

# Hemlibra®



Emicizumab

**30 mg/mL - Solución inyectable**

**60 mg/0.4 mL - Solución inyectable**

**105 mg/0.7 mL - Solución inyectable**

**150 mg/mL - Solución inyectable**

## 1. DESCRIPCIÓN

### 1.1 Nombre del medicamento

- Hemlibra® 30 mg/mL - Solución inyectable
- Hemlibra® 60 mg/0.4 mL - Solución inyectable
- Hemlibra® 105 mg/0.7 mL - Solución inyectable
- Hemlibra® 150 mg/mL - Solución inyectable

### 1.2 Composición cualitativa y cuantitativa

HEMLIBRA (emicizumab) solución inyectable es una solución estéril, para inyección subcutánea, suministrada en viales de dosis única de emicizumab a 30 mg/mL, 60 mg/0.4 mL, 105 mg/0.7 mL, o 150 mg/mL.

Cada vial de dosis única contiene 30 mg de emicizumab\* en 1 mL (30 mg/mL).

Cada vial de dosis única contiene 60 mg de emicizumab\* en 0.4 mL (60 mg/0.4 mL).

Cada vial de dosis única contiene 105 mg de emicizumab\* en 0.7 mL (105 mg/0.7 mL).

Cada vial de dosis única contiene 150 mg de emicizumab\* en 1 mL (150 mg/mL).

\*Emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado modificado de inmunoglobulina G4 (IgG4) con una estructura de anticuerpo bi-específica que se une al factor IXa y factor X. Emicizumab tiene un peso molecular aproximado de 145.6 kDa y es producido en células de mamífero diseñadas genéticamente (ovario de hámster chino). Emicizumab no tiene relación estructural u homología de secuencia con FVIII y, como tal, no induce o amplifica el desarrollo de inhibidores directos a FVIII.

Para consultar la lista completa de excipientes (véase sección 4.1)

### 1.3 Forma farmacéutica

Solución inyectable

## 2. DATOS CLÍNICOS

### 2.1 Indicaciones terapéuticas

HEMLIBRA está indicado para la profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios de hemorragias en pacientes adultos y pediátricos en edades desde recién nacidos y mayores con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con o sin inhibidores del factor VIII.

### 2.2 Posología y forma de administración

#### Dosis recomendada

#### Solo para uso subcutáneo

La dosis de carga recomendada es 3 mg/kg por inyección subcutánea una vez por semana por las primeras 4 semanas, seguido por una dosis de mantenimiento de:

- 1.5 mg/kg una vez por semana, o
- 3 mg/kg una vez cada dos semanas, o
- 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas.

La selección de una dosis de mantenimiento debe basarse en la preferencia del profesional de la salud considerando los regímenes que puedan incrementar la adherencia del paciente.

Descontinúe el uso profiláctico de agentes de bypass el día antes de iniciar la profilaxis con HEMLIBRA.

El uso profiláctico de productos con factor VIII (FVIII) puede ser continuado durante la primera semana de la profilaxis con HEMLIBRA.

#### Dosis Perdida

Si no es administrada una dosis de HEMLIBRA adminístrela tan pronto como sea posible y luego reinicie la programación de dosificación usual. No administrar dos dosis en el mismo día para compensar una dosis perdida.

#### **Preparación y Administración**

HEMLIBRA está dirigido para el uso bajo la guía/supervisión de un profesional de salud. Luego del entrenamiento apropiado en la técnica de inyección subcutánea, un paciente puede auto-inyectarse, o el cuidador del paciente puede administrar HEMLIBRA, si su médico determina que es apropiado. La auto-administración no es recomendada para niños menores de 7 años. Las “Instrucciones para el Uso” de HEMLIBRA contiene instrucciones más detalladas sobre la preparación y administración de HEMLIBRA [véase Instrucciones para el Uso].

- Inspeccione visualmente HEMLIBRA por materia particulada y decoloración antes de la administración. HEMLIBRA para administración subcutánea es una solución incolora a amarillo ligero. No utilizar si es visible materia particulada o si el producto está decolorado.
- Una jeringa, una aguja de transferencia con filtro, y una aguja para inyección son necesarios para descargar la solución de HEMLIBRA del vial e inyectar por vía subcutánea.
- Referirse a las “Instrucciones para el Uso” de HEMLIBRA por las instrucciones de manejo al combinar viales. No combine viales de HEMLIBRA de diferentes concentraciones (p.ej. 30 mg/mL y 150 mg/mL) en una sola inyección.

Por favor, vea abajo el criterio de selección para las opciones de dispositivo recomendadas:

- Administrar dosis de HEMLIBRA hasta 1 mL con una jeringa de 1 mL. Puede ser utilizada una jeringa de 1 mL que cumpla los siguientes criterios: Jeringa transparente de polipropileno o policarbonato con punta Luer-Lock tip, graduación 0.01 mL, estéril, solo para inyección, uso único, libre de látex y no pirogénica, comercialmente disponible en Perú.
- Administrar dosis de HEMLIBRA mayores de 1 mL y hasta 2 mL con una jeringa de 2 mL o 3 mL. Puede ser utilizada una jeringa de 2 mL o 3 mL que cumpla los siguientes criterios: Jeringa transparente de polipropileno o policarbonato con punta Luer-Lock tip, graduación 0.1 mL, estéril, solo para inyección, uso único, libre de látex y no pirogénica, comercialmente disponible en Perú.
- Puede ser utilizada una aguja de transferencia con un filtro que cumpla los siguientes criterios: Aguja de acero inoxidable con conexión Luer-Lock, estéril, calibre 18G, longitud de 1 a 1½ pulgada, punta semi-roma, uso único, libre de látex, que contiene un filtro de 5-micrones y no pirogénica, comercialmente disponible en Perú.
- Puede ser utilizada una aguja de inyección que cumpla los siguientes criterios: Aguja de acero inoxidable con conexión Luer-Lock, estéril, calibre 26G (rango aceptable: 25G – 27G calibre), longitud preferible de  $\frac{3}{8}$  pulgadas o longitud máxima de  $\frac{1}{2}$  pulgadas, uso único, libre de látex y no pirogénica, incluyendo característica de seguridad de la aguja, comercialmente disponible en Perú.
- Administrar cada inyección en una ubicación anatómica diferente (brazo supero-externo, muslos, o cualquier cuadrante infra-umbilical del abdomen) de la inyección previa. Una inyección nunca debe ser suministrada dentro de lunares, cicatrices, o áreas donde la piel está sensible, amoratada, roja, endurecida, o no está intacta. La administración de HEMLIBRA en el brazo supero-externo solo debe ser realizada por un cuidador o su médico.
- Descartar cualquier remanente no utilizado de HEMLIBRA en el vial de dosis única.

## **2.3 Contraindicaciones**

Ninguna

## **2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### **2.4.1 Microangiopatía Trombótica asociada con HEMLIBRA y CCPa**

Fueron reportados casos de microangiopatía trombótica (MAT) a partir de estudios clínicos donde fue administrado, en promedio, una cantidad acumulativa de >100 U/kg/24 horas de Concentrado de Complejo de Protrombina activada (CCPa) por 24 horas o más, a pacientes recibiendo profilaxis con HEMLIBRA. En estudios clínicos, la microangiopatía trombótica fue reportada en 0.8% de los pacientes (3/391) y en 8.1% de los pacientes (3/37) que recibieron al menos una dosis de CCPa. Los pacientes presentaron trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, e insuficiencia renal aguda, sin deficiencias severas en la actividad de ADAMTS13.

Fue vista evidencia de mejoría dentro de una semana luego de la discontinuación de CCPa. Un paciente reinició HEMLIBRA luego de la resolución de la MAT.

Considere los beneficios y riesgos si el CCPa debe ser utilizado en un paciente que está recibiendo profilaxis con HEMLIBRA. Debido a la vida-media prolongada de HEMLIBRA, la posibilidad de una interacción con CCPa puede persistir hasta 6 meses después de la última dosis. Monitorear por el desarrollo de MAT al administrar CCPa. Descontinuar inmediatamente CCPa e interrumpir la profilaxis con HEMLIBRA si aparecen síntomas clínicos y/o hallazgos de laboratorio consistentes con MAT, y maneje según esté indicado clínicamente. Considerar los beneficios y riesgos de reiniciar la profilaxis con HEMLIBRA luego de la resolución completa de la MAT sobre una base caso por caso.

### **2.4.2 Tromboembolismo asociado con HEMLIBRA y CCPa**

Fueron reportados eventos trombóticos en estudios clínicos donde fue administrado, en promedio, una cantidad acumulativa de >100 U/kg/24 horas de CCPa por 24 horas o más, a pacientes recibiendo profilaxis con HEMLIBRA. En estudios clínicos, los eventos trombóticos fueron reportados en 0.5% de los pacientes (2/391) y en 5.4% de los pacientes (2/37) que recibieron al menos una dosis de CCPa.

Ningún evento trombótico requirió terapia anti-coagulación. Se evidenció mejoría o resolución dentro de un mes luego de la discontinuación de CCPa. Un paciente reinició HEMLIBRA luego de la resolución del evento trombótico.

Considere los beneficios y riesgos si el CCPa debe ser utilizado en un paciente que está recibiendo profilaxis con HEMLIBRA. Debido a la vida-media prolongada de HEMLIBRA, la posibilidad de una interacción con CCPa puede persistir hasta 6 meses después de la última dosis. Monitorear por el desarrollo de tromboembolismo al administrar CCPa. Descontinuar inmediatamente CCPa e interrumpir la profilaxis con HEMLIBRA si aparecen síntomas clínicos y/o hallazgos de laboratorio consistentes con eventos trombóticos, y maneje según esté indicado clínicamente. Considerar los beneficios y riesgos de reiniciar la profilaxis con HEMLIBRA luego de la resolución completa de los eventos trombóticos sobre una base caso por caso.

### **2.4.3. Inmunogenicidad**

El tratamiento con HEMLIBRA puede inducir anticuerpos anti-medicamento. Se informaron anticuerpos anti-emicizumab en el 5.1% de los pacientes (34/668) tratados con HEMLIBRA en ensayos clínicos. La mayoría de los pacientes con anticuerpos anti-emicizumab no experimentaron un cambio en las concentraciones plasmáticas de HEMLIBRA ni un aumento en los eventos hemorrágicos; sin embargo, en casos poco frecuentes (incidencia < 1 %), la presencia de anticuerpos neutralizantes con una concentración plasmática decreciente puede estar asociada con una pérdida de eficacia (Véase las secciones 3.1 y 3.3)

Controle los signos clínicos de pérdida de eficacia (p. ej., aumento de los eventos de hemorragias intercurrentes) y si se observan, evalúe de inmediato la etiología y considere un cambio en el tratamiento si se sospechan

anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab.

#### 2.4.4. Interferencia con Pruebas de Coagulación de Laboratorio

HEMLIBRA afecta las pruebas de laboratorio basadas en coagulación de vía intrínseca, incluyendo tiempo de coagulación activada (ACT), tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), y todos los ensayos basados en aPTT, tales como actividad del factor VIII (FVIII) de una etapa (Tabla 1). Por lo tanto, los resultados de las pruebas de laboratorio basadas en coagulación de vía intrínseca en pacientes tratados con HEMLIBRA no deben ser utilizados para monitorear la actividad de HEMLIBRA, determinar la dosificación para reemplazo de factor o anti-coagulación, o medir títulos del inhibidor de FVIII (véase sección 2.5). Las pruebas de laboratorio afectadas y no afectadas para HEMLIBRA se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1 Resultados de Pruebas de Coagulación Afectados y No Afectados por HEMLIBRA**

Resultados Afectados por Hemlibra	Resultados No Afectados por Hemlibra
Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) Ensayos Bethesda (basado en coagulación) para títulos de inhibidor de FVIII Ensayos de factor único basado en aPTT, Una etapa Resistencia de Proteína C Activada basado en aPTT (APC-R) Tiempo de coagulación activada (ACT)	Ensayos Bethesda (cromogénico bovino) para títulos de inhibidor de FVIII Tiempo de trombina (TT) Ensayos de factor único basado en el tiempo de protrombina (PT), una etapa Ensayos de factor único basado en cromogénico distinto de FVIII* Ensayos inmuno-basados (p.ej., métodos ELISA, turbidométricos) Pruebas genéticas de factores de coagulación (p. ej., Factor V Leiden, Protrombina 20210)

*\*Para consideraciones importantes respecto a ensayos de actividad cromogénica de FVIII (véase sección 2.5).*

#### Poblaciones especiales

##### Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de HEMLIBRA ha sido establecida en pacientes pediátricos. El uso de HEMLIBRA en pacientes pediátricos con hemofilia A están apoyadas por dos estudios aleatorizados (HAVEN 1 y HAVEN 3) y dos estudios de brazo único (HAVEN 2 y HAVEN 4). Todos los estudios clínicos incluyeron pacientes pediátricos en los siguientes grupos etarios: 47 adolescentes (12 años a menos de 18 años). Solo el HAVEN 2 incluyó pacientes pediátricos en los siguientes grupos etarios: 55 niños (2 años hasta menos de 12 años) y cinco infantes (1 mes hasta menos de 2 años de edad). No fueron observadas diferencias en eficacia entre los diferentes grupos etarios (véase la sección 3.1).

Las concentraciones plasmáticas mínimas de emicizumab, en el estado-estacionario, fueron comparables en pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 meses a dosis equivalentes basadas en peso. Las concentraciones menores de emicizumab fueron predichas en pacientes menores de 6 meses de edad (véase la sección 3.2).

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con HEMLIBRA fueron similares en tipo a aquellas observadas en pacientes adultos con hemofilia A (véase la sección 2.8)

##### Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de HEMLIBRA no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años, o mayores, para determinar si estos responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en respuestas entre pacientes ancianos y jóvenes.

## 2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### ***Hipercoagulabilidad con el Uso Concomitante de CCPa***

La experiencia clínica sugiere que existe una interacción farmacológica con HEMLIBRA y CCPa (véase sección 2.4)

### ***Interacciones entre Fármaco – Pruebas de Laboratorio***

HEMLIBRA restaura la actividad del cofactor tenasa del factor VIII (FVIIIa) activado faltante. Las pruebas de coagulación de laboratorio sobre coagulación intrínseca (p.ej., aPTT) miden el tiempo de coagulación total incluyendo el tiempo necesario para la activación de FVIII a FVIIIa por trombina. Tales pruebas basadas en la vía intrínseca rendirán tiempos de coagulación demasiado acortados con HEMLIBRA, el cual no requiere activación por trombina. El tiempo de coagulación intrínseca demasiado acortado entonces alterará todos los ensayos de factor único basados en aPTT, tales como ensayo de actividad FVIII de una etapa; sin embargo, los ensayos de factor único utilizando métodos con base inmune o cromogénicos no están afectados por HEMLIBRA y pueden ser utilizados para monitorear parámetros de coagulación durante el tratamiento, con consideraciones específicas para los ensayos de actividad cromogénica de FVIII según lo descrito anteriormente.

Las pruebas de actividad cromogénica del FVIII pueden ser fabricadas bien sea con proteínas de coagulación humana, o, bovina. Los ensayos que contienen factores de coagulación humana responden a HEMLIBRA, pero pueden sobre estimar el potencial hemostático clínico de HEMLIBRA. En contraste, los ensayos que contienen factores de coagulación bovinos no son sensibles a HEMLIBRA (no miden su actividad) y pueden ser utilizados para monitorear la actividad endógena o infundida de FVIII, o para medir inhibidores anti-FVIII.

HEMLIBRA permanece activo en la presencia de inhibidores versus FVIII, de modo que esta producirá un resultado falso – negativo en ensayos Bethesda basados en coagulación por inhibición funcional de FVIII. Por el contrario, puede ser utilizado un ensayo cromogénico Bethesda utilizando un test cromogénico FVIII con proteína bovina que no es sensible a HEMLIBRA.

Debido a la vida-media prolongada de HEMLIBRA, los efectos sobre los ensayos de coagulación pueden persistir por hasta 6 meses luego de la última dosis (véase sección 3.2)

### **Estudios de Interacción Farmacológica**

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con HEMLIBRA.

## 2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### **Embarazo**

#### **Resumen de Riesgos**

No hay datos disponibles sobre el uso de HEMLIBRA en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado con el fármaco de defectos mayores al nacer y aborto. No se han realizado estudios de reproducción animal con emicizumab. No es conocido si HEMLIBRA puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. HEMLIBRA debe ser utilizado durante el embarazo solo si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo para el feto.

Todos los embarazos tienen un riesgo intrínseco de defectos al nacer, pérdida, u otros resultados adversos. El riesgo intrínseco estimado de defectos mayores al nacer y aborto para la población indicada es desconocido. En la población general de Estados Unidos, el riesgo intrínseco estimado de defectos mayores al nacer y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es 2 - 4% y 15 - 20%, respectivamente.

### **Lactancia**

#### **Resumen de Riesgos**

No hay información respecto a la presencia de emicizumab en la leche materna, los efectos sobre el niño amamantado, o los efectos sobre la producción de leche. La IgG humana es conocida por estar presente en la leche humana. Los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia deben ser considerados juntos con la necesidad clínica de la madre de HEMLIBRA y cualquier efecto adverso potencial sobre el niño amamantado a partir de HEMLIBRA o de la condición materna subyacente.

### **Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo**

#### **Anticoncepción**

Las mujeres con potencial de embarazo deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras reciben HEMLIBRA.

## 2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se tiene datos acerca de la influencia de HEMLIBRA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## 2.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas serias están descritas en otras partes en la ficha técnica:

- Microangiopatía Trombótica asociada con HEMLIBRA y CCPa (véase sección 2.4)
- Tromboembolismo asociado con HEMLIBRA y CCPa (véase sección 2.4)

### Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos son realizados bajo condiciones con gran variabilidad, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con tasas en estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas están basadas en datos agrupados de dos estudios aleatorizados en pacientes adultos y adolescentes (HAVEN 1 y HAVEN 3), un estudio de brazo único en pacientes adultos y adolescentes (HAVEN 4), un estudio de brazo único en pacientes pediátricos (HAVEN 2), y un estudio de hallazgo de dosis, en el cual un total de 391 pacientes masculinos con hemofilia A recibieron al menos una dosis de HEMLIBRA como profilaxis de rutina. Doscientos ochenta-y-un pacientes (72%) eran adultos (18 años y mayores), 50 (13%) eran adolescentes (12 años a menos de 18 años), 55 (14%) eran niños (2 años hasta menores de 12 años), y cinco (1%) eran infantes (1 mes hasta menos de 2 años). La mediana de la duración de la exposición a lo largo de los estudios fue 34.1 semanas (0.1 a 224.4 semanas).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas observadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con HEMLIBRA fueron reacciones en el sitio de la inyección, cefalea, y artralgia.

Cuatro pacientes (1%) en los estudios clínicos recibiendo profilaxis con HEMLIBRA abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas, las cuales fueron microangiopatía trombótica, necrosis de piel y tromboflebitis superficial, cefalea, y reacción en el sitio de la inyección.

Las reacciones adversas observadas en pacientes que recibieron HEMLIBRA se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2. Reacciones Adversas Reportadas en  $\geq 5\%$  de los Pacientes de los Estudios Clínicos Agrupados con HEMLIBRA**

Sistema Corporal	Reacción Adversa	Número de Pacientes n (%) (N = 391)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración	Reacciones en el sitio de la inyección *	85 (22%)
	Pirexia	23 (6%)
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	57 (15%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	22 (6%)
Trastornos Musculoesqueléticos y de Tejido Conectivo	Artralgia	59 (15%)

\* Incluye hematomas en el sitio de la inyección, malestar en el sitio de la inyección, eritema en el sitio de la inyección, hematoma en el sitio de inyección, endurecimiento en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, prurito en el sitio de la inyección, eritema en el sitio de la inyección, reacción en el sitio de la inyección, inflamación

en el sitio de la inyección, urticaria en el sitio de la inyección, y calor en el sitio de la inyección.

#### Caracterización del tratamiento con CCPa en estudios clínicos agrupados

Hubo 130 instancias de tratamiento con CCPa en 37 pacientes, de los cuales 13 instancias (10%) consistieron, en promedio, de una cantidad acumulativa de >100 U/kg/24 horas de CCPa por 24 horas o más; dos de las 13 fueron asociadas con eventos trombóticos y tres de las 13 fueron asociadas con MAT (Tabla 3). No fueron asociados MAT o eventos trombóticos con las instancias remanentes del tratamiento con CCPa.

**Tabla 3 Caracterización del Tratamiento\* con CCPa en Estudios Clínicos Agrupados**

Duración del tratamiento con CCPa	Cantidad Acumulativa promedio de CCPa sobre 24 horas (U/kg/24 horas)		
	< 50	50 – 100	> 100
< 24 horas	11	76	18
24 – 48 horas	0	6	3 <sup>a</sup>
> 48 horas	1	5	10 <sup>a,b,b</sup>

\* Una instancia de tratamiento con CCPa es definida como todas las dosis de CCPa recibidas por un paciente por cualquier razón, hasta que hubiera un descanso libre de tratamiento de 36 horas.

<sup>a</sup>Evento trombótico

<sup>b</sup>Microangiopatía trombótica

#### Reacciones en el Sitio de la Inyección

En total, 85 pacientes (22%) reportaron reacciones en el sitio de la inyección (ISRs - por sus siglas en inglés). Todas las ISRs observadas en los estudios clínicos con HEMLIBRA fueron reportadas como intensidad leve a moderada y 93% se resolvieron sin tratamiento. Las ISR comúnmente reportadas fueron eritema en el sitio de la inyección (11%), dolor en el sitio de la inyección (4%), y prurito en el sitio de la inyección (4%).

#### Otras Reacciones Menos Comunes (<1%)

- Rabdomiólisis

Fue reportada rabdomiólisis en dos pacientes adultos con elevaciones asintomáticas en creatinina quinasa sin síntomas renales o musculoesqueléticos asociados. En ambos casos, el evento ocurrió luego de un incremento en la actividad física.

#### Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de HEMLIBRA. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar, de manera confiable, su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, urticaria, angioedema

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: [farmacovigilancia.peru@roche.com](mailto:farmacovigilancia.peru@roche.com) / Teléfono: 01-630-2930.

## 2.9 Sobredosis

No hay experiencia disponible por sobredosis.

### 3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágico (anticuerpo monoclonal) / Otros hemostáticos sistémicos

Código ATC: B02BX06

#### Mecanismo de Acción

HEMLIBRA se une al factor IX activado (FIXa) y al factor X (FX) para restaurar la función del factor VIII activado (FVIIIa) faltante que es necesario para la hemostasia efectiva.

#### ESTUDIOS CLÍNICOS

##### Hemofilia A sin inhibidores de FVIII

La eficacia de HEMLIBRA para la profilaxis de rutina en pacientes con hemofilia A sin inhibidores de FVIII fue evaluada en dos estudios clínicos [estudios en adultos y adolescentes (HAVEN 3 y HAVEN 4)].

##### **HAVEN 3 (Pacientes Adultos y Adolescentes)**

El estudio HAVEN 3 (NCT02847637) fue un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, en 152 hombres adultos y adolescentes (edad  $\geq 12$  años y  $\geq 40$  kg) con hemofilia A sin inhibidores de FVIII, quienes recibieron previamente tratamiento episódico (a demanda) o profiláctico con FVIII. Los pacientes recibieron profilaxis con HEMLIBRA, 3 mg/kg una vez por semana por las primeras 4 semanas, seguido por 1.5 mg/kg una vez por semana [Brazos A y D] o 3 mg/kg una vez cada dos semanas [Brazo B] o sin profilaxis (Brazo C). Los pacientes en el Brazo C podrían cambiar a profilaxis con HEMLIBRA (3 mg/kg una vez cada dos semanas) luego de completar al menos 24 semanas sin profilaxis. Para los Brazos A y B, la titulación ascendente de la dosis a 3 mg/kg una vez por semana fue permitida luego de 24 semanas en profilaxis con HEMLIBRA para pacientes que experimentaron dos o más hemorragias calificadas (p.ej., hemorragias espontáneas y clínicamente significativas ocurriendo en el estado-estacionario). Para los pacientes del Brazo D, la titulación ascendente de la dosis fue permitida luego de la segunda hemorragia calificada. Durante el estudio, a cinco pacientes se les realizó titulación ascendente de su dosis de mantenimiento; sin embargo, este estudio no fue diseñado para investigar el régimen de dosificación de 3 mg/kg una vez por semana.

Ochenta y nueve pacientes tratados previamente con FVIII episódico (a demanda) fueron aleatorizados en una razón de 2:2:1 a recibir profilaxis con HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (Brazo A), 3 mg/kg una vez cada dos semanas (Brazo B), o sin profilaxis (Brazo C), con estratificación por tasa de hemorragia en las 24 semanas previas ( $< 9$  o  $\geq 9$ ). Sesenta y tres pacientes tratados previamente con FVIII profiláctico fueron ingresados en el Brazo D para recibir profilaxis con HEMLIBRA (1.5 mg/kg una vez por semana).

La eficacia fue evaluada luego de un mínimo de 24 semanas de seguimiento basado en la tasa de sangrados para hemorragias que requerían tratamiento con factores de coagulación entre los pacientes previamente tratados con FVIII episódico (a demanda) quienes fueron aleatorizados a profilaxis con HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (Brazo A) o 3 mg/kg una vez cada dos semanas (Brazo B) comparado con aquellos que no recibieron profilaxis (Brazo C). El estudio también evaluó la comparación aleatorizada de los Brazos A y C y Brazos B y C para la eficacia de la profilaxis de HEMLIBRA en la reducción del número de todas las hemorragias, hemorragias espontáneas, hemorragias de articulaciones, y hemorragia de articulaciones diana.

La eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA comparada con FVIII profiláctico previo también fue evaluada en pacientes que habían participado en un estudio no intervencional (NIS por sus siglas en inglés) antes del ingreso (Brazo D). Solo los pacientes del NIS fueron incluidos en esta comparación, ya que los datos de hemorragias y del tratamiento fueron recolectados con el mismo nivel de granularidad que el utilizado en el HAVEN 3.

Los resultados de eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA (1.5 mg/kg una vez por semana y 3 mg/kg una vez cada dos semanas) comparados con la ausencia de profilaxis con respecto a la tasa de hemorragias tratadas, todas las hemorragias, hemorragias espontáneas tratadas, hemorragias de articulaciones tratadas, y hemorragias de articulación diana tratadas se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4 Tasa Anualizada de Sangrado con Profilaxis con HEMLIBRA versus Ausencia de Profilaxis en Pacientes ≥ 12 Años de Edad sin Inhibidores del Factor VIII**

Resultados	HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 36)	HEMLIBRA 3 mg/kg una vez cada dos semanas (N = 35)	Sin Profilaxis (N = 18)
<b>Hemorragias Tratadas</b>			
TAS (95% IC) <sup>a</sup>	1.5 (0.9, 2.5)	1.3 (0.8, 2.3)	38.2 (22.9, 63.8)
reducción % (95% IC) valor <i>p</i>	96% (92.5%, 98%) < 0.0001	97% (93.4%, 98.3%) < 0.0001	-
% pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	55.6 (38.1, 72.1)	60 (42.1, 76.1)	0 (0, 18.5)
Mediana TAS (IQR)	0 (0, 2.5)	0 (0, 1.9)	40.4 (25.3, 56.7)
<b>Todas las Hemorragias</b>			
TAS (95% IC) <sup>a</sup>	2.5 (1.6, 3.9)	2.6 (1.6, 4.3)	47.6 (28.5, 79.6)
reducción % (95% IC) valor <i>p</i>	95% (90.1%, 97%) < 0.0001	94% (89.7%, 97%) < 0.0001	-
% pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	50 (32.9, 67.1)	40 (23.9, 57.9)	0 (0, 18.5)
Mediana TAS (IQR)	0.6 (0, 3.9)	1.6 (0, 4)	46.9 (26.1, 73.9)
<b>Hemorragias Espontáneas Tratadas</b>			
TAS (95% IC) <sup>a</sup>	1.0 (0.5, 1.9)	0.3 (0.1, 0.8)	15.6 (7.6, 31.9)
reducción % (95% IC) valor <i>p</i>	94% (84.9%, 97.5%) < 0.0001	98% (94.4%, 99.4%) < 0.0001	-
% pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	66.7 (49.0, 81.4)	88.6 (73.3, 96.8)	22.2 (6.4, 47.6)
Mediana TAS (IQR)	0 (0, 1.3)	0 (0, 0)	10.8 (2.1, 26)
<b>Hemorragias de Articulaciones Tratadas</b>			
TAS (95% IC) <sup>a</sup>	1.1 (0.6, 1.9)	0.9 (0.4, 1.7)	26.5 (14.7, 47.8)
reducción % (95% IC) valor <i>p</i>	96% (91.5%, 98.1%) < 0.0001	97% (93%, 98.5%) < 0.0001	-
% pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	58.3 (40.8, 74.5)	74.3 (56.7, 87.5)	0 (0, 18.5)
Mediana TAS (IQR)	0 (0, 1.9)	0 (0, 1.3)	21.3 (14.5, 41.3)
<b>Hemorragia de Articulaciones Diana Tratadas</b>			
TAS (95% IC) <sup>a</sup>	0.6 (0.3, 1.4)	0.7 (0.3, 1.6)	13 (5.2, 32.3)
reducción % (95% IC) valor <i>p</i>	95% (85.7%, 98.4%) < 0.0001	95% (85.3%, 98.2%) < 0.0001	-
% pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	69.4 (51.9, 83.7)	77.1 (59.9, 89.6)	27.8 (9.7, 53.5)
Mediana TAS (IQR)	0 (0, 1.4)	0 (0, 0)	12.8 (0, 39.1)

TAS = Tasa Anualizada de Sangrado; IC = intervalo de confianza; IQR = rango intercuartil, percentil 25 a percentil 75.

<sup>a</sup>Basado en modelo de regresión binomial negativo.

En el análisis intra-paciente de HAVEN 3, la profilaxis con HEMLIBRA resultó en una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) (68%) en la tasa de sangrados para las hemorragias tratadas comparado con la profilaxis previa con FVIII recolectada en el NIS antes del ingreso (véase la Tabla 5).

**Tabla 5 Comparación Intra-Paciente de la Tasa Anualizada de Sangrado con Profilaxis con HEMLIBRA versus Profilaxis Previa con FVIII**

Resultados	HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 48)	Profilaxis Previa con FVIII (N = 48)
Mediana del Período de Observación (semanas)	33.7	30.1
<b>Hemorragias Tratadas</b>		
TAS (95% IC) <sup>a</sup>	1.5 (1, 2.3)	4.8 (3.2, 7.1)
reducción % (95% IC) valor <i>p</i>	68% (48.6%, 80.5%) < 0.0001	
% pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	54.2 (39.2, 68.6)	39.6 (25.8, 54.7)
Mediana TAS (IQR)	0 (0, 2.1)	1.8 (0, 7.6)

TAS = Tasa Anualizada de Sangrado; IC = intervalo de confianza; IQR = rango intercuartil, percentil 25 a percentil 75.

<sup>a</sup>Basado en modelo de regresión binomial negativo.

#### HAVEN 4 (Pacientes Adultos y Adolescentes)

El estudio HAVEN 4 (NCT03020160) fue un estudio clínico de brazo único, multicéntrico, de etiqueta abierta, en 41 hombres adultos y adolescentes (edad ≥ 12 años y ≥ 40 kg) con hemofilia A con o sin inhibidores de FVIII quienes recibieron previamente tratamiento episódico (a demanda) o profiláctico con FVIII o agentes de bypass. Los pacientes recibieron profilaxis con HEMLIBRA a 3 mg/kg una vez por semana por las primeras 4 semanas seguido por 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas en lo sucesivo.

La eficacia fue evaluada en un subgrupo de 36 pacientes con hemofilia A sin inhibidores de FVIII basada en la tasa de sangrados para aquellas hemorragias que requirieron tratamiento con factores de coagulación. El estudio también evaluó la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA sobre todas las hemorragias, hemorragias espontáneas tratadas, hemorragias de articulaciones tratadas, y hemorragias de articulaciones diana tratadas.

Los resultados de eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas con respecto a la tasa de hemorragias tratadas, todas las hemorragias, hemorragias espontáneas tratadas, hemorragias de articulaciones tratadas, y hemorragias de articulaciones diana tratadas se muestran en la Tabla 6. La mediana del tiempo de observación fue 25.6 semanas (rango 24.1 – 29.4 semanas).

**Tabla 6 Tasa Anualizada de Sangrado de profilaxis con HEMLIBRA 6 mg/kg Una vez cada cuatro semanas en Pacientes ≥ 12 Años de Edad sin Inhibidores del Factor VIII**

Resultados	TAS <sup>a</sup> /95% IC N = 36	Mediana TAS (IQR) N = 36	% Cero Hemorragias (95% IC) N = 36
Hemorragias tratadas	2.6 (1.5, 4.7)	0 (0, 2.1)	52.8 (35.5, 69.6)
Todas las hemorragias	4.8 (3.2, 7.1)	2.1 (0, 6.1)	27.8 (14.2, 45.2)
Hemorragias espontáneas tratadas	0.6 (0.2, 1.6)	0 (0, 0)	83.3 (67.2, 93.6)
Hemorragias de Articulaciones Tratadas	1.8 (0.8, 4)	0 (0, 1.9)	69.4 (51.9, 83.7)
Hemorragias de Articulaciones Diana Tratadas	1.1 (0.4, 3.7)	0 (0, 0)	83.3 (67.2, 93.6)

TAS = Tasa Anualizada de Sangrado; IC = intervalo de confianza; IQR = rango intercuartil, percentil 25 a percentil 75.

<sup>a</sup>Basado en modelo de regresión binomial negativo.

### **Hemofilia A con inhibidores de FVIII**

La eficacia de HEMLIBRA para la profilaxis de rutina en pacientes con hemofilia A con inhibidores de FVIII fue evaluada en tres estudios clínicos [estudios en adultos y adolescentes (HAVEN 1 y HAVEN 4) y un estudio pediátrico (HAVEN 2)].

#### **HAVEN 1 (Pacientes Adultos y Adolescentes)**

El estudio HAVEN 1 (NCT02622321) fue un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, en 109 varones adolescentes y adultos (edad  $\geq 12$  años y  $\geq 40$  kg) con hemofilia A con inhibidores de FVIII quienes recibieron previamente, o bien tratamiento episódico (a demanda) o tratamiento profiláctico con agentes de bypass. Los pacientes recibieron HEMLIBRA (Brazos A, C, y D), 3 mg/kg una vez por semana por las primeras 4 semanas seguido por 1.5 mg/kg una vez por semana en lo sucesivo, o no recibieron profilaxis (Brazo B). Los pacientes en el Brazo B podían cambiar a profilaxis con HEMLIBRA luego de completar al menos 24 semanas sin profilaxis. La titulación ascendente a 3 mg/kg una vez por semana fue permitida luego de 24 semanas de profilaxis con HEMLIBRA para pacientes que experimentaron dos o más hemorragias calificadas (p.ej., hemorragias espontáneas y clínicamente significativas ocurriendo en el estado-estacionario). Durante el estudio, dos pacientes tuvieron titulación ascendente de sus dosis de mantenimiento; sin embargo, este estudio no fue diseñado para investigar el régimen de dosificación de 3 mg/kg una vez por semana.

Cincuenta y tres pacientes tratados previamente con agentes de bypass episódicos (a demanda) fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir profilaxis con HEMLIBRA (Brazo A) o no recibieron profilaxis (Brazo B), con estratificación por tasa de sangrado en las 24 semanas previas ( $< 9$  o  $\geq 9$ ). Cuarenta y nueve pacientes tratados previamente con agentes de bypass profilácticos fueron ingresados en el Brazo C para recibir profilaxis con HEMLIBRA. Siete pacientes tratados previamente con agentes de bypass episódicos (a demanda) que habían participado en el NIS antes del ingreso, pero no fueron capaces de ingresar en el HAVEN 1 antes del cierre de los Brazos A y B, fueron ingresados en el Brazo D para recibir profilaxis con HEMLIBRA.

La eficacia fue evaluada luego de un mínimo de 24 semanas de seguimiento basada en la tasa de sangrados para hemorragias que requirieron tratamiento con factores de entre pacientes tratados previamente con agentes de bypass episódicos que fueron aleatorizados a profilaxis con HEMLIBRA (Brazo A) comparado con aquellos que no recibieron profilaxis (Brazo B). El estudio también evaluó la comparación aleatorizada de los Brazos A y B por la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en la reducción del número de todas las hemorragias, hemorragias espontáneas, hemorragias de articulaciones, hemorragias de articulaciones diana, así como síntomas reportados por el paciente y funcionamiento físico.

La eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA comparada con agentes de bypass profilácticos previos también fue evaluada en pacientes que habían participado en el NIS antes del ingreso (Brazo C). Solo los pacientes del NIS fueron incluidos en esta comparación, porque los datos de hemorragias y de tratamiento fueron recolectados con el mismo nivel de granularidad que el usado en el HAVEN 1.

Los resultados de la profilaxis con HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana comparado con ausencia de profilaxis con respecto a la tasa de hemorragias tratadas, todas las hemorragias, hemorragias espontáneas tratadas, hemorragias de articulaciones tratadas, y hemorragias de articulaciones diana tratadas, se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7 Tasa Anualizada de Sangrado en Profilaxis con HEMLIBRA versus Ausencia de Profilaxis en Pacientes  $\geq 12$  Años de Edad con Inhibidores del Factor VIII**

<b>Resultados</b>	<b>HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 35)</b>	<b>Sin Profilaxis (N = 18)</b>
<b>Hemorragias tratadas</b>		
TAS (95% IC) <sup>a</sup>	2.9 (1.7, 5.0)	23.3 (12.3, 43.9)
reducción % (95% IC) valor <i>p</i>	87% (72.3%, 94.3%) < 0.0001	
% pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	62.9 (44.9, 78.5)	5.6 (0.1, 27.3)
Mediana TAS (IQR)	0 (0, 3.7)	18.8 (13.0, 35.1)

<b>Todas las hemorragias</b>		
TAS (95% IC) <sup>a</sup>	5.5 (3.6, 8.6)	28.3 (16.8, 47.8)
reducción % (95% IC) valor <i>p</i>	80% (62.5%, 89.8%) < 0.0001	
% pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	37.1 (21.5, 55.1)	5.6 (0.1, 27.3)
Mediana TAS (IQR)	2 (0, 9.9)	30.2 (18.3, 39.4)
<b>Hemorragias espontáneas tratadas</b>		
TAS (95% IC) <sup>a</sup>	1.3 (0.7, 2.2)	16.8 (9.9, 28.3)
reducción % (95% IC) valor <i>p</i>	92% (84.6%, 96.3%) < 0.0001	
% pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	68.6 (50.7, 83.1)	11.1 (1.4, 34.7)
Mediana TAS (IQR)	0 (0, 3.3)	15.2 (6.6, 30.4)
<b>Hemorragias de Articulaciones Tratadas</b>		
TAS (95% IC) <sup>a</sup>	0.8 (0.3, 2.2)	6.7 (2.0, 22.4)
reducción % (95% IC) valor <i>p</i>	89% (48%, 97.5%) 0.0050	
% pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	85.7 (69.7, 95.2)	50.0 (26.0, 74.0)
Mediana TAS (IQR)	0 (0, 0)	1 (0, 14.4)
<b>Hemorragias de Articulaciones Diana Tratadas</b>		
TAS (95% IC) <sup>a</sup>	0.1 (0.03, 0.6)	3.0 (1.0, 9.1)
reducción % (95% IC) valor <i>p</i>	95% (77.3%, 99.1%) 0.0002	
% pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	94.3 (80.8, 99.3)	50.0 (26.0, 74.0)
Mediana TAS (IQR)	0 (0, 0)	1 (0, 6.5)

TAS = Tasa Anualizada de Sangrado; IC = intervalo de confianza; IQR = rango intercuartil, percentil 25 a percentil 75.

<sup>a</sup>Basado en modelo de regresión binomial negativo.

Se realizaron análisis descriptivos para evaluar la profilaxis con HEMLIBRA una vez por semana utilizando intervalos de tratamiento de 12 semanas hasta la Semana 72. La media descriptiva de TAS para hemorragias tratadas se muestra en la Tabla 8.

**Tabla 8 Tasa Anualizada de Sangrado de Profilaxis con HEMLIBRA Una vez por semana por Intervalos de 12 Semanas en Pacientes ≥ 12 Años de Edad con Inhibidores del Factor VIII**

Resultados	Intervalo de Tiempo (Semanas)					
	1 – 12 (N = 109)	13 – 24 (N = 108)	25 – 36 (N = 93)	37 – 48 (N = 93)	49 – 60 (N = 57)	61 – 72 (N = 42)
<b>Hemorragias tratadas</b>						
TAS media (95% IC)	3.9 (1.1, 10.2)	2.2 (0.3, 7.6)	0.9 (0, 5.5)	0.4 (0, 4.4)	0.5 (0, 4.7)	0.6 (0, 4.9)

TAS = Tasa Anualizada de Sangrado; IC = intervalo de confianza basado en la distribución de Poisson; N = número de pacientes cuyos datos contribuyeron para análisis en cada intervalo de tiempo.

En el análisis intra-paciente de HAVEN 1, la profilaxis con HEMLIBRA resultó en una reducción estadísticamente significativa ( $p=0.0003$ ) (79%) en la tasa de sangrados para hemorragias tratadas comparado con profilaxis previa con agentes de bypass recolectadas en el NIS antes del ingreso (Tabla 9).

**Tabla 9 Comparación Intra-Paciente de la Tasa Anualizada de Sangrado en Profilaxis con HEMLIBRA versus Profilaxis Previa con Agentes de Bypass**

Resultados	HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 24)	Profilaxis con Agentes de Bypass Previos (N = 24)
Mediana de Período de Observación (semanas)	30.1	32.1
<b>Hemorragias tratadas</b>		
TAS (95% IC) <sup>a</sup>	3.3 (1.3, 8.1)	15.7 (11.1, 22.3)
reducción % (95% IC) valor p	79% (51.4%, 91.1%) 0.0003	
% pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	70.8 (48.9, 87.4)	12.5 (2.7, 32.4)
Mediana TAS (IQR)	0 (0, 2.2)	12 (5.7, 24.2)

TAS = Tasa Anualizada de Sangrado; IC = intervalo de confianza; IQR = rango intercuartil, percentil 25 a percentil 75.

<sup>a</sup>Basado en modelo de regresión binomial negativo.

El estudio HAVEN 1 evaluó síntomas relacionados con la hemofilia reportados por el paciente (inflamaciones dolorosas y presencia de dolor en articulación) y funcionamiento físico (dolor con movimiento y dificultad en caminatas largas) utilizando la Puntuación de Salud Física del cuestionario de Calidad de Vida específico para Hemofilia (Haem-A-QoL) para pacientes  $\geq 18$  años de edad. El brazo de profilaxis con HEMLIBRA (Brazo A) mostró una mejoría comparado con el brazo sin profilaxis (Brazo B) en la puntuación de la Sub-Escala de Salud Física Haem-A-QoL en la evaluación de la Semana 25 (Tabla 10). La mejoría en la Puntuación de Salud Física fue soportada más aún por la Puntuación Total según la medición por el Haem-A-QoL en la Semana 25.

**Tabla 10 Cambio en la Puntuación de Salud Física Haem-A-QoL en Profilaxis con HEMLIBRA versus Sin Profilaxis en Pacientes ( $\geq 18$  Años de Edad) con Inhibidores del Factor VIII en la Semana 25**

Puntuaciones de Haem-A-QoL en la Semana 25	HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N=25 <sup>a</sup> )	Sin Profilaxis (N=14 <sup>a</sup> )
<b>Puntuación de Salud Física (rango 0 a 100)<sup>b</sup></b>		
Media ajustada <sup>c</sup>	32.6	54.2
Diferencia en medias ajustadas (95% IC)	21.6 (7.9, 35.2)	
valor p	0.0029	

<sup>a</sup>Número de pacientes  $\geq 18$  años que completaron el cuestionario Haem-A-QoL.

<sup>b</sup>Las puntuaciones más bajas reflejan mejor funcionamiento.

<sup>c</sup>Ajustado por línea basal y línea basal por interacción de grupo de tratamiento.

### HAVEN 2 (Pacientes Pediátricos)

El estudio HAVEN 2 (NCT02795767) fue un estudio clínico de brazo único, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes pediátricos varones ( $<12$  años, o entre 12 - 17 años que pesaban  $<40$  kg) con hemofilia A con inhibidores de FVIII. Los pacientes recibieron profilaxis con HEMLIBRA a 3 mg/kg una vez por semana por las primeras 4 semanas seguido por 1.5 mg/kg una vez por semana en lo sucesivo.

El estudio evaluó la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA, incluyendo la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA comparado con el tratamiento con agente de bypass episódico previo (a demanda) y profiláctico, en pacientes que habían participado en un estudio no intervencional (NIS) antes del ingreso (análisis intra-paciente).

Para el momento del análisis interino la eficacia fue evaluada en 59 pacientes pediátricos que eran  $< 12$  años y habían estado recibiendo profilaxis semanal con HEMLIBRA, por al menos, 12 semanas, incluyendo 38 pacientes en edad de 6 a  $< 12$  años, 17 pacientes en edad de 2 a  $< 6$  años, y cuatro pacientes en edad  $< 2$  años.

La Tasa Anualizada de Sangrado (TAS) y el porcentaje de pacientes con cero hemorragias fueron calculados para 59 pacientes (Tabla 11). La mediana del tiempo de observación para estos pacientes fue 29.6 semanas (rango 18.4 – 63 semanas).

**Tabla 11 Tasa Anualizada de Sangrado de Profilaxis con HEMLIBRA 1.5 mg/kg Una vez por semana en Pacientes Pediátricos < 12 Años de Edad con Inhibidores del Factor VIII (Análisis Interino)**

Resultados	TAS <sup>a</sup> (95% IC) N = 59	Mediana TAS (IQR) N = 59	% Cero Hemorragias (95% IC) N = 59
Hemorragias tratadas	0.3 (0.1, 0.5)	0 (0, 0)	86.4 (75, 94)
Todas las hemorragias	3.8 (2.2, 6.5)	0 (0, 3.4)	55.9 (42.4, 68.8)
Hemorragias espontáneas tratadas	0 (0, 0.2)	0 (0, 0)	98.3 (90.9, 100)
Hemorragias de Articulaciones Tratadas	0.2 (0.1, 0.4)	0 (0, 0)	89.8 (79.2, 96.2)
Hemorragias de Articulaciones Diana Tratadas	0.1 (0, 0.7)	0 (0, 0)	96.6 (88.3, 99.6)

TAS = Tasa Anualizada de Sangrado; IC = intervalo de confianza; IQR = rango intercuartil, percentil 25 a percentil 75.

<sup>a</sup>Basado en modelo de regresión binomial negativo.

En el análisis intra-paciente, 18 pacientes pediátricos que habían participado en el NIS tenían una TAS para hemorragias tratadas de 19.8 (95% IC [15.3, 25.7]) en el tratamiento previo con agente de bypass (tratamiento profiláctico en 15 pacientes y tratamiento a demanda para 3 pacientes). La profilaxis con HEMLIBRA resultó en una TAS para hemorragias tratadas de 0.4 (95% IC [0.2, 0.9]), basado en regresión binomial negativa, correspondiente a una reducción de 98% en la tasa de hemorragias. En profilaxis con HEMLIBRA 14 pacientes (77.8%) tuvieron cero hemorragias tratadas.

El estudio HAVEN 2 evaluó los síntomas relacionados con la hemofilia reportados por el paciente (inflamaciones dolorosas y presencia de dolor en articulación) y funcionamiento físico (dolor con movimiento) utilizando la Puntuación de Salud Física del cuestionario de Forma Corta de Calidad de Vida específico para Hemofilia (Haemo-QoL-SF) para pacientes  $\geq 8$  a  $< 12$  años de edad. La profilaxis con HEMLIBRA mostró mejoría a partir de la línea basal en la puntuación de la Sub-escala de Salud Física Haemo-QoL-SF en la evaluación de la Semana 25.

#### **HAVEN 4 (Pacientes Adultos y Adolescentes)**

El estudio HAVEN 4 (NCT03020160) fue un estudio clínico de brazo único, multicéntrico, de etiqueta abierta, en 41 hombres adultos y adolescentes ( $\geq 12$  años y  $\geq 40$  kg) con hemofilia A con o sin inhibidores de FVIII que recibieron previamente, o bien tratamiento episódico (a demanda) o bien, tratamiento profiláctico con FVIII o agentes de bypass. Los pacientes recibieron profilaxis con HEMLIBRA a 3 mg/kg una vez por semana por las primeras 4 semanas seguido por 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas en lo sucesivo.

La eficacia fue evaluada en un subgrupo de 5 pacientes con hemofilia A con inhibidores de FVIII basada en la tasa de sangrados para hemorragias que requirieron tratamiento con factores de coagulación. La mediana del tiempo de observación fue 26.1 semanas (rango 24.4 – 28.6 semanas). La profilaxis con HEMLIBRA resultó en una TAS (95% IC) para hemorragias tratadas de 1.2 (0.1, 14.8) basada en regresión binomial negativa. En la profilaxis con HEMLIBRA, 4 pacientes tuvieron cero hemorragias tratadas.

Los resultados de eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA (1.5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg una vez cada dos semanas, y 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas) con respecto a la tasa de hemorragias tratadas se muestran en la Tabla 12.

**Tabla 12 Tasa Anualizada de Sangrado (Hemorragias tratadas) en Profilaxis con HEMLIBRA en Pacientes con o sin Inhibidores del Factor VIII**

Resultados	HAVEN 1		HAVEN 2	HAVEN 3			HAVEN 4
	HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 35)	Sin Profilaxis (N = 18)	HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 59)	HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 36)	HEMLIBRA 3 mg/kg una vez cada dos semanas (N = 35)	Sin Profilaxis (N = 18)	HEMLIBRA 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas (N = 41)
Mediana Período de Eficacia (semanas)	29.3	24	29.6	29.6	31.3	24	25.6
TAS (95% IC) <sup>a</sup>	2.9 (1.7, 5)	23.3 (12.3, 43.9)	0.3 (0.1, 0.5)	1.5 (0.9, 2.5)	1.3 (0.8, 2.3)	38.2 (22.9, 63.8)	2.4 (1.4, 4.3)
reducción % vs sin profilaxis (95% IC), valor <i>p</i>	87% (72.3%, 94.3%) < 0.0001	-	-	96% (92.5%, 98%) < 0.0001	97% (93.4%, 98.3%) < 0.0001	-	-
% pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	62.9 (44.9, 78.5)	5.6 (0.1, 27.3)	86.4 (75, 94)	55.6 (38.1, 72.1)	60 (42.1, 76.1)	0 (0, 18.5)	56.1 (39.7, 71.5)
% pacientes con 0 – 3 hemorragias (95% CI)	85.7 (69.7, 95.2)	11.1 (1.4, 34.7)	100 (93.9, 100)	91.7 (77.5, 98.2)	94.3 (80.8, 99.3)	5.6 (0.1, 27.3)	90.2 (76.9, 97.3)
Mediana de TAS (IQR)	0 (0, 3.7)	18.8 (13, 35.1)	0 (0, 0)	0 (0, 2.5)	0 (0, 1.9)	40.4 (25.3, 56.7)	0 (0, 2.1)

TAS = Tasa Anualizada de Sangrado; IC = intervalo de confianza; IQR = rango intercuartil, percentil 25 a percentil 75; HAVEN 1 = pacientes adultos y adolescentes con inhibidores del factor VIII; HAVEN 2 = pacientes pediátricos con inhibidores del factor VIII; HAVEN 3 = pacientes adultos y adolescentes sin inhibidores del factor VIII; HAVEN 4 = pacientes adultos y adolescentes con o sin inhibidores del factor VIII.

<sup>a</sup>Basado en modelo de regresión binomial negativo.

### **Impacto clínico de la Inmunogenicidad**

Un paciente (1/668, 0,1%) con anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab en los ensayos clínicos de HEMLIBRA tuvo concentraciones plasmáticas reducidas de emicizumab y pérdida de eficacia (manifestada como hemorragia intercurrente) después de 5 semanas de tratamiento y suspendió el tratamiento con HEMLIBRA (véase las secciones 2.4 y 3.3).

### **3.2 Propiedades farmacocinéticas**

Emicizumab exhibió una farmacocinética proporcional a la dosis sobre un rango de dosis de 0.3 mg/kg (0.1 veces la dosificación de inicio recomendada aprobada) a 6 mg/kg una vez por semana luego de la administración subcutánea. Luego de la administración subcutánea múltiple de una dosis de carga de 3 mg/kg emicizumab una vez por semana por las primeras 4 semanas en pacientes con hemofilia A, la media ( $\pm$  SD) de concentraciones mínima en plasma de emicizumab incrementaron para alcanzar  $52.6 \pm 13.6 \mu\text{g/mL}$  en la Semana 5. La media de las concentraciones sostenidas ( $\pm$  SD) de emicizumab en el estado-estacionario con las dosis de mantenimiento recomendadas se muestra en la Tabla 13.

**Tabla 13** Media de las Concentraciones en el Estado-Estacionario ( $\pm$  SD) luego de la Dosis de Carga de emicizumab por Régimen de Dosis de Mantenimiento

Parámetros	Dosis de Mantenimiento		
	1.5 mg/kg una vez por semana	3 mg/kg una vez cada dos semanas	6 mg/kg una vez cada cuatro semanas
$C_{m\acute{a}x, ss}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	55.1 $\pm$ 15.9	58.3 $\pm$ 16.4	67 $\pm$ 17.7
$AUC_{SS, \tau}$ ( $\mu\text{g/mL} \cdot \text{día}$ )	376 $\pm$ 109	752 $\pm$ 218	1503 $\pm$ 437
$C_{m\acute{i}n, ss}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	51.2 $\pm$ 15.2	46.9 $\pm$ 14.8	38.5 $\pm$ 14.2
$C_{m\acute{a}x} / C_{m\acute{i}n}$ razón ( $\mu\text{g/mL}$ )	1.08 $\pm$ 0.03	1.26 $\pm$ 0.12	1.85 $\pm$ 0.47

$AUC_{SS, \tau}$  = área bajo la curva de concentración – tiempo en el estado estable sobre el intervalo de dosificación ( $\tau = 1, 2, \text{ o } 4$  semanas);  $C_{m\acute{a}x, ss}$  = concentración máxima en plasma en el estado estable;  $C_{m\acute{i}n, ss}$  = concentración mínima en el estado estable.

### Absorción

Luego de la administración subcutánea, la media ( $\pm$  SD) de la vida media de absorción fue 1.6  $\pm$  1 día.

La biodisponibilidad absoluta luego de la administración subcutánea de 1 mg/kg fue entre 80.4 % y 93.1 %. Fueron observados perfiles farmacocinéticos similares luego de la administración subcutánea en el abdomen, brazo (superior), y muslo (véase la sección 2.2).

### Distribución

La media del volumen de distribución aparente (% coeficiente de variación [%CV]) fue 10.4 L (26.0%).

### Eliminación

La media del aclaramiento aparente (%CV) fue 0.27 L/día (28.4%) y la media de la vida media de eliminación aparente ( $\pm$  SD) fue 26.9  $\pm$  9.1 días.

### Poblaciones Específicas

La farmacocinética de emicizumab no fue influenciada por la edad (1 año a 77 años), raza (Blanca 62.7%, Asiática 22.9%, y Negra 8%), estado de inhibidor (inhibidor presente, 50%), insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina total de  $1x$  a  $\leq 1.5x$  el límite superior normal (ULN) y cualquier nivel de aspartato transaminasa (AST)) e insuficiencia hepática moderada (definido como bilirrubina total de  $1.5x$  a  $\leq 3x$  el ULN y cualquier nivel de AST), insuficiencia renal leve (definida como depuración de creatinina (CrCl) de 60 – 89 mL/min), e insuficiencia renal moderada (definida como CrCl de 30 – 59 mL/min). Emicizumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.

En pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad, las concentraciones predichas de emicizumab fueron 19% a 33% menores que en los pacientes mayores, especialmente con la dosis de mantenimiento de 3 mg/kg una vez cada dos semanas o 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas.

**Peso corporal:** El aclaramiento y el volumen de distribución aparente de emicizumab incrementaron con el aumento de peso corporal (9 kg a 156 kg). La dosificación en mg/kg proporciona exposición similar a emicizumab a lo largo del rango de peso corporal.

### **3.3 Inmunogenicidad**

La incidencia observada de anticuerpos anti-medicamento depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos anti-medicamento en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anti-medicamento en otros estudios, incluidos los de HEMLIBRA o de otros productos de emicizumab.

En los ensayos clínicos con HEMLIBRA, el 5.1% de los pacientes (34/668) dieron positivo en anticuerpos anti-emicizumab. Los participantes estuvieron expuestos a emicizumab durante un rango intercuartil medio (IQR) de 103.1 (82.4 – 148.1) semanas. Se obtuvieron muestras para el análisis de anticuerpos anti-medicamento al inicio

del estudio y en el momento de la concentración mínima periódicamente a lo largo del estudio.

#### Efectos de los anticuerpos anti-medamento sobre la farmacocinética

Las muestras positivas para anticuerpos se evaluaron adicionalmente para detectar anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab utilizando un ensayo cromogénico de FVIII modificado. A un total de 668 pacientes se les realizaron pruebas de anticuerpos anti-emicizumab. El 5.1% de los pacientes (34/668) dieron positivo en anticuerpos anti-emicizumab y el 2.7% de los pacientes (18/668) desarrollaron anticuerpos anti-emicizumab que eran neutralizantes *in vitro*. De estos, en el 2.7% de los pacientes (18/668), los anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab no tuvieron un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de HEMLIBRA en el 2.1% de los pacientes (14/668), mientras que se observó una disminución de las concentraciones plasmáticas de emicizumab en el 0.6 % (4/668) de los pacientes.

#### Efectos de los anticuerpos anti-medamento sobre la farmacodinamia

Un paciente (1/668; 0.1%) desarrolló anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab y tuvo concentraciones plasmáticas reducidas de emicizumab, y experimentó pérdida de eficacia (manifestada como hemorragia intercurrente) después de 5 semanas de tratamiento y suspendió el tratamiento con HEMLIBRA. (véase sección 2.4 y *Estudios Clínicos* (3.1)).

### **3.4 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño de Fertilidad**

No se han realizado estudios en animales investigando efectos carcinogénicos de emicizumab. No se realizaron análisis *in vitro* e *in vivo* de emicizumab para genotoxicidad.

No se han realizado estudios de fertilidad en animales; sin embargo, emicizumab no causó ningún cambio toxicológico en los órganos reproductivos de monos cynomolgus machos o hembras a dosis de hasta 30 mg/kg/semana en estudios de toxicidad subcutánea general de hasta 26 semanas de duración y a dosis de hasta 100 mg/kg/semana en un estudio de toxicidad intravenosa general de 4 semanas.

## **4. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **4.1 Lista de excipientes**

- *L- Arginina*
- *L-Histidina*
- *Poloxamero 188*
- *Ácido L-Aspartico*
- *Agua para inyección*

### **4.2 Incompatibilidades**

No procede

### **4.3 Período de validez**

24 meses

*El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto no se encuentra vigente.*

### **4.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar los viales de HEMLIBRA en un refrigerador entre 2° y 8°C en la caja original para protegerlo de la luz. No congelar. No agitar.

Antes de la administración, si es necesario, los viales sin abrir de HEMLIBRA pueden conservarse a temperatura ambiente y luego retornar a refrigeración. La temperatura y el tiempo total combinado fuera de refrigeración

no deben exceder los 30 ° C y 7 días (a una temperatura inferior a 30 ° C), respectivamente.

Una vez extraído del vial, deseche HEMLIBRA si no lo usa inmediatamente.

Deseche el HEMLIBRA no utilizado.

#### 4.5 Naturaleza y contenido del envase

##### Hemlibra 30 mg/mL:

Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro por 1 mL de solución inyectable.

##### Hemlibra 60 mg/0.4 mL:

Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro por 0.4 mL de solución inyectable.

##### Hemlibra 105 mg/0.7 mL:

Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro por 0.7 mL de solución inyectable.

##### Hemlibra 150 mg/mL:

Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro por 1 mL de solución inyectable.

#### 4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

##### ¿Cómo es suministrado?

HEMLIBRA (emicizumab) inyectable está disponible como una solución estéril, libre de preservantes, incolora a amarillo ligero en viales de dosis única en las siguientes potencias de dosificación:

Concentración	Volumen Nominal	Concentración	Tamaño de Empaque (por cartón)	Color de Tapa	N D C
30 mg	1 mL	30 mg/mL	1 vial	Azul Cielo	50242-920-01
60 mg	0.4 mL	150 mg/mL	1 vial	Púrpura	50242-921-01
105 mg	0.7 mL	150 mg/mL	1 vial	Turquesa	50242-922-01
150 mg	1 mL	150 mg/mL	1 vial	Marrón	50242-923-01

*Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.*

**Fecha de revisión: octubre 2024**

**Producto biológico: Manténgase fuera del alcance de los niños**