

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A con inhibidores del factor VIII

IPT, 24/2019. V1

Fecha de publicación: 10 de junio de 2019[†]

La hemofilia A (HA) es una enfermedad congénita ligada al cromosoma X caracterizada por una disfunción o disminución en la producción de factor VIII (FVIII), proteína fundamental en la cascada de la coagulación para una hemostasia efectiva. El tratamiento disponible en estos pacientes es la reposición de FVIII mediante una perfusión periódica.

De acuerdo a su gravedad, la HA se subdivide en grave (nivel de FVIII < 1UI/dl), moderada (nivel de FVIII 1-5 UI/dl) y leve (nivel de FVIII 5-40 UI/dl). La HA grave comprende un 32,3% de los pacientes con HA (1) y se manifiesta clínicamente por la propensión a sufrir episodios hemorrágicos espontáneos que a menudo afectan a las articulaciones (fundamentalmente tobillos y rodillas), y sangrados en los músculos, tejidos blandos, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central (SNC). Las hemartrosis recurrentes pueden desencadenar una artropatía crónica, causando una gran morbilidad a los pacientes. Los pacientes con HA moderada sangran a consecuencia de heridas o traumatismos de pequeña cuantía y también pueden desarrollar una artropatía hemofílica. Los pacientes con HA leve, sangran generalmente tras traumatismos importantes o tras cirugías (2).

La incidencia de HA es aproximadamente de 1 en 5.000 recién nacidos (hombres) o en 1 cada 10.000 nacimientos (3-6). En Europa, esto equivale a 510 recién nacidos con HA en 2015 (basado en la estimación de 5,1 millones de recién nacidos en la EU-28 (7). La prevalencia de la enfermedad varía según los informes en cada país con un rango de 5,4-14,5 casos cada 100.000 hombres. En España, en el año 2010, el número total de pacientes con HA era de 2.595 (8).

La terapia actual para HA consiste en la reposición del factor deficiente utilizando medicamentos con FVIII obtenido de plasma (FVIIIp) o con FVIII recombinante (FVIIIr). El desarrollo de anticuerpos inhibidores (neutralizantes) contra el FVIII es la complicación más grave en el tratamiento de la HA. En España se estima que la frecuencia de aparición de inhibidores es de hasta un 12% en los pacientes con HA grave, de un 5% en HA moderada y del 1,5-3% en HA leve (9). La mayoría de casos ocurre en niños en un tiempo relativamente corto de exposición al FVIII, aunque también pueden desarrollarse tras años de tratamiento con FVIII (10). La presencia de inhibidores del FVIII se manifiesta frecuentemente por falta de eficacia del tratamiento sustitutivo, aunque también puede haber reacciones anafilácticas. En las pruebas de laboratorio existe una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) que no corrige en el test de mezclas, y el diagnóstico se confirma mediante el test de Bethesda o Nijmegen (10). El título de anticuerpos inhibidores se expresa en unidades Bethesda (BU), diferenciándose entre aquellos de "título alto" (más de 5 BU) y de "título bajo" (menos de 5 BU).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 25 de septiembre de 2018.

El tratamiento de elección para la erradicación de inhibidores en los pacientes que los desarrollan es la inmunotolerancia inducida (ITI), la cual consiste en la administración de dosis de FVIII superiores a las terapéuticas durante aproximadamente 1 a 3 años, hasta que el sistema inmune tolera al FVIII y cesa la producción de inhibidores. Sin embargo, este tratamiento es muy gravoso para los pacientes, en particular para los niños, quienes frecuentemente requieren de la implantación de accesos venosos centrales, y además se asocia a tasas de fracaso terapéutico significativas, de aproximadamente el 20-40% (5).

Las hemorragias que aparecen durante la inmunotolerancia o la cobertura hemostática de los procedimientos invasivos requieren de la administración de agentes bypass (BPA) (de desvío o circunvaladores). Estos fármacos activan la cascada de coagulación sin necesidad de que el FVIII sea activado. Existen dos medicamentos BPA autorizados en España: eptacog alfa (NovoSeven®), que es un factor de coagulación recombinante VIIa (rFVIIa) (11) y un complejo protrombínico activado (CCPa, Feiba®) que contiene los factores II, VII, IX y X algunos en formas también activadas (12).

Eptacog alfa está indicado en el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de sufrir cirugía o procedimientos invasivos en pacientes con inhibidores de título alto (>5 UB) (11), mientras que CCPa está autorizado además para el uso en profilaxis en pacientes con alto riesgo o que ya han tenido hemorragias graves (12). En la práctica real, el tratamiento suele ser a demanda en la mayoría de los casos debido a lo gravoso de la profilaxis (necesidad de realizar perfusiones de 25-50 minutos cada 1-2 días), a que su eficacia es modesta, con una tasa anual de 8 sangrados (13), y a que el CCPa tiene efecto protrombótico (12). Ello deriva en un mal control de la enfermedad, con incremento de las hemorragias, discapacidad por la progresión de la artropatía hemofílica y disminución de la calidad de vida (14-16).

En conjunto, podemos afirmar que existe una necesidad médica no cubierta para los pacientes con HA e inhibidores.

EMICIZUMAB (HEMLIBRA®)

El principio activo de Hemlibra® es emicizumab, un nuevo anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que ha sido desarrollado mediante tecnología de ADN recombinante en la línea celular de ovario de hámster chino (CHO).

Emicizumab se une a los factores IXa y X formando el complejo necesario en la cascada de la coagulación para la hemostasia eficaz. Realmente imita en parte la función que realiza el factor VIII de la coagulación en la hemostasia (17). Emicizumab no tiene una estructura relacionada con el FVIII ni una secuencia homóloga a este y por tanto no induce ni aumenta el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII.

Emicizumab ha sido autorizado para profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con HA que presentan inhibidores del factor VIII en todos los grupos de edad.

Emicizumab se administra por vía subcutánea y está formulado como solución inyectable a concentración de 30 mg/ml (vial de 1 ml, contiene 30 mg de emicizumab) o 150 mg/ml (en tres formatos que contienen 60 mg/0,4 ml, 105 mg/0,7 ml, y 150 mg/1 ml de emicizumab).

La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguida de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez a la semana, administrada de forma subcutánea.

Los viales se deben conservar en nevera (2 a 8 °C) y en el embalaje exterior para protegerlos de la luz (18).

Farmacología

Los datos de la farmacocinética clínica y mecanismo de acción de emicizumab se obtuvieron de 6 ensayos clínicos (4 estudios específicos de farmacología y 2 estudios fase III que incluyeron una evaluación farmacocinética y farmacodinámica), en un total de 108 voluntarios sanos y 141 pacientes con hemofilia A. En los estudios de farmacología la actividad de emicizumab se midió mediante los datos subrogados del TTPa y la generación de trombina, mientras que en los estudios fase II se midió la actividad del FVIII utilizando el ensayo cromogénico (19).

Emicizumab indujo de manera dosis-dependiente, a concentraciones ≥ 5 $\mu\text{g/ml}$, una normalización del TTPa prolongado en pacientes con HA. Además, produjo un aumento dosis-dependiente inicial en la generación de trombina que se mantuvo estable a lo largo del tiempo y que indica un "estado pro-trombótico" manteniendo el sistema de coagulación durante la profilaxis con emicizumab. No se han observado cambios importantes en las concentraciones de FIX y FX.

La farmacocinética de emicizumab se determinó mediante un análisis no compartimental en sujetos sanos utilizando un análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta por pacientes con HA. En sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta tras la administración subcutánea de 1 mg/kg se situó entre el 80,4% y el 93,1%, según el lugar de la inyección. Los perfiles farmacocinéticos observados después de la administración subcutánea en el abdomen, la parte superior del brazo y el muslo fueron parecidos. Emicizumab puede administrarse indistintamente en estas regiones anatómicas. Tras la administración intravenosa de 0,25 mg/kg en sujetos sanos, el aclaramiento total de emicizumab fue de 3,26 ml/kg/día (es decir, 0,228 l/día para un adulto de 70 kg) y la semivida terminal media se situó en 26,7 días. Tras múltiples inyecciones subcutáneas en pacientes con HA, el aclaramiento aparente fue de 0,244 l/día y la semivida de eliminación aparente, de 27,8 días. La edad no afectó a la farmacocinética de emicizumab en los pacientes pediátricos. La eliminación aumentaba con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de emicizumab entre los sujetos < 65 años y los sujetos ≥ 65 años. La insuficiencia renal o hepática leve no afectó a la farmacocinética de emicizumab. No se dispone de datos sobre el uso del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave. Emicizumab es un anticuerpo monoclonal y se elimina mediante catabolismo y no a través de metabolismo hepático o excreción renal, por lo que no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

No se han realizado estudios de interacciones suficientes o bien controlados con emicizumab. La experiencia clínica indica que hay una interacción farmacológica entre emicizumab y el CCPa. Según los experimentos preclínicos, existe una posibilidad de hipercoagulabilidad en administración conjunta de rFVIIa o FVIII con emicizumab. Emicizumab aumenta el potencial de coagulación, por lo que la dosis de factor de coagulación y/o BPAs necesaria para lograr la hemostasia podría ser inferior a la utilizada sin profilaxis con emicizumab. Hay una experiencia limitada con la administración concomitante de anti-fibrinolíticos con CCPa o rFVIIa en pacientes en profilaxis con emicizumab por lo que debe tenerse en cuenta la posibilidad de eventos tromboticos en estas circunstancias.

Eficacia

La eficacia y seguridad de emicizumab en la profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con HA que presentan inhibidores del factor VIII ha sido evaluada en dos estudios principales: el estudio HAVEN1 (BH29884) (19,20,21), aleatorizado, multicéntrico, abierto, fase III, realizado en pacientes adultos y adolescentes ≥ 12 años con HA e inhibidores del FVIII, y el estudio

pediátrico HAVEN2 (BH29992) de un solo brazo, multicéntrico, abierto, en niños menores de 12 años con HA e inhibidores del factor VIII (19,22).

Además, como estudios de soporte se han presentado los resultados de eficacia a largo plazo de un total de 16 pacientes japoneses en el estudio fase I/II ACE002JP expuestos durante > 1 año (19,23).

Estudio HAVEN1 (BH29884) (19,21)

HAVEN1 es un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico en 109 varones adolescentes y adultos (de entre 12 y 75 años) con HA de cualquier gravedad y con un elevado título de inhibidores del FVIII (≥ 5 unidades Bethesda/ml) que habían recibido anteriormente tratamiento episódico o profiláctico con agentes bypass (CCPa y rFVIIa).

Los pacientes tratados con agentes bypass episódicos (a demanda) (n=53) fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a recibir profilaxis con emicizumab a una dosis de 3 mg/kg semanal durante 4 semanas, seguido de 1,5 mg/kg por semana (grupo A, n=35) o con agentes bypass a demanda (grupo B, n=18), con estratificación por tasa de sangrados previa en 24 semanas (< 9 o ≥ 9). Los pacientes aleatorizados al grupo B podían cambiar a emicizumab después de finalizar al menos 24 semanas sin profilaxis.

Los tratados anteriormente con agentes bypass profilácticos fueron incluidos en el grupo C (n=49) y recibieron profilaxis con emicizumab a las mismas dosis que los pacientes del grupo A. Los pacientes tratados anteriormente con agentes bypass episódicos (a demanda) o profilácticos que habían participado en el estudio de no intervención (NIS por sus siglas en inglés) antes del reclutamiento pero que no pudieron ser incluidos en el estudio HAVEN1 antes del cierre de los grupos A, B y C fueron incluidos en el grupo D (n=7) para recibir profilaxis con emicizumab. El NIS es un estudio observacional con el objetivo principal de capturar datos clínicos detallados sobre los episodios de sangrado y el uso de medicación hemofílica de los pacientes con HA fuera del marco de un ensayo de intervención. Los pacientes incluidos en el grupo C y D no fueron aleatorizados.

Los pacientes recibieron semanalmente profilaxis con emicizumab (grupos A, C y D) -3 mg/kg una vez por semana durante 4 semanas seguidos de 1,5 mg/kg por semana en adelante- o con agentes bypass a demanda (grupo B). Se permitió un incremento gradual de la dosis hasta 3 mg/kg una vez por semana después de 24 semanas con profilaxis con emicizumab en caso de eficacia insuficiente (esto es, ≥ 2 sangrados espontáneos y clínicamente significativos que requirieron tratamiento). Durante el estudio, dos pacientes incrementaron la dosis de mantenimiento hasta 3 mg/kg una vez por semana.

El objetivo principal del ensayo fue evaluar en pacientes tratados anteriormente con BPA (a demanda), el efecto del tratamiento de profilaxis con emicizumab semanal en comparación con la ausencia de profilaxis (grupo A frente a grupo B). La variable principal de eficacia fue la diferencia en la tasa anualizada de sangrados (ABR), en un periodo de 24 semanas, para los sangrados tratados, estimada mediante un modelo de regresión binomial negativa. Los sangrados tratados se definieron como los episodios de sangrado que necesitan la administración de BPA, no incluyendo a las hemorragias debidas a cirugías. Dicha definición corresponde a la recomendada por el subcomité FVIII/FIX de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (24).

Las variables secundarias para los grupos aleatorizados fueron la tasa anualizada de sangrados totales (todos los sangrados tratados y no tratados con BPA); la de sangrados espontáneos, sangrados articulares y de articulaciones diana, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes de acuerdo con la escala Haem-A-QoL (≥ 18 años de edad) o su versión abreviada Haemo-QoL-Short

Form (edades 12-17) a la semana 24; el estado de salud de los pacientes de acuerdo a la escala con 5 dimensiones EuroQOL y cinco niveles (EQ-5D-5L) a las 24 semanas.

Como objetivo secundario se realizó un análisis intra-paciente donde se analizó la eficacia de la profilaxis con emicizumab semanal en comparación con los BPA a demanda o profilácticos anteriores, en los participantes de los grupos A y C que procedían del NIS. Para ello se determinó la tasa anualizada de sangrados comparados con la tasa de sangrado histórica del paciente (tanto para las hemorragias tratadas como para todas las hemorragias) (comparación intra-individual), teniendo en cuenta que los datos se recogieron con el mismo nivel de detalle en ambos periodos.

El tiempo medio de exposición en todos los pacientes del estudio fue de 21,38 semanas ($\pm 12,01$). En cada grupo de tratamiento, el tiempo medio de exposición fue de 28,86 semanas ($\pm 8,37$) en el grupo A, 8,79 ($\pm 3,62$) en el grupo B, 21,56 ($\pm 11,85$) en el grupo C y 7,08 ($\pm 3,89$) en el grupo D. Un paciente del grupo A se retiró del estudio antes del inicio del tratamiento con emicizumab

En general, las características basales demográficas, de la enfermedad, de historial médico y de tratamientos anteriores eran los esperados y representan a la población diana de estos estudios; pacientes con HA principalmente grave y presencia de inhibidores. Algo más (52%) de la mitad se habían sometido a un tratamiento en inmunotolerancia previo. La mayoría de los pacientes presentaban articulaciones dianas afectadas (definido como articulación principal; cadera, codo, muñeca, hombro, rodilla y tobillo en el que se repiten los episodios de sangrado con una frecuencia de ≥ 3 sangrados en la misma articulación durante las últimas 24 semanas anteriores a la entrada en el estudio) y más de 9 hemorragias en las últimas 24 semanas.

La media de tiempo total de observación en semanas fue de 31,14 ($\pm 5,06$) en el grupo B; 30,71 ($\pm 7,76$) en el grupo A; 22,44 ($\pm 11,84$) en el grupo C; 7,59 ($\pm 3,87$) grupo D.

Los resultados del estudio por intención a tratar después de 24 semanas para el objetivo principal se resumen en la Tabla 1.

La tasa anualizada de sangrados tratados fue 2,9 (IC 95% 1,7-5,0) con la profilaxis con emicizumab (grupo A) frente a 23,3 sangrados en el grupo sin profilaxis (grupo B) (RR 0,13, IC 95% 0,06-0,28). Cabe destacar que el % de pacientes con 0 sangrados fue 62,9% (IC 95% 44,9-78,5) en el grupo A frente a 5,6% (IC 95% 0,1-27,3) en el grupo B, es decir, un 57,3% más de pacientes con ningún sangrado.

Respecto al objetivo secundario, el análisis intra-paciente (brazo C; n=24), la profilaxis con emicizumab dio lugar a una reducción estadística ($p = 0,0003$) y clínicamente significativa con un ratio de 0,21 (IC 95% 0,089-0,486) de la tasa de sangrados para los episodios tratados en comparación con la profilaxis anterior con agentes bypass recogida en el NIS antes de la inclusión. La profilaxis con emicizumab logró una reducción estadísticamente significativa también en la variable hemorragias totales con un ratio de 0,23 (IC 95% 0,119-32,67, $p < 0,0001$).

En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud entre los grupos A y B, en los pacientes ≥ 18 años. La diferencia de las medias ajustadas para la puntuación total en el cuestionario Haem-A-QoL después de 24 semanas fue 14,01 (IC 95% 5,56-22,45); ($p = 0,0019$) y para la salud física fue de 21,55 (IC 95% 7,89-35,22); ($p = 0,0029$). A pesar de constar en el protocolo, no se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud para los menores de 18 años. Se considera una diferencia clínicamente significativa en la puntuación total 7 puntos y en la salud física 10 puntos.

De acuerdo con el Cuestionario EQ-5D-5L para pacientes ≥ 12 años, emicizumab administrado de forma semanal disminuyó 9,72 puntos la escala visual analógica (IC 95% -17,82 a -1,82; $p =$

0,0171) y produjo una mejora de 0,16 puntos en el índice de utilidad (IC 95% -0,25 a -0,07; $p = 0,0014$). Se admiten como mejoras clínicamente significativas disminuciones de la escala visual analógica de 7 puntos y de 0,07 puntos en la puntuación del índice de utilidad.

Tabla 1. Tasa anualizada de sangrados en el estudio HAVEN1.

Tasa anualizada de sangrados (ABR) (paciente-año)	Grupo A: Profilaxis emicizumab 1,5 mg/kg semanal	Grupo B: sin profilaxis
	N = 35	N = 18
Sangrados tratados ABR (IC 95%)	2,9 (1,7-5,0)	23,3 (12,3-43,9)
RR(IC 95%) p-valor	0,13 (0,06-0,28)	$p < 0,0001$
Todos los sangrados ABR (IC 95%)	5,5 (3,6-8,6)	28,3 (16,8-47,8)
RR(IC 95%) p-valor	0,20 (0,01-0,23)	$p < 0,0001$
Sangrados espontáneos tratados ABR (IC 95%)	1,3 (0,7-2,2)	16,8 (9,9-28,3)
RR(IC 95%) p-valor	0,08 (0,04-0,15)	$p < 0,0001$
Sangrados articulares tratados ABR (IC 95%)	0,8 (0,3-2,2)	6,7 (2,0-22,4)
RR(IC 95%) p-valor	0,11 (0,03-0,52)	$p = 0,0050$
Sangrados de las articulaciones diana tratados ABR (IC 95%)	0,1 (0,0-0,6)	3,0 (1,0-9,1)
RR(IC 95%) p-valor	0,05 (0,01-0,23)	$p = 0,0002$

Estudio HAVEN2 (BH29992) (19,22)

HAVEN2 es un estudio clínico abierto y multicéntrico de un solo grupo en pacientes pediátricos (edad < 12 años o 12-17 años y < 40 kg de peso) con HA con inhibidores del factor VIII. Los pacientes recibieron profilaxis con emicizumab a 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana en adelante.

El estudio evaluó la farmacocinética, seguridad y eficacia, incluida la eficacia de la profilaxis con emicizumab semanal en comparación con el tratamiento episódico y profiláctico anterior con agentes bypass en pacientes que habían participado en el NIS antes del reclutamiento (comparación intra-paciente).

En el momento del análisis intermedio, el estudio clínico había incluido a 60 pacientes de sexo masculino. Dos pacientes < 2 años, 17 pacientes de entre 2 y < 6 años, 38 pacientes de entre 6 y < 12 años y 3 pacientes ≥ 12 años sumaron 57 pacientes < 12 años evaluables para la eficacia. Se calcularon la tasa de sangrados anuales y el porcentaje de pacientes con cero sangrados de 23 pacientes < 12 años que recibieron profilaxis con emicizumab semanal durante al menos 12 semanas. La mediana del tiempo de observación de estos pacientes fue de 38,1 semanas (intervalo: de 12,7 a 41,6 semanas).

El análisis intermedio mostró que 20 de los 23 pacientes, el 87% (IC 95% 66,4-97,2) de los niños que recibieron profilaxis con emicizumab no experimentaron sangrados que fueran tratados y 8 de los 23, 34,8% (IC 95% 16,4-57,3) de los niños no experimentaron

sangrados, incluyendo todas las hemorragias tratadas y no tratadas (Tabla 2).

Tabla 2. Tasa anualizada de sangrados (ABR) y porcentaje de pacientes sin sangrados en el estudio HAVEN2.

Variable	Tasa anualizada de sangrados (ABR) paciente/año (IC 95%) N = 23	Porcentaje de pacientes sin sangrado % (IC 95%) N = 23
Sangrados tratados	0,2 (0,1-0,6)	87,0 (66,4-97,2)
Todos los sangrados	2,9 (1,7-4,9)	34,8 (16,4-57,3)
Sangrados espontáneos tratados	0,1 (0,0-0,5)	95,7 (78,1-99,9)
Sangrados articulares tratados	0,1 (0,0-0,5)	95,7 (78,1-99,9)
Sangrados de las articulaciones diana tratados	0	100 (85,2-100)

Los resultados para los diferentes tipos de sangrados fueron los siguientes; El 95,7% (IC 95% 78,1-99,9) de los niños no experimentaron sangrados espontáneos tratados. El 95,7% (IC 95%: 78,1; 99,9) de los niños no experimentaron hemorragias en las articulaciones tratadas. El 100% (IC 95% 85,2-100) de los niños no experimentaron hemorragias en las articulaciones diana.

Respecto al análisis intra-paciente, 13 niños que habían participado en el NIS tuvieron una tasa anualizada de sangrados (ABR) para sangrados tratados de 17,2 (IC 95% 12,4-23,8) en tratamiento previo con un BPA sea en profilaxis (n=12) o a demanda (n=1) frente al 0,2 (IC 95% 0,1-0,8) de la profilaxis de emicizumab, correspondiente a un RR de 0,01 (0,004-0,044). Once de los niños; el 84,6% (54,6-98,1) en tratamiento con emicizumab en profilaxis no experimentaron ningún sangrado tratado frente al 7,7% (0,2-36) de los pacientes en tratamiento previo con un BPA.

Respecto a la calidad de vida relacionada con la salud, 3 de 10 pacientes ≥ 8 años habían completado los cuestionarios Haemo-QoL-SF al inicio del estudio y la semana 13. Para los 3 pacientes con resultados disponibles al inicio y en la semana 13, se observaron mejorías (cambios desde el inicio) en varios de los dominios de Haemo-QoL-SF.

Seguridad

Un total de 189 pacientes han recibido al menos una dosis de emicizumab en el momento del segundo corte de datos clínicos (21 de abril de 2017 en el HAVEN1 y 08 de mayo de en el HAVEN2, con una exposición global de 157,8 pacientes-años. La mediana de duración de la exposición fue de 38 semanas (rango: 0,8 a 177,2 semanas). Los datos de exposición a largo plazo (es decir > 1 año) se basan en pacientes japoneses del estudio ACE002JP. Hubo una buena adherencia al tratamiento en los estudios con un 13,2% de pacientes que olvidaron una dosis y un 5,3% de pacientes que olvidaron más de una dosis.

Las reacciones adversas (RAM) más frecuentes notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con al menos una dosis de emicizumab fueron: reacciones en el lugar de la inyección (19%), cefalea (15%) y artralgia (10%).

Las reacciones en el lugar de la inyección (RLI) fueron muy frecuentes en los ensayos clínicos. Todas las RLI observadas se consideraron no graves y, en general, de intensidad de leve a moderada. La mayoría de las RLI se resolvieron sin tratamiento. Los

síntomas de RLI notificados con más frecuencia fueron eritema (7,4%), prurito (5,3%) y dolor en el lugar de la inyección (5,3%).

Las RAM más graves notificadas en los ensayos clínicos con Hemlibra[®] fueron la microangiopatía trombótica (MAT) y los eventos trombóticos, que incluyen trombosis del seno cavernoso (TSC) y trombosis venosa superficial simultánea a necrosis cutánea. En total, cuatro pacientes (2,1%) que recibían profilaxis con emicizumab suspendieron el tratamiento debido a RAM, que fueron MAT, necrosis cutánea y tromboflebitis superficial y reacción en el lugar de la inyección.

La MAT se notificó en el 1,6% de los pacientes (3/189) de los estudios clínicos y en el 8,3% de los pacientes (3/36) que recibieron al menos una dosis de CCPa durante el tratamiento con emicizumab. Las 3 MAT se dieron cuando se administró una cantidad acumulada media >100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más durante un evento de tratamiento. Los pacientes presentaron trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda, sin deficiencias graves en la actividad de ADAMTS13. Uno de los 3 pacientes falleció con posterioridad a la resolución de la MAT debido a un sangrado rectal recurrente, tras un rechazo reiterado a recibir transfusiones.

Se notificaron episodios trombóticos graves en el 1,1% de los pacientes (2/189) y en el 5,6% de los pacientes (2/36) que recibieron al menos una dosis de CCPa durante el tratamiento con emicizumab. Estos episodios coincidieron con la administración de una cantidad acumulada media >100 U/kg/24 horas de CCPa. Hubo 79 casos de tratamiento con CCPa en pacientes recibiendo profilaxis con emicizumab, de los cuales 8 (10,1%) alcanzaron una cantidad acumulada media >100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más; dos de los ocho estuvieron asociados a episodios trombóticos y tres a MAT. Los casos restantes de tratamiento con CCPa no se asociaron a ningún caso de MAT o episodios trombóticos. De todos los casos de tratamiento con CCPa, el 67,1% consistió en una sola perfusión < 100 U/kg. Ningún paciente con una administración concomitante de CCPa ≤ 100 U/kg en 24 horas o rFVIIa solo a cualquier dosis o duración sufrió algún evento tromboembólico o una microangiopatía trombótica.

Estos efectos adversos han sido considerados una interacción farmacológica, aunque el mecanismo no ha sido completamente caracterizado. Los datos actualizados de seguridad después de que la compañía investigara los casos y se implementaran las medidas de minimización de riesgos en una segunda modificación del protocolo de ensayo clínico, entre las que se encontraban las recomendaciones de dosificación de CCPa a seguir, no presentaron nuevos casos de MAT ni eventos trombóticos. Además, las medidas de farmacovigilancia propuestas darán seguimiento a este tema, particularmente con respecto a la adherencia a la recomendación de dosificación al usar BPAs concomitantes.

El perfil de seguridad de emicizumab fue en general consistente entre lactantes, niños, adolescentes y adultos. No se observaron diferencias de seguridad apreciables en poblaciones especiales. Sin embargo, debido a la información disponible actualmente (ningún paciente < 1 años y $3 \geq 65$ años), no hay datos en pacientes menores de 1 año ni en pacientes de más de 75 años. Además, se agregó la información sobre la falta de datos en el "uso en neonatos" y en el "uso en personas mayores" y que esto se ha incluido en el plan de gestión de riesgos (PGR). Se espera tener datos de seguridad adicionales en pacientes < 2 años como parte del estudio en curso HAVEN2 (estudio PIP). Las medidas de farmacovigilancia propuestas darán seguimiento también a la falta de datos en neonatos y lactantes.

Emicizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia hepática grave. Aunque no se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o insuficiencia hepática leve o moderada ya que emicizumab es un anticuerpo monoclonal y no se metaboliza por estas vías. No hubo cambios clínicamente significativos en los parámetros

bioquímicos o hematológicos en los estudios clínicos de emicizumab.

DISCUSIÓN

Emicizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que se une al FIXa y FX, imitando la acción del FVIII y activa la cascada de coagulación en pacientes con HA. Las opciones de tratamiento de las hemorragias en los pacientes con HA que desarrollan inhibidores están limitadas actualmente a la administración de BPA como el rFVIIa (Novoseven®) (11) y el CCPa (Feiba®) (13). En el desarrollo clínico de emicizumab se ha comparado la eficacia y seguridad en profilaxis con emicizumab frente al tratamiento estándar con los agentes BPA.

El estudio HAVEN1 permite comparar la eficacia de la profilaxis con emicizumab (grupo A) frente a la no profilaxis (grupo B) como brazo control en pacientes tratados previamente con BPA de forma episódica (a demanda) que es el tratamiento estándar actual. Esta comparación constituye la variable principal del ensayo, que permite extraer resultados concluyentes al comparar 2 grupos asignados aleatoriamente y comparables en las condiciones basales de los pacientes.

Por otra parte, también se evaluó como un objetivo secundario la comparación intra-paciente de la profilaxis con emicizumab con el uso profiláctico con BPA, en aquellos pacientes del grupo C que habían participado en el estudio no intervencionista NIS29768 utilizando el histórico de datos del NIS.

Los pacientes incluidos en este estudio pueden considerarse representativos de la población diana (pacientes con un historial prolongado de hemofilia A principalmente grave e inhibidores) (19). La mitad de ellos había recibido ITI previamente, y la mayoría tenía articulaciones dianas afectadas y más de 9 hemorragias en las últimas 24 semanas. Los pacientes en el brazo C habían estado en profilaxis con BPAs.

La variable principal elegida (reducción de las hemorragias tratadas) se considera adecuada, así como la medida a las 24 semanas, que demuestra el mantenimiento de la reducción de la tasa de sangrados a largo plazo. Los cuestionarios de calidad de vida utilizados están validados y fueron adecuadamente analizados. Los criterios de exclusión e inclusión permitieron una representación adecuada de una población con una necesidad de tratamiento no cubierta (pacientes con HA e historia de alta presencia de inhibidores con frecuencia de episodios de sangrados durante el tratamiento a demanda o en profilaxis con agentes BPA).

Es importante tener en cuenta que la comparación de la profilaxis con emicizumab frente a profilaxis con los BPA no fue directa, sino con un análisis intra-paciente teniendo como referencia los resultados previos de estos pacientes con un estudio de no intervención.

En los estudios se excluyó la posibilidad de recibir ITI y se excluyeron aquellos pacientes que estuvieran recibiendo este tratamiento. Si bien este criterio se considera apropiado de acuerdo a los objetivos del estudio principal HAVEN1, limita el conocimiento de la eficacia de emicizumab y su posicionamiento terapéutico. En la sección 4.2 de la ficha técnica se ha incluido que no existen estudios formales evaluando la eficacia y seguridad de emicizumab en relación con la ITI.

El diseño de un solo brazo en el estudio HAVEN2 se ha considerado aceptable para obtener la autorización de comercialización en el contexto de una indicación huérfana.

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de emicizumab en los pacientes sometidos a cirugía. Dicha ausencia de datos se ha considerado en el PGR como información desconocida. Esta limitación también se ha incluido en la FT.

Los datos de eficacia y seguridad con emicizumab en niños ≤ 2 años presentados son muy limitados. No obstante, dichos datos, apoyados con datos farmacocinéticos y de extrapolación de eficacia y seguridad disponibles en niños > 2 años se han considerado suficientes para recomendar el uso en todo el rango de edad pediátrica. La falta de datos en neonatos ha sido incluida como información no conocida dentro del PGR, y la compañía se ha comprometido a generar más datos post-autorización.

El perfil de seguridad de emicizumab durante los estudios fue aceptable. No hubo cambios clínicamente significativos en los parámetros bioquímicos o hematológicos en los estudios clínicos de emicizumab. No se observaron diferencias de seguridad apreciables en poblaciones especiales. No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o insuficiencia hepática leve o moderada. El tratamiento con agentes BPA debe suspenderse el día antes de comenzar la terapia con emicizumab. Los principales riesgos de seguridad encontrados se relacionan con 2 eventos tromboembólicos y 3 de MAT durante el tratamiento con emicizumab. Estos acontecimientos adversos se han relacionado con el uso concomitante con los BPA, particularmente con el CCPa (Feiba®) a dosis mayores de 100 U/Kg/24h, y se consideró una interacción farmacológica, la cual no ha sido completamente dilucidada. Su monitorización forma parte de las medidas de minimización de riesgos. En los pacientes que estén en profilaxis con emicizumab y presenten sangrados, la dosis inicial de CCPa no debe exceder los 50 U/Kg y estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados ante la posibilidad de que experimenten una MAT u otro evento trombótico. En cualquier caso, la dosis de CCPa no deberá superar los 100 U/Kg en las primeras 24 horas de tratamiento.

No parece probable por su mecanismo de acción, que emicizumab a largo plazo tenga un impacto sobre los procesos inflamatorios o inmunológicos, aunque se ha incluido su estudio en el PGR. La inmunogenicidad a largo plazo también se ha considerado un riesgo potencial importante sobre el que se hará un seguimiento postautorización.

CONCLUSIÓN

Emicizumab ha demostrado un beneficio/riesgo positivo en la profilaxis en pacientes con hemofilia A e inhibidores con título elevado (≥ 5 unidades Bethesda/ml) en un ensayo clínico con una pequeña muestra de pacientes.

Emicizumab presenta unos datos de tolerabilidad aceptables. Los eventos tromboembólicos y de MAT descritos durante los estudios con emicizumab se han relacionado con una interacción farmacológica con el uso concomitante con el CCPa. El mecanismo de la interacción no ha sido completamente dilucidado. La monitorización de casos de MAT y otros eventos trombóticos se ha incluido dentro del PGR. Asimismo, dentro de las medidas de minimización de riesgos se han incluido en la información del producto las dosis máximas recomendadas de CCPa cuando sea necesaria su administración para el tratamiento de sangrados en pacientes en tratamiento con emicizumab.

No existen comparaciones directas de emicizumab frente al tratamiento profiláctico con BPAs. Sin embargo, un análisis intra-sujeto de los pacientes que recibieron de manera secuencial profilaxis con BPAs seguida de profilaxis con emicizumab, mostró tasas significativamente más bajas de sangrados durante el periodo de profilaxis con emicizumab frente al periodo de profilaxis con BPAs. Dada las limitaciones metodológicas de dicha comparación, no se pueden extraer conclusiones definitivas al respecto.

Además, los datos en neonatos y lactantes, así como en mayores de 65 años son limitados y no hay datos en mayores de 75 años.

En resumen, emicizumab es una alternativa terapéutica a los BPA para la profilaxis de los sangrados en pacientes con HA y con desarrollo de inhibidores con título elevado (≥ 5 unidades Bethesda/ml). Los BPA han sido hasta el momento los únicos tratamientos disponibles para pacientes en los que no funciona o no se puede utilizar la ITI, considerada el tratamiento de 1ª línea. Cabe reseñar que la ITI, tal como se menciona al principio del informe, resulta muy gravosa, especialmente en la población pediátrica, por la necesidad de accesos venosos centrales y las significativas tasas de fracaso, considerándose ésta una población prioritaria. Emicizumab es el primer tratamiento subcutáneo autorizado para esta enfermedad, con una administración semanal, lo cual supone una ventaja sobre todo en pacientes de menor edad, evitando los inconvenientes de la vía intravenosa y facilitando su manejo por los propios pacientes. Por último, señalar que los datos de eficacia y seguridad a largo plazo son muy limitados.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras revisar las condiciones de financiación y precio, no se considera necesario modificar el posicionamiento.

REFERENCIAS

1. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, et al. Haemophilia in Spain. *Hemophilia*. 2009; 15, 665–675.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Treatment Guideline Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-e47.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Data & statistics [resource on the Internet]. 2016 [updated 2016 Jul 11; cited 2017 May 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/data.html>. Acceso en junio 2018.
4. National Institutes of Health (NIH): National Heart, Lung, and Blood Institute. What Is Hemophilia? [resource on the internet]. 2013. Accessed April 22, 2014; <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hemophilia/>. Acceso en junio 2018.
5. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev* 2013;27:179-184.
6. World Federation of Hemophilia. World Federation of Hemophilia report on the annual global survey 2015. [resource on the Internet]. October 2016 [cited 2016 December 20]. Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf>.
7. Eurostat 2015. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/lucas/data/primary-data/2015>
8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hemofilia. Aspectos Organizativos. Noviembre 2012. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_AspectosOrganizativos.pdf. Acceso en junio 2018.
9. Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO). Disponible en: <http://fedhemo.com/>.
10. Witmer C et al; *Ther Adv Hematol* (2013) 4(1) 59–72
11. Ficha Técnica de Novoseven. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80118/FT_80118.html. Acceso en junio 2018.
12. Ficha Técnica de FEIBA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80118/FT_80118.html. Acceso en junio 2018.
13. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014;20:65-72.
14. Hay CR, Di Michele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335-1344.
15. Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood* 2009;113:11–17.
16. Kreuz W, Becker S, Lenz E, et al. Factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A: epidemiology of inhibitor development and induction of immune tolerance for factor VIII. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:382–389.
17. 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 Dec 7;130(23):2463-2468. doi: 10.1182/blood-2017-08-801662. Epub 2017 Oct 17. Review. PubMed PMID: 29042366.
18. Ficha Técnica de Hemlibra. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf. Acceso en junio 2018.
19. Informe público de evaluación de Hemlibra. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004406/WC500244745.pdf. Acceso en junio 2018.
20. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov database. Ensayos clínicos con emicizumab. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=emicizumab&entry=&state=&city=&dist=>. Acceso en junio 2018.
21. Oldenburg J, Levy GG. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2194-2195. doi: 10.1056/NEJMc1712683. PubMed PMID: 29171814.
22. Young G, Sidonio RF, Liesner R, Oldenburg J, Chang T, et al. HAVEN 2 Updated Analysis: Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab Prophylaxis in Pediatric Patients with Hemophilia A with Inhibitors. *Blood* 2017; 130(Suppl1):85.
23. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. *Blood Adv*. 2017; 1(22): 1891–9.
24. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:1935–9.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Subdirección General de Optimización e Integración terapéutica

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

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

El Laboratorio Titular, la Federación Española de Hemofilia, la Real Fundación Victoria Eugenia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.