

DCI: AGALSIDASUM BETA

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 8, cod (A014E): DCI AGALSIDASUM BETA

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- **Renale:** proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij;
- **Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate:** angiokeratoame;
- **Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinine, modificări vasculare retinene;
- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

- **subiecți de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite.
- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry.

3. Indicațiile terapiei de substituție enzimatică cu Agalsidasum Beta în boala Fabry

Agalsidasum Beta este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de α -galactozidază A).

Agalsidasum Beta este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 8 ani și peste.

- #### 4. Obiectivele terapiei de substituție enzimatică cu Agalsidasum Beta :
- Prevenirea progresiei spre leziuni tisulare ireversibile și insuficiență de organ, **ameliorarea simptomatologiei și prevenirea complicațiilor tardive ale bolii**

II. Stabilirea schemei de tratament prin substituție enzimatică cu Agalsidasum Beta la pacienții cu boală Fabry

Agalsidasum beta este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de α -galactozidază A).

Agalsidasum beta este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 8 ani și peste.

Tratamentul cu medicamentul Agalsidasum Beta se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (**26 administrări pe an**), în doză de **1 mg/kg corp**; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depășească 15 mg agalsidasum beta/oră.

Durata tratamentului de substituție enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

Administrarea perfuziei de Agalsidasum Beta la domiciliu poate fi avută în vedere în cazul pacienților care tolerează bine perfuziile. Decizia de a se permite administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată numai în urma unei evaluări și la recomandarea medicului curant. Pacienții care prezintă reacții adverse în timpul administrării perfuziei la domiciliu trebuie **să oprească imediat administrarea**

perfuziei și să solicite asistență medicală. Este posibil să fie necesar ca următoarele perfuzii să fie administrate în unități medicale. La domiciliu, doza și viteza de perfuzare trebuie să rămână constante; acestea nu trebuie modificate fără supravegherea personalului medical.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea Agalsidasum Beta la pacienți cu vârsta peste 65 ani nu au fost stabilite și, în prezent, nu poate fi recomandată nicio schemă de doze pentru acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Agalsidasum Beta la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 7 ani nu au fost încă stabilite.

Nu este necesară ajustarea dozei la copii și adolescenți cu vârsta de 8-16 ani.

Pentru pacienții cu greutatea < 30 kg, viteza maximă de perfuzare trebuie să rămână la 0,25 mg/min (15 mg/oră).

Mod de administrare

Agalsidasum Beta trebuie administrat numai sub formă de perfuzie intravenoasă (i.v.).

Viteza inițială de perfuzare i.v. nu trebuie să fie mai mare de 0,25 mg/minut (15 mg/oră). Viteza de perfuzare poate fi redusă în cazul unor reacții asociate perfuziei.

După ce toleranța pacientului este bine stabilită, viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de la 0,05 până la 0,083 mg/min (creșteri de la 3 până la 5 mg/oră) cu fiecare perfuzie ulterioară. În studiile clinice efectuate la pacienți cu fenotip clasic, viteza de perfuzare a fost crescută treptat, pentru a ajunge la o durată minimă de 2 ore. Acest lucru a fost obținut după 8 perfuzii inițiale cu viteza de perfuzare de 0,25 mg/min (15 mg/oră), fără RAP, modificarea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei. O scădere suplimentară a timpului de perfuzare la 1,5 ore a fost permisă pentru pacienții fără RAP noi în timpul ultimelor 10 perfuzii sau fără evenimente adverse grave raportate în timpul ultimelor 5 perfuzii. Fiecare creștere a vitezei de 0,083 mg/min (~5 mg/oră) a fost menținută timp de 3 perfuzii consecutive, fără RAP noi, modificarea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei, înainte de creșterea ulterioară a vitezei de perfuzare.

Pacienții cu boala Fabry pot fi mutați de pe un tratament pe altul (Agalsidasum Alfa, Agalsidasum Beta, Pegunigalzydaza sau Migalastatum - în cazul mutațiilor sensibile) dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul anterior.

III. Criterii de excludere din tratamentul de substituție enzimatică

1. Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică
2. Reacții adverse severe la medicament

IV. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boala Fabry la inițierea și pe parcursul terapiei de substituție enzimatică

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice	inițial

	Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	inițial inițial inițial, la fiecare 6 luni*) inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic) Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie Monitorizare Holter, coronarografie Aritmii (da/nu) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu) Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*) Suspiciune aritmii, respectiv, angor Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză) Toleranța la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu) Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu) Fumat (da/nu) Spirometrie	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic Profil trombofilie (proteină C, proteina S, antitrombina III, etc.)	inițial, anual inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-Agalsidasum Beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

**)Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare*

V. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boală Fabry ce nu beneficiază de tratament de substituție enzimatică se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

VI. Măsuri terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale bolii Fabry

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocați ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficiență cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocați ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase și acroparetezii Profilaxia accidentelor vasculocerebrale Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provoacă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; Aspirină 80 mg/zi la bărbați > 30 ani și femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor. Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat. Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracționate; metoclopramid

VII. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, pediatrie, neurologie, medicina internă.”