DCI IMIGLUCERASUM

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

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β-glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanţe de natură lipidică care se acumulează în celule macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.
Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) şi retard de creştere, 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).

Pacienţii cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calităţii vieţii, abilităţile sociale şi fizice putând fi grav afectate. La pacienţii cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menţionat se adaugă semne şi simptome care indică suferinţa neurologică cu debut la sugar şi evoluţie infaustă (tipul 2) sau sugar-adult (tipul 3).

Diagnosticul specific se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei < 15 - 20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)
- prezenţa unor mutaţii 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 substituţie enzimatică (TSE) şi cel de reducere a substratului (TRS). Tratamentul cu Imiglucerasum este un tratament specific de substituţie enzimatică.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT
Sunt eligibili pentru includerea în tratament de substituţie enzimatică cu Imiglucerasum numai pacienţii cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher.

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

I. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru pacienţii sub 18 ani - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

1. Retard de creştere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
3. Citopenie severă:
   a. Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher)
   b. Trombocite < 60.000/mmc sau
   c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie

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 densităţii minerale osoase: osteopenie, osteoporoză
5. Agravare progresivă cel puţin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferinţe nu ating valorile menţionate mai sus)
6. Prezenţa formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existenţa în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

II. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru adulţi - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creştere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
   a. Hb < 9 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)
   b. Trombocite < 60.000/mmc sau
   c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie
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 densităţii minerale osoase: osteopenie, osteoporoză
4. Agravare progresivă cel puţin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferinţe nu ating valorile menţionate mai sus)

III. Pacienţii 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 PACIENŢILOR 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 funcţie de severitate, pentru tipul 1 de boală Gaucher şi 60 - 80 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher.
Tratamentul de substituţie enzimatică este necesar toată viaţa.

C. MONITORIZAREA PACIENŢILOR 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 şi copii);
     - ≥ 12 g/dl (la bărbaţi)

2. Trombocitopenia*):

- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
    - de cel puţin 1,5 ori (la pacienţii nesplenectomizaţi);
    - la valori normale (la pacienţii splenectomizaţi)

3. Hepatomegalia*)
- obţinerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 x N[1])
- reducerea volumului hepatic cu:
    - 20 - 30% (după 1 - 2 ani de TSE)
    - 30 - 40% (după 3 - 5 ani de TSE)

4. Splenomegalia*)
- obţinerea unui volum splenic ≤ 2 - 8 x 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 calităţii vieţii

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

Recomandări pentru evaluarea pacienţilor cu boala Gaucher tip 1:
- la stabilirea diagnosticului ..... tabel I
- în cursul monitorizării ..... tabel II

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienţilor 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 = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100

[2]) multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianţă la tratament;

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

Recomandări pentru monitorizarea pacienţilor cu Boala Gaucher Tip I

Tabelul I
Evaluare la stabilirea diagnosticului

Ex. Bioumorale	Evaluarea organomegaliei**)	Evaluarea bolii osoase	Ex. Cardio-Pulmonare	Calitatea Vieţii
- Hemoleucograma: Hemoglobina Nr. Trombocite Leucocite - Markeri Biochimici*) Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc.[1])) ACE Fosfataza acidă tartrat rezistentă - Analiza mutaţiilor - Teste hepatice AST/ALT bilirubina (directă şi 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 opţionale: capacitate totală de legare a Fe Vit B12	1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric) 2. Volumul hepatic (IRM/CT volumetric)	1. IRM***) (secţiuni coronale; T1 şi T2) a întregului femur (bilateral) 2. Rgr. - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrală (LL) - pumn şi mână pentru vârsta osoasă (pentru pacienţi cu vârsta de sau sub 14 ani) 3. DEXA (de coloana lombară şi de col femural bilateral)	1. ECG 2. Rgr. toracic 3. Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspida-PSDV-) pentru pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani.	SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sănătate la nivel funcţional şi stare de bine) Somatometrie - talia (cm)/STS - greutatea (kg)/IMC

[1]) markeri sensibili ai activităţii bolii

*) unul dintre cele trei teste

**) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

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

Tabelul II
Evaluare în cursul monitorizării

	Pacienţi fără terapie de substituţie enzimatică		Pacienţi cu terapie de substituţie 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**) (secţiuni coronale; T1 şi T2) a întregului femur (bilateral)		X		X
2. Rgr.: - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrală (LL) - pumn şi mână (pentru pacienţi cu vârsta egală sau sub 18 ani)	 X	X X		X X X
3. DEXA (de coloană lombară şi de col femural)		X		X
5. Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV				X
Teste bio-umorale***)	X		X	
Calitatea vieţii	X	X		
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcţional şi stare de bine)	X			X
Somatometrie	X		X	

[1]) markeri sensibili ai activităţii bolii

*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

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

***) A se vedea în tabelul I

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienţilor cu Boală Gaucher tip III

Tabelul III

	Toţi pacienţii	Pacienţi FĂRĂ terapie enzimatică		Pacienţi 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 şi simptome neurologice:					
Examenul Nervilor Cranieni					
Mişcări 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	
Alimentaţie					
Tulb. de masticaţie	X	X		X	

Tulb. de deglutiţie	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 şi la întindere	X	X		X	
Manif. extrapiramidale	X	X		X	
Ataxie	X	X		X	
Reflexe	X	X		X	
Convulsii					
Tip, Frecvenţă, Medicaţie	X	X		X	
Teste Neurologice					
EEG	X		X		X
Audiogramă	X		X		X
Potenţiale auditive evocate	X		X		X

Prescriptori: iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrică şi pediatrie
NOTĂ: Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii şi în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulţi.