

DCI MIGLUSTATUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 46, cod (A16AX06): DCI MIGLUSTATUM

A. Boala Gaucher

I. Definiție

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 (forma acută neuronopată);
3. tip 3 (forma cronică neuronopată).

Diagnosticul specific se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei $< 15\text{-}20\%$ din valoarea maritorilor (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 al bolii Gaucher include terapia de substituție enzimatică (TSE) și terapia de reducere a substratului (TRS) și este necesar toată viața. În țara noastră, sunt disponibile în prezent două medicamente încadrate în prima categorie TSE (Imiglucerasum și Velaglucerase) care se administrează intravenos și alte două din cea de a doua categorie TRS (Eliglustat și Miglustatum), care se administrează per oral.

Tratamentul de substituție enzimatică constituie opțiunea standard pentru pacienții care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I, netratați anterior. Miglustatum poate fi indicat la pacienți cu vârsta de peste 18 ani cu boala Gaucher tip 1, forma ușoară sau medie care nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică (au contraindicații la TSE). În această situație Miglustatum trebuie evaluat comparativ (din punct de vedere al raportului beneficii vs. riscul efectelor adverse) cu Eliglustat (celălalt medicament din categoria TRS, disponibil în România), decizând în consecință. Înainte de inițierea tratamentului pacienții trebuie reevaluați conform tabelului nr. 1.

Tabelul 1

Ex. Bioumorale	Evaluarea organomegaliei**	Evaluarea bolii osoase	Ex. Cardio-Pulmonare	Calitatea Vieții
- Hemoleucogramă: Hemoglobina Nr. Trombocite Leucocite - Markeri Biochimici* Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc ¹) ACE Fosfataza acida 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; feritină - Teste opționale: imunoglobuline cantitativ 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) - coloană vertebrală (LL) 3. DEXA (de coloana lombară și de col femural bilateral)	1. ECG 2. Rx. toracic 3. Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspida - PSDV-) pentru pacienți cu vârstă mai mare de 18 ani.	SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sănătate la nivel funcțional și stare de bine)

Evaluare la stabilirea diagnosticului

¹ markeri sensibili ai activității bolii

* unul dintre cele trei teste

** organomegalia se va exprima atât în cm³ cât și în multiplu față de valoarea normală (MN) corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

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

II. Criterii de includere în tratament

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu Miglustat numai pacienții adulți cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher tip I, ușoară sau moderată și nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică (au contraindicații):

1. Creștere viscerală:

a) Splenomegalie: ≤ 5 MN* (forma ușoară); $>5 \rightarrow \leq 15$ MN* (forma medie)

b) Hepatomegalie: $\leq 1,25$ MN* (forma usoara); $>1,25 \rightarrow \leq$ cu $2,5$ MN* (forma medie)

*Pentru calculul MN (multiplu vs. normal) a se vedea explicatia mentionata sub tabele.

2. Citopenie:

- a) Hb scazuta (anemie datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze) - <12 g/dl $\rightarrow \geq 10$ g/dl (forme usoare); <10 g/dl $\rightarrow \geq 9$ g/dl (forme medii)
- b) Trombocite $< 150000/\text{mmc}$ $\rightarrow \geq 120000/\text{mmc}$ (forme usoare); $< 120000/\text{mmc}$ $\rightarrow \geq 60000/\text{mmc}$ (forme medii)

3. Boală osoasă usoara/moderata definită prin: dureri osoase (daca se exclud alte cauze), osteopenie, infiltrare medulara.

III. Criterii de excludere a pacienților

- 1. Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- 2. Insuficiență renală severă (clearance-ul la creatininei $< 30\text{ml/min}$ și $1,73\text{m}^2$)
- 3. Insuficiență hepatică
- 4. Sarcină și alăptare

IV. Schema terapeutică

Tratamentul de substituție enzimatică constituie opțiunea standard pentru care pacienții care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I netratați anterior. Pacienții care au contraindicații la terapia de substituție enzimatică sau la care terapia de substituție enzimatică nu a demonstrat îmbunătățirea statusul clinic pot fi tratați cu Miglustat în doze de 100 mg de trei ori pe zi.

La unii pacienți poate fi necesară reducerea temporară a dozei la 100 mg o dată sau de două ori pe zi din cauza diareei și la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei ajustat de 50-70 ml/minut și $1,73\text{ m}^2$, administrarea începe cu doza de 100 mg de două ori pe zi, iar pentru pacienții cu un clearance al creatininei ajustat la 30-50 ml/minut și $1,73\text{ m}^2$ administrarea începe cu doza de 100 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea pacienților

„Intervalele monitorizarea a pacienților cu boală Gaucher tip I ușoară sau moderată se vor efectua conform tabelului nr. II se vor avea în vedere următoarele obiective:

1. Anemia:

- hemoglobina trebuie să crească:
 - ≥ 11 g/dl (la femei);
 - ≥ 12 g/dl (la barbati)

2. Trombocitopenia:

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

3. Hepatomegalia

- obținerea unui volum hepatic = $1-1,5 \times N^1$)

4. Splenomegalia

- obținerea unui volum splenic $\leq 2-8 \times N^2$)

5. Dureri osoase

- absente

6. Crize osoase

- absente

7. Ameliorare netă a calității vieții

Notă:

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

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

Tabelul II

Evaluare în cursul monitorizării

Parametru	La fiecare 6 luni	La fiecare 12-24 luni
Hemoleucograma		
Hb	X	X
Nr. Trombocite	X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza(sau: lyso GL-1; CCL18; etc ¹) ACE Fosfataza acida tartrat rezistenta		X (oricare din teste)
Evaluarea organomegaliei*		
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X
Volumul Hepatic (IRM /CT volumetric)		X
Evaluarea bolii osoase		
1. IRM **(secțiuni coronale; T1 si T2) a întregului femur (bilateral)		X
2. Rgr.: - femur (AP- bilateral) - coloana vertebrala (LL)		X X X
3. DEXA (de coloana lombara si de col femural)		X

Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV		X
Teste bio-umorale***	X	
Calitatea vieții		
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcțional și stare de bine)		X

¹ markeri sensibili ai activității bolii

* organomegalia se va exprima atât în cm³ cât și în multiplu față de valoarea normală (MN)

corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100; pentru splina = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

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

*** A se vedea în tabelul nr. I

VI. Criterii de intrerupere a tratamentului

1. Eventualele efecte adverse ale terapiei care împiedică pacientul să continue tratamentul:
 - diaree (raportată la 80% dintre pacienți), flatulența și dureri abdominale.
 - tremor (raportat la 37% dintre pacienți)
 - scădere în greutate (raportată la 8% dintre pacienți).
2. Evoluție nefavorabilă a bolii sub tratament
3. Lipsa de complianță la tratament.

În situația întreruperii tratamentului cu Miglustat se va avea în vedere tratamentul cu Eligustat.

VII. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ:

Monitorizarea pacienților cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Spitalul Clinic Județean de Urgență - Clinica Medicală II - din Cluj.

B. Boala Niemann-Pick

Boala Niemann-Pick tip C (NPC) este o afecțiune genetică rară, progresivă, neuroviscerală, cu evoluție severă și potențial letal. Transmiterea este autozomal recesivă, fiind determinată de mutații în genele NPC1 (majoritatea cazurilor) sau NPC2.

Boala este caracterizată printr-un defect al transportului intracelular al colesterolului și al altor lipide, determinând acumularea lizozomală de lipide neesterificate în special în creier, ficat și splină, ceea ce duce la deteriorare neurologică progresivă și afectare viscerală.

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu miglustat

1. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):

Miglustatum este indicat pentru tratamentul manifestărilor neurologice progresive la pacienții cu NPC pacienți copii și adulți cu diagnostic confirmat

2. Manifestări clinice sugestive pentru NPC:

Neurologice:

- ataxie cerebeloasă
- tulburări de mișcare (distonie, tremor)
- paralizie supranucleară a privirii verticale
- disfagie, disartrie
- deteriorare cognitivă progresivă, demență
- epilepsie

Psihiatrice:

- tulburări de comportament
- psihoză, depresie

Viscerale:

- hepatosplenomegalie (mai frecvent în copilărie)
- afectare hepatică

3. Criterii de confirmare a diagnosticului:

Diagnosticul de NPC se stabilește prin:

• diagnostic molecular:

- identificarea mutațiilor patogene în genele NPC1/NPC2 și/sau

• teste biochimice specifice:

- testul filipin (în fibroblaste)
- biomarkeri specifici (ex: oxisteroli plasmatici)

4. Mecanism de acțiune:

Miglustatum este un inhibitor al **glucozilceramid-sintazei**, reducând sinteza glicolipidelor și acumularea acestora în celule (**terapie de reducere a substratului**).

5. Obiectivele terapiei:

- încetinirea progresiei neurologice
- stabilizarea funcțiilor motorii și cognitive
- îmbunătățirea calității vieții
- prelungirea supraviețuirii

II. Stabilirea schemei de tratament cu miglustatum

Doze:

- **Adulți și adolescenți ≥ 12 ani:**
 - **200 mg de 3 ori pe zi**
- **Copii < 12 ani:**
 - doză ajustată în funcție de suprafața corporală

Suprafata corporala (m^2) - Doza recomandata

$> 1,25$	200 mg de trei ori pe zi
$> 0,88 - 1,25$	200 mg de doua ori pe zi
$> 0,73 - 0,88$	100 mg de trei ori pe zi
$> 0,47 - 0,73$	100 mg de doua ori pe zi
$\leq 0,47$	100 mg o data pe zi

Mod de administrare:

- administrare orală
- poate fi administrat cu sau fără alimente
- se recomandă **dietă cu conținut redus de lactoză și carbohidrați** (pentru reducerea efectelor digestive)

Durata tratamentului:

- tratament **cronic, pe termen lung**, în funcție de răspunsul clinic

III. Criterii de excludere / întrerupere a tratamentului

- lipsa beneficiului clinic (progresie rapidă)
- reacții adverse severe:
 - diaree severă
 - scădere ponderală importantă
 - neuropatie periferică
- complianță redusă
- contraindicații medicale majore

IV. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu NPC tratați cu miglustat

Domeniu	Evaluare	Periodicitate
General	Anamneză, examen clinic	Inițial, la 6 luni
Neurologic	Scala de dizabilitate NPC	La 6 luni
Cognitiv	Evaluare neuropsihologică	Anual
Imagistic	RMN cerebral	La 12–24 luni
Nutrițional	Greutate, status nutrițional	La 3–6 luni
Digestiv	Monitorizare diaree	Continuu
Neuropatie	Examen neurologic	La 6–12 luni

Domeniu	Evaluare	Periodicitate
Laborator	Hemoleucogramă, funcție hepatică	La 6 luni

V. Măsuri terapeutice adjuvante și suportive

Domeniu	Manifestări	Tratament
Neurologic	Epilepsie	Antiepileptice
Motor	Spasticitate	Baclofen, fizioterapie
Nutrițional	Disfagie	Dietă adaptată, gastrostomă
Psihiatric	Tulburări comportament	Tratament specific
Respirator	Aspirații	Reabilitare respiratorie

VI. Prescriptori: medici cu specialitățile: neurologie, neurologie pediatrică, genetică medicală, pediatrie, medicină internă.”