

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 365, cod (A16AB25): DCI OLIPUDASE ALFA

I. Indicație: ca terapie de substituție enzimatică pentru tratamentul manifestărilor deficitului de sfinngomielinază acidă (DSMA) localizate în afara Sistemului Nervos Central (SNC) la pacienții copii, adolescenți și adulți cu tip A/B sau tip B

Boala Niemann-Pick este o boala genetica de metabolism in care deficitul unei enzime lizozomale-sfinngomielinaza acida- determina acumularea patologica a lipidelor(in principal a sfinngomielinei) la nivelul tuturor celulelor corpului dar preponderent la nivelul splinei, ficatului, plamanilor, maduvei osoase si creierului.

Boala Niemann-Pick are 4 forme:

1. tip A; debutul este la vârsta de sugar (aprox. in jurul vârstei de 6 luni).
Pacienții prezintă: neurodegenerescență severă, hepatosplenomegalie si infecții respiratorii.
2. tip A/B; debutul este în copilărie (in jurul vârstei de 5-7 ani).
Pacientii prezintă: afectare neurologică (neuropatie periferică, semne extrapiramidale, ataxie și deficiențe în procesul de învățare), pneumopatie interstițială decelabilă prin investigații imagistice (RX, RMN sau CT), probele funcționale respiratorii pun în evidență o disfuncție de tip restrictiv, hepatosplenomegalie, trombocitopenie, dislipidemia (valori scăzute ale HDL- Colesterolului), valori crescute ale transaminazelor (ASAT/TGO, ALAT/TGP).
3. tip B; debutul poate fi atât în copilărie, cât și la vârsta adultă.
Pacienții prezintă aceleași semne și simptome ca și în cazul formei A/B, mai puțin afectarea de tip neurologic.
4. tip C; debutul poate fi în copilărie sau adolescență.
Pacienții prezintă o deteriorare psihică și cognitivă progresivă pe parcursul a câțiva ani, similară din punct de vedere clinic procesului de degradare din boala Alzheimer. Mutațiile în acest caz sunt localizate la nivelul genelor NPC1 sau NPC2. Mutațiile acestor gene duc la o lipsă de proteine funcționale, care conduce la acumularea colesterolului și a altor lipide în celule.

Diagnosticul specific se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a sfinngomielinazei acide < 50% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)
- prezența unor mutații specifice bolii, la nivelul genei specifice *SMPDI* (sfinngomielin fosfodieterază 1) care codifică sinteza sfinngomielinazei acide, situată la nivelul brațului scurt al cromozomului 11p15.4. (diagnostic molecular/genetic).

Tratamentul specific bolii Niemann-Pick tip A/B și B este tratamentul de substituție enzimatică (TSE), iar tratamentul specific bolii Niemann-Pick tip C este tratamentul de reducere al substratului (TRS).

Olipudază alfa este tratamentul specific de substituție enzimatică (TSE) indicat în boala Niemann-Pick, formele A/B și B.

II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament

1. Criterii de includere în tratament cu Olipudază alfa

a) pentru pacienții sub 18 ani:

- Pacienți cu vârsta ≥ 1 an și <18 ani care au diagnostic cert molecular/genetic de boala Niemann-Pick tip A/B și B.

b) Criterii de includere în tratament cu Olipudază alfa pentru adulți:

- Pacienți cu vârsta ≥ 18 ani
- Diagnostic cert molecular/genetic de boală Niemann-Pick tip A/B si B
- Pacientul trebuie să îndeplineasca unul sau mai multe dintre următoarele criterii:
 - a. Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon DLCo trebuie sa fie cuprinsă între 40% si 70%

- din valoarea estimată
- Volumul splinei $\geq 2,5$ MN (multiplu de normal) determinat de standardul local (de preferință utilizându-se RMN)
 - Trombocite $\leq 65 \times 10^9/L$

2. Criterii de excludere din tratament

- Prezența Hepatitei B sau C
- Orice tip de malignitate cu pronostic rezervat
- Pacientă însărcinată
- Pacientă care alăptează
- Pacienți pediatrici boală Niemann-Pick tip A

III. Stabilirea schemei terapeutice cu Olipudază alfa a pacienților cu boală Niemann-Pick tip A/B și tip B:

Tratamentul cu Olipudaza alfa trebuie monitorizat de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în gestionarea DSMA sau a altor tulburări metabolice ereditare. Perfuzia cu Olipudaza alfa trebuie administrată de către un profesionist din domeniul sănătății cu acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea potențialelor reacții adverse severe, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate sistemice grave.

Doze

Metabolizarea rapidă de către alfa olipudază a sfingomielinei (SM) acumulate generează produși de descompunere cu efect pro-inflamator, care pot induce reacții asociate perfuziei și/sau creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice. O schemă de creștere a dozei poate minimiza majoritatea acestor reacții adverse.

Doza de Olipudaza alfa se bazează pe greutatea corporală reală pentru pacientul cu un indice de masă corporală (IMC) ≤ 30 sau o greutate corporală optimă pentru pacientul cu un IMC > 30 .

Adulți

Faza de creștere a dozei

Doza inițială recomandată este de 0,1 mg/kg* pentru adulți (vezi și pct. „Doze omise” pentru îndrumări suplimentare) și ulterior doza trebuie crescută conform schemei de creștere a dozei prezentate în Tabelul 1:

Tabelul 1: Schema de creștere a dozei la adulți

Pacienți adulți (≥ 18 ani)	
Prima doză (Ziua 1/Săptămâna 0)	0,1 mg/kg*
A doua doză (Săptămâna 2)	0,3 mg/kg*
A treia doză (Săptămâna 4)	0,3 mg/kg*
A patra doză (Săptămâna 6)	0,6 mg/kg*
A cincea doză (Săptămâna 8)	0,6 mg/kg*
A șasea doză (Săptămâna 10)	1 mg/kg*
A șaptea doză (Săptămâna 12)	2 mg/kg*
A opta doză (Săptămâna 14)	3 mg/kg* (doza de întreținere recomandată)

*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤ 30 . Pentru pacienții cu IMC > 30 , se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

Faza de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 3 mg/kg* o dată la 2 săptămâni.

*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤ 30 . Pentru pacienții cu IMC > 30 , se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

Copii și adolescenți

Faza de creștere a dozei

Doza inițială recomandată este de 0,03 mg/kg* pentru pacienții copii și adolescenți, iar doza trebuie crescută ulterior conform schemei de creștere a dozei prezentate în Tabelul 2:

Tabelul 2: Schema de creștere a dozei la pacienții copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți (0 până la 18 ani)	
Prima doză (Ziua 1/Săptămâna 0)	0,03 mg/kg*
A doua doză (Săptămâna 2)	0,1 mg/kg*
A treia doză (Săptămâna 4)	0,3 mg/kg*
A patra doză (Săptămâna 6)	0,3 mg/kg*
A cincea doză (Săptămâna 8)	0,6 mg/kg*
A șasea doză (Săptămâna 10)	0,6 mg/kg*
A șaptea doză (Săptămâna 12)	1 mg/kg*
A opta doză (Săptămâna 14)	2 mg/kg*
A noua doză (Săptămâna 16)	3 mg/kg* (doza de întreținere recomandată)

*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu $IMC \leq 30$. Pentru pacienții cu $IMC > 30$, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

Faza de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 3 mg/kg* o dată la 2 săptămâni.

*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu $IMC \leq 30$. Pentru pacienții cu $IMC > 30$, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

Pacienți cu $IMC > 30$

La pacienții adulți, copii și adolescenți cu un indice de masă corporală (IMC) > 30 , greutatea corporală utilizată pentru calcularea dozei de Olipudaza alfa este estimată prin următoarea metodă (pentru fazele de creștere și întreținere a dozei).

Greutatea corporală (kg) care va fi utilizată pentru calcularea dozei = $30 \times (\text{înălțimea reală în m})^2$

Exemplu:

Pentru un pacient cu:

- IMC de 38
- greutate corporală de 110 kg
- cu o înălțime de 1,7 m.

Doza care va fi administrată va fi calculată utilizând o greutate corporală de $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Doze omise

O doză este considerată omisă atunci când nu este administrată în decurs de 3 zile de la data programată. Atunci când o doză este omisă, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, administrările trebuie programate o dată la 2 săptămâni de la data ultimei administrări.

In timpul fazei de creștere a dozei

Dacă se omite 1 perfuzie trebuie administrată ultima doză tolerată, înainte de reluare creșterii dozei conform schemei utilizate la adulți (Tabelul 1) sau la copii și adolescenți (Tabelul 2).

Dacă sunt omise 2 perfuzii consecutive: trebuie administrată 1 doză cu un nivel mai mic decât ultima doză tolerată (utilizând o doză minimă de 0,3 mg/kg), înainte de a relua creșterea dozei, conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii consecutive: creșterea dozei trebuie reluată la 0,3 mg/kg conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

La următoarea perfuzie programată după o doză omisă, dacă doza administrată este de 0,3 sau 0,6 mg/kg, doza respectivă trebuie administrată de două ori conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

În timpul fazei de întreținere

Dacă se omite 1 perfuzie de întreținere: trebuie administrată doza de întreținere și schema de tratament ajustată în consecință.

Dacă sunt omise 2 perfuzii de întreținere consecutive: trebuie administrată 1 doză sub doza de întreținere (adică 2 mg/kg). Apoi, pentru perfuziile ulterioare trebuie administrată doza de întreținere (3 mg/kg) o dată

la 2 săptămâni.

Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii de întreținere consecutive: creșterea dozei trebuie reluată la 0,3 mg/kg conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor

Nivelurile transaminazelor (alanin aminotransferază [ALT] și aspartat aminotransferază [AST]) trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului și trebuie monitorizate în timpul oricăror faze de creștere a dozei. Dacă concentrațiile plasmatice ale transaminazelor pre-perfuzie sunt crescute peste valoarea inițială și > de 2 ori decât limita superioară a valorilor normale (LSN), doza de Olipudaza alfa poate fi ajustată (doza anterioară poate fi repetată sau redusă) sau tratamentul poate fi oprit temporar în conformitate cu gradul de creștere a transaminazelor. Dacă un pacient necesită o ajustare a dozei sau o întrerupere a tratamentului, reinițierea tratamentului trebuie să urmeze schema de creștere a dozei descrisă în Tabelul 1 și Tabelul 2 pentru pacienții adulți și respectiv copii și adolescenți și recomandările în cazul dozelor omise (vezi pct. privind dozele omise).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Mod de administrare

Olipudaza alfa este doar pentru administrare intravenoasă. Perfuziile trebuie administrate în trepte, de preferință utilizând o pompă de perfuzie.

După reconstituire și diluare, soluția se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Viteza de perfuzare trebuie crescută treptat în timpul perfuziei numai în absența reacțiilor asociate perfuziei (în cazul reacțiilor asociate perfuziei). Viteza de perfuzare și durata perfuziei (+/- 5 minute) pentru fiecare etapă a perfuziei sunt detaliate în Tabelul 3 și Tabelul 4:

Tabelul 3: Viteza de perfuzare și durata perfuziei la pacienții adulți

Doză mg/kg	Viteza de perfuzare Durata perfuziei				Durata aproximativă a perfuziei
	Treapta 1	Treapta 2	Treapta 3	Treapta 4	
0,1	20 ml/h pentru 20 min.	60 ml/h pentru 15 min.	Nu se aplică	Nu se aplică	
0,3 până la 3	3,33 ml/h pentru 20 min.	10 ml/h pentru 20 min.	20 ml/h pentru 20 min.	33,33 ml/h pentru 160 min.	220 n.

Tabelul 4: Viteza de perfuzare și durata perfuziei la copii și adolescenți

Doză mg/kg	Viteza de perfuzare Durata perfuziei				Durata aproximativă a perfuziei
	Treapta 1	Treapta 2	Treapta 3	Treapta 4	
0,03	0,1 mg/kg/h pentru durata perfuziei	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică	18 min.
0,1	0,1 mg/kg/h pentru 20 min.	0,3 mg/kg/h în continuare	Nu se aplică	Nu se aplică	35 min.
0,3	0,1 mg/kg/h pentru 20 min.	0,3 mg/kg/h pentru 20 min.	0,6 mg/kg/h în continuare	Nu se aplică	60 min.
0,6					80 min.
1	0,1 mg/kg/h pentru 20 min.	0,3 mg/kg/h pentru 20 min.	0,6 mg/kg/h pentru 20 min.	1 mg/kg/h în continuare	100 min.
2					160 min.

3					220 min.
---	--	--	--	--	----------

În timpul perfuziei trebuie monitorizate semnele și simptomele reacțiilor asociate perfuziei (RAP), cum sunt cefalee, urticarie, pirexie, greață și vărsături, și alte semne sau simptome de hipersensibilitate. În funcție de severitatea simptomelor, perfuzia poate fi încetinită, întreruptă sau oprită și se inițiază tratament medical adecvat, după cum este necesar.

În caz de reacții severe de hipersensibilitate și/sau anafilactice, tratamentul cu Olipudaza alfa trebuie întrerupt imediat.

La finalul perfuziei (odată ce seringă sau punga de perfuzie este goală), linia de perfuzie trebuie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) utilizând aceeași viteză de perfuzare ca cea utilizată pentru ultima parte a perfuziei.

Administrarea perfuziei la domiciliu în timpul fazei de întreținere

Administrarea perfuziei la domiciliu, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății, poate fi luată în considerare pentru pacienții cărora li se administrează doza de întreținere și care tolerează bine perfuziile. Decizia de a permite pacienților să treacă la administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată după evaluarea și recomandarea medicului care prescrie medicamentul.

Atunci când se administrează olipudaza alfa, trebuie să fie disponibilă asistență medicală adecvată, inclusiv personal instruit cu privire la măsurile de urgență. Dacă apar reacții anafilactice sau alte reacții acute, se va întrerupe imediat perfuzia, se va iniția un tratament medical adecvat și se va solicita consultul unui medic. Dacă apar reacții severe de hipersensibilitate, perfuziile ulterioare trebuie administrate numai într-o locație în care sunt disponibile măsuri de resuscitare. Dozele și vitezele de perfuzare trebuie să rămână constante pe durata administrării la domiciliu și nu trebuie modificate fără supravegherea medicului care a prescris medicamentul. În cazul în care au fost omise doze sau au fost amânate perfuziile, trebuie contactat medicul care a prescris tratamentul.

Evaluări necesare pentru toți pacienții

În timpul creșterii dozei, ALAT și ASAT trebuie determinate la aproximativ 24 până la 48 ore după fiecare perfuzie. Dacă o valoare este > 2 ori peste valoarea inițială și este mai mare comparativ cu intervalul normal, testul trebuie repetat înainte de următoarea perfuzie programată. În funcție de rezultatele testelor, doza poate fi ajustată (repetată sau redusă) sau tratamentul poate fi întrerupt pentru a permite monitorizarea transaminazelor, pe baza judecății clinice a medicului.

După ce un pacient este înrolat în program, următoarele evaluări sunt recomandate, dar nu sunt neapărat necesare. Toate evaluările sunt recomandate la momentul inițierii tratamentului.

Testarea funcției pulmonare și imagistică sunt recomandate la fiecare 3 luni în primul an și apoi la fiecare 6 luni în anii următori.

Alte evaluări sunt recomandate la fiecare 3 luni în primul an și apoi la fiecare 6 luni în anii următori

- Dimensiunea splinei în funcție de SOC local (RMN este preferat).
- Dimensiunea ficatului în funcție de SOC local (RMN este preferat).
- Imagistica pulmonară conform SOC local (tomografia computerizată de înaltă rezoluție este preferat).
- Funcția pulmonară (pacienți cu vârsta >5 ani):
 - Capacitatea de difuzie a plămânului pentru monoxid de carbon (DLCo),
 - capacitatea vitală forțată (CVF),
 - Volumul expirator forțat în prima pe secundă (VEF),
 - Capacitatea pulmonară totală (CPT).
- Ecocardiografie doppler.
- Hematologie:
 - Hematocrit,
 - Hemoglobină,
 - Leucocite

- Trombocite
- Biochimie:
 - Sodiu,
 - Potasiu,
 - Calcium,
 - Magneziu,
 - Proteine totale,
 - Albumine,
 - Glicemie,
 - Creatinină
 - Urea,
 - Lactat dehidrogenaza,
 - Creatinin fosfokinaza.
- Probe hepatice:
 - ALAT,
 - ASAT,
 - Gamma-GT,
 - Bilirubină totală și directă.
- Profil lipidic:
 - Colesterol total,
 - HDL Colesterol,
 - LDL Colesterol,
 - VLDL Colesterol,
 - Trigliceride,
- Probe de coagulare:
 - Timp de protrombină,
 - Timp parțial de trombolastină,
 - INR,
 - D-dimerii.
- Chitotriozidaza

Contraindicații

Reacții de hipersensibilitate care pun viața în pericol (reacții anafilactice) la alfa olipudază sau la oricare dintre excipienți.

IV. Criterii de intrerupere a tratamentului

- Reacții de hipersensibilitate care pun viața în pericol (reacții anafilactice) la alfa olipudază sau la oricare dintre excipienți.
- Lipsa oricărui beneficiu clinic și/sau paraclinic după minim 1 an de tratament.

V. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitățile: gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrică, pediatrie și genetică umană.

NOTĂ: Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Niemann-Pick se face trimestrial/semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Timișoara (Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Țurcanu”) pentru copii și adulți.