición.
Reacción en el lugar de la inyección	Enrojecimiento, dolor o hinchazón de la piel en el lugar de la inyección.
Inyección IV	Inyección intravenosa. Inyección en una vena.
Dosis de carga	Una dosis inicial más alta de un medicamento que se administra al comienzo de un tratamiento para aumentar rápidamente la concentración del medicamento en la sangre antes de pasar a una dosis de mantenimiento más baja de ese mismo medicamento.
Dosis de mantenimiento	Cantidad de medicamento administrada para mantener una concentración del medicamento en la sangre que ofrezca una protección aceptable contra las hemorragias.

Efecto secundario leve	Efecto secundario que causa molestias leves, dura menos de dos días y no necesita tratamiento.
Efecto secundario moderado	Efecto secundario que causa una limitación leve o moderada de la actividad, puede hacer que la persona necesite cierta ayuda y requiere un tratamiento escaso o nulo.
Tratamiento a demanda	Tratamiento administrado una vez que se ha producido una hemorragia y que ayuda a detenerla.
Abierto	Ensayo clínico en el que tanto los investigadores como los participantes saben cuál de los medicamentos del estudio están recibiendo los participantes.
Estudio de fase 1	Uno de los primeros ensayos clínicos en los que se investiga un medicamento nuevo. Los médicos del estudio administran el medicamento nuevo a un número reducido de personas para comprobar cómo les afecta y obtener más información sobre el medicamento.
Estudio de fase 2	Ensayo clínico para comprobar la eficacia de un medicamento nuevo en personas con la enfermedad que se está estudiando y para determinar los efectos secundarios del medicamento nuevo. En los estudios de fase 2 participan más personas y suelen durar más que los de fase 1.
Estudio de fase 3	Ensayo clínico para evaluar más a fondo la eficacia y la seguridad de un medicamento nuevo, en el que suelen participar más personas que en los ensayos de fase 1 y 2. En los ensayos de fase 3 también puede compararse un medicamento nuevo con una opción de tratamiento existente para demostrar cuál funciona mejor (el medicamento nuevo o el antiguo), cuáles son los efectos secundarios del medicamento nuevo y cómo afecta el tratamiento nuevo a la calidad de vida de las personas.
Tratamiento profiláctico	Tratamiento administrado periódicamente para prevenir las hemorragias y el daño consiguiente de las articulaciones y los músculos.
Proteína	Cadena larga de unidades muy pequeñas que tenemos en el organismo llamadas aminoácidos, que se organizan en estructuras simples y complejas y que forman casi todas las partes de un organismo vivo, desde el pelo y la piel hasta enzimas y anticuerpos. La información sobre cómo formar proteínas se encuentra en los genes.
Aleatorizado	Ensayo en el que se divide a las personas en grupos al azar. Suele hacerlo un ordenador. Por lo general, se administrará a cada grupo un tipo de tratamiento diferente.

Factor VIII de reposición	Tratamiento con factor VIII administrado para reponer el factor VIII ausente o inactivo en personas con hemofilia A. Puede obtenerse a partir de donaciones de sangre humana o crearse artificialmente en un laboratorio.
Perfil de seguridad	Descripción general de las características del medicamento, incluido cómo actúa, qué hace y sus posibles efectos secundarios.
Efecto adverso grave	Efecto secundario que pone en peligro la vida, requiere atención hospitalaria, causa problemas duraderos y una limitación importante de la actividad o provoca la muerte.
Efecto secundario	Efecto médico no deseado causado por el uso de un medicamento. Los efectos secundarios pueden ser positivos o negativos.
Hemorragia tratada	Hemorragia que se ha tratado con factor VIII de reposición o agentes bypass.
