

DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 279 cod (B02BD02): DCI RURIOCTOCOG 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%.

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 apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale
Ușoară (F VIII- 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 hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

Rurioctog alfa pegol, este un factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat, cu timp de înjumătățire plasmatică prelungit. Rurioctog alfa pegol este un conjugat covalent al octocog alfa, care constă în 2332 aminoacizi cu reactiv polietilen glicol (PEG) (GM 20 kDa). Activitatea terapeutică a rurioctog alfa pegol este derivată din octocog alfa, care este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant din celule ovariene de hamster chinezesc. Octocog alfa este apoi conjugat covalent cu reactivul PEG. Frațiunea PEG este conjugată cu molecula de octocog alfa pentru a crește timpul de înjumătățire plasmatică.

III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:

1. Criterii de includere in tratament:

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

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați: manitol, trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, Tris(hidroximetil) aminometan, polisorbitat 80;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster;
- Pacienții cu vârsta de sub 12 ani.

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

1. Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt legate de standardul actual al concentrației stabilit de OMS pentru medicamentele care conțin factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie ca procent (relativ la plasma umană normală), fie, de preferință, în unități internaționale (relativ la un standard internațional pentru factorul 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

Rurioctocog alfa pegol este pentru administrare intravenoasă.

Viteza de administrare trebuie stabilită în funcție de confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

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 **40 până la 50 UI de Rurioctocog alfa pegol per kg greutate corporală, de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile.** Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.

În cadrul studiului CONTINUATION, pacienții cu vârsta ≥ 12 ani din grupul care a primit tratament profilactic cu doză fixă administrată de două ori pe săptămână, care nu au prezentat sângerări spontane timp de 6 luni, pot trece la administrarea la fiecare 5 zile și, ulterior, la administrarea la fiecare 7 zile dacă nu au prezentat sângerări spontane timp de alte 6 luni.

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 = greutate 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.

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

Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
<p>Hemoragie</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare la nivelul cavității bucale. Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom Hemoragii care pun viața în pericol. 	<p>20 – 40</p> <p>30 – 60</p> <p>60 – 100</p>	<ul style="list-style-type: none"> Se repetă injecțiile la interval de 12-24 de ore, cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare Se repetă injecțiile la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de dizabilitate. Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până la îndepărtarea pericolului.
<p>Intervenție chirurgicală</p> <ul style="list-style-type: none"> Minoră Inclusiv extracției dentare Majoră 	<p>30 – 60</p> <p>80 – 100 Pre și post operator</p>	<ul style="list-style-type: none"> La interval de 24 de ore cel puțin o zi, până la vindecare. Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până când se obține vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul încă alte cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Copii și adolescenți

Tratamentul la nevoie privind dozele pentru copii și adolescenți (12 până la 18 ani) este același ca la pacienții adulți.

Tratamentul profilactic la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani este similar cu cel la pacienții adulți.

Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.

V. CONTRAINDICATII:

Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienți.

Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster.

VI. REACTII ADVERSE, ATENTIONARI SI PRECAUTII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:

- rar, au fost observate cazuri de hipersensibilitate sau reacții alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și usturime la nivelul locului injecției, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, erupție cutanată, hipotensiune arterială, letargie, greață, stare de neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, furnicături, vărsături, respirație șuierătoare), în unele cazuri ele putând evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc);
- siguranța Rurioctocog alfa pegol a fost evaluată la 365 de pacienți cu hemofilie A severă (factorul VIII mai mic de 1% față de normal) tratați anterior, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Rurioctocog alfa pegol în cadrul a 6 studii clinice prospective multicentrice deschise finalizate;

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 20 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 sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

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 INTRERUPEREA 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 șoarece sau 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.”