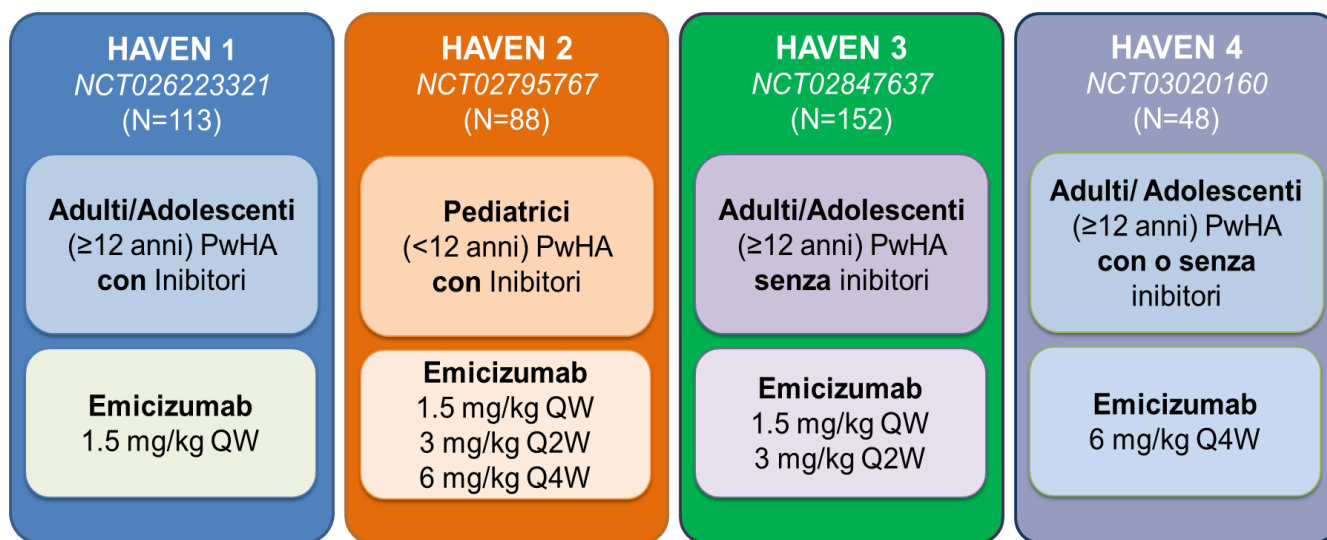


## Gli studi HAVEN

Emicizumab▼ è stato riconosciuto dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) come “farmaco innovativo” ed è stato reso disponibile in Italia per il trattamento di pazienti di tutte le fasce età affetti da:

- Emofilia A che hanno sviluppato inibitori del fattore VIII (innovatività piena)
- Emofilia A severa (livello di FVIII nel sangue inferiore all'1%) che non hanno sviluppato inibitori del fattore VIII (innovatività condizionata)

La richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del farmaco è stata supportata dalla conduzione di quattro studi clinici di fase III: gli studi HAVEN nei quali è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di Emicizumab per la profilassi di routine in pazienti con emofilia A con o senza inibitori di FVIII.



**Studio HAVEN 1:** studio clinico randomizzato, multicentrico e in aperto condotto su 109 adolescenti e adulti di sesso maschile (di età ≥12 anni) affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII precedentemente sottoposti a trattamento episodico o profilattico con agenti bypassanti (BPA). Nel confronto verso precedente trattamento con agenti bypassanti, nel dettaglio aPCC e rFVIIa, la profilassi con Emicizumab ha determinato:

- una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante del tasso di sanguinamenti trattati sia rispetto a precedente trattamento al bisogno con BPA sia verso precedente trattamento di profilassi con BPA;
- un numero significativamente maggiore di pazienti in profilassi con Emicizumab che registravano zero sanguinamenti rispetto al trattamento al bisogno con BPA
- miglioramenti statisticamente e clinicamente significativi dei punteggi dei questionari che misurano la qualità della vita (Haem-A-QoL e EQ-5D-5L)

- 5 eventi trombotici si sono verificati esclusivamente in corrispondenza di un co-trattamento con aPCC ad un dosaggio >100 U/kg al giorno per ≥24 ore. La maggior parte degli eventi non ha richiesto terapia anticoagulante e 2 pazienti hanno riavviato il trattamento con Emicizumab. Compresa la correlazione tra i due prodotti e apportate le giuste precauzioni come da indicazioni presenti nella guida all'utilizzo degli agenti bypassanti, non sono più stati riportati ad oggi ulteriori casi correlati di eventi trombotici.

**Studio HAVEN 2:** sperimentazione di fase III condotta su una popolazione pediatrica (età <12 anni) affetta da emofilia A con inibitori del fattore VIII (59 pazienti); sono stati effettuati dei confronti intra-paziente tra i pazienti sottoposti a profilassi con Emicizumab e i pazienti precedentemente arruolati in uno studio osservazionale (NIS) in trattamento con bypassanti al bisogno e profilassi, ottenendo i seguenti risultati clinici:

- la profilassi con Emicizumab ha evidenziato un ottimo controllo dei sanguinamenti. In generale, durante la profilassi con Emicizumab, l'ABR medio relativo ai sanguinamenti trattati è risultato pari a 0,2 con l'87% dei pazienti che ha manifestato zero sanguinamenti trattati.
- l'analisi intra-paziente ha evidenziato come la profilassi settimanale con Emicizumab abbia determinato una riduzione clinicamente rilevante (-99%) del tasso dei sanguinamenti trattati rispetto al valore registrato nel periodo precedente all'arruolamento in cui i pazienti erano in trattamento con agenti bypassanti, di cui l'83% già in profilassi;
- 100% di risoluzione delle articolazioni target e miglioramenti significativi dei punteggi dei questionari relativi alla qualità della vita;
- Emicizumab è risultato ben tollerato con un ottimo profilo di sicurezza. L'evento avverso più comune era relativo alle reazioni nel sito d'iniezione che però si sono rivelate transitorie, non gravi e di intensità da lieve a moderata (nessuna di esse ha causato una sospensione del trattamento).

**Studio HAVEN 3:** studio clinico di fase III randomizzato, multicentrico, in aperto, condotto in 152 soggetti di sesso maschile, adulti e adolescenti (di età ≥12 anni e di peso > 40 kg) con emofilia A severa e senza inibitori di FVIII, che hanno ricevuto in precedenza un trattamento al bisogno o profilattico con FVIII. Emicizumab ha dimostrato un importante beneficio apportato dalla profilassi (settimanale o ogni 2 settimane) nella prevenzione degli eventi di sanguinamento:

- nel confronto randomizzato, la profilassi settimanale con Emicizumab ha determinato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante del tasso di sanguinamenti trattati pari al 96% rispetto al trattamento con FVIII al bisogno;
- Nell'analisi intra-paziente dello studio clinico HAVEN 3, la profilassi con Hemlibra ha determinato una riduzione statisticamente significativa (68%) del tasso di sanguinamenti trattati rispetto a quanto registrato con la precedente profilassi con FVIII raccolti nello studio osservazionale condotto prima dell'arruolamento;

- la percentuale di pazienti con zero sanguinamenti è stata più alta quando i pazienti venivano trattati con Emicizumab (54,2%) rispetto al precedente trattamento con profilassi di FVIII (39,6%);
- il 3,2% dei pazienti in trattamento con Emicizumab ha avuto sanguinamenti delle articolazioni bersaglio (target joint) contro il 41,3% dei pazienti in trattamento con precedente profilassi con FVIII.
- gli eventi avversi più comuni riportati erano coerenti con quelli riportati negli studi registrativi; non sono stati osservati eventi trombotici o segnali di sicurezza inattesi.

**Studio HAVEN 4:** studio a braccio singolo e in aperto, condotto in adulti e adolescenti (41 pazienti) di età  $\geq 12$  anni. Emicizumab ha dimostrato un'efficacia e sicurezza in linea con quanto osservato nello studio HAVEN 3, anche al dosaggio mensile:

- la percentuale di pazienti con 0 sanguinamenti trattati, quando erano in profilassi con Emicizumab, è stata del 56,1%;
- la percentuale di pazienti con 0 sanguinamenti trattati a livello delle articolazioni bersaglio (target joint) è stata dell'85,4%.
- L'evento avverso più frequente correlato al trattamento è stata la reazione al sito di iniezione (22% dei pazienti). Non si sono osservati eventi trombotici né sviluppo de-novo di anticorpi anti-farmaco con potenziale neutralizzante o inibitori del fattore VIII.

## EMICIZUMAB

Emicizumab è un anticorpo monoclonale bispecifico umanizzato che agisce legando due proteine necessarie per la naturale attivazione della cascata della coagulazione (il fattore IX attivato e il fattore X), allo scopo di ripristinare la funzione del fattore VIII attivato mancante, necessaria per un'emostasi efficace.

Emicizumab non presenta alcuna omologia o correlazione strutturale con il fattore VIII e pertanto non induce né potenzia lo sviluppo di inibitori diretti del fattore VIII.

Emicizumab è un trattamento di profilassi, che può essere somministrato sotto forma di soluzione pronta all'uso da iniettare per via sottocutanea, prevedendo una dose iniziale di carico di 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane e, a seguire, una dose di mantenimento che può essere individuata dal medico curante specialista tra le opzioni: 1,5 mg/Kg una volta a settimana, 3 mg/Kg ogni 2 settimane o 6 mg/Kg ogni 4 settimane. La dose di carico consente di raggiungere una concentrazione di farmaco nel plasma (il cosiddetto 'stato stazionario' che si ha dopo le prime 4 somministrazioni) tale da mantenerla costante nel tempo. Pertanto, non sono raccomandate modifiche del dosaggio del farmaco e non sono richiesti aggiustamenti posologici né in relazione all'età del paziente né in presenza di più patologie quali, ad esempio, alterazioni della funzionalità epatica o renale.

## GLOSSARIO

ABR - Annual Bleeding Rate (tasso di sanguinamento annuo)

A braccio singolo - senza gruppo di controllo, ovvero senza la presenza di un gruppo di pazienti che non assumono il trattamento oggetto di sperimentazione. In questo caso l'unico braccio (singolo) dello studio clinico include pazienti che assumono il trattamento oggetto di sperimentazione

Bispecifico umanizzato - anticorpo derivante principalmente da cellule umane che si lega a due recettori (proteine) distinti in maniera specifica

Emostasi - insieme di processi cellulari e biochimici che permette di arrestare il sanguinamento da un vaso sanguigno

In aperto - sia lo sperimentatore sia il paziente sono a conoscenza del trattamento somministrato all'interno dello studio clinico

Multicentrico - più centri clinici coinvolti nello studio

NIS - Non Interventional Study (studio non interventistico, ovvero quando i farmaci vengono somministrati ai pazienti secondo le indicazioni già approvate. Viene definito anche studio osservazionale)

PwHA - Patient with Hemophilia A (Paziente con emofilia A)

QW - trattamento una volta a settimana

Q2W- trattamento ogni 2 settimane

Q4W - trattamento ogni 4 settimane

Randomizzato - i pazienti vengono assegnati ai diversi bracci di uno studio clinico in maniera casuale

Studio di fase III - studio finalizzato alla valutazione definitiva su efficacia e sicurezza di un farmaco

### **Riferimenti Bibliografici:**

Studio HAVEN1, Oldenburg J, et al. N Engl J Med 2017;377:809-18

Studio HAVEN 2, Young G, et al. Blood. 2019;134(24):2127-2138

Studio HAVEN 3, Mahlangu J, et al. New Engl J Med 2018;379:811–22

Studio HAVEN 4, Pipe S, et al. Lancet Haematol 2019; 6: e295–305

**Per ulteriori informazioni è possibile consultare i seguenti siti internet:**

[INN-Emicizumab](#)

[Per i Pazienti](#)

[Home - ClinicalTrials.gov](#)

**oppure contattare Medical Information Roche Italia al seguente indirizzo email:**

italy.infopazienti@roche.com