

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:** acroparetezii, 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, dishidroza, 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 enzimaticice, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimaticice 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 (anexa 1):

- **Adultii și copii de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasma și leucocite.
- **Adultii 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. Indicațiile terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):

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 agalsidaza 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 Agalsidaza beta pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidaza 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 saperon farmacologic, Migalastat, pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastat conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta saperon farmaceutic pot fi mutați pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidaza alfa sau Agalsidaza 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

(anexa 1, anexa 2)

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 ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU AGALSIDASUM ALFA

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*
	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 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 initierea 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

Notă:

* 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 acroparetezii 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.

Anexa Nr. 1

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenția Comisiei Naționale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidență din

Număr dosar/

Pacient

Nume Prenume

Data nașterii CNP

Adresa

Telefon

Casa de Asigurări de Sănătate

Medic curant

Nume Prenume CNP

Parafa și semnătura

Specialitatea

Unitatea sanitară

1. Solicitare:

Inițială: Da Nu

În continuare: Da Nu

Doza de agalzidază alfa recomandată

2. Date clinice

Talia (cm)

Greutatea (Kg)

Data debutului clinic

Data confirmării diagnosticului

Metoda de diagnostic utilizată:

- determinarea activității alfa-galactozidazei plasmatice și leucocitare - valori/(valori de referință ale laboratorului)

Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutația identificată

Se anexează în copie buletinul de analiză)

3. Evaluarea renală

Data

Creatinina serică

Uree serică

Proteinurie

Creatininurie

Clearance creatininic

Dializă Da Nu

Transplant renal Da Nu

4. Evaluarea cardiovasculară

Data

Tensiunea arterială

Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu

Aritmii Da Nu

Angor Da Nu

Infarct miocardic Da Nu

Insuficiență cardiacă congestivă Da Nu

Electrocardiogramă Da Nu

Ecocardiografie Da Nu

Investigații/intervenții cardiace semnificative Da Nu

5. Evaluarea neurologică

Data

Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)

Toleranța la căldură/frig

Durere cronică/acută

Tratament antialgic

Depresie	Da	Nu
Accident vascular cerebral	Da	Nu
Atac ischemic cerebral tranzitor	Da	Nu
Examinare imagistică cerebrală	Da	Nu

6. Evaluare ORL

Data

Hipoacuzie/Surditate	Da	Nu
Acufene	Da	Nu
Vertij	Da	Nu
Audiograma	Da	Nu

7. Evaluare gastroenterologică

Data

Dureri abdominale	Da	Nu
Diaree	Da	Nu

8. Evaluare dermatologică

Data

Angiokeratoame (prezență, evoluție)

9. Evaluare respiratorie

Data

Tuse	Da	Nu
Sindrom de obstrucție bronșică	Da	Nu
Spirometrie	Da	Nu

10. Evaluare oftalmologiei

Data

Acuitate vizuală	Da	Nu
Oftalmoscopie	Da	Nu
Ex. biomicroscopic	Da	Nu

11. Durere/calitatea vieții (chestionare)

Data completării

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

12. Efecte adverse ale terapiei cu agalzidază alfa (până la data actualei evaluări)

13. Alte afecțiuni (în afară de boala Fabry)

.....

14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esențiale privind istoricul și evoluția bolii la pacientul respectiv

.....

.....

.....

15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:

Agalzidază alfa

Doza recomandată: 0,2 mg/kg corp, o data la 2 saptamani

Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni

Nr. total de flacoane AGALZIDAZA ALFA a 3,5 mg pentru perioada recomandată.

16. Alte observații referitoare la tratament

.....

.....

.....

Semnătura și parafa medicului curant

Anexa Nr. 2

CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul, CNP, domiciliat în, telefon suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de, am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările și complicațiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Agalزيدă alfa privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu Agalزيدă alfa tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum și în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu strictețe toate prescripțiile medicale legate de tratamentul cu Agalزيدă alfa și măsurile adjuvante și profilactice.

Mă angajez să respect cu strictețe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Agalزيدă alfa.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Agalزيدă alfa, precum și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume pacient,

Semnătura,

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data"