



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Emicizumabum

**INDICAȚIA:** *Tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienți cu hemofilie A (deficiența congenitală de factor VIII): care prezintă inhibitori de factor VIII/care nu prezintă inhibitori de factor VIII având:*

*forme severe ale bolii (FVIII < 1%)*

*forme moderate ale bolii (FVIII = 1% și = 5%), cu fenotip de sângerare sever*

Data depunerii dosarului

15.03.2023

Număr dosar

8352

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populațional**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Emicizumabum

1.2.1. DCI: Hemlibra 30mg/ml soluție injectabilă

1.2.2. DCI: Hemlibra 150mg/ml soluție 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	soluție injectabilă	
<b>Concentrație</b>	30 mg/ml	150 mg/ml
<b>Calea de administrare</b>	subcutanată	
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu 1 flac. x 1 ml sol. inj. (conține 30 mg emicizumab)	Cutie cu 1 flac. x 1 ml sol. inj. (conține 150 mg emicizumab)
		Cutie cu 1 flac. x 0,7 ml sol. inj. (conține 105 mg emicizumab)
		Cutie cu 1 flac. x 0,4 ml sol. inj. (conține 60 mg emicizumab)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 21.12.2022 pentru Hemlibra:

Medicament	Hemlibra 30 mg/1 m soluție injectabilă	Hemlibra 150 mg/1 ml soluție injectabilă		
	flacon 1 ml sol.	flacon 0,4 ml sol.	flacon 0,7 ml sol.	flacon 1 ml sol.
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)</b>	8,495.59 lei	16,920.28 lei	29,557.33 lei	42,194.45 lei
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA (lei)</b>	8,495.59 lei	16,920.28 lei	29,557.33 lei	42,194.45 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Hemlibra este indicat ca tratament profilactic de rutina pentru episoadele de sângerare la pacienți cu hemofilie A (deficiența congenitală de factor VIII): care prezintă inhibitori de factor VIII/care	Doza recomandată este de 3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni (doză de încărcare), urmată apoi de doza de întreținere începând cu săptămâna 5, fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, 3 mg/kg la fiecare	Hemlibra este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.



nu prezintă inhibitori de factor VIII având:  
forme severe ale bolii (FVIII < 1%)  
forme moderate ale bolii (FVIII = 1% și = 5%), cu fenotip de sângerare sever

două săptămâni, sau 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, toate dozele fiind administrate sub formă de injecție subcutanată.

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

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

#### **Informații suplimentare din RCP Hemlibra:**

##### **Grupe speciale de pacienți**

###### **Copii și adolescenți**

*Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții copii și adolescenți. Nu sunt date disponibile la pacienții cu vârsta mai mică de 1 an.*

###### **Pacienți vârstnici**

*Nu sunt recomandate ajustări ale dozelor la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste. Nu sunt date disponibile la pacienții cu vârsta peste 77 de ani.*

###### **Insuficiență renală și hepatică**

*Nu sunt recomandate ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Emicizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă sau insuficiență hepatică severă.*

###### **Abordarea în condiții perioperatorii**

*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.*

*În cazul în care administrarea substanțelor hemostatice de bypassing (de exemplu, CCPa și rFVIIa) este necesară în perioada perioperatorie, vă rugăm să consultați ghidul cu privire la doze în cazul administrării substanțelor hemostatice de bypassing. În cazul în care administrarea FVIII este necesară în perioada perioperatorie..*

*Când se monitorizează activitatea hemostatică reală a pacienților, vă rugăm să consultați pct. 4.4 pentru testele de laborator care nu sunt influențate de prezența emicizumab.*

###### **Inducerea toleranței imune (ITI)**

*Siguranța și eficacitatea emicizumab la pacienții la care se efectuează inducerea toleranței 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 internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare*, medicamentul cu DCI Emicizumab este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în **P6.27: Boli rare - medicamente incluse condiționat**, poziția 7, notat cu semnul „\*\*Ω”, adnotari corespunzătoare medicamentelor al căror tratament



se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, în baza încheierii contractelor cost-volum[2].

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, actualizat, se regăsește *Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB*. Acesta a fost introdus prin O. nr. 1.098/647/2021 de la data de 14 iulie 2021[3]:

**Protocolul 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 este asociată cu dezvoltarea de aloanticorpi neutralizanți anti factor-VIII (inhibitori), care reduc efectul hemostatic al concentratelor de FVIII, astfel încât tratamentul devine inefficient. Incidența 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 prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII.

2. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A severă (deficiență congenitală de factor VIII, FVIII < 1%) care nu prezintă inhibitori de factor VIII.

**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 severă (FVIII < 1%):

- care nu prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticați sau
- care nu prezintă inhibitori de FVIII, 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 asepsie.**

#### 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/aparținătorului 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, există 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
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Timp de tromboplastină parțial activat (aPTT)</b></li><li>- <b>Teste Bethesda (pe bază de coagulare) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII</b></li><li>- <b>Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza aPTT</b></li><li>- <b>Test pe baza aPTT de determinare a rezistenței la proteina C activată (APC-R)</b></li><li>- <b>Timp de coagulare activat (ACT)</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Teste Bethesda (substrat cromogenic de origine bovină) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII</li><li>- Timpul de trombină (TT)</li><li>- Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza PT</li><li>- Teste cromogenice de determinare a unui singur factor, altul decât FVIII<sup>1</sup></li><li>- Determinări imunologice (de exemplu, ELISA, metode turbidimetrice)</li><li>- Teste genetice pentru factori de coagulare (de exemplu, Factorul V Leiden, Protrombină 20210)</li></ul>

**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  $\mu$ g/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 ar trebui evitată, iar rFVIIa ar trebui 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, 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 este parțial tolerat. 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.

**a. Abordare generală a sângerării spontane:** Emicizumab este probabil să transforme 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.

**b. Toate concentratele de FVIII (cu timp de înjumătățire standard sau timp de înjumătățire prelungit) pot fi utilizate pentru evenimentele de sângerare acută.** Dozarea ar trebui să urmeze aceleași recomandări ca atunci când pacientul se afla în terapie de substituție cu factor FVIII (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 sa observat în timp la pacienții cu hemofilie formă moderată.

- **Intervențiile chirurgicale ar trebui să fie efectuate în centre cu experiență și cu acces la testele necesare de laborator atunci când se utilizează în același timp și agenți hemostatici.**

- **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 normale, pentru o perioadă de mai multe zile.

- Monitorizarea îndeaproape a controlului sângerărilor, ca și accesul la teste specifice de laborator pentru monitorizarea terapiei (ex. teste cromogenice de evaluare a FVIII cu înlocuirea 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 trebuie să li se administreze factor rFVIIa, pre și post operator pentru a menține hemostaza în parametrii normali.

- 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 trombotică (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, 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 programul P6.27-Boli rare-medicamente incluse condiționat (unitățile sanitare prin care se derulează și PNS hemofilie și talasemie).

## 2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață Roche Registration GmbH, respectiv Roche Romania SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse privind adăugarea în propunerea de Lista cu actualizarea protocolului terapeutic actual a indicației: "Hemlibra este indicat ca tratament profilactic de rutina pentru episoadele de sângerare la pacienți cu hemofilie A (deficienta congenitală de factor VIII):

- care prezintă inhibitori de factor VIII
- care nu prezintă inhibitori de factor VIII având:
  - forme severe ale bolii (FVIII < 1%)
  - **forme moderate ale bolii (FVIII = 1% și = 5%), cu fenotip de sângerare sever."**

pentru medicamentul **Hemlibra (DCI: Emicizumab)**, inclus condiționat în Listă prin HG nr. 1045/2020, privind modificarea și completarea anexei la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, pentru indicația „Tratament profilactic de





*rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A care prezintă inhibitor de factor VIII.”*

La 15 decembrie 2022, *Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP)* a adoptat o extindere a unei indicații existente pentru a include profilaxia de rutină a sângerării episodul la studii cu hemofilie A fără inhibitori ai factorului VIII care au forme moderate ale bolii cu fenotip de sângerare sever după cum urmează:

*”Hemlibra este indicată ca tratament de rutină a episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A (deficiență congenitală de factor VIII):*

- *care prezintă inhibitori de factor VIII*
- *care nu prezintă inhibitori de factor VIII având: o boala severa (FVIII < 1%)*

***• forme moderate ale bolii (FVIII = 1% și = 5%), cu fenotip de sângerare sever.”***

### **3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE**

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1. la OMS 861/2014[22].

#### **3.1. Creare adresabilitate pacienți**

Adăugarea unui nou segment populațional constituit din **formele moderate ale bolii (FVIII = 1% și = 5%), cu fenotip de sângerare sever, la pacienții cu hemofilie A care nu prezintă inhibitori de factor VIII**, la indicațiile deja compensate pentru a răspunde unei nevoi medicale majore.

Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului de coagulare VIII (FVIII) și care se caracterizează prin sângerări spontane sau traumatice. Deficitul de coagulare este rezultatul unei variante patologice a genei ce codifică factorul de coagulare FVIII.

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

- forma ușoară, la care cantitatea de factor de coagulare (FVIII) este situată în intervalul 5%-40% (0,05-0,40 UI/ml);
- forma moderată, unde nivelul de factor de coagulare (FVIII) este cuprins între 1–5% (0,01-0,05 UI/ml);
- forma severă, cu un nivel de factor de coagulare (FVIII) < 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 frecvenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic [4].

Pornind de la datele disponibile în registrele naționale de pacienți și în sondajele anuale globale recente ale Federației Mondiale a Hemofiliei (WFH), informațiile privind prevalența indică faptul că numărul estimat de pacienți cu hemofilie de sex masculin în întreaga lume este de 1.125.000, din care majoritatea sunt încă nediagnosticați, incluzând un estimat de 418.000 de bolnavi cu formă severă[5].

Prevalența estimată a hemofiliei A, indiferent de severitate, este de 17,1 cazuri la 100 000 de persoane de sex masculin, iar prevalența estimată la naștere este de 24,6 de cazuri la 100 000 de bărbați[5].

Potrivit unui raport al Registrului Centrelor pentru Controlul și Prevenirea bolilor (CDC) din Statele Unite, repartizarea populațională pe grade de severitate a hemofiliei A este următoarea :

- forma ușoară: 23–30%;
- forma moderată: 17–18%;
- forma severă: 51-59%.

### Complicațiile Hemofiliei

Hemoragiile, complicațiile musculo-scheletale, precum și alte sechele survin de obicei la bărbații hemofilici, dar se pot manifesta și la un anumit procent de femei purtătoare. Întrucât nivelurile de bază ale factorilor de coagulare la purtători pot fi normale sau reduse în proporții variabile, simptomele și complicațiile hemofiliei sunt mai puțin frecvente la femei și pot fi adesea omise sau subdiagnosticate. Hemartrozele purtătorilor rămân deseori nediagnosticate, ceea ce duce ulterior la un status articular precar și dizabilitate pe termen lung.

Severitatea manifestărilor hemoragice în hemofilie se corelează în general cu gradul deficienței factorului de coagulare (Tabelul 1):

- pacienții cu forme ușoare pot să nu înregistreze inițial timpi anormali sau prelungiți de sângerare, dacă nu survin evenimente traumatice grave sau nu sunt supuși unor intervenții chirurgicale;
- cei cu forme severe prezintă cel mai frecvent sângerări la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne.

**Tabelul 1: Relația dintre severitatea sângerării și nivelul factorului de coagulare[4].**

Severitatea deficitului	Nivelul de FVIII	Manifestari hemoragice
Sever	< 1% din normal (< 0,01 UI/ml)	Sângerări spontane articulare sau musculare, predominant în absența agentului traumatic identificabil
Moderat	1–5% (0,01-0,05 UI/ml)	Sângerări spontane ocazionale; sângerări prelungite post-traumatisme minore sau intervenții chirurgicale
Ușor	5%-40% (0,05-0,40 UI/ml)	Sângerări severe post-traumatisme majore sau intervenții chirurgicale; sângerări spontane rare

Strategia terapeutică vizează mai multe aspecte:

- managementul hemostazei;



- gestionarea episoadelor de sângerare, inclusiv suportul hemostatic și controlul durerii;
- administrarea terapiei substitutive (concentrate de factor/ produse non-factori ai coagulării) și a medicației adjuvante;
- managementul adecvat al complicațiilor musculoscheletale și al dezvoltării anticorpilor inhibitori.

**Standardul de îngrijire pentru toți pacienții cu hemofilie severă este profilaxia de rutină inițiată timpuriu** (înaintea vârstei de 3 ani), cu rolul de a preveni sângerările spontane și complicațiile musculoscheletale datorate hemoragiilor recurente articulare și musculare<sup>5</sup>. Terapia episodică de înlocuire a factorului de coagulare (la cerere) nu mai trebuie considerat a fi o opțiune de tratament pe termen lung.

În cazul bolnavilor cu hemofilie A sau B cu fenotip sever de sângerare (inclusiv cei cu **hemofilie moderată cu fenotip sever**), **Federația Mondială de Hemofilie recomandă insistent ca aceștia să urmeze un tratament profilactic acoperitor, pentru a putea preveni sângerările în orice moment și a păstra statusul musculoscheletal, ținând cont de profilul sângerării, starea articulară, farmacocinetica individuală și preferința pacientului**<sup>1</sup>. De asemenea, administrarea regulată a agenților hemostatici cu scopul de a preveni sângerarea la persoanele cu hemofilie, le permite acestora să ducă **o viață activă și să aibă o calitate a vieții comparabilă cu cea a persoanelor fără hemofilie**<sup>[4]</sup>.

Odată cu apariția terapiilor inovatoare de substituție non-factor, care, în cea mai mare parte, pot fi administrate subcutanat, profilaxia a fost redefinită ca utilizarea regulată a agentului terapeutic în scopul îmbunătățirii hemostazei și a prevenirii eficiente a sângerării [9, 10]. Terapia de substituție non-factor sigură hemostaza printr-un mecanism diferit de cel de înlocuire a factorului deficitar. Emicizumab mimează activitatea cofactorială a FVIII și se administrează subcutanat o dată pe săptămână sau o dată la 2 sau 4 săptămâni [1].

Recomandarea 6.5.1 a Federației Mondiale de Hemofilie pentru pacienții cu hemofilie A fără inhibitori având un fenotip de sângerare sever (inclusiv inclusiv pentru cei cu **hemofilie moderată**), subliniază că profilaxia cu Emicizumab va preveni hemartrozele, sângerările spontane și cele amenintătoare de viață<sup>[4]</sup>.

**Produsele non-factor asigură o profilaxie mai puțin împovărătoare, ceea ce poate îmbunătăți aderența și poate duce la o utilizare crescută a profilaxiei în rândul pacienților care nu sunt în prezent sub control profilactic (inclusiv cei cu hemofilie moderată)**, permițându-le o participare sporită la activități sociale și sportive.

Obiectivul profilaxiei este acela de a converti forma severă (nivelul initial de FVIII <1 UI/dL [1%]) la un fenotip de sângerare moderat sau ușor, prin menținerea nivelului de factor peste 1 UI/dL (1 %) în orice moment<sup>[11]</sup>. Acesta s-a bazat pe observația că persoanele cu hemofilie moderată au prezentat rareori sângerări spontane și au păstrat mult mai bine funcția articulațiilor comparative cu cei având un profil de sângerare sever. Cu toate acestea au fost identificate date care au arătat că nivelurile minime de FVIII în intervalul 1-3 UI/dL (1%-3%) sunt insuficiente pentru a



preveni sângerările, permițând sângerări clinice ocazionale și subclinice, ceea ce conduce la progresia degradării articulare[12].

În general, cu cât nivelurile de FVIII sunt mai mari, cu atât probabilitatea de sângerare este mai mică. Pentru fiecare creștere cu 1% peste nivelul inițial (la persoanele cu hemofilie care nu urmează un regim profilactic), există o scădere a frecvenței sângerărilor, iar când valorile inițiale ale concentrației de FVIII sunt peste 15 UI/dL (15%), sângerarea spontană este mai puțin frecventă[13,14]. În mod similar, s-a demonstrat că, pe măsura ce este mai mult timp petrecut cu niveluri de FVIII sub 1 UI/dL (1%), cu atât este mai mare rata de sângerare continuă în timpul profilaxiei[14].

Dovezile disponibile pentru pacienții care nu urmează un regim profilactic susținut arată că sângerarea repetată intra-articulară poate provoca leziuni pe termen lung, indiferent de severitatea bolii [15].

O analiză a datelor aferente a două studii din viața reală privind costurile înregistrate cu hemofilia în Europa (CHESS) a arătat o asociere între afectarea cronică a articulațiilor și reducerea obiectivelor privind calitatea vieții la pacienții cu hemofilie A, atât în formele moderate, cât și severe de boală[16].

Eficacitatea și siguranța Emicizumab în indicația de hemofilie A ușoară sau moderată fără inhibitori ai FVIII au fost evaluate în studiul clinic BO41423 (NCT04158648, HAVEN 6) [17].

Studiul HAVEN 6 este un studiu clinic de fază III multicentric, deschis, cu un singur braț, derulat la 71 de pacienți tratați cu Emicizumab (toate vârstele) cu hemofilie A ușoară (n = 20 [28,2%]) sau moderată (n = 51 [71,8%]) fără inhibitori FVIII pentru care a fost indicată profilaxia, așa cum a fost evaluată de investigator. Pacienții au primit Emicizumab subcutanat 3 mg/kg o dată pe săptămână în primele patru săptămâni, urmată de preferința pacientului pentru unul dintre următoarele regimuri de întreținere, începând cu săptămâna 5: 1,5 mg/kg o dată pe săptămână (n = 24 [33,8%]), 3 mg/kg la fiecare două săptămâni (n = 39 [54,9%]) sau 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni (n = 8 [11,3%]). La momentul analizei intermediare, niciun pacient nu a suferit o creștere a dozei de întreținere.

Obiectivul principal de eficacitate al studiului a fost de a evalua în timp eficacitatea profilaxiei cu Emicizumab pe baza numărului de sângerări care necesită tratament cu factori de coagulare (adică rata de sângerare a sângerărilor tratate).

După un interval median de urmărire de 55.6 săptămâni, rata anualizată de sângerare a fost 0,9 (95% CI 0,55–1,52) pentru sângerările tratate. 48 de participanți (67%) nu au avut sângerări tratate în cadrul perioadei de urmărire. Ratele anualizate de sângerare pentru toate sângerările au fost 10,1 (IC 95% 6,93–14,76) la 24 săptămâni înainte de studiu și 2,3 (1,67–3,12) în timpul studiului.

Siguranța a fost obiectivul principal al studiului. Obiectivele de siguranță au inclus evenimente adverse, evenimente adverse grave și adverse evenimente de interes special, inclusiv evenimentele tromboembolice și

microangiopatiile trombotice. 60 de participanți (83%) au avut cel puțin un eveniment advers; cele mai frecvente evenimente adverse au fost durerea de cap (la 12 participanți [17%]), reacție la locul injectării (12 [17%]) și artralgia (11 [15%]). 15 (21%) au avut cel puțin un eveniment advers legat de Emicizumab; niciun eveniment advers nu a condus la întreruperea, modificarea sau întreruperea tratamentului. Opt participanți (11%) au raportat zece efecte adverse grave evenimente în total, niciunul nu este legat de Emicizumab. Nu au existat decese sau microangiopatii trombotice.

Pentru a prevenirea sângerările în orice moment, ghidurile terapeutice actuale recomandă profilaxia ca standard de îngrijire pentru următoarele categorii populaționale cu hemofilia A[4]:

- pacienții cu un fenotip de sângerare sever (inclusiv persoanele cu hemofilia A moderată cu un fenotip sever de sângerare) [4];
- cei care au suferit sângerări amenințătoare de viață[4].

Dovezile din viața reală arată că pacienții cu hemofilia A, indiferent de severitatea bolii, manifestă sângerări necontrolate și, ca urmare, pot dezvolta articulații-țintă și artropatie hemofilică, care pot conduce la dizabilitate și la o scădere a calității vieții acestora [18-21].

Emicizumab oferă o opțiune de tratament eficientă, cu un profil de siguranță favorabil pacienților cu hemofilia A moderată fără inhibitori (cu fenotip sever) care necesită profilaxie, în concordanță cu rezultatele programului de studii clinice HAVEN[21]. Emicizumab asigură în același timp o profilaxie mai puțin împovărătoare decât produsele cu administrare intravenoasă, ceea ce poate îmbunătăți complianța și conduce la o utilizare crescută a profilaxiei în rândul pacienților care nu sunt în prezent sub control profilactic (inclusiv cei cu hemofilia moderată), permițându-le o integrare superioară în societate.

### 3.2. Nivel de compensare similar

În prezent, DCI Emicizumab este menționat în *Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate*, inclus în sublista C, la SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6.27: *Boli rare - medicamente incluse condiționat*, poziția 7.

### 3.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Conform declarației solicitantului, medicamentul cu **DCI Emicizumab**, cu indicația înscrisă la punctul 1.9, este compensat în **3** țări din UE: Estonia și Suedia.

#### 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 „*Tratament profilactic de rutina pentru episoadele de sângerare la pacienți cu hemofilie A (deficiența congenitală de factor VIII): care prezintă inhibitori de factor VIII/care nu prezintă inhibitori de factor VIII având: forme severe ale bolii (FVIII < 1%), forme moderate ale bolii (FVIII = 1% și = 5%), cu fenotip de sângerare sever*” întrunește criteriile de **adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

#### 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 din 04 mai 2021, prin completarea protocolului de prescriere a **DCI Emicizumab**, conform RCP.

#### Bibliografie:

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Hemlibra 30 mg/ml, Hemlibra 150 mg/ml, soluție injectabilă, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230123158288/ax\\_158288\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230123158288/ax_158288_ro.pdf), accesat iunie 2023;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 2008 „pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate”, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;
3. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora”, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
4. Srivastava, Alok et al. “WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition.” Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia vol. 26 Suppl 6 (2020): 1-158. doi:10.1111/hae.14046;
5. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. Ann Intern Med. 2019;171(8):540-546;



6. CDC. Registry report on males with haemophilia 2014–2017. Diagnosis & severity. Available at:  
<https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/communitycounts/registry-report-males/diagnosis.html>, [Accessed iun.2023];
7. White GC II, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia: recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(3):560;
8. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood.* 2019;133(5):389-398;
9. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379(9):811-822;
10. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia.* 2019;25(4):676-684;
11. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232(1):25-32;
12. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125(13):2038-2044;
13. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):413-420;
14. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, Konkle BA, Mazepa MA. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv.* 2018;2(16):2136-2144;
15. Walsh M, et al. *J Thromb Haemost* 2008;6:755–61;
16. Kloosterman F, et al. *Blood Advances* 2022; online ahead of print;
17. Négrier, Claude et al. "Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study." *The Lancet. Haematology* vol. 10,3 (2023): e168-e177. doi:10.1016/S2352-3026(22)00377-5;
18. Scott MJ, et al. *Haemophilia* 2019;25:205–212
19. Khair K, et al. *Haemophilia* 2018;24:85–96
20. Zwagemaker AF, et al. *J Thromb Haem* 2022;20:1126–37
21. Kloosterman F, et al. *Blood Advances* 2022, 6 (14): 4256–4265.; <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007620>
22. *ORDIN Nr. 861\*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac,, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020;*

Raport finalizat la data de :06.07.2023

**Coordonator DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**