

Primera experiencia de tratamiento con emicizumab en un paciente con hemofilia A severa e inhibidor de alto título en Uruguay.

First report of emicizumab use in a patient with severe haemophilia A and high-titer inhibitor in Uruguay.

Primeira experiência de tratamento com emicizumab em paciente com hemofilia A grave e inibidor de alto título no Uruguai.

Maximiliano Berro¹, Juan Insagaray², Ismael Rodríguez³

RESUMEN

La hemofilia A es una coagulopatía congénita causada por la deficiencia o el mal funcionamiento del factor VIII de la coagulación. Una de las complicaciones más graves del tratamiento de la hemofilia A es el desarrollo de inhibidores que hacen que la terapia de reemplazo con FVIII sea ineficaz, dificultando la prevención y el control de los sangrados. El emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico dirigido contra los factores FIXa y FX, que imita la función de cofactor del FVIII. El tratamiento profiláctico con emicizumab es seguro y eficaz para prevenir hemorragias en los pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores. Se presenta el caso del primer paciente tratado con emicizumab en Uruguay.

Palabras clave: hemofilia A, inhibidores, sangrado, emicizumab

SUMMARY

Haemophilia A is a congenital coagulopathy caused by a deficiency or malfunction of coagulation factor VIII. One of the most serious complications of haemophilia A treatment is the development of inhibitors that render FVIII replacement therapy ineffective, making it difficult to prevent and control bleeding. Emicizumab is a humanized bispecific monoclonal antibody directed against

factors FIXa and FX, which mimics the cofactor function of FVIII. Emicizumab has been shown to be safe and effective as prophylaxis to prevent bleeding in haemophilia A patients with or without inhibitors to FVIII. We report the first patient treated with emicizumab in Uruguay.

Keywords: haemophilia A, inhibitors, bleeding, emicizumab

RESUMO

A hemofilia A é uma coagulopatia congênita que se caracteriza pela ausência ou mau funcionamento do factor VIII da coagulação. Uma das complicações mais sérias do tratamento da hemofilia A é o desenvolvimento de inibidores que tornam a terapia de reposição do FVIII ineficaz, dificultando a prevenção e o controle do sangramento. O emicizumab é um anticorpo monoclonal biespecífico humanizado dirigido contra os fatores FIXa e FX, que imita a função de cofator do FVIII. O tratamento profilático com emicizumab é seguro e eficaz na prevenção de sangramento em pacientes com hemofilia A com e sem inibidores. É apresentado o caso do primeiro paciente tratado com emicizumab no Uruguai.

Palavras-chave: hemofilia A, inibidores, sangramento, emicizumab

¹ Prof. Adj. Dr. Cátedra y Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. Correo electrónico: maxberro@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7513-5466>

² Prof. Agdo. Dr. Cátedra y Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. Correo electrónico: jeinsagaray@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8808-3354>

³ Profesor Dr. Cátedra y Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. Correo electrónico: isro@adinet.com.uy ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3361-7117>

Fecha de recibido: 1/09/2020 - Fecha de aceptado: 30/09/2020

INTRODUCCIÓN

La hemofilia A es una coagulopatía congénita ligada al cromosoma X causada por la deficiencia o el mal funcionamiento del factor VIII (FVIII) de la coagulación. Tiene una incidencia de 24,6 casos por 100.000 recién nacidos de sexo masculino. En aproximadamente la mitad de los pacientes con hemofilia A, la enfermedad es severa, que se define por la presencia de menos de 1% de la actividad normal del FVIII.⁽¹⁾ Los pacientes con hemofilia A severa experimentan hemorragias espontáneas frecuentes, principalmente en sus articulaciones y músculos. Estos sangrados recurrentes en las articulaciones, resultan en un daño articular progresivo conocido como artropatía hemofílica, la cual causa discapacidad y una disminución en la calidad de vida. La primera línea de tratamiento para la hemofilia A severa es la terapia de reemplazo con FVIII.

Pero una de las complicaciones más graves del tratamiento de la hemofilia A es el desarrollo de aloanticuerpos contra el FVIII exógeno. Estos se denominan inhibidores y hacen que la terapia de reemplazo con FVIII sea ineficaz, dificultando el control de los sangrados y exponiendo a los pacientes a un riesgo notablemente alto de morbilidad y mortalidad. Alrededor de un tercio de los pacientes con hemofilia A severa desarrollarán un inhibidor.⁽²⁾ Los inhibidores se miden mediante el ensayo Bethesda o la modificación de Nijmegen. La definición de inhibidor positivo está dada por un título $\geq 0,6$ unidades Bethesda (UB) de FVIII. Un inhibidor de bajo título es un inhibidor con un título menor a 5 UB, mientras que un inhibidor de alto título se define por la presencia de 5 o más UB.⁽¹⁾

El tratamiento actual de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A e inhibidores de bajo título consiste en la administración de dosis mayores a las habituales de FVIII. En el caso de los de alto título se basa en el uso de los agentes

bypaseantes como el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa, FEIBA®, Baxalta-Takeda, Estados Unidos) y el factor VII recombinante activado (rFVIIa, NovoSeven®, Novo Nordisk, Dinamarca).

Los pacientes con inhibidores tienen mayores tasas de hospitalización, mayores costos de tratamiento, y tasas de mortalidad más altas que aquellos sin inhibidores, a pesar incluso del tratamiento profiláctico.⁽³⁾

El emicizumab (Hemlibra®, Chugai-Roche, Suiza) es un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico dirigido contra los factores FIXa y FX, que imita la función de cofactor del FVIII, promoviendo así la activación del FX, lo que permite el desarrollo de un coágulo estable de fibrina.⁽⁴⁾ Los inhibidores del FVIII, no tienen la capacidad de unirse al emicizumab, por lo tanto, no pueden neutralizar la actividad de esta molécula. Este agente es eficaz para prevenir hemorragias (profilaxis) en pacientes con hemofilia A, pero no está indicado para tratar las hemorragias. Por lo tanto, estas requieren tratamiento con FVIII (para inhibidores de bajo título) o agentes bypassantes (para inhibidores de alto título) como se describió anteriormente.

El primer ensayo fase I en humanos con emicizumab para evaluar su seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia se inició en 2012 en 64 adultos varones sanos sin hemofilia, que recibieron una inyección subcutánea única de emicizumab de hasta 1 mg/Kg de peso corporal. El emicizumab mostró un perfil farmacocinético lineal en estos voluntarios sanos con una concentración plasmática máxima que ocurre 1-2 semanas después de la inyección y una vida media de 28 días.⁽⁵⁾

Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados fase III que fundamentan el uso de emicizumab en pacientes con hemofilia A se diseñaron como estudios

multicéntricos con el nombre HAVEN. Hasta ahora, se han completado cinco ensayos HAVEN y hay un sexto aún en marcha. Con respecto a la eficacia del Emicizumab en la reducción de los sangrados los resultados son impresionantes. Logrando que más del 60% de los pacientes no presenten sangrados y comparándolo con la profilaxis con FVIII, mostró una reducción del 68% en las tasas de sangrado.⁽⁶⁾

Los eventos adversos más frecuentes que se han reportado con el uso del emicizumab fueron las reacciones en el sitio de inyección. Su incidencia global, tomando los cuatro primeros estudios HAVEN fue del 23%. Esta frecuencia es comparable a la observada con otros medicamentos que se administran por vía subcutánea. Los eventos adversos más severos e inesperados fueron tres casos de microangiopatía trombótica y dos pacientes con trombosis que ocurrieron en el estudio Haven 1.⁽⁷⁾ El análisis de estos casos mostró que todos ocurrieron en pacientes que recibían altas dosis de CCPa administrado simultáneamente con el emicizumab. Una vez que se puso en práctica el evitar el tratamiento concomitante con emicizumab y CCPa, no se presentaron más casos de microangiopatía o eventos trombóticos en los estudios HAVEN posteriores. Se han reportado escasos eventos trombóticos con el uso de emicizumab fuera de los ensayos clínicos, aunque el significado y la implicancia de estos hallazgos aún no se ha establecido en forma definitiva.⁽⁸⁾

Existen reportes del desarrollo de anticuerpos contra el emicizumab. En los ensayos clínicos HAVEN agrupados, el 3,5% de los pacientes dieron positivo en anticuerpos anti-emicizumab y <1% desarrollaron anticuerpos con potencial neutralizante. Por lo tanto, se considera que la inmunogenicidad del emicizumab es razonablemente favorable.⁽⁴⁾

REPORTE DE CASO

Se trata de un adulto joven de 20 años de edad con hemofilia A severa e inhibidor de alto título que a pesar de recibir tratamiento con agentes bypassantes presentaba un alto número de sangrados, muchos de ellos graves y de muy difícil control.

El diagnóstico de hemofilia A en nuestro paciente se realizó a los 9 meses de vida tras la aparición de una hematemesis al ser tratado con aspirina como antitérmico. Presentó múltiples sangrados articulares y musculares durante la primera infancia, recibiendo tratamiento con concentrado de FVIII derivado del plasma.

A los 2 años de edad recibió tratamiento diario con FVIII durante 10 días debido a una neumonía aguda con empiema que requirió colocación de tubo de tórax. A los 3 años de vida se detecta inhibidor del factor VIII con un título de 1400 UB, que llega hasta valores de 3846 UB. No se realizó inducción a la tolerancia inmune. Quedando luego del diagnóstico del inhibidor con tratamiento a demanda con rFVIIa y/o CCPa. Desde el 2013 hasta el 2016 se realizó tratamiento profiláctico con CCPa con una dosis de 3000 UI 2 veces a la semana a pesar de lo cual siguió presentando en forma recurrente hemartrosis y hematomas musculares. En los últimos años presentó 6 hematomas del músculo psoas-ilíaco con mala evolución a pesar del tratamiento con agentes bypassantes, presentando en esas oportunidades anemia severa que requirió múltiples transfusiones de sangre. La tasa de hemorragias se estimó en 4 a 5 por año, la mayoría de ellas graves.

Presenta una artropatía hemofílica que afecta principalmente a los tobillos y rodillas, con limitación funcional leve en la marcha. No tiene otras patologías a destacar.

Nos encontrábamos ante un paciente con hemofilia A severa con inhibidor de alto título que a pesar de haber recibido profilaxis con agentes de bypass presentaba una tasa inaceptable de sangrados, muchos de ellos graves, con riesgo de vida y de difícil control con los tratamientos disponibles. Es por esto que, en julio del 2019, luego de obtenido el consentimiento informado por parte del paciente, se decide iniciar el tratamiento profiláctico con emicizumab, considerándolo la mejor opción en términos de seguridad, conveniencia de uso y eficacia. El título de inhibidor previo al inicio del tratamiento era de 8 UB. Aunque el emicizumab aún no se encuentra registrado en el Uruguay, se logró acceder al medicamento para tratar a este paciente a través del programa de uso compasivo de la Federación Mundial de la Hemofilia.⁽⁹⁾ Se realizó una dosis carga de 3 mg/Kg/semana por 4 semanas y se continuó posteriormente con una dosis semanal de mantenimiento de 1,5 mg/Kg. En los primeros 12 meses de tratamiento el paciente no ha presentado nuevos sangrados ni reacciones adversas y se encuentra muy conforme con el tratamiento, manteniendo una excelente adherencia al mismo y relatando una notoria mejoría en su calidad de vida.

DISCUSIÓN

En los pacientes con hemofilia A, la terapia de reemplazo profiláctica tiene un alto costo (especialmente con los agentes bypassantes), dando como resultado una corrección fluctuante y parcial de la deficiencia de FVIII con picos y valles de actividad, no siendo completamente eficaz para prevenir todas las hemorragias ya sean espontáneas o provocadas, lo que es particularmente cierto con el uso del CCPa o del rFVIIa.⁽¹⁰⁾ Además, dado que la vida media del FVIII es bastante corta (8-12 horas), inyecciones intravenosas frecuentes, normalmente tres veces por semana, son necesarias para la profilaxis hemorrágica.

El emicizumab está actualmente registrado en más de 70 países para el uso profiláctico de los episodios hemorrágicos en pacientes adultos y pediátricos con hemofilia A con y sin inhibidores del FVIII. La dosis carga recomendada de emicizumab es 3 mg/Kg mediante inyección subcutánea una vez por semana durante las primeras 4 semanas y las dosis de mantenimiento son de 1,5 mg/Kg una vez por semana, 3 mg/Kg cada 2 semanas o 6 mg/Kg cada 4 semanas.

Varios ensayos clínicos de fase III y estudios post-comercialización han demostrado que el emicizumab proporciona una profilaxis eficaz y segura en adultos y niños con inhibidores. Teniendo un impacto significativo en la reducción de la frecuencia de hemorragias, mejorando significativamente la condición clínica y, en última instancia, la calidad de vida de los pacientes.^(11, 12)

Como el emicizumab se administra por vía subcutánea cada 1, 2 o 4 semanas, la profilaxis es mucho más fácil y mejor aceptada por los pacientes que con el FVIII y/o los agentes bypassantes.

Actualmente las guías de la Federación Mundial de la Hemofilia recomiendan al emicizumab sobre la profilaxis con agentes bypassantes para reducir los episodios hemorrágicos para los pacientes con hemofilia A severa e inhibidores.⁽¹⁾

CONCLUSIÓN

Este reporte de caso describe el uso de emicizumab por primera vez en Uruguay en un paciente con hemofilia A severa e inhibidor de alto título con resultados muy positivos hasta el momento.

El emicizumab nos permite abordar necesidades terapéuticas actualmente insatisfechas en la hemofilia A con inhibidores. Tiene alta eficacia en la prevención de hemorragias y un perfil de seguridad favorable. La administración subcutánea y los regímenes de dosificación versátiles hacen del emicizumab un fármaco muy atractivo

para ser utilizado en el tratamiento profiláctico.

Es esperable que el uso del emicizumab tenga un gran impacto en la vida de los pacientes con hemofilia A, particularmente en aquellos con inhibidores, al reducir drásticamente la frecuencia de sangrados, mejorando significativamente su condición clínica y su calidad de vida.

CONFLICTOS DE INTERÉS

El Dr. Maximiliano Berro recibió apoyo económico (inscripción, hospedaje y pasaje aéreo) para acudir al Congreso del CLAHT realizado en Costa Rica en octubre del 2019 por parte del Laboratorio Roche. El resto de los autores declaran no tener conflictos de interés.

NOTA DEL EDITOR:

El manuscrito fue aprobado por el Consejo Editorial.

NOTA DE CONTRIBUCIÓN: Todos los autores han participado en las diferentes etapas de elaboración de este trabajo, reúnen las condiciones de autoría y han aprobado la versión final del mismo

REFERENCIAS

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;(00)1- 158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
2. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2054-2064. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516437>
3. Oladapo AO, Lu M, Walsh S, et al. Inhibitor clinical burden of disease: a comparative analysis of the CHES data. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:198. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0929-9>
4. Kitazawa T, Shima M. Emicizumab, a humanized bispecific antibody to coagulation factors IXa and X with a factor VIIIa-cofactor activity. *Int J Hematol*. 2020;111(1):20-30. doi: <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2545-9>

5. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*. 2016;127(13):1633-1641. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-650226>
6. Knight T, Callaghan MU. The role of emicizumab, a bispecific factor IXa- and factor X-directed antibody, for the prevention of bleeding episodes in patients with hemophilia A. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(10):319-334. doi: <https://doi.org/10.1177/2040620718799997>
7. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703068>
8. Makris M, Iorio A, Lenting PJ. Emicizumab and thrombosis: The story so far. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1269-1272. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14556>
9. Roche Group Media Relations. Roche joins the World Federation of Hemophilia Humanitarian Aid Program. Disponible en: https://www.roche.com/dam/jcr:d2fa5e39-d7be-419c-b7a6-6f30d2e6d2c6/en/20190206-MR-WFH_Humanitarian-Aid-Program_EN.pdf. [Consulta: 1 de Mayo de 2020].
10. Mahlangu J. Emicizumab for the prevention of bleeds in hemophilia A. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(8):753-761. doi: <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1626370>
11. Franchini M, Marano G, Pati I, et al. Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. *Blood Transfus*. 2019;17(3):223-228. doi: <https://doi.org/10.2450/2019.0026-19>
12. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia*. 2020;26(4):631-636. doi: <https://doi.org/10.1111/hae.14005>