Erfahrungen zum Einsatz von Emizicumab (Hemlibra ®) bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie

Sabine Heine

13. Hämophilie-Symposium

Homburg

16. November 19

Progress in Hemophilia Care during the later part of the 20th Century

Prophylaxis

Other Benefits of prophylaxis

- ✓Less need for orthopedic surgeries
- ✓Less need for hospitalizations
- ✓Less time lost from school/work
  - ➔Better school performance
  - ➔Better Quality of Life

WFH

Declared

Prophylaxis = standard of care for persons with severe hemophilia

WFH

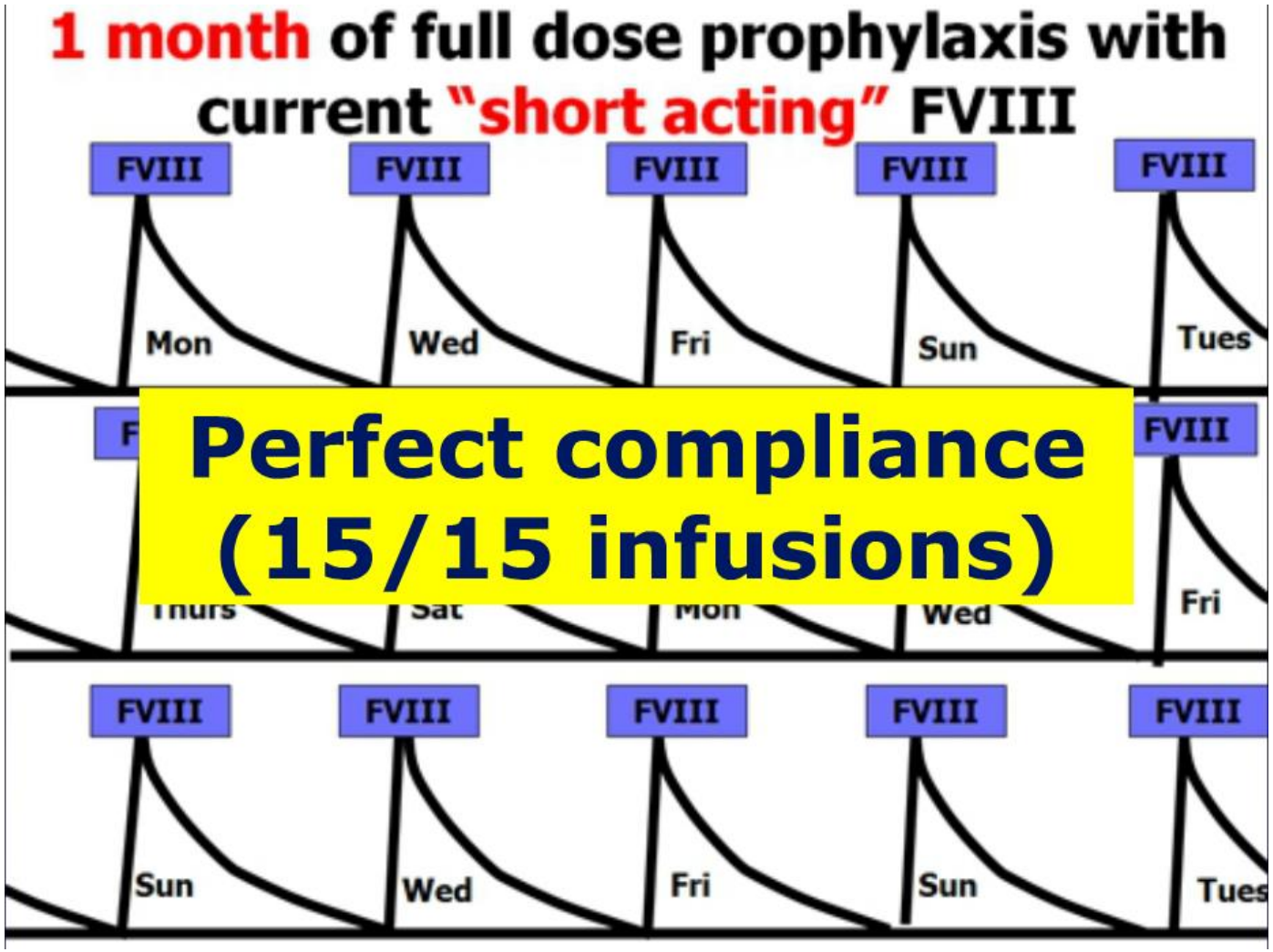
Although Prophylaxis works –there are problems with prophylaxis with current factor concentrates!

2) Venous access & Adherence

Problem everywhere with current "short acting" concentrates

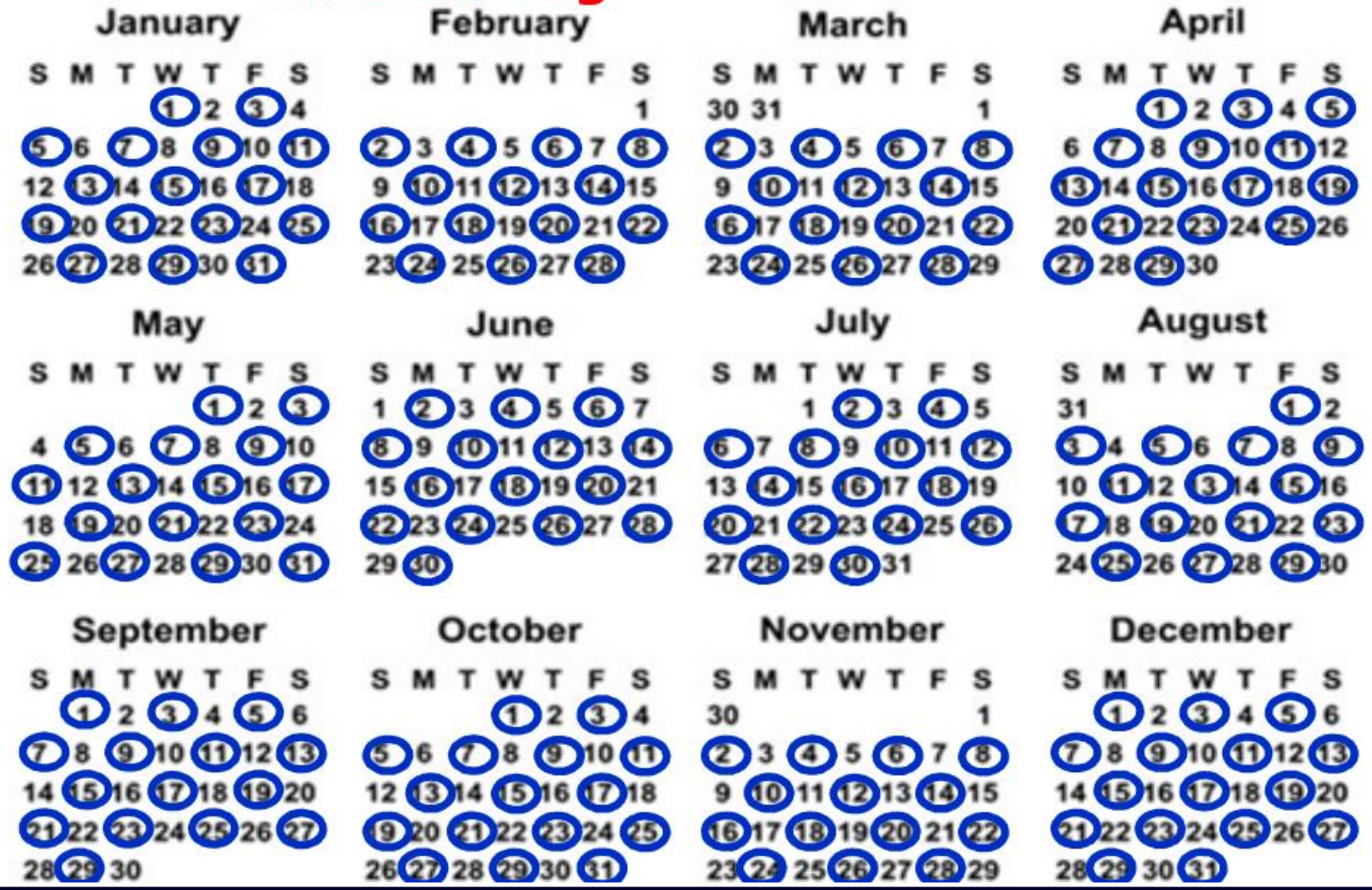
"Source: Copyright-free, Google Images"

WFH


1 month of full dose prophylaxis with current "short acting" FVIII
FVIII
Mon
Wed
Fri
Sun
Tues
Perfect compliance (15/15 infusions)
Thurs
Sat
Mon
Wed
Fri
Sun
Wed
Fri
Sun
Tues

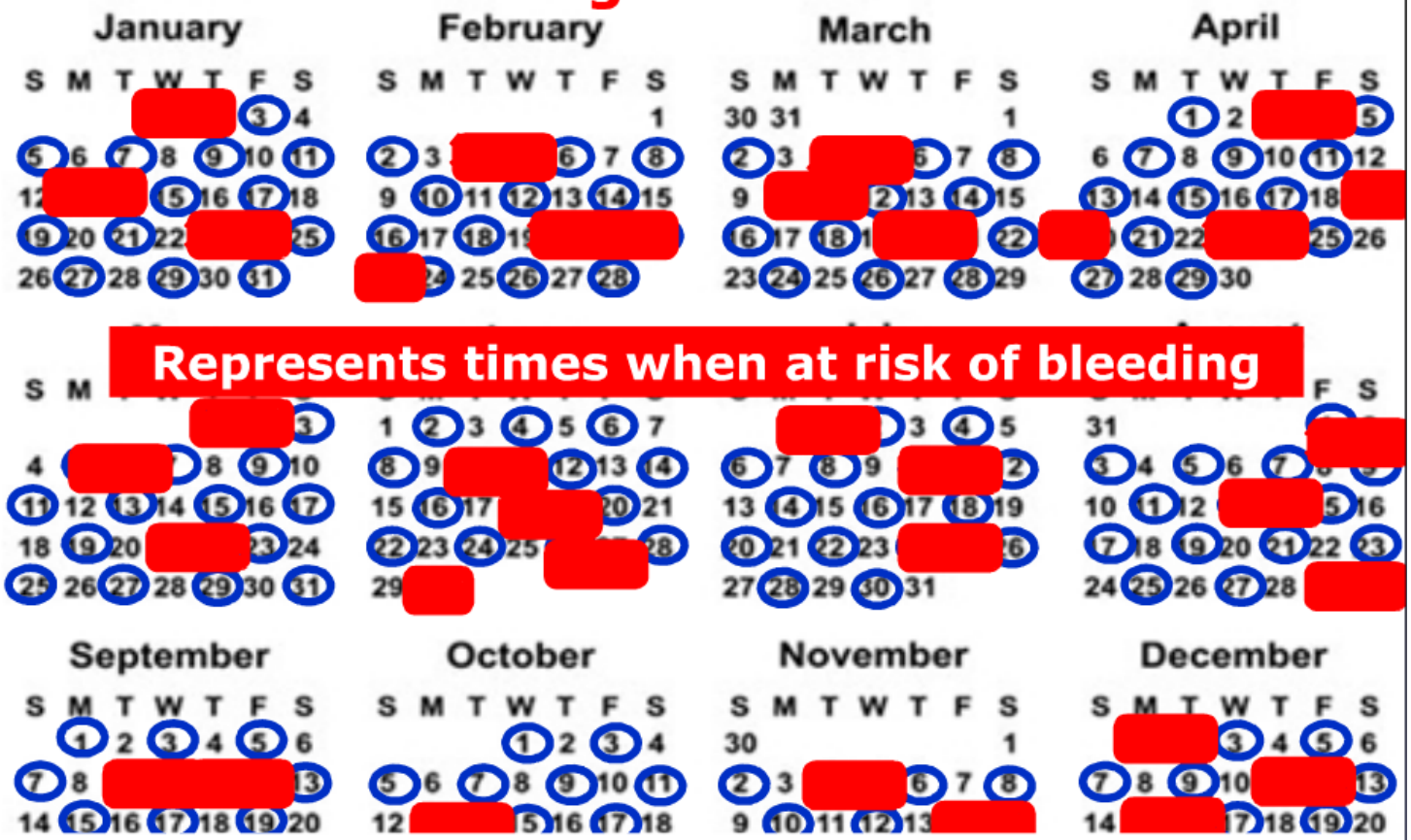
WFH

1 year of full dose prophylaxis with current "short acting" FVIII



WFH

1 year of full dose prophylaxis with current "short acting" FVIII



(Taking 80% of prescribed doses)

How adherent are patients with prophylaxis?

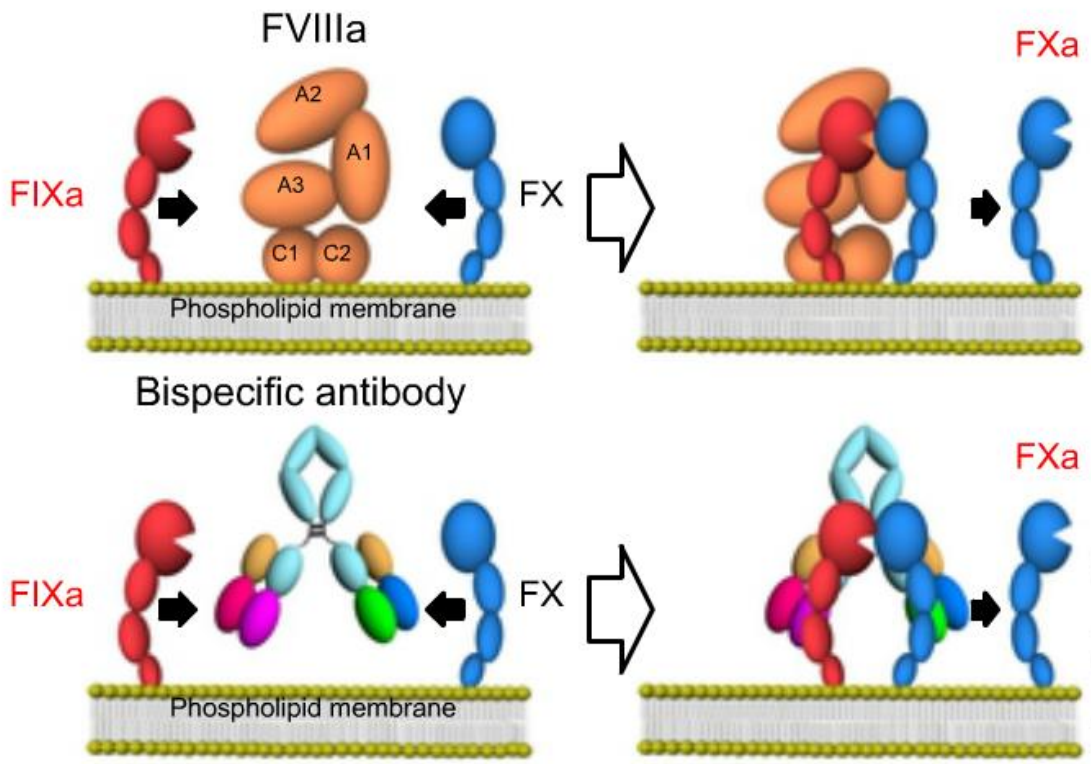
Being adherent
Defined: taking =80% of prescribed doses

Studies	Region	Rate of Adherence
1. Manco-Johnson MM et al. Am J Hematol 1994 2. Hacker MR et a 1 3. Thornburg CD Haemophilia. 2	USA	60%
4. De Moerloose 2008	Europe	80%

Not great!

WFH

Concept of FVIIIa-mimetic bispecific antibody



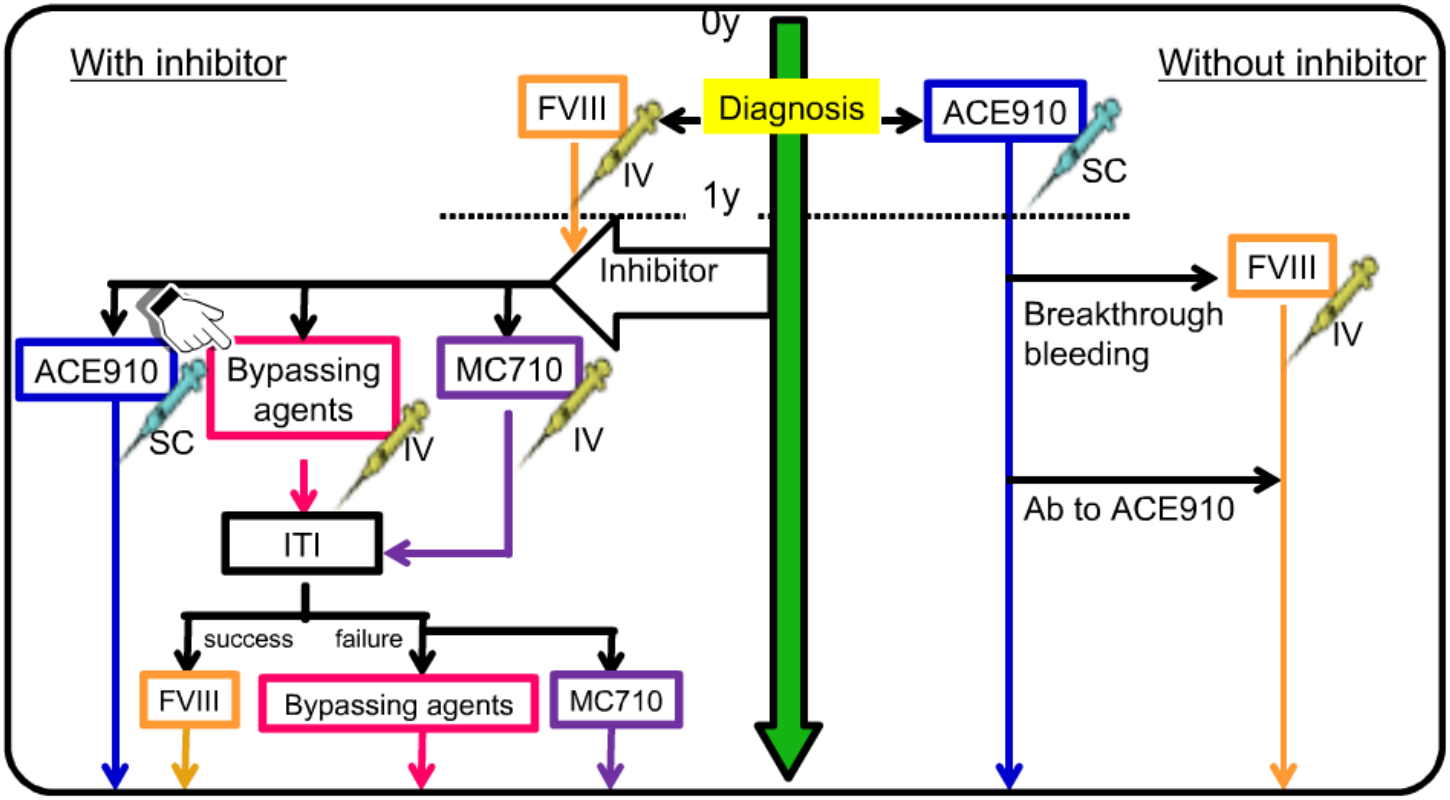
Kitazawa, - Shima, Yoshioka, Hattori
Nature Medicine 2012;18(10):1570

Sampei, et al.
PLoS One 2013;8(2):e57479

Muto, - Shima, Hattori
J Thromb Haemost 2014;12:206

WFH 2014

Future therapy for HA patient



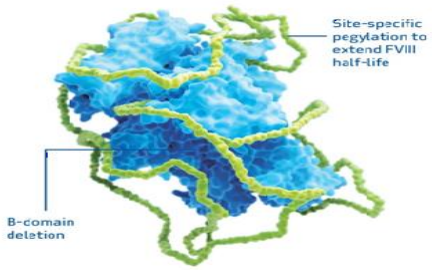
ACE910 can be used as the 1st line treatment from early childhood.

Neue Therapien

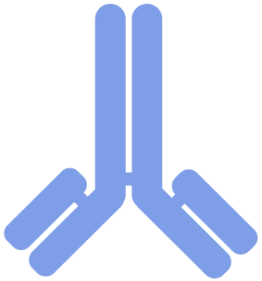
EHL-VIII und mAb im Vergleich

FVIII
Ersetzen, was fehlt

mAb
Nachahmung
der FVIII-Funktion



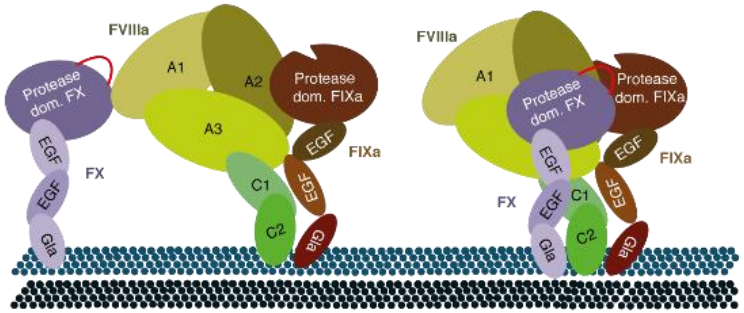
Nutzen
vs.
Limitationen

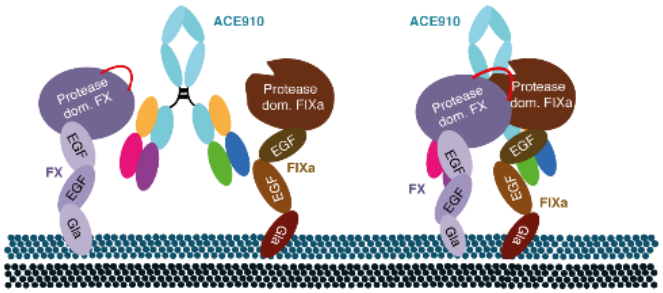


Neue Therapien

Lenting *et al.* Blood 2017; Kitazawa *et al.* Thromb Haemost 2017

FVIII[1]		mAb[1]
ERSETZEN, WAS FEHLT ‘Natürliche’ Form der Hämophilie A-Therapie		NACHAHMUNG DER FVIII FUNKTION Verbindet FIXa und FX
Hohe Affinität für FIXa und FX		Niedrigere Affinität als FVIII bei FIXa und FX
Cofaktor-Funktionen • Stabilisiert das aktive Zentrum an FIXa • Bringt FIXa und FX in räumliche Nähe		Cofaktor-Funktionen beschränkt • Bringt FIXa und FX in räumliche Nähe
Regulation von FVIII hat on/off-Mechanismus		mAb hat keinen on/off-Mechanismus
Hohe Regulierung durch die Gerinnungskaskade		Niedrige Selbstregulierung





Neue Therapien

FVIII und mAb im Überblick

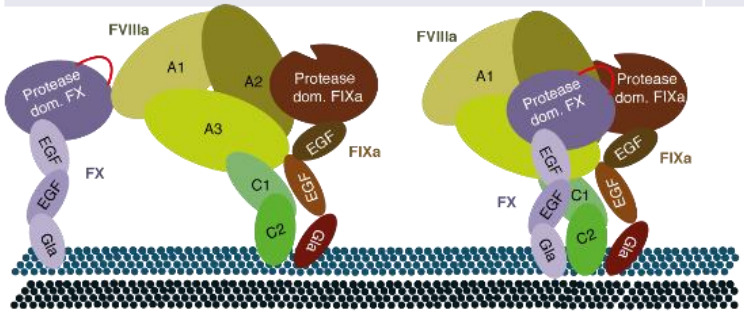
Diskurs: Blutungsmanagement von Patienten mit Hemmkörpern

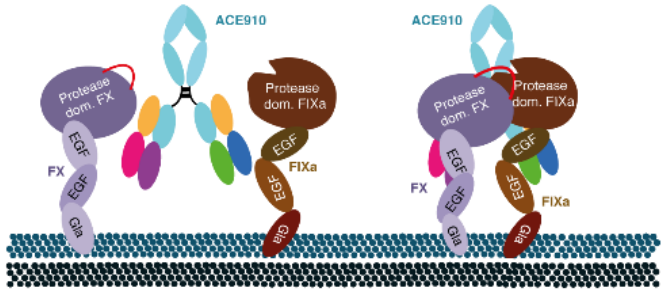
- FVIII hat bessere Gerinnungswirkung als Bypasstherapien.
- mAb zur Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Inhibitor einsetzbar.
- Aber: mAb löst nicht die Hemmkörperproblematik und führt nicht zur Toleranzinduktion.
- Immuntoleranzinduktion (ITI) bleibt die bisher einzige Behandlungsoption zur Wiederherstellung der Immuntoleranz (ggf. ergänzt durch mAb).
- Für größere Operationen und bei behandlungsbedürftigen Blutungen ist FVIII den Bypasstherapien vorzuziehen.

Neue Therapien

Zulassungsstatus

FVIII[1]		mAb[1]
Prophylaxe		Prophylaxe
On-Demand		
Größere chirurgische Eingriffe		
Toleranzindukation		
		Prophylaxe bei FVIII-Hemmkörpern
~~Blutungen bei F VIII-Hemmkörpern~~		~~Blutungen bei F VIII-Hemmkörpern~~





ksamkeit

Umfangreicher Datensatz verfügbar über zahlreiche Produkte und Tausende von Patienten.

Bisher begrenzte Datenlage

		mAb
Effektiver Schutz gegen Blutungen FVIII mit Standard- und verlängerter HWZ		Effektiver Schutz gegen Blutungen, Gleichwertig zur rFVIII Therapie
Langzeitschutz der Gelenke durch Prophylaxe bis zu 43 Jahre dokumentiert		Keine Langzeiterfahrungen zum Gelenkschutz verfügbar
Gute oder exzellente chirurgische Ergebnisse unter FVIII-Therapie		Begrenzte Daten zu chirurgischen Ergebnissen
Gutes Blutungsmanagement: ≥ 85 % Blutungen effektiv behandelt mit 1-2 FVIII-Injektionen		Nicht geeignet zur Behandlung von Blutungen Blutungen müssen mit zusätzlichen FVIII-Gaben gemanagt werden

Sicherheit

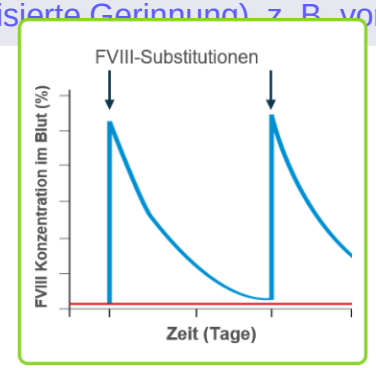
FVIII		mAb
Inhibitor Entwicklung möglich bei 20-30% der meist nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (n=1.802)		**Anti-Drug Antikörper (ADA)** Bisher ein neutralisierender ADA veröffentlicht[5.]
Selten katheterbezogene Komplikationen Infektions-Inzidenz bei 0,66 je 1.000 CVAD-Tage (n=2.704)[2]		**Reaktionen an Injektionsstelle** bei 19%–25% der Patienten[4,6] (36 von n=189†, 38 von n=150‡)
Selten thrombotische Ereignisse Beobachtet in 0,045% von 4.420 Patienten oder 1.500.000 Injektionen[3]		**Thrombotische Ereignisse** Bei 5 von 151 Inhibitorpatienten unter hochdosierter begleitender aPCC-Therapie[5]

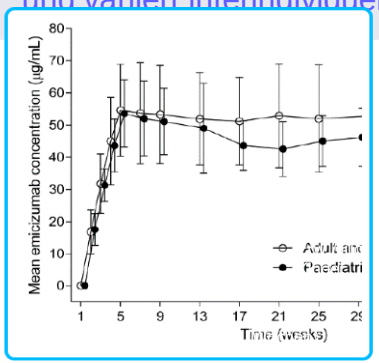
1. Witmer C & Young G. Ther Adv Hematol 2013; 2 Valentino LA et al. Haemophilia 2004; 3 Coppola A et al. Haemophilia 2012; 4. Roche HEMLIBRA® Fachinformation 4/2019. 5. Kitazwa et al IJH 2018; 6. Mahlangu J et al. N Engl J Med 2018 Data from three studies of patients with inhibitors treated with emicizumab.‡ Data from patients without inhibitors treated with emicizumab in the HAVEN 3 trial.

Individualisierbarkeit der Therapie

Anpassung an Lebensstil und Blutungsphänotyp

FVIII		mAb
Intravenöse Gabe Individuelle Dosierung und Injektionsfrequenz		**Subkutane Anwendung** Erhaltungsdosis 1,5 mg/kg 1x/wöchentlich; 3 mg/kg alle 2 Wochen; 6 mg/kg alle 4 Wochen*.
Hoher Grad an Individualisierung **Bedarfsgerechte Schutzwirkung** Individuelle Steuerung hoher / niedriger Talspiegel und Peak-Phasen (kurzzeitig normalisierte Gerinnung), z. B. vor Spor		**Gleichbleibende Schutzwirkung** Monatliche Dosis in allen drei Prophylaxeregimen identisch. Maximal erreichbare Konzentration bleibt relativ konstant und variiert interindividuell[3]





** Initialdosis 3 mg/kg einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen. 1. Iorio A et al. Haemophilia 2017;. 2. Collins PW. Haemophilia 2012; 3. Roche HEMLIBRA® Fachinformation 4/2019*

Labormessungen

FVIII-Konzentrationsbesimmung in Akutsituationen

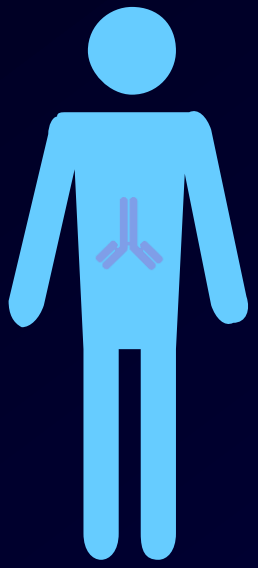
FVIII		mAb
FVIII-Aktivität mit bestimmten Tests zuverlässig messbar - Zuverlässige Bestimmung mit chromogenem Test und Einstufentest - PEGylierte Faktoren können die Genauigkeit von Einstufentests beeinflussen.		**Mit vielen Standard-Assays ist das Gerinnungspotential nicht akkurat messbar[4]** aPTT-basierte Gerinnungstests messen unter mAb eine übermäßig verkürzte Gerinnung. Alle aPTT-basierten Gerinnungstests werden verfälscht. - Humane chromogene Tests sprechen auf mAb an, können aber das hämostatische Potential von mAb überschätzen. - Bovine chromogene Tests sind nicht sensitiv für mAb und können zur FVIII:C-Bestimmung verwendet werden.

1. Peyvandi F et al. J Thromb Haemost 2016; 2. Shima M et al. Haemophilia 2008; 3. Kitchen S et al. Haemophilia 2015 4. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Thromb Haemost 2019; 5. Roche HEMLIBRA® Fachinformation 4/2019

Zusammenfassung

FVIII		mAb
FVIII-Substitution	Wirkprinzip	Nachahmung der FVIII-Funktion als Cofaktor
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A Patienten aller Schwergrade, Bedarfstherapie, OP‘s	Anwendungsgebiet	Blutungsprophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitor / mit Hämophilie mit FVIII-Inhibitor
Intravenöse (Individuelle Dosierung)	Anwendung	Subkutan (1 * pro Wo. Bis hin zu 2* alle 4 Wochen)
Bedarfsgerechte Schutzwirkung	Individualisierung der Prophylaxe	Gleichbleibende Schutzwirkung
Gut erforschte NW-Profil, Inhibitorrisiko bei PUPs bleibt Herausforderung	Sicherheit	Belegt durch Zulassungsstudie, Langzeiterfahrung fehlt
Belegt durch Studien und jahrzehntelange klinische Erfahrung	Wirksamkeit	Belegt durch Zulassungsstudien, Langzeiterfahrung fehlt
Zuverlässige Messung der FVIII-Aktivität		

Fazit: mAb kann die FVIII-Substitutionstherapie nicht vollständig ersetzen



+

- Management von Akutblutungen
- Erhalt / Wiederherstellung der FVIII-Immuntoleranz
- Risiko des “Verlernens” der FVIII-Injektion
- Bedeutung von Peaks für körperlich aktive Menschen

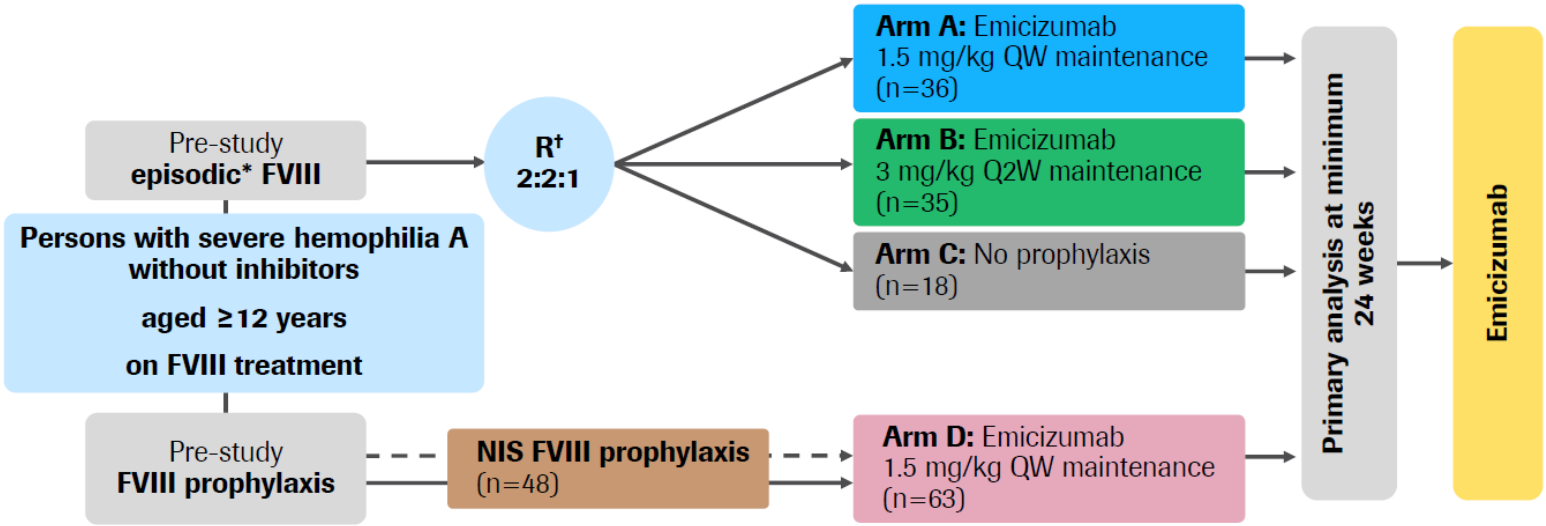
HAVEN

Study participants and emicizumab dosing regimens

HAVEN 1[1] *NCT026223321*	HAVEN 2[2] *NCT02795767*	HAVEN 3[3] *NCT02847637*	HAVEN 4[4] *NCT03020160*
Adult/adolescent (≥12 years) PwHA **with** inhibitors	**Paediatric** (<12 years) PwHA **with** inhibitors	**Adult/adolescent** (≥12 years) PwHA **without** inhibitors	**Adult/adolescent** (≥12 years) PwHA **with or without** inhibitors*
Emicizumab 1.5 mg/kg QW	**Emicizumab** 1.5 mg/kg QW 3 mg/kg Q2W 6 mg/kg Q4W	**Emicizumab** 1.5 mg/kg QW 3 mg/kg Q2W	**Emicizumab** 6 mg/kg Q4W

HAVEN 3

Mahlangu *et al.* New Engl J Med 2018

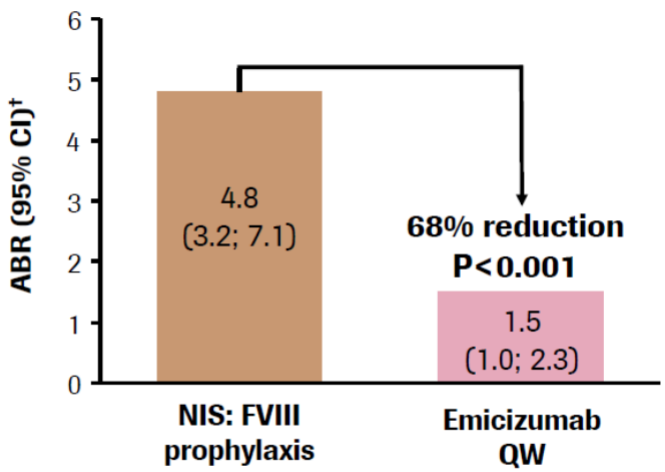


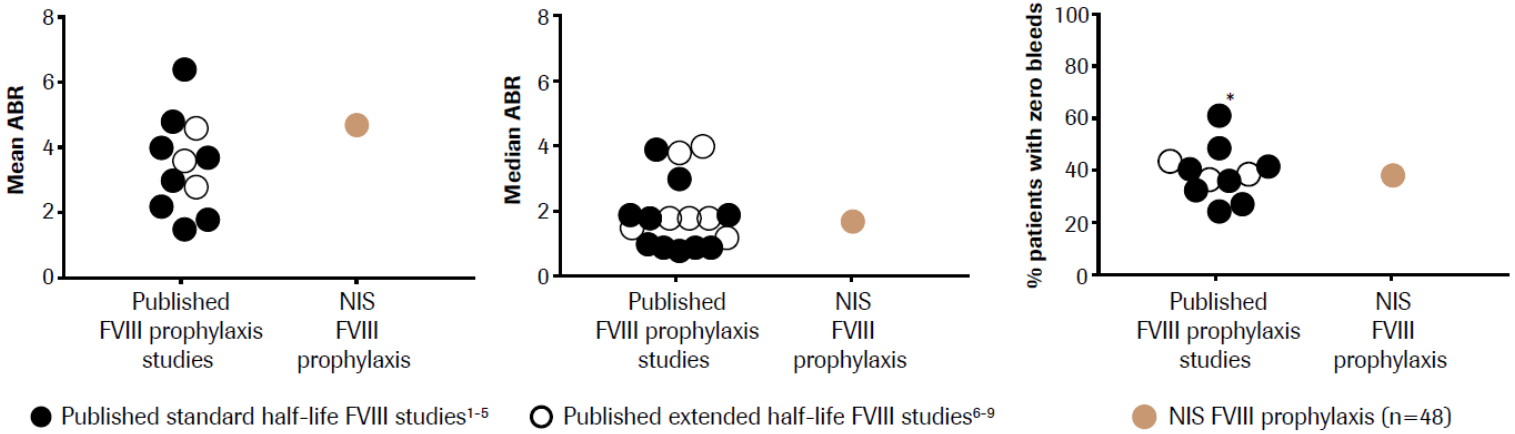
Emicizumab was given subcutaneously and all regimens started with a loading series of 3 mg/kg/week for 4 weeks

HAVEN 3

Mahlangu *et al.* New Engl J Med 2018

Endpoint	Arm D: Emicizumab 1.5 mg/kg QW n=48*	NIS: FVIII prophylaxis n=48
Duration of efficacy period, median (min-max), weeks	33.7 (20.1–48.6)	30.1 (5.0–45.1)
ABR, model based (95% CI)†	1.5 (1.0; 2.3)	4.8 (3.2; 7.1)
Reduction vs NIS FVIII RR, P-value	**68%** 0.32, P<0.001	—
Median ABR, calculated (IQR)	0.0 (0.0–2.1)	1.8 (0.0–7.6)
Patients with zero bleeds, % (95% CI)	54 (39; 69)	40 (26; 55)
Patients with 0–3 bleeds, % (95% CI)	92 (80; 98)	73 (58; 85)





- Measures for efficacy endpoints not consistently reported across all FVIII studies and some studies included subgroup analyses

HAVEN 3

Mahlangu *et al.* WHF 2018 / Pipe WHF 2018

Which of the treatments would you prefer to take as the treatment for your haemophilia? (Mark ONLY one response)
○ Prefer my old haemophilia treatment (IV)
○ Prefer Emicizumab treatment (SC)
○ Have no preference

HAVEN 3

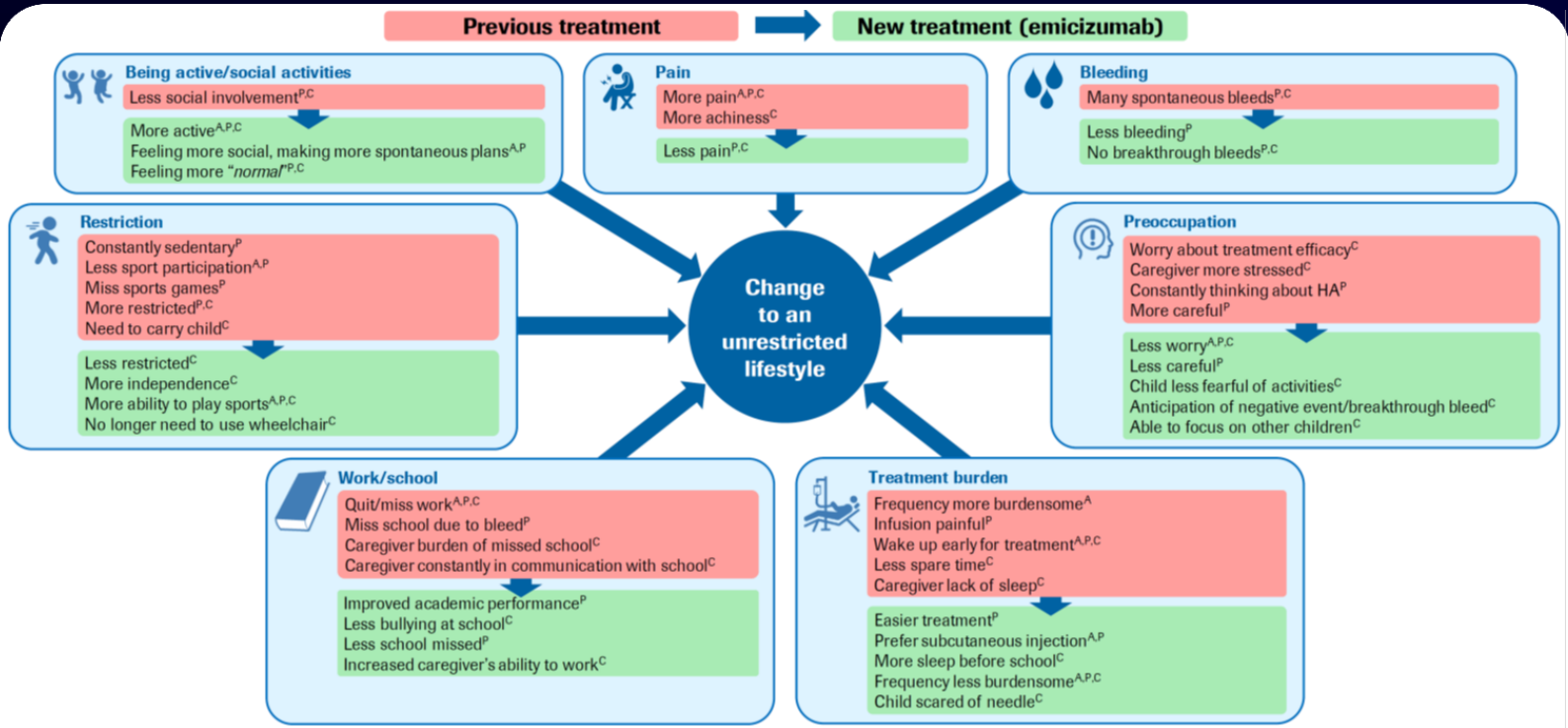
- Exploratory efficacy endpoint assessed patient preference using the EmiPref survey
  - Completed by 95/134 (70.9%) eligible patients (Arms A, B and D)
- Of all survey responders, **93.7%** (95% CI, 86.8; 97.7) preferred emicizumab
  - Importantly, **97.8%** (45/46) patients in Arm D favoured emicizumab over FVIII prophylaxis

HAVEN 4

- EmiPref survey was completed by all 41 (100%) eligible patients
- **100%** (95% CI, 91.4; 100.0) of patients preferred emicizumab

Early US Patient Experience with Emicizumab

JT Markowitz *et al.* ISTH 2019



- Adults and children with HA and caregivers of children switching treatment to emicizumab reported **overall decreased disease impact and treatment burden**, and improvements in several aspects of health-related quality of life, including:
  - Reduced pain and related symptoms and preoccupation.
  - Being more active (general, sport, and social).
  - Increased feeling of living a "normal life".
- CATCH is conceptually relevant to capture the benefit of a new therapy such as emicizumab for HA treatment.

Emicizumab in Children with severe Haemophilia A without inhibitors

HOHOEMI Study Shima *et al.* Hemophilia 2019 (pre-published)

TABLE 1 Baseline demographic and clinical characteristics

Characteristics	Q2W cohort (N = 6)	Q4W cohort (N = 7)
Age (y), median (range)	6.6 (1.5-10.7)	4.1 (0.3-8.1)
0 to <2 y, no. (%)	1 (16.7)	2 (28.6)
2 to <6 y, no. (%)	2 (33.3)	2 (28.6)
6 to <12 y, no. (%)	3 (50.0)	3 (42.9)
Weight (kg), median (range)	19.5 (10.9-35.6)	15.7 (6.6-25.6)
Patients without FVIII inhibitors, no. (%)	6 (100)	7 (100)
Patients treated with FVIII prophylaxis prior to enrolment, no. (%)	6 (100)	6 (85.7)
Short acting, no.[a]	5	5
Long acting, no.[a]	2	1
Previously untreated patients (PUPs), no. (%)	0 (0)	1 (14.3)
Patients previously treated with ITI therapy, no. (%)	1 (16.7)	1 (14.3)
Patients with target joint[b], no. (%)	1 (16.7)	0 (0)

Recommendation on Emicizumab Use

National Hemophilia Foundation 6th December, 2018

NATIONAL HEMOPHILIA FOUNDATION

for all bleeding disorders

MASAC Document #255

1. Who is appropriate to be considered for treatment with emicizumab?

Physicians/advanced practice providers caring for persons with hemophilia A (PwHA), of any age or severity, with or without inhibitors should discuss this new therapeutic option with them, including an assessment of the risks and benefits of emicizumab compared to their existing therapy. However, based on the clinical trial data, any PwHA with an inhibitor who is having frequent bleeding episodes and is on either episodic therapy or bypassing agent (BPA) prophylaxis will likely derive significant benefit from emicizumab. Those on BPA prophylaxis with few bleeding episodes could either continue on that BPA or could consider switching to emicizumab based on overall cost-effectiveness and reduced burden of administration. In addition, infants should be considered for prophylaxis with emicizumab at any time after birth given the increased risk of intracranial hemorrhage prior to initiation of FVIII prophylaxis. Note, there is limited data on the use of emicizumab in infants under 6 months of age and the pharmacokinetic exposure is likely to be lower compared to older infants and children. We strongly encourage prospective data collection concurrent with its use in this age group.

UKS