

Omzetten patiënten met hemofilie van standaard profylaxe naar profylaxe met een product met verlengde werking

Introductie:

Sinds kort hebben we in het UMCG de mogelijkheid om aan patiënten met hemofilie factor VIII- en factor IX preparaten voor te schrijven met een langere halfwaardetijd t.o.v. de huidige.

Langerwerkende preparaten zijn Idelvion (factor IX gefuseerd met albumine) en Elocta (factor VIII gefuseerd met IgG-Fc); binnenkort komen ook gePEGyleerde factor VIII preparaten op de markt.

Idelvion heeft een gemiddelde halfwaardetijd van 90 uur, *Benefix* van 24 uur.

Elocta heeft een gemiddelde halfwaardetijd van 19 uur indien >12 jaar, van 15 uur indien 6-12 jaar en van 12,5 uur indien <6 jaar, *Kogenate* (regulier werkend factor VIII preparaat) kent gemiddelde halfwaardetijden van 12 uur voor volwassenen en van 6-12 uur voor kinderen. *Kovaltry* heeft mogelijk een iets langere halfwaardetijd dan *Kogenate*, maar wordt op dezelfde manier ingezet. Andere regulierwerkende factor VIII preparaten zijn o.a. *Refacto* en *Advate*.

Met het gebruik van de nieuwe producten is er dus de potentie om effectiever te kunnen zijn in de profylaxe en/of om de toedieningsfrequentie te verminderen. Wanneer in de praktijk het factorverbruik afneemt evenredig met de toename van de halfwaardetijd zal het nieuwe beleid niet leiden tot een kostenverhoging .

Vooraf een lagere toedieningsfrequentie leidt tot minder vaak een piekspiegel, hetgeen een risico op bloedingen met zich mee kan brengen voor patiënten die een actieve leefstijl hebben i.c. veel sporten op meerdere dagen in de week; zij zullen immers ook actief zijn en mogelijk trauma's oplopen als de factor VIII of IX spiegel al vrij laag is geworden.

Het al dan niet omzetten van het huidige standaard profylaxe schema naar een profylaxe schema met een product met langere halfwaardetijd zal dus per patiënt moeten worden afgewogen en in samenspraak met hem (en/of ouders) moeten worden besproken.

Welke patiënten komen o.i. hiervoor in aanmerking?

I. Alle patiënten met hemofilie B; cave fysieke activiteiten vlak voor volgende dosering bij lage/dalende spiegels

II. Een deel van de patiënten met hemofilie A; de meerwaarde van verlenging van de halfwaardetijd van factor VIII is minder dan van factor IX, vooral bij kinderen:

- patiënten die op het huidige standaard schema niet goed uitkomen (te vaak een bloeding hebben)
- patiënten die gebaat zijn met minder frequent toedienen; dit geldt dus niet voor patiënten met een actieve leefstijl voor wie piekspiegels vooraf aan fysieke activiteiten erg belangrijk zijn.

Monitoring van het omzettingsproces:

Hiervoor bestaat een concept NVHB richtlijn (zie appendix).

Van groot belang is om per patiënt de farmacokinetiek (PK-analyse) vast te leggen op het huidige en het nieuwe product. Met deze gegevens kan dan eventueel het profylaxe schema individueel worden aangepast en/of kan men begrijpen waarom de patiënt een bepaalde kliniek vertoont.

Omzetten in de praktijk:

Bij switch naar Kovaltry: alleen top en dal op Kovaltry: T0 minuten en T15-30 minuten

Bij switch naar Elocta (of ander langwerkend preparaat) op oude en nieuwe product: T0 minuten (dal na vorige gift, dus na 48-72 uur, zelden na 96 uur); T15-30 minuten (top nieuwe gift); T4 uur; T24 uur; PK op Elocta na minimaal 3-4 eerdere giften.

Bij switch naar Idelvion (van Benefix):

- Na Benefix: T0 minuten (dal van vorige toediening), T15-30 minuten, T24-48 uur
- Na Idelvion: T0 minuten (dal na vorige toediening 6-7 dagen ervoor), T15-30 minuten, T4 uur, T24 uur, T 72-120 uur; PK op Idelvion na minimaal 2 eerdere giften.

Profylaxe schema op Kovaltry in beginsel identiek aan dat op vorige product

Profylaxe schema op Elocta: in beginsel identiek aan dat op vorige product en pas frequentie verminderen als PK bekend is daaruit blijkt dat er minder frequent geprikt kan worden. Indien lagere frequentie primaire doel was van switch naar Elocta kan ook direct gekozen worden voor een lagere prikfrequentie.

Profylaxe schema op Idelvion wordt vanaf eerste gift: zelfde dosis per gift als op Benefix maar met frequentie van 1x per week (i.p.v. 2-3x per week).

Bij afspreken van een profylaxeschema altijd rekening houden met de fysieke activiteiten over de week.

Doseringen bij bloedingen:

Voor patiënten met hemofilie die profylaxe krijgen met Elocta of Idelvion en een bloeding hebben wordt gestreefd naar een piekspiegel vergelijkbaar met het huidige beleid; de dosering hangt dus af van de aard van de bloeding, de tijd die verstreken is sinds de laatste toediening en het individuele PK profiel; dit laatste bepaalt ook wanneer eventuele vervolgdoseringen nodig zijn. Per patiënt wordt in het behandelplan vastgelegd wat het precieze beleid is.

Doseringen bij ingrepen:

Het voorkomen van bloedingen bij ingrepen kan met de nieuwe producten bereikt worden met minder frequente toedieningen dan met de huidige preparaten het geval is. Voor continue toediening wordt een kortwerkend product gebruikt.

Spiegelbepalingen:

Met het laboratorium moet overlegd worden welke methode gebruikt moet worden om de spiegels van de nieuwe preparaten te meten. Voor factor VIII producten is dit waarschijnlijk de chromogene assay. Voor factor IX producten bestaat de kans dat een product-specifieke one-stage assay nodig is. In het behandelplan van patiënten op EHL producten wordt opgenomen welke assay gebruikt moet worden, als de standaard (in 2018 Siemens one-stage) niet bruikbaar is.

Table 1: Monitoring of patients around switching to EHL concentrates (M= mandatory, R=recommended)

	screening	baseline	1 st infusion	1 month	2 months	3 months	6 months	12 months	18 months	24 months
discuss potential risks	M									
discuss expectations	M									
discuss activities	M									
discuss benefits and transition protocol	M									
reason for switch	M									
diagnosis/mutation	M ¹	M ¹								
medical history & current regimen	M ¹	M ¹								
HCV/HIV status	M ¹	M ¹								
review bleeding	M ¹ - last 2 yrs	M ¹		M	M	M	M	M	M	M
review CFC	M ¹ -last 2 yrs	M ¹		M	M	M	M	M	M	M
contact with center/visits										
physical exam			M			M				
4 hours observation			M							
HJHS 2.1		M					R	M		M?
short PK	M ²		M							
IVR and trough			M minimum			R				
haematology & chemistry?		x				x		x		
inhibitor test		M		M ³		M	M	M	R	M
store bloods		x								
VAS joints ⁴		R				x		R		R

pain medication		R				x		R		R
HRQOL		R/M						R/M		R/M
sports assessment ⁵		R						R		R
treatment satisfaction ⁶		R/M				x?M		R?M		R?M

1. at screening or at first dose
2. completed before 1st dose EHL concentrate (on old concentrate in non bleeding state)
3. minimum interval between 1st dose and inhibitor testing should be 3 weeks- **UK doet het na 10 EDs**
4. vas per joint over the last 2 weeks
5. asking about sports participation- last 2 months (standardised questions will follow)
6. brief illness perception questionnaire may be the best tool (assess before and after switching for political/reimbursement issues)

PK recommendations:

1. A full pharmacokinetic analysis. This is demanding, labour intensive and may not be feasible for many patients.
2. Population pharmacokinetic and Bayesian analysis using reduced sampling.
 - a. FVIII: pre infusion, 15 min post dose, and 24 hours, and before next infusion
 - b. FIX: pre infusion, 15 min post dose, and 24 hours and/or 72 hours, and before next infusion (minimum: op dag 2-3 post infusie, twee samples met 4 uur interval)
3. If the above two options are not possible we suggest a test dose (50 u/kg children, 25-30 u/kg adults) of EHL-CFC be given and factor levels measured to define individual pharmacokinetic information for optimization of treatment for prophylaxis and bleeding episodes. The follow time points are suggested but may be modified for young children:
 - a. EHL-FVIII: pre infusion, 15 minutes post dose and approximately 6, 24, 48 and 72 hrs post infusion.
 - b. EHL-FIX: pre infusion, 15 minutes post infusion and approximately 24, 72, 120 and 168 hrs post infusion.