

” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 271, cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB

Date despre hemofilia A congenitală:

Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului de coagulare VIII și care se caracterizează prin sângerări spontane sau traumatice.

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic.

Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80-85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A iar proporția formelor severe (nivelul FVIII<1%) este de 50-70%.

Complicații ale hemofiliei:

Expunerea la concentratele de factor VIII poate fi asociată cu dezvoltarea de aloanticorpi neutralizanți anti factor-VIII (inhibitori), care reduc efectul hemostatic al concentratelor de FVIII, astfel încât tratamentul devine inefficient. Frecvența inhibitorilor este de aproximativ 15-30% la pacienții cu hemofilie A.

Apariția anticorpilor anti factor-VIII este una dintre cele mai serioase complicații ale terapiei de substituție la pacienții cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienții cu forme severe de boală comparativ cu cei care au forme ușoare sau moderate de hemofilie A. Controlul sângerărilor este o mare provocare la pacienții cu hemofilia A și inhibitori în comparație cu cei fără inhibitori. Inhibitorii de factor VIII au un risc crescut de complicații musculoscheletale, durere, limitări din punct de vedere fizic care pot impacta major calitatea vieții.

DCI EMICIZUMAB este un anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), cu structură de anticorp bispecific, indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat și de factorul X, reconstituind astfel funcția factorului VIII activat deficitar, care este necesar pentru o hemostază eficientă.

Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvențială cu factorul VIII și, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII.

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

1. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienții cu hemofilie A (deficiență congenitală de factor VIII), care prezintă inhibitori de factor VIII.
2. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienții cu hemofilie A severa (deficiența congenitală de factor VIII, FVIII<1%) care nu prezintă inhibitor de factor VIII.
3. Emicizumab este indicat ca tratamentul profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), care nu prezintă inhibitori de factor VIII, având forme moderate ale bolii (FVIII $\geq$ 1% și $\leq$ 5%), cu fenotipul sângerării sever.

II. Criterii de includere

1. **Hemofilia A cu inhibitori de FVIII:** pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:
 - care prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticați sau
 - care prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic („la nevoie”) sau profilactic cu agenți de bypass (CCPa și rFVIIa).
2. **Hemofilia A fără inhibitori de FVIII:** pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:
 - care nu prezintă inhibitori de FVIII, având forme severe (FVIII < 1%) sau forme moderate ale bolii (FVIII $\geq$ 1% și $\leq$ 5%) cu fenotipul sângerării sever, nou diagnosticați sau
 - care nu prezintă inhibitori de FVIII, având forme severe (FVIII < 1%) sau forme moderate ale bolii (FVIII $\geq$ 1% și $\leq$ 5%) cu fenotipul sângerării sever, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic („la nevoie”) sau profilactic cu concentrate de factor VIII.

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați: L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

IV. Tratament

Recomandări pentru inițierea tratamentului cu emicizumab:

Tratamentul (inclusiv profilaxia de rutină) cu substanțe hemostatice de bypassing (de exemplu CCPa și rFVIIa) trebuie întrerupt în ziua precedentă inițierii terapiei cu emicizumab.

Profilaxia cu factor VIII poate fi continuată în primele 7 zile ale tratamentului cu emicizumab.

Emicizumab este destinat exclusiv utilizării subcutanate și trebuie administrat cu respectarea tehnicilor adecvate de asepzie.

Doze:

Doză de încărcare:

3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni.

Schema terapeutică a dozei de încărcare este aceeași, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreținere.

Doza de întreținere:

1,5 mg/kg o dată pe săptămână, sau
3 mg/kg la fiecare două săptămâni, sau
6 mg/kg la fiecare patru săptămâni.

Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferințelor medicului și a pacientului/apartinătorului acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament.

Calcularea dozelor:

Doza (exprimată în mg) și **volumul** (exprimat în ml) necesare pentru fiecare pacient trebuie calculate după cum urmează:

- **Doza de încărcare** (3 mg/kg) o dată pe săptămână pentru primele 4 săptămâni:
 - Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (3 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată
- Urmată de o **doză de întreținere** fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, fie de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau de 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, începând cu săptămâna 5:
 - Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (1,5 mg/kg, 3 mg/kg sau 6 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată
- **Volumul total** de emicizumab care trebuie administrat subcutanat trebuie calculat după cum urmează:
 - Cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată ÷ concentrația flaconului (mg/ml) = volumul total de emicizumab (ml) care trebuie administrat.

Nu trebuie combinate în aceeași seringă diferite concentrații de emicizumab (30 mg/ml și 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total care trebuie administrat.

Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecție.

Durata tratamentului:

Emicizumab este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.

Ajustări ale dozei pe durata tratamentului:

Nu există recomandări privind ajustările dozei de emicizumab.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor:

Dacă pacientul omite să administreze una dintre injecțiile subcutanate de emicizumab programate, acesta trebuie instruit să administreze doza omisă cât mai curând posibil, până la o zi înainte de ziua programată pentru administrarea dozei următoare. Pacientul va administra doza următoare conform programului obișnuit de administrare. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

V. Monitorizarea (clinică și de laborator) tratamentului cu emicizumab

Pe baza studiilor preclinice, s-a precizat posibilitatea apariției fenomenului de hipercoagulare în cazul administrării de rFVIIa sau FVIII în asociere cu emicizumab. Emicizumab crește potențialul de

coagulare, prin urmare doza de FVIIa sau FVIII necesară pentru a atinge hemostaza poate fi mai mică în cazul în care se administrează tratament profilactic cu emicizumab.

Experiența în cazul administrării concomitente de medicamente antifibrinolitice și CCPa sau rFVIIa la pacienții cărora li se administrează tratament profilactic cu emicizumab este limitată.

Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariției de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa la pacienții tratați cu emicizumab.

Testele de laborator care sunt sau nu sunt influențate de prezența emicizumab, sunt menționate în tabelul de mai jos. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit, aceste efecte asupra testelor de coagulare pot persista timp de până la 6 luni după administrarea ultimei doze.

Rezultate ale testelor de coagulare influențate și neinfluențate de emicizumab

Rezultate influențate de emicizumab	Rezultate neinfluențate de emicizumab
- Timp de tromboplastină parțial activat (aPTT) - Teste Bethesda (pe bază de coagulare) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII - Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza aPTT - Test pe baza aPTT de determinare a rezistenței la proteina C activată (APC-R) - Timp de coagulare activat (ACT)	- Teste Bethesda (susstrat cromogenic de origine bovină) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII - Timpul de trombină (TT) - Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza PT - Testele cromogenice cu reactivi bovini pentru FVIII - Determinări imunologice (de exemplu, ELISA, metode turbidimetrice) - Teste genetice pentru factori de coagulare (de exemplu, Factorul V Leiden, Protrombină 20210)

VI. Recomandări pentru gestionarea sângerărilor acute (spontane)

1. Pacienți cu hemofilie A și inhibitori de factor VIII

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor de sângerare, mai pot apărea evenimente de sângerare spontană la pacienții cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce pentru această categorie de pacienți va însemna probabil, necesitatea utilizării concomitente a terapiilor hemostatice alternative.

a. Abordarea generală a sângerărilor spontane: emicizumab este foarte probabil să transforme fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever. Dată fiind ameliorarea hemostazei la pacienții tratați cu emicizumab în profilaxie, abordarea curentă de a trata la primele semne și simptome de sângerare, trebuie să se schimbe pentru unele cazuri. *Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt.* Cu toate acestea, este necesară o evaluare suplimentară a acuzelor articulare și musculare înaintea tratamentului cu un agent hemostatic suplimentar.

b. Precauții privind doza și durata terapiei cu agenți de bypass:

- **Episoadele de sângerare acută se pot trata cu Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)** cu o doză de 90-120 µg/kg, ca doză inițială. Marea majoritate a sângerărilor ar putea fi tratate cu 1-3 doze, administrate la intervale de 2 ore.

- **Administrarea de CCPa pentru sângerările spontane la pacienții aflați în tratament cu emicizumab trebuie evitată, iar rFVIIa trebuie să fie prima opțiune pentru tratament.**
- Dacă se administrează CCPa, doza nu va trebui să fie mai mare de 50 U/kg ca doză inițială și nu va depăși 100 U/kg/zi. Durata terapiei cu CCPa trebuie minimizată, existând riscul de apariție a trombozei și a microangiopatiei trombotice la administrarea pe perioade mai mari de 24 ore, în special cu doze de peste 100 U/kg/zi.
- **Dozele repetate de agenți de bypass, oricare dintre ei ar fi utilizat, dincolo de recomandările de mai sus, se fac sub supravegherea medicului cu expertiza în domeniu, luând în considerare evaluarea severității sângerărilor înainte de a se repeta dozele.**
- **Pentru sângerările semnificative care nu răspund la agenții de bypass, se va lua în considerare utilizarea de factor VIII de origine porcină sau factor VIII uman dacă asigură eficiența hemostatică (în cazul pacienților cu titru mic de inhibitori).** Utilizarea acestor agenți permite de asemenea monitorizarea terapeutică cu ajutorul testelor cromogenice cu substrat de origine bovină.

2. Pacienți cu hemofilie A severă fără inhibitori de factor VIII

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor hemoragice, mai pot apărea episoade de sângerare acută la pacienții tratați cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce, în cazul pacienților cu hemofilie A fără inhibitori, va însemna probabil necesitatea utilizării concomitente a terapiei de substituție cu factor FVIII. Nu au fost observate evenimente adverse grave legate de utilizarea concomitentă a concentratelor de FVIII la pacienții aflați în profilaxie cu emicizumab. Mai exact, nu au fost observate evenimente trombotice sau de microangiopatie trombotică. Mai jos sunt câteva recomandări specifice care trebuie luate în considerare în acest grup de pacienți.

- Abordare generală a sângerării spontane: Emicizumab transformă fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever, cu o reducere semnificativă a episoadelor hemoragice care necesită tratament. *Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt.*
- Toate concentratele de FVIII (cu timp de înjumătățire standard sau timp de înjumătățire prelungit) pot fi utilizate pentru evenimentele de sângerare acută. Dozarea trebuie să urmeze aceleași recomandări ca atunci când pacientul se afla în terapie de substituție cu factor FVIII (cu utilizarea de teste cromogenice de evaluare a FVIII).

VII. Recomandări privind managementul intervențiilor chirurgicale cu emicizumab

Siguranța și eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervențiilor chirurgicale. În studiile clinice, pacienții au avut intervenții chirurgicale fără întreruperea tratamentului profilactic cu emicizumab.

Deși emicizumab ameliorează hemostaza, el nu o normalizează. Acest aspect important este de reținut când se planifică un control hemostatic în cadrul unei intervenții chirurgicale. În cadrul studiilor clinice, unii pacienți au prezentat un control al hemostazei adecvat doar cu emicizumab pentru intervenții chirurgicale minore, în timp ce alții nu. Această situație este similară cu ceea ce s-a observat în timp la pacienții cu hemofilie formă moderată.

- Intervențiile chirurgicale trebuie să fie efectuate în centre cu experiență și cu acces la testele necesare de laborator.
- Intervențiile chirurgicale la cerere ar trebui efectuate după ce pacienții au finalizat faza de inițiere a tratamentului cu emicizumab și sunt în faza de menținere cu o doză fixă, stabilită.
- Emicizumab în monoterapie – această abordare nu ar trebui să se presupună ca fiind adecvată pentru cazul intervențiilor chirurgicale majore unde standardele actuale de tratament sunt de a menține nivelurile de factor în limitele recomandate de ghidurile internaționale pentru pacienții cu hemofilie supuși intervențiilor chirurgicale.
- Monitorizarea îndeaproape a controlului sângerărilor, ca și accesul la teste specifice de laborator pentru monitorizarea terapiei (ex. teste cromogenice de evaluare a FVIII, la pacienții cu hemofilie fără inhibitori sau cu titru mic de inhibitori tratați aditional cu concentrat de FVIII sunt de o importanță maximă atunci când se decid planurile terapeutice pentru pacienții tratați cu emicizumab ce au nevoie de proceduri chirurgicale.
- **Pentru proceduri și intervenții chirurgicale majore unde sângerarea poate conduce la complicații serioase, pacienților cu inhibitori trebuie să li se administreze factor rFVIIa , pre și post operator, conform ghidurilor internaționale, pentru a menține hemostaza în parametrii de eficiență vizată.**
- Medicii sunt avertizați să ia în considerare faptul că complicațiile hemoragice cauzate de intervențiile chirurgicale la pacienții cu hemofilie depășesc încă cu mult complicațiile trombotice în frecvență și morbiditate / mortalitate.

VIII. Întreruperea tratamentului

Pacienții care urmează tratament profilactic cu emicizumab trebuie monitorizați pentru apariția evenimentelor de tromboembolism atunci când li se administrează concomitent CCPa.

Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa și să întrerupă terapia cu emicizumab în cazul în care apar simptome clinice și/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru microangiopatie trombotica (MAT) și să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic.

IX. Reluare tratament

După rezoluția MAT, medicii și pacienții/apartinătorii trebuie să analizeze, în funcție de caz, riscurile și beneficiile reluării tratamentului profilactic cu emicizumab.

X. Prescriptori

Medici cu specialitatea hematologie, **oncologie și hematologie pediatrică** sau medicii cu specialitatea pediatrie, medicină internă în baza scrisorii medicale/recomandării/biletului de externare emisă/emis de **un medic cu specialitatea hematologie sau oncologie și hematologie pediatrică,**”