

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 50, cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM

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, care afectează bărbații și femeile.

Mutațiile genei GLA, care se află la originea bolii Fabry, determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A) care este necesară pentru metabolismul substraturilor glicosfingolipidice (de exemplu, GL-3, lyso-Gb3). Prin urmare, reducerea activității alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de substrat în organele și țesuturile vulnerabile, ceea ce duce la morbiditatea și mortalitatea asociate cu boala Fabry.

Anumite mutații ale genei GLA pot avea ca rezultat producerea unor forme mutante instabile ale alfa-Gal A, caracterizate printr-o pliere anormală.

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu MIGALASTATUM

În boala Fabry imaginea clinică acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femei heterozigote), cu forme severe (în special la bărbații hemizigoți) prezentând manifestări caracteristice. Prezentarea clinică este variabilă. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la eșecul organic. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pot pune 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 busc instalată, acufene, vertij
- **Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate:** angiokeratoame;
- **Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinene, modificări vasculare retiniene;
- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

Diagnosticul este stabilit pe baza diagnosticului enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimatice sau chiar absența acesteia confirmă boala; diagnosticul molecular care, prin analiza ADN, permite identificarea mutațiilor. O mențiune specială se impune referitor la femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului; la

acestea este necesară analiza ADN pentru identificarea mutațiilor în vederea precizării stării de purtător.

- **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 cu Migalastatum pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").

II. Indicațiile terapiei cu migalastatum în BOALA FABRY:

Migalastatum este un șaperon farmacologic conceput pentru a se lega selectiv și reversibil, cu afinitate crescută, de situsurile active ale anumitor forme mutante ale genei alfa-Gal A, ale căror genotipuri sunt denumite mutații sensibile.

Legarea Migalastatum stabilizează formele mutante ale genei alfa-Gal A din reticulul endoplasmic și ușurează transferul normal al acestora către lizozomi. Odată acestea ajunse în lizozomi, descompunerea Migalastatum restabilește activitatea alfa-Gal A, ducând la catabolizarea GL-3 și a substraturilor asociate.

Migalastatum este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 12 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").

Mutațiile genei GLA sensibile și non-sensibile la tratamentul cu Migalastatum sunt enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului. Mutațiile genei GLA sunt disponibile și furnizorilor de servicii de sănătate la adresa www.migalastatamenabilitytable.com.

Modificările menționate privind nucleotidele reprezintă modificări potențiale ale secvenței ADN, care determină mutația la nivelul aminoacizilor. Mutația la nivelul aminoacizilor (modificarea secvenței proteice) este cel mai relevantă în stabilirea susceptibilității la tratament:

- Dacă o dublă mutație este prezentă în același cromozom (la bărbați și femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutație este înscrisă ca mențiune separată;
- Dacă o dublă mutație este prezentă în doi cromozomi diferiți (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutațiile individuale este sensibilă.

III. Obiectivele terapiei cu migalastatum în BOALA FABRY:

- **Ameliorarea simptomatologiei și**
- **Prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.**
- **Rezultatele terapiei cu Migalastatum privind funcția renală:**

În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE (terapia de substituție enzimatică), funcția renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Migalastatum. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE și în faza de extensie deschisă: **Funcția renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu Migalastatum.**

- **Rezultatele privind funcția cardiacă Indexul masei ventriculului stâng (IMVS):**

După 18 luni de tratament cu Migalastatum, în studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS. În

studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastatum a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS.

- Rezultatele privind reducerea substraturilor asociate bolii: În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior TSE și în studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastatum a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale concentrațiilor plasmatice de lyso-Gb3 și ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstițiale renale la pacienții cu mutații sensibile.
- Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Migalastatum au fost observate reduceri calitative ale concentrațiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale: **podocite, celule mezangiale și, respectiv, celule endoteliale glomerulare.**
- Criterii clinice compuse: În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace și cerebrovasculare sau deces, a evidențiat o frecvență a evenimentelor observate în grupul de tratament cu Migalastatum de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni.
- Scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale: tratamentul cu Migalastatum a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, de la momentul inițial la luna 6, în ceea ce privește diareea, precum și cu ameliorări în ceea ce privește refluxul la pacienții care prezentau simptome la momentul inițial.
- Health-Related Quality of Life (HRQOL) a rămas stabilă peste 18 luni de tratament cu Migalastatum la pacienții trecuți de la tratament anterior cu TSE. La pacienții netratați anterior cu TSE (FACETS), Migalastatum a produs îmbunătățiri semnificative în domeniile vitalității și sănătății generale ale chestionarului Health Status Questionnaire (SF-36) la 18/24 luni.

IV. Stabilirea schemei de tratament cu migalastatum la pacienții cu BOALĂ FABRY

Doze Migalastatum: schema de dozare recomandată la adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani este de 123 mg Migalastatum (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeași oră.

Doză omisă de Migalastatum nu trebuie luată în 2 zile consecutive. Dacă se omite complet doza aferentă unei zile, pacientul trebuie să ia doza omisă de Migalastatum numai dacă se află în intervalul de 12 ore de la ora normală la care este luată doza. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, pacientul trebuie să reia administrarea Migalastatum în următoarea zi și la următoarea oră de administrare programată, conform schemei de administrare o dată la două zile.

Mod de administrare Migalastatum: expunerea scade cu aproximativ 40% atunci când se administrează împreună cu alimente, prin urmare nu trebuie consumate alimente **cu cel puțin 2 ore înainte și 2 ore după administrarea** Migalastatum, pentru a exista un repaus alimentar de minim 4 ore. În această perioadă se pot consuma lichide clare, inclusiv băuturi carbogazoase. Pentru asigurarea unor beneficii optime pentru pacient, Migalastatum trebuie luat o dată la două zile, la aceeași oră. Capsulele trebuie înghițite întregi. Capsulele nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate.

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

V. Criterii de excludere din tratamentul cu MIGALASTATUM

- Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale, a parametrilor ecocardiografici și a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienții care au început tratamentul cu Migalastatum sau care au fost trecuți la acest tratament.
- În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu Migalastatum.
- Reacții adverse severe la medicament

Contraindicații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- pacienți cu mutații non-sensibile.
- femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.
- pacienții cu boală Fabry care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată mai mică de 30 ml/min/1,73 m².
- adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani - <18 ani și greutate < 45 kg^{*)}

^{*)} criteriu de temporizare a inițierii tratamentului, până la atingerea greutății de 45 kg

VI. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boala fabry la inițierea și pe parcursul terapiei cu MIGALASTATUM

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 (cl.creatininic)	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) 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 6 luni ^{*)} Inițial, la fiecare 6 luni ^{*)} Inițial, la fiecare 6 luni ^{*)} 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 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"	Inițial, la fiecare 6 luni ^{*)}
	Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)	Inițial, la fiecare 6 luni ^{*)}
	Chestionar PedsQL (copii)	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

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

VII. 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
-------------------	----------------	---------------------------------------

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetica medicală, neurologie și pediatrie.”