



WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOFILIE
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

Recomendación de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) sobre material particulado en emicizumab (HEMLIBRA) y otros agentes biológicos

8 de octubre de 2019

Antecedentes

Desde que se desarrollaron las terapias intravenosas, la presencia de material particulado en fármacos inyectables ha sido motivo de inquietud para los médicos. Si bien algunas partículas pudieran provenir de fuentes externas (por ejemplo, cuando se prepara el producto para usarse), otras son “intrínsecas” al proceso de fabricación específico del fármaco. En este último caso, las fuentes de dichas partículas pudieran ser la solución en sí misma y sus ingredientes, el contacto con componentes usados en la fabricación (e. g.: tubos) o el empaque del producto (e. g.: tapón de goma). En algunos casos, la infusión intravenosa de inyectables que contienen material particulado se ha relacionado con efectos perjudiciales. En consecuencia, la Farmacopea de Estados Unidos (USP por su sigla en inglés) ha establecido límites fijos para la cantidad de material particulado en preparaciones para uso intravenoso y ha determinado que, antes de administrarse, todos los envases de preparaciones intravenosas deberán inspeccionarse en la medida de lo posible a fin de determinar la presencia de material ajeno y particulado observable en dichos envases, y que éstos no deberán distribuirse en caso de que la cantidad rebase el límite establecido. La USP establece los procedimientos de prueba para la determinación de la presencia de material particulado y se requiere que los fabricantes sigan estas normas industriales.

El material particulado en inyectables que se administran por vía intramuscular o subcutánea no conllevaría el mismo riesgo que los de administración intravenosa, pero aun así aplican las normas industriales y los límites se determinan mediante revisión por parte de las entidades reguladoras (e. g.: la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU; FDA por su sigla en inglés).

Contexto para esta comunicación médica

El 5 de octubre de 2019, la FMH recibió la siguiente información de los representantes de Roche/Genentech/Chugai, fabricantes de emicizumab (HEMLIBRA):

Durante un examen habitual de lotes del producto farmacológico, como parte de nuestros sistemas y procesos de aseguramiento de la calidad, se identificaron, apenas visibles, partículas translúcidas en Hemlibra® (emicizumab), al margen de nuestra especificación para partículas.

Estas partículas son inherentes al producto farmacológico y –con base en valoraciones toxicológicas y de seguridad y en el análisis de los datos disponibles– como resultado, el perfil de riesgo/beneficio de Hemlibra permanece sin cambios. [Las partículas] son proteína (la sustancia del fármaco Hemlibra) y aceite de silicona (PDMS o polidimetilsiloxano). El aceite de silicona es un

polímero orgánico no tóxico que se incluye en todos los medicamentos parenterales. Las partículas translúcidas se observan comúnmente y se encuentran presentes en otros productos biológicos aprobados.

Informamos a las autoridades de salud en marzo de 2019. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA por su sigla en inglés), la FDA, Swissmedic, Salud Canadá y el Ministerio de salud, trabajo y bienestar de Japón estuvieron todos de acuerdo con nuestra valoración de que el perfil de riesgo/beneficio de Hemlibra permanece sin cambios, y han apoyado que se siga distribuyendo Hemlibra a los pacientes a fin de evitar una interrupción en la terapia. Hemos presentado los resultados de nuestro análisis final a las autoridades de salud y continuamos en contacto con dichas autoridades.

Estamos comprometidos con la fabricación de productos de alta calidad para nuestros pacientes, motivo por el cual contamos con rigurosos procesos de monitoreo, control y pruebas en la fabricación de todos nuestros medicamentos, entre ellos Hemlibra.

Recomendación de la FMH

Después de que la FMH fue informada de este asunto el 5 de octubre de 2019, representantes de Roche/Genentech/Chugai estuvieron disponibles para responder preguntas.

Se presentaron los siguientes puntos a la FMH:

- La apariencia de materia particulada abarca ampollas de emicizumab que se utilizaron durante el programa de ensayos clínicos, así como producto disponible comercialmente. La materia particulada rebasó el umbral preestablecido por los fabricantes.
 - a. En una revisión retroactiva de todos los lotes previos de emicizumab, este problema ha estado presente desde los ensayos clínicos iniciales, pero solo se identificó recientemente.
- Este es un problema de fabricación que se describe ampliamente en la literatura científica y ha sido objeto de monitoreo por parte de las autoridades de salud reguladoras, quienes han proporcionado su valoración y la mayoría de las cuales ha determinado que no hay cambio en la evaluación de riesgo/beneficio para el uso de emicizumab.
 - a. El hallazgo de materia particulada en un número limitado de ampollas de emicizumab ha sido analizado por autoridades de salud reguladoras en Estados Unidos, Suiza, Canadá, Japón y la Unión Europea, todas las cuales han determinado que no hay cambio en la evaluación de riesgo/beneficio de emicizumab, de la manera en la que se fabrica actualmente y está disponible para el uso de los pacientes.
 - b. Las autoridades reguladoras de Grecia han acordado que los pacientes que se encuentran en el programa de acceso ampliado de Roche pueden continuar recibiendo emicizumab, pero han suspendido el cambio de otros pacientes a emicizumab hasta la resolución total de este asunto.
- El riesgo de materia particulada en inyectables de administración subcutánea probablemente se reduce en comparación con el de inyectables intravenosos.

- No se han reportado efectos adversos relacionados con la materia particulada. Hasta hoy, Roche/Genentech/Chugai no ha recibido informes de usuarios finales del producto.

Con base en la información con la que cuenta la FMH en este momento, inclusive información sobre las valoraciones de las autoridades de salud reguladoras, la FMH no recomienda un cambio en la emisión de recetas, ni la suspensión del uso de emicizumab para pacientes que ya utilizan el producto.

Asimismo, la FMH ofrece las siguientes recomendaciones:

- La FMH espera que Roche/Genentech/Chugai realice un análisis completo de sus procesos de fabricación y control de calidad a fin de determinar cómo garantizar de mejor manera que todos los productos satisfagan la norma de su industria sobre límites de materias particuladas en emicizumab.
- La FMH ha solicitado notificación de todo comentario de las autoridades reguladoras respecto a este problema de fabricación que modificara la evaluación de riesgo/beneficio, y ha solicitado seguimiento sobre este asunto después de que Roche/Genentech/Chugai hayan completado el análisis de sus procesos de fabricación y control de calidad, incluso la resolución final de las autoridades griegas.
- La actual recomendación de no cambiar la emisión de recetas y no interrumpir el uso de emicizumab es una recomendación interina, hasta realizar nuestra evaluación del análisis completo de los procesos de fabricación y control de calidad de Roche/Genentech/Chugai
- La FMH exhorta a Roche/Genentech/Chugai a informar a los proveedores médicos y a las comunidades de pacientes de una manera más oportuna y estructurada en el futuro. Una vez que este problema empezó a circular entre las múltiples agencias reguladoras, la comunicación del incidente fue inadecuada: la comunicación con las organizaciones nacionales miembros de la FMH se retrasó en general; si acaso, las organizaciones recibieron información en algunas instancias; y la información proporcionada fue inconsistente entre organizaciones. Lo anterior no es una práctica aceptable y no concuerda con el señalamiento de Roche/Genentech/Chugai de que la confianza de la comunidad es importante para ellas.

Cualquier paciente o proveedor de cuidados que tuviera preguntas o preocupaciones sobre este tema debería comunicarse con su centro de tratamiento de hemofilia. La FMH continuará monitoreando estrechamente este asunto y proporcionará otras actualizaciones conforme sea necesario.

Referencias

Farmacopea de los Estados Unidos. <https://www.usp.org/biologics>. Consultada el 6 de octubre de 2019.

Tawde SA. Particulate matter in Injectables: Main cause for Recalls. Journal of Pharmacovigilance (2014) 3(1):1000e128.

Tran T, Kupiec TC, Trissel LA. Particulate Matter in Injections: What is It and What are the Concerns? International Journal of Pharmaceutical Compounding (2006) 10(3):202-204.