

DCI AGALSIDASUM ALFA

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 39, cod (A16AB03): DCI AGALSIDASUM ALFA

Boala Fabry este o afecțiune rară, progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, atât la bărbați cât și la femei.

La originea bolii Fabry se află mutațiile de la nivelul genei GLA care determină un deficit al enzimei lizozomale Alfa-galactozidază A (Alfa-Gal A), care este necesară pentru metabolismul glicosfingolipidelor GL-3 și lyso-Gb3. Astfel, reducerea activității Alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de glicosfingolipide în organe și țesuturi, și apariția manifestărilor clinice din boala Fabry.

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu AGALSIDASUM ALFA

În boala Fabry manifestările clinice au un spectru larg de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femei heterozigote) la forme severe (în special la bărbații hemizigoți). Prin urmare, prezentarea clinică este diferită de la caz la caz. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la insuficiența organelor afectate. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pun viața în pericol.

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, tinitus, acufene, vertij;
- **Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate:** angiokeratoame, dishidroză, telangiectazii;
- **Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinene, modificări vasculare retiniene;
- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:

- Diagnosticul este stabilit pe baza testării activității enzimatice, prin determinarea nivelului de activitate a Alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimatice sau chiar absența acesteia confirmă boala.

- Diagnosticul molecular se stabilește prin analiza ADN care permite identificarea mutațiilor la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A. La femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului se impune analiza ADN pentru identificarea mutațiilor la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

3. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

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

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu Agalsidasum Alfa pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry. Pacienții diagnosticați începând cu vârsta de 7 ani și eligibili pentru includerea în tratament pot iniția tratamentul cu Agalsidasum Alfa.

4. Indicația terapiei cu Agalsidasum Alfa în boala Fabry (face obiectul unui contract cost volum):

Agalsidasum Alfa este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficiență de Alfa-galactosidază A).

5. Obiectivele terapiei cu Agalsidasum Alfa în boala Fabry:

- ameliorarea simptomatologiei și
- prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.

II. Schema de tratament cu agalsidasum alfa la pacienții adulți și copii cu diagnostic confirmat de BOALĂ FABRY

Agalsidasum Alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 40 de minute.

Soluția perfuzabilă se administrează pe o durată de 40 minute, folosind o linie intravenoasă cu filtru integral. Agalsidasum Alfa nu se administrează concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase.

La **copii și adolescenți (7-18 ani)** Agalsidasum Alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 40 de minute. În cadrul studiilor clinice efectuate la copii și adolescenți (7-18 ani) cărora li s-a administrat Agalsidasum Alfa în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni nu s-au observat aspecte neașteptate privind siguranța.

Nu s-au efectuat studii la **pacienții cu vârsta peste 65 ani** și în prezent nu se pot face recomandări de dozaj la acești pacienți, deoarece nu s-a stabilit încă siguranța și eficacitatea tratamentului.

Durata tratamentului cu Agalsidasum Alfa este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

Imunogenicitatea

Nu s-a demonstrat că anticorpii la Agalsidasum Alfa ar fi asociați cu efecte clinice semnificative asupra siguranței (de exemplu reacții la perfuzie) sau a eficacității.

Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidasum Beta pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidasum Alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni), dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum Beta conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu saponin farmacologic, Migalastatum, pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidasum Alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidasum Beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastatum conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu Agalsidasum Alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidasum Beta saponin farmacologic pot fi mutați pe tratamentul cu Migalastatum, pentru boala Fabry, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum Alfa sau Agalsidasum Beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferința medicului sau pacientului pentru terapie orală.

III. Criterii de excludere din tratamentul cu AGALSIDASUM ALFA

1. Reacții adverse severe la medicament
2. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boala fabry la inițierea și pe parcursul terapiei cu AGALSIDASUM ALFA

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice	Inițial
	Activitatea enzimatică	Inițial
	Genotip	Inițial
	Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Pedigree-ul clinic	Inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Rata filtrării glomerulare (Clearance creatinina)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*)
	Monitorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor

	Aritmii (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Angor (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Infarct miocardic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Toleranța la căldură/frig	Inițial, la fiecare 6 luni
	Durere cronică/acută (da/nu), tratament	Inițial, la fiecare 6 luni
	Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	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)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	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	Inițial, anual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	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 modificarea schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

V. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boală fabry care nu beneficiază de tratament cu AGALSIDASUM ALFA 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 acroparestezii Profilaxia accidentelor vasculocerebrale Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provocă 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, genetica medicală, neurologie și pediatrie.”