

DCI IMIGLUCERASUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 6, cod (A008E): DCI IMIGLUCERASUM

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β -glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutații la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanțe de natură lipidică care se acumulează în celulele macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină și oase.

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) și retard de creștere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1;
2. tip 2 (formă acută neuronopată);
3. tip 3 (formă cronică neuronopată).

Pacienții cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calității vieții, abilitățile sociale și fizice putând fi grav afectate. La pacienții cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menționat se adaugă semne și simptome care indică suferința neurologică cu debut la sugar și evoluție infaustă (tipul 2) sau sugar-adult (tipul 3).

Diagnosticul specific se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei $< 15 - 20\%$ din valoarea marilor (diagnostic enzimatic)
- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizată 1q21) - diagnostic molecular.

Tratamentul specific bolii Gaucher este tratamentul de substituție enzimatică (TSE) și cel de reducere a substratului (TRS). Tratamentul cu Imiglucerasum este un tratament specific de substituție enzimatică.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament de substituție enzimatică cu Imiglucerasum numai pacienții cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher.

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

I. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru pacienții sub 18 ani - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Retard de creștere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
3. Citopenie severă:
 - a. Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher)
 - b. Trombocite $< 60.000/\text{mmc}$ sau
 - c. Neutropenie $< 500/\text{mmc}$ sau leucopenie simptomatică cu infecție

4. Boală osoasă: a) simptomatică: episoade recurente de dureri osoase, crize osoase, fracturi patologice; b) modificări specifice la RMN osos: infiltrare medulară, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroză avasculară; c) scăderea densității minerale osoase: osteopenie, osteoporoză
5. Agravare progresivă cel puțin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferințe nu ating valorile menționate mai sus)
6. Prezența formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existența în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

II. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru adulți - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
 - a. Hb < 9 g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
 - b. Trombocite < 60.000/mm³ sau
 - c. Neutropenie < 500/mm³ sau leucopenie simptomatică cu infecție
3. Boală osoasă activă definită prin: a) episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase; b) modificări specifice la RMN osos: infiltrare medulară, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroza avasculară; c) scăderea densității minerale osoase: osteopenie, osteoporoză
4. Agravare progresivă cel puțin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferințe nu ating valorile menționate mai sus)

III. Pacienții cu boala Gaucher tip 1 care au urmat anterior tratament cu Velaglucerase Alfa, la care nu s-a înregistrat un răspuns adecvat după 6 luni de tratament cu doza de 60 UI/kilocorp la fiecare 2 săptămâni, conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE cu IMIGLUCERASUM A PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

Tratamentul cu Imiglucerasum se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni, de obicei în doză de 30 - 60 U/kgcorp, în funcție de severitate, pentru tipul 1 de boală Gaucher și 60 - 80 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher.

Tratamentul de substituție enzimatică este necesar toată viața.

C. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele obiective*):

1. Anemia*):
 - hemoglobina trebuie să crească după 1 - 2 ani de TSE la:
 - 11 g/dl (la femei și copii);
 - ≥ 12 g/dl (la bărbați)
2. Trombocitopenia*):

- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
 - de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);
 - la valori normale (la pacienții splenectomizați)

3. Hepatomegalia*)

- obținerea unui volum hepatic = $1 - 1,5 \times N^1$)
- reducerea volumului hepatic cu:
 - 20 - 30% (după 1 - 2 ani de TSE)
 - 30 - 40% (după 3 - 5 ani de TSE)

4. Splenomegalia*)

- obținerea unui volum splenic $\leq 2 - 8 \times N^2$)
- reducerea volumului splenic cu:
 - 30 - 50% (după primul an de TSE)
 - 50 - 60% (după 2 - 5 ani de TSE)

5. Dureri osoase*)

- absente după 1 - 2 ani de tratament

6. Crize osoase*)

- absente

7. Ameliorare netă a calității vieții

8. La copil/adolescent: - normalizarea ritmului de creștere - pubertate normală

Recomandări pentru evaluarea pacienților cu boala Gaucher tip 1:

- la stabilirea diagnosticului tabel I
- în cursul monitorizării tabel II

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienților cu boala Gaucher tip 3
tabel III

*) International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014

¹⁾ multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5]/100$)

²⁾ multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2]/100$)

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianță la tratament;

2. Eventuale efecte adverse ale terapiei (foarte rare/exceptionale): prurit și/sau urticarie (raportate la 2,5% dintre pacienți), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (exceptional); în acest caz, se indică evaluarea pacientului în vederea trecerii la terapia specifică de reducere a substratului (TRS).

Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu Boala Gaucher Tip I

Tabelul I

Evaluare la stabilirea diagnosticului

Ex. Biomurale	Evaluarea organomegaliei**)	Evaluarea bolii osoase	Ex. Cardio-Pulmonare	Calitatea Vieții
- Hemoleucograma: Hemoglobina Nr. Trombocite Leucocite - Markeri Biochimici*) Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc.¹⁾) ACE Fosfataza acidă tartrat rezistentă - Analiza mutațiilor - Teste hepatice AST/ALT bilirubina (directă și indirectă) gamma GT colinesteraza timp de protrombină proteine totale albumina - Evaluări metabolice: Colesterol (T, HDL, LDL) Glicemie; HbA1C Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină; Sideremia; feritina - Evaluări imunologice: Imunoglobuline cantitativ - Teste opționale: capacitate totală de legare a Fe Vit B12	1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric) 2. Volumul hepatic (IRM/CT volumetric)	1. IRM***) (secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral) 2. Rgr. - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrală (LL) - pumn și mână pentru vârsta osoasă (pentru pacienți cu vârsta de sau sub 14 ani) 3. DEXA (de coloana lombară și de col femural bilateral)	1. ECG 2. Rgr. toracic 3. Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspida-PSDV-) pentru pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani.	- SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sănătate la nivel funcțional și stare de bine) - Somatometrie - talia (cm)/STS - greutatea (kg)/IMC

¹⁾ markeri sensibili ai activității bolii

*) unul dintre cele trei teste

**) organomegalia se va exprima atât în cmc cât și în multiplu față de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5]/100$; pentru splină = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2]/100$

***) IRM osos va preciza prezența și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroza avasculară; leziuni litice.

Tabelul II

Evaluare în cursul monitorizării

	Pacienți fără terapie de substituție enzimatică		Pacienți cu terapie de substituție enzimatică	
	La fiecare 12 luni	La fiecare 12 - 24 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 - 24 luni

Hemoleucograma				
Hb	X		X	X
Nr. trombocite	X		X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc. ¹⁾ ACE Fosfataza acidă tartrat rezistentă	X			X (oricare din teste)
Evaluarea organomegaliei*)				
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X
Volumul Hepatic (IRM/CT volumetric)		X		X
Evaluarea bolii osoase				
1. IRM**) (secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral)		X		X
2. Rgr.: - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrală (LL) - pumn și mână (pentru pacienți cu vârsta egală sau sub 18 ani)	X	X X		X X X
3. DEXA (de coloană lombară și de col femural)		X		X
5. Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV				X
Teste bio-umorale***)	X		X	
Calitatea vieții	X		X	
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcțional și stare de bine)	X			X
Somatometrie	X		X	

¹⁾ markeri sensibili ai activității bolii

*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât și în multiplu față de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5]/100$; pentru splină = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2]/100$

**) IRM osos va preciza prezența și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice.

***) A se vedea în tabelul I

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienților cu Boală Gaucher tip III

Tabelul III

	Toți pacienții	Pacienți FĂRĂ terapie enzimatică		Pacienți CU terapie enzimatică	
	La debut	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni
Antecedente personale neurologice					
Semne și simptome neurologice:					
Examenul Nervilor Cranieni					
Mișcări oculare rapide (sacade orizontale)					
Nistagmus	X	X		X	
Strabism convergent	X	X		X	
Urmărirea lentă a unui obiect	X	X		X	
Vorbirea					
Disartrie	X	X		X	
Alimentație					
Tulb. de masticatie	X	X		X	

Tulb. de deglutiție	X	X		X	
Stridor	X	X		X	
Postura capului					
Retroflexie	X	X		X	
Evaluare motorie					
Mioclonii	X	X		X	
motricitate fină					
Prehensiune Index-Mediu (vârsta sub 2 ani)	X	X		X	
Atingeri rapide fine	X	X		X	
Motricitate					
Slăbiciune musculară	X	X		X	
Spasticitate	X	X		X	
Tremor în repaos și la întindere	X	X		X	
Manif. extrapiramidale	X	X		X	
Ataxie	X	X		X	
Reflexe	X	X		X	
Convulsii					
Tip, Frecvență, medicație	X	X		X	
Teste Neurologice					
EEG	X		X		X
Audiogramă	X		X		X
Potențiale auditive evocate	X		X		X

Prescriptori: inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrică și pediatrie

NOTĂ: Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii și în Spitalul Clinic Județean de Urgență - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulți.