

Nieuwe behandelopties bij kinderen met hemofilie A en bij patiënten met sikkelcelziekte

EMICIZUMAB: EEN EFFECTIEVE BEHANDELOPTIE BIJ KINDEREN MET HEMOFILIE A EN REMMERS

De resultaten van de fase III-HAVEN-2-studie lieten zien dat profylaxe met emicizumab bloedingen effectief kon voorkomen of in ieder geval het percentage bloedingen substantieel kon verlagen.¹ In de HAVEN-2-studie werd het bispecifieke gehumaniseerde monoklonale antilichaam emicizumab bij kinderen met hemofilie A en remmers onderzocht. Emicizumab werd goed verdragen en resulteerde in een aanzienlijke verbetering van de kwaliteit van leven bij deze kinderen.

De huidige behandeling van hemofilie A is gericht op het voorkomen van bloedingen en bestaat uit veelvuldige infusies met FVIII. Door deze behandeling kan de ziekte goed worden gecontroleerd bij de meeste patiënten. Sommige patiënten maken echter antilichamen aan (zogenoemde remmers) die binden aan de toegediende FVIII waardoor dit niet effectief meer is. Emicizumab wordt subcutaan toegediend en bindt aan zowel FIXa en FX waardoor het de functie van de missende FVIIIa kan herstellen en de kans op bloedingen wordt verlaagd. In de HAVEN-2-studie werden 60 kinderen (2-12 jaar, of 12-17 jaar wanneer ze <40 kg wogen) met hemofilie A geïnccludeerd. Zij werden profylactisch behandeld met emicizumab gedurende ≥ 52 weken. Het middel kon thuis subcutaan worden toegediend door de verzorger van het kind. Om de effectiviteit te bepalen, werden het jaarlijkse bleedingspercentage ('annual bleeding rate', ABR) en reductie in bloedingen met emicizumab vergeleken met de ABR van een eerdere BPA-behandeling uit een prospectieve, non-interventionele studie. Daarnaast werden de aan de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven ('Health-related quality of life', HRQoL), de last voor de zorgverlener en de bijwerkingen van de behandeling geanalyseerd.

In de interimanalyse van de HAVEN-2-studie (n=20) die werd gepresenteerd tijdens de ISTH 2017 werd aangetoond dat een wekelijkse profylaxe met emicizumab bloedingen kon voorkomen of reduceren en reducties in de ABR versus de BPA-behandeling gaf die van klinisch belang zijn. Tijdens ASH 2017 presenteerde Dr. Guy Young (Children's Hospital Los Angeles, CA, Verenigde Staten) de geüpdatete resultaten van deze studie met 40 extra patiënten (in totaal 60 patiënten).¹

De mediane leeftijd van de 60 patiënten in deze studie was 7 jaar; 57 patiënten waren jonger dan 12. De meeste patiënten hadden ernstige hemofilie A (n=57), 71,7% van de patiënten was eerder behandeld om de remmers te verminderen en 73,3% van de patiënten werd profylactisch met 'bypassing agents' (BPA) behandeld. In de 24 weken voorafgaand aan de studie hadden de patiënten een mediaan van 6 bleedings-episodes (spreiding 0-155) en 65% van de patiënten had meer dan 1 aangedaan gewricht (dat wil zeggen een gewricht dat blijft bloeden). De mediane observatietijd voor deze analyse was 9 weken.

In totaal traden bij 54/57 (94,7%) patiënten geen bloedingen op die behandeling nodig maakten. In totaal hadden 37/57 patiënten (64,9%) geen enkele bloeding. Er werden in totaal 65 bloedingen gerapporteerd bij 20 patiënten. Drieëntwintig patiënten werden gedurende ten minste 12 weken gevolgd en deze patiënten werden geïnccludeerd in de ABR-populatieberekening. Deze analyse gaf een ABR van 0,2 (95% BI: 0,06-0,62). Dertien patiënten die 12 weken of langer gevolgd zijn in HAVEN-2 en die waren geïnccludeerd in een eerdere prospectieve niet-interventionele studie met BPA werden meegenomen in een intra-individuele vergelijking. Deze analyse liet een substantiële reductie in ABR zien met emicizumab-profylaxe van 99% in vergelijking met eerdere BPA-behandeling. Tot slot werden er verbeteringen gezien in HRQoL en in de last voor de zorgverleners.

Eerdere studies met emicizumab bij volwassenen en adolescenten gaven zorgen over de bijwerkingen die optraden nadat de patiënten een bloeding hadden gehad tijdens de behandeling. In de HAVEN-2-studie werd emicizumab echter goed verdragen met virale bovensteluchtweginfecties en reacties op de injectieplek (elk bij 16,7% van de patiënten) als meest voorkomende bijwerkingen. Er werden geen trombo-embolische gebeurtenissen waargenomen.

Samenvattend laat de HAVEN-2-studie zien dat profylaxe met emicizumab bloedingen bij kinderen met hemofilie A en remmers kan voorkomen of substantieel in aantal reduceert. Een wekelijkse subcutane injectie met emicizumab kan de ziekte- en behandellast aanzienlijk verlagen en mogelijke de nieuwe standaardbehandeling worden bij deze patiënten.

TABEL 1. Subgroepanalyse van de SUSTAIN-studie: mediane tijd tot eerste sikkcelcrise ('sickle cell pain crisis', SCPC) in maanden naar eerder SCPC-event, genotype en hydroxyurea-gebruik.³

	Crizanlizumab 5,0 mg/kg (n=67)	Placebo (n=65)	HR (95% BI)*
SCPC-event in het jaar voorafgaand aan de studie			
2-4	n=25/42 4,8 ^s (1,8-NB)	n=31/41 1,6 (0,6-6,7)	0,53 (0,31-0,90) p=0,025
5-10	n=18/25 2,4 ^s (1,3-7,8)	n=23/24 1,0 (0,3-3,0)	0,47 (0,25-0,89) p=0,012
Genotype			
HbSS	n=32/47 4,1 ^s (1,4-NB)	n=39/47 1,1 (0,3-4,2)	0,50 (0,31-0,80) p=0,004
Non-HbSS	n=11/20 6,9 (1,4-NB)	n=15/18 3,1 (1,1-6,2)	0,58 (0,21-1,05) p=0,101
Gebruik hydroxyurea			
Ja	n=28/42 2,4 ^s (1,2-NB)	n=33/40 1,2 (0,3-4,9)	0,58 (0,35-0,96) p=0,038
Nee	n=15/25 5,7 ^s (3,1-NB)	n=21-25 2,9 (0,8-4,5)	0,39 (0,20-0,76) p=0,004

CRIZANLIZUMAB VERTRAAGT DE TIJD TOT EEN SIKKELCELRISE BIJ PATIËNTEN MET SIKKELCELZIEKTE

Een behandeling met crizanlizumab leidde tot een klinisch relevante vertraging tot het optreden van een eerste sikkcelcrise bij alle onderzochte subgroepen van patiënten met sikkcelziekte ('sickle cell disease', SCD) in vergelijking met placebo. Dit was de conclusie van de fase II SUSTAIN-studie waarin de P-selectineremmer crizanlizumab werd vergeleken met placebo bij patiënten met SCD.²

Vanwege de heterogeniteit in de ernst van de ziekte, verschillen in medicatiegebruik en andere factoren zijn er grote verschillen in behandelingsrespons tussen individuen met SCD. De SUSTAIN-studie was een gerandomiseerde fase II-studie onder SCD-patiënten die 2-10 voor SCD kermerkende pijnaanvallen, de zogenoemde sikkcelcrises, hebben door- gemaakt in de voorgaande 12 maanden. Patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerde tussen een hoge dosis crizanlizumab (5,0 mg/kg), een lage dosis crizanlizumab (2,5 mg/kg) of placebo. Een eerdere analyse toonde reeds aan dat crizanlizumab significant het percentage sikkcelcrises verlaagde ten opzichte van placebo en de tijd tot een eerste sikkcelcrise verlengde.² Tijdens ASH 2017 presenteerde dr. Julie Kanter (Medical University of South Caroline, Charleston, SC, Verenigde Staten) de resultaten van de 5,0 mg/kg dosis in een post-hoc-analyse van subgroepen van de SUSTAIN-studie.³ De patiënten werden gedurende 52 weken behandeld; op

dag 1 en 15 en daarna elke 4 weken.³ In totaal ontvingen 67 patiënten crizanlizumab 5,0 mg/kg en 65 patiënten kregen placebo. In beide armen waren meer patiënten die 2-4 sikkcelcrises (63%) in het voorgaande jaar hadden doorgemaakt dan 5-10 sikkcelcrises (37%). HbSS was het meest voorkomende genotype en meer dan de helft van de patiënten nam hydroxyurea bij aanvang. (Tabel 1) In bijna alle subgroepen verlengde crizanlizumab significant de tijd tot een eerste sikkcelcrise versus placebo. (Tabel 1) Opmerkelijk was dat patiënten die hydroxyurea namen en die 2/10 sikkcelcrises hadden doorgemaakt in het voorgaande jaar, ook voordeel hadden van de toevoeging van crizanlizumab in termen van verlengde tijd tot een sikkcelcrise. De onderzoekers concludeerden dat de vertraging van het optreden van een sikkcelcrise geassocieerd met crizanlizumab-behandeling bij alle subgroepen wordt waargenomen.

REFERENTIES

1. Young G, Sidonio R, Oldenburg J, et al. HAVEN 2 Updated Analysis: Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab Prophylaxis in Pediatric Patients with Hemophilia A with Inhibitors. Gepresenteerd tijdens ASH 2017: abstract 85.
2. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab fort he prevention of pain crises in sickle cell disease. N Engl J Med 2017;376:429-39.
3. Kanter J, Kutlar A, liles D, et al. Crizanlizumab 5.0 mg/kg increased the time to first on-treatment sickle cell pain crisis: a subgroup analysis of the phase II Sustain study. Gepresenteerd tijdens at ASH 2017: abstract 613.