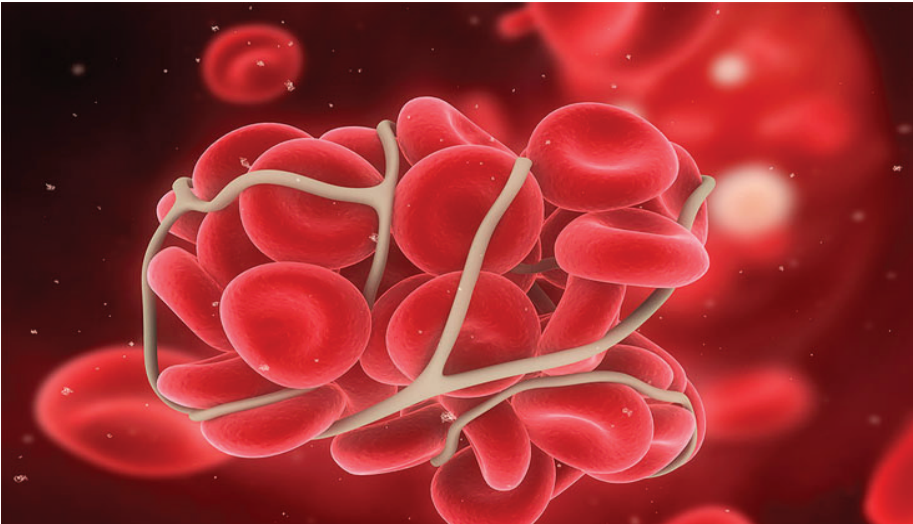




Emicizumab Subkutan dapat Menurunkan Perdarahan Pasien Hemofilia A dengan atau Tanpa Penghambat Faktor VIII



Hemofilia A merupakan gangguan perdarahan serius yang disebabkan adanya defisiensi faktor VIII; sekitar 50% pasien adalah hemofilia A berat (aktivitas faktor VIII kurang dari 1%). Pasien ini mengalami perdarahan berat sejak kanak-kanak dan jika tidak mendapat terapi yang sesuai, perdarahan rekuren dapat menyebabkan hemartropati ireversibel. Terapi standar hemofilia A meliputi profilaksis dan episodik dengan faktor VIII yang berasal dari plasma atau rekombinan.

Namun, regimen standar yang terdiri dari pemberian faktor VIII intravena 3 kali per minggu atau setiap selang sehari, dapat menimbulkan beban, terutama pada anak dan pasien dengan akses vena buruk. Selain itu, induksi penghambat faktor VIII yang terjadi pada 30% pasien mengakibatkan terapi faktor VIII menjadi tidak efektif. Terapi utama untuk penghambat faktor VIII adalah terapi episodik atau profilaksis reguler dengan agen *bypassing* termasuk rFVIIa atau *activated prothrombin complex concentrates*.

Pilihan lain adalah dengan induksi toleransi imun yang berhasil pada 70% pasien tetapi membutuhkan pemberian jangka panjang dan tidak dapat dilakukan pada pasien dengan titer penghambat tinggi.

Emicizumab (ACE910) dikembangkan untuk memenuhi kebutuhan terapi hemofilia A. *Emicizumab* merupakan antibodi bispesifik *humanized* yang mengikat dan memperantarai faktor IX *activated* (faktor IXa) dan faktor X, sehingga berperan sebagai agen yang menyerupai faktor VIII. Karena strukturnya yang unik, *emicizumab* tidak diharapkan menginduksi atau dipengaruhi oleh penghambat faktor VIII. Obat ini memiliki bioavailabilitas subkutan yang baik pada primata dan waktu paruh yang panjang (4-5 minggu) pada sukarelawan sehat.

Secara *in vivo*, *emicizumab* telah menunjukkan aktivitas hemostatik pada model primata dengan hemofilia A didapat; selain itu, dijumpai efek samping yang terbatas pada

sukarelawan sehat setelah pemberian ≤ 1 mg/kg subkutan. Pada suatu studi non-acak, label terbuka, peningkatan dosis interindividu dilakukan pada pasien hemofilia A berat dengan atau tanpa penghambat faktor VIII di Jepang. Pasien mendapat *emicizumab*, dosis awal 1 mg/kg diikuti 0,3 mg/kg, atau 3 mg/kg diikuti 1 mg/kg, atau 3 mg/kg setiap minggu selama 12 minggu secara subkutan.

Hasil studi ini sebagai berikut: (n= 18)

- *Emicizumab* tidak berkaitan dengan efek samping serius atau abnormalitas koagulasi yang klinis relevan. Semua efek samping bersifat ringan, kecuali dua efek samping bersifat sedang, yaitu infeksi saluran napas atas dan nyeri kepala.
- Efek samping pada 15% atau lebih pasien adalah nasofaringitis.
- Kadar *emicizumab* plasma meningkat dengan meningkatnya dosis.
- *Activated partial-thromboplastin time* tetap pendek selama studi berlangsung.
- Median perdarahan tahunan pada kelompok 1, 2, dan 3 menurun dari 32,5 menjadi 4,4; 18,3 menjadi 0,0; dan 15,2 menjadi 0,0.
- Tidak terdapat perdarahan pada 8 dari 11 pasien (73%) dengan penghambat faktor VIII dan pada 5 dari 7 pasien (71%) tanpa penghambat faktor VIII.
- Penggunaan faktor pembekuan secara episodik untuk mengontrol perdarahan menurun. Tidak dijumpai antibodi terhadap *emicizumab*.

SIMPULAN :

studi ini adalah *emicizumab* subkutan setiap minggu menurunkan perdarahan pasien hemofilia A dengan atau tanpa penghambat faktor VIII. (HLI)

REFERENSI:

1. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:2044-53.
2. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A. *Blood* 2014;124(20):3165-71.