DCI: **ELIGLUSTAT**

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

Indicaţii: tratamentul de lungă durată la pacienţii adulţi (≥ 18 ani) cu boala Gaucher de tip 1 (BG1), care sunt metabolizatori lenţi (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 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.

Diagnosticul specific de boală Gaucher 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.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu eliglustat pacienţii adulţi (≥ 18 ani) cu diagnostic documentat **(specific) de boală Gaucher tip 1 care sunt metabolizatori lenţi (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.**

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

A.1. Pentru pacienţii care nu au mai primit tratament specific pentru boală Gaucher prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creştere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
   a) Hb < 10 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 episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

A.2. Pentru pacienţii care au primit anterior tratament specific de substituţie enzimatică (Imiglucerasum sau Velaglucersum) prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

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

b) Trombocite: număr normal sau redus (trombocitopenie)
c) Neutropenie (< 500/mmc): absentă sau prezentă sau leucopenie simptomatică cu infecţie (absentă sau prezentă)

3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

Iniţierea terapiei: genotipare a CYP2D6
Înainte de iniţierea tratamentului cu eliglustat, pacienţii trebuie să efectueze un test de genotipare a CYP2D6, pentru determinarea tipului de metabolizator prin intermediul CYP2D6.
Eliglustat nu trebuie utilizat la pacienţii care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

Doze

- La metabolizatorii intermediari (MI) şi la metabolizatorii rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, administrată de două ori pe zi.
- La metabolizatorii lenţi (ML) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, 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.

Contraindicaţii:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Pacienţi care sunt metabolizatori intermediari (MI) sau rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6 şi utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A şi pacienţi care sunt metabolizatori lenţi (ML) prin intermediul CYP2D6 şi utilizează un inhibitor puternic al CYP3A. Utilizarea Cerdelga în aceste situaţii determină concentraţii plasmatice semnificativ crescute de eliglustat.

Atenţionări speciale:

1. Metabolizatori ultra-rapizi (MUR) şi metabolizatori de tip nedeterminat prin intermediul CYP2D6. Eliglustat nu trebuie utilizat la pacienţii care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.
2. Pacienţi cu insuficienţă hepatică. Eliglustat nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.
3. Pacienţi cu insuficienţă renală. Eliglustat nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă renală. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.
4. Pacienţi vârstnici (≥ 65 ani). În studiile clinice au fost înrolaţi un număr limitat de pacienţi cu vârsta de 65 ani şi peste. Nu s-au observat diferenţe semnificative între profilurile de eficacitate şi siguranţă ale pacienţilor vârstnici şi ale pacienţilor tineri.
5. Pacienţii cu afecţiuni cardiace preexistente. Utilizarea Eliglustat la pacienţii cu afecţiuni cardiace preexistente nu a fost studiată în cadrul studiilor clinice. Deoarece se anticipează

că eliglustatul poate provoca prelungirea uşoară a intervalelor pe ECG la concentraţii plasmatice semnificativ crescute, utilizarea eliglustat trebuie evitată la pacienţii cu afecţiuni cardiace (insuficienţă cardiacă congestivă, infarct miocardic acut recent, bradicardie, bloc cardiac, aritmii ventriculare), cu sindrom de interval QT prelungit şi în asociere cu medicamente antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină) şi clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

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

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

Anumiţi pacienţi netrataţi anterior au prezentat o scădere a volumului splinei cu mai puţin de 20% (rezultate sub-optimale) după 9 luni de tratament. La aceşti pacienţi, trebuie avute în vedere monitorizarea pentru o ameliorare suplimentară sau o modalitate alternativă de tratament.
La pacienţii cu boală stabilă, la care se schimbă tratamentul de la terapia de substituţie enzimatică la eliglustat, trebuie efectuată supravegherea progresiei bolii (de exemplu după 6 luni, cu supraveghere la intervale regulate ulterior), în funcţie de toţi 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 substituţie enzimatică sau o modalitate alternativă de tratament.

Reacţii adverse
Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare şi tranzitorii. Cea mai frecvent raportată reacţie adversă la eliglustat este diareea. Reacţia adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost sincopa.

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianţă la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei, hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, necesitatea utilizării unor medicaţii concomitente contraindicate

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

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.