

Emicizumab – przyszłość profilaktyki u chorych z hemofilią A niepowikłaną i powikłaną inhibitorem? Badanie Haven 3 i Haven 4

Jacek Trelński

Konferencja: Hemlibra w Praktyce Klinicznej

Warszawa 23.03.2019

Badanie HAVEN 1

**Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia
lekiem HEMLIBRA dorosłych pacjentów
z hemofilią A powikłaną
inhibitorem czynnika VIII**

Badanie HAVEN 2

**Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia
lekiem HEMLIBRA u dzieci 2-12
z hemofilią A powikłaną
inhibitorem czynnika VIII**

Badanie HAVEN 3

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia lekiem HEMLIBRA dorosłych pacjentów z hemofilią A nie powikłaną inhibitorem czynnika VIII

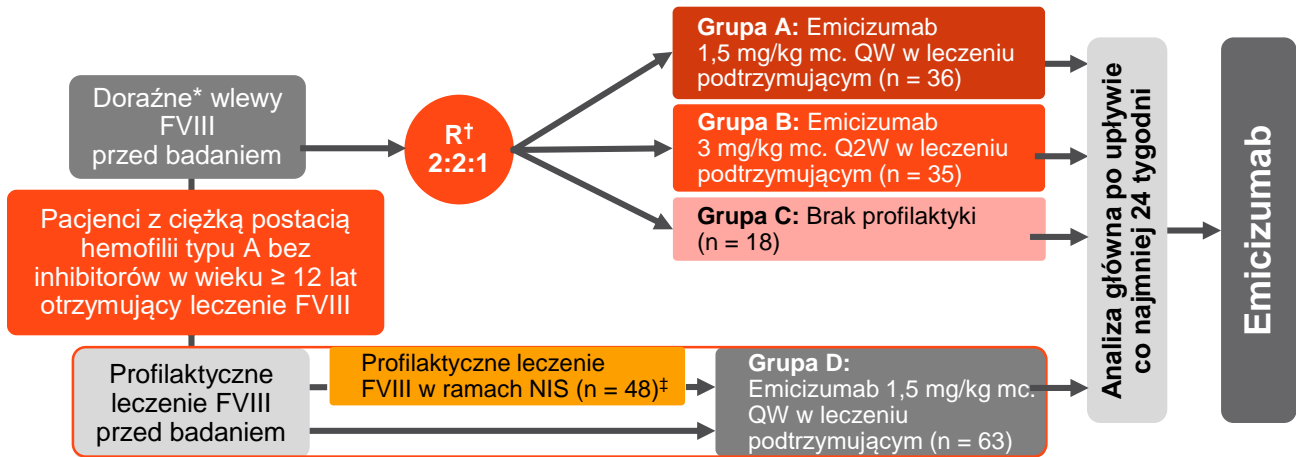
(dawki podtrzymujące 1,5 mg/kg co tydzień,
lub 3 mg/kg co 2 tygodnie)

Badanie HAVEN 4

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia lekiem HEMLIBRA dorosłych pacjentów z hemofilią A nie powikłaną i powikłaną inhibitorem czynnika VIII

(dawki podtrzymujące 6 mg/kg co 4 tyg.)

HAVEN 3: Plan badania i punkty końcowe



Emicizumab stosowany był podskórnie; niezależnie od schematu na początku leczenia podawano serię dawek nasycających 3 mg/kg mc./tydzień przez 4 tygodnie

NCT02847637: otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy; zainicjowane 27 września 2016 r.; data odciążenia danych: 15 września 2017 r.

* Wcześniejsza częstość krwawień w okresie 24 tygodni wynosiła ≥ 5 w przypadku pacjentów otrzymujących doraźne leczenie FVIII.

† Randomizacja ze stratyfikacją na podstawie wcześniejszej częstości krwawień w okresie 24 tygodni wynoszącej < 9 lub ≥ 9 .

HAVEN 3: Plan badania i punkty końcowe – c.d.

<p>Pierwszorzędowe punkty skuteczności</p>	<p>Częstość występowania leczonych krwawień (A w por. z C; B w por. z C) po co najmniej 24 tygodniach</p>
<p>Drugorzędowe punkty skuteczności</p>	<p>Częstość występowania wszystkich krwawień; częstość występowania krwawień do stawów; częstość występowania krwawień do stawów docelowych; częstość występowania krwawień samoistnych; HRQoL/stan zdrowia</p> <p>Częstość występowania krwawień w grupie D otrzymującej leczenie profilaktyczne w por. z wcześniejszą profilaktyką podczas NIS</p>
<p>Bezpieczeństwo</p>	<p>W tym częstość występowania ADA, TE, inhibitorów FVIII</p>

NCT02847637: otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy; zainicjowane 27 września 2016 r.; data odcięcia danych: 15 września 2017 r.

* Wcześniejsza częstość krwawień w okresie 24 tygodni wynosiła ≥ 5 w przypadku pacjentów otrzymujących doraźne leczenie FVIII.

† Randomizacja ze stratyfikacją na podstawie wcześniejszej częstości krwawień w okresie 24 tygodni wynoszącej < 9 lub ≥ 9 .

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu HAVEN 3: Leczone krwawienia

Stosowanie emicizumabu w schematach QW i Q2W skutkowało istotnym obniżeniem ABR w por. z brakiem profilaktyki

Punkt końcowy	Grupa A: Emicizumab 1,5 mg/kg mc. QW n = 36	Grupa B: Emicizumab 3 mg/kg mc. Q2W n = 35	Grupa C: Brak profilaktyki n = 18
Mediana okresu utrzymywania się efektów leczenia, tygodnie (min.–maks.)	29,6 (17,3–49,6)	31,3 (7,3–50,6)	24,0 (14,4–25,0)
ABR, na podstawie modelu* (95% CI)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)	38,2 (22,9; 63,8)
Zmniejszenie w por. z grupą C RR, wartość p	96% zmniejszenie 0,04, p < 0,0001	97% zmniejszenie 0,03, p < 0,0001	—
Mediana ABR, obliczona (IQR)	0,0 (0,0–2,5)	0,0 (0,0–1,9)	40,4 (25,3–56,7)
Pacjenci bez krwawień, % (95% CI)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)	0,0 (0,0; 18,5)
Pacjenci z 0–3 krwawieniami, % (95% CI)	91,7 (77,5; 98,2)	94,3 (80,8; 99,3)	5,6 (0,1; 27,3)

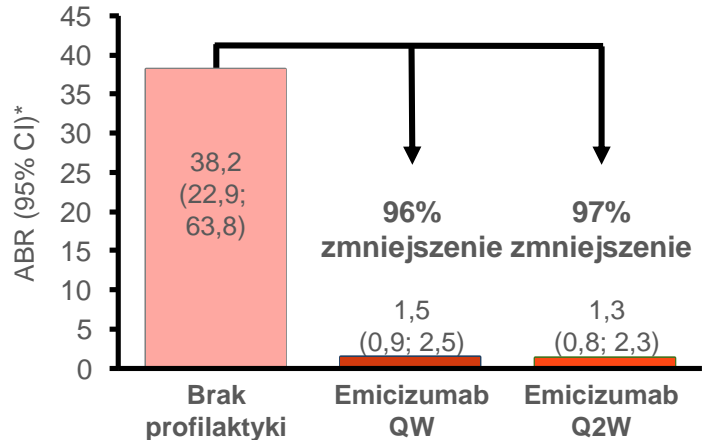
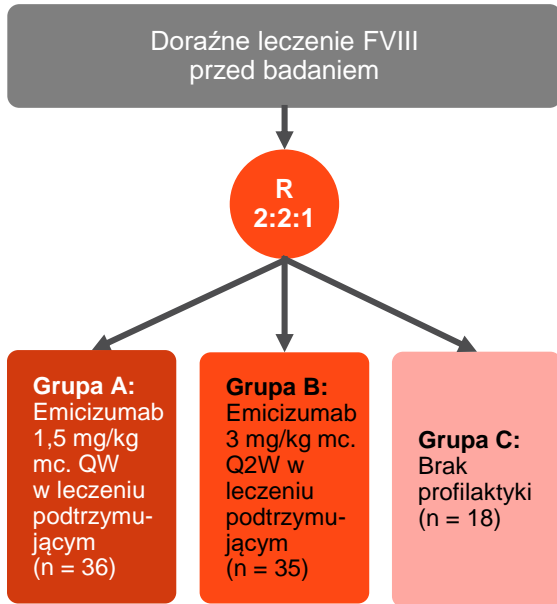
* ABR obliczony za pomocą modelu regresji ujemnej dwumianowej

ABR — uroczniony wskaźnik krwawień (ang. annualised bleed rate); IQR — zakres międzykwartyłowy (ang. interquartile range);

RR — wskaźnik częstości (ang. rate ratio)

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu HAVEN 3: Leczone krwawienia – c.d.

Stosowanie emicizumabu w schematach QW i Q2W skutkowało istotnym obniżeniem ABR w por. z brakiem profilaktyki



* ABR obliczony za pomocą modelu regresji ujemnej dwumianowej

ABR — uroczony wskaźnik krwawień (ang. annualised bleed rate); IQR — zakres międzykwartylowy (ang. interquartile range); RR — wskaźnik częstości (ang. rate ratio)

Drugorzędowe punkty końcowe związane z krwawieniami w badaniu HAVEN 3

Statystycznie istotne obniżenie ABR w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych i schematów leczenia

Punkt końcowy	Grupa A: Emicizumab 1,5 mg/kg mc. QW n = 36	Grupa B: Emicizumab 3 mg/kg mc. Q2W n = 35	Grupa C: Brak profilaktyki n = 18
Wszystkie krwawienia			
ABR, na podstawie modelu* (95% CI)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)	47,6 (28,5; 79,6)
Procentowe zmniejszenie (RR) w por. z grupą C, wartość p	95%, P < 0,0001	94%, P < 0,0001	—
Odsetek pacjentów bez krwawień (95% CI)	50,0 (32,9; 67,1)	40,0 (23,9; 57,9)	0,0 (0,0; 18,5)
Leczone krwawienia samoistne			
ABR, na podstawie modelu* (95% CI)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)	15,6 (7,6; 31,9)
Procentowe zmniejszenie (RR) w por. z grupą C, wartość p	94%, P < 0,0001	98%, P < 0,0001	—
Odsetek pacjentów bez krwawień (95% CI)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)	22,2 (6,4; 47,6)

* ABR obliczony za pomocą modelu regresji ujemnej dwumianowej

Drugorzędowe punkty końcowe związane z krwawieniami w badaniu HAVEN 3 – c.d.

Statystycznie istotne obniżenie ABR

w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych i schematów leczenia

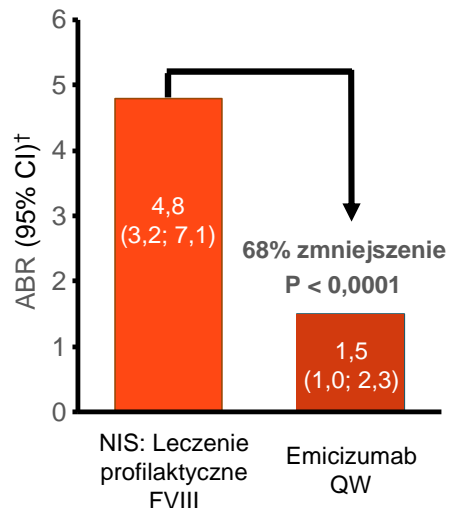
Punkt końcowy	Grupa A: Emicizumab 1,5 mg/kg mc. QW n = 36	Grupa B: Emicizumab 3 mg/kg mc. Q2W n = 35	Grupa C: Brak profilaktyki n = 18
Leczone krwawienia do stawów			
ABR, na podstawie modelu* (95% CI)	1,1 (0,6; 1,9)	0,9 (0,4; 1,7)	26,5 (14,7; 47,8)
Procentowe zmniejszenie (RR) w por. z grupą C, wartość p	96%, P < 0,0001	97%, P < 0,0001	—
Odsetek pacjentów bez krwawień (95% CI)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)	0,0 (0,0; 18,5)
Leczone krwawienia do stawów docelowych			
ABR, na podstawie modelu* (95% CI)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)	13,0 (5,2; 32,3)
Procentowe zmniejszenie (RR) w por. z grupą C, wartość p	95%, P < 0,0001	95%, P < 0,0001	—
Odsetek pacjentów bez krwawień (95% CI)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)	27,8 (9,7; 53,5)

* ABR obliczony za pomocą modelu regresji ujemnej dwumianowej

HAVEN 3: Porównanie na poziomie poszczególnych pacjentów danych dotyczących leczonych krwawień

Stosowanie emicizumabu skutkowało istotnym zmniejszeniem ABR w por. z wcześniejszym leczeniem profilaktycznym FVIII

Punkt końcowy	Grupa D: Emicizumab 1,5 mg/kg mc. QW n = 48*	NIS: Leczenie profilaktyczne FVIII, n = 48
Okres utrzymywania się efektów leczenia, mediana (min.–maks.), tygodnie	33,7 (20,1–48,6)	30,1 (5,0–45,1)
ABR, na podstawie modelu (95% CI) [†]	1,5 (1,0; 2,3)	4,8 (3,2; 7,1)
Zmniejszenie w por. z FVIII podawanym w ramach NIS RR, wartość p	68% zmniejszenie 0,32, p < 0,0001	—
Mediana ABR, obliczona (IQR)	0,0 (0,0–2,1)	1,8 (0,0–7,6)
Pacjenci bez krwawień, % (95% CI)	54,2 (39,2; 68,6)	39,6 (25,8; 54,7)
Pacjenci z 0–3 krwawieniami, % (95% CI)	91,7 (80,0; 97,7)	72,9 (58,2; 84,7)



* W odniesieniu do wszystkich pacjentów w grupie D (n = 63) ABR (95% CI) wynosił 1,6 (1,1–2,4), a u 55,6% (95% CI, 42,5–68,1) nie wystąpiły krwawienia.

* Dane uzyskane od 48 pacjentów z grupy D, którzy uczestniczyli w przedstawionym NIS.

[†] ABR obliczony za pomocą modelu regresji ujemnej dwumianowej

HAVEN 3: Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa

Korzystny profil bezpieczeństwa emicizumabu

Zdarzenie (wg MedDRA)	Grupa A: Emicizumab 1,5 mg/kg mc. QW n = 36	Grupa B: Emicizumab 3 mg/kg mc. Q2W n = 35	Grupa C: Emicizumab 3 mg/kg mc. Q2W n = 16*	Grupa D: Emicizumab 1,5 mg/kg mc. QW n = 63	Ogółem N = 150
Całkowita liczba AE, n	143	145	19	236	543
Całkowita liczba pacjentów z ≥ 1 AE, n (%)	34 (94,4)	30 (85,7)	8 (50,0)	55 (87,3)	127 (84,7)
Liczba ciężkich AE	1	3	0	10	14
Ciężkie AE związane z emicizumabem	0	0	0	0	0
Wybrane AE występujące u ≥ 5% wszystkich pacjentów, n (%)†					
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia‡	9 (25,0)	7 (20,0)	2 (12,5)	20 (31,7)	38 (25,3)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (11,1)	4 (11,4)	0	8 (12,7)	16 (10,7)
Pacjenci z AE prowadzącym do wycofania się z badania, n (%)	0	1 (2,9)	0	0	1 (0,7)

* Dane dotyczą tylko okresu profilaktycznego leczenia emicizumabem; w dacie odcięcia danych klinicznych z 1 pacjentem nie było kontaktu na potrzeby okresu obserwacji, a inny czekał na rozpoczęcie leczenia emicizumabem.

† Inne AE występujące u ≥ 5% wszystkich pacjentów to: bóle stawów (19%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (12%), ból głowy (11%) i grypa (6%).

‡ AE stopnia 1.–2. Jeden dodatkowy pacjent w grupie D (i kolumnie Ogółem) zgłosił „zaczernienie w miejscu wstrzyknięcia” zamiast „reakcji w miejscu wstrzyknięcia” (preferowany termin).

AE — zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); TMA — mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy).

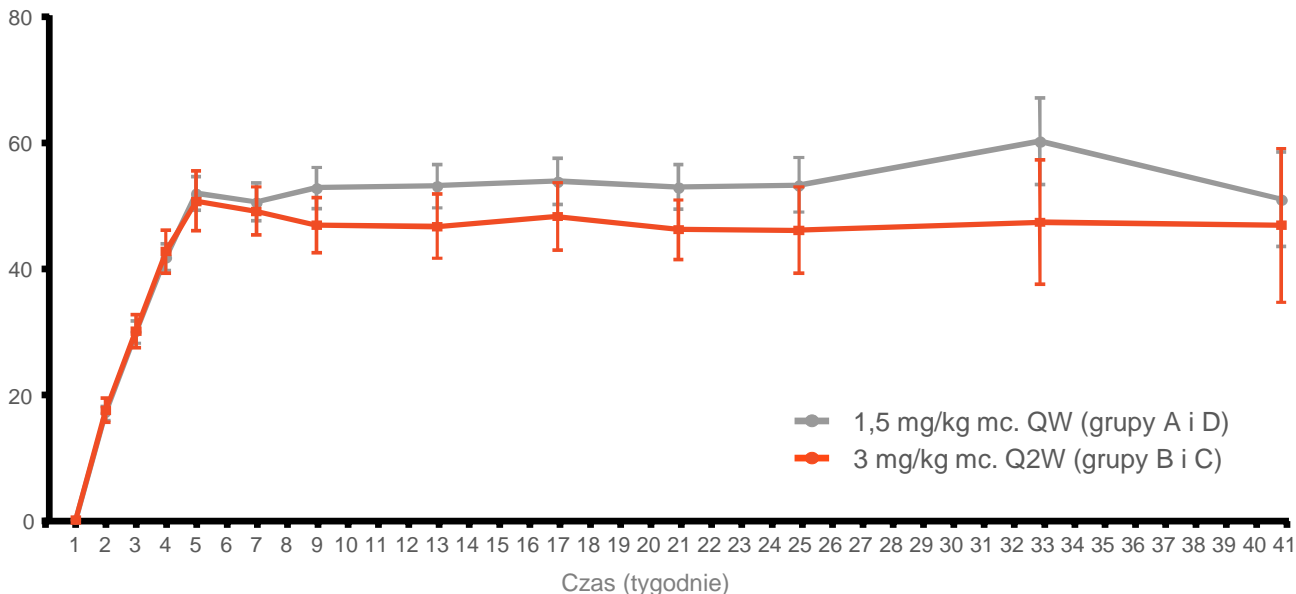
HAVEN 3: Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa – c.d.

Korzystny profil bezpieczeństwa emicizumabu

- 1 pacjent z grupy B wycofał się z udziału w badaniu z powodu wystąpienia kilku AE o nasileniu łagodnym (bezsenna noc, łysienie, koszmary nocne, apatia, obniżenie nastroju, ból głowy i świąd); 2 pacjentów nie stawiło się na wizyty kontrolne (po 1 pacjencie z grup A i C).
- Z 215 zdarzeń, które wystąpiły podczas jednoczesnego narażenia na FVIII i emicizumab u 64 pacjentów, 43 odnotowano u chorych otrzymujących średnią dawkę FVIII wynoszącą 50 j.m./kg mc./24 godz., z czego 8 zdarzeń trwało > 24 godz.; jednoczesne narażenie na emicizumab i FVIII nie wiązało się z ciężkimi AE, przypadkami TMA lub TE.
- Brak zgonów
- W ocenie badacza żadne ciężkie AE nie były związane z emicizumabem.
- Nie stwierdzono przypadków obecności ADA; u żadnego pacjenta otrzymującego emicizumab nie pojawiły się *de novo* inhibitory FVIII.

HAVEN 3: farmakokinetyka emicizumabu

Schematy QW i Q2W umożliwiają uzyskanie skutecznych stężeń minimalnych leku



Stężenia minimalne emicizumabu były zgodne z czasem jego półtrwania wynoszącym w przybliżeniu 30 dni.

Dane uzyskane w grupie C odnoszą się do pacjentów, którzy zmienili leczenie na profilaktykę z zastosowaniem emicizumabu po ukończeniu co najmniej 24-tygodniowego udziału w badaniu.

Yoneyama K i wsp. Clin Pharmacokinet 2017. Publikacja elektroniczna.

1187- Preference for Emicizumab over Prior Factor Treatments: Results from the HAVEN 3 and HAVEN 4 Studies

Jakie leczenie preferowali chorzy?

Badania (HAVEN 3; NCT02847637; Mahlangu et al. N Engl J Med 2018), i (HAVEN 4; NCT03020160; Pipe et al. WFH 2018) zawierały kwestionariusze zwalidowane do zbadania preferencji i satysfakcji związanej z leczeniem emicizumabem w stosunku do poprzednich terapii.

Victor Jimenez-Yuste et al. ASH 2018

Kwestionariusz (EmiPref) wypełniano w 17 tygodniu obu badań, kiedy chorzy zyskali wystarczające doświadczenie związane z terapią hemlibrą a jednocześnie zachowali żywą pamięć dotyczącą poprzednich sposobów leczenia.

Kwestionariusz zawierał 2 pytania i możliwość swobodnej wypowiedzi

1. Co wolisz: stary sposób leczenia, nową terapię, czy nie masz preferencji?
2. Jeśli preferujesz jakiś rodzaj terapii wskaż 3 główne powody takiej decyzji?
3. Pacjenci mogli dowolnie opisać swoje doświadczenia z emicizumabem

Satysfakcja z leczenia emicizumabem była również oceniana w za pomocą 16 punktowego kwestionariusza (SQ-ISHI) - wypełniany w czasie kwalifikacji do leczenia a następnie po 21 lub 25 tyg.

Wyniki

- EmiPref wypełniło 95/134 chorych (71%) w HAVEN 3.
- 89 chorych (94%) wolało emicizumab niż poprzednie leczenie.
- Tylko 2 chorych (2%) preferowało poprzednią terapię.
- Najczęstsze przyczyny wybierania emicizumabu to: dogodność stosowania („rzadziej i podskórnie/łatwiej) i mniejsze obawy wystąpienia krwawień co odzwierciedla doskonałą skuteczność wykazaną w badaniu.
- W HAVEN 4, wszyscy 41 (100%) wypełnili EmiPref survey i wszyscy preferowali emicizumab w stosunku do poprzedniej terapii (te same argumenty + lepsza ogólna jakość życia).
- Wyniki kwestionariusza SQ-ISHI wypełnionego przez 50 chorych z HAVEN 3 w 21 tygodniu leczenia wskazują, że 90% spośród nich było "much more" lub "a lot more satisfied" z leczenia emicizumabem w profilaktyce w porównaniu do wcześniejszej terapii.

Wnioski

Prawie wszyscy chorych w ramach HAVEN 3 i wszyscy biorący udział HAVEN 4 preferowali emicizumab w stosunku do wcześniejszej terapii. Wynika to z wysokiej skuteczności a także mniejszej kłopotliwości leczenia.

Tak silne preferencje mogą przełożyć się na lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich co jest dużym problemem przy obecnej profilaktyce prowadzonej za pomocą FVIII czy BPAs.

HAVEN 3: Wnioski

- Leczenie profilaktyczne emicizumabem w schematach QW i Q2W skutkowało uzyskaniem wysoce skutecznej profilaktyki krwawień u osób dorosłych/młodzieży z hemofilią typu A bez inhibitorów.
- Co istotne, porównanie na poziomie poszczególnych pacjentów wskazały na przewagę emicizumabu (QW) nad wcześniejszym leczeniem profilaktycznym FVIII w odniesieniu do wskaźnika krwawień.
- Niemal wszyscy pacjenci woleli emicizumab zamiast innego leku na hemofilię, który otrzymywali wcześniej.
- W badaniu HAVEN 3 odnotowano korzystny profil bezpieczeństwa emicizumabu.
 - Nie stwierdzono przypadków TE lub TMA ani nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.
 - Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.
 - Nie wykryto obecności ADA lub przypadków pojawienia się de novo inhibitorów FVIII.
- Leczenie profilaktyczne emicizumabem podawanym podskórnie może stanowić skuteczną i elastyczną opcję terapeutyczną wiążącą się z mniejszym obciążeniem dla chorych na hemofilię typu A.

Badanie HAVEN 4
Emicizumab podawany podskórnice
co 4 tygodnie
u chorych na hemofilię typu A
z inhibitorami i bez inhibitorów

HAVEN 4: Plan badania

Kohorta okresu wstępnego badania właściwości farmakokinetycznych (n = 7)

Chorzy na hemofilię typu A w wieku ≥ 12 lat (wcześniejsze leczenie dorażne); emicizumab 6 mg/kg mc. Q4W* przez ≥ 24 tygodnie

Kohorta poszerzenia stosowania dawki (n = 41)

Dawka nasycająca:
Emicizumab 3 mg/kg mc. QW przez 4 tygodnie, a następnie:
Dawka podtrzymująca:
Emicizumab 6 mg/kg mc. Q4W przez ≥ 24 tygodnie

Analizy

Farmakokinetyka leku i bezpieczeństwo: (ostatni pacjent w 6. tygodniu leczenia)

Analizy

Skuteczność, bezpieczeństwo, właściwości farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

Kohorta poszerzenia stosowania dawki:

- Ciężka postać hemofilii typu A, z inhibitorami lub bez inhibitorów
- Udokumentowane dorażne lub profilaktyczne leczenie zastępcze z zastosowaniem FVIII lub BPA przez ≥ 24 tygodnie przed włączeniem do badania
- Mediana (zakres) okresu utrzymywania się efektów leczenia: 25,6 (24,1–29,4) tygodnia

NCT03020160: otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy. Data odciążenia danych: 15 grudnia 2017 r.

* Schematy dawkowania różniły się w przypadku kohorty okresu wstępnego oceny właściwości farmakokinetycznych i kohorty poszerzenia stosowania dawki Q4W — co 4 tygodnie

HAVEN 4

Kohorta poszerzenia stosowania dawki: Cele badania

- Skuteczność
 - Częstość leczonych krwawień, częstość wszystkich krwawień; częstość krwawień do stawów; częstość krwawień do stawów docelowych; częstość krwawień samoistnych
 - Jakość życia zależna od stanu zdrowia / stan zdrowia i wyniki czynnościowe (np. nieobecności), preferencje (EmiPref)
- Bezpieczeństwo
 - Częstość występowania i stopień nasilenia AE, w tym incydentów zakrzepowo-zatorowych, ciężkich reakcji nadwrażliwości, reakcji w miejscu wstrzyknięcia i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych
 - Odstawienie leku
 - Częstość występowania ADA i inhibitorów FVIII de novo (u chorych na hemofilię typu A bez inhibitorów)
- Farmakokinetyka
 - Opisanie profilu farmakokinetycznego po podaniu kilku dawek podskórnych 6 mg/kg mc. emicizumabu w schemacie Q4W
- Cele eksploracyjne
 - Biomarkery (np. aPTT, test wytwarzania trombiny, aktywność FVIII)

ADA — przeciwciała przeciwkowe (ang. anti-drug antibodies);

AE — zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); aPTT — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time).

HAVEN 4: Skuteczna kontrola krwawień, którą uzyskano u pacjentów otrzymujących emicizumab w schemacie Q4W

- Mediana (zakres) okresu utrzymywania się efektów leczenia: 25,6 (24,1–29,4) tygodnia
- Większość (38/51 [74,5%]) leczonych krwawień miała charakter pourazowy

Krwawienia n = 41 pacjentów	ABR, na podstawie modelu (95% CI)*	Mediana ABR, obliczona (IQR)	0 krwawień, odsetek pacjentów (95% CI)	0-3 krwawienia odsetek pacjentów (95% CI)
Leczone krwawienia	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)	90,2 (76,9; 97,3)
Wszystkie krwawienia	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)	80,5 (65,1; 91,2)
Leczone krwawienia samoistne	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)	97,6 (87,1; 99,9)
Leczone krwawienia do stawów	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)	95,1 (83,5; 99,4)
Leczone krwawienia do stawów docelowych	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)	97,6 (87,1; 99,9)

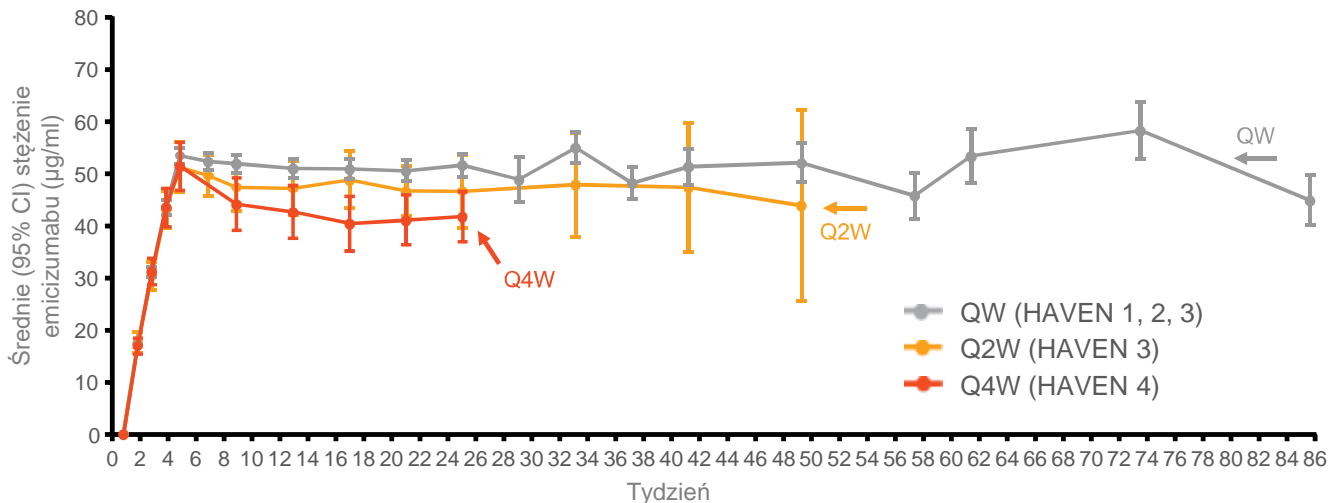
Data odciążenia danych: 15 grudnia 2017 r.

* ABR obliczony za pomocą modelu regresji ujemnej dwumianowej

IQR — zakres międzykwartylowy (ang. interquartile range).

HAVEN 1-4: Farmakokinetyka emicizumabu

Stężenie minimalne według schematu dawkowania (QW, Q2W i Q4W)



- Klinicznie skuteczne stężenia uzyskano u pacjentów otrzymujących wszystkie 3 schematy dawkowania (co było zgodne z przewidywaniami na podstawie modelu farmakokinetycznego).
- W przypadku schematu Q4W średnie stężenia minimalne utrzymywały się na poziomie ok. 41 µg/ml od 13. do 25. tygodnia.

Yoneyama K i wsp. Clin Pharmacokinet 2017. Publikacja elektroniczna.

HAVEN 4: Korzystny profil bezpieczeństwa emicizumabu

	Emicizumab 6 mg/kg mc. Q4W N = 41
Całkowita liczba AE	148
Całkowita liczba pacjentów z ≥ 1 AE, n (%)	30 (73,2)
Ciężkie AE*	1 (2,4)
AE stopnia ≥ 3 .	1 (2,4)
AE związane z leczeniem	12 (29,3)
Miejscowa reakcja w miejscu wstrzyknięcia	9 (22,0)
AE o szczególnym znaczeniu, n (%)	
Nadwrażliwość	0
TE/TMA	0

- U 73,2% pacjentów wystąpiło ≥ 1 AE.
- Odnotowano tylko 1 ciężkie (stopnia ≥ 3 .) AE, tj. rabdomiolizę; nie było ono związane z emicizumabem.
- Reakcja w miejscu wstrzyknięcia była najczęstszym AE związanym z emicizumabem (22,0%).
- Żadne AE nie doprowadziło do przerwania leczenia emicizumabem lub wycofania się z badania.
- Brak przypadków TE, TMA i reakcji nadwrażliwości.
- Nie stwierdzono przypadków obecności ADA; u żadnego pacjenta nie pojawiły się de novo inhibitory FVIII.

Data odcięcia danych: 15 grudnia 2017 r.

* 1 ciężkie AE w kohorcie okresu wstępnego oceny właściwości farmakokinetycznych: nadciśnienie stopnia 3. u pacjenta z nadciśnieniem w wywiadzie; niezwiązane z leczeniem emicizumabem

TE — choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. thromboembolism); TMA — mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy).

HAVEN 4: Wnioski

- Stosowanie emicizumabu w schemacie Q4W było bezpieczną i skuteczną opcją u chorych na hemofilię w wieku ≥ 12 lat z inhibitorami i bez inhibitorów.
- Wyniki dotyczące skuteczności były spójne w zakresie wszystkich punktów końcowych związanych z krwawieniami i z wynikami uzyskanymi w innych badaniach HAVEN.
- Stosowanie emicizumabu powiązane było z liczbową poprawą w odniesieniu do wyniku Haem-A-QoL w domenie zdrowia fizycznego.
- Wszyscy pacjenci woleli stosować emicizumab niż lek, który otrzymywali wcześniej w związku z hemofilią.
- Profile farmakokinetyczne potwierdzają dane dotyczące skuteczności i były zgodne z przewidywaniami.
- Wykazano korzystny profil bezpieczeństwa emicizumabu przy braku przypadków TE i TMA.
- Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane są zgodne z wcześniejszymi doświadczeniami.
- Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia odpowiada częstości odnotowanej w innych badaniach HAVEN, a reakcje te miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego.
- Nie wykryto obecności ADA lub przypadków pojawienia się de novo inhibitorów FVIII.

Yoneyama K i wsp. Clin Pharmacokinet 2017. Publikacja elektroniczna

3511 - Model of Short and Long-Term Outcomes of Emicizumab Prophylaxis Treatment for Persons with Hemophilia A

Cel : oszacowanie klinicznych i ekonomicznych skutków terapii profilaktycznej emicizumabem versus factor VIII (FVIII) na przestrzeni całego życia chorego z hemofilią A

Arash Mahajerin et al. ASH 2018

- Przy użyciu modelu Markova hipotetyczna kohorta pacjentów z hemofilią A bez inhibitora została przypisana do profilaktyki za pomocą emicizumabu lub FVIII od 1 roku życia
- Pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać FVIII w razie krwawień przebijających.
- W tym modelu pacjenci mogli rozwinąć inhibitor do FVIII, przeżyć immunotolerancję, rozwinąć artropatię, i mieć zabiegi ortopedyczne.
- Obliczono także koszty pośrednie wynikające z absencji w pracy. Dane do modelu otrzymano z badań HAVEN, danych z literatury medycznej i opinii ekspertów
- Estymacja dotyczy okresu 1 roku, 5 lat i całego życia pacjentów zgodnie z cenami w USA z 2017 roku po uwzględnieniu inflacji.

- Wyniki: liczba leczonych krwawień i krwawień do stawów była mniejsza dla emicizumabu we wszystkich horyzontach czasowych
- Średni wiek pojawienia się artropatii (Pettersson score ≥ 1) 12.9 vs. 5.4 lat.
- Całościowe koszty bezpośrednie i pośrednie były niższe dla profilaktyki z emicizumabem niż FVIII we wszystkich przedziałach czasowych
 - (1 rok: \$97,127 vs. \$312,020)
 - (5 lat: \$603,057 vs. \$1,281,059)
 - (lifetime: \$15,373,443 vs. \$20,134,246).

Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują, iż profilaktyka z emicizumabem daje lepsze efekty medyczne i jest tańsza od profilaktyki z użyciem FVIII.

Podsumowanie

- Hemlibra – przełom w leczeniu chorych z hemofilią A



Dziękuję za uwagę

E-mail: *jacek.trelinski@umed.lodz.pl*





Doing now what patients need next