

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 397, cod (A16AB13): DCI ASFOTAZA ALFA

Hipofosfatazia (HPP) este o boală sistemică metabolică rară, cu transmitere ereditară, cu risc vital (în perioada perinatală și la sugar). HPP poate fi evolutivă și poate avea consecințe importante pentru pacienți în orice perioadă a vieții - perinatal, la sugari, copii și adulți. HPP este provocată de o variantă patogenă cu pierderea funcției, la nivelul genei ALP (ALPL) din ficat/os/rinichi, care codifică izoenzima TNSALP.

Deficitul funcțional al TNSALP se manifestă prin activitatea scăzută a fosfatazei alcaline (ALP) serice. Activitatea redusă a fosfatazei alcaline nespecifice din țesut duce la acumularea substraturilor sale, în principal pirofosfat anorganic și piridoxal-5'- fosfat, aberații metabolice care explică în mare măsură caracteristicile musculo-scheletice și sistemice ale bolii. Hipofosfatazia (HPP) este asociată cu manifestări osoase multiple, incluzând rahitism/osteomalacie, alterarea metabolismului calciului și fosforului, tulburări ale creșterii și mobilității, insuficiență respiratorie care poate necesita ventilație mecanică și convulsii care răspund la administrarea de vitamină B6.

În legătură cu HPP au fost raportate până în prezent peste 400 de mutații, boala putând fi transmisă atât în mod autozomal recesiv cât și autozomal dominant. În HPP, transmiterea autozomal dominantă este mai frecventă comparativ cu cea autozomal recesivă.

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Asfotaza alfa este indicată pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung, la pacienții de toate vârstele cu hipofosfatazie cu debut în copilărie și adolescență, pentru tratamentul manifestărilor osoase ale bolii.

II. Criterii de includere:

Pacienți cu diagnosticul de hipofosfatazie (HPP) stabilit prin prezenta **valorilor fosfatazei alcaline totale nespecifice (ALP) sub limita inferioară a normalului** pentru respectiva grupă de vârstă și sex, **la cel puțin 2 determinări, în două ocazii diferite și care îndeplinesc suplimentar următoarele criterii de diagnostic: fie 2 (DOUA) criterii MAJORE sau un (1) criteriu MAJOR și 2 (două) criterii MINORE astfel:**

Criteriu OBLIGATORIU pentru diagnosticul de HPP	Activitatea ALP scăzută în funcție de vârstă și sex (demonstrată prin 2 sau mai multe teste separate în timp)
Criterii MAJORE de diagnostic pentru HPP	• varianta genei ALPL patogenă sau posibil patogenă
	• nivel ridicat al substraturilor (măsurarea vitaminei B6 din plasmă necesită întreruperea suplimentării cu piridoxină cu o săptămână înainte de măsurare)
	• pierderea non-traumatică a dinților primare
	• prezența semnelor de rahitism la examinarea radiologică
Criterii MINORE de	• dureri musculo-scheletice cronice

diagnostic pentru HPP	• nefrocalcinoză
	• intarziere în dezvoltare
	• reducerea mobilitatii
	• statura mica
	• genu valgum / varum
	• craniosinostoza
	• tonus muscular redus
	• convulsii care răspund la administrarea de vitamina B6

III. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate severă sau cu risc vital la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- hipersensibilitatea severă sau cu potențial de risc vital constituie o contraindicație pentru reexpunere, dacă hipersensibilitatea nu este controlabilă

IV. Tratament

Doze, mod de administrare, ajustare doze (crestere, scadere)

Tratamentul trebuie început de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu tulburări metabolice sau osoase.

Doze

Schema de dozaj recomandată este:

- asfotaza alfa 2 mg/kg greutate corporală administrată subcutanat de trei ori pe săptămână, sau
- 1 mg/kg greutate corporală administrat subcutanat, de șase ori pe săptămână.

Doza maximă recomandată de asfotaza alfa este de 6 mg/kg și săptămână.

Doză omisă

Dacă se omite o doză de asfotaza alfa, nu trebuie injectată o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Consultați diagrama de administrare a dozelor de mai jos pentru mai multe detalii.

Greutate corporală (kg)	Dacă se administrează injecția de 3 ori pe săptămână			Dacă se administrează injecția de 6 ori pe săptămână		
	Doză de injectat	Volum de injectat	Tip de flacon utilizat pentru injecție	Doză de injectat	Volum de injectat	Tip de flacon utilizat pentru injecție
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml

11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Mod de administrare

Asfotase alfa este destinata numai pentru uz subcutanat. Nu este destinat apentru injecție intravenoasă sau intramusculară.

Volumul maxim de medicament nu trebuie să depășească 1 ml per injecție. Dacă este necesar mai mult de 1 ml, se pot administra mai multe injecții în același timp.

Trebuie administrat utilizând seringi de unică folosință și ace pentru injecție. Seringile trebuie să aibă un volum suficient de mic pentru ca doza prescrisă să poată fi extrasă din flacon cu precizie rezonabilă.

Locurile de injectare trebuie rotate și monitorizate cu atenție în vederea identificării semnelor de reacții adverse posibile.

Administrarea de asfotaza alfa poate duce la reacții la locul de injectare (inclusiv, dar fără a se limita la acestea, eritem, erupție cutanată tranzitorie, modificări de culoare, prurit, durere, papule, noduli, atrofie), definite ca orice eveniment advers corelat, apărut în timpul injectării sau până la sfârșitul zilei în care s-a administrat injecția.

Rotația locurilor de injectare poate facilita reducerea la minimum a acestor reacții.

În cazul oricărui pacient care prezintă reacții severe la locul de injectare, administrarea trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament medical adecvat.

Pacienții își pot auto-administra injecția numai după ce au fost instruiți în mod adecvat cu privire la procedurile de administrare.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți adulți

Farmacocinetica, farmacodinamica și siguranța asfotaza alfa au fost studiate la pacienți cu hipofosfatazie cu vârsta > 18 ani. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu hipofosfatazie cu debut în copilărie.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea administrării asfotaza alfa la pacienții vârstnici nu au fost stabilite și nu se pot efectua recomandări privind o schemă de dozaj specifică pentru acești pacienți.

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea administrării asfotaza alfa la pacienții cu insuficiență renală nu au fost evaluate și nu se pot efectua recomandări privind o schemă de dozaj specifică pentru acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea administrării asfotaza alfa la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost evaluate și nu se pot efectua recomandări privind o schemă de dozaj specifică pentru acești pacienți.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate

La pacienții tratați cu asfotaza alfa s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv semne și simptome concordante cu anafilaxia. Aceste simptome au inclus respirație dificilă, senzație de sufocare, edem periorbital și amețeli. Reacțiile au apărut în decurs de câteva minute după administrarea subcutanată a asfotaza alfa și pot apărea la pacienții cărora li se administrează tratament pe o perioadă mai mare de 1 an. Alte reacții de hipersensibilitate au inclus vărsături, greață, febră, cefalee, bufeuri, iritabilitate, frisoane, eritem cutanat, erupție cutanată tranzitorie, prurit și hipoestezie orală. Dacă apar asemenea reacții, se recomandă oprirea imediată a tratamentului și începerea administrării tratamentului medical corespunzător. Trebuie respectate standardele medicale curente privind tratamentul de urgență.

Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile readministrării asfotaza alfa pentru fiecare pacient, în urma apariției unei reacții severe, având în vedere și alți factori care pot contribui la riscul de apariție a unei reacții de hipersensibilitate, cum sunt infecția concomitentă și/sau utilizarea antibioticelor. Dacă se ia decizia de a readministra medicamentul, reexpunerea trebuie efectuată sub supraveghere medicală și se poate lua în considerare utilizarea medicației prealabile adecvate. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea recurenței semnelor și simptomelor de reacție de hipersensibilitate severă.

Necesitatea supravegherii în cazul administrărilor ulterioare și necesitatea tratamentului de urgență pentru îngrijirea la domiciliu trebuie lăsate la discreția medicului curant.

Hipersensibilitatea severă sau cu potențial de risc vital constituie o contraindicație pentru reexpunere, dacă hipersensibilitatea nu este controlabilă.

Lipodistrofie

A fost raportată lipodistrofie localizată, inclusiv lipoatrofie și lipohipertrofie, la locurile de injectare, după câteva luni. Pacienților li se recomandă să urmeze tehnica de injectare corespunzătoare și să alterneze locurile de injectare.

Craniosinostoză

În cadrul studiilor clinice cu asfotaza alfa, au fost raportate evenimente adverse de craniosinostoză (asociată cu hipertensiune intracraniană), inclusiv agravarea craniosinostozei preexistente și apariția malformației Arnold-Chiari, la pacienți cu hipofosfatazie și vârstă < 5 ani. La pacienții cu hipofosfatazie și vârstă sub 5 ani se recomandă monitorizarea periodică (incluzând examenul fundului de ochi în vederea identificării semnelor de edem papilar) și intervenția terapeutică promptă în cazul apariției hipertensiunii intracraniene.

Calcifiere ectopică

În cadrul studiilor clinice au fost raportate calcifiere oftalmică (conjunctivală și corneană) și nefrocalcinoză. Nu există date suficiente pentru a stabili o relație cauzală între expunerea la asfotaza alfa și calcifierea ectopică. La pacienții cu hipofosfatazie se recomandă efectuarea inițială și periodică a examinării oftalmologice și a ecografiei renale.

Concentrațiile serice de parathormon și calciu

Concentrațiile serice de parathormon pot crește îndeosebi în primele 12 săptămâni de tratament. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de parathormon și calciu la pacienții tratați cu asfotaza alfa. Pot fi necesare suplimente de calciu și vitamina D cu administrare orală.

Creștere ponderală disproporționată

Pacienții pot prezenta creștere ponderală disproporționată. Se recomandă monitorizarea dietei.

Sarcina

Există informații insuficiente cu privire la utilizarea asfotaza alfa la femeile gravide. Asfotaza alfa nu este recomandată în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția asfotaza alfa în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu asfotaza alfa având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

S-au efectuat studii preclinice privind fertilitatea și acestea nu au evidențiat efecte asupra fertilității și dezvoltării embriofetale.

V. Monitorizarea tratamentului

În timpul terapiei de substituție enzimatică este necesară monitorizarea eficacității și siguranței.

Se vor avea în vedere efectuarea periodică a:

- Testelor biochimice
- Radiografiilor osoase
- Testelor funcției respiratorii
- Evaluării creșterii
- Evaluării durerii și a funcției motorii
- Evaluării calității vieții
- Examinărilor dentare
- Evaluării prezenței calcificării ectopice în funcție de vârstă

Monitorizarea tratamentului implică o abordare specializată, multidisciplinară, axată pe vindecarea defectelor la nivelul scheletului, restabilirea echilibrului metabolic și siguranța sistemică.

1. Monitorizarea eficacității

Scopul este de a urmări îmbunătățirea mineralizării și a mobilității.

- **Evaluarea radiografică:** radiografii periodice (încheietura mâinii și genunchiul) pentru a evalua vindecarea rahitismului. Scala RGI-C este standardul clinic pentru cuantificarea acestor modificări.
- **Creștere și dezvoltare:** monitorizarea strictă a înălțimii/lungimii, greutatei și circumferinței capului (la sugari) folosind grafice de creștere specifice HPP sau standardizate.
- **Evaluarea regulată a forței musculare și a mobilității.** Instrumentele comune includ testul de mers pe jos de 6 minute (6MWT) pentru pacienții mai în vârstă și scalele Bayley-III pentru sugari.
- **Starea respiratorie:** Pentru HPP cu debut neonatal, monitorizarea reducerii dependenței de ventilator sau a necesarului de oxigen suplimentar.

2. Siguranță și monitorizarea parametrilor de laborator

Deoarece asfotaza alfa înlocuiește o enzimă sistemică, trebuie monitorizate mai multe sisteme de organe.

- **Markeri metabolici:** Testarea regulată a calciului, fosfatului, vitaminei D și PTH.
- **Calcifiere ectopică:**
 - Examinări oftalmologice: examinări periodice cu lampa cu fantă pentru a detecta calcifierea conjunctivală sau corneană.
 - Ecografie renală: imagistică regulată pentru monitorizarea nefrocalcinozei (pietre la rinichi/calcifiere).
- **Craniosinostoză:** monitorizarea clinică a formei craniului și a presiunii intracraniene.
- **Reacții la locul injectării:** verificarea lipohipertrofiei sau atrofiei; rotirea locurilor de injectare este obligatorie pentru a menține absorbția.

3. Notă critică privind determinările de laborator

- Nivelurile fosfatazei alcaline (ALP): Odată ce tratamentul începe, nivelurile serice ale ALP vor apărea extrem de ridicate (adesea >5.000 U/L), deoarece testul măsoară medicamentul injectat. Aceste valori nu indică toxicitate și nu pot fi utilizate pentru ajustarea dozei.

4. Imunogenitate

- Testarea anticorpilor: Dacă un pacient prezintă o ”pierdere bruscă a răspunsului” (de exemplu, agravarea semnelor radiologice sau insuficiență de creștere), se recomandă testarea anticorpilor anti-medicament (ADA) pentru a verifica efectele neutralizante.

VI. Criterii pentru întrerupere a tratamentului:

Tratamentul cu asfotaza alfa pentru hipofosfatasie (HPP) este destinat ca terapie pe termen lung.

Criteriile cheie pentru a lua în considerare întreruperea tratamentului cu asfotase alfa includ:

1. **Lipsa răspunsului clinic (non-răspuns)**
2. **Probleme scheletice persistente**: Nicio îmbunătățire
3. **Lipsa ameliorării durerii/calității vieții sau date de siguranță**
4. **Dezvoltarea de anticorpi neutralizanți (NABs)**: Ratele ridicate de NABs la ultima evaluare au fost asociate cu lipsa de răspuns radiografic.
5. **Evenimente adverse severe**: reacții grave de hipersensibilitate sau alte evenimente adverse severe care depășesc beneficiile terapiei.

Considerații importante privind întreruperea

Declin rapid: întreruperea bruscă a tratamentului cu asfotaza alfa la adulții cu HPP, chiar și după mai mulți ani de tratament, nu este recomandată, deoarece provoacă o pierdere rapidă a îmbunătățirilor în ceea ce privește durerea, mobilitatea și calitatea vieții.

VII. Prescriptori

Tratamentul trebuie **inițiat, continuat și supravegheat** de specialiști în domeniul sănătății cu experiență în tratamentul pacienților cu tulburări metabolice sau osoase, medici cu următoarele specialități: **Endocrinologie (Pediatrie și Adulți), Reumatologie (Pediatrie și Adulți), Genetica Medicală, Neonatologie, pediatrie**, preferabil în echipa multidisciplinară alături de alte specialități implicate în managementul bolii pe termen lung.”