

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEMLIBRA 30 mg/1 mL S.C. enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL'lik her bir flakon, 30 mg/mL konsantrasyonda 30 mg emicizumab içermektedir.

Emicizumab; Çin Hamsteri Over (CHO) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş, faktör IXa ve faktör X'u birleştiren, bispesifik antikor yapısına sahip bir monoklonal, hümanize, modifiye edilmiş immünoglobulin G4 (IgG4) antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk çözelti.

Renksiz ila hafif sarı arası renkte çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonlar

HEMLIBRA, faktör VIII inhibitörlü ya da inhibitörsüz hemofili A (konjenital faktör VIII eksikliği) hastalarında rutin profilakside endikedir.

HEMLIBRA, tüm yaş gruplarında kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Başka bir biyolojik tıbbi ürünle değiştirilmesi, reçeteyi yazan hekimin onayını gerektirmektedir.

Tedavi, hemofili ve/veya kanama bozukluklarının tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetiminde başlatılmalıdır.

Bypass ajanlarıyla (örneğin, aktive protrombin kompleksi konsantresi (aPCC) ve aktive rekombinant insan FVII (rFVIIa)) tedavi (rutin profilaksi dahil), HEMLIBRA tedavisi başlatılmadan önceki gün durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Faktör VIII (FVIII) profilaksisine HEMLIBRA tedavisinin ilk 7 gününde devam edilebilir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, subkutan enjeksiyon yolu ile; ilk 4 hafta boyunca haftada 1 kez 3 mg/kg (yükleme dozu) ve bunu takiben 5. haftadan itibaren idame dozu olarak haftada 1 kez 1,5 mg/kg, 2 haftada 1 kez 3 mg/kg veya 4 haftada 1 kez 6 mg/kg'dır ve tüm dozlar subkutan enjeksiyon olarak verilir.

Yükleme dozu, idame dozundan bağımsız olarak aynıdır.

Hasta uyumunu artırmak adına; idame doz rejimi, hekim ve hasta/hasta bakımını üstlenen kişinin tercihinine göre seçilmelidir.

Uygulama şekli:

Hasta dozu (mg cinsinden) ve hacmi (mL cinsinden) aşağıdaki şekilde hesaplanmalıdır:

- İlk 4 hafta boyunca haftada 1 kez yükleme dozu (3 mg/kg):
Hasta vücut ağırlığı (kg) x doz (3 mg/kg) = uygulanacak toplam emicizumab miktarı (mg)
- Sonrasında idame dozu olarak 5. haftadan itibaren haftada 1 kez 1,5 mg/kg, 2 haftada 1 kez 3 mg/kg veya 4 haftada bir kez 6 mg/kg:
Hasta vücut ağırlığı (kg) x doz (1,5, 3 veya 6 mg/kg) = uygulanacak toplam emicizumab miktarı (mg)

Subkutan olarak enjekte edilecek toplam HEMLIBRA hacmi aşağıdaki şekilde hesaplanır:
Uygulanacak toplam emicizumab miktarı (mg) ÷ flakon konsantrasyonu (mg/mL) = enjekte edilecek toplam HEMLIBRA hacmi (mL).

Uygulanacak toplam hacim hazırlanırken farklı HEMLIBRA konsantrasyonları (30 mg/mL ve 150 mg/mL) aynı enjektörde birleştirilmemelidir.

Enjeksiyon başına 2 mL'nin üzerinde hacim uygulanmamalıdır.

Örnekler:

Hastanın vücut ağırlığı 16 kg, hastaya uygulanan idame doz rejimi haftada 1 kez 1,5 mg/kg:

- Yüklem dozu (ilk 4 hafta) örneği: 16 kg x 3 mg/kg = 48 mg, yüklem dozu için gerekli emicizumab miktarı.
- Uygulanacak hacmi hesaplamak üzere hesaplanmış doz 48 mg, 150 mg/mL'ye bölünür: 48 mg emicizumab ÷ 150 mg/mL = 0,32 mL, enjekte edilecek 150 mg/mL HEMLIBRA konsantrasyonu.
- Mevcut flakon yitiliklerinden uygun dozaj ve hacim seçilir.
- İdame dozu (5. haftadan itibaren) örneği: 16 kg x 1,5 mg/kg = 24 mg, idame dozu için gerekli emicizumab miktarı.
- Uygulanacak hacmi hesaplamak üzere hesaplanmış doz 24 mg, 30 mg/mL'ye bölünür: 24 mg emicizumab ÷ 30 mg/mL = 0,8 mL, enjekte edilecek 30 mg/mL HEMLIBRA konsantrasyonu.
- Mevcut flakon yitiliklerinden uygun dozaj ve hacim seçilir.

Hastanın vücut ağırlığı 40 kg, hastaya uygulanan idame doz rejimi 2 haftada bir kez 3 mg/kg:

- Yükleme dozu (ilk 4 hafta) örneği: $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$, yükleme dozu için gerekli emicizumab miktarı.
- Uygulanacak hacmi hesaplamak üzere hesaplanmış doz 120 mg, 150 mg/mL'ye bölünür: $120 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 0,8 \text{ mL}$, enjekte edilecek 150 mg/mL HEMLIBRA konsantrasyonu.
- Mevcut flakon yitiliklerinden uygun dozaj ve hacim seçilir.
- İdame dozu (5. haftadan itibaren) örneği: $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ idame dozu için gerekli emicizumab miktarı.
- Uygulanacak hacmi hesaplamak üzere hesaplanmış doz 120 mg, 150 mg/mL'ye bölünür: $120 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 0,8 \text{ mL}$, enjekte edilecek 150 mg/mL HEMLIBRA konsantrasyonu.
- Mevcut flakon yitiliklerinden uygun dozaj ve hacim seçilir.

Hastanın vücut ağırlığı 60 kg, hastaya uygulanan idame doz rejimi 4 haftada 1 kez 6 mg/kg:

- Yükleme dozu (ilk 4 hafta) örneği: $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$, yükleme dozu için gerekli emicizumab miktarı.
- Uygulanacak hacmi hesaplamak üzere hesaplanmış doz 180 mg, 150 mg/mL'ye bölünür: $180 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 1,2 \text{ mL}$, enjekte edilecek 150 mg/mL HEMLIBRA konsantrasyonu.
- Mevcut flakon yitiliklerinden uygun dozaj ve hacim seçilir.
- İdame dozu (5. haftadan itibaren) örneği: $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$, idame dozu için gerekli emicizumab miktarı.
- Uygulanacak hacmi hesaplamak üzere hesaplanmış doz 360 mg, 150 mg/mL'ye bölünür: $360 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 2,4 \text{ mL}$, 4 haftada bir enjekte edilecek 150 mg/mL HEMLIBRA konsantrasyonu.
- Mevcut flakon yitiliklerinden uygun dozaj ve hacim seçilir.

Tedavi süresi:

HEMLIBRA'nın uzun süreli profilaktik tedavi olarak kullanılması amaçlanmaktadır.

Tedavi sırasında dozaj ayarlamaları:

HEMLIBRA için dozaj ayarlamaları önerilmemektedir.

Geciktirilen ya da kaçırılan dozlar:

Eğer hasta planlanmış olan bir subkutan HEMLIBRA enjeksiyonunu kaçırırsa; hastaya, kaçırılan dozu bir sonraki dozun yapılacağı günden önce mümkün olan en kısa sürede alması talimatı verilmelidir. Hasta; daha sonra, olağan planlanmış doz uygulaması gününde bir sonraki dozu uygulamalıdır. Hasta, kaçırılmış bir dozu telafi etmek için aynı günde iki doz uygulamamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamaları önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). Orta şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda

HEMLIBRA kullanımı hakkında veriler sınırlıdır. Şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda HEMLIBRA kullanımı çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda doz ayarlamaları önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). 1 yaş altındaki hastalara ait veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

≥ 65 yaşındaki hastalarda doz ayarlamaları önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). 77 yaş üzeri hastalara ait veri mevcut değildir.

Perioperatif kontrol

Cerrahi uygulamalarda HEMLIBRA'nın güvenliliği ve etkililiği resmi olarak değerlendirilmemiştir. Klinik çalışmalarda hastalara cerrahi uygulamalar HEMLIBRA profilaksisi kesilmeden yapılmıştır.

Perioperatif dönemde bypass ajanları (örneğin, aPCC ve rFVIIa) gerekiyorsa, lütfen Bölüm 4.4'te bypass ajanları kullanımına ilişkin doz uygulama kılavuzunu inceleyiniz. Perioperatif dönemde FVIII kullanımı gerekli ise, lütfen Bölüm 4.5'i inceleyiniz.

Altta yatan hemostatik aktivitesinin takibi yapılan bir hasta için, Bölüm 4.4'teki HEMLIBRA'dan etkilenmeyen laboratuvar testlerini inceleyiniz.

İmmun tolerans indüksiyonu (ITI)

Devam eden immün tolerans indüksiyonu alan hastalarda HEMLIBRA'nın güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Uygulama yöntemi

HEMLIBRA, yalnızca subkutan kullanım içindir. HEMLIBRA, uygun aseptik teknik kullanılarak uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Enjeksiyon, tavsiye edilen enjeksiyon bölgeleriyle sınırlandırılmalıdır: karın, üst dış kollar ve uyluklar (bkz. Bölüm 5.2).

Üst dış kola subkutan HEMLIBRA enjeksiyonu, hastaya bakım veren kişi ya da sağlık profesyoneli tarafından yapılmalıdır.

Enjeksiyon yerinin değiştirilmesi, enjeksiyon yerindeki reaksiyonları önlemeye veya azaltmaya yardımcı olabilir (bkz. Bölüm 4.8). HEMLIBRA subkutan enjeksiyonu; cildin kırmızı, morarmış, hassas veya sert olduğu bölgelere ya da ben veya yaraların bulunduğu alanlara uygulanmamalıdır.

HEMLIBRA ile tedavi sırasında, subkutan yoldan uygulanan diğer tıbbi ürünler tercihen farklı anatomik bölgelere enjekte edilmelidir.

Hasta ve/veya bakım veren tarafından uygulama

HEMLIBRA, bir sağlık profesyonelinin rehberliğinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Hekim uygun olduğunu düşünürse, subkutan enjeksiyon tekniği ile ilgili uygun eğitimden sonra, hasta HEMLIBRA'yı kendi kendine enjekte edebilir veya hastanın bakım verenı HEMLIBRA'yı uygulayabilir.

Hekim ve bakım veren, çocuk hastaların kendi kendine HEMLIBRA enjeksiyonu yapmasının uygun olup olmadığını belirlemelidir. Bununla birlikte, kendi kendine uygulama 7 yaşın altındaki çocuklar için önerilmez.

HEMLIBRA uygulamasıyla ilgili kapsamlı talimatlar için Bölüm 6.6 ve hasta kullanma talimatına bakınız.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik:

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak amacıyla, uygulanan ürünün adı ve seri numarası net olarak kaydedilmelidir.

HEMLIBRA ve aktive protrombin kompleksi konsantresi (aPCC) ile bağlantılı trombotik mikroanjiyopati:

HEMLIBRA profilaksisi alan hastalarda yürütölen bir klinik çalışmada, 24 saat veya daha uzun süreyle ortalamada >100U/kg/24 saat kümülatif miktarda aktive protrombin kompleksi konsantresi (aPCC) uygulandığı durumda trombotik mikroanjiyopati (TMA) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). TMA olaylarına yönelik tedavi, plazmaferez veya hemodiyaliz ile birlikte ya da tek başına destekleyici tedavi uygulanmasını kapsamıştır. HEMLIBRA tedavisine ara verilmesinin ve aPCC'nin kesilmesinin ardından bir hafta içerisinde TMA'nın iyileştiği görölmüştür. Bu hızlı klinik iyileşme, atipik hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura gibi klasik TMA'larda gözlemlenen olağan klinik seyirden farklıdır (bkz. Bölüm 4.8). Bir hasta, TMA'nın düzelmesini takiben HEMLIBRA'ya yeniden başlamış ve tedavisi güvenli bir şekilde sürdürölmüştür.

HEMLIBRA profilaksisi alan hastalara aPCC uygulanırken TMA gelişimi aćısından hastaların izlenmesi gereklidir. Hekim, TMA ile tutarlı klinik semptomların ve/veya laboratuvar bulgularının gözlenmesi durumunda aPCC'yi acilen kesmeli, HEMLIBRA tedavisine ara vermeli ve klinik olarak endike olduğu şekilde tedavi uygulamalıdır. Hekimler ve hastalar/bakım verenler, TMA'nın tamamen iyileşmesinin ardından HEMLIBRA profilaksisini yeniden başlatmanın faydalarını ve risklerini vaka bazında değerlendirmelidir. HEMLIBRA profilaksisi uygulanan bir hastada bir bypass edici ajanın endike olduğu durumda, bypass edici ajanların kullanımına yönelik aşağıda bulunan doz uygulaması kılavuzuna bakınız.

Yüksek TMA riski (örneğin, TMA gećmiři veya ailesel TMA gećmiři) olan veya TMA geliřimi aćısından risk faktörü bulunduđu bilinen eř zamanlı ilać (örneğin; siklosporin, kinin, takrolimus) kullanan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

HEMLIBRA ve aktive protrombin kompleksi konsantresi (aPCC) ile bağlantılı tromboembolizm:

HEMLIBRA profilaksisi alan hastalarda yürütülen bir klinik çalışmada, 24 saat veya daha uzun süre ortalama $>100\text{U/kg/24}$ saat kümülatif miktarda aktive protrombin kompleksi konsantresi (aPCC) uygulandığında ciddi trombotik olayların ortaya çıktığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hiçbir vaka antikoagülan tedavisini gerektirmemiştir. aPCC'nin bırakılması ve HEMLIBRA tedavisinin kesilmesini takiben, iyileşme veya düzelme kanıtı bir ay içinde görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Bir hasta trombotik olayın düzelmesini takiben HEMLIBRA'ya yeniden başlamış ve tedavi güvenli bir şekilde sürdürülmüştür.

HEMLIBRA profilaksisi alırken aPCC uygulanan hastalar tromboemboli gelişimi açısından izlenmelidir. Hekim; trombotik olaylarla tutarlı klinik semptomlar, görüntüleme ve/veya laboratuvar bulguları ortaya çıkarsa aPCC'yi acilen kesmeli, HEMLIBRA tedavisine ara vermeli ve klinik olarak endike olduğu şekilde tedavi uygulamalıdır. Hekimler ve hastalar/bakım verenler, trombotik olayların ortadan kalkmasını takiben HEMLIBRA profilaksisini yeniden başlatmanın faydalarını ve risklerini vaka bazında değerlendirmelidir. HEMLIBRA profilaksisi uygulanan bir hastada bir bypass edici ajanının endike olduğu durumda, bypass edici ajanların kullanımına yönelik aşağıda bulunan doz uygulaması kılavuzuna bakınız.

HEMLIBRA profilaksisi alan hastalarda bypass edici ajanların kullanımı ile ilgili kılavuz:

Bypass edici ajanlarla tedavi, HEMLIBRA tedavisi başlatılmadan önceki gün kesilmelidir.

Hekimler, HEMLIBRA profilaksisi uygulanırken kullanılması gerektiği durumlarda, tüm hastaları ve/veya bakım verenleri, bypass edici ajanların kesin dozları ve uygulama sıklıkları hakkında bilgilendirmelidir.

HEMLIBRA, hastaların koagülasyon potansiyelini artırır. Bu nedenle, gerekli bypass edici ajan dozu HEMLIBRA profilaksisinin uygulanmadığı duruma göre daha düşük olabilir. Bypass edici ajanlar ile yapılan tedavinin dozu ve süresi; kanamanın konumuna, derecesine ve hastanın klinik durumuna bağlı olacaktır. Başka bir tedavi seçeneği/alternatifi olduğu sürece aPCC kullanımından kaçınılmalıdır. HEMLIBRA profilaksisi alan bir hastada aPCC kullanımı endikeyse, başlangıç dozu 50 U/kg'ı geçmemeli ve (böbrek fonksiyonlarının izlenmesi, trombosit testi ve tromboz değerlendirmesini içeren fakat bunlarla sınırlı olmayan) laboratuvar izlemesi önerilmektedir. Kanama aPCC'nin 50 U/kg'a kadar olan başlangıç dozu ile kontrol edilemezse, tıbbi yönlendirme veya gözetim altında, TMA veya tromboembolizm teşhisi için laboratuvar izlemesi ve dozun tekrarlanmasından önce kanama kontrolü de göz önünde bulundurularak ek aPCC dozları uygulanmalıdır. Toplam aPCC dozu, tedavinin ilk 24 saatinde 100 U/kg'ı geçmemelidir. Tedaviyi uygulayan hekim ilk 24 saat içinde 100 U/kg'u aşan aPCC tedavisi düşünüyorsa, TMA ve tromboembolizm riskinin kanama riskine karşı dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir.

Klinik çalışmalarda, HEMLIBRA profilaksisi uygulanan hastalarda tek başına aktive rekombinant FVII (rFVIIa) kullanımı ile TMA ya da trombotik olay vakaları gözlenmemiştir.

Bypass edici ajanlara ilişkin doz uygulama kılavuzu, HEMLIBRA profilaksisinin bırakılmasından sonra en az 6 ay boyunca takip edilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda, emicizumab konsantrasyonunun azalmasına ve etkililik kaybına yol açan nötralize edici anti-emicizumab antikörlerinin gelişimi nadiren gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Klinik etkililik kaybı belirtileri olan hastalar (örneğin, ani kanama olaylarında artış), etiyolojiyi belirlemek için derhal değerlendirilmeli ve nötralize edici anti-emicizumab antikörlerinden şüpheleniliyorsa diğer terapötik seçenekler düşünülmelidir.

Emicizumabın koagülasyon testlerine etkisi

Emicizumab, eksik olan aktive faktör VIII'in (FVIIIa) tenaz kofaktörü aktivitesini yerine koyar. İntrinsik pıhtılaşma temelli koagülasyon laboratuvar testleri, aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) ve aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (örneğin, aPTT) dahil, trombin yoluyla FVIII'in FVIIIa'ya aktive edilmesi için gerekli zaman dahil olmak üzere toplam pıhtılaşma süresini ölçer. Bu tip intrinsik yolağa dayalı testler, trombin ile aktivasyonu gerekmeyen emicizumab ile aşırı derecede kısalmış pıhtılaşma süreleri verecektir. Aşırı kısalmış intrinsik pıhtılaşma süresi, tek aşamalı FVIII aktivite tayini gibi aPTT'ye dayanan tek faktörlü tayinlerin tümünü bozacaktır (bkz. Bölüm 4.4, Tablo 1). Bununla birlikte, kromojenik veya immüno temelli yöntemleri kullanan tek faktörlü analizler emicizumabdan etkilenmez ve aşağıda tarif edildiği gibi FVIII kromojenik aktivite tayinleri için özel hususlar ile birlikte tedavi esnasında koagülasyon parametrelerini izlemek için kullanılabilir.

Kromojenik FVIII aktivite testleri, insan veya sığır koagülasyon proteinleri ile birlikte üretilebilir. İnsan koagülasyon faktörlerini içeren tayinler emicizumaba duyarlıdır, ancak emicizumabın klinik hemostatik potansiyelini olduğundan daha yüksek gösterebilir. Buna karşılık, sığır koagülasyon faktörleri içeren tayinler emicizumaba duyarlı değildir (aktivite ölçülmez) ve endojen ya da infüze FVIII aktivitesinin izlenmesi ya da anti-FVIII inhibitörlerinin ölçülmesi için kullanılabilir.

Emicizumab, FVIII'e karşı gelişen inhibitörlerin varlığında aktif kalmaktadır ve bu nedenle FVIII'in fonksiyonel inhibisyon tayini için kullanılan pıhtılaşma bazlı Bethesda analizlerinde yanlış negatif bir sonuç verecektir. Bunun yerine, emicizumaba duyarsız olan sığır temelli bir kromojenik FVIII tayini uygulanan bir kromojenik Bethesda tayini kullanılabilir.

Bu iki farmakodinamik belirteç emicizumabın *in vivo* gerçek hemostatik etkisini yansıtmaz (aPTT aşırı kısalır ve bildirilen FVIII aktivitesi olduğundan fazla hesaplanabilir), ancak emicizumabın prokoagülan etkisine ilişkin göreceli bir gösterge sağlar.

Özetle, HEMLIBRA ile tedavi edilen hastalarda intrinsik yolak pıhtılaşma bazlı laboratuvar testi bulguları aktivitesinin izlenmesi, faktör replasmanı veya anti-koagülasyon için doz uygulama tayini veya FVIII inhibitörleri titrelerinin ölçülmesinde kullanılmamalıdır. İntrinsik pıhtılaşma bazlı laboratuvar testleri kullanılırsa, bulgularının yanlış yorumlanması kanama epizotları yaşayan hastaların yetersiz tedavisine yol açabileceğinden ve bu da potansiyel olarak şiddetli veya hayati risk taşıyan kanamalarla sonuçlanabileceğinden, dikkat edilmelidir.

Emicizumabdan etkilenen ve etkilenmeyen laboratuvar testleri aşağıdaki Tablo 1'de gösterilmektedir. Uzun yarılama ömründen dolayı, koagülasyon analizleri üzerindeki bu etkiler son dozu takiben 6 aya kadar sürebilir (bkz. Bölüm 5.2).

Tablo 1: Emicizumabdan etkilenen ve etkilenmeyen koagülasyon test sonuçları

Emicizumabdan etkilenen sonuçlar	Emicizumabdan etkilenmeyen sonuçlar
- Aktive parsiyel tromboplastin süresi (aPTT) - FVIII inhibitör titreleri için Bethesda tayinleri (koagülasyon bazlı) - Tek aşamalı, aPTT bazlı, tek faktörlü tayinler - aPTT bazlı aktive protein C direnci (APC-R) - Aktive koagülasyon süresi (ACT)	- FVIII inhibitör titreleri için Bethesda tayinleri (sıgır kromojenik) - Trombin süresi (TT) - Tek aşamalı, protrombin zamanı (PT) bazlı, tek faktörlü tayinler - FVIII dışında kromojenik bazlı tek faktörlü tayinler¹ - İmmün temelli tayinler (örneğin; ELISA, türbidimetrik yöntemler) - Koagülasyon faktörlerinin genetik testleri (örneğin; Faktör V Leiden, Protrombin 20210)

¹FVIII kromojenik aktivite tayinleri ile ilgili önemli değerlendirmeler için bkz. Bölüm 4.4.

Pediyatrik popülasyon

<1 yaşındaki çocuklarda veri yoktur. Yenidoğanlar ve bebeklerde gelişmekte olan hemostatik sistem dinamik ve değişkendir ve bu hastalarda göreceli prokoagülan ve antikoagülan proteinleri konsantrasyonları, potansiyel tromboz riski (örneğin, santral venöz kateterle ilişkili tromboz) dahil yarar-risk değerlendirmesi yapılırken dikkate alınmalıdır.

Eğitim materyalleri

HEMLIBRA'yı reçete etmesi, kullanması veya uygulamasını izlemesi beklenen tüm hekimler, hekim eğitim materyalini aldıklarından ve bu materyale hakim olduklarından emin olmalıdırlar. Sağlık profesyonelleri, HEMLIBRA tedavisinin yararlarını ve risklerini hasta ve bakım verenlerine açıklamalı, tartışmalı ve hasta kartı ile hasta/bakım veren kılavuzunun sağlandığından emin olmalıdırlar. Hastaya/bakım verene, hasta kartını her zaman yanında taşıması ve danıştığı diğer sağlık profesyonellerine göstermesi gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Emicizumab ile yeterli ya da iyi kontrollü ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Klinik deneyim, emicizumab ve aPCC arasında bir ilaç etkileşimi olduğuna işaret etmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Klinik öncesi deneylere dayalı olarak, emicizumab ile rFVIIa veya FVIII için bir hiperkoagülabilité olasılığı mevcuttur. Emicizumab koagülasyon potansiyelini arttırmaktadır; bu nedenle, hemostaza erişmek için gerekli rFVIIa veya FVIII dozu HEMLIBRA profilaksisi kullanılmadığı zamana göre daha düşük olabilir.

Trombotik komplikasyon durumlarında hekim klinik endikasyonuna göre rFVIIa veya FVIII kullanımını kesmeyi ve HEMLIBRA profilaksisine ara vermeyi değerlendirmelidir. Tedavinin daha ileri yönetimi için bireysel klinik duruma göre çözüm üretilmelidir.

- Doz ayarlanması yapılırken diğer ilaçların yarı ömrü düşünülmelidir; özellikle emicizumab kullanımının kesilmesi durumunda hemen etki görülmeyebilir.

- FVIII kromojenik testlerinin kullanılması koagülasyon faktörlerinin uygulanmasını yönlendirebilir ve trombofilik özelliklerin test edilmesi de düşünülebilir.

HEMLIBRA profilaksisi alan hastalarda anti-fibrinolitiklerin aPCC veya rFVIIa ile birlikte kullanımına dair tecrübe sınırlıdır, ancak emicizumab alan hastalarda sistemik anti-fibrinolitiklerin aPCC veya rFVIIa ile birlikte kullanımında trombotik olayların gelişme ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Listelenmiş etkileşimler hem yetişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

HEMLIBRA kullanmakta olan ve çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar, HEMLIBRA tedavisi süresince ve tedavinin kesilmesini takiben en az 6 ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

HEMLIBRA, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda emicizumab kullanımı ile ilgili herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. HEMLIBRA ile hayvanlarda üreme çalışmaları yapılmamıştır. HEMLIBRA'nın gebe bir kadına uygulandığında fetüse zarar verip vermeyeceği veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. HEMLIBRA, hamilelik sırasında ve doğumdan sonra tromboz riskinin arttığı ve çeşitli gebelik komplikasyonlarının artan Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC) riski ile ilişkili olduğu göz önüne alınarak, yalnızca anneye yönelik potansiyel yararın fetusa yönelik potansiyel riskten daha fazla olması durumunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emicizumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emicizumabın süt üretimi üzerindeki etkisi ya da anne sütündeki varlığı ile ilgili çalışma yürütülmemiştir. İnsan IgG'nin insan sütünde bulunduğu bilinmektedir. Bebek için emzirmenin faydası ve kadın için

tedavinin faydası göz önüne alınarak emzirmeyi bırakma veya HEMLIBRA'yı bırakma/kullanmama kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda fertilite verileri mevcut değildir. Dolayısıyla, emicizumabın erkek ve dişi fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HEMLIBRA'nın araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi bulunmamaktadır veya ihmal edilecek kadar azdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

HEMLIBRA'nın genel güvenlik profili, klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen verilere dayanmaktadır. HEMLIBRA ile gerçekleştirilen klinik çalışmalardan bildirilen en ciddi advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) kavernoöz sinüs trombozu (CST) ve deri nekrozu ile eş zamanlı olarak gerçekleşen yüzeyel ven trombozu dahil olmak üzere trombotik olaylar ve trombotik mikroanjiyopatidir (TMA) (bkz. aşağıdaki kısım ve Bölüm 4.4).

En az bir doz HEMLIBRA ile tedavi edilmiş hastaların ≥ 10 'unda bildirilen en yaygın AİR'ler enjeksiyon yeri reaksiyonları (%19,4), artralji (%14,2) ve baş ağrısı (%14) olmuştur.

HEMLIBRA profilaksisi uygulanan klinik çalışmalarda toplamda üç hasta (%0,7) AİR'ler nedeniyle tedaviden çekilmiştir ve bunlar TMA, yüzeyel tromboflebit ile eş zamanlı deri nekrozu ve baş ağrısı olmuştur.

Advers ilaç reaksiyonlarının tablolı listesi

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler), pazarlama sonrası gözetimden elde edilen verileri ve toplam 444 hemofili A hastasının rutin profilaksi olarak en az bir HEMLIBRA dozu aldığı beş faz III klinik çalışmanın (yetişkin ve ergen çalışmaları [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 ve BO39182 – HAVEN 4], tüm yaş gruplarında yapılan bir çalışma [BO41423 – HAVEN 6] ve bir pediyatrik çalışma BH29992 – HAVEN 2) birleştirilmiş verilerini temel alır (bkz. Bölüm 5.1). Klinik araştırma katılımcılarından 307 hasta (%69,1) yetişkin (ikisi kadın), 61 hasta (%13,7) ergen (≥ 12 ila <18 yaş), 71 hasta (%16) çocuk (≥ 2 ila <12 yaş) ve 5 hasta (%1,1) bebektir (1 ay ila <2 yaş). Çalışmalar arasında medyan maruziyet süresi 32 hafta olmuştur (aralık: 0,1 ila 94,3 hafta).

Faz III klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen AİR'ler, MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir (Tablo 2). Her bir AİR için ilgili sıklık kategorileri aşağıdaki sınıflandırmayı temel almaktadır:

Çok yaygın ($\leq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $<1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1000$), çok seyrek ($<1/10.000$) ve bilinmiyor (mevcut verilere dayalı olarak tahmin edilemiyor).

Tablo 2: HEMLIBRA ile yapılan havuzlanmış HAVEN klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrası deneyimde gözlenen advers ilaç reaksiyonlarının özeti

Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar (tercih edilen terim, MedDRA)	Sıklık
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombotik mikroanjiyopati	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın
Vasküler hastalıklar	Yüzeysel tromboflebit	Yaygın olmayan
	Kavernöz sinüs trombozu ^a	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	İshal	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Deri nekrozu	Yaygın olmayan
	Anjiyoödem	Yaygın olmayan
	Ürtiker	Yaygın
	Döküntü	Yaygın
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji	Çok yaygın
	Miyalji	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon yeri reaksiyonu	Çok yaygın
	Ateş	Yaygın
	Terapötik yanıt azalması ^b	Yaygın olmayan

^aVasküler hastalıklar kavernöz sinüs trombozu için ikincil sistem organ sınıfıdır.

^bEmicizumab konsantrasyonunun azalmasıyla birlikte anti-emicizumab antikorlarının nötralize edilmesiyle ani kanamada bir artış olarak ortaya çıkan etkililik kaybı (terapötik yanıt azalması) bildirilmiştir (bkz. “Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarının tanımı”, Bölüm 4.4 ve 5.1).

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarının tanımı

Trombotik mikroanjiyopati:

Havuzlanmış faz III klinik çalışmalarında trombotik mikroanjiyopati (TMA) olayları, HEMLIBRA ile tedavi edilen hastaların %1’inden azında (3/444) ve en az bir doz aPCC almış hastaların %9,7’sinde (3/31) bildirilmiştir. Her üç TMA da 24 saat veya daha uzun süre ortalamada >100 U/Kg/24 saat kümülatif miktarda aPCC uygulandığında meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Hastalar trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve ADAMTS13 aktivitesinde şiddetli eksiklik olmaksızın akut böbrek hasarı göstermiştir. Bir hasta, TMA olayının düzelmesini takiben HEMLIBRA kullanımına TMA tekrarlanmadan devam etmiştir.

Trombotik olaylar:

Havuzlanmış faz III klinik çalışmalarında ciddi trombotik olaylar, HEMLIBRA ile tedavi edilen hastaların %1’inden azında (2/444) ve en az bir aPCC dozu almış hastaların %6,5’inde (2/31) bildirilmiştir. Her iki ciddi trombotik olay da 24 saat veya daha uzun süre ortalamada >100 U/Kg/24 saat kümülatif miktarda aPCC uygulandığında meydana gelmiştir. Bir hasta, trombotik olayın düzelmesini takiben HEMLIBRA kullanımına trombotik olay tekrarlamadan devam etmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Pivotal klinik çalışmalarda HEMLIBRA ve aPCC tedavisi arasındaki etkileşimin karakterizasyonu:

HEMLIBRA profilaksisi alan hastalarda 82 aPCC tedavisi* uygulanmış olup, bunların sekizinde (%10) 24 saat veya daha uzun süre ortalama >100 U/Kg/24 saat kümülatif miktarda aPCC uygulanmıştır. Bu sekiz örneğin ikisi trombotik olaylar ve üçü TMA ile ilişkili olmuştur (Tablo 3). Geri kalan aPCC tedavileri ile ilişkili bir TMA veya trombotik olay söz konusu olmamıştır. Tüm aPCC tedavilerinden %68'i <100 U/kg'lık tek bir infüzyondan ibaret olmuştur.

Tablo 3: Havuzlanmış faz III klinik çalışmalarında aPCC tedavisinin* karakterizasyonu

aPCC tedavisinin süresi	24 saatte ortalama kümülatif aPCC miktarı (U/kg/24 saat)		
	<50	50-100	>100
<24 saat	9	47	13
24-48 saat	0	3	1 ^b
>48 saat	1	1	7 ^{a,a,a,b}

*Herhangi bir sebeple tedaviye 36 saat ara verilinceye kadar bir hasta tarafından alınan aPCC dozlarının tümü aPCC tedavisi olayı olarak tanımlanır. HEMLIBRA tedavisinin ilk 7 günü ile tedavinin kesilmesi sonrasındaki 30 gün içinde meydana gelen olaylar dışında aPCC tedavisindeki tüm olaylar dahil edilmiştir.

^aTrombotik mikroanjyopati

^bTrombotik olay

Enjeksiyon yeri reaksiyonları:

Enjeksiyon yeri reaksiyonları (EYR'ler) havuzlanmış faz III klinik çalışmalarda çok yaygın (%19,4) olarak bildirilmiştir. HEMLIBRA klinik çalışmalarında gözlenen tüm EYR'ler ciddi olmayan olaylar olarak bildirilmiştir ve hafif ila orta şiddette olmuştur. EYR'lerin %94,9'u tedavi uygulanmadan ortadan kalkmıştır. En yaygın şekilde bildirilen EYR semptomları enjeksiyon yerinde kızarıklık (%10,6), enjeksiyon yerinde ağrı (%4,1), enjeksiyon yerinde kaşıntı (pruritus) (%2,9) ve enjeksiyon yerinde şişme (%2,7) olmuştur.

İmmünojenisite:

HEMLIBRA ile yapılan havuzlanmış Faz III klinik çalışmalarda, emicizumab konsantrasyonunun azalmasıyla ilişkili nötralize edici anti-emicizumab antikorlarının gelişimi yaygın değildir (bkz. Bölüm 5.1). Emicizumab konsantrasyonunun azalmasıyla nötralize edici anti-emicizumab antikorları geliştiren bir hasta, beş haftalık tedaviden sonra (ara kanama olarak kendini gösteren) etkililik kaybı yaşamıştır ve daha sonra HEMLIBRA tedavisini bırakmıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Araştırılan pediyatrik popülasyon; 5'i (%3,6) bebek (1 ay ila 2 yaş altı), 71'i (%51,8) çocuk (2 yaş sonrası ila 12 yaş altı) ve 61'i (%44,5) ergen (12 yaş ila 18 yaş altı) olan toplamda 137 hastadan oluşur.

HEMLIBRA'nın güvenlilik profili bebekler, çocuklar, ergenler ve yetişkinler arasında genel olarak tutarlı bulunmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

HEMLIBRA doz aşımı ile ilgili deneyim kısıtlıdır.

Semptomlar

Kazara doz aşımı hiperkoagülabilitateye yol açabilir.

Tedavi

Kazara doz aşımının olduğu hastalar acilen hekimleriyle iletişime geçmeli ve yakından izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, Vitamin K ve diğer hemostatikler, diğer sistemik hemostatikler

ATC kodu: B02BX06

Etki mekanizması

Emicizumab, bispesifik antikor yapısı olan hümanize monoklonal modifiye edilmiş immünoglobülin G4 (IgG4) antikorudur.

Emicizumab, etkili hemostaz için gerekli olan eksik aktive faktör VIII'in fonksiyonunun yerine konması için aktive faktör IX ve faktör X'u birleştirir.-

Emicizumabın FVIII ile yapısal ilişkisi veya sekans homolojisi yoktur ve bu haliyle FVIII'e karşı direkt antikor gelişimini indüklemeyi ya da artırmaz.

Farmakodinamik etkiler:

HEMLIBRA ile profilaksi tedavisi aPTT'yi kısaltır ve testlerde bildirilen FVIII aktivitesini (insan koagülasyon faktörü temelli kromojenik tayin yöntemleri kullanılarak) artırır. Bu iki farmakodinamik belirteç emicizumabın gerçek *in vivo* hemostatik etkisini yansıtmamaktadır (aPTT aşırı derecede kısalmıştır ve bildirilen FVIII aktivitesi olduğundan daha yüksek çikabilir) ama emicizumabın prokoagülan etkisi ile ilgili bağıl bir gösterge sağlamaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

HEMLIBRA'nın hemofili A hastalarının rutin profilaksisinde etkililiği beş klinik çalışmada (FVIII inhibitörlü veya inhibitörsüz hemofili A hastalarında üç yetişkin ve ergen çalışması [HAVEN 1, HAVEN 3 ve HAVEN 4], FVIII inhibitörlü hemofili A hastalarında bir

pediyatrik çalışma [HAVEN 2] ve FVIII inhibitörsüz hafif ila orta hemofili A hastalarının tüm yaş gruplarında yapılan bir çalışmada [HAVEN 6]) değerlendirilmiştir.

FVIII inhibitörlü veya inhibitörsüz ergen ve yetişkin hemofili A hastalarında yapılan klinik çalışmalar:

FVIII inhibitörsüz hemofili A hastaları (≥ 12 yaş ve > 40 kg) (Çalışma BH30071 – HAVEN 3)

HAVEN 3 çalışması; daha önce kanadıkça (“ihtiyaç halinde”) veya profilaksi olarak FVIII ile tedavi almış olan, FVIII inhibitörsüz şiddetli hemofili A hastası 152 ergen ve yetişkin erkekte (≥ 12 yaş ve > 40 kg) yapılmış olan randomize, çok merkezli, açık etiketli bir faz III klinik çalışmadır. Hastalar ilk dört hafta boyunca haftada bir kez 3 mg/kg ve bunu takiben haftada bir kez 1,5 mg/kg (Kol A ve D) veya iki haftada bir kez 3 mg/kg (Kol B) subkutan HEMLIBRA almış veya profilaksi almamıştır (Kol C). Kol C’deki hastalar profilaksi uygulanmaksızın en az 24 haftayı tamamladıktan sonra HEMLIBRA’ya (iki haftada bir 3 mg/kg) geçebilmiştir. Kol A ve B için, iki veya daha fazla nitelikli kanama yaşayan (diğer bir deyişle, kararlı durumda meydana gelen spontan ve klinik olarak anlamlı kanamalar) hastalarda 24 hafta sonra haftada 3 mg/kg’a doz artışına izin verilmiştir. Kol D hastalarında, ikinci anlamlı kanamadan sonra doz titrasyonu yapılabilmektedir. Primer analiz yapıldığı sırada, beş hastanın idame dozunda yukarı titrasyonun yapılmış olduğu saptanmıştır.

Daha önce kanadıkça (“ihtiyaç halinde”) FVIII ile tedavi edilmiş olan 89 hasta; haftada bir kez HEMLIBRA almak üzere (Kol A; N = 36), iki haftada bir kez HEMLIBRA almak üzere (Kol B; N = 35) veya hiç profilaksi almamak üzere (Kol C; N = 18) 2:2:1 oranda randomize edilmiş, önceki 24 haftalık kanama oranına göre (< 9 veya ≥ 9) katmanlama yapılmıştır. Daha önce FVIII profilaksisi ile tedavi edilmiş olan 63 hasta, HEMLIBRA (haftada bir kez 1,5 mg/kg) almak üzere Kol D’ye kaydedilmiştir.

Çalışmanın birincil amacı; daha önce kanadıkça FVIII ile tedavi edilmiş olan hastalarda haftada bir kez (Kol A) veya iki haftada bir kez (Kol B) uygulanan HEMLIBRA profilaksisinin hiç profilaksi uygulanmamasına (Kol C) kıyasla etkililiğini koagülasyon faktörleri ile tedavi gerektiren kanamaların sayısına dayanarak değerlendirmek olmuştur (bkz. Tablo 4). Çalışmanın diğer amaçları; Kol A veya B ile Kol C’nin randomize karşılaştırmasının HEMLIBRA profilaksisinin tüm kanamaların, spontan kanamaların, eklem kanamalarının ve hedef eklem kanamalarının sayısını azaltmadaki etkililiği açısından değerlendirilmesini (bkz. Tablo 4) ve bir tercih anketi kullanılarak hastaların tedavi tercihinin ölçülmesini içermiştir.

HEMLIBRA profilaksisinin etkililiği, çalışmaya kaydedilmeden önce girişimsel olmayan bir çalışmaya (NIS) katılmış olan hastalarda önceki profilaktik FVIII tedavisi (Kol D) ile de karşılaştırılmıştır (bkz. Tablo 5). Bu karşılaştırmaya yalnızca girişimsel olmayan çalışmadan gelen hastalar dahil edilmiştir çünkü kanama ve tedavi verileri HAVEN 3’teki ile aynı veri derinliği düzeyinde toplanmıştır. Girişimsel olmayan çalışma gözlemsel bir çalışma olup, temel amacı hemofili A hastalarında girişimsel çalışma düzeni dışında kanama epizotları ve hemofili ilaçlarının kullanımı hakkında detaylı klinik verilerin yakalanması olmuştur.

FVIII inhibitörlü (≥ 12 yaş) hemofili A hastaları (Çalışma BH29884 – HAVEN 1)

HAVEN 1 çalışması; daha önce bypass edici ajanlar (aPCC ve rFVIIa) ile kanadıkça tedavi ya da profilaksi almakta olan, faktör VIII inhibitörlü hemofili A hastası 109 ergen ve yetişkin erkek (yaşları ≥ 12) üzerinde gerçekleştirilen bir randomize, çok merkezli, açık etiketli klinik çalışmadır. Çalışmada; hastalara haftalık HEMLIBRA profilaksisi (Grup A, C ve D) - 4 hafta

boyunca haftada bir kez 3 mg/kg, ardından haftada bir kez 1,5 mg/kg - ya da kanadıkça tedavi uygulanmıştır (Grup B). Grup B'deki randomize hastalar, profilaksi olmadan en az 24 haftayı tamamladıktan sonra HEMLIBRA profilaksisine geçebilmiştir. 2 ya da daha fazla nitelikli kanama geçirmiş hastalarda (kararlı halde spontan ve klinik olarak kanıtlanmış anlamlı kanamanın olması durumunda) HEMLIBRA profilaksisinde 24 hafta geçirildikten sonra haftada bir kez 3 mg/kg'a çıkarılacak şekilde doz titrasyonuna izin verilmiştir. Primer analiz süresi boyunca, iki hastanın idame dozları haftada bir kez 3 mg/kg'a yükseltilmiştir.

Daha önce bypass edici ajanlarla kanadıkça tedavi almakta olan 53 hasta, çalışmadan önceki 24 haftalık kanama sayılarına (<9 veya ≥ 9) göre yapılan sınıflandırmayla birlikte HEMLIBRA profilaksisi (Grup A) ya da kanadıkça tedavi alacak (Grup B) şekilde 2:1 oranında randomize edilmişlerdir.

Daha önce bypass edici ajan profilaksisi ile tedavi edilen 49 hasta, HEMLIBRA profilaksisi almak için Grup C'ye kaydedilmiştir. Kayıttan önce girişimsel olmayan çalışmaya (NIS) katılan ancak A ve B gruplarının kapatılmasından önce HAVEN 1'e kaydolamamış, kanadıkça bypass edici ajan tedavisi almakta olan 7 hasta HEMLIBRA profilaksisi almak için Grup D'ye kaydedilmişlerdir.

Çalışmanın birincil amacı, öncesinde kanadıkça bypass edici ajan tedavisi almakta olan hastalarda, kanadıkça tedavi ile karşılaştırmalı olarak haftalık HEMLIBRA profilaksisinin zaman içinde (en az 24 hafta veya kesilme tarihi) koagülasyon faktörleri ile tedaviyi gerektiren kanama sayısı üzerindeki etkisini değerlendirmektir (Grup A'ya karşılık Grup B) (bkz. Tablo 6). A ve B gruplarının randomize olarak karşılaştırılmasının diğer ikincil hedefleri tüm kanamaların, spontan kanamaların, eklem kanamalarının ve hedef eklem kanamalarının (bkz. Tablo 6) sayısının azaltılmasında HEMLIBRA profilaksisinin etkililiğini ve bunun yanı sıra hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kaliteleri ile sağlık durumlarını değerlendirmektir (bkz. Tablo 10 ve 11). Çalışmadaki tüm hastalar için ortalama maruziyet süresi (SD) 21,38 haftadır (12,01). Her bir tedavi kolu için ortalama maruziyet süreleri (SD) Kol A için 28,86 hafta (8,37), Kol B için 8,79 (3,62), Kol C için 21,56 (11,85) ve Kol D için 7,08 haftadır (3,89). Kol A'daki bir hasta HEMLIBRA başlatılmadan çalışmadan çekilmiştir.

Çalışma aynı zamanda kayıt öncesi NIS'e katılan hastalarda (sırasıyla Grup A ve C) daha önce uygulanmış olan bypass edici ajanlar ile kanadıkça tedavi ya da profilaksi karşısında (ayrı karşılaştırmalar) haftalık HEMLIBRA profilaksisinin etkililiğini de değerlendirmiştir (bkz. Tablo 7).

FVIII inhibitörlü ya da inhibitörsüz hemofili A hastaları (≥ 12 yaş) (Çalışma BO39182 – HAVEN 4)

HEMLIBRA; daha önce bypass edici ajanları veya FVIII ile kanadıkça ("ihtiyaç halinde") ya da profilaksi almış olan, FVIII inhibitörlü veya inhibitörsüz 41 erişkin ve ergen hemofili A hastası erkekte (≥ 12 yaş ve >40 kg) yapılan tek kollu, çok merkezli bir faz III klinik çalışmada araştırılmıştır. Hastalar, dört hafta boyunca haftada bir kez 3 mg/kg ve bunu takiben dört haftada bir 6 mg/kg HEMLIBRA profilaksisi almışlardır. Çalışmanın birincil amacı, dört haftada bir verilen HEMLIBRA profilaksisinin yeterli kanama kontrolünün sürdürülmesindeki etkililiğini tedavi edilen kanamalara dayanarak değerlendirmek olmuştur. Diğer amaçlar HEMLIBRA profilaksisinin tüm kanamalar, tedavi edilen spontan kanamalar, tedavi edilen eklem kanamaları ve tedavi edilen hedef eklem kanamaları üzerindeki klinik etkililiğini değerlendirmek olmuştur (bkz. Tablo 8). Ayrıca, bir tercih anketi kullanılarak hastaların tedavi tercihi de değerlendirilmiştir.

FVIII inhibitörsüz hafif veya orta hemofili A hastaları (her yaştan) (Çalışma BO41423 – HAVEN 6)

HAVEN 6 çalışması; araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere, profilaksinin endike olduğu, FVIII inhibitörleri olmadan emicizumab ile tedavi edilen hafif (n = 20 [%28,2]) veya orta (n = 51 [%71,8]) hemofili A'sı olan 71 hastada (her yaştan) çok merkezli, açık etiketli, tek kollu bir faz III klinik çalışmadır. Hastaların çoğu erkek (69 hasta [%97,2]) ve 2 hasta (%2,8) kadındır. Çalışmaya girişte 34 hastanın (%47,9) FVIII ile epizodik ve 37 hastanın (%52,1) profilaktik tedavi almakta olduğu belirlenmiştir. Hastalar ilk dört hafta boyunca haftada bir kez subkutan HEMLIBRA 3 mg/kg almış, ardından 5. haftadan itibaren hasta şu idame rejimlerinden birini tercih etmiştir: Haftada bir kez 1,5 mg/kg (n = 24 [%33,8]), iki haftada bir 3 mg/kg (n = 39 [%54,9]) veya dört haftada bir 6 mg/kg (n = 8 [%11,3]). İki veya daha fazla nitelikli kanama (diğer bir deyişle, kararlı durumda meydana gelen spontan ve klinik olarak anlamlı kanamalar) yaşayan hastalarda 24 hafta sonra haftalık 3 mg/kg'a doz artışına izin verilmiştir. Ara analiz sırasında, hiçbir hastada idame dozlarında artırma yapılmamıştır.

Çalışmanın birincil etkililik amacı, zaman içinde pıhtılaşma faktörleriyle tedavi gerektiren kanama sayısına (diğer bir deyişle, tedavi edilen kanamaların kanama oranı, bkz. Tablo 9) dayalı olarak HEMLIBRA profilaksisinin etkililiğini değerlendirmek olmuştur. Diğer amaçlar HEMLIBRA profilaksisinin zaman içindeki tüm kanamalar, spontan kanamalar, eklem kanamaları ve hedef eklem kanamaları sayısına dayalı olarak etkililiğini değerlendirmek ve Hemofilideki Zorlukları Kapsamlı Değerlendirme Aracı (CATCH) anketini kullanarak hasta tarafından bildirilen sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerini değerlendirmektir.

Etkililik bulguları:

HAVEN 3

Tüm kanamalar, tedavi edilen spontan kanamalar, tedavi edilen eklem kanamaları ve tedavi edilen hedef eklem kanamaları için kanama oranı açısından HEMLIBRA profilaksisinin hiç profilaksi uygulanmamasına kıyasla etkililik bulguları Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: HAVEN 3 çalışması: ≥ 12 yaşındaki FVIII inhibitörsüz hastalarda profilaksi uygulanmamasına kıyasla HEMLIBRA profilaksisi ile yıllık kanama sayıları

Sonlanım noktası	C kolu: Profilaksi yok (N=18)	A kolu: Haftalık 1,5 mg/kg HEMLIBRA (N=36)	B kolu: 2 haftada 1 kez 3 mg/kg HEMLIBRA (N=35)
Tedavi edilen kanamalar			
Yıllık kanama sayısı (ABR) (%95 GA)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% azalma (RR), p-değeri	Uygulanabilir değil	%96 (0,04), <0,0001	%97 (0,03), <0,0001
Sıfır kanama izlenen hasta yüzdesi (%95 GA)	0 (0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60 (42,1; 76,1)
Medyan yıllık kanama sayısı (ABR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)

(IQR)			
Tüm kanamalar			
Yıllık kanama sayısı (ABR) (%95 GA)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% azalma (RR), p-değeri	Uygulanabilir değil	%95 (0,05), <0,0001	%94 (0,06), <0,0001
Sıfır kanama izlenen hasta yüzdesi (%95 GA)	0 (0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Tedavi edilen spontan kanamalar			
Yıllık kanama sayısı (ABR) (%95 GA)	15,6 (7,6; 31,9)	1 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% azalma (RR), p-değeri	Uygulanabilir değil	%94 (0,06), <0,0001	%98 (0,02), <0,0001
Sıfır kanama izlenen hasta yüzdesi (%95 GA)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Tedavi edilen eklem kanamaları			
Yıllık kanama oranı (ABR) (%95 GA)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% azalma (RR), p-değeri	Uygulanabilir değil	%96 (0,04), <0,0001	%97 (0,03), <0,0001
Sıfır kanama izlenen hasta yüzdesi (%95 GA)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
Tedavi edilen hedef eklem kanamaları			
Yıllık kanama sayısı (ABR) (%95 GA)	13 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% azalma (RR), p-değeri	Uygulanabilir değil	%95 (0,05), <0,0001	%95 (0,05), <0,0001
Sıfır kanama izlenen hasta yüzdesi (%95 GA)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
Oran oranı ve Güven aralığı (GA), negatif binomiyal regresyon (NBR) modelinden ve p-değeri Katmanlaştırılmış Wald testinden alınmış olup, belirtilmiş kollar arasında kanama oranını karşılaştırmaktadır. C kolu: Sadece profilaksi verilmeyen dönemi kapsar. Kanamalar tanımları ISTH kriterlerine dayalıdır. Tedavi edilmiş kanamalar = FVIII ile tedavi edilmiş kanamalar. Tüm kanamalar = FVIII ile tedavi edilmiş ve tedavi edilmemiş kanamalar Dozu yukarı titre edilmiş hastalar için yalnızca yukarı titrasyondan önceki verileri içerir. Emicizumaba maruz kalmış hastalar, tedaviye 4 hafta boyunca haftada 1 kez 3 mg/kg/gün yükleme dozuyla başlamışlardır. ABR = Yıllık kanama sayısı; GA = Güven aralığı; RR = Oran oranı; IQR = Çeyrek değerler aralığı, 25. yüzdeler dilimden 75. yüzdeler dilime kadar			

HAVEN 3 klinik çalışmasında gerçekleştirilen hasta içi analizlerinde, hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce girişimsel olmayan çalışmadan toplanan FVIII profilaksisi verileri ile

kıyaslandığında, HEMLIBRA profilaksisini tedavi edilen kanama sayısında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0001$) bir azalma sağlamıştır (%68) (bkz. Tablo 5).

Tablo 5: HAVEN 3 çalışması: FVIII profilaksisine kıyasla HEMLIBRA profilaksisi ile yıllık kanama sayılarına (tedavi edilen kanamalar) ait hasta içi değerlendirmesi

Sonlanım noktası	D NIS kolu: Önceki FVIII profilaksisi (N=48)	D kolu: Haftalık 1,5 mg/kg HEMLIBRA (N=48)
Medyan etkililik süresi (hafta)	30,1	33,7
Tedavi edilen kanamalar		
Yıllık kanama sayısı (ABR) (%95 GA)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% azalma (%95 GA), p-değeri	% 68 (% 0,32), $<0,0001$	
Sıfır kanama izlenen hasta yüzdesi (%95 GA)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Medyan yıllık kanama sayısı (ABR) (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
Oran oranı ve Güven Aralığı (GA), negatif binomiyal regresyon (NBR) modelinden ve p-değeri Katmanlaştırılmış Wald testinden alınmış olup, belirtilmiş kollar arasında ABR'yi karşılaştırmaktadır. Girişimsel olmayan çalışmadan (NIS) elde edilen hasta içi karşılaştırma verileri. Sadece girişimsel olmayan çalışmada ve HAVEN 3 çalışmasında yer alan hastalar dahil edilmiştir. Dozu yukarı titre edilmiş hastalar için yalnızca yukarı titrasyondan önceki verileri içerir. Tedavi edilmiş kanamalar = FVIII ile tedavi edilmiş kanamalar. Kanama tanımları ISTH kriterlerine dayalıdır. ABR = Yıllık kanama sayısı; GA = Güven aralığı; RR = Oran oranı; IQR = Çeyrek değerler aralığı, 25. yüzdeler dilimden 75. yüzdeler dilime kadar Öncesinde FVIII profilaksisine kıyasla emicizumab profilaksisi ile daha yüksek uyum görülmesine rağmen, $\geq 80\%$ veya $< 80\%$ uyumlu dozları olan FVIII profilaksi hastalarında standart kullanma talimatı gerekliliklerine göre yıllık kanama oranı arasında herhangi bir fark görülmemiştir (örnek boyutlarının küçük olması nedeniyle veriler dikkatle değerlendirilmelidir). FVIII yarı ömrünün kısa olması nedeniyle kullanımının kesilmesi sonrasında etkisinin devam etmesi öngörülmektedir. Güvenliliğin ve enjeksiyon tekniği becerisinin gelişmesinin garanti altına alınması için sadece ilk 5 emicizumab dozunun gözetim altında uygulanması gerekli olmuştur. FVIII profilaksisine benzer olarak, tüm sonraki emicizumab dozlarının evde kendi başına uygulanmasına izin verilmiştir. Tüm hastalar, hasta içi karşılaştırmaya dahil edilmiş tüm hastalara uygun FVIII profilaksisinin uygulandığını teyit eden ve tüm merkezlerde ve hastalarda eşdeğer genel profilaksinin desteklenmesini sağlayan hemofili uzmanları tarafından tedavi edilmiştir.		

HAVEN 1

Profilaksi almayan hastalar ile kıyaslandığında; HEMLIBRA profilaksisinin tedavi edilen kanamalar, tüm kanamalar, tedavi edilen spontan kanamalar, tedavi edilen eklem kanamaları

ve tedavi edilen hedef eklem kanamaları için oranlar açısından etkililik sonuçları Tablo 6’da gösterilmektedir.

Tablo 6: HAVEN 1 çalışması: ≥ 12 yaşındaki FVIII inhibitörlü hastalarda profilaksi uygulanmamasına kıyasla HEMLIBRA profilaksisi ile yıllık kanama sayıları

Sonlanım noktası	Kol B: profilaksi yok	Kol A: Haftalık 1,5 mg/kg HEMLIBRA
	N=18	N=35
Tedavi edilen kanamalar		
Yıllık kanama sayısı (ABR) (%95 GA)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% azalma (%95 GA), p-değeri	%87 (0,13), < 0,0001	
Sıfır kanama izlenen hasta %’si (%95 GA)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Medyan ABR (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Tüm kanamalar		
Yıllık kanama sayısı (ABR) (%95 GA)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,6)
% azalma (%95 GA), p-değeri	%80 (0,2), < 0,0001	
Sıfır kanama izlenen hasta %’si (%95 GA)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Tedavi edilen spontan kanamalar		
Yıllık kanama sayısı (ABR) (%95 GA)	16,8 (9,94; 28,3)	1,3 (0,73; 2,19)
% azalma (%95 GA), p-değeri	%92 (%0,08), < 0,0001	
Sıfır kanama izlenen hasta %’si (%95 GA)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Tedavi edilen eklem kanamaları		
Yıllık kanama sayısı (ABR) (%95 GA)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,2)
% azalma (%95 GA), p-değeri	%89 (%0,11), 0,005	
Sıfır kanama izlenen hasta %’si (%95 GA)	50 (26; 74)	85,7 (69,7; 95,2)
Tedavi edilen hedef eklem kanamaları		
Yıllık kanama sayısı (ABR) (%95 GA)	3 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% azalma (%95 GA), p-değeri	%95 (%0,05), 0,0002	
Sıfır kanama izlenen hasta %’si (%95 GA)	50 (26; 74)	94,3 (80,8; 99,3)
Oran oranı ve Güven aralığı (GA), negatif binomiyal regresyon (NBR) modelinden ve p-değeri Katmanlaştırılmış Wald testinden alınmış olup, belirtilmiş kollar arasında ABR’yi karşılaştırmaktadır. Grup B: yalnızca profilaksi uygulanmayan dönemi kapsar. Kanama tanımları ISTH kriterlerine dayalıdır. Tedavi edilmiş kanamalar: Bypass edici ajanlar ile tedavi edilmiş kanamalar. Tüm kanamalar: bypass edici ajanlar ile tedavi edilmiş ve tedavi edilmemiş kanamalar. Dozu yukarı titre edilmiş hastalar için yalnızca yukarı titrasyondan önceki verileri içerir.		

Emicizumaba maruz kalmış hastalar, tedaviye 4 hafta boyunca haftada 1 kez 3 mg/kg/gün yükleme dozuyla başlamışlardır.
ABR = Yıllık kanama sayısı; GA = Güven aralığı; IQR = Çeyrek değerler aralığı, 25. yüzdilik dilimden 75. yüzdilik dilime kadar.

HAVEN 1 hasta içi analizinde, öncesinde girişimsel olmayan çalışmada bypass edici ajan profilaksisi ile elde edilen sonuçlara kıyasla, HEMLIBRA profilaksisi ile tedavi edilen kanama sayılarında istatistiksel ($p=0,003$) ve klinik olarak anlamlı (%79) azalma ortaya çıkmıştır (bkz. Tablo 7).

Tablo 7: HAVEN 1: HEMLIBRA profilaksisine karşı öncesinde bypass edici ajanla profilaksi almış hastaların (NIS hastaları) Yıllık Kanama Sayısı (tedavi edilen kanamalar) için kendi içerisinde karşılaştırması

Sonlanım noktası	C _{NIS} kolu: Daha önce bypass edici ajan profilaksisi	Kol C: Haftada bir 1,5 mg/kg HEMLIBRA
	N = 24	N = 24
Tedavi edilen kanamalar		
Yıllık kanama sayısı (ABR) (%95 GA)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
Sıfır kanama izlenen hasta yüzdesi (%95 GA)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Ortalama ABR (IQR)	12 (5,73; 24,22)	0 (0; 2,23)
% azalma (RR), p-değeri	%79 (0,21); 0,0003	
Oran oranı ve Güven Aralığı (GA), negatif binomiyal regresyon (NBR) modelinden ve p-değeri Katmanlaştırılmış Wald testinden alınmış olup, belirtilmiş kollar arasında ABR'yi karşılaştırmaktadır. Hasta içi komparatör verileri girişimsel olmayan çalışmadan (NIS) elde edilmiştir. Yalnızca girişimsel olmayan çalışmaya ve HAVEN 1'e katılmış olan hastalar dahil edilmiştir. Dozu yukarı titre edilmiş hastalar için yalnızca yukarı titrasyondan önceki verileri içerir. Tedavi edilmiş kanamalar: Bypass ajanlarıyla tedavi edilmiş kanamalar. Kanama tanımları ISTH kriterlerine dayalıdır. ABR = Yıllık kanama sayısı; GA = Güven aralığı; IQR = Çeyrek değerler aralığı, 25. yüzdilik dilimden 75. yüzdilik dilime kadar Öncesinde bypass edici ajan profilaksisine kıyasla emicizumab profilaksisi ile daha yüksek uyum görülmesine rağmen, ≥ 80 veya < 80 uyumlu dozları olan bypass edici ajan profilaksi hastalarında standart kullanma talimatı gerekliliklerine göre yıllık kanama sayıları arasında herhangi bir fark görülmemiştir (örnek boyutlarının küçük olması nedeniyle veriler dikkatle değerlendirilmelidir). Bypass edici ajanların yarı ömrünün kısa olması nedeniyle kullanımının kesilmesi sonrasında etkisinin devam etmesi öngörülmemektedir. Güvenliliğin ve enjeksiyon tekniği becerisinin gelişmesinin garanti altına alınması için sadece ilk 5 emicizumab dozunun gözetim altında uygulanması gerekli olmuştur. Bypass edici ajan profilaksisine benzer olarak, tüm sonraki emicizumab dozlarının evde kendi başına uygulanmasına izin verilmiştir.		

HAVEN 4

4 haftada 1 uygulanan HEMLIBRA profilaksisinin tedavi edilen kanamalar, tüm kanamalar, tedavi edilen spontan kanamalar, tedavi edilen eklem kanamaları ve tedavi edilen hedef eklem kanamaları açısından etkililik sonuçları Tablo 8’de gösterilmektedir. ≥ 12 yaşındaki 41 hasta, medyan 25,6 hafta süresince etkililik açısından değerlendirilmiştir (24,1-29,4 aralığı).

Tablo 8: HAVEN 4: ≥ 12 yaşındaki FVIII inhibitörlü veya inhibitörsüz hastalarda HEMLIBRA profilaksisi ile yıllık kanama sayıları

	4 haftada 1 kez (Q4W) 6 mg/kg HEMLIBRA		
Sonlanım noktaları	^a Yıllık kanama sayısı (%95 GA)	^b Medyan ABR (IQR)	Sıfır kanama yüzdesi (%95 GA)
N	41	41	41
Tedavi edilen kanamalar	2,4 (1,4; 4,3)	0 (0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Tüm kanamalar	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Tedavi edilen spontan kanamalar	0,6 (0,3; 1,5)	0 (0; 0)	82,9 (67,9; 92,8)
Tedavi edilen eklem kanamaları	1,7 (0,8; 3,7)	0 (0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Tedavi edilen hedef eklem kanamaları	1 (0,3; 3,3)	0 (0; 0)	85,4 (70,8; 94,4)
^a Negatif binomiyal regresyon modeli ile hesaplanmıştır. ^b Hesaplanmış yıllık kanama sayısı. Kanama tanımları ISTH kriterlerine dayalıdır. Tedavi edilmiş kanamalar: FVIII veya FVIIa ile tedavi edilmiş kanamalar. Tüm kanamalar: FVIII veya FVIIa ile tedavi edilmiş veya edilmemiş kanamalar. HEMLIBRA’ya maruz kalan hastalar 4 hafta boyunca 3 mg/kg/haftalık yükleme dozu ile başlamıştır. ABR=Yıllık kanama sayısı; GA = güven aralığı; IQR = çeyrekler aralığı, 25. yüzdelerik dilimden 75. yüzdelerik dilime kadar, Q4W = dört haftada bir profilaksi.			

HAVEN 6 (ara analiz)

Yaşları 2 ile 56 arasında değişen 51 orta hemofili A hastası, medyan 30,4 haftalık (aralık: 17,4-61,7) gözlem süresiyle etkililik açısından değerlendirilmiştir. Tedavi edilen kanamalar, tüm kanamalar, tedavi edilen spontan kanamalar, tedavi edilen eklem kanamaları ve tedavi edilen hedef eklem kanamalarının oranı açısından HEMLIBRA profilaksisinin orta hemofili A’sı olan hastalardaki (bkz. Bölüm 4.1) ara etkililik sonuçları Tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 9: HAVEN 6: FVIII inhibitörsüz orta hemofili A hastalarında HEMLIBRA profilaksisi ile Yıllık Kanama Oranı

	^c HEMLIBRA 1,5 mg/kg QW, 3 mg/kg Q2W veya 6 mg/kg Q4W		
Sonlanım noktaları	^a Yıllık kanama sayısı (95% GA)	^b Medyan ABR (IQR)	% Sıfır kanama (%95 GA)
N	51	51	51
Tedavi edilen kanamalar	0,9 [0,43; 1,89]	0 [0; 0]	78,4 [64,7; 88,7]
Tüm kanamalar	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,9]	43,1 [29,3; 57,8]
Tedavi edilen spontan kanamalar	0,1 [0,03; 0,3]	0 [0; 0]	94,1 [83,8; 98,8]
Tedavi edilen eklem kanamaları	0,3 [0,1; 0,84]	0 [0; 0]	90,2 [78,6; 96,7]
Tedavi edilen hedef eklem kanamaları	0,1 [0,02; 0,26]	0 [0; 0]	96,1 [86,5; 99,5]
^a Negatif binomiyal regresyon (NBR) modeliyle hesaplanmıştır. ^b Hesaplanan ABR. ISTH kriterlerine göre uyarlanmış kanama tanımları. Tedavi edilen kanamalar: FVIII ile tedavi edilen kanamalar. Tüm kanamalar: FVIII ile tedavi edilen ve edilmeyen kanamalar. Emicizumab alan hastalar 4 hafta süreyle 3 mg/kg/hafta yükleme dozu ile başlamıştır. ABR = Yıllık kanama sayısı, GA = Güven aralığı; IQR = Çeyrek değerler aralığı, 25. yüzdeler dilimden 75. yüzdeler dilime kadar; QW = haftada bir profilaksi; Q2W = iki haftada bir profilaksi; Q4W = dört haftada bir profilaksi. ^c 1,5 mg/kg QW (n = 16); 3 mg/kg Q2W (n = 30); 6 mg/kg Q4W (n = 5).			

Sağlıkla ilişkili sonuç ölçütleri

HAVEN klinik çalışmalarında, klinik sonuç ölçümleri kullanılarak sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) ve sağlık durumu değerlendirilmiştir. HAVEN 1 ve HAVEN 2 çalışmalarında sırasıyla yetişkinler (≥ 18 yaş) için Hemofiliye Özgü Yaşam Kalitesi (Haem-A-QoL) anketi ve bunun ergen versiyonu (Haemo-QoL-SF, 8 ila <18 yaş için) kullanılmıştır. Haem-A-QoL ve Haemo-QoL-SF için Fiziksel Sağlık Skoru (diğer bir deyişle, ağırlı şişlikler, eklem ağrısı varlığı, hareket ile ağrı, uzağa yürümede güçlük ve hazırlanmak için gereken sürenin artması) ve Toplam Skor (tüm skorların özeti) protokolde tanımlanmış ilgi konusu sonlanım noktalarıdır. HAVEN 2’de ayrıca 12 yaşından küçük pediyatrik hastalarda bakım veren tarafından bildirilen HRQoL’yi elde etmek için Uyarlanmış InhibQoL Bakım Veren Yükünün Boyutları anketi kullanılmıştır. HAVEN 6’da Hemofilideki Zorlukları Kapsamlı Değerlendirme Aracı (CATCH) anketi kullanılarak yetişkin ve pediyatrik hastalarda ve ayrıca pediyatrik hastaların bakım verenlerinde HRQoL değerlendirilmiştir. Risk algısı alanları ve hemofilinin günlük aktiviteler, sosyal aktiviteler, eğlence aktiviteleri ve iş/okul üzerindeki etkisi ve ayrıca meşguliyet ve tedavi yükü incelenmiştir. Sağlık durumundaki değişimi ölçmek için, EuroQoL Beş Boyutlu Beş Düzeyli Anketine (EQ-5D-5L) ait Görsel Analog Skala (VAS) ve İndeks Yararlılık Skoru (IUS) incelenmiştir.

HAVEN 1 sağlıkla ilişkili sonuçlar

Bu çalışmada, başlangıç Toplam Skorları (ortalama = sırasıyla 41,14 ve 44,58) ve Fiziksel Sağlık ölçeği skorları (ortalama = sırasıyla 52,41 ve 57,19) HEMLIBRA profilaksisi ve

kanadıkça tedavi grubu için benzerdir. Tablo 10’da HEMLIBRA profilaksisi kolu (Kol A) ve profilaksi almayan kol (Kol B) arasında 24 haftalık tedavi sonrası Haem-A-QoL Toplam Skoru ve Fiziksel Sağlık ölçeğine ilişkin karşılaştırmanın bir özeti sunulmaktadır. Haftalık HEMLIBRA profilaksisi, önceden belirlenmiş sonlanım noktaları olan 25. hafta değerlendirmesinde Haem-A-QoL Toplam Skoru ve Fiziksel Sağlık Ölçeği skorunda kanadıkça tedaviye kıyasla, istatistiksel ve klinik anlamlı bir iyileşme göstermiştir.

Tablo 10: HAVEN 1: ≥ 18 yaşındaki FVIII inhibitörlü hastalarda profilaksi uygulanmasına kıyasla HEMLIBRA profilaksisi ile Haem-A-QoL skorlarındaki değişim

25. haftada Haem-A-QoL skorları	Kol B: profilaksi yok (N=14)	Kol A: 1,5 mg/kg haftalık HEMLIBRA (N=25)
Toplam Skor (0 ile 100 aralığı)		
Düzeltilmiş ortalama	54,17	32,61
Düzeltilmiş ortalamalarda farklılık (%95 GA)	21,55 (7,89; 35,22)	
p-değeri	0,0029	
Fiziksel Sağlık Skoru (0 ile 100 aralığı)		
Düzeltilmiş ortalama	43,21	29,2
Düzeltilmiş ortalamalarda farklılık (%95 GA)	14,01 (5,56; 22,45)	
Kol B: Yalnızca profilaksi uygulanmayan dönemi kapsar. Dozu yukarı titre edilmiş hastalar için yalnızca yukarı titrasyondan önceki verileri içerir. Emicizumaba maruz kalmış hastalar, tedaviye 4 hafta boyunca haftada 1 kez 3 mg/kg/gün yükleme dozuyla başlamışlardır. Haem-A_QoL ölçekleri 0 ile 100 arasında değişir. Düşük skorlar daha iyi HRQoL'ye işaret etmektedir. Klinik olarak anlamlı farklılık: Toplam skor: 7 puan; Fiziksel Sağlık: 10 puan. Analizler hem başlangıç noktasında hem de 25. hafta değerlendirmesinde yanıt veren bireylerden elde edilen verilere dayanmaktadır.		

HAVEN 1 sağlık durumu sonuçları

Tablo 11’de, HEMLIBRA profilaksisi kolu (Kol A) ve profilaksi almayan kol (Kol B) arasında başlangıca göre ayarlanan 24 haftalık tedavi sonrası EQ-5D-5L indeksi yararlılık skoru ve görsel analog ölçeğe ilişkin karşılaştırmanın bir özeti sunulmaktadır.

Tablo 11: HAVEN 1: 25. haftada ≥ 12 yaşındaki hastalarda EQ-5D-5L skorları

24 haftadan sonra EQ-5D-5L	Kol B: profilaksi yok (N=16)	Kol A: 1,5 mg/kg haftalık HEMLIBRA (N=29)
Görsel Analog Ölçek		
Düzeltilmiş ortalama	74,36	84,08
Düzeltilmiş ortalamalarda farklılık (%95 GA)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
İndeks Fayda Skoru		
Düzeltilmiş ortalama	0,65	0,81
Düzeltilmiş ortalamalarda	-0,16 (-0,25; -0,07)	

farklılık (%95 GA)	
Kol B: Yalnızca profilaksi uygulanmayan dönemi kapsar. Dozu yukarı titre edilmiş hastalar için yalnızca yukarı titrasyondan önceki verileri içerir. Emicizumaba maruz kalmış hastalar, tedaviye 4 hafta boyunca haftada 1 kez 3 mg/kg/gün yükleme dozuyla başlamışlardır. Daha yüksek skorlar daha iyi yaşam kalitesine işaret etmektedir. Klinik açıdan önemli farklılık: Görsel Analog Skala: 7 puan; İndeks Yararlılık Skoru: 0,07 puan Analizler hem başlangıç noktasında hem de 25. hafta değerlendirmesinde yanıt veren bireylerden elde edilen verilere dayanmaktadır.	

HAVEN 6 sağlıkla ilişkili sonuçlar

HAVEN 6'da, CATCH anketine dayalı olarak her yaştan orta hemofili A hastası için HRQoL 25. haftada değerlendirilmiştir. CATCH anketi (versiyon 1.0), hemofili ve tedavisinin etkisini değerlendiren valide edilmiş bir araçtır. Anketin yetişkin hastalar, pediyatrik hastalar ve pediyatrik hastaların bakım verenleri için farklı versiyonları mevcuttur. HEMLIBRA profilaksisinde sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi genel olarak sabit kalmış, yanıt veren gruplar arasında CATCH'in tedavi yükü alanında sürekli iyileşme gözlemlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

FVIII inhibitörlü pediyatrik hemofili A hastaları (yaş <12 yaş veya <40 kg ağırlığında 12 ila 17 yaş) (Çalışma BH29992 – HAVEN 2):

Haftalık HEMLIBRA profilaksisi; FVIII inhibitörlü pediyatrik hemofili A hastalarında (12 yaş altı veya <40 kg ağırlığında 12 ila 17 yaş arasında) tek kollu, çok merkezli, açık etiketli bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar, ilk 4 hafta boyunca haftada bir kez 3 mg/kg ve daha sonra haftada bir kez 1,5 mg/kg olacak şekilde HEMLIBRA profilaksisi almıştır.

Çalışmada; kayıttan önce girişimsel olmayan çalışmaya (NIS) katılan hastalarda (kendi içerisinde değerlendirilen hastalar), daha önceki kanadıkça ya da profilaktik bypass edici ajan tedavisi ile karşılaştırmalı olarak, haftalık HEMLIBRA profilaksisinin etkililiği, farmakokinetiği ve güvenliliği değerlendirmiştir.

Etkililik sonuçları:

HAVEN 2 (ara analiz)

Ara analizler sırasında < 2 yaşında olan 4 hasta, 2 ila < 6 yaş arasında olan 17 hasta ve 6 ila < 12 yaş arasında olan 38 hasta dahil olmak üzere, 12 yaşından küçük olan ve en az 12 hafta boyunca haftada 1 kez HEMLIBRA profilaksisi alan 59 hastada etkililik değerlendirilmiştir. 59 hasta için, yıllık olarak hesaplanmış kanama sayısı ve sıfır kanama gözlenen hastaların yüzdesi tespit edilmiştir (bkz. Tablo 12). Bu hastalar için medyan gözlem süresi 29,6 haftadır (aralık: 18,4 ila 63 hafta).

Tablo 12: HAVEN 2: Etkililik genel özeti (ara analizler)

Sonlanım noktası	^a ABR (%95 GA) ^b N = 59	^c Medyan ABR (IQR) ^b N = 59	% Sıfır kanama (%95 GA) ^b N = 59
Tedavi edilen kanamalar	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)

Tüm kanamalar	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Tedavi edilen spontan kanamalar	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Tedavi edilen eklem kanamaları	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Tedavi edilen hedef eklem kanamaları	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

ABR = Yıllık kanama sayısı; GA = Güven Aralığı; IQR = Çeyrek değerler aralığı, 25. yüzdeler dilimden 75. yüzdeler dilime kadar.

^aNegatif binomiyal regresyon modeli ile hesaplanmıştır.

^bÇalışmada ilk başta yaşa bağlı olarak tedavi etkisinin araştırılması hedeflendiğinden, en az 12 hafta boyunca HAVEN 2 çalışmasına dahil olan <12 yaşındaki hastalardan elde edilen etkililik verileri (N=59).

^cHesaplanmış ABR

Kanama tanımları ISTH kriterlerine dayalıdır.

Tedavi edilen kanamalar: Bypass edici ajanlar ile tedavi edilmiş kanamalar.

Tüm kanamalar: Bypass edici ajanlar ile tedavi edilmiş veya edilmemiş kanamalar.

Emicizumaba maruz kalan hastalar 4 hafta boyunca 3 mg/kg/hafta'lık yükleme dozu ile başlamıştır.

Kendi içerisinde analiz edilen hastalarda, haftalık HEMLIBRA profilaksisi, kayıttan önce girişimsel olmayan çalışmada (NIS) toplanmış kanama sayıları ile karşılaştırıldığında en az 12 haftalık tedavi alan 18 pediyatrik hastada tedavi edilmiş kanama oranında klinik olarak anlamlı azalma ile sonuçlanmıştır (%98) (Tablo 13).

Tablo 13: HAVEN 2: HEMLIBRA profilaksisi uygulanan hastaların önceki bypass edici ajan profilaksisine kıyasla yıllık kanama sayılarına (tedavi edilen kanamalar) ait hasta içi karşılaştırması

Sonlanım noktası	Önceki bypass ajanı tedavisi* (N=18)	Hemlibra profilaksisi (N = 18)
Tedavi edilen kanamalar		
Yıllık kanama sayısı (ABR) (%95 GA)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% azalma (RR)	%98 (0,02)	
Sıfır kanama izlenen hasta yüzdesi (%95 GA)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Medyan ABR (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)

*18 hastanın 15'i için önceki profilaktik tedavi; 3 gönüllü için önceki epizodik (kanadıkça) tedavi.

Güven aralığı (GA), negatif binomiyal regresyon (NBR) modelinden ve p-değeri Katmanlaştırılmış Wald testinden alınmış olup, belirtilmiş kollar arasında ABR'yi karşılaştırmaktadır.

Hasta içi karşılaştırma verileri girişimsel olmayan çalışmadan (NIS) elde edilmiştir.

Yalnızca NIS'ye ve HAVEN 2'ye katılmış olan hastalar dahil edilmiştir.

Kanama tanımları ISTH kriterlerine dayalıdır.

Tedavi edilmiş kanamalar: Bypass ajanlarıyla tedavi edilmiş kanamalar.

Emicizumaba maruz kalan hastalar 4 hafta boyunca 3 mg/kg/hafta'lık yükleme dozu ile

başlamıştır.

ABR = Yıllık kanama sayısı; GA = Güven aralığı; IQR=Çeyrek değerler aralığı, 25. yüzdeler dilimden 75. yüzdeler dilimine kadar.

Öncesinde bypass edici ajan profilaksisine kıyasla emicizumab profilaksisi ile daha yüksek uyum görülmesine rağmen, $\geq 80\%$ veya $< 80\%$ uyumlu dozları olan bypass edici ajan profilaksi hastalarında standart kullanma talimatı gerekliliklerine göre yıllık kanama oranı arasında herhangi bir fark görülmemiştir (örnek boyutlarının küçük olması nedeniyle veriler dikkatle değerlendirilmelidir).

Bypass edici ajan yarı ömrünün kısa olması nedeniyle kullanımının kesilmesi sonrasında etkisinin devam etmesi öngörülmemektedir.

Güvenliliğin ve enjeksiyon tekniği becerisinin gelişmesinin garanti altına alınması için sadece ilk 5 emicizumab dozunun gözetim altında uygulanması gerekli olmuştur. Bypass edici ajan profilaksisine benzer olarak, tüm sonraki emicizumab dozlarının evde kendi başına uygulanmasına izin verilmiştir.

Pediyatrik hastalarda sağlık ile ilgili sonuçlara ait bulgular:

HAVEN 2 çalışmasında sağlık ile ilgili sonuçlar

HAVEN 2’de, ≥ 8 ila < 12 yaşındaki hastalar için HRQoL değerlendirmesi 25. haftada çocuklar için Haemo-QoL-SF anketine dayanılarak yapılmıştır (bkz. Tablo 14). Haemo-QoL-SF, HRQoL için geçerli ve güvenilir bir ölçüttür. < 12 yaş hastalar için HRQoL değerlendirmesi de 25. haftada bakım verenler tarafından doldurulan Uyarlanmış InhibQoL Bakım Veren Yükünün Boyutları anketi ile gerçekleştirilmiştir (bkz. Tablo 14). Uyarlanmış InhibQoL, HRQoL için geçerli ve güvenilir bir ölçüttür.

Tablo 14: HAVEN 2: Hastalar ve hasta bakımını verenler tarafından raporlanan HEMLIBRA profilaksisi ile hastaların (< 12 yaş) başlangıçtan 25. haftaya kadar Haemo-QoL-SF fiziksel sağlık skorlarında ortaya çıkan değişim

	Haemo-QoL-SF
Fiziksel sağlık skoru (0 ile 100 aralığı) ^a	
Ortalama başlangıç skoru (%95 GA) (n=18)	29,5 (16,4 - 42,7)
Başlangıca göre ortalama değişiklik (%95 GA) (n=15)	-21,7 (-37,1 - -6,3)
Uyarlanmış InhibQoL Bakım Veren Yükünün Boyutları	
Fiziksel sağlık skoru (0 ile 100 aralığı) ^a	
Ortalama başlangıç skoru (%95 GA) (n=54)	37,2 (31,5 - 42,8)
Başlangıca göre ortalama değişiklik (%95 GA) (n=43)	-32,4 (-38,6 - (-26,2))

^aDaha düşük skorlar (negatif değişiklik skorları) daha iyi işlevsellik işaret etmektedir. Analizler, hem başlangıç noktasında, hem de 25. hafta değerlendirmesinde yanıt veren bireylerden elde edilen verilere dayanmaktadır.

Ameliyatlar ve girişimler sırasında bypass edici ajan veya FVIII kullanımı konusunda deneyim sınırlıdır. Ameliyatlar ve girişimler sırasında bypass edici ajan veya FVIII kullanımı araştırıcı tarafından saptanmıştır.

Ani kanama durumunda, emicizumab profilaksisi alan hastaların durumu mevcut tedaviler ile yönetilmelidir. Bypass ajanları ile ilgili kılavuz için bkz. Bölüm 4.4.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerle olduğu gibi, HEMLIBRA ile tedavi edilen hastalarda da bir immün yanıt potansiyeli mevcuttur. Havuzlanmış klinik çalışmalarda toplam 739 hasta anti-emicizumab antikorlarının varlığı açısından test edilmiştir. 36 hastada (%4,9) anti-emicizumab antikorları pozitif çıkmıştır. 19 hastada (%2,6) anti-emicizumab antikorları *in vitro* olarak nötralize edilmiştir. Bu 19 hastadan nötralize edici anti-emicizumab antikorları, 15 hastada HEMLIBRA'nın farmakokinetiği veya etkililiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değilken, 4 hastada (%0,5) emicizumab plazma konsantrasyonlarında düşüş gözlemlenmiştir. Nötralize edici anti-emicizumab antikorları olan ve emicizumab plazma konsantrasyonları azalmış bir hasta (%0,1) beş haftalık tedaviden sonra etkililik kaybı yaşamıştır ve HEMLIBRA'yı bırakmıştır. Genel olarak, HEMLIBRA'nın güvenlik profili, anti-emicizumab antikorları olan (nötralize edici antikorlar dahil) ve olmayan hastalar arasında benzerdir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Geriatrik popülasyon

HEMLIBRA'nın 65 yaş ve üstü hemofili A hastalarında kullanımı HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 ve HAVEN 6 çalışmaları ile desteklenmektedir. Sınırlı veriler temel alındığında, 65 yaş veya üstü hastalarda etkililik veya güvenlik açısından farklılık olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanımla ilgili bilgiler için bkz. Bölüm 4.2.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emicizumabın farmakokinetik özellikleri, sağlıklı gönüllülerde bir non-kompartman model analizi ve 389 hemofili A hastasından oluşan bir veritabanında yapılan bir popülasyon farmakokinetik analiz kullanılarak belirlenmiştir.

Emilim

Hemofili A hastalarında subkutan uygulamayı takiben Emilim yarılanma ömrü 1,6 gündür.

Hemofili A hastalarında ilk 4 hafta boyunca haftada bir kez 3 mg/kg'lık subkutan uygulama sonrası emicizumabın ortalama ($\pm$ SD) çukur plazma konsantrasyonları 5. haftada $52,6 \pm 13,6$ mcg/mL'ye ulaşmıştır.

Tavsiye edilen idame dozları (haftada bir kez 1,5 mg/kg, iki haftada bir kez 3 mg/kg veya dört haftada bir kez 6 mg/kg) için kararlı durumda öngörülen ortalama ($\pm$ SD) $C_{\text{çukur}}$, C_{maks} ve $C_{\text{maks}} / C_{\text{çukur}}$ oranları Tablo 15'te gösterilmiştir.

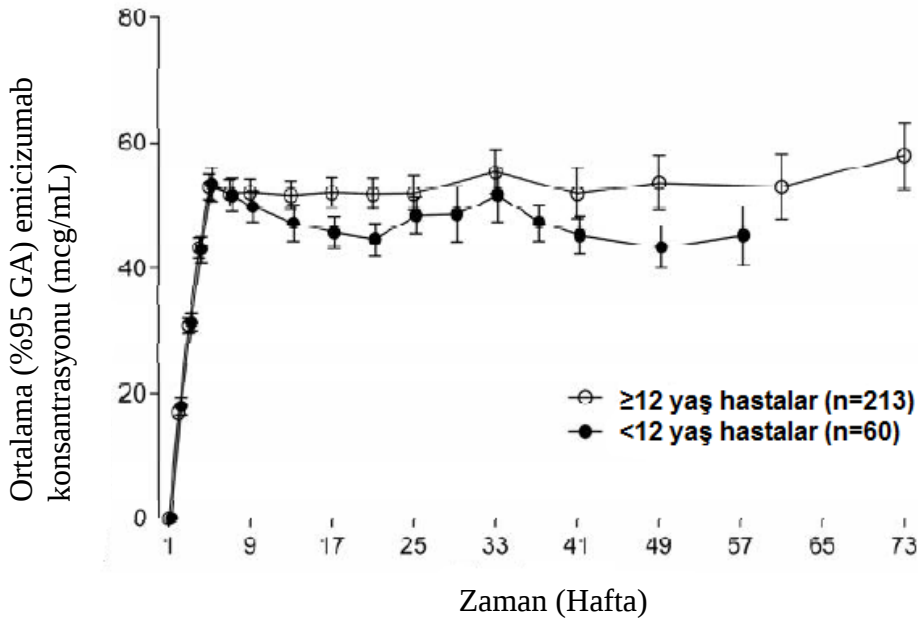
Tablo 15: Ortalama ($\pm$ SD) kararlı durum emicizumab konsantrasyonları

Parametreler	İdame dozu		
	Haftada 1 kez 1,5 mg/kg	2 haftada 1 kez 3 mg/kg	4 haftada 1 kez 6 mg/kg
$C_{\text{maks, kd}}$ (mcg/mL)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$

$C_{ort, kd}$ (mcg/mL)	53,5±15,7	53,5±15,7	53,5±15,7
$C_{çukur, kd}$ (mcg/mL)	51,1±15,3	46,7±16,9	38,3±14,3
$C_{maks}/C_{çukur}$ oranı	1,08±0,03	1,26±0,12	1,85±0,46
$C_{ort, kd}$ = Kararlı durumda ortalama konsantrasyon; $C_{maks, kd}$ = Kararlı durumda maksimum plazma konsantrasyonu; $C_{çukur, kd}$ = Kararlı durumda çukur konsantrasyonu. Farmakokinetik parametreler, popülasyon farmakokinetik (PK) modelinden elde edilmiştir.			

Yetişkinler/ergenlerde (≥ 12 yaş) ve çocuklarda (< 12 yaş) haftada bir kez doz uygulamasını (4 hafta boyunca 3 mg/kg/hafta ve bunu takiben 1,5 mg/kg/hafta) takiben benzer farmakokinetik profilleri gözlenmiştir (bkz. Şekil 1).

Şekil 1: ≥ 12 yaşındaki hastaların ortalama ($\pm\%95$ GA) plazma emicizumab konsantrasyonuna karşı zaman profillerinin (HAVEN 1 ve HAVEN 3 çalışmaları) < 12 yaşındaki hastalar ile karşılaştırması (HAVEN 2 çalışması)



Sağlıklı gönüllülerde; 1 mg/kg subkutan uygulamayı takiben mutlak biyoyararlanım, enjeksiyon bölgesine bağlı olarak %80,4 ile %93,1 arasında değişmiştir. Karın, üst kol ve uyluğa subkutan uygulama sonrasında benzer farmakokinetik profiller gözlenmiştir. Emicizumab bu anatomik bölgelerden dönüşümlü olarak uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde 0,25 mg/kg emicizumabın tek bir intravenöz dozunun ardından kararlı durumda dağılım hacmi 106 mL/kg (diğer bir deyişle, 70 kg'lık bir yetişkin için 7,4 L) olmuştur.

Emicizumabın ardışık subkutan dozlarını takiben hemofili A hastalarında popülasyon farmakokinetiği analizlerinden hesaplanmış olan görünür dağılım hacmi (V/F) 10,4 L olmuştur.

Biyotransformasyon:

Emicizumabın metabolizması incelenmemiştir. IgG antikorları temelde lizozomal proteoliz ile katabolize edilir ve daha sonra vücut tarafından elimine edilir ya da yeniden kullanılır.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülerde 0,25 mg/kg'lık intravenöz uygulama sonrasında, emicizumabın toplam klerensi 3,26 mL/kg/gün (diğer bir deyişle, 70 kg'lık bir yetişkin için 0,228 L/d) ve ortalama terminal yarılanma ömrü 26,7 gün olarak belirlenmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde tek subkutan enjeksiyonun ardından eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 4-5 hafta olmuştur.

Hemofili A hastalarında ardışık subkutan enjeksiyonların ardından görünür klerens 0,272 L/gün ve görünür eliminasyon yarılanma ömrü 26,8 gün olmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Emicizumab, HEMLIBRA'nın 0,3 ile 6 mg /kg doz aralığında ilk doz uygulamasından sonra hemofili A hastalarında doz bağımlı bir farmakokinetik profil sergilemiştir. Birden fazla doz maruziyeti ($C_{ort, kd}$) haftada 1 kez 1,5 mg/kg, 2 haftada 1 kez 3 mg/kg ve 4 haftada 1 kez 6 mg/kg için karşılaştırılabilir.

Özel Popülasyonlar

Pediyatrik popülasyon:

Hasta yaşının emicizumabın farmakokinetik özellikleri üzerine etkisi, 5 bebek (≥ 1 ay ila < 2 yaş), 55 çocuk (< 12 yaş) ve 50 ergeni (12 ila < 18 yaş) içeren bir hemofili A hasta popülasyonunun farmakokinetik analizlerinde değerlendirilmiştir. Yaş, pediyatrik hastalarda emicizumabın farmakokinetiğini etkilememiştir.

Geriatrik popülasyon:

Hasta yaşının emicizumabın farmakokinetik özellikleri üzerine etkisi, 65 yaş ve üzerindeki on üç gönüllüyü (hiçbiri 77 yaşından büyük değildir) kapsayan bir popülasyonun farmakokinetik analizleri ile değerlendirilmiştir. Göreceli biyoyararlanım yaşı artmasıyla azalmış, ancak emicizumabın farmakokinetik özelliklerinde 65 yaş altı ve ≥ 65 yaş bireyler arasında klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

İrk:

Hemofili A hastalarında gerçekleştirilen popülasyon farmakokinetik analizleri ırkın emicizumab farmakokinetik özelliklerini etkilemediğini göstermiştir. Bu demografik faktör için doz ayarlaması gerekli değildir.

Cinsiyet:

Kadın hastalardaki veriler bir sonuca ulaşmak için çok kısıtlıdır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin emicizumabın farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkileri ile ilgili özel çalışmalar yürütülmemiştir.

Popülasyon farmakokinetiği analizinde, hemofili A hastalarının çoğunun böbrek fonksiyonunun normal olduğu ($N = 332$; kreatinin klerensi [KrKl] ≥ 90 mL/dak) veya hafif böbrek yetmezliği ($N = 27$; KrKl 60-89 mL/dak) olduğu saptanmıştır. Hafif böbrek yetmezliği emicizumabın farmakokinetiğini etkilememiştir. Orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda HEMLIBRA kullanımına ilişkin veri sınırlıdır (KrKl 30-59 mL/dak olan yalnızca 2 hasta) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Hafif ve orta derece böbrek yetmezliğinin emicizumabın farmakokinetiğine etkisi olup olmadığı belirlenmemektedir.

Emicizumab bir monoklonal antikor olup, böbrekle atılımdan ziyade katabolizma ile temizlenir ve böbrek yetmezliği olan hastalar için dozda değişiklik gerekmesi beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin emicizumabın farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkileri ile ilgili özel çalışmalar yürütülmemiştir. Popülasyon farmakokinetik analizlerinde yer alan hemofili A hastalarının çoğunda karaciğer fonksiyonları normaldir (bilirubin ve AST $\leq$ Normal Üst Sınır (NÜS), n = 300) veya hafif karaciğer yetmezliği mevcuttur (bilirubin $\leq$ NÜS ve AST $>$ NÜS veya bilirubin 1 ila $1,5 \times$ NÜS ve herhangi bir düzeyde AST, n=51). Sadece 6 hastada orta derece karaciğer yetmezliği ($1,5 \times$ NÜS $<$ bilirubin $\leq 3 \times$ NÜS ve herhangi bir düzeyde AST) saptanmıştır. Hafif karaciğer yetmezliği emicizumabın farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir (bkz. Bölüm 4.2). Emicizumabın güvenliliği ve etkililiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel olarak test edilmemiştir. Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda HEMLIBRA kullanımına ilişkin veri yoktur.

Emicizumab bir monoklonal antikor olup, karaciğer metabolizmasından ziyade katabolizma ile temizlenir ve karaciğer yetmezliği olan hastalar için dozda değişiklik gerekmesi beklenmemektedir.

Diğer özel popülasyonlar:

Modelleme çalışması, hipoalbuminemi ve yaşlarına göre düşük vücut ağırlığı olan hastalara daha nadir verilen dozların daha düşük emicizumab maruziyetini göstermektedir; simülasyonlar, bu hastalarda yine de klinik olarak anlamlı kanama kontrolü sağlanabileceğine işaret etmektedir. Klinik çalışmalara bu profildeki herhangi bir hasta dahil edilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi güvenlilik verileri, akut ve tekrarlı doz toksisite çalışmalarına dayalı olarak güvenlilik farmakolojisi ve üreme toksisitesine yönelik sonlanım noktaları dahil olmak üzere insanlar için özel tehlikelere işaret etmemektedir.

Fertilite

Emicizumab, 30 mg/kg/haftalık en yüksek test edilen doza (EAA temelinde 3 mg/kg/haftalık en yüksek dozda insan maruziyetinin 11 katına eşdeğer) kadar erkek veya dişi sinomolgus maymunlarının üreme organlarında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır.

Teratojenisite

Emicizumabın embriyofetal gelişim üzerindeki potansiyel yan etkileri ile ilgili veri mevcut değildir.

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Subkutan enjeksiyon sonrasında hayvanlarda tersine çevrilebilir hemoraji, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu, cilt altı dejenerasyonu/nekrozu ve cilt altında endotelium şişmesi bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-Arjinin
L-Histidin
L-Aspartik asit
Poloksamer 188
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

HEMLIBRA ile önerilen enjektörler ve iğneler arasında geçimsizlik gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 6.6).

Geçimlilik çalışmaları olmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon
24 ay.

Buzdolabından çıkarıldığında, açılmamış flakonlar 7 güne kadar oda sıcaklığında (30°C'nin altında) saklanabilir.

Oda sıcaklığında saklandıktan sonra, açılmamış flakonlar buzdolabına geri konulabilir. Oda sıcaklığında kümülatif saklama süresi 7 günü geçmemelidir. Flakonlar asla 30°C'yi aşan sıcaklıklara maruz bırakılmamalıdır. Oda sıcaklığında 7 günden uzun süre bekleyen veya 30°C'yi aşan sıcaklıklara maruz kalan flakonlar imha edilmelidir.

Delinmiş flakon ve doldurulmuş enjektör

Mikrobiyolojik açıdan, flakondan enjektöre transfer edildikten sonra tıbbi ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanacak kişi kullanım sırasındaki saklama zamanından ve koşullarından sorumludur.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonları 2°C-8°C'de buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Çalkalamayınız.

Flakonu, ışıktan korumak için kutusunda saklayınız.

Tıbbi ürün ilk defa açıldıktan sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

3 mL'lik, Tip I şeffaf camdan yapılmış flakon; floro-reçine film ile lamine edilmiş bütül kauçuk tıpa ve mavi renkli plastik flip-off diske sahip alüminyum kapakla kapatılmıştır. Her flakon, enjeksiyonluk çözelti halinde 1 mL'de 30 mg emicizumab içerir. Her kartonda 1 flakon bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

HEMLIBRA çözeltisi; seyreltilmesine gerek olmayan, subkutan enjeksiyon için steril, koruyucu içermeyen ve kullanıma hazır bir çözeltidir.

HEMLIBRA, uygulama öncesinde herhangi bir partiküllü madde veya renk değişikliğinin olmadığından emin olmak için görsel olarak incelenmelidir. HEMLIBRA, renksiz ila hafif sarı arası renkte bir çözeltidir. Partiküllü maddeler görülebiliyorsa veya ürünün rengi değişirse HEMLIBRA çözeltisi atılmalıdır.

HEMLIBRA çalkalanmamalıdır.

HEMLIBRA enjeksiyonluk çözelti flakonları yalnızca tek kullanımlıktır.

HEMLIBRA çözeltisini flakondan çekip subkutan yoldan enjekte etmek için bir enjektör, bir filtreli transfer iğnesi ve bir enjeksiyon iğnesi gereklidir.

Önerilen öğeler için aşağıya bakınız:

1 mL'ye kadar HEMLIBRA çözeltisinin enjekte edilmesi için 1 mL'lik bir enjektör kullanılmalıdır; buna karşılık 1 mL'den fazla ve en fazla 2 mL'ye kadar olan bir enjeksiyon için 2 ila 3 mL'lik bir enjektör kullanılmalıdır.

Flakonların bir enjektörde birleştirilmesi işlemine yönelik talimatlar için HEMLIBRA Kullanma Talimatına bakınız. Reçetelenmiş dozu almak için farklı HEMLIBRA flakon konsantrasyonları (30 mg/mL ve 150 mg/mL) tek bir enjeksiyonda birleştirilmemelidir.

1 mL'lik enjektör

Kriterler: Luer-lock uçlu şeffaf polipropilen veya polikarbonat enjektör, 0,01 mL ölçeklemeli.

2 ila 3 mL'lik enjektör

Kriterler: Luer-lock uçlu şeffaf polipropilen veya polikarbonat enjektör, 0,1 mL ölçeklemeli.

Filtreli transfer iğnesi

Filtreli transfer iğnesi için kriterler: Luer-lock bağlantılı paslanmaz çelik, gauge 18 G, uzunluk 35 mm (1 1/2"), 5 mikrometrelik filtre içeren ve tercihen yarı körleşmiş ucu bulunan.

Enjeksiyon iğnesi

Kriterler: Luer-lock bağlantılı paslanmaz çelik, gauge 26 G (kabul edilebilir aralık: 25-27 gauge), uzunluk tercihen 9 mm (3/8") veya maksimum 13 mm (1/2"), tercihen iğne güvenlik özelliği bulunan.

Uygulama ile ilgili ilave bilgiler için lütfen Bölüm 4.2 ve Kullanma Talimatına bakınız (Kullanma Talimatının sonunda yer alan 'Uygulama talimatları'na bakınız).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4, D/101
Maslak 34396, Sarıyer-İstanbul
Tel: (0212) 366 9000
Faks: (0212) 285 2200

8. RUHSAT NUMARASI

2019/423

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.08.2019

Ruhsat yenileme tarihi: 13.09.2024

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ