

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile. Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile Ogni mL di soluzione contiene 30 mg di emicizumab* Ogni flaconcino da 1 mL contiene 30 mg di emicizumab a una concentrazione di 30 mg/mL. Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile Ogni mL di soluzione contiene 150 mg di emicizumab* Ogni flaconcino da 0,4 mL contiene 60 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/mL. Ogni flaconcino da 1 mL contiene 150 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/mL. *Emicizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato modificato del tipo immunoglobulina G4 (IgG4), prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando colture di cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese, CHO). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile. Soluzione da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Hemlibra è indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da • emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) con inibitori del fattore VIII • emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII < 1%) senza inibitori del fattore VIII. Hemlibra può essere usato in tutte le fasce d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione Il trattamento deve essere avviato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'emofilia e/o di disordini della coagulazione. **Posologia** Il trattamento (inclusa la profilassi di routine) con agenti bypassanti (ad es. aPCC e rFVIIa) deve essere interrotto il giorno prima di iniziare la terapia con Hemlibra (vedere paragrafo 4.4). La profilassi con il fattore VIII (FVIII) può essere proseguita per i primi 7 giorni di trattamento con Hemlibra. La dose raccomandata è di 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane (dose di carico), seguita da una dose di mantenimento di 1,5 mg/kg una volta a settimana, 3 mg/kg ogni due settimane o 6 mg/kg ogni quattro settimane, e tutte le dosi sono da somministrare mediante iniezione sottocutanea. La dose di carico è la stessa, a prescindere dalla dose di mantenimento. La dose di mantenimento deve essere scelta in base alla preferenza di dose del clinico e del paziente/di chi se ne prende cura al fine di incoraggiare l'aderenza. La dose (in mg) e il volume (in mL) da somministrare al paziente devono essere calcolati come segue: • Dose di carico (3 mg/kg) una volta alla settimana per le prime 4 settimane: Peso corporeo del paziente (kg) x dose (3 mg/kg) = quantità totale (mg) di emicizumab da somministrare • Seguita da una dose di mantenimento di 1,5 mg/kg una volta alla settimana, 3 mg/kg ogni due settimane o 6 mg/kg ogni quattro settimane, dalla settimana 5 in poi: • Peso corporeo del paziente (kg) x dose (1,5, 3 o 6 mg/kg) = quantità totale (mg) di emicizumab da somministrare. Il volume totale di Hemlibra da iniettare per via sottocutanea è calcolato come segue: Quantità totale (mg) di emicizumab da somministrare ÷ concentrazione del flaconcino (mg/mL) = volume totale di Hemlibra (mL) da iniettare. Quando si prepara il volume totale da somministrare, non devono essere mescolate fra loro nella stessa siringa le diverse concentrazioni di Hemlibra (30 mg/mL e 150 mg/mL). Non deve essere somministrato, per singola iniezione, un volume maggiore di 2 mL. Esempi: • Peso corporeo del paziente pari a 16 kg, in terapia con una dose di mantenimento di 1,5 mg/kg una volta a settimana: • Esempio di dose di carico (prime 4 settimane): 16 kg x 3 mg/kg = 48 mg di emicizumab necessari per la dose di carico. • Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 48 mg per 150 mg/mL: 48 mg di emicizumab ÷ 150 mg/mL = 0,32 mL di Hemlibra alla concentrazione di 150 mg/mL da iniettare. • Scegliere dosaggio e volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili. • Esempio di dose di mantenimento (a partire dalla settimana 5): 16 kg x 1,5 mg/kg = 24 mg di emicizumab necessari per la dose di mantenimento. • Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 24 mg per 30 mg/mL: 24 mg di emicizumab ÷ 30 mg/mL = 0,8 mL di Hemlibra alla concentrazione di 30 mg/mL da iniettare una volta a settimana. • Scegliere il dosaggio e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili. Peso corporeo del paziente pari a 40 kg, in terapia con una dose di mantenimento di 3 mg/kg ogni due settimane: • Esempio di dose di carico (prime 4 settimane): 40 kg x 3 mg/kg = 120 mg di emicizumab necessari per la dose di carico. • Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 120 mg per 150 mg/mL: 120 mg di emicizumab ÷ 150 mg/mL = 0,8 mL di Hemlibra alla concentrazione di 150 mg/mL da iniettare. • Scegliere la dose e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili. • Esempio di dose di mantenimento (a partire dalla settimana 5): 40 kg x 3 mg/kg = 120 mg di emicizumab necessari per la dose di mantenimento. • Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 120 mg per 150 mg/mL: 120 mg di emicizumab ÷ 150 mg/mL = 0,8 mL di Hemlibra alla concentrazione di 150 mg/mL da iniettare ogni due settimane. • Scegliere il dosaggio e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili. • Peso corporeo del paziente pari a 60 kg in terapia con dose di mantenimento di 6 mg/kg ogni quattro settimane: • Esempio di dose di carico (prime 4 settimane): 60 kg x 3 mg/kg = 180 mg di emicizumab necessari per la dose di carico. • Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 180 mg per 150 mg/mL: 180 mg di emicizumab ÷ 150 mg/mL = 1,20 mL di Hemlibra alla concentrazione di 150 mg/mL da iniettare. • Scegliere la dose e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili. • Esempio di dose di mantenimento (dalla settimana 5 in poi): 60 kg x 6 mg/kg = 360 mg di emicizumab necessari per la dose di mantenimento. • Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 360 mg per 150 mg/mL: 360 mg di emicizumab ÷ 150 mg/mL = 2,4 mL di Hemlibra a concentrazione di 150 mg/mL da iniettare ogni quattro settimane. • Scegliere la dose e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili. **Durata del trattamento:** Hemlibra è destinato al trattamento di profilassi a lungo termine. **Correzioni del dosaggio durante il trattamento** Non sono raccomandate correzioni del dosaggio di Hemlibra. **Dosi ritardate o saltate** Se un paziente salta un'iniezione sottocutanea programmata di Hemlibra, deve essere istruito ad assumere la dose saltata il prima possibile, fino al giorno prima della successiva dose settimanale programmata. Il paziente deve in seguito assumere la dose successiva in corrispondenza del solito giorno programmato per il trattamento. Il paziente non deve prendere due dosi nello stesso giorno per compensare quella saltata. **Popolazioni particolari** **Popolazione pediatrica** Nei pazienti pediatrici non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili in pazienti di età inferiore a 1 anno. **Anziani** Nei pazienti di età ≥ 65 anni non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Non ci sono dati disponibili in pazienti di età superiore a 77 anni. **Danno renale ed epatico** Nei pazienti con danno renale o epatico lieve non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). Esistono dati limitati sull'uso di Hemlibra in pazienti con danno renale o epatico moderato. Emicizumab non è stato studiato nei pazienti con danno renale o epatico severo. **Gestione nel contesto perioperatorio** La sicurezza e l'efficacia di emicizumab in ambito chirurgico non sono state valutate formalmente. Negli studi clinici i pazienti sono stati sottoposti a procedure chirurgiche senza interrompere la profilassi con emicizumab. Qualora sia necessario somministrare agenti bypassanti (ad es. aPCC e rFVIIa) nel periodo perioperatorio, si prega di consultare le linee guida posologiche sull'uso di agenti bypassanti nel paragrafo 4.4. Se è necessario somministrare FVIII nel periodo perioperatorio, consultare il paragrafo 4.5. Nel monitorare l'attività emostatica sottostante di un paziente, consultare il paragrafo 4.4 per le analisi di laboratorio che non risultano influenzate da emicizumab. **Induzione di immunotolleranza (ITI)** La sicurezza e l'efficacia di emicizumab nei pazienti in corso di trattamento di induzione di immunotolleranza non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione** Hemlibra è esclusivamente per uso sottocutaneo e deve essere somministrato avvalendosi di un'adeguata tecnica asettica (vedere paragrafo 6.6). L'iniezione deve essere praticata esclusivamente in corrispondenza delle sedi di iniezione raccomandate: addome, parte esterna delle braccia e cosce (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione di Hemlibra mediante iniezione sottocutanea nella parte superiore esterna del braccio deve essere effettuata da una persona che si prende cura del paziente o da un operatore sanitario. Alternare le sedi di iniezione può contribuire a prevenire o ridurre le reazioni in corrispondenza della sede di iniezione (vedere paragrafo 4.8). L'iniezione sottocutanea di Hemlibra non deve essere somministrata in aree dove la cute è arrossata, dolorante o indurita oppure dove sono presenti lividi, nei o cicatrici. Durante il trattamento con Hemlibra, è preferibile che l'iniezione sottocutanea di altri medicinali avvenga in sedi anatomiche diverse. **Somministrazione da parte del paziente e/o della persona che si prende cura del paziente** Hemlibra è destinato ad essere usato sotto la guida di un operatore sanitario. Dopo adeguato addestramento alla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono autoiniettarsi Hemlibra oppure il medicinale può essere somministrato dalla persona che si prende cura del paziente, qualora il medico lo ritenga appropriato. Il medico e la persona che si prende cura del paziente devono stabilire se sia idoneo per il bambino autoiniettarsi Hemlibra. L'autosomministrazione è tuttavia sconsigliata nei

bambini di età inferiore a 7 anni di età. Per istruzioni esaustive sulla somministrazione di Hemlibra, vedere paragrafo 6.6 e foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità. Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, la denominazione e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Microangiopatia trombotica associata a Hemlibra e concentrato di complesso protrombinico attivato. Nel corso di una sperimentazione clinica condotta su pazienti trattati con la profilassi di Hemlibra, sono stati segnalati casi di microangiopatia trombotica (TMA) quando in media è stata somministrata una quantità cumulativa > 100 U/kg/24 ore di concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC) per 24 ore o più (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento degli eventi di TMA ha previsto cure di supporto con o senza plasmaferesi ed emodialisi. Segni di miglioramento sono stati osservati entro una settimana dall'interruzione del trattamento con aPCC e dalla sospensione di Hemlibra. Questo rapido miglioramento è diverso dal normale decorso clinico che si osserva nella sindrome emolitico-uremica atipica e nei casi classici di TMA, come la porpora trombotica trombocitopenica (vedere paragrafo 4.8). Un paziente ha ripreso la terapia con Hemlibra dopo la risoluzione della TMA e ha continuato il trattamento in condizioni di sicurezza. I pazienti che ricevono la profilassi con Hemlibra, quando trattati con aPCC, devono essere monitorati per rilevare l'eventuale sviluppo di TMA. In presenza di sintomi clinici e/o risultati di laboratorio compatibili con la TMA, il medico deve sospendere immediatamente la somministrazione di aPCC e interrompere la terapia con Hemlibra, iniziando un trattamento come clinicamente indicato. Dopo la risoluzione completa della TMA, i medici e i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente devono valutare, caso per caso, i benefici e i rischi di un ripristino della profilassi con Hemlibra. Qualora in un paziente sottoposto a profilassi con Hemlibra sia indicato il ricorso a un agente bypassante, consultare le linee guida posologiche sull'uso degli agenti bypassanti riportate di seguito. Occorre usare cautela nel trattamento dei pazienti che presentano un rischio elevato di TMA (ad es. anamnesi personale o familiare positiva per TMA) o che ricevono medicinali in concomitanza noti per rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di TMA (ad es. ciclosporina, chinino, tacrolimus).

Trombo-embolia associata a Hemlibra e concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC). Nel corso di una sperimentazione clinica condotta su pazienti trattati con profilassi di Hemlibra, sono stati segnalati eventi trombotici seri quando in media è stata somministrata una quantità cumulativa > 100 U/kg/24 ore di aPCC per 24 ore o più (vedere paragrafo 4.8). Nessun caso ha richiesto una terapia anticoagulante. Dopo l'interruzione della somministrazione di aPCC e la sospensione di Hemlibra, entro un mese sono stati osservati segni di miglioramento o risoluzione (vedere paragrafo 4.8). Un paziente ha ripreso la terapia con Hemlibra dopo la risoluzione dell'evento trombotico e ha continuato il trattamento in condizioni di sicurezza. I pazienti che ricevono la profilassi con Hemlibra, quando trattati con aPCC, devono essere monitorati per rilevare l'eventuale sviluppo di trombo-embolia. In presenza di sintomi clinici, referti radiologici e/o esiti di laboratorio compatibili con eventi trombotici, il medico deve sospendere immediatamente la somministrazione di aPCC e interrompere la terapia con Hemlibra, iniziando un trattamento come clinicamente indicato. Dopo la risoluzione completa dell'evento trombotico, i medici e i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente devono valutare, caso per caso, i benefici e i rischi di un ripristino della profilassi con Hemlibra. Qualora in un paziente sottoposto a profilassi con Hemlibra sia indicato il ricorso a un agente bypassante, consultare le linee guida posologiche sull'uso degli agenti bypassanti riportate di seguito.

Linee guida sull'uso degli agenti bypassanti nei pazienti sottoposti a profilassi con Hemlibra. Il trattamento con agenti bypassanti deve essere interrotto il giorno prima di iniziare la terapia con Hemlibra. I medici sono tenuti a discutere con tutti i pazienti e/o le persone che si prendono cura del paziente la dose e la posologia esatte degli agenti bypassanti da utilizzare, se necessari durante la profilassi con Hemlibra. Hemlibra incrementa il potenziale di coagulazione dei pazienti, pertanto la dose necessaria di agente bypassante potrebbe essere inferiore a quella usata senza la profilassi con Hemlibra. La dose e la durata del trattamento con gli agenti bypassanti dipenderanno dalla sede e dalla portata del sanguinamento, nonché dalle condizioni cliniche del paziente. L'utilizzo di aPCC deve essere evitato, a meno che non ci siano altre opzioni/alternative terapeutiche disponibili. Qualora in un paziente sottoposto a profilassi con Hemlibra sia indicato l'uso di aPCC, la dose iniziale non deve superare 50 U/kg e si raccomanda il monitoraggio di laboratorio (inclusando, ma non limitandosi a, monitoraggio renale, test piastriatrici e valutazione della trombosi). Se con la dose iniziale di aPCC fino a 50 U/kg non si ottiene il controllo del sanguinamento, le dosi successive di aPCC devono essere somministrate sotto la guida o la supervisione medica, tenendo in considerazione il monitoraggio di laboratorio per la diagnosi di TMA o di tromboembolismo e il controllo dei sanguinamenti prima di ripetere la somministrazione. La dose totale di aPCC non deve superare 100 U/kg nell'arco delle prime 24 ore di trattamento. Nel valutare la possibilità di aumentare la dose di aPCC al di sopra della dose massima di 100 U/kg nell'arco delle prime 24 ore, i medici curanti devono valutare attentamente il rischio di TMA e di tromboembolismo rispetto a quello del sanguinamento. Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, non sono stati osservati casi di TMA o eventi trombotici tra i pazienti sottoposti a profilassi con Hemlibra e che hanno ricevuto il solo FVII ricombinante umano attivato (rFVIIa). Le linee guida posologiche relative agli agenti bypassanti (vedere paragrafo 5.2) devono essere seguite per almeno 6 mesi dopo l'interruzione della profilassi con Hemlibra.

Effetti di emicizumab sui parametri della coagulazione. Emicizumab ripristina l'attività del cofattore tenasi al posto del fattore VIII attivato (FVIIIa) mancante. I test di laboratorio per misurare la coagulazione che sono basati sulla via intrinseca della coagulazione, inclusi tempo di coagulazione attivato (ACT), tempo di tromboplastina parziale attivata (ad es. aPTT), misurano il tempo totale di coagulazione, incluso il tempo necessario affinché la trombina attivi il FVIII in FVIIIa. Con emicizumab, che non richiede l'attivazione da parte della trombina, tali test, basati sulla via intrinseca, rileveranno tempi di coagulazione eccessivamente ridotti. Questa eccessiva riduzione del tempo di coagulazione della via intrinseca interferirà quindi con tutti i dosaggi dei singoli fattori che sono basati sull'aPTT, come quello dell'attività del fattore VIII a uno stadio/one stage (vedere paragrafo 4.4, Tabella 1). Tuttavia, i dosaggi dei singoli fattori effettuati avvalendosi di metodiche cromogeniche o immunologiche, non sono influenzati da emicizumab e possono essere usati per monitorare i parametri della coagulazione durante il trattamento con emicizumab, con specifiche considerazioni per quanto riguarda i dosaggi cromogenici dell'attività del FVIII come descritto di seguito. I test cromogenici dell'attività del fattore VIII possono essere prodotti con proteine della coagulazione umane o bovine. I test contenenti fattori della coagulazione umani sono responsivi a emicizumab, ma possono sovrastimare il potenziale emostatico clinico. Al contrario, i test contenenti fattori della coagulazione bovini sono insensibili a emicizumab (nessuna attività registrata) e possono essere usati per monitorare l'attività del fattore VIII endogeno o infuso oppure per misurare i livelli di inibitori anti-FVIII. Emicizumab rimane attivo in presenza di inibitori del fattore VIII, producendo pertanto un risultato di falso negativo nei test Bethesda basati sulla coagulazione per l'inibizione funzionale del fattore VIII. Invece, può essere utilizzato un metodo cromogenico Bethesda basato su un test cromogenico del fattore VIII con proteine della coagulazione bovine, insensibili a emicizumab. Questi due marcatori farmacodinamici non riflettono il reale effetto emostatico di emicizumab *in vivo* (l'aPTT risulta eccessivamente ridotto, mentre l'attività risultante del fattore VIII potrebbe essere sovrastimata), ma forniscono un'indicazione relativa dell'effetto pro-coagulante di emicizumab. In sintesi, i risultati degli esami di laboratorio basati sulla via intrinseca della coagulazione, effettuati nei pazienti trattati con Hemlibra, non devono essere usati né per monitorarne l'attività, né per determinare la posologia della terapia sostitutiva con fattori della coagulazione o anticoagulante, e neppure per misurare i titoli degli inibitori del fattore VIII. Occorre usare cautela se si utilizzano test di laboratorio basati sulla via intrinseca della coagulazione, poiché l'errata interpretazione dei risultati può portare all'inadeguato trattamento dei pazienti con episodi emorragici e ciò può potenzialmente risultare in sanguinamenti severi o che mettono in pericolo di vita. Nella Tabella 1, riportata di seguito, sono indicati i test di laboratorio che vengono influenzati o meno da emicizumab. A causa della sua emivita prolungata, gli effetti sui test della coagulazione potrebbero protrarsi fino a 6 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose (vedere paragrafo 5.2).

Tabella 1. Risultati dei test della coagulazione influenzati e non influenzati da emicizumab

Risultati influenzati da emicizumab	Risultati non influenzati da emicizumab
<ul style="list-style-type: none">• Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)• Metodo Bethesda (basato sulla coagulazione) per misurare il titolo di inibitori del FVIII• Dosaggi di singoli fattori, basati sull'aPTT, con metodo one-stage• Resistenza alla proteina C attivata, basata sull'aPTT (APCR)• Tempo di coagulazione attivato (ACT)	<ul style="list-style-type: none">• Metodo Bethesda (cromogenico con fattori della coagulazione bovini) per misurare il titolo di inibitori del FVIII• Tempo di trombina (TT)• Dosaggi di singoli fattori, basati sul tempo di protrombina (PT), con metodo one-stage• Dosaggi cromogenici di singoli fattori diversi dal FVIII¹• Dosaggi immunologici (per es. metodi turbidimetrici ELISA)• Test genetici dei fattori della coagulazione (ad es. fattore V Leiden, protrombina 20210)

¹Per considerazioni importanti in merito ai dosaggi cromogenici per misurare l'attività del fattore VIII (FVIII), vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica Non sono disponibili dati nei bambini di età < 1 anno. Il sistema emostatico in via di sviluppo nei neonati e nei bambini è dinamico e in evoluzione e, in questi pazienti, le concentrazioni relative di proteine procoagulanti e anticoagulanti devono essere tenute in considerazione nella valutazione beneficio/rischio, incluso il rischio potenziale di trombosi (ad es. trombosi correlata a catetere venoso centrale).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica adeguati o ben controllati con emicizumab. L'esperienza clinica indica l'esistenza di un'interazione farmacologica tra emicizumab e aPCC (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). In base agli esperimenti preclinici, esiste una possibilità di ipercoagulabilità con rFVIIa o FVIII con emicizumab. Emicizumab aumenta il potenziale di coagulazione, pertanto la dose di FVIIa o FVIII richiesta per il raggiungimento dell'emostasi può essere inferiore a quella utilizzata senza la profilassi con Hemlibra. In caso di complicità trombotica, il medico dovrà valutare l'interruzione di rFVIIa o FVIII e interrompere la profilassi con Hemlibra come indicato clinicamente. Altre misure dovranno essere personalizzate in base alla situazione clinica individuale. • La decisione in merito alle modifiche della dose dovrà tenere conto dell'emivita dei medicinali; nello specifico, la sospensione del trattamento con emicizumab può non avere un effetto immediato. • Il monitoraggio con un dosaggio cromogenico di FVIII può guidare la somministrazione dei fattori della coagulazione. Si può inoltre prendere in considerazione di testare i profili di rischio trombotico. L'esperienza riguardo la somministrazione in concomitanza di antifibrinolitici con aPCC o rFVIIa nei pazienti sottoposti a profilassi con Hemlibra è limitata. Tuttavia, la possibilità di eventi trombotici deve essere considerata quando si utilizzano antifibrinolitici sistemici in associazione ad aPCC o rFVIIa in pazienti trattati con emicizumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione Le donne in età fertile trattate con Hemlibra devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Hemlibra e per almeno 6 mesi dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 5.2). **Gravidanza** Non esistono studi clinici sull'uso di emicizumab nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con Hemlibra. Non è noto se emicizumab possa causare danno fetale quando somministrato alle donne in gravidanza o se possa influire sulla capacità riproduttiva. Hemlibra dovrebbe essere somministrato durante la gravidanza soltanto se il potenziale beneficio per la madre supera il possibile rischio per il feto, tenendo conto che, durante la gravidanza e dopo il parto, il rischio di trombosi aumenta e che diverse complicanze della gravidanza sono legate a un maggiore rischio di coagulazione intravascolare disseminata (CID). **Allattamento** Non è noto se emicizumab sia escreto nel latte umano. Non è stato condotto alcuno studio volto a valutare l'impatto di emicizumab sulla produzione o sulla sua presenza nel latte materno. Nel latte umano sono notoriamente presenti IgG umane. Occorre decidere se interrompere l'allattamento oppure se interrompere/astenersi dalla terapia con Hemlibra valutando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la madre. **Fertilità** Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. L'effetto di emicizumab sulla fertilità maschile e femminile è pertanto sconosciuto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Hemlibra non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più gravi segnalate nelle sperimentazioni cliniche su Hemlibra sono state microangiopatia trombotica (TMA) ed eventi trombotici, tra cui trombosi del seno cavernoso (CST) e trombosi venosa superficiale contestuale a necrosi cutanea (vedere sotto e paragrafo 4.4). Le ADR più comuni segnalate in ≥ 10% dei pazienti trattati con almeno una dose di Hemlibra sono state reazioni in corrispondenza della sede di iniezione (20%), artralgia (15%) e cefalea (14%). Nel complesso, tre pazienti (0,8%) partecipanti alle sperimentazioni cliniche che hanno ricevuto la profilassi con Hemlibra hanno interrotto il trattamento a causa di ADR (TMA, necrosi cutanea associata a tromboflebite superficiale e cefalea). **Tabella delle reazioni avverse al farmaco** Le seguenti reazioni avverse al farmaco (ADR) si basano sui dati raggruppati, tratti da quattro sperimentazioni cliniche di fase III (studi su adulti e adolescenti [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 - HAVEN 3 e BO39182 - HAVEN 4] e studio pediatrico BH29992 - HAVEN 2)], in cui un totale di 373 pazienti di sesso maschile affetti da emofilia A sono stati trattati con almeno una dose di Hemlibra come profilassi di routine. Duecentosessantasei pazienti (71%) erano adulti, 47 (13%) erano adolescenti (di età da ≥ 12 a < 18 anni), 55 (15%) erano bambini (di età da ≥ 2 a < 12 anni) e cinque (1%) erano lattanti e bambini prima infanzia (di età da 1 mese a < 2 anni). La durata mediana di esposizione negli studi è stata di 33 settimane (range: 0,1-94,3 settimane). Le ADR osservate nei pazienti trattati con Hemlibra nelle sperimentazioni cliniche di fase III sono riportate in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (Tabella 2). Le categorie di frequenza corrispondenti per ciascuna ADR si basano sulla seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto rara (< 1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 Riassunto delle reazioni avverse al farmaco ricavate dalle sperimentazioni cliniche aggregate HAVEN su Hemlibra

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazioni avverse (termine preferito, MedDRA)	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Microangiopatia trombotica	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
Patologie vascolari	Tromboflebite superficiale	Non comune
	*Trombosi del seno cavernoso	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Necrosi cutanea	Non comune
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune
	Mialgia	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione	Molto comune
	Piressia	Comune

*"Patologie vascolari" è una SOC secondaria per trombosi del seno cavernoso.

Descrizione di una selezione di reazioni avverse al farmaco **Microangiopatia trombotica** Eventi di microangiopatia trombotica (TMA) sono stati segnalati in meno dell'1% dei pazienti (3/373) partecipanti alle sperimentazioni cliniche di fase III aggregate e nel 9,7% di pazienti (3/31) trattati con almeno una dose di aPCC durante il trattamento con emicizumab. Tutti i 3 casi di TMA si sono verificati quando è stata somministrata in media una quantità cumulativa > 100 U/kg/24 ore di aPCC per 24 ore o più durante un episodio di trattamento (vedere paragrafo 4.4). I pazienti presentavano trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica e danno renale acuto, senza deficit severi nell'attività della ADAMTS13. Un paziente ha ripreso la terapia con Hemlibra dopo la risoluzione della TMA senza successiva recidiva. **Eventi trombotici** Eventi trombotici seri sono stati segnalati in meno dell'1% dei pazienti (2/373) partecipanti alle sperimentazioni cliniche di fase III aggregate e nel 6,5% di pazienti (2/31) trattati con almeno una dose di aPCC durante il trattamento con emicizumab. Entrambi gli eventi trombotici seri si sono verificati quando, durante un episodio di trattamento, è stata somministrata in media una quantità cumulativa > 100 U/kg/24 ore di aPCC, per 24 ore o più. Un paziente ha ripreso la terapia con Hemlibra dopo la risoluzione dell'evento trombotico senza successiva recidiva (vedere paragrafo 4.4). **Caratterizzazione dell'interazione fra il trattamento con emicizumab e il trattamento con aPCC negli studi clinici registrati** Vi sono stati 82 episodi di trattamento con aPCC* in pazienti sottoposti a profilassi con Hemlibra, di cui otto (10%) costituiti, in media, da un ammontare cumulativo > 100 U/kg/24 ore di aPCC per 24 ore o più; due degli otto episodi sono stati associati a eventi trombotici e tre degli otto episodi sono stati associati a TMA (Tabella 3). Non vi sono stati eventi di TMA o eventi trombotici associati ai restanti episodi di trattamento con aPCC. Di tutti gli episodi di trattamento con aPCC, il 68% era costituito da una sola infusione < 100 U/kg.

Tabella 3 Caratterizzazione del trattamento con aPCC* nelle sperimentazioni cliniche di fase III aggregate

Durata del trattamento con aPCC	Quantità cumulativa media di aPCC nell'arco di 24 ore (U/kg/24 ore)		
	< 50	50100	> 100
< 24 ore	9	47	13
2448 ore	0	3	1 ^b
> 48 ore	1	1	7 ^{a,a,a,b}

*Un episodio di trattamento con aPCC è definito come tutte le dosi di aPCC ricevute da un paziente, per qualsiasi motivo, fino al raggiungimento di un intervallo libero da trattamento di 36 ore. Sono inclusi tutti i casi di trattamento con aPCC, a esclusione di quelli avvenuti nei primi 7 giorni di terapia e nei 30 giorni dopo l'interruzione di Hemlibra. ^aMicroangiopatia trombotica ^bEvento trombotico

Reazioni in corrispondenza della sede di iniezione

Nelle sperimentazioni cliniche sono state segnalate reazioni in corrispondenza della sede di iniezione (ISR) in misura molto frequente (20%). Tutte le ISR osservate nelle sperimentazioni cliniche con Hemlibra sono risultate non gravi e di intensità da lieve a moderata e il 95% si è risolto senza trattamento. I sintomi di ISR segnalati con maggiore frequenza sono stati eritema in corrispondenza della sede di iniezione (11%), dolore in corrispondenza della sede di iniezione (4%) e prurito in corrispondenza della sede di iniezione (3%). **Popolazione pediatrica** La popolazione pediatrica studiata comprende in totale 107 pazienti, di cui 5 (5%) erano neonati e bambini prima infanzia (da 1 mese a meno di 2 anni di età), 55 (51%) erano bambini (da 2 anni a meno di 12 anni di età) e 47 (44%) erano adolescenti (da 12 anni a meno di 18 anni di età). Il profilo di sicurezza di Hemlibra si è rivelato complessivamente omogeneo tra neonati, bambini, adolescenti e adulti. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza in caso di sovradosaggio di Hemlibra è limitata. **Sintomi** Il sovradosaggio accidentale potrebbe comportare ipercoagulabilità. **Gestione** I pazienti esposti a sovradosaggio accidentale devono contattare subito il medico ed essere monitorati attentamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, altri emostatici sistemici, codice ATC: B02BX06. **Meccanismo d'azione** Emicizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato modificato del tipo immunoglobulina G4 (IgG4), caratterizzato da una struttura da anticorpo bispecifico. Emicizumab lega a ponte il fattore IX attivato e il fattore X allo scopo di ripristinare la funzione del fattore VIII attivato mancante, necessaria per un'efficace emostasi. Emicizumab non presenta alcuna correlazione strutturale né omologia sequenziale con il fattore VIII e pertanto non induce né potenzia lo sviluppo di inibitori diretti del fattore VIII. **Farmacodinamica** La terapia profilattica con Hemlibra riduce l'aPTT e aumenta l'attività riportata del fattore VIII (valutata mediante un dosaggio cromogenico e fattori della coagulazione umani). Questi due marcatori farmacodinamici non riflettono il reale effetto emostatico di emicizumab *in vivo* (l'aPTT risulta eccessivamente ridotto, mentre l'attività riportata del fattore VIII potrebbe essere sovrastimata), ma forniscono un'indicazione relativa dell'effetto pro-coagulante di emicizumab. **Efficacia e sicurezza clinica** L'efficacia di Hemlibra per la profilassi di routine in pazienti con emofilia A con o senza inibitori di FVIII è stata valutata in quattro studi clinici (tre studi su adulti e adolescenti [HAVEN 3, HAVEN 1 e HAVEN 4] e in uno studio pediatrico [HAVEN 2]). **Studi clinici in adulti e adolescenti** **Pazienti (di età ≥ 12 anni e di peso > 40 kg) con emofilia A senza inibitori di FVIII (studio BH30071 – HAVEN 3)** Lo studio HAVEN 3 è stato uno studio clinico di fase III randomizzato, multicentrico, in aperto, condotto in 152 soggetti di sesso maschile, adulti e adolescenti (di età ≥ 12 anni e di peso > 40 kg) con emofilia A severa e senza inibitori di FVIII, che hanno ricevuto in precedenza un trattamento episodico ("al bisogno") o profilattico con FVIII. I pazienti hanno ricevuto Hemlibra per via sottocutanea, 3 mg/kg una volta a settimana per le prime quattro settimane e successivamente 1,5 mg/kg una volta a settimana (Bracci A e D) o 3 mg/kg ogni due settimane (Braccio B), oppure nessuna profilassi (Braccio C). I pazienti del Braccio C sono potuti passare a Hemlibra (3 mg/kg ogni due settimane) dopo aver completato un periodo di almeno 24 settimane senza profilassi. Per i Bracci A e B era consentito aumentare la dose fino a 3 mg/kg a settimana dopo 24 settimane nei pazienti che hanno manifestato due o più sanguinamenti qualificanti (sanguinamenti spontanei e clinicamente significativi che si sono verificati allo stato stazionario). Nei pazienti del Braccio D è stato possibile eseguire un aumento di dose dopo il secondo sanguinamento qualificante. Al momento dell'analisi primaria cinque pazienti sono stati sottoposti a un aumento della dose di mantenimento. Ottantatré pazienti precedentemente sottoposti a trattamento episodico ("al bisogno") con FVIII sono stati randomizzati in un rapporto di 2:2:1 a ricevere Hemlibra una volta a settimana (Braccio A; N = 36), ogni due settimane (Braccio B; N = 35) o nessuna profilassi (Braccio C; N = 18), con stratificazione basata sul tasso di sanguinamenti nelle 24 settimane precedenti (< 9 o ≥ 9). Sessantatré pazienti precedentemente trattati con FVIII a scopo profilattico sono stati arruolati nel Braccio D per ricevere Hemlibra (1,5 mg/kg una volta a settimana). Obiettivo primario dello studio era valutare in pazienti precedentemente sottoposti a trattamento episodico ("al bisogno") con FVIII l'efficacia della terapia profilattica con Hemlibra somministrata una volta a settimana (Braccio A) o ogni due settimane (Braccio B) rispetto a nessuna profilassi (Braccio C), sulla base del numero di emorragie con necessità di trattamento con fattori della coagulazione (vedere Tabella 4). Tra gli altri obiettivi di questo studio vi erano la valutazione del confronto randomizzato dei Bracci A e B e del Braccio C in termini di efficacia della profilassi con Hemlibra nel ridurre il numero di tutti i sanguinamenti, i sanguinamenti spontanei, i sanguinamenti articolari e i sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio (vedere Tabella 4), nonché valutare la preferenza di trattamento dei pazienti utilizzando un sondaggio sulla preferenza. L'efficacia della profilassi con Hemlibra è stata confrontata anche con quella del precedente trattamento profilattico con FVIII (Braccio D) in pazienti che avevano preso parte a uno studio non interventistico (NIS) prima dell'arruolamento (vedere Tabella 5). In questo confronto sono stati inclusi soltanto i pazienti del NIS, poiché i dati relativi ai sanguinamenti e al trattamento erano stati raccolti con il medesimo grado di granularità utilizzato nello studio HAVEN 3. Il NIS è stato uno studio osservazionale che ha avuto come obiettivo principale acquisire dati clinici dettagliati sugli episodi emorragici e l'uso di farmaci per l'emofilia nei pazienti con emofilia A al di fuori del contesto di uno studio interventistico. **Pazienti (di età ≥ 12anni) affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII (Studio BH29884– HAVEN 1)** Lo studio HAVEN 1 è stato uno studio clinico randomizzato, multicentrico e in aperto condotto su 109 adolescenti e adulti di sesso maschile (di età ≥ 12 anni) affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII precedentemente sottoposti a trattamento episodico o profilattico con agenti bypassanti (aPCC e rFVIIa). Nello studio, i pazienti hanno ricevuto o la profilassi settimanale con Hemlibra (Bracci A, C e D) — 3 mg/kg una volta a settimana per quattro settimane seguiti successivamente da 1,5 mg/kg una volta a settimana — oppure non hanno ricevuto alcuna profilassi (Braccio B). I pazienti randomizzati al Braccio B hanno potuto ricevere la profilassi con Hemlibra dopo aver completato almeno 24 settimane senza profilassi. L'aumento di dose a 3 mg/kg una volta a settimana era consentito dopo 24 settimane di trattamento di profilassi con Hemlibra nei pazienti con due o più sanguinamenti qualificanti (ossia, sanguinamenti spontanei e verificati clinicamente significativi avvenuti allo stato stazionario). Al momento dell'analisi primaria, due pazienti sono stati sottoposti ad aumento della loro dose di mantenimento a 3 mg/kg una volta a settimana. Cinquantatré pazienti precedentemente sottoposti a terapia episodica ("al bisogno") con agenti bypassanti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 al trattamento profilattico con Hemlibra (Braccio A) o a nessuna profilassi (Braccio B), con una stratificazione in funzione del tasso di sanguinamento avvenuto nelle precedenti 24 settimane (< 9 o ≥ 9). Quarantanove pazienti precedentemente sottoposti a terapia profilattica con agenti bypassanti sono stati arruolati nel Braccio C (profilassi con Hemlibra). Sette pazienti precedentemente sottoposti a terapia episodica ("al bisogno") con agenti bypassanti che avevano partecipato allo studio NIS condotto prima dell'arruolamento ma che non erano stati in grado di essere arruolati nello studio HAVEN 1 prima della chiusura dei Bracci A e B, sono stati arruolati nel Braccio D (profilassi con Hemlibra). L'obiettivo primario dello studio BH29884 è stato valutare, tra i pazienti precedentemente sottoposti a terapia episodica ("al bisogno") con agenti bypassanti, l'effetto del trattamento profilattico settimanale con Hemlibra rispetto a nessuna profilassi (Braccio A versus Braccio B) sul numero di sanguinamenti che hanno richiesto il trattamento con fattori della coagulazione nel corso del tempo (almeno 24 settimane o data di interruzione) (vedere Tabella 6). Altri obiettivi secondari del confronto randomizzato tra i Bracci A e B sono stati l'efficacia della profilassi settimanale con Hemlibra nella riduzione del numero di tutti i sanguinamenti, dei sanguinamenti spontanei, dei sanguinamenti articolari e dei sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio (vedere Tabella 6), nonché nella valutazione della HRQoL e delle condizioni di salute dei pazienti (vedere Tabelle 9 e 10). Il tempo di esposizione medio (+ DS) per tutti i pazienti inclusi nello studio è stato 21,38 settimane (12,01). Per ogni braccio di trattamento, i

tempi di esposizione medi (+ DS) sono stati 28,86 settimane (8,37) per il Braccio A, 8,79 (3,62) per il Braccio B, 21,56 (11,85) per il Braccio C e 7,08 (3,89) per il Braccio D. Un paziente nel Braccio A si è ritirato dallo studio prima dell'inizio del trattamento con Hemlibra. Lo studio ha inoltre valutato l'efficacia della profilassi settimanale con Hemlibra paragonata con la precedente terapia episodica (al bisogno) e profilattica con agenti bypassanti (per mezzo di confronti separati) nei pazienti che avevano partecipato allo studio osservazionale condotto prima dell'arruolamento (rispettivamente Bracci A e C) (vedere Tabella 7). **Pazienti (di età ≥ 12 anni) con emofilia A con o senza inibitori di FVIII (studio BO39182 – HAVEN 4)** Hemlibra è stato valutato in uno studio clinico di fase III a braccio singolo e multicentrico, condotto in 41 soggetti di sesso maschile, adulti e adolescenti (di età ≥ 12 anni e di peso > 40 kg) affetti da emofilia A con inibitori del FVIII o emofilia A severa senza inibitori di FVIII, che hanno ricevuto in precedenza un trattamento episodico ("al bisogno") o profilattico con agenti bypassanti o FVIII. I pazienti hanno ricevuto la profilassi con Hemlibra – 3 mg/kg una volta a settimana per quattro settimane e successivamente 6 mg/kg ogni quattro settimane. Obiettivo primario dello studio era valutare l'efficacia della profilassi con Hemlibra, somministrata per quattro settimane, nel mantenere un adeguato controllo dei sanguinamenti, sulla base dei sanguinamenti trattati. Altri obiettivi erano valutare l'efficacia clinica della profilassi con Hemlibra su tutti i sanguinamenti, sui sanguinamenti spontanei trattati, sui sanguinamenti articolari trattati e sui sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio (vedere Tabella 8) È stata indagata anche la preferenza di trattamento dei pazienti attraverso un sondaggio sulla preferenza. **Risultati di efficacia in adulti e adolescenti HAVEN 3** Nella Tabella 4 sono illustrati i risultati di efficacia della profilassi con Hemlibra rispetto a nessuna profilassi in termini di tasso di sanguinamenti trattati, tutti i sanguinamenti, sanguinamenti spontanei trattati, sanguinamenti articolari trattati e sanguinamenti trattati a carico delle articolazioni bersaglio.

Tabella 4 Studio HAVEN 3: tasso di sanguinamenti annualizzato nel braccio in terapia profilattica con Hemlibra rispetto al braccio senza alcuna profilassi in pazienti di età ≥ 12 anni senza inibitori del fattore VIII

Endpoint	Braccio C: nessuna profilassi (N = 18)	Braccio A: Hemlibra 1,5 mg/kg a settimana (N = 36)	Braccio B: Hemlibra 3 mg/kg ogni 2 settimane (N = 35)
Sanguinamenti trattati			
ABR (IC al 95%)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% di riduzione (RR), p-value	ND	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
ABR mediano (IQR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Tutti i sanguinamenti			
ABR (IC al 95%)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% di riduzione (RR), p-value	ND	95% (0,05 < 0,0001)	94% (0,06), < 0,0001
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Sanguinamenti spontanei trattati			
ABR (IC al 95%)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% di riduzione (RR), p-value	ND	94% (0,06), < 0,0001	98% (0,02), < 0,0001
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Sanguinamenti articolari trattati			
ABR (IC al 95%)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% di riduzione (RR), p-value	ND	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
Sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati			
ABR (IC al 95%)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% di riduzione (RR), p-value	ND	95% (0,05), < 0,0001	95% (0,05), < 0,0001
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)

Il rapporto dei tassi di incidenza e l'intervallo di confidenza (IC) sono stati calcolati per mezzo di un modello di regressione binomiale negativa (NBR) e il p-value da un test di Wald stratificato, per il confronto dei tassi di sanguinamenti tra bracci specifici. Braccio C: comprende il solo periodo di nessuna profilassi. Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con FVIII. Tutti i sanguinamenti = sanguinamenti trattati e non trattati con FVIII Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (up-titration), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose. I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane. ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto dei tassi di incidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile. NA = non applicabile

Nell'analisi intra-paziente dello studio clinico HAVEN 3, la profilassi con Hemlibra ha determinato una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,0001$) (68%) del tasso di sanguinamenti trattati rispetto a quanto registrato con la precedente profilassi con FVIII raccolti nello studio osservazionale condotto prima dell'arruolamento (vedere Tabella 5).

Tabella 5 Studio HAVEN 3: confronto intra-paziente del tasso di sanguinamenti annualizzato (sanguinamenti trattati) della profilassi con Hemlibra rispetto alla precedente profilassi con FVIII

Endpoint	Braccio D NIS: precedente profilassi con FVIII (N = 48)	Braccio D: Hemlibra 1,5 mg/kg a settimana (N = 48)
Periodo mediano di efficacia (settimane)	30,1	33,7
Sanguinamenti trattati		

Endpoint	Braccio D NIS: precedente profilassi con FVIII (N = 48)	Braccio D: Hemlibra 1,5 mg/kg a settimana (N = 48)
ABR (IC al 95%) a	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% di riduzione (RR), p-value	68% (0,32), < 0,0001	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
ABR mediano (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)

Il rapporto dei tassi di incidenza e l'intervallo di confidenza (IC) derivano da un modello di regressione binomiale negativa (NBR) e il p-value da un test di Wald stratificato per il confronto dell'ABR tra bracci specifici. I dati per il confronto intra-paziente sono tratti dallo studio osservazionale (NIS). Sono inclusi soltanto i pazienti che hanno partecipato al NIS e allo studio HAVEN 3. Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (up-titration), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose. Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con FVIII. Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto dei tassi di incidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile. Sebbene la profilassi con emicizumab si sia associata a un'aderenza più elevata rispetto alla precedente profilassi con FVIII, non è stato possibile identificare alcuna differenza in termini di ABR tra i pazienti con un'aderenza alle dosi ≥80% o < 80% in profilassi con FVIII in base alle indicazioni approvate standard (i dati devono essere interpretati con cautela in virtù delle dimensioni limitate del campione). In considerazione della breve emivita di FVIII, non si prevede alcun effetto di trascinamento (carry-over) dopo la sua interruzione. Soltanto le prime cinque dosi di emicizumab hanno dovuto essere somministrate sotto supervisione per garantire sicurezza e competenza tecnica. Analogamente alla profilassi con FVIII, per tutte le successive dosi di emicizumab era consentita l'auto-somministrazione domiciliare. Tutti i pazienti sono stati trattati da esperti in emofilia che hanno verificato la corretta somministrazione di una profilassi con FVIII ai pazienti inclusi nel confronto intra-pazienti, per attestare l'adozione di misure di profilassi standard equivalenti nei diversi centri e pazienti.

HAVEN 1 Nella Tabella 6 sono illustrati i risultati di efficacia della profilassi con Hemlibra rispetto a nessuna profilassi in termini di tasso di sanguinamenti trattati, tutti i sanguinamenti, sanguinamenti spontanei trattati, sanguinamenti articolari trattati e sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati.

Tabella 6 Studio HAVEN 1: tasso di sanguinamenti annualizzato nel braccio in terapia profilattica con Hemlibra rispetto al braccio senza alcuna profilassi in pazienti di età ≥ 12 anni con inibitori del fattore VIII

Endpoint	Braccio B: nessuna profilassi N = 18	Braccio A: 1,5 mg/kg di Hemlibra ogni settimana N = 35
Sanguinamenti trattati		
ABR (IC al 95%)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% di riduzione (RR), p-value	87% (0,13), < 0,0001	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
ABR mediano (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Tutti i sanguinamenti		
ABR (IC al 95%)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% di riduzione (RR), p-value	80% (0,20), < 0,0001	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Sanguinamenti spontanei trattati		
ABR (IC al 95%)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% di riduzione (RR), p-value	92% (0,08), < 0,0001	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Sanguinamenti articolari trattati		
ABR (IC al 95%)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% di riduzione (RR), p-value	89% (0,11), 0,0050	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati		
ABR (IC al 95%)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% di riduzione (RR), p-value	95% (0,05), 0,0002	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)

Il rapporto dei tassi di incidenza e l'intervallo di confidenza (IC) sono stati calcolati per mezzo di un modello di regressione binomiale negativa (NBR) e il p-value da un test di Wald stratificato, per il confronto dei tassi di sanguinamenti tra bracci specifici. Braccio B: comprende il solo periodo di nessuna profilassi. Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con agenti bypassanti. Tutti i sanguinamenti = sanguinamenti trattati e non trattati con agenti bypassanti. Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (up-titration), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose. I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane. ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto dei tassi di incidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile.

Nell'analisi intra-paziente dello studio HAVEN 1, la profilassi con Hemlibra ha determinato una riduzione statisticamente significativa ($p = 0,0003$) e clinicamente rilevante (79%) del tasso di sanguinamenti (ABR) per i sanguinamenti trattati rispetto a quanto registrato con la precedente profilassi con agenti bypassanti nello studio osservazionale condotto prima dell'arruolamento (vedere Tabella 7).

Tabella 7 Studio HAVEN 1: confronto intra-paziente del tasso di sanguinamenti annualizzato (ABR) –(aanguinamenti trattati) della profilassi con Hemlibra rispetto alla precedente terapia di profilassi con agenti bypassanti (pazienti NIS)

Endpoint	Braccio C _{NIS} : precedente profilassi con agenti bypassanti	Braccio C: Hemlibra 1,5 mg/kg ogni settimana
	N = 24	N = 24
Sanguinamenti trattati		
ABR (IC al 95%)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
ABR mediano (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% di riduzione (RR), p-value	79% (0,21), 0,0003	
<p>Il rapporto dei tassi di incidenza e l'intervallo di confidenza (IC) derivano da un modello di regressione binomiale negativa (NBR) e il p-value da un test di Wald stratificato per il confronto dell'ABR tra bracci specifici. I dati per il confronto intra-paziente sono tratti dallo studio osservazionale (NIS). Sono inclusi soltanto i pazienti che hanno partecipato al NIS e allo studio HAVEN 1. Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (up-titration), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose. Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con agenti bypassanti. Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell'<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (ISTH). ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto dei tassi di incidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile. Sebbene la profilassi con emicizumab si sia associata a un'aderenza più elevata rispetto alla precedente profilassi con agenti bypassanti (BPA), non è stato possibile identificare alcuna differenza in termini di ABR tra i pazienti con una aderenza alle dosi ≥ 80% o < 80% in profilassi con BPA in base alle indicazioni approvate standard (i dati devono essere interpretati con cautela in virtù delle dimensioni limitate del campione). In considerazione della breve emivita degli agenti bypassanti, non si prevede alcun effetto di trascinamento (carry-over) dopo la loro interruzione. Soltanto le prime cinque dosi di emicizumab hanno dovuto essere somministrate sotto supervisione per garantire sicurezza e competenza tecnica. Analogamente alla profilassi con BPA, per tutte le successive dosi di emicizumab era consentita l'autosomministrazione domiciliare.</p>		

HAVEN 4 Nella Tabella 8 sono illustrati i risultati dell'analisi di efficacia primaria della profilassi con Hemlibra ogni quattro settimane rispetto al tasso di sanguinamenti trattati, tutti i sanguinamenti, sanguinamenti spontanei trattati, sanguinamenti articolari trattati e sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati. Quarantuno pazienti di età ≥ 12 anni sono stati valutati in termini di efficacia, con un periodo di osservazione mediano di 25,6 settimane (range: 24,1-29,4).

Tabella 8 Studio HAVEN 4: tasso di sanguinamenti annualizzato associato alla profilassi con Hemlibra in pazienti di età ≥ 12 anni con o senza inibitori del fattore VIII

Endpoint	Hemlibra 6mg/kg Q4W		
	^a ABR (IC al 95%)	^b ABR mediano (IQR)	% senza sanguinamenti IC al 95%)
N	41	41	41
Sanguinamenti trattati	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Tutti i sanguinamenti	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Sanguinamenti spontanei trattati	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Sanguinamenti articolari trattati	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)

^aCalcolato mediante modello di regressione binomiale negativa (NBR) ^bABR calcolato Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH). Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con FVIII o FVIIIa. Tutti i sanguinamenti = sanguinamenti trattati e non trattati con FVIII o FVIIIa. I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato con una dose di carico di 3mg/kg/settimana per 4 settimane.
ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile; Q4W profilassi una ogni quattro settimane

Parametri di valutazione dei risultati correlati alla salute in adulti e adolescenti

Gli studi clinici HAVEN condotti in adulti e adolescenti hanno valutato gli esiti riferiti dai pazienti in termini di qualità di vita correlata all'emofilia. Il questionario sulla qualità di vita specifico per l'emofilia (*Haemophilia-Specific Quality of Life*, Haem-A-QoL) per gli adulti (≥ 18 anni) e la versione per adolescenti (Haemo-QoL-SF, per i soggetti di età compresa tra 8 e < 18 anni), il punteggio relativo alla salute fisica (gonfiore doloroso, presenza di dolore articolare, dolore associato al movimento, difficoltà a camminare e necessità di un tempo maggiore per prepararsi) e il punteggio totale (riepilogo di tutti i punteggi) erano endpoint di interesse definiti nel protocollo. Per misurare le variazioni dello stato di salute sono stati esaminati i componenti *Index Utility Score* (IUS) e la scala analogica visiva (VAS) del questionario *EuroQoL Five-Dimension-Five Levels* (EQ-5D-5L). *Esiti correlati alla salute in HAVEN 1* In questo studio, i punteggi totali (media = 41,14 e 44,58, rispettivamente) e i punteggi della scala della salute fisica (*Physical Health Scale*) (media = 52,41 e 57,19, rispettivamente) sono risultati simili per la profilassi con Hemlibra e l'assenza di profilassi. La Tabella 9 fornisce una sintesi del confronto tra braccio di profilassi con Hemlibra (Braccio A) e braccio senza alcuna profilassi (Braccio B), al punteggio totale nel questionario Haem-A-QoL e sulla scala della salute fisica, dopo 24 settimane di trattamento con correzione per il basale. La profilassi settimanale con Hemlibra ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante rispetto all'assenza di profilassi per quanto concerne gli endpoint predefiniti relativi al punteggio sulla scala della salute fisica (*Physical Health Scale*) nel questionario Haem-A-QoL alla valutazione della Settimana 25.

Tabella 9 Studio HAVEN 1: variazione del punteggio relativo alla salute fisica del questionario Haem-A-QoL associata alla profilassi con Hemlibra rispetto a nessuna profilassi nei pazienti ≥ 18 anni con inibitori del fattore VIII

Haem-A-QoL alla Settimana 25	Braccio B: nessuna profilassi (N = 14)	Braccio A: 1,5 mg/kg di Hemlibra ogni settimana (N = 25)
Punteggio della salute fisica (range: da 0 a 100)		
Media aggiustata	54,17	32,61
Differenza nelle medie aggiustate (IC 95%)	21,55 (7,89-35,22)	

Haem-A-QoL alla Settimana 25	Braccio B: nessuna profilassi (N = 14)	Braccio A: 1,5 mg/kg di Hemlibra ogni settimana (N = 25)
p-value	0,0029	
Punteggio totale (range da 0 a 100)		
Media corretta	43,21	29,2
Differenza delle medie corrette (IC al 95%)	14,01 (5,56; 22,45)	
Braccio B: comprende solo il periodo di nessuna profilassi. Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (up-titration), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose. I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane. Le scale Haem-A QoL vanno da 0 a 100; i punteggi più bassi riflettono una migliore HRQoL. Differenza clinicamente rilevante: punteggio totale: 7 punti; salute fisica: 10 punti. Le analisi si basano sui dati dei soggetti che hanno fornito delle risposte sia alle valutazioni basali sia a quelle della Settimana 25.		

Esiti relativi alle condizioni di salute nello studio HAVEN 1 La Tabella 10 fornisce una sintesi del confronto tra braccio di profilassi con Hemlibra (Braccio A) e braccio non sottoposto ad alcuna profilassi (Braccio B), sulla scala dell'indice di utilità EQ-5D-5L e sulla scala analogica visiva, dopo 24 settimane di trattamento con correzione per il basale.

Tabella 10 Studio HAVEN 1: punteggi nel questionario EQ-5D-5L nei pazienti ≥ 12 anni alla Settimana 25

Punteggi nel questionario EQ-5D-5L dopo 24 settimane	Braccio B: nessuna profilassi (N = 16)	Braccio A: 1,5 mg/kg di Hemlibra ogni settimana (N = 29)
Scala analogica visiva		
Media corretta	74,36	84,08
Differenza delle medie corrette (IC al 95%)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
Punteggio dell'indice di utilità		
Media corretta	0,65	0,81
Differenza delle medie corrette (IC al 95%)	-0,16 (-0,25; -0,07)	
Braccio B: comprende solo il periodo di nessuna profilassi. Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (up-titration), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose. I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico da 3 mg/kg/settimana per 4 settimane. I punteggi più elevati indicano una migliore qualità della vita. Differenza clinicamente rilevante: VAS: 7 punti; punteggio dell'indice di utilità: 0,07 punti. Le analisi si basano sui dati dei soggetti che hanno fornito delle risposte sia alle valutazioni basali sia a quelle della Settimana 25.		

Studio clinico in pazienti pediatrici Pazienti pediatrici (età < 12 anni, o da 12 a 17 anni di peso < 40 kg) affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII (Studio BH29992 – HAVEN 2) La profilassi settimanale con Hemlibra è stata valutata in uno studio clinico a braccio singolo, multicentrico e in aperto condotto su pazienti pediatrici (di età < 12 anni o compresa tra 12 e 17 anni di peso < 40 kg) affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII. I pazienti hanno ricevuto Hemlibra in profilassi a 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane, seguiti successivamente da 1,5 mg/kg una volta a settimana. Lo studio ha valutato la farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia, compresa l'efficacia della profilassi settimanale con Hemlibra rispetto al precedente trattamento episodico e profilattico con agenti bypassanti nei pazienti che avevano partecipato allo studio osservazionale (NIS) condotto prima dell'arruolamento (analisi intra-paziente). **Risultati di efficacia dello studio pediatrico HAVEN 2 (analisi ad interim)** All'epoca dell'analisi ad interim, l'efficacia era stata valutata in 59 pazienti di età < 12 anni che stavano ricevendo la profilassi settimanale con Hemlibra da almeno 12 settimane, tra cui quattro pazienti di età < 2 anni, 17 pazienti di età compresa tra 2 e < 6 anni e 38 pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni. Sono stati calcolati il tasso di sanguinamenti annualizzato e la percentuale di pazienti senza sanguinamenti (vedere Tabella 11). Il tempo mediano di osservazione in questi pazienti è stato di 29,6 settimane (range: da 18,4 a 63,0 settimane).

Tabella 11 Studio HAVEN 2: sintesi dell'efficacia (analisi ad interim)

Endpoint	^a ABR (IC al 95%) ^b N = 59	^c ABR mediano (IQR) ^b N = 59	% senza sanguinamenti (IC al 95%) ^b N = 59
Sanguinamenti trattati	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Tutti i sanguinamenti	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Sanguinamenti spontanei trattati	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Sanguinamenti articolari trattati	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)
ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile. ^c Calcolato mediante modello di regressione binomiale negativa (NBR). ^b Dati di efficacia acquisiti sui pazienti trattati di età < 12 anni che erano nello studio HAVEN 2 da almeno 12 settimane (N = 59), in quanto lo studio si è proposto di indagare principalmente l'effetto del trattamento in base all'età. ^a ABR calcolato. Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con agenti bypassanti. Tutti i sanguinamenti = sanguinamenti trattati e non trattati con agenti bypassanti. I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane.			

Nell'analisi intra-paziente, la profilassi settimanale con Hemlibra ha determinato una riduzione clinicamente rilevante (98%) del tasso di sanguinamenti trattati in 18 pazienti pediatrici sottoposti ad almeno 12 settimane di terapia profilattica con Hemlibra rispetto al tasso di sanguinamenti registrato nello studio NIS condotto prima dell'arruolamento (Tabella 12).

Tabella 12 Studio HAVEN 2: confronto intra-paziente del tasso di sanguinamenti annualizzato (sanguinamenti trattati) associato alla profilassi con Hemlibra rispetto alla precedente profilassi con agente bypassante

Endpoint	Precedente trattamento con agenti bypassanti* (N = 18)	Profilassi con Hemlibra (N = 18)
Sanguinamenti trattati		
ABR (IC al 95%)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)

Endpoint	Precedente trattamento con agenti bypassanti* (N = 18)	Profilassi con Hemlibra (N = 18)
% di riduzione (RR)	98,0 (0,02)	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
ABR mediano (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)

*Precedente trattamento profilattico per 15 dei 18 pazienti; precedente trattamento episodico (al bisogno) per 3 soggetti. Il rapporto dei tassi di incidenza e l'intervallo di confidenza (IC) sono stati calcolati per mezzo di un modello di regressione binomiale negativa (NBR) e il p-value da un test di Wald stratificato, per il confronto dei tassi di sanguinamenti tra bracci specifici. I dati per il confronto intra-paziente sono tratti dallo studio osservazionale (NIS). Sono inclusi soltanto i pazienti che hanno partecipato al NIS e allo studio HAVEN 2. Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con agenti bypassanti. I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane. ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto dei tassi di incidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile. Anche se la profilassi con emicizumab ha fatto osservare un'aderenza maggiore rispetto alla precedente profilassi con agenti bypassanti (BPA), non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di ABR nei pazienti sottoposti a profilassi con BPA a cui è stato somministrato $\geq 80\%$ o $< 80\%$ delle dosi secondo i requisiti prescrittivi standard (dati da interpretare con cautela per via della ridotta dimensione campionaria). Vista la breve emivita degli agenti bypassanti, si esclude un effetto residuo (carryover) del trattamento dopo la sua interruzione. Solo le prime cinque dosi di emicizumab hanno dovuto essere somministrate sotto supervisione per garantire la sicurezza e l'efficacia della tecnica di iniezione. Analogamente alla profilassi con BPA, è stata ammessa l'autosomministrazione a domicilio di tutte le dosi successive di emicizumab.

Risultati degli esiti correlati alla salute nella popolazione pediatrica Esiti correlati alla salute in HAVEN 2 Nello studio HAVEN 2, la HRQoL dei pazienti di età compresa tra ≥ 8 e < 12 anni è stata valutata alla settimana 25 in base al questionario Haemo-QoL-SF per bambini (vedere Tabella 13). Haemo-QoL-SF è una misura valida e affidabile della HRQoL. La HRQoL per i pazienti di età < 12 anni è stata valutata anche alla settimana 25 sulla base del questionario InhibQoL adattato e con la compilazione da parte di chi si prende cura del paziente del questionario Aspects of Caregiver Burden (vedere Tabella 13). InhibQoL adattato è una misura valida e affidabile della HRQoL.

Tabella 13 Studio HAVEN 2: variazione dal basale alla settimana 25 del punteggio relativo alla salute fisica dei pazienti (età < 12 anni) dopo il trattamento profilattico con Hemlibra, secondo quanto riferito dai pazienti e da chi si prende cura di loro

	Haemo-QoL-SF
Punteggio della salute fisica (range: da 0 a 100)^a	
Punteggio basale medio (IC al 95%) (n = 18)	29,5 (16,4-42,7)
Variazione media dal basale (IC al 95%) (n = 15)	-21,7 (-37,1 - -6,3)
InhibQoL adattato con Aspects of caregiver burden	
Punteggio della salute fisica (range: da 0 a 100)^a	
Punteggio basale medio (IC al 95%) (n = 54)	37,2 (31,5-42,8)
Variazione media dal basale (IC al 95%) (n = 43)	-32,4 (-38,6 - -26,2)

^aI punteggi inferiori (punteggi di variazione negativa) indicano una funzione migliore. Le analisi si basano sui dati dei soggetti che hanno fornito delle risposte sia alle valutazioni basali sia a quelle della Settimana 25.

L'esperienza relativa all'uso degli agenti bypassanti o di FVIII durante gli interventi chirurgici e le procedure è limitata. L'uso degli agenti bypassanti o di FVIII durante gli interventi chirurgici e le procedure è stato stabilito dallo sperimentatore. In caso di sanguinamenti occasionali, i pazienti in terapia profilattica con emicizumab devono essere gestiti con le terapie disponibili. Per una guida all'uso degli agenti bypassanti, vedere il paragrafo 4.4. **Immunogenicità** Come si osserva con tutte le proteine utilizzate a scopo terapeutico, esiste la possibilità che nei pazienti trattati con emicizumab si sviluppi una risposta immunitaria. Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche HAVEN 1-4, sono stati complessivamente analizzati 398 pazienti allo scopo di rilevare anticorpi antiemicizumab. Meno del 5% dei pazienti è risultato positivo agli anticorpi antiemicizumab e $< 1\%$ dei pazienti presentava anticorpi anti-emicizumab con potenziale neutralizzante (in base ai dati farmacocinetici in riduzione). In 1 paziente su 398 è stata segnalata perdita di efficacia. In caso di segni clinici di perdita di efficacia, si deve considerare la possibilità di cambiare il trattamento. **Popolazione anziana** L'uso di Hemlibra in pazienti di età pari o superiore a 65 anni con emofilia A è supportato dagli studi condotti in adulti e adolescenti HAVEN 1, HAVEN 3 e HAVEN 4. Sulla base dei limitati dati a disposizione, non vi sono evidenze che indichino una differenza in termini di efficacia o sicurezza nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di emicizumab è stata stabilita mediante un'analisi non compartimentale su soggetti sani e un'analisi farmacocinetica di popolazione su un database costituito da 389 pazienti affetti da emofilia A. **Assorbimento** Dopo la somministrazione sottocutanea nei pazienti affetti da emofilia A, l'emivita di assorbimento era di 1,6 giorni. A seguito di somministrazioni sottocutanee multiple di 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane nei pazienti affetti da emofilia A, le concentrazioni minime (trough level) plasmatiche medie (\pm deviazione standard [DS]) di emicizumab hanno raggiunto un livello di $52,6 \pm 13,6$ $\mu\text{g/ml}$ alla Settimana 5. Nella Tabella 14 sono riportati i valori medi previsti (\pm DS) di C_{trough} e C_{max} e il rapporto di $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ allo stato stazionario per le dosi di mantenimento raccomandate di 1,5 mg/kg una volta a settimana, 3 mg/kg ogni due settimane o 6 mg/kg ogni quattro settimane.

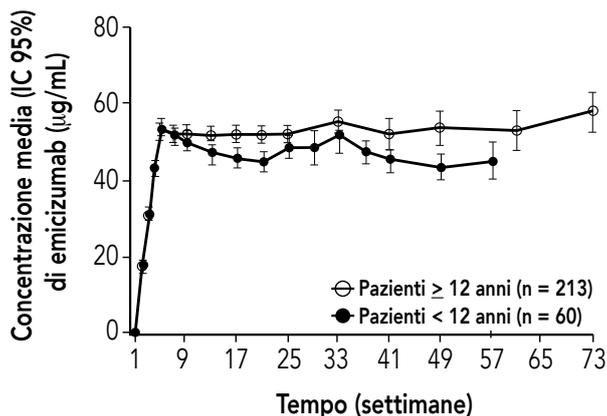
Tabella 14 Concentrazioni medie (\pm DS) di emicizumab allo stato stazionario

Parametri	Dose di mantenimento		
	1,5 mg/kg 1 volta a settimana	3 mg/kg ogni due settimane	6 mg/kg ogni quattro settimane
$C_{\text{max,ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{\text{avg,ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{\text{trough,ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
Rapporto $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$

$C_{\text{avg,ss}}$ = concentrazione media allo stato stazionario; $C_{\text{max,ss}}$ = concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario; $C_{\text{trough,ss}}$ = concentrazione minima allo stato stazionario; QW = una volta a settimana; Q2W = ogni due settimane; Q4W = ogni quattro settimane. I parametri farmacocinetici sono stati derivati dal modello di PK di popolazione.

Profili di PK analoghi sono stati osservati dopo la somministrazione una volta a settimana (3 mg/kg/settimana per 4 settimane seguiti da 1,5 mg/kg/settimana) in adulti/adolescenti (≥ 12 anni) e bambini (< 12 anni) (vedere Figura 1).

Figura 1: Concentrazioni plasmatiche medie (\pm IC al 95%) di emicizumab rispetto ai profili temporali nei pazienti di età ≥ 12 anni (studi HAVEN 1 e HAVEN 3) a confronto con pazienti di età < 12 anni (studio HAVEN 2)



Nei soggetti sani, la biodisponibilità assoluta a seguito della somministrazione sottocutanea di 1 mg/kg è risultata compresa tra l'80,4% e il 93,1%, a seconda della sede di iniezione. Sono stati osservati profili farmacocinetici simili a seguito della somministrazione sottocutanea nell'addome, nel braccio e nella coscia. Emicizumab può essere somministrato indifferentemente nelle suddette sedi anatomiche (vedere paragrafo 4.2). **Distribuzione** Dopo una singola dose endovenosa da 0,25 mg/kg di emicizumab nei soggetti sani, il volume di distribuzione allo stato stazionario (steady state) è risultato essere pari a 106 mL/kg (i.e. 7,4 l in un adulto di 70 kg). In pazienti affetti da emofilia A, il volume di distribuzione (V/F) apparente, stimato dall'analisi della farmacocinetica di popolazione (PK) a seguito di somministrazioni sottocutanee multiple di emicizumab, è stato pari a 10,4 l. **Metabolismo** Il metabolismo di emicizumab non è stato studiato. Gli anticorpi IgG sono principalmente catabolizzati mediante proteolisi lisosomiale e successivamente eliminati o riutilizzati dall'organismo. **Eliminazione** Dopo la somministrazione endovenosa di 0,25 mg/kg nei soggetti sani, la clearance totale di emicizumab è stata pari a 3,26 mL/kg/die (ossia 0,228 l/die in un adulto di 70 kg), mentre l'emivita terminale media è stata di 26,7 giorni. Dopo una singola iniezione sottocutanea in soggetti sani, l'emivita di eliminazione corrispondeva a circa 4-5 settimane. Dopo iniezioni sottocutanee multiple nei pazienti affetti da emofilia A, la clearance apparente era pari a 0,272 l/die, mentre l'emivita di eliminazione apparente era di 26,8 giorni. **Linearità della dose** Nei pazienti affetti da emofilia A, emicizumab, in un range posologico da 0,3 a 6 mg/kg ha evidenziato, dopo la prima dose di Hemlibra, una farmacocinetica proporzionale alla dose. L'esposizione ($C_{avg,ss}$) a dosi multiple è sovrapponibile tra le dosi 1,5 mg/kg ogni settimana, 3 mg/kg ogni 2 settimane e 6 mg/kg ogni 4 settimane. **Popolazioni particolari Popolazione pediatrica** L'effetto dell'età sulla farmacocinetica di emicizumab è stato valutato in un'analisi di farmacocinetica di popolazione comprendente 5 bambini (di età da ≥ 1 mese a < 2 anni), 55 bambini (di età inferiore ai 12 anni) e 50 adolescenti (di età compresa tra 12 e < 18 anni) affetti da emofilia A. L'età non ha influito sulla farmacocinetica di emicizumab nei pazienti pediatrici. **Anziani** L'effetto dell'età sulla farmacocinetica di emicizumab è stato valutato in un'analisi di farmacocinetica di popolazione comprendente tredici soggetti di età uguale o superiore a 65 anni (nessun soggetto aveva più di 77 anni di età). La biodisponibilità relativa si è ridotta con l'avanzare dell'età, ma non sono state osservate differenze clinicamente importanti nella farmacocinetica di emicizumab tra i soggetti di età < 65 anni e quelli di età ≥ 65 anni. **Etnia** Dalle analisi di farmacocinetica di popolazione nei pazienti affetti da emofilia A è emerso che l'etnia non ha influito sulla farmacocinetica di emicizumab. Per questo fattore demografico non è necessaria alcuna correzione della dose. **Compromissione renale** Non sono stati condotti studi dedicati in merito all'effetto esercitato dal danno renale sulla farmacocinetica di emicizumab. La maggior parte dei pazienti con emofilia A nell'analisi di farmacocinetica di popolazione presentava una funzione renale nella norma (N = 332; clearance della creatinina [CLCr] ≥ 90 mL/min) o lievemente alterata (N = 27; CLCr di 60-89 mL/min). Una lieve compromissione della funzione renale non ha influito sulla farmacocinetica di emicizumab. Esistono dati limitati sull'uso di Hemlibra in pazienti con compromissione moderata della funzione renale (solo 2 pazienti con CLCr di 3059 mL/min) e non esistono dati in pazienti con danno renale severo. Non si possono trarre conclusioni relative all'impatto di una compromissione moderata e severa della funzione renale sulla farmacocinetica di emicizumab. Emicizumab è un anticorpo monoclonale che viene eliminato tramite catabolismo anziché mediante escrezione renale. Non si prevede che siano necessarie modifiche della dose nei pazienti con danno renale. **Compromissione epatica** Non sono stati condotti studi dedicati a studiare l'effetto esercitato dal danno epatico sulla farmacocinetica di emicizumab. La maggior parte dei pazienti affetti da emofilia A nell'analisi farmacocinetica di popolazione presentava una funzionalità epatica normale (livelli di bilirubina e aspartato aminotransferasi [AST] \leq il limite superiore della norma [ULN], N = 300) o lieve danno epatico (livelli di bilirubina \leq ULN e di AST $>$ ULN o livelli di bilirubina $<$ 1,0-1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST, N = 51). Soltanto 6 pazienti presentavano una compromissione della funzione epatica moderata (aumento della bilirubina da 1,5 a 3 volte sopra l'ULN indipendentemente dai valori di AST). Un lieve danno epatico non ha influito sulla farmacocinetica di emicizumab (vedere paragrafo 4.2). La sicurezza e l'efficacia di emicizumab nei pazienti con compromissione epatica non sono state analizzate in modo specifico. Nelle sperimentazioni cliniche sono stati inclusi pazienti con danno epatico lieve e moderato. Non esistono dati sull'uso di Hemlibra nei pazienti con danno epatico severo. Emicizumab è un anticorpo monoclonale che viene eliminato tramite catabolismo anziché mediante metabolismo epatico. Non si prevede che siano necessarie modifiche della dose nei pazienti con danno epatico. **Altre popolazioni particolari** I modelli mostrano che la somministrazione meno frequente ai pazienti con ipoalbuminemia e un basso peso corporeo per la loro età determina esposizioni a emicizumab inferiori; le simulazioni indicano che questi pazienti trarrebbero comunque beneficio da un controllo dei sanguinamenti clinicamente significativi. Nelle sperimentazioni cliniche non è stato arruolato nessun paziente con queste caratteristiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità acuta o a dosi ripetute, compresi gli endpoint farmacologici di sicurezza e quelli relativi alla tossicità per la riproduzione. **Fertilità** Emicizumab non ha prodotto alterazioni negli organi riproduttivi delle scimmie *Cynomolgus* di sesso maschile o femminile fino alla dose massima testata di 30 mg/kg/settimana (equivalente a 11 volte l'esposizione umana alla dose massima di 3 mg/kg/settimana sulla base dell'AUC). **Teratogenicità** Non esistono dati sui possibili effetti indesiderati prodotti da emicizumab sullo sviluppo embrionico. **Reazioni in corrispondenza della sede di iniezione** Sono stati osservati negli animali dopo iniezione sottocutanea emorragia reversibile, infiltrazione perivascolare di cellule mononucleari, degenerazione/necrosi ed edema endoteliale del tessuto sottocutaneo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-arginina. L-istidina. Acido L-aspartico. Polossamer 188. Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non sono state osservate incompatibilità tra Hemlibra e le siringhe in polipropilene o policarbonato e gli aghi in acciaio inox. In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconino chiuso Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile 30 mesi Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile 3 anni Una volta tolti dal frigorifero, i flaconcini chiusi possono essere conservati a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30°C) per un massimo di 7 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. In caso di conservazione fuori dal frigorifero e successiva refrigerazione, il tempo combinato totale fuori dalla refrigerazione non deve

superare i 7 giorni. I flaconcini non devono mai essere esposti a temperature superiori a 30° C. I flaconcini conservati a temperatura ambiente per più di 7 giorni o esposti a temperature superiori a 30°C devono essere eliminati. **Flaconcino forato e siringa riempita** Dal punto di vista microbiologico, dopo il trasferimento dal flaconcino alla siringa, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8 °C). Non congelare. Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, consultare il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 mL con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off*. Ogni flaconcino contiene 30 mg di emicizumab in 1 mL di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 mL con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off*. Ogni flaconcino contiene 60 mg di emicizumab in 0,4 mL di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 mL con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off*. Ogni flaconcino contiene 105 mg di emicizumab in 0,7 mL di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 mL con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off*. Ogni flaconcino contiene 150 mg di emicizumab in 1 mL di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione di Hemlibra è una soluzione per iniezione sottocutanea sterile, priva di conservanti e pronta all'uso, che non necessita di diluizione. Prima della somministrazione, Hemlibra deve essere ispezionato visivamente per garantire l'assenza di particelle o alterazioni del colore. Hemlibra è una soluzione da incolore a leggermente gialla. Qualora siano visibili delle particelle o il prodotto presenti alterazioni del colore, la soluzione deve essere scartata. Non agitare. I flaconcini di Hemlibra soluzione iniettabile sono esclusivamente monouso. Per prelevare la soluzione di Hemlibra dal flaconcino e iniettarla per via sottocutanea sono necessari una siringa, un ago di trasferimento e un ago per iniezione.

Vedere di seguito le caratteristiche che sono raccomandate: Per le iniezioni sino a una dose massima di 1 mL di soluzione di Hemlibra, deve essere usata una siringa da 1 mL, mentre per l'iniezione di dosi superiori a 1 mL e fino a 2 mL, occorre utilizzare una siringa da 2-3 mL. Consultare le "Istruzioni per l'uso" di Hemlibra per le istruzioni sulla gestione in caso di combinazione di più flaconcini in una siringa. Non si devono combinare diverse concentrazioni di Hemlibra (30 mg/mL e 150 mg/mL) in una singola iniezione per somministrare la dose prescritta. **Siringa da 1 mL** Criteri: siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luerlock scala graduata da 0,01 mL. **Siringa da 2-3 mL**

Criteri: siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luerlock, scala graduata da 0,1 mL. **Ago di trasferimento con filtro** Criteri relativi all'ago di trasferimento con filtro: in acciaio inossidabile con connessione Luerlock, di calibro 18 G, lungo 35 mm, contenente un filtro da 5 µm e preferibilmente con punta semismussata. **Ago per iniezione** Criteri: in acciaio inossidabile con connessione Luerlock, di calibro 26 G (range accettabile: 2527 G), lungo preferibilmente 9 mm o al massimo 13 mm, preferibilmente dotato di dispositivo di sicurezza dell'ago. Per maggiori informazioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 4.2 e foglio illustrativo (paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso"). Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 mL)

EU/1/18/1271/002 (60 mg/0,4 mL)

EU/1/18/1271/003 (105 mg/0,7 mL)

EU/1/18/1271/004 (150 mg/1 mL)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Febbraio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

19 Agosto 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Prezzo, Classe SSN, Dispensazione

- 30 mg/ml - soluzione iniettabile - uso sottocutaneo - flaconcino (vetro) - 1 ml - 1 flaconcino A.I.C. n. 046130011/E Prezzo al Pubblico (IVA inclusa): € 3.818,86
- 150 mg/ml - soluzione iniettabile - uso sottocutaneo - flaconcino (vetro) - 0.4 ml - 1 flaconcino A.I.C. n. 046130023/E Prezzo al Pubblico (IVA inclusa): € 7.637,72
- 150 mg/ml - soluzione iniettabile - uso sottocutaneo - flaconcino (vetro) - 0.7 ml - 1 flaconcino A.I.C. n. 046130035/E Prezzo al Pubblico (IVA inclusa): € 13.366,01
- 150 mg/ml - soluzione iniettabile - uso sottocutaneo - flaconcino (vetro) - 1 ml - 1 flaconcino A.I.C. n. 046130047/E Prezzo al Pubblico (IVA inclusa): € 19.094,30

Classe di rimborsabilità: A

- Condizioni e modalità di impiego: PHT Prontuario della distribuzione diretta
- Classificazione ai fini della fornitura: RRL - ematologo, internista

*Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture pubbliche del SSN, ivi comprese le strutture private accreditate sanitarie come da condizioni negoziali

