

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 62, cod (B01AX07): DCI
CAPLACIZUMABUM**

I. Indicație:

Tratamentul adulților, respectiv adolescenților cu vârsta peste 12 ani și greutate peste 40 kg, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor.

II. Criterii de includere:

Purpura trombotică trombocitopenică dobândită (PTTd) este o boala autoimună hematologică rară sau microangiopatie trombotică caracterizată prin: trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică și disfuncție multiplă de organ.

Afectând de obicei adulții (în 91% din cazuri), cu vârste cuprinse între 30 și 50 de ani, în special sexul feminin (de 2,5 - 3,5 ori mai frecvent decât în cazul sexului masculin) și are o incidență de 2 - 4 cazuri/1 milion de locuitori. În cazul populației pediatrice (aprox 9 - 10% din totalul cazurilor de PTTd), există caracteristici similare: preponderența la fete (sex ratio: 2,5F/1M), cu o distribuție a vârstei la diagnostic între 4 luni și 17 ani, cu o mediană de 13 ani.

Purpura trombotică trombocitopenică dobândită (pTTD) este o afecțiune fulminantă în care este prezentă următoarea pentadă clinică:

- Trombocitopenie, epistaxis, vânătași, peteșii, gingivoragii, hemoptizii, sângerări gastrointestinale;
- Anemie hemolitică microangiopatică;
- Afectare neurologică: pareză, afazie, disartrie, tulburări vizuale însoțite de hemoragii retiniene, AVC, convulsii, comă;
- Afectare renală (mai ales, în sindromul hemolitic uremic) cu hematurie, proteinurie, creșterea ureei și creatininei;
- Febră variabilă (>37,5 grade C), paloare, astenie, artralгии, mialгии.
- PTTd este cauzată de o deficiență severă a metaloproteazei ADAMTS 13 ca urmare a prezenței autoanticorpilor inhibitori. Scăderea activității ADAMTS 13 duce la o acumulare a multimerilor Factorului von Willebrand care se leagă de trombocite și induce agregare plachetară.

Apariția PTTd poate fi asociată cu o serie de factori cu posibil rol cauzal, precum:

- boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sindrom antifosfolipidic),
- sarcina (în trimestrul III) și utilizarea de estrogeni,
- neoplasme,
- infecții (HIV/SIDA, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli),
- medicamente (Chinină, Ticlopidin, Ciclosporină, Clopidogrel),
- transplant de celule stem,
- operații pe cord,
- forme familiale.

Diagnosticul de PTTd poate fi confirmat în cazul în care activitatea ADAMTS 13 < 10% și sunt prezenți anticorpii anti-ADAMTS 13 la testele de laborator (testare ADAMTS 13 cantitativă sau semi-cantitativă).

Deoarece accesul la testarea ADAMTS 13 este limitativ și PTTd este considerată o urgență medicală, nu este recomandat să se aștepte rezultatele ADAMTS 13, ci se recomandă începerea tratamentului pe baza semnelor și simptomelor clinice.

III. Tratament:

Doze:

Prima doză

Injectie intravenoasă cu Caplacizumab 10 mg, administrată înainte de plasmafereză.

Doze ulterioare

Administrare subcutanată zilnică de Caplacizumab 10 mg după încheierea fiecărei ședințe de plasmafereză, pe toată durata plasmaferezei administrate zilnic, urmată de o injecție subcutanată cu Caplacizumab 10 mg administrată zilnic timp de 30 zile după oprirea plasmaferezei efectuate zilnic.

Dacă la încheierea acestei perioade există dovezi că boala imunologică nu s-a remis, se recomandă optimizarea tratamentului imunosupresor și continuarea administrării subcutanate zilnice de Caplacizumab 10 mg până la remiterea semnelor bolii imunologice preexistente (de exemplu, normalizarea constantă a nivelului activității ADAMTS13 (Proteina de clivaj al Factorului von Willebrand)).

Nu sunt disponibile date privind repetarea tratamentului cu Caplacizumab.

Doză omisă

În cazul în care este omisă o doză de Caplacizumab, aceasta poate fi administrată în interval de 12 ore. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la momentul la care doza ar fi trebuit administrată, doza omisă NU trebuie administrată, iar următoarea doză trebuie administrată conform schemei uzuale de administrare.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (zaharoză, acid citric anhidru, citrat trisodic dihidrat, polisorbit 80).

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Hemoragie activă semnificativă clinic

Tratamentul cu Caplacizumab trebuie întrerupt în cazul hemoragiei active semnificative clinic.

Dacă este cazul, pentru a corecta hemostaza trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand. Tratamentul cu Caplacizumab trebuie reinițiat numai la recomandarea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu microangiopatie trombotică.

Risc crescut de hemoragie

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, inițierea sau continuarea tratamentului cu anticoagulate orale sau cu heparină în doză crescută necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.

Deși în studiile clinice nu s-a observat un risc crescut de hemoragie, tratamentul concomitent cu agenți antiplachetari și/sau a heparinei cu greutate moleculară mică (LMWH) necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă la pacienții cu coagulopatii.

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, utilizarea Caplacizumab la pacienții cu coagulopatie preexistentă (de exemplu hemofilie, deficite ale altor factori de coagulare) va fi însoțită de monitorizarea clinică atentă.

La pacienții care vor fi supuși intervențiilor chirurgicale

În cazul în care un pacient va fi supus unei intervenții chirurgicale electivă sau unei proceduri stomatologice, pacientul trebuie sfătuit să informeze medicul sau medicul stomatolog că utilizează Caplacizumab, iar tratamentul trebuie oprit cu minimum 7 zile înainte de intervenția planificată. De asemenea, pacientul trebuie să informeze medicul care supraveghează tratamentul cu Caplacizumab în ceea ce privește procedura planificată.

Dacă este necesară efectuarea intervenției chirurgicale în regim de urgență, trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand pentru a corecta hemostaza.

Insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică severă nu s-au efectuat studii validate cu Caplacizumab și nu sunt disponibile date privind utilizarea Caplacizumab la aceste grupe de pacienți.

Utilizarea Caplacizumab la această grupă de pacienți necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Deși experiența privind utilizarea Caplacizumab la vârstnici este limitată, nu există dovezi care să sugereze că sunt necesare ajustarea dozei sau precauții speciale la pacienții vârstnici.

Trebuie evitate injecțiile în zona peri-ombilicală, iar injecțiile consecutive nu trebuie administrate în același cadran abdominal.

Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc sunt în măsură să administreze injectabil medicamentul după instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecției subcutanate.

Răspunsul complet la tratament se definește printr-un număr constant de trombocite peste $150 \times 10^9/\text{mmc}$, fără semne de hemoliza și o stare generală bună. Persistența anticorpilor anti ADAMTS 13 sau reapariția lor este responsabilă de recăderea (exacerbarea) bolii. Trebuie monitorizată activitatea ADAMTS 13.

Pacientul este diagnosticat cu o formă de boală refractară dacă nu întrunește criteriile de remisiune după 30 zile de tratament sau dacă nu menține un răspuns durabil până la ziua 60.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (zaharoză, acid citric anhidru, citrat trisodic dihidrat, polisorbat 80). în cazul hemoragiei semnificative clinic, neresponsivă la terapia hemostatică, cu acordul medicului chirurg/stomatolog cu 7 zile înaintea unei intervenții chirurgicale electivă, unei proceduri stomatologice invazive sau altor intervenții invazive.

VIII. Prescriptori:

Medicii din specialitatea hematologie, respectiv medicii din specialitatea oncologie și hematologie pediatrică, din unitățile de specialitate prin care se derulează programul.”