

DCI: ELIGLUSTAT

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 49, cod (A16AX10): DCI ELIGLUSTAT

Indicații: tratamentul de lungă durată la pacienții adulți (≥ 18 ani) cu boala Gaucher de tip 1 (BG1), care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.

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.

Diagnosticul specific de boală Gaucher se stabilește pe baza următoarelor criterii:

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

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu eliglустat pacienții adulți (≥ 18 ani) cu diagnostic documentat (specific) de boală Gaucher tip 1 care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

A.1. Pentru pacienții care nu au mai primit tratament specific pentru boală Gaucher prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
 - a) Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
 - b) Trombocite $< 60.000/mm^3$ sau
 - c) Neutropenie $< 500/mm^3$ sau leucopenie simptomatică cu infecție
3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

A.2. Pentru pacienții care au primit anterior tratament specific de substituție enzimatică (Imiglucerasum sau Velaglucersum) prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală: spleno-hepatomegalie: absentă sau prezentă
2. Citopenie:
 - a) Hb: normal sau scăzută < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)

- b) Trombocite: număr normal sau redus (trombocitopenie)
 - c) Neutropenie ($< 500/\text{mmc}$): absentă sau prezentă sau leucopenie simptomatică cu infecție (absentă sau prezentă)
3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

Inițierea terapiei: genotipare a CYP2D6

Înainte de inițierea tratamentului cu eliglустat, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare a CYP2D6, pentru determinarea tipului de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

Eliglустat nu trebuie utilizat la pacienții care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

Doze

- La metabolizatorii intermediari (MI) și la metabolizatorii rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglустat, administrată de două ori pe zi.
- La metabolizatorii lenți (ML) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglустat, administrată o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză, doza prescrisă trebuie administrată la următorul moment planificat; doza următoare nu trebuie dublată.

Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut.

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Pacienți care sunt metabolizatori intermediari (MI) sau rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A și pacienți care sunt metabolizatori lenți (ML) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic al CYP3A. Utilizarea Cerdelga în aceste situații determină concentrații plasmatice semnificativ crescute de eliglустat.

Atenționări speciale:

1. Metabolizatori ultra-rapizi (MUR) și metabolizatori de tip nedeterminat prin intermediul CYP2D6. Eliglустat nu trebuie utilizat la pacienții care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.
2. Pacienți cu insuficiență hepatică. Eliglустat nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.
3. Pacienți cu insuficiență renală. Eliglустat nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.
4. Pacienți vârstnici (≥ 65 ani). În studiile clinice au fost înrolați un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. Nu s-au observat diferențe semnificative între profilurile de eficacitate și siguranță ale pacienților vârstnici și ale pacienților tineri.
5. Pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente. Utilizarea Eliglустat la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente nu a fost studiată în cadrul studiilor clinice. Deoarece se anticipează

că eliglустatul poate provoca prelungirea ușoară a intervalelor pe ECG la concentrații plasmatiche semnificativ crescute, utilizarea eliglустat trebuie evitată la pacienții cu afecțiuni cardiace (insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic acut recent, bradicardie, bloc cardiac, aritmii ventriculare), cu sindrom de interval QT prelungit și în asocieri cu medicamente antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină) și clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

6. Sarcina și alăptarea. Întrucât datele existente în acest sens sunt limitate, este preferabil să se evite tratamentul cu Eliglустat în cursul sarcinii și al alăptării.

C. MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI CLINIC LA PACIENȚII CU BOALĂ GAUCHER TIP 1 SUB TRATAMENT CU ELIGLUSTAT

Anumiți pacienți netratați anterior au prezentat o scădere a volumului splinei cu mai puțin de 20% (rezultate sub-optimale) după 9 luni de tratament. La acești pacienți, trebuie avute în vedere monitorizarea pentru o ameliorare suplimentară sau o modalitate alternativă de tratament.

La pacienții cu boală stabilă, la care se schimbă tratamentul de la terapia de substituție enzimatică la eliglустat, trebuie efectuată supravegherea progresiei bolii (de exemplu după 6 luni, cu supraveghere la intervale regulate ulterior), în funcție de toți parametrii bolii, pentru a se evalua stabilitatea bolii.

Pentru fiecare pacient în parte care prezintă un răspuns sub-optimal, trebuie avute în vedere reluarea terapiei de substituție enzimatică sau o modalitate alternativă de tratament.

Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare și tranzitorii. Cea mai frecvent raportată reacție adversă la eliglустat este diareea. Reacția adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost sincopa.

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianță la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei, hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, necesitatea utilizării unor medicații concomitente contraindicate

Prescriptori: Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se va face de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

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.