

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 342 cod (B02BD02): DCI TUROCTOCOG ALFA PEGOL

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

1. Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII.

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei A:

- forma ușoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)
- forma severă, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml).

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%.ⁱ

2. Manifestările hemoragice:

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare (Tabele 1, 2 și 3).

Tabel nr. 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare

Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII în procente)	Caracteristicile sângerării
Severă (F VIII < 1%)	Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată
Moderată (F VIII 1 - 5%)	Rar hemoragiile pot apărea spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale
Ușoară (F VIII 5- 40%)	Hemoragii severe și prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale

Tabel nr. 2: Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare

Localizarea hemoragiilor	Frecvența (%)
Hemartroze	70 - 80
Hemoragii musculare	10 - 20
Alte hemoragii majore	5 - 10
Hemoragii SNC	< 5

Tabel nr. 3: În funcție de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viața în pericol

Hemoragii severe	Hemoragii care pun viața în pericol
Articulații	Cerebrale (SNC)
Musculatura și țesuturile moi	Gastrointestinale (GI)
Bucale/nazale/intestinale	Gât/faringe
Hematurie	Traumatisme severe

3. Protocol de diagnostic inițial al hemofiliei congenitale:

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic);
- diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic);
- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice).

Confirmarea diagnosticului și precizarea tipului de hemofilie

- timp parțial de tromboplastină activat (TPTA);
- timp de consum de protrombină;
- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe și nefiind indicate ca teste screening (tabel nr. 4);
- corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă absorbită pe sulfat de bariu;
- determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

Diagnostic posibil	TP	TPTA	Timp de sângerare	Nr. Trombocite
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilie A sau B	Normal	Prelungit	Normal	Normal
Boala von Willebrand	Normal	Normal sau Prelungit	Normal sau Prelungit	Normal sau Redus
Defect de trombocite	Normal	Normal	Normal sau Prelungit	Normal sau Redus

Precizarea formei de severitate a hemofiliei - determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor - determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery și stabilirea timpului de înjumătățire a FVIII și FIX.

II. INDICAȚII TERAPEUTICE:

Tratamentul și profilaxia sângerărilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) - face obiectul unui contract cost-volum

Substanța activă turoctocog alfa pegol este un conjugat covalent al proteinei turoctocog alfa cu polietilenglicol (PEG) 40 kDa. Factorul uman VIII, produs prin tehnologie ADN recombinant dintr-o linie celulară ovariană de hamster chinezesc (OHC) și nu se utilizează aditivi de origine umană sau animală în cultura celulară, purificarea, conjugarea sau formularea turoctocog alfa pegol. Turoctocog alfa pegol este un medicament de tip factor VIII uman recombinant (rFVIII) purificat, cu 40 kDa polietilenglicol (PEG) conjugat la proteină. PEG este atașat de glicanul legat de O din domeniul B trunchiat al rFVIII (turoctocog alfa). Mecanismul de acțiune al turoctocog alfa pegol se bazează pe înlocuirea factorului VIII deficitar sau absent la pacienții cu hemofilie A. Atunci când turoctocog alfa pegol este activat de trombină la locul leziunii, domeniul B care conține fragmentul PEG și regiunea a3 sunt scindate, generând astfel factorul VIII (rFVIIIa) recombinant activat care este similar structurii factorului VIIIa endogen.

III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:

1. Criterii de includere în tratament:

- Pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (ușoară, moderată sau severă).

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați: Clorură de sodiu, L-Histidină, Zahăr, Polisorbat 80, L-Metionină, Clorură de calciu dihidrat, Hidroxid de sodiu, Acid clorhidric;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de hamster;
- Pacienții cu vârsta de sub 12 ani.

IV. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI A CONGENITALE CU TUROCTOCOG ALFA PEGOL (doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):

1. Doze

Doza, intervalul de administrare și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și de intensitatea sângerării, de nivelul activității vizate a factorului VIII și de starea clinică a pacientului. Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în unități internaționale (UI), stabilite conform standardului actual al concentrației stabilit de OMS privind medicamentele care conțin factor VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie ca procent (raportat la valoarea plasmatică normală la om), fie, de preferință, în unități internaționale pe dl (raportat la standardul internațional actual privind nivelul de factor VIII în plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

2. Mod de administrare

Turoctocog alfa pegol este pentru administrare intravenoasă.

Turoctocog alfa pegol trebuie administrat prin injecție intravenoasă (timp de aproximativ 2 minute) după reconstituirea pulberii cu 4 ml din solventul furnizat (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă).

3. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent:

- Tratamentul profilactic continuu definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an și un minim de administrări definit a priori pentru cel puțin 45 săptămâni (85%) pe an;
- Tratamentul profilactic intermitent definit ca tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depășește 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate și bine documentate.

În cazul profilaxiei, doza recomandată este de **50 UI de turoctocog alfa pegol per kg greutate corporală la fiecare 4 zile**. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.

Doza la adolescenți (12 ani și peste) este aceeași cu cea pentru adulți.

4. Tratamentul la nevoie "ON DEMAND":

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observația empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

Unități internaționale (UI) necesare = greutatea corporală (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5

Cantitatea administrată și frecvența de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacității clinice, pentru fiecare pacient în parte.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Pentru tratamentul sângerărilor, se poate administra o doză unică maximă de turoctocog alfa pegol de 75 UI/kg și o doză totală maximă de 200 UI/kg/24 ore.

Datele din Tabelul nr. 5 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare:

Tabel nr. 5 - Recomandări privind tratamentul episoadelor hemoragice cu turoctocog alfa pegol

Intensitatea hemoragiei	Nivelul necesar de activitate al factorului VIII (UI/dl sau % din cantitatea normală) ^a	Frecvența dozelor (ore)	Durata terapiei
Ușoară Hemartroză incipientă, sângerări musculare ușoare sau sângerări ușoare la nivelul cavității bucale	20-40	12-24	Până la eliminarea hemoragiei
Moderată Hemartroză extinsă, sângerări musculare, hematom	30-60	12-24	Până la eliminarea hemoragiei
Hemoragii severe sau amenințătoare de viață	60-100	8-24	Până la eliminarea riscului

^aDoza necesară se stabilește cu ajutorul formulei următoare:

Număr de unități necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creșterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

Doza și intervalul de administrare pentru o intervenție chirurgicală depind de procedura și practica locală. Se poate administra o doză unică maximă de turoctocog alfa pegol de 75 UI/kg și o doză totală maximă de 200 UI/kg/24 ore. Frecvența dozelor și durata terapiei trebuie ajustate întotdeauna individual în funcție de răspunsul clinic individual.

Datele din Tabelul nr. 6 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în intervențiile chirurgicale:

Tabel nr. 6 - Recomandări privind administrarea turoctocog alfa pegol pentru managementul perioperator

Tipul procedurii chirurgicale	Nivelul necesar de activitate al factorului VIII (%) (UI/dl) ^a	Frecvența dozelor (ore)	Durata terapiei
Intervenții chirurgicale minore Inclusiv extracții dentare	30-60	Cu o oră înainte de intervenția chirurgicală Repetări după 24 de ore dacă este necesar	O doză unică sau repetați injecția la fiecare 24 de ore timp de cel puțin o zi până la vindecare
Intervenții chirurgicale majore	80-100 (pre- și postoperator)	Cu o oră înainte de intervenția chirurgicală pentru a avea activitatea factorului VIII în	Repetări injecția la fiecare 8 până la 24 de ore, în funcție de necesități, până la vindecarea plăgii

		intervalul țintă	Luați în considerare continuarea terapiei timp de încă 7 zile pentru a menține activitatea factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl)
		Repețați la fiecare 8 până la 24 de ore pentru a menține activitatea factorului VIII în intervalul țintă	

^a Doza necesară se stabilește cu ajutorul formulei următoare:

Număr de unități necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creșterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

Copii și adolescenți

- Doza la adolescenți (12 ani și peste) este aceeași cu cea pentru adulți.
- La copiii cu vârsta sub 12 ani siguranța pe termen lung nu a fost stabilită.

V. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Reacții alergice cunoscute la proteinele provenite de la hamster.

VI. REACȚII ADVERSE, ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:

În cazuri rare au fost observate reacții de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și de usturime la locul administrării în perfuzie, frisoane, înroșirea feței, urticarie generalizată, cefalee, papule pruriginoase, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, senzație de furnicături, vărsături, wheezing) și pot evolua în unele situații la anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Foarte rar s-a observat dezvoltarea de anticorpi împotriva proteinelor provenite de la hamster, însoțită de reacții de hipersensibilitate.

Atenționări și precauții:

- în cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt imediat;
- formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 de zile de expunere. Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.
- Acest medicament conține 30,5 mg de sodiu per flacon reconstituit, echivalent cu 1,5% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2,0 g sodiu pentru un adult.
- nu există experiență referitoare la utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii și alăptării. Prin urmare, factorul VIII nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării decât dacă este clar indicat.

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- monitorizarea clinică și paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice cu orice localizare și a statusului articular;
- determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului prin teste adecvate de laborator (testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă), cu rol în stabilirea dozei care trebuie administrată și a frecvenței de repetare a perfuziilor.

VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:

- Hipersensibilitate la substanța activă care include erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de hamster.

IX. MEDICI PRESCRIPTORI:

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.”