**Galafold (*Migalastatum*) terapijas uzsākšanas un atcelšanas kritēriji pacientiem ar Fābri slimību**

Fābri slimība ir ģenētiski pārmantota lizosomāla uzkrāšanās slimība, kurai raksturīgi progresējoši orgānu funkcijas traucējumi, kuri, savukārt, var novest pie agrīnas nāves. Slimība rodas GLA gēna patogēnu izmaiņu jeb mutācijas dēļ, kā rezultātā gēna ražotais enzīms alfa-galaktozidāze A nedarbojas pareizi vai netiek izstrādāts vispār. Šī enzīma trūkums izraisa lipīda globotriaozilceramīda (Gb3) pārmērīgu uzkrāšanos asinsvados, citos audos un orgānos (āda, acis, sirds, nieres, CNS, perifērā nervu sistēma), kas noved pie orgānu darbības traucējumiem. Noteiktas GLA mutācijas var izraisīt anomālas un mainīgas α-Gal A (α-galaktozidāzes A) mutantu formas.

**Galafold** ir farmakoloģiskais pavadonis (*chaperone*), kas paredzēts, lai ar augstu afinitāti selektīvā un atgriezeniskā veidā sasaistītos ar noteiktu α-Gal A mutantu formu aktīvajām vietām – genotipiem, kuri tiek attiecināti uz mainīgajām mutācijām, stabilizējot mutēto, bet funkcionālo endogēno enzīmu.

**Galafold lietošana:**

1. Medikaments indicēts pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un ar ķermeņa masu ≥ 45 kg, ar apstiprinātu Fābri slimību (α -galaktozidāzes deficīts) un maināmu (*amenable*) mutāciju.
2. Ārstēšana ar Galafold ir jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze Fābri slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā.
3. Galafold nav paredzēts vienlaicīgai lietošanai kopā ar enzīmu aizstājterapiju.
4. Ieteicamā deva 123mg (1 kapsula) katru otro dienu vienā un tajā pašā laikā.
5. Galafold iedarbība samazinās par aptuveni 40%, lietojot kopā ar uzturu, un par aptuveni 60%, lietojot kopā ar kofeīnu. Tāpēc nedrīkst ēst un lietot kofeīnu vismaz 2 stundas pirms un 2 stundas pēc Galafold lietošanas, lai paietu vismaz 4 stundas bez ēšanas.

**Galafold terapijas uzsākšanas kritēriji:**

1. Apstiprināta Fābri slimība (α-galaktozidāzes deficīts) ar maināmu GLA mutāciju.
2. Pacienta vecums no 12 gadiem un ķermeņa masa ≥ 45 kg.
3. Pozitīvs histoloģiskais rezultāts no orgānu biopsijas un/vai objektīvs pierādījums par nieru\* vai sirds\*\* bojājumu, kas raksturīgs Fābri slimībai un nav atrasts cits zināms iemesls.
4. GFĀ ≥ 30ml/min/1.73 m2.

 \* Nieru bojājuma pazīmes - mikroalbuminūrija un/vai proteinūrija un/vai palielināts seruma kreatinīna daudzums asins plazmā un samazināts glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ ≤ 60 ml/min/1,73 m2).

\*\* Sirds bojājuma pazīmes - EhoKG – kreisā kambara hipertrofija (starpsiena >12 mm vai koncentriska) un/vai MR izmeklējumā – miokarda fibroze.

Pacienta vai pacienta pārstāvja vēlme nav uzskatāma par terapijas uzsākšanas kritēriju.

**Galafold terapijas pārtraukšanas kritēriji:**

1. Pēc 12 mēnešu terapijas nav atbildes reakcijas uz *Migalastatum un* **netiek panākta slimības klīniska stabilizācija:**

- **pasliktinās nieru un/vai sirds funkcija.**

**- p**apildus mainīgie lielumi ietver plazmas globotriaozilsfingosīna (Lyso-Gb3/Lyso-GL-3, diagnostisks un terapijas efektivitātes biomarķieris) koncentrāciju (mērīta sākotnējā stāvoklī un 6., 12., 18. un 30. mēnesī) un leikocītu α-Gal A aktivitāti (ziņota tikai vīriešu dzimuma pacientiem, jo sieviešu leikocīti ekspresē gan mutantu, gan savvaļas tipa α-Gal A).

a) Lyso-Gb3/Lyso -GL-3 līmenim jāsamazinās vismaz par ≥20–30% vai jāpaliek nemainīgam\*\*\*

\*\*\* Dažādās laboratorijās ir dažādas marķiera Lyso-Gb3/Lyso-GL-3 normas:

[CentoPortal ® laboratorijā noteiktā marķiera Lyso-Gb-3 norma <1,8 ng/mL](https://www.centoportal.com/)

ArchimedLife laboratorijā noteiktā marķiera Lyso-GL-3 norma <3,5 ng/mL

NB! Sievietēm Lyso-Gb3/ Lyso-GL-3 var būt normas robežās **vai nedaudz paaugstināts.**

b) leikocītu α-Gal A aktivitātei jāpieaug (tiek mērīts tikai vīriešiem).

1. Novēro slimības progresiju:

- ir būtisks nieru funkcijas pasliktinājums: paaugstinās seruma kreatinīna līmenis, samazinās GFĀ< 30ml/min/1,73m2 un/vai pieaug proteinūrija.

- progresējoša sirds mazspēja, progresē sirds hipertrofija (TT-EhoKG) vai fibroze (MR).

- parādās jauni Fābri slimības simptomi, t.sk. jauni insulti/ TIL.

1. Attīstās medikamenta blaknes, kas pārsniedz terapijas ieguvumus.
2. Sieviete plāno vai iestājas grūtniecība.
3. Pacienta nespēja ievērot terapiju (līdzestības trūkums).
4. Pēc pacienta pieprasījuma.

**Galafold terapiju neuzsāk:**

1. Pacientiem ar nemainīgu mutāciju.
2. Pacientiem līdz 12 gadu vecumam .
3. Paralēli ar EAT.
4. Grūtniecības un laktācijas periodā.
5. Progresējoša sirds slimība ar izteiktu fibrozi, sirds mazspēju (NYHA IV funkcionālā klase), bez sirds transplantācijas iespējām.
6. Termināla nieru mazspēja (GFĀ ≥ 30ml/min/1.73 m2) bez nieru transplantācijas iespējām, pacientiem ar nieru aizstājterapiju.
7. Galēji smaga Fābri slimība vai citas blakusslimības ar iespējamo dzīvildzi < 1 gadu.
8. Jebkura iemesla smaga kognitīva disfunkcija.
9. Pacients vai pacienta pārstāvis nevēlas uzsākt terapiju.

**Atsauces:**

1. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C et al. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020;108(2):326-337.
2. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2020;131(1-2):219-228.
3. Ramaswami U, Font-Montgomery E, Goker-Alpan O et al. Safety and efficacy of migalastat
4. in adolescent patients with Fabry disease: Results from ASPIRE, a phase 3b, open-label, single-arm, 12-month clinical trial, and its open-label extension. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2025;145(1):109102.
5. Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker for Fabry disease. J Med Genet. 2015;52(4):262–268.
6. **Sanofi Genzyme.** Lyso-GL3 (globotriaosylsphingosine) biomarker overview. Rare Diseases Medical Education, 2019.
7. UpToDate Fabri disease: Clinical features and diagnosis. Last update 2023.