MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Emicizumabum

INDICAŢIA: ***Tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii cu hemofilie A severă (deficiență congenitală de factor VIII, FVIII < 1%) care nu prezintă inhibitori de factor VIII***

Data depunerii dosarului	**04.06.2021**
Număr dosar	**10572**

Actualizare protocol terapeutic

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Emicizumabum

1.2. DCI: Hemlibra 30mg/ml soluţie injectabilă

Hemlibra 150mg/ml soluţie injectabilă

1.3 Cod ATC: B02BXC06

1.4. Data eliberării APP: 23.02.2018

1.5. Deținătorul APP : Roche Registration GmbH reprezentat prin Roche Romania SRL

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	**soluţie injectabilă**
Concentraţii	Hemlibra 30mg/ml soluție injectabilă • 30 mg/1 ml Hemlibra 150mg/ml soluție injectabilă • 60 mg/0,4 ml • 105 mg/0,7 ml • 150 mg/1 ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon x1 ml soluție injectabilă (conține 30 mg emicizumab) Cutie cu 1 flacon x0,4 ml soluție injectabilă (conține 60 mg emicizumab) Cutie cu 1 flacon x0,7 ml soluție injectabilă (conține 105 mg emicizumab) Cutie cu 1 flacon x1 ml soluție injectabilă (conține 150 mg emicizumab**)**

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	**Hemlibra 30 mg/1 ml soluție injectabilă-11747,37** **Hemlibra 60 mg/0,4 ml soluție injectabilă-23423,94** **Hemlibra 105 mg/0,7 ml soluție injectabilă-40938,72** **Hemlibra 150 mg/1 ml soluție injectabilă-58453,55**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Hemlibra 30 mg/1 ml soluție injectabilă-11747,37 Hemlibra 60 mg/0,4 ml soluție injectabilă-23423,94 Hemlibra 105 mg/0,7 ml soluție injectabilă-40938,72

Hemlibra 150 mg/1 ml soluție injectabilă-58453,55

1.9. Indicația terapeutică, doza de administrare și durata medie a tratamentului conform RCP Hemlibra [1]

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Hemlibra indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerarilor sau reducerea frecvenţei episoadelor de sangerare la pacienţii hemofilie A severă (deficiență congenitală de factor VIII, FVIII < 1%) care nu prezintă inhibitori de factor VIII	Doza recomandată este de 3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni (doză de încărcare), urmată apoi de doza de întreţinere fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, 3 mg/kg la fiecare două săptămâni, sau 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, toate dozele fiind administrate sub formă de injecţie subcutanată. Schema terapeutică a dozei de încărcare este aceeași, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreţinere. Schema terapeutică a dozei de întreţinere trebuie aleasă pe baza preferinței medicului și a pacientului/aparţinătorului acestuia pentru a îmbunătăţi aderenţa la tratament.	Hemlibra este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.

<u>Informaţii suplimentare din RCP Hemlibra:</u>
Grupe speciale de pacienţi
Copii şi adolescenţi
Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienţii copii şi adolescenţi . Nu sunt date disponibile la pacienţii cu vârsta mai mică de 1 an.
Pacienţi vârstnici
Nu sunt recomandate ajustări ale dozelor la pacienţii cu vârsta de 65 de ani sau peste. Nu sunt date disponibile la pacienţii cu vârsta peste 75 de ani.
Insuficienţă renală şi hepatică
Nu sunt recomandate ajustări ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată .Emicizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă renală moderată sau severă sau insuficienţă hepatică severă.
Abordarea în condiţii perioperatorii
Siguranţa şi eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervenţiilor chirurgicale. În cazul în care administrarea substanţelor hemostatice de bypassing (de exemplu, CCPa şi rFVIIa) este necesară în perioada perioperatorie, vă rugăm să consultaţi ghidul cu privire la doze în cazul administrării substanţelor hemostatice de bypassing.
Inducerea toleranţei imune (ITI)
Siguranţa şi eficacitatea emicizumab la pacienţii la care se efectuează inducerea toleranţei active nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificarile si completarile ulterioare*, medicamentul cu DCI Emicizumab este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-

urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100% la SECŢIUNEA SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, în P6.27: Boli rare - medicamente incluse condiţionat, poziția 7, notat cu semnul „Ω”, specific încheierii contractelor cost-volum.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB*)

Date despre hemofilia A congenitală:

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

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale incidenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic.

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

Complicaţii ale hemofiliei:

Expunerea la concentratele de factor VIII este asociată cu dezvoltarea de aloanticorpi neutralizanţi anti factor-VIII (inhibitori), care reduc efectul hemostatic al concentratelor de FVIII, astfel încât tratamentul devine ineficient. Incidenţa inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienţii cu hemofilie A.

Apariţia anticorpilor anti factor-VIII este una dintre cele mai serioase complicaţii ale terapiei de substituţie la pacienţii cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală comparativ cu cei care au forme uşoare sau moderate de hemofilie A. Controlul sângerărilor este o mare provocare la pacienţii cu hemofilia A şi inhibitori în comparaţie cu cei fără inhibitori. Inhibitorii de FVIII au un risc crescut de complicaţii musculoscheletale, durere, limitări din punct de vedere fizic care pot impacta major calitatea vieţii1).

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 frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII

Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat şi de factorul X, reconstituind astfel funcţia factorului VIII activat deficitar, care este necesar pentru o hemostază eficientă.

Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvenţială cu factorul VIII şi, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII2).

I. Indicaţia terapeutică:

Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII.

II. Criterii de includere:

Pacienţi din toate grupele de vârstă (copii, adolescenţi şi adulţi), cu hemofilie A congenitală:

• care prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticaţi

sau

• care prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic ("la nevoie") sau profilactic cu agenţi de bypass (CCPa şi rFVIIa)3 - 4).

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile2).

IV. Tratament:

Recomandări pentru iniţierea tratamentului cu emicizumab:

Tratamentul (inclusiv profilaxia de rutină) cu substanţe hemostatice de bypassing (de exemplu CCPa şi rFVIIa) trebuie întrerupt în ziua precedentă iniţierii terapiei cu Hemlibra.

Emicizumab este destinat exclusiv utilizării subcutanate şi trebuie administrat cu respectarea tehnicilor adecvate de asepsie2).

Doze:

Doză de încărcare:

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

Schema terapeutică a dozei de încărcare este aceeaşi, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreţinere.

Doza de întreţinere:

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 întreţinere trebuie aleasă pe baza preferinţelor medicului şi a pacientului/aparţinătorului acestuia pentru a îmbunătăţi aderenţa la tratament.

Calcularea dozelor:

Doza (exprimată în mg) şi 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 întreţinere 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 ÷ concentraţia flaconului (mg/ml) = volumul total de emicizumab (ml) care trebuie administrat.

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

Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecţie[2]).

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 injecţiile 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 obişnuit de administrare. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în aceeaşi zi pentru a compensa doza omisă[2]).

V. Monitorizarea (clinică şi de laborator) tratamentului cu emicizumab:

Pe baza studiilor preclinice, există posibilitatea apariţiei fenomenului de hipercoagulare în cazul administrării de rFVIIa sau FVIII în asociere cu emicizumab. Emicizumab creşte potenţialul 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.

Experienţa în cazul administrării concomitente de medicamente antifibrinolitice şi CCPa sau rFVIIa la pacienţii cărora li se administrează tratament profilactic cu emicizumab este limitată. Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariţiei de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa la pacienţii trataţi cu emicizumab.

Testele de laborator care sunt sau nu sunt influenţate de prezenţa emicizumab, sunt menţionate în tabelul de mai jos. Din cauza timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit, aceste efecte asupra testelor de coagulare pot persista timp de până la 6 luni după administrarea ultimei doze2).

Rezultate ale testelor de coagulare influenţate şi neinfluenţate de emicizumab[2]).

Rezultate influenţate de emicizumab	***Rezultate neinfluenţate de emicizumab***
Timp de tromboplastină parţial 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 rezistenţei la proteina C activată (APC-R)*** ***- Timp de coagulare activat (ACT)***	*- Teste Bethesda (susbstrat 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* *- Teste cromogenice de determinare a unui singur factor, altul decât FVIII1)* *- 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) *- Pacienţi cu hemofilie A şi inhibitori de factor VIII5)*

În ciuda eficacităţii ridicate în prevenirea evenimentelor de sângerare, mai pot apărea evenimente de sângerare spontană la pacienţii cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce pentru această categorie de pacienţi 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 puţin sever. Dată fiind ameliorarea hemostazei la pacienţii trataţi cu emicizumab în profilaxie, abordarea curentă de a trata la primele semne şi simptome de sângerare, trebuie să se schimbe pentru unele cazuri. Sângerările semnificative şi severe sau cele ameninţătoare de viaţă, în continuare trebuie tratate prompt. Cu toate acestea, este necesară o evaluare suplimentară a acuzelor articulare şi musculare înaintea tratamentului cu un agent hemostatic suplimentar.

b. Precauţii privind doza şi durata terapiei cu agenţi 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 iniţială. 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 pacienţii aflaţi în tratament cu emicizumab ar trebui evitată, iar rFVIIa ar trebui să fie prima opţiune pentru tratament.

• Dacă se administrează CCPa, doza nu va trebui să fie mai mare de 50 UI/kg ca doză iniţială şi nu va depăşi 100 UI/kg/zi. Durata terapiei cu CCPa trebuie minimizată, existând riscul de apariţie a trombozei şi a microangiopatiei trombotice la administrarea pe perioade mai mari de 24 ore, în special cu doze de peste 100 UI/kg/zi.

• Dozele repetate de agenţi de bypass, oricare dintre ei ar fi utilizat, dincolo de recomandările de mai sus, se fac sub supravegherea medicului, luând în considerare evaluarea severităţii sângerărilor înainte de a se repeta dozele.

• Pentru sângerările semnificative care nu răspund la agenţii de bypass, se va lua în considerare utilizarea de factor VIII de origine porcină sau factor VIII uman dacă este parţial tolerat. Utilizarea acestor agenţi permite de asemenea monitorizarea terapeutică cu ajutorul testelor cromogenice cu substrat de origine bovină.

***VII. Recomandări** privind managementul intervenţiilor chirurgicale cu emicizumab*

Siguranţa şi eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervenţiilor chirurgicale. În studiile clinice, pacienţii au avut intervenţii chirurgicale fără întreruperea tratamentului profilactic cu emicizumab2).

Deşi emicizumab ameliorează hemostaza, el nu o normalizează. Acest aspect important este de reţinut când se planifică un control hemostatic în cadrul unei intervenţii chirurgicale. În cadrul studiilor clinice, unii pacienţi au prezentat un control al hemostazei adecvat doar cu emicizumab pentru intervenţii chirurgicale minore, în timp ce alţii nu. Această situaţie este similară cu ceea ce s-a observat în timp la pacienţii cu hemofilie formă moderată5).

• Intervenţiile chirurgicale ar trebui să fie efectuate în centre cu experienţă şi cu acces la testele necesare de laborator atunci când se utilizează în acelaşi timp şi agenţi hemostatici.

• Intervenţiile chirurgicale la cerere ar trebui efectuate după ce pacienţii au finalizat faza de iniţiere a tratamentului cu emicizumab şi sunt în faza de menţinere cu o doză fixă, stabilită.

• Emicizumab în monoterapie - această abordare nu ar trebui să se presupună ca fiind adecvată pentru cazul intervenţiilor chirurgicale majore unde standardele actuale de tratament sunt de a menţine nivelurile de factor în limitele normale, pentru o perioadă de mai multe zile.

• Monitorizarea îndeaproape a controlului sângerărilor, ca şi accesul la teste specifice de laborator pentru monitorizarea terapiei (ex. teste cromogenice de evaluare a FVIII cu înlocuirea FVIII) sunt de o importanţă maximă atunci când se decid planurile terapeutice pentru pacienţii trataţi cu emicizumab ce au nevoie de proceduri chirurgicale.

• Pentru proceduri şi intervenţii chirurgicale majore unde sângerarea poate conduce la complicaţii serioase, pacienţilor trebuie să li se administreze factor rFVIIa, pre şi post operator pentru a menţine hemostaza în parametrii normali.

• Medicii sunt avertizaţi să ia în considerare faptul că complicaţiile hemoragice cauzate de intervenţiile chirurgicale la pacienţii cu hemofilie depăşesc încă cu mult complicaţiile trombotice în frecvenţă şi morbiditate/mortalitate.

VIII. Întreruperea tratamentului:

Pacienţii care urmează tratament profilactic cu emicizumab trebuie monitorizaţi pentru apariţia evenimentelor de tromboembolism atunci când li se administrează concomitent CCPa.

Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa şi să întrerupă terapia cu emicizumab în cazul în care apar simptome clinice şi/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru microangiopatie trombotică (MAT) şi să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic2).

IX. Reluare tratament:

După rezoluţia MAT, medicii şi pacienţii/aparţinătorii trebuie să analizeze, în funcţie de caz, riscurile şi beneficiile reluării tratamentului profilactic cu emicizumab2).

X. 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 unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.

2. Crearea adresabilității pacienți

- pacienţi cu hemofilie A severă (deficienţă congenitală de factor VIII, FVIII < 1%) **care nu prezintă inhibitori de factor VIII** pentru tratamentul profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare.

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 caracterizeaza prin sângerari 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%.

Simptomele hemofiliei A

Principala manifestare a hemofiliei este reprezentată de hemoragii, care apar ca urmare a tulburărilor de coagulare. Persoanele cu hemofilie A sângerează pentru mai mult timp decât persoanele care nu suferă de această patologie. Hemoragiile pot fi interne (articulații, mușchi) sau externe, cauzate de tăieturi minore, intervenții medicale, dentare sau traumatisme.

Frecvența și severitatea hemoragiilor variază în funcție de nivelul plasmatic de factor VIII al coagulării. Acest nivel variază în mod normal între 50% și 150%. Un nivel de factor sub 50% și gradul de scădere a acestuia determină severitatea manifestărilor clinice.

Tabelul nr.1 – Gradele de severitate ale hemofiliei A

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.**
Uşoară (F VIII 5 - 49%)	**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

A. Hemofilia A - date epidemiologice în România

Conform "World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey", publicat în 2019, în România este estimat un număr de 1.615 persoane cu hemofilie A, ceea ce încadrează această boală, conform definiției acceptate în Uniunea Europeană, ca fiind o boală rară și inclusă în Orphanet, portalul european al bolilor rare. Conform aceleiași baze de date, în țările din categoria celor cu venituri medii superioare (bazat pe World Bank Group 2015 rankings for GNI/capita) din care face parte și România, 47,5% dintre pacienți suferă de o formă severă de hemofilie.

Conform Federației Internaționale de Hemofilie, aproximativ 1 din 10000 de persoane se nasc cu hemofilie A.

Surse utilizate pentru estimarea prevalenței și a incidenței

Indicator	Studiu/Sursa datelor	Valoare	An publicație/date	Regiune geografică
Prevalența	World Federation of Hemophilia, Annual Global Survey 2019.	1615	2019	Estimare România
Incidența	CHESS study (2017) Orphanet (2017) Institutul Național de Statistică	1/5000 nașteri masculine – 16 cazuri	2017	Europa Estimare România
Număr pacienți unici internați	Școala Națională de Sănătate Publică și Management Sanitar	726	2017	România

Număr pacienți tratați în cadrul Programului Național de Hemofilie	Casa Națională de Asigurări de Sănătate	856	2017	România

Număr de pacienți pe segmente populaționale

Tip/subtip patologie	Număr total (estimare)	0-4 ani	5-13 ani	14-18 ani	19-44 ani	45+ ani
Hemofilie A	1615	67	181	109	698	560
Hemofilie A forma severă	768	32	86	52	332	266
Hemofilie A cu inhibitori	47	2	5	3	21	16
Pacienți cu intervenții chirurgicale/ortopedice majore	112	5	13	7	49	38

B. Tratamentul actual in Romania al hemofiliei A fara inhibitori

Pentru prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie A fara inhibitori de factor VIII, se utilizează tratamentul sau substituția profilactică continuă.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tratamentul sau substituția profilactică continuă, conform protocolului din Romania

Criterii de includere		Pacienții cu vârsta 1- 18 ani și pacienții cu vârsta peste 18 ani la care s-a început deja tratamentul profilactic din perioada copilăriei, cu formă congenitală severă de boală (deficit congenital de FVIII ≤ 1% sau 1-2%) cu fenotip sever (cel puțin 4 sângerări într-o perioadă de 6 luni documentat clinic), fără inhibitori
Tratament	**Produse**	Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant
	Doze	Concentrate de FVIII de coagulare cu 25-50 UI factor VIII/kg/doză, de 3-4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient.
	Mod de administrare	Pe cale intravenoasă, lent. La inițiere și la vârste foarte mici, intervalul de administrare trebuie stabilit de medicul pediatru sau hematolog, făcându-se cu doze mai mici și la interval mai mare, cu escaladare progresivă, în funcție de fenotipul fiecărui pacient.
Monitorizarea tratamentului		Monitorizarea clinică și paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice și a statusului articular. Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

Indicații terapeutice FVIII de coagulare, conform RCP :

- Tratamentul şi profilaxia hemoragiilor la pacienţii cu deficit congenital (hemofilie A) sau dobândit de factor VIII - Immunate;
- Tratamentul şi profilaxia sângerărilor la pacienţii cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) – Refacto, Octanate, Kogeanate;
- Concentrate de FVIII de coagulare se administreaza in doze de 25-50 UI factor VIII/kg/doză, de 3-4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcţie de fenotipul sângerării fiecărui pacient.

Toate tipurile de concentrate de FVIII de coagulare se administreaza pe cale intravenoasă, lent. La iniţiere şi la vârste foarte mici, intervalul de administrare trebuie stabilit de medicul pediatru sau hematolog, făcându-se cu doze mai mici şi la interval mai mare, cu escaladare progresivă, în funcţie de fenotipul fiecărui pacient.

Cu toate acestea, nevoia medicală ramane în continuare neacoperită pentru ca, desi, cu tratamentele actuale se obtin rate anualizate de sangerare (ABR) scazute, acestea pot fi asociate cu complicatii severe ale hemofiliei: sangerari repetate in articulatii care pot fi afectate pe termen lung, sangerari spontane intracraniene care pot fi asociate cu o rata inalta de morbiditate si mortalitate, microsangerari in articulatii care pot cauza daune ireversibile si pot fi cauza durerii cronice.

Emicizumab este primul anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), cu structură de anticorp bispecific.

Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat şi de factorul X, reconstituind astfel funcţia factorului VIII activat deficitar, care este necesar pentru o hemostază eficientă.

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

Indicații terapeutice conform RCP

Hemlibra este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienţi cu hemofilie A severă (deficienţă congenitală de factor VIII, FVIII < 1%) care nu prezintă inhibitori de factor VIII.

Hemlibra poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.

Doza recomandată este de 3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni (doză de încărcare), urmată apoi de doza de întreținere fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, 3 mg/kg la fiecare două săptămâni, sau 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, toate dozele fiind administrate sub formă de injecţie subcutanată.

Rezultate clinice - siguranta si eficacitatea Hemlibra au fost evaluate in cadrul studiului:

- **HAVEN 3 (studiul BH30071)** a inclus pacienţi hemofilie A care nu prezintă inhibitor de factor VIII

Studiul HAVEN 3 a fost un studiu de fază III, randomizat, multicentric, deschis, derulat la 152 de pacienţi adulţi şi adolescenţi de sex masculin (cu vârsta ≥ 12 ani şi greutatea corporală > 40 kg) cu hemofilie A severă, fără inhibitori de factor VIII, care primiseră anterior tratament episodic ("la cerere") sau profilactic cu factor VIII.

Pacienţilor li s-a administrat Hemlibra pe cale subcutanată, în doză de 3 mg/kg o dată pe săptămână în primele patru săptămâni, şi ulterior fie doze de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână (braţele A şi D), fie de 3 mg/kg o dată la două săptămâni (braţul B) sau niciun tratament profilactic (braţul C).

Pacienţii din braţul C au avut posibilitatea să treacă la tratamentul cu Hemlibra (3 mg/kg o dată la două săptămâni) după minimum 24 de săptămâni fără tratament profilactic.

În braţele A şi B a fost permisă creşterea dozei la 3 mg/kg săptămânal după 24 de săptămâni de tratament în cazul pacienţilor care au prezentat două sau mai multe sângerări calificate (episoade hemoragice spontane şi clinic semnificative apărute la starea de echilibru a concentraţiei plasmatice). La pacienţii din braţul D s-a permis creşterea dozei după al doilea episod de sângerare calificată. La momentul analizei primare, a fost mărită doza de întreţinere pentru cinci pacienţi.

Optzeci şi nouă de pacienţi care primiseră anterior tratament episodic („la cerere") cu FVIII au fost randomizaţi în raport de 2:2:1 pentru a primi Hemlibra, fie o dată pe săptămână (braţul A; N = 36), fie la două săptămâni (braţul B; N = 35) sau niciun tratament profilactic (braţul C; N = 18), fiind stratificaţi în funcţie de rata anterioară a episoadelor hemoragice la 24 de săptămâni (< 9 sau ≥ 9). Şaizeci şi trei de pacienţi care au primit anterior tratament profilactic cu FVIII au fost înrolaţi în braţul D pentru a primi Hemlibra (1,5 mg/kg o dată pe săptămână).

Obiectivul principal al studiului a fost să evalueze, în rândul pacienţilor care primiseră anterior terapie episodică cu FVIII, eficacitatea profilaxiei cu Hemlibra, administrată săptămânal (braţul A) sau o dată la două săptămâni (braţul B), comparativ cu neutilizarea tratamentului profilactic (braţul C), pe baza numărului de episoade hemoragice necesitând tratament cu factori de coagulare.

Alte obiective ale studiului au inclus evaluarea rezultatelor comparaţiei randomizate a braţului A sau B cu braţul C sub aspectul eficacităţii profilaxiei cu Hemlibra în reducerea numărului total al sângerărilor, al sângerărilor survenite spontan, sângerărilor la nivelul articulațiilor în general şi la nivelul articulaţiilor ţintă, precum şi evaluarea preferinţelor pacienţilor în ceea ce priveşte tratamentul cu ajutorul unui sondaj.

SNI este un studiu observațional al cărui principal obiectiv este să colecteze date clinice detaliate privind episoadele de sângerare şi utilizarea medicaţiei antihemofilice de la pacienţii cu hemofilie A neînrolaţi în studii clinice intervenţionale. Rezultatele privind eficacitatea profilaxiei cu Hemlibra comparativ cu neutilizarea unui tratament profilactic în ceea ce priveşte rata sângerărilor tratate, a tuturor sângerărilor, a sângerărilor tratate survenite spontan, apărute la nivelul articulaţiilor în general şi la nivelul articulaţiilor ţintă, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Studiul HAVEN 3: Rata anualizată a sângerărilor pentru braţul cu tratament profilactic cu Hemlibra comparativ cu braţul fără niciun tratament profilactic, la pacienţi cu vârsta ≥ 12 ani, care nu au dezvoltat inhibitori de factor VIII.

	Arm A emicizumab QW profilaxie *n* = 36	**Arm B emicizumab Q2W profilaxie *n* = 35**	**Arm C fara profilaxie *n* = 18**
Mediana duratei de eficacitate, săptămâni (min–max)	29.6 (17.3–49.6)	31.3 (7.3–50.6)	24.0 (14.4–25.0)
Sângerări tratate (cu FVIII)			
ABR, model based* (95% CI)	1.5 (0.9–2.5)	1.3 (0.8–2.3)	38.2 (22.9–63.8)
% reducere de risc† RR, p-value	**96%** 0.04, p<0.0001	**97%** 0.03, p<0.0001	
ABR median, calculat (IQR)	0.0 (0.0–2.5)	0.0 (0.0–1.9)	40.4 (25.3–56.7)
Participanți cu zero sângerări, % (95% CI)	56 (38–72)	60 (42–76)	0 (0.0–18)
Participanți cu 0–3 sângerări, % (95% CI)	92 (78–98)	94 (81–99)	6 (<1–27)

	Arm A emicizumab QW profilaxie *n* = 36	Arm B emicizumab Q2W profilaxie *n* = 35	Arm C fara profilaxie *n* = 18
Toate sângerările (tratate si netratate cu FVIII)			
ABR, model based* (95% CI)	2.5 (1.6–3.9)	2.6 (1.6–4.3)	47.6 (28.5–79.6)
% reducere de risc† p-value	**95%** p<0.0001	**94%** p<0.0001	
Participanți cu zero sângerări, % (95% CI)	50 (33–67)	40 (24–58)	0 (0–18)
Sângerări spontane tratate			
ABR, model based* (95% CI)	1.0 (0.5–1.9)	0.3 (0.1–0.8)	15.6 (7.6–31.9)
% reducere de risc† p-value	**94%** p<0.0001	**98%** p<0.0001	
Participanți cu zero sângerări , % (95% CI)	67 (49–81)	89 (73–97)	22 (6–48)

	Arm A emicizumab QW profilaxie *n* = 36	Arm B emicizumab Q2W profilaxie *n* = 35	Arm C fara profilaxie *n* = 18
Sângerări tratate in articulații			
ABR, model based* (95% CI)	1.1 (0.6–1.9)	0.9 (0.4–1.7)	26.5 (14.7–47.8)
% reducere de risc† p-value	**96%** p<0.0001	**97%** p<0.0001	
Participanți cu zero sângerări, % (95% CI)	58 (41–74)	74 (57–88)	0 (0–18)
Sângerări in articulațiile ținta‡			
ABR, model based* (95% CI)	0.6 (0.3–1.4)	0.7 (0.3–1.6)	13.0 (5.2–32.3)
% reducere de risc† p-value	**95%** p<0.0001	**95%** p<0.0001	
Participanți cu zero sângerări, % (95% CI)	69 (52–84)	77 (60–90)	28 (10–54)

Reducerile ratelor anualizate ale sângerărilor pentru braţele cu tratament profilactic cu Hemlibra (bratele A si B) comparativ cu braţul fără niciun tratament profilactic (bratul C), la pacienţi cu vârsta ≥ 12 ani, care nu au dezvoltat inhibitori de factor VIII au fost:

- sângerări tratate: 96%, respectiv 97%
- toate sângerările: 95%, respectiv 94%
- sângerări tratate survenite spontan: 94%, respectiv 98%
- sangerari la nivelul articulaţiilor, în general: 96%, respectiv 97%
- sangerari la nivelul articulaţiilor ţintă: 95%, respectiv 95%

Analiza intra-individuala - studiul **HAVEN 3**

Eficacitatea profilaxiei cu Hemlibra a fost comparată, de asemenea, cu tratamentul profilactic anterior cu factor VIII (braţul D) la pacienţi care participaseră la un studiu non-intervenţional (SNI) înainte de înrolare Această analiză

comparativă a inclus numai pacienţii din SNI, deoarece datele cu privire la sângerări şi tratament au fost colectate la acelaşi nivel de granularitate ca în studiul HAVEN 3.

În cadrul analizei intra-individuale a pacienţilor din studiul clinic HAVEN 3, tratamentul profilactic cu Hemlibra a generat o reducere (68 %) semnificativă statistic (p<0,0001) a ratei episoadelor de sângerare pentru sângerările tratate în comparaţie cu tratamentul profilactic anterior cu FVIII.

Studiul HAVEN 3: Comparaţie intra-individuală a ratei anualizate a sângerărilor (sângerări tratate) survenite cu Hemlibra comparativ cu tratamentul profilactic anterior cu FVIII

	Arm D emicizumab QW *n* = 48*	NIS FVIII profilaxie *n* = 48
Median duratei de eficacitate, săptămâni (min–max)	33.7 (20.1–48.6)	30.1 (5.0–45.1)
ABR, model based† (95% CI)	1.5 (1.0–2.3)	4.8 (3.2–7.1)
% reducere de risc RR, p-value	**68%** 0.32, p<0.0001	
ABR median, calculat (IQR)	0.0 (0.0–2.1)	1.8 (0.0–7.6)
Participanți cu zero sângerări, % (95% CI)	54 (39–69)	40 (26–55)
Participanți cu 0–3 sângerări , % (95% CI)	92 (80–98)	73 (58–85)

- Conform studiului HAVEN 3, emicizumab, administrat subcutanat, reduce semnificativ episoadele de sangerare cu >95% versus fara tratament profilatic la pacientii cu hemofilie A fara inhibitori si peste 55% dintre pacientii au avut zero sangerari tratate (>90% au avut mai putin de trei sangerari).
- In analiza intraindividuala a fost demostrata superioritatea emicizumab versus profilaxia cu FVIII cu o reducere a ratei de sangerare cu 68%.
- In HAVEN 3, a fost imbunatatita semnificativ calitatea vietii, evaluata printr-un chestionar specific: Haem-A-QoL Physical Health score.
- Nu au fost raportate microangipatii trombotice sau tromboembolii la co-admistrarea de emicizumab si FVIII.

Ghiduri și recomandări internaționale pentru DCI Emicizumab la pacientii cu hemophilia A fara inhibitori de FVIII

1. Ghidul Federatiei Mondiale a Hemofiliei (WFH), 2020:

- Emicizumab in profilaxie a demonstrat, intr-o serie de studii clinice, ca se asociaza cu rate de sangerare foarte scazute si un ABR mai scazut fata de cel obtinut la pacientii aflati in profilaxie cu concentrate plasmatice de factor VIII (CFC).
- Emicizumab este diferit fata de tipurile de profilaxie conventionale intrucat nu inlocuieste factorul de coagulare deficitar, se administreaza subcutanat si, in unele cazuri, poate fi administrat o data la 2 sau 4 saptamani. In plus, nu se asociaza cu curbe peak and trough caracteristice regimurilor de profilaxie cu factor VIII.
- Emicizumab face mai mai usoara inceperea profilaxiei la o varsta mai mica fara necesitatea CVAD (Central Venous Access Device).

- Acest lucru poate duce la o reevaluare a ceea ce inseamna profilaxie primara intrucat aceasta poate incepe mult mai devreme decat de obicei.
- Pentru pacientii cu hemofilie A severa fara inhibitori, profilaxia cu emicizumab poate preveni hemartrozele si sangerarile spontane.
- Pentru pacientii cu hemofilie A, in special pacientii care au avut o sangerare amenintatoare de viata (hemoragie intracraniana), WFH recomanda profilaxia cu emicizumab sau cu concentrate de FVIII pentru a preveni sangerarile amenintatoare de viata recurente (in timpul primelor 3-6 luni dupa o hemoragie intracraniana riscul de recurenta este foarte inalt).
- Pentru pacientii cu abord venos deficitar: o optiune terapeutica este emicizumab pentru forma de administrare subcutanata.
- Principalele beneficii ale emicizumab sunt: calea de administrare subcutanata, timpul de injumatatire mare, eficacitate mare in prevenirea sangerarilor si reducerea frecventei episoadelor de sangerare la pacientii cu si fara inhibitori de FVIII.

2. NHS Anglia

NHS Anglia a analizat cu atentie dovezile pe care le are emicizumab pentru prevenirea sau reducerea frecventei episoadelor de sangerare la pacientii cu hemofilie A severa care nu prezinta inhibitori de FVIII.

- NHS Anglia recomanda profilaxia de rutina cu emicizumab la pacienti adulti si copii cu hemofilie A severa (nivel de FVIII<1%) fara inhibitori pentru a preveni episoadele de sangerare.
- NHS Anglia a concluzionat ca exista suficiente dovezi pentru a sustine aceasta indicatie.

Conform celor mentionate anterior, pacientii cu hemofilie A fara inhibitori nu au alte alternative terapeutice decat tratamentul cu CFC.

Drept urmare, utilizarea emicizumab va reprezenta alinierea tratamentului din Romania la ghidurile si recomandarile internationale care recomandă utilizarea emicizumab la pacientii cu hemofilie A fara inhibitori.

Concluzii :

Concentratele plasmatice de factor VIII, administrate intravenos, sunt tratamente curente pentru pacientii cu hemofilie A severa18.

- Cu toate acestea, din cauza timpului de injumatatire al factorului VIII, sunt necesare mai mult de doua administrari pe saptamna pentru a mentine concentratii plasmatice optime, ceea ce duce la o povara a bolii substantiala si o aderenta scazuta la tratament. In ciuda acestei profilaxii cu CFC, evenimente de sangerare clinice si subclinice pot aparea. De aceea, este nevoie de medicamente care sunt foarte eficiente si reduc povara bolii.
- Principalul obiectiv de tratament al pacientilor cu HA este prevenirea sangerarilor prin administrarea regulata de agenti hemostatici pentru a permite pacientilor cu hemofilie sa aiba o viata activa si sa aiba o calitate a vietii comparabila cu a persoanelor fara hemofilie.
- Principalele provocari in tratamentul pacinetilor cu hemofilie A fara inhibitori sunt: sangerarile spontane in timpul tratamentului de profilaxie, dezvoltarea de inhibitori de factor VIII, impactul asupra calitatii vietii din cauza administrarilor intravenoase frecvente si aderenta scazuta la tratament.

- Conform studiului HAVEN 3, emicizumab, administrat subcutanat, reduce semnificativ episoadele de sangerare cu >95% versus fara tratament profilatic la pacientii cu hemofilie A fara inhibitori si peste 55% dintre pacientii au avut zero sangerari tratate (>90% au avut mai putin de trei sangerari).
- In analiza intra-individuala a fost demostrata superioritatea emicizumab versus profilaxia cu FVIII cu o reducere a ratei de sangerare cu 68%.
- In HAVEN 3, a fost imbunatatita semnificativ calitatea vietii, evaluata printr-un chestionar specific: Haem-A-QoL Physical Health score.
- Nu au fost raportate microangipatii trombotice sau tromboembolii la co-admistrarea de emicizumab si FVIII.

3. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Emicizumab, *indicat pentru tratamentul profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii hemofilie A severă (deficienţă congenitală de factor VIII, FVIII < 1%) care nu prezintă inhibitori de factor VIII*, este compensat în **15** țări din UE: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Croatia, Estonia, Germania, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania.

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Emicizumab cu indicația *„indicat pentru tratamentul profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii hemofilie A severă (deficienţă congenitală de factor VIII, FVIII < 1%) care nu prezintă inhibitori de factor VIII”* întrunește criteriile de **adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

Raport finalizat la data de :25.01.2022

Coordonator
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu