

Karri PenttiläLT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Emisitsumabi

Hemlibra 30 mg/ml ja 150 mg/ml injektioneste, liuos, Roche

Emisitsumabi on uusi hoitovaihtoehto A-hemofiliaa sairastaville potilaille, joilla on vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle. Emisitsumabi liittyy aktivoituneen hyytymistekijä IX:n ja hyytymistekijä X:n yhteen korvaten näin puuttuvan aktivoituneen hyytymistekijä VIII:n toiminnan. Lääke annostellaan ihon alle kerran viikossa.

Hemofilia on perinnöllinen verenvuototauti. Sitä aiheuttavat geenivirheet sijaitsevat X-kromosomissa, joten tauti ilmenee miehillä ja naiset ovat taudin kantajia. Taudin kaksi muotoa ovat A-hemofilia eli hyytymistekijä VIII:n (FVIII) ja B-hemofilia eli hyytymistekijä IX:n (FIX) puutos tai vaje.

Hemofiliat ovat harvinaissairauksia. A-hemofilian esiintyvyys on noin 1/5 000 ja B-hemofilian noin 1/20 000. Suomessa on alle 500 hemofiliapotilasta.

Perinteisesti A-hemofilian hoidossa annostellaan puuttuvaa hyytymiste-

kijää laskimoon joka toinen päivä niin sanottuna vuotoja ennaltaehkäisevänä hoitona. Keskeisenä ongelmana varsinkin vaikeaa A-hemofiliaa sairastavien potilaiden hoidossa on kuitenkin vasta-aineiden muodostuminen hyytymistekijä VIII:lle ja siitä johtuva hoitovasteen heikkeneminen.

Korkean titterin vasta-ainepositiivisilla A-hemofiliapotilailla pyritään eroon vasta-aineesta korkeaan annoksella FVIII-siedätushoidolla. Siedätushoito ei onnistu noin 30 %:lla potilaista, jolloin vuotoja hoidetaan FVIII:n ohittavilla valmisteilla. Tällaisia ovat aktivoitu protrombiinikompleksikonstraatti (aPCC, FEIBA) tai aktivoi-

tu FVII:a (Novoseven). Molemmat valmisteet annostellaan laskimoon pääosin vuotojen yhteydessä. Näistä FEIBA:lla on myös käyttöaiheena vuotojen ennaltaehkäisy. Näilläkin valmisteilla hemostaasin saavuttaminen ei kuitenkaan aina onnistu ja vasta-aine positiivisten A-hemofiliapotilaiden vuotojen hoito onkin usein suboptimaalista. Tästä syystä uudet, helpommin annosteltavat ja tehokkaat valmisteet ovat tervetulleita nimenomaan estämään toistuvia verenvuotoja.

Emisitsumabi annetaan injektiona ihon alle kerran viikossa. Aloitusannos on 3 mg/kg kerran viikossa

Jos potilaan tromboottisen mikroangiopatian riski on suurentunut, aPCC:n ja muiden vasta-aineen ohittavien aineiden samanaikaisessa käytössä pitää olla erittäin varovainen.

neljän viikon ajan ja sitten 1,5 mg/kg kerran viikossa. Hoidon tavoite on tehokas ja pitkäkestoinen verenvuotojen ennaltaehkäisy. Sisäiseen hyytymisreittiin perustuvien veren hyytymistä mittaavien laboratoriotulosten tuloksia ei pidä käyttää rutiininomaisesti emisitsumabia saaville potilaille.

Farmakologia

Emisitsumabi on FVIII:n rakennetta ja toimintaa jäljittelevä bispesifinen vasta-aine, joka muodostuu kahdesta anti-FIX:a raskasketjusta ja kahdesta kevytketjusta. Emisitsumabi liittyy aktivoituneen hyytymistekijä IX:n ja hyytymistekijä X:n yhteen ja korvaa näin puuttuvan aktivoituneen hyytymistekijä VIII:n toiminnan saaden aikaan annoksesta riippuvan aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT:n) lyhentymisen ja trombiinin muodostumisen. Myös FVIII:n aktiiviteettitaso nousee merkkinä lisääntyneestä prokoagulanttiaktiivisuudesta.

Teho

Emisitsumabin tehoa tutkittiin vaiheen III avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa vasta-ainepositiivisilla A-hemofiliaa sairastavilla aikuispotilailla. Lisäksi myyntilupa-arvioinnissa otettiin huomioon vaiheen III-tutkimuksen välianalyysin tulokset alle 12-vuotiailla lapsipotilailla ja käynnissä olevan vaiheen I/II-tutkimuksen tulokset pitkäaikaisesta estohoidosta.

Pivotaalitutkimuksessa oli mukana 109 potilasta, joilla oli vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle, ja jotka olivat

siksi aiemmin saaneet jaksoittaista hoitoa tai estohoitoa vasta-aineen ohittavilla aineilla (aPCC ja rFVIIa). Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida viikoittain annetun emisitsumabi estohoidon tehoa verrattuna tilanteeseen, jossa estohoitoa ei annettu. Tehon mittarina oli hyytymistekijähoitoa vaativien verenvuotojen lukumäärä vähintään 24 viikon seurannassa tai hoidon keskeyttämispäivänä.

Estohoito emisitsumabilla vähensi muun muassa hoidettujen verenvuotojen määrää tilastollisesti merkittävästi ($p < 0,0001$) ja kliinisesti merkittävästi (87 %) verrattuna tilanteeseen, jossa estohoitoa ei annettu. Kaikki verenvuodot vähenivät emisitsumabilla 80 % vertailuryhmään verrattuna ($p < 0,0001$). Myös elämänlaatu oli parempi kuin vertailuryhmässä. Lapsipotilailla tulokset olivat samansuuntaisia.

Haittavaikutukset

Emisitsumabilla yleisimmin ($\geq 10\%$) raportoituja haittavaikutuksia olivat injektiokohdan reaktiot (19 %), päänsärky (15 %) ja nivelsärky (10 %). Haittavaikutuksista merkittävin on lisääntynyt tromboottisen mikroangiopatian riski (yleinen) sekä tromboottiset tapahtumat (1,1 %). Suurin osa raportoiduista tukostapahtumista ilmeni yhteiskäytössä aktivoituneen protrombiinikompleksikonsentraatin (aPCC) kanssa. Tästä syystä aPCC:n ja muiden vasta-aineen ohittavien aineiden samanaikaisessa käytössä pitää olla erittäin varovainen, jos potilaan tromboottisen mikroangiopatian riski on suurentunut. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu trom-

boottista mikroangiopatiaa eikä tromboottisia tapahtumia yhteiskäytössä rekombinantin FVIIa:n kanssa.

Koska kyseessä on monoklonaalinen vasta-aine, emisitsumabi on myös potentiaalisesti immunogeeninen. Kliinisissä tutkimuksissa neljällä potilaalla (2,1 %) todettiin vasta-aineita emisitsumabille eikä yhdessäkään tapauksessa ollut kyse neutraloivista vasta-aineista.

Pohdinta

Hemofilian hoito on murroksessa. Uusia, pitkävaikutteisia valmisteita on jo käytössä B-hemofiliapotilaille, mutta niitä ei ole onnistuttu samalla tavalla kehittämään vaikeaa A-hemofiliaa sairastaville potilaille. Geeniterapian alustavat tulokset näyttävät lupaavilta, mutta kehitystyössä pisimmällä ollaan juuri B-hemofilian hoidon suhteen. Ongelmana on, että uusien hyytymistekijävalmisteiden immunogeenisyydestä aiemmin hoitamattomilla potilailla on rajoitetusti tietoa. Toisaalta geeniterapiakaan ei välttämättä ole toimiva ratkaisu potilaille, joilla on jo vasta-aineita esimerkiksi FVIII:lle.

Emisitsumabin etuna aikaisempiin valmisteisiin verrattuna on uusi vaikutusmekanismi. Myös sen teho näyttää lupaavalta. Pitkäaikaiskäytössä ihon alle annostelu on huomattavasti laskimoannostelua helpompaa ja helpommin toteutettavissa. Emisitsumabia tutkitaan myös aktiivisesti A-hemofiliapotilailla, joilla ei ole vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle. Myyntiluvan laajennus kattamaan kaikkien A-hemofiliapotilaiden hoitoa on tällä hetkellä arvioitavana. ●

Hemlibra-lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta: <http://www.ema.europa.eu> käyttämällä "Search for medicines"-toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä "Assessment history" ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdestä "Product information".

