

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 398, cod (A16AB14): DCI SEBELIPASE ALFA

Deficitul de lipază acidă lizozomală (LAL-D) este o boală rară asociată cu morbiditate și mortalitate semnificative, care afectează persoanele de la naștere și până la maturitate.

Deficitul LAL prezent la sugari este o urgență medicală, cu progresie rapidă a bolii pe o perioadă de mai multe săptămâni, de obicei letal în primele 6 luni de viață.

Deficitul LAL este o tulburare autozomal recesivă de depozitare, caracterizată printr-un defect genetic care are ca rezultat o scădere marcată sau completă a activității enzimei lipază acidă lizozomală (LAL). Activitatea deficitară a enzimei LAL are drept rezultat acumularea la nivelul lizozomilor a esterilor de colesterol și a trigliceridelor într-o varietate de populații celulare, organe și sisteme de organe, printre care hepatocitele și macrofagele. La nivelul ficatului, această acumulare duce la hepatomegalie, creștere a conținutului hepatic de grăsimi, creștere a valorilor serice ale transaminazelor care semnalizează leziuni hepatice cronice și progresie către fibroză, ciroză și complicații ale bolii hepatice în stadiu terminal. La nivelul splinei, deficitul LAL are ca rezultat splenomegalia, anemia și trombocitopenia. Acumularea de lipide în peretele intestinal duce la malabsorbție și deficit de creștere. Dislipidemia este frecventă, cu valori crescute ale colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (colesterol LDL) și trigliceridelor și valori scăzute ale colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mare (colesterol HDL), asociate cu o creștere a conținutului hepatic de grăsimi și creștere a valorilor serice ale transaminazelor. În plus față de boala hepatică, pacienții cu deficit LAL sunt expuși unui risc crescut de boli cardiovasculare și ateroscleroză accelerată.

I. Indicații terapeutice:

Sebelipase alfa este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu deficit de lipază acidă lizozomală (LAL) de toate vârstele

II. Criterii de includere și excludere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere

- pacienții de toate vârstele (sugari, copii, adolescenți și adulți) diagnosticați cu deficit de lipază acidă lizozomală (LAL-D)

2. Criterii de excludere (reprezintă contraindicații):

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste

III. Tratament

1. Doze și modalitatea de ajustare a dozelor (creștere, scădere, întrerupere)

Este importantă inițierea tratamentului cât mai curând posibil după diagnosticarea deficitului LAL.

Pacienți cu deficit LAL cu progresie rapidă care se prezintă în decursul primelor 6 luni de viață

Doza inițială recomandată la sugarii (cu vârsta < 6 luni) care prezintă deficit LAL cu progresie rapidă este fie de **1 mg/kg, fie de 3 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână**, în funcție de starea clinică a pacientului. Trebuie luată în considerare o doză inițială crescută de 3 mg/kg în funcție de severitatea bolii și progresia rapidă a bolii.

Trebuie luate în considerare creșteri ale dozei pe baza răspunsului suboptim la criteriile clinice și biochimice inclusiv, de exemplu, creștere defectuoasă (în special, circumferința mediană a brațului, CMB), afectare a parametrilor biochimici (de exemplu, transaminaze hepatice, feritină, proteina C reactivă și parametri de coagulare), persistența sau agravarea organomegaliei, creșterea frecvenței infecțiilor intercurrente și agravarea persistentă a altor simptome (de exemplu, simptomele gastrointestinale se poate lua în considerare o creștere suplimentară a dozei la maximum 5 mg/kg în cazul unui răspuns clinic suboptim persistent.

Ajustări suplimentare ale dozei, precum o reducere a dozei sau o prelungire a intervalului de administrare a dozelor, se pot face de la caz la caz, pe baza atingerii și menținerii obiectivelor terapeutice. Nu au fost studiate doze mai mari de 7,5 mg/kg.

Pacienți copii, adolescenți și adulți cu deficit LAL

Doza recomandată la copiii și adulții care nu prezintă deficit LAL cu progresie rapidă până la vârsta de 6 luni este de **1 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă o dată la două săptămâni**.

Trebuie luată în considerare creșterea dozei la 3 mg/kg o dată la două săptămâni, în funcție de răspunsul suboptim la criteriile biochimice, inclusiv, de exemplu, creștere defectuoasă, persistența sau afectarea parametrilor biochimici, de exemplu, parametri ai afectării hepatice (ALT, AST), parametri ai metabolismului lipidic (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, trigliceride), persistența sau agravarea organomegaliei și agravarea persistentă a altor simptome (de exemplu, simptomele gastrointestinale).

2. Mod de administrare:

Sebelipase alfa se administrează numai pe cale intravenoasă (i.v.).

Volumul total al perfuziei trebuie administrat într-un interval de aproximativ 2 ore. După ce este stabilită tolerabilitatea pacientului, poate fi luată în considerare o durată de administrare a perfuziei de 1 oră pentru acei pacienți cărora li se administrează doza de 1mg/kg. Perioada de perfuzare poate fi prelungită în cazul creșterii dozei.

Fiecare flacon de sebelipase alfa este destinat exclusiv unei singure utilizări și trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg /ml (0,9%), utilizând o tehnică aseptică.

Soluția diluată trebuie administrată pacienților cu ajutorul unui set de perfuzie cu legare redusă a proteinelor, echipat cu filtru în linie, de 0,2 μm, cu o suprafață mai mare de 4,5 cm², după cum este disponibil, pentru a evita ocluzia filtrului.

Pregătirea perfuziei cu sebelipase alfa:

Trebuie utilizată tehnica aseptică.

Se va face conform următoarelor etape:

- a. Trebuie stabilit numărul de flacoane de sebelipase alfa (fiecare flacon de 10 ml conține sebelipase alfa 20 mg, respectiv fiecare ml de concentrat conține sebelipase alfa 2 mg), care urmează să fie diluate pentru perfuzie, în funcție de greutatea pacientului și de doza prescrisă.
- b. Se recomandă aducerea flacoanelor de sebelipase alfa la o temperatură cuprinsă între 15°C și 25°C înainte de diluare, pentru a reduce la minimum potențialul de formare a particulelor proteice de sebelipase alfa în soluție. Flacoanele nu trebuie lăsate afară din frigider mai mult de 24 de ore înainte de diluarea pentru perfuzie. Flacoanele nu trebuie congelate, încălzite sau expuse la microunde și trebuie protejate de lumină.
- c. Flacoanele nu trebuie agitate. Înainte de diluare, concentratul din flacoane trebuie inspectat vizual; concentratul trebuie să fie transparent până la ușor opalescent, incolor până la ușor colorat (galben). Din cauza naturii proteice a medicamentului, în concentratul din flacon poate fi prezentă flocularea ușoară (de exemplu fibre translucide subțiri), acesta fiind acceptabil pentru utilizare.
- d. Nu utilizați dacă concentratul este tulbure sau dacă sunt prezente particule străine.
- e. Din fiecare flacon trebuie extras încet până la 10 ml de concentrat și diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Tabelul de mai jos menționează volumul total de perfuzie recomandat în funcție de intervalul de greutate. Soluția trebuie amestecată ușor și nu trebuie agitată.

Interval de greutate (kg)	doza de 1 mg/kg	doza de 3 mg/kg	doza de 5 mg/kg**
	Volumul total de perfuzie (ml)	Volumul total de perfuzie (ml)	Volumul total de perfuzie (ml)
1-2,9	4	8	12
3-5,9	6	12	20
6-10,9	10	25	50
11-24,9	25	50	150
25-49,9	50	100	250
50-99,9	100	250	500
100-120,9	250	500	600

* Volumul de perfuzie trebuie să se bazeze pe doza prescrisă și trebuie să fie preparat la o concentrație finală de 0,1-1,5 mg/ml sebelipase alfa.

** Pentru pacienții cu deficit LAL care se prezintă în decursul primelor 6 luni de viață și care nu obțin un răspuns clinic optim cu o doză de 3 mg/kg.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

După diluare: stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru până la 24 de ore, la temperaturi de 2°C până la 8°C, sau până la 12 ore la temperaturi sub 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de păstrare după deschidere înaintea utilizării sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi de 2°C până la 8°C, sau până la 12 ore la temperaturi sub 25°C.

3. Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală, pe baza cunoștințelor actuale despre farmacocinetica și farmacodinamica sebelipase alfa.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică, pe baza cunoștințelor actuale despre farmacocinetica și farmacodinamica sebelipase alfa.

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Siguranța și eficacitatea sebelipase alfa la pacienții cu vârsta peste 65 ani nu au fost evaluate și nu se pot face recomandări privind o schemă terapeutică specifică pentru acești pacienți.

Pacienți supraponderali

Siguranța și eficacitatea sebelipase alfa la pacienții supraponderali nu au fost evaluate în detaliu și, de aceea, nu se pot face în prezent recomandări privind o schemă terapeutică specifică pentru acești pacienți.

Copii și adolescenți

Administrarea sebelipase alfa la sugarii cu insuficiență multiplă de organ confirmată se va face conform recomandărilor medicului curant.

4. 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.

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie

S-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, la pacienții tratați cu sebelipase alfa; Prin urmare, trebuie să fie imediat disponibilă asistență medicală adecvată atunci când se administrează sebelipase alfa. În cazul apariției reacțiilor severe, perfuzia cu sebelipase alfa trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat. Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile re-administrării sebelipase alfa în urma unei reacții severe.

După prima perfuzie cu sebelipase alfa, inclusiv prima perfuzie după o creștere a dozei, pacienții trebuie ținuti sub observație timp de 1 oră, pentru monitorizarea oricăror semne sau simptome de anafilaxie sau reacție severă de hipersensibilitate.

Măsurile recomandate în cazul reacțiilor de hipersensibilitate pot include întreruperea temporară a perfuziei, scăderea vitezei de perfuzare și/sau tratamentul cu antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi. Pentru pacienții care au prezentat reacții alergice în timpul perfuziei, se recomandă prudență la re-administrare. În cazul în care este întreruptă, perfuzia poate fi reluată cu o viteză mai scăzută, crescându-se apoi viteza treptat, în funcție de gradul de tolerabilitate. Tratamentul prealabil cu antipiretice și/sau antihistaminice poate preveni reacțiile ulterioare în cazurile care au necesitat tratament simptomatic.

În cazurile de reacții severe la perfuzie și în cazurile în care efectul este absent sau în cazul pierderii efectului, se recomandă testarea pacienților pentru prezența anticorpilor.

Acest medicament poate conține urme de proteine din ou. Pacienții cu alergii cunoscute la ou au fost excluși din studiile clinice.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea sebelipase alfa la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea sebelipase alfa în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu există date din studii la femeile care alăptează. Nu se cunoaște dacă sebelipase alfa se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu sebelipase alfa având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectele sebelipase alfa asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat nicio dovadă de afectare a fertilității

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate care pune în pericol viața (reacție anafilactică):

- fie la substanța activă în cazul eșecului tentativelor de reluare a administrării sau
- fie la ouă sau la oricare dintre excipienți (acid citric monohidrat, albumină serică umană apă pentru preparate injectabile)

V. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea tratamentului pentru terapia de substituție enzimatică (ERT) cu sebelipase alfa în LAL-D se concentrează pe:

- evaluarea funcției hepatice,
- a profilurilor lipidice,
- a creșterii (la copii) și
- a siguranței, necesitând de obicei o monitorizare intensivă la fiecare 3 luni în primul an, apoi la fiecare 6-12 luni.

Indicatorii cheie include:

- normalizarea alanin aminotransferazei (ALT) și
- aspartat aminotransferazei (AST),

- îmbunătățirea nivelurilor de lipide și
- reducerea hepatomegaliei.

Principii cheie de monitorizare pentru LAL-D (Sebelipase Alfa):

Frecvență: evaluare cuprinzătoare la fiecare 3 luni în primul an, urmată de evaluări la fiecare 6-12 luni atât pentru copii, cât și pentru adulți.

Evaluarea hepatică: Monitorizați testele funcționale hepatice (ALT, AST, GGT, albumină) pentru a evalua stabilizarea sau reversibilitatea fibrozei/steatozei. Se recomandă efectuarea anuală a unor investigații imagistice (ecografie, FibroScan) pentru a evalua volumul hepatic și fibroza.

Panel cardiovascular și lipidic: evaluareav profilului lipidic în stare de repaus alimentar (colesterol total, LDL, HDL, trigliceride) la fiecare 3 luni inițial, apoi la fiecare 6-12 luni.

Creștere și nutriție (copii): monitorizarea strictă a greutateii și înălțimii/lungimii la fiecare vizită pentru a asigura o creștere adecvată.

Siguranță și anticorpi: monitorizați reacțiile asociate perfuziei, în special în primele câteva luni. Testarea anticorpilor anti-medicament (ADA) trebuie efectuată dacă apar reacții adverse, deoarece acestea pot afecta eficacitatea.

Măsuri de susținere: respectarea continuă a unei diete sărace în grăsimi și monitorizarea simptomelor gastrointestinale (de exemplu, malabsorbție).

Aceste principii au scopul de a asigura că terapia gestionează în mod eficient inflamația sistemică și previne progresia bolii atât în formele infantile, cât și în cele cu debut tardiv ale LAL-D.

VI. Criterii de intrerupere

Întreruperea terapiei de substituție enzimatică (ERT) pentru deficitul de lipază acidă lizosomală (LAL-D) cu sebelipase alfa este, în general, luată în considerare numai în cazurile de insuficiență multiorganică ireversibilă în stadiu terminal, comorbidități severe în care riscurile depășesc beneficiile sau dacă a avut loc un transplant de celule stem hematopoietice (HSCT) reușit. Deciziile sunt luate de specialiști de la caz la caz.

Criterii cheie pentru întreruperea sau reevaluarea ERT:

- **Boală în stadiu avansat/lipsa răspunsului:** Manifestări severe, în stadiu terminal (de exemplu, insuficiență multiorganică ireversibilă) în care este puțin probabil ca pacientul să obțină beneficii suplimentare.
- **Post-transplant:** Pentru pacienții care au beneficiat de un transplant de celule stem hematopoietice (HSCT), datele indică faptul că ERT poate fi redusă treptat și oprită în aproximativ 24-36 de luni după transplant.
- **Comorbidități semnificative:** Dezvoltarea altor afecțiuni grave care depășesc beneficiile continuării tratamentului.

În cazuri foarte grave (boala Wolman), dacă sugarul nu răspunde la tratament, se poate discuta despre întreruperea acestuia, deși, de obicei, **tratamentul este pe toată durata vieții pentru pacienții care răspund la tratament.**

Decizia de a întrerupe tratamentul trebuie să fie întotdeauna o decizie comună între medicul specialist și pacient sau aparținătorii / îngrijitorii acestuia.

VIII. Prescriptori

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un profesionist din domeniul sănătății, cu experiență în îngrijirea pacienților cu deficit LAL, alte tulburări metabolice sau boli hepatice cronice, în principiu de specialiști din următoarele specialități medicale: **Gastroenterologie (copii și adulți), Genetica Medicală, Neonatologie, Pediatrie, Cardiologie, Diabet Zaharat, Nutritie și Boli Metabolice**, preferabil în echipa multidisciplinară, alături de alte specialități implicate în managementul bolii pe termen lung.”