

## 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 ( $\beta$ -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  $\beta$  glucocerebrozidazei  $< 15 - 20\%$  din valoarea marilor (diagnostic enzimatic)
- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei  $\beta$  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/mm<sup>3</sup> sau
  - c. Neutropenie < 500/mm<sup>3</sup> 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);
    - $\geq$  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

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

<sup>2)</sup> 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. Bioumorale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Evaluarea organomegaliei**)                                                                                                              | Evaluarea bolii osoase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ex. Cardio-Pulmonare                                                                                                                                                                                  | Calitatea Vieții                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemoleucograma:<br/>Hemoglobina<br/>Nr. Trombocite<br/>Leucocite</li> <li>- Markeri Biochimici*)<br/>Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc.<sup>1)</sup>)<br/>ACE<br/>Fosfataza acidă tartrat rezistentă</li> <li>- Analiza mutațiilor</li> <li>- Teste hepatice<br/>AST/ALT<br/>bilirubina (directă și indirectă)<br/>gamma GT<br/>colinesteraza<br/>timp de protrombină<br/>proteine totale<br/>albumina</li> <li>- Evaluări metabolice:<br/>Colesterol (T, HDL, LDL)<br/>Glicemie; HbA1C<br/>Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină;<br/>Sideremia; feritina</li> <li>- Evaluări imunologice:<br/>Imunoglobuline cantitativ</li> <li>- Teste opționale:<br/>capacitate totală de legare a Fe<br/>Vit B12</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric)</li> <li>2. Volumul hepatic (IRM/CT volumetric)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>1. IRM***)<br/>(secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral)</li> <li>2. Rgr.<br/>- femur (AP-bilateral)<br/>- coloana vertebrală (LL)<br/>- pumn și mână pentru vârsta osoasă (pentru pacienți cu vârsta de sau sub 14 ani)</li> <li>3. DEXA (de coloana lombară și de col femural bilateral)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>1. ECG</li> <li>2. Rgr. toracic</li> <li>3. Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspidă-PSDV-) pentru pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sănătate la nivel funcțional și stare de bine)</li> <li>Somatometrie - talia (cm)/STS</li> <li>- greutatea (kg)/IMC</li> </ul> |

<sup>1)</sup> 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<br>Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc. <sup>1)</sup><br>ACE<br>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)<br>- coloana vertebrală (LL)<br>- pumn și mână (pentru pacienți cu vârsta egală sau sub 18 ani) | X | X<br>X |   | X<br>X<br>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 |                       |

<sup>1)</sup> 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.