

## DCI ELOSULFASE ALFA

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 42, cod (A16AB12): DCI ELOSULFASE ALFA

#### I. Indicații

**Elosulfase alfa** este indicat pentru tratamentul *mucopolizaharidozei tip IVA* (sindromul Morquio A, MPS IVA) la pacienții de orice vârstă.

Mucopolizaharidozele sunt un grup de patologii rare, de origine genetică și cauzate de defecte congenitale ale enzimelor lizozomale. Sunt heterogene din punct de vedere clinic și cu evoluție progresivă.

Mucopolizaharidoza tip IVA (MPS IVA sau sindromul Morquio A) este una dintre aceste patologii, transmisibilă pe cale autozomal recesivă și este cauzată de deficiența enzimei lizozomale N-acetylglucozamina-6-sulfataza (GALNS), ceea ce determină o acumulare sistemică de glicozaminoglicani (GAG) parțial degradați de tipul keratan-sulfat (KS) și condroitina-6-sulfat (C6S). Gena codantă (*galns*) se află pe brațul lung al cromozomului 16 (16q24.3).

#### II. Tratament

**Alfa elosulfaza** o terapie de substituție enzimatică, este forma recombinantă a enzimei umane *galns* și este primul medicament aprobat pentru tratamentul MPS IVA, pentru care doar tratamentul suportiv este pentru moment disponibil. Tratamentul suportiv include medicație anti-inflamatorie non-steroidiană și tratament chirurgical.

Acest medicament înlocuiește enzima naturală N-acetilgalactozamină-6-sulfatază care lipsește la pacienții cu MPS IVA. S-a demonstrat în urma studiilor clinice că tratamentul îmbunătățește mersul și scade valorile de keratan sulfat din organism. Acest medicament poate ameliora simptomele de MPS IVA.

Tratamentul cu elosulfase alfa trebuie supravegheat de un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu MPS IVA sau alte boli metabolice ereditare. Administrarea trebuie să fie efectuată de către personal medical instruit corespunzător care are capacitatea de a face față urgențelor medicale.

#### *Doze*

Doza recomandată de alfa elosulfază este de 2 mg/kg de greutate corporală administrată o dată pe săptămână. Volumul total al perfuziei trebuie administrat pe o durată de aproximativ 4 ore (vezi Tabelul 1).

Din cauza posibilelor reacții de hipersensibilitate la alfa elosulfază, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice cu 30 - 60 de minute înainte de începerea perfuziei.

#### Populații speciale

- *Vârstnici (≥ 65 de ani)*  
Siguranța și eficacitatea elosulfase alfa la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani nu au fost stabilite și nu se poate face nicio recomandare privind un regim alternativ de dozare la acești pacienți. Nu se cunoaște dacă pacienții vârstnici răspund diferit față de pacienții tineri.
- *Copii și adolescenți*  
Dozele la copii și adolescenți sunt la fel ca la adulți. Datele disponibile în prezent sunt prezentate în Tabel 1.

**Mod de administrare:** doar pentru perfuzie intravenoasă.

Pacienților care cântăresc mai puțin de 25 kg trebuie să li se administreze un volum total de 100 ml. Atunci când este diluat în 100 ml, viteza de perfuzie inițială trebuie să fie de 3 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută, în funcție de toleranță la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se crește viteza la 6 ml/oră, apoi se crește viteza la fiecare 15 minute cu creșteri de 6 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 36 ml/oră.

Pacienților care cântăresc 25 kg sau mai mult trebuie să li se administreze un volum total de 250 ml. Atunci când este diluat în 250 ml, viteza de perfuzie inițială trebuie să fie de 6 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută în funcție de toleranță, la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se crește viteza la 12 ml/oră, apoi se crește viteza la fiecare 15 minute cu creșteri de 12 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 72 ml/oră.

**Tabelul 1: Volume și viteze de perfuzie recomandate**

Greutatea pacientului (kg)	Volumul total de perfuzie (ml)	Pasul 1 Viteza de perfuzie inițială 0-15 de minute (ml/oră)	Pasul 2 15-30 de minute (ml/oră)	Pasul 3 30-45 de minute (ml/oră)	Pasul 4 45-60 de minute (ml/oră)	Pasul 5 60-75 de minute (ml/oră)	Pasul 6 75-90 de minute (ml/oră)	Pasul 7 90+ minute (ml/oră)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

### Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### *Anafilaxie și reacții alergice grave*

S-au raportat anafilaxie și reacții alergice grave în cadrul studiilor clinice. Prin urmare, trebuie să fie disponibil personal medical instruit corespunzător și echipament adecvat atunci când se administrează alfa elosulfază. În cazul în care apar aceste reacții, se recomandă oprirea imediată a perfuziei și inițierea unui tratament medical adecvat. Trebuie respectate standardele medicale în vigoare privind tratamentul de urgență. La pacienții care au manifestat reacții alergice în timpul perfuziei, este necesară precauție la readministrare.

#### *Reacții legate de perfuzie*

Reacțiile legate de perfuzie (infusion reactions, IR) au fost reacțiile adverse cel mai frecvent observate în cadrul studiilor clinice. IR pot include reacții alergice. Pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice înainte de perfuzie. Gestionarea IR trebuie efectuată în funcție de gradul de severitate al reacției și să includă încetinirea sau întreruperea temporară a perfuziei și/sau administrarea suplimentară de antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi. Dacă apar IR grave, se recomandă oprirea imediată a perfuziei și inițierea unui tratament adecvat. Readministrarea după o reacție gravă trebuie efectuată cu precauție și monitorizare atentă de către medicul curant.

#### *Compresia măduvei spinării/cervicale*

SCC (Spinal/Cervical cord compression [Compresia măduvei spinării/cervicale]) a fost observată atât la pacienții care au primit elosulfase alfa, cât și la cei care au primit placebo în cadrul studiilor clinice. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de SCC (incluzând dureri de spate, paralizia membrelor sub nivelul compresiei, incontinență urinară și a materiilor fecale) și trebuie să li se asigure tratamentul medical adecvat.

#### *Dietă cu restricție de sodiu*

Acest medicament conține 8 mg sodiu per flacon și se administrează în soluție pentru perfuzie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

#### *Sorbitol*

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Pentru elosulfase alfa nu sunt disponibile date privind utilizarea la femeile gravide.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea elosulfase alfa în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Date disponibile privind reproducția la animale au evidențiat excreția de alfa elosulfază în lapte. Nu se cunoaște dacă alfa elosulfaza se excretă în laptele uman, dar nu este de așteptat expunerea sistemică prin intermediul laptelui. Din cauza lipsei de date la oameni, elosulfase alfa trebuie administrat la femei care alăptează doar dacă se consideră că beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru copil.

Nu s-a observat afectarea fertilității în cadrul studiilor non-clinice cu alfa elosulfază.

### **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

elosulfase alfa are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat amețeli în timpul perfuziilor; dacă amețeala apare după perfuzie, poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **Reacții adverse**

Majoritatea reacțiilor adverse din cadrul studiilor clinice au fost IR, care sunt definite ca fiind reacții adverse apărute după inițierea perfuziei și până la sfârșitul zilei de perfuzie. IR grave au fost observate în cadrul studiilor clinice și au inclus anafilaxie, hipersensibilitate și vărsături. Cele mai des întâlnite simptome de IR (care au apărut la  $\geq 10\%$  dintre pacienții tratați cu Vimizim și cu  $\geq 5\%$  mai mult în comparație cu placebo) au fost dureri de cap, greață, vărsături, pirexie, frisoane și dureri abdominale. IR au fost în general ușoare sau moderate, iar frecvența a fost mai mare în primele 12 săptămâni de tratament și au avut tendința de a avea loc mai puțin frecvent în timp.

Datele din Tabelul 2 de mai jos descriu reacțiile adverse din cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu elosulfase alfa.

Reacțiile adverse sunt definite în funcție de frecvență astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gradului de severitate.

**Tabelul 2: Reacții adverse la pacienții tratați cu elosulfase alfa MedDRA**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>MedDRA Termenul preferat</b>	<b>Frecvența</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie	Mai puțin frecvent
Hipersensibilitate		Frecvent
Tulburări ale sistemului nervos	Dureri de cap	Foarte frecvent
Amețeli		Foarte frecvent
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Foarte frecvent
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, vărsături, dureri orofaringiene, dureri în abdomenul superior, dureri abdominale, greață	Foarte frecvent
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	Frecvent
Frisoane		Foarte frecvent
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvent

### **III. Prescriptori**

Medici pediatri, Medicina Interna sau Reumatologie în cazul pacienților adulți, neurologi, genetica medicală din unitățile de specialitate prin care se derulează programul. Evaluare anuală a pacienților în Centrul de expertiză în boli metabolice lizozomale Cluj Napoca.