

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 399, cod (A16AB20): DCI PEGUNIGALSIDASUM ALFA

Boala Fabry este cauzată de mutații ale genei GLA, care duc la deficitul enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (α -Gal A). Această enzimă are un rol esențial în metabolizarea glicosfingolipidelor, în special GL-3 și lyso-Gb3. Scăderea activității α -Gal A determină acumularea progresivă a acestor substanțe în diferite organe și țesuturi, ceea ce conduce în timp la apariția manifestărilor clinice caracteristice bolii Fabry.

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), cristalinene, modificări vasculare retinene;
- Osoase: osteopenie, osteoporoză.

2. Stabilirea 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.

3. Indicațiile terapiei cu Pegunigalsidasum Alfa în boala Fabry: (fac obiectul unui contract cost volum)

Pegunigalsidasum Alfa (PA) este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții adulți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază).

Substanța activă este Pegunigalsidasum Alfa. PA este o formă recombinantă peghilată de α -galactozidază-A umană. Secvența de aminoacizi a formei recombinante este similară cu enzima umană naturală. PA suplimentează sau înlocuiește α -galactozidaza-A, enzima care catalizează hidroliza fragmentelor α -galactozilice terminale ale oligozaharidelor și polizaharidelor din lizozom, reducând cantitatea de acumulare de globotriaosilceramidă (Gb3) și globotriaosilsfingozină (Lizo-Gb3).

4. Obiectivele terapiei de substituție enzimatică cu PA: ameliorarea simptomatologiei și prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry

II. Schema de tratament prin substituție enzimatică cu pa la pacienții adulți cu BOALĂ FABRY

Doza recomandată de PA este de 1 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la două săptămâni. PA nu trebuie perfuzat pe aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. După preparare, soluția diluată trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă și filtrată printr-un filtru în linie de 0,2 μm cu legare scăzută a proteinelor. Pacientul trebuie ținut sub observație pentru depistarea eventualelor reacții asociate perfuziei (RAP) timp de două ore după perfuzie.

Tratamentul poate fi administrat, de asemenea, în doză de 2 mg/kg o dată la patru săptămâni la pacienții controlați cu un tratament cu terapii de substituție enzimatică (TSE).

Se poate recomanda tratamentul prealabil cu antihistaminice și/sau corticosteroizi la pacienții care au prezentat anterior reacții de hipersensibilitate la PA sau la alte terapii de substituție enzimatică (TSE)

- Viteza de perfuzare și durata perfuziei

Tabelul 1: Doza recomandată și durata perfuziei pentru administrarea intravenoasă a PA 1 mg/kg la 2 săptămâni

Perfuzie inițială 1 mg/kg greutate corporală o dată la 2 săptămâni			
Greutate corporală (kg)	Volum total (ml)	Durata perfuziei	Viteza de perfuzare*
până la 70	150 ml	nu mai puțin de 3 ore	0,83 ml/min (50 ml/h)
70-100	250 ml	nu mai puțin de 3 ore	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
>100	500 ml	nu mai puțin de 3 ore	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
Perfuzie de întreținere			
Durata țintă a perfuziei care poate fi atinsă în așteptarea stabilirii tolerabilității pacientului. Creșterea vitezei de perfuzare trebuie realizată treptat, începând de la viteza utilizată la perfuzia inițială.			
1 mg/kg greutate corporală o dată la 2 săptămâni			
Greutate corporală (kg)	Volum total (ml)	Durata perfuziei	Viteza de perfuzare*
până la 70	150 ml	nu mai puțin de 1,5 ore	1,68 ml/min (100 ml/h)
70-100	250 ml	nu mai puțin de 1,5 ore	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
>100	500 ml	nu mai puțin de 1,5 ore	5,56 ml/min (333,33 ml/h)

* viteza de perfuzare poate fi ajustată în cazul unei reacții la perfuzie

Tabelul 2: Doza recomandată și durata perfuziei pentru administrarea intravenoasă a Pegunigalsidasum Alfa 2 mg/kg o dată la 4 săptămâni

Perfuzie inițială 2 mg/kg greutate corporală o dată la 4 săptămâni			
Greutate corporală (kg)	Volum total (ml)	Durata perfuziei	Viteza de perfuzare*
<70	150 ml	≥4,5 ore	0,56 ml/min (33,33 ml/h)
70-100	250 ml	≥4,5 ore	0,93 ml/min (55,56 ml/h)
>100	500 ml	≥6 ore	1,39 ml/min (83,33 ml/h)

Perfuzie de întreținere Durata țintă a perfuziei care poate fi atinsă în așteptarea stabilirii tolerabilității pacientului. Creșterea vitezei de perfuzare trebuie realizată treptat, începând de la viteza utilizată la perfuzia inițială.			
2 mg/kg o dată la 4 săptămâni			
Greutate corporală (kg)	Volum total (ml)	Durata perfuziei	Viteza de perfuzare*
<70	150 ml	≥2 ore	1,25 ml/min (75 ml/h)
70-100	250 ml	≥2 ore	2,08 ml/min (125 ml/h)
>100	500 ml	≥3 ore	2,78 ml/min (166,67 ml/h)

* viteza de perfuzare poate fi ajustată în cazul unei reacții la perfuzie

- Pacienți care fac conversia de la tratamentul cu Agalsidasum Alfa sau Beta
Pentru primele 3 luni (6 perfuzii) de tratament cu PA, schema pre-tratament trebuie păstrată, efectuându-se o încetare treptată a pre-tratamentului în funcție de tolerabilitatea corespunzătoare a pacienților.
- Grupe speciale de pacienți Insuficiență renală sau hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.
- Vârstnici (cu vârsta ≥65 ani)
Siguranța și eficacitatea PA la pacienții cu vârsta peste 65 ani nu au fost evaluate și nu se pot face recomandări privind scheme de administrare alternative la acești pacienți. Pacienții vârstnici pot fi tratați cu aceeași doză ca și alți pacienți adulți.
- Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea PA la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

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

III. Criterii de excludere din tratamentul cu PA

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 de substituție enzimatică cu PA

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	Inițial Inițial Inițial Inițial, la fiecare 6 luni*) 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*)
	Monotorizare 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 Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	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)	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	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la initierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile

Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) C	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

Monitorizarea tratamentului pentru pacienții care trec la tratamentul cu Pegunigalsidasum Alfa 2 mg/kg o dată la 4 săptămâni:

Pentru pacienții care trec la tratamentul cu Pegunigalsidasum Alfa 2 mg/kg o dată la 4 săptămâni, trebuie instituită monitorizarea regulată (de exemplu: după 3, 6, 12, 18 și 24 de luni). Monitorizarea trebuie să includă cel puțin evaluarea lizo-Gb3, a parametrilor renali (RFG_e, proteinurie), cardiaci (LVMI, NT-proBNP, troponină sau ECG) și biochimici. O modificare a oricărui parametru individual trebuie interpretată în contextul stării clinice generale a pacientului, iar o deteriorare semnificativă din punct de vedere clinic trebuie să determine reevaluarea schemei de tratament.

V. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu BOALĂ FABRY care nu beneficiază de tratament cu PA se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

VI. Măsurile 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 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, genetica medicală, neurologie, medicina internă, pediatrie.”