

TERAPÊUTICA ESPECÍFICA DA DOENÇA DE GAUCHER TIPO 1

Critérios adoptados pela Comissão Coordenadora de Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

Princípios Fundamentais

- As decisões terapêuticas na doença de Gaucher tipo 1 devem basear-se em evidência científica robusta e atualizada assim como nas melhores práticas médicas e recomendações internacionais de peritos ou sociedades científicas consensual e globalmente reconhecidas pelo seu mérito nesta matéria. [L1][SEP]
- Os critérios adoptados pela Comissão Coordenadora de Tratamento de Doenças Lisossomais de Sobrecarga baseiam-se numa extensa revisão bibliográfica efectuada nas bases de dados médicas PubMed e Ovid, segundo a metodologia PRISMA, em Outubro de 2018. Nas situações em que as recomendações internacionais são controversas ou omissas, os critérios adoptados por esta Comissão refletem a opinião dos peritos que a compõem. [L1][SEP]
- Não obstante aos critérios abaixo enunciados, as decisões terapêuticas devem ser sempre individualizadas e ponderadas caso a caso, com base no julgamento clínico de uma equipa multidisciplinar de profissionais de saúde com competência e experiência acumulada no diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes de Gaucher tipo 1. [L1][SEP]
- As decisões de não início da terapêutica devem ser sempre cuidadosamente ponderadas e assumidas em casos seleccionados, após discussão aprofundada do caso em reunião multidisciplinar. [L1][SEP]
- As decisões de suspensão da terapêutica devem ser particularmente ponderadas e tomadas em casos muito seleccionados, uma vez que não estão esclarecidas as consequências clínicas da [L1][SEP]cessação terapêutica em comparação com a continuação da mesma. [L1][SEP]
- Não obstante aos objectivos terapêuticos abaixo enunciados, os objetivos terapêuticos, assim como as doses terapêuticas devem ser [L1][SEP]sempre definidos de forma individualizada, caso a caso, tendo em conta também que para alguns dos objectivos terapêuticos abaixo referidos e preconizados por consensos internacionais não existe evidência científica suficiente ou robusta que suporte que a terapêutica específica da doença de Gaucher tipo 1 consiga atingir esses objetivos. [L1][SEP]
- Os critérios adoptados pela Comissão Coordenadora de Tratamento de Doenças Lisossomais de Sobrecarga aplicam-se à terapêutica em primeira linha com tratamento de substituição enzimática com Imíglucerase ou Velaglucerase e à terapêutica de redução do

substrato com eliglustat e à terapêutica com RS em segunda linha com Miglustato.

- O eliglustat, mais recentemente aprovado e introduzido no mercado, poderá ser usado em doentes com critérios de início de terapia enzimática, idade ≥ 18 anos. No entanto, a Comissão Coordenadora de Tratamento de Doenças Lisossomais de Sobrecarga reconhece que a evidência científica actual em relação ao miglustat é mais limitada, nomeadamente no que concerne aos critérios de início/não início/suspensão terapêutica e objectivos terapêuticos. [SEP]

CRITÉRIOS PARA INÍCIO DA TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE GAUCHER TIPO 1

Doentes Pediátricos

POPULAÇÃO	CRITÉRIO PARA INÍCIO DE TERAPÊUTICA ENZIMÁTICA	REFERÊNCIA
Doentes em idade pediátrica, sintomáticos	<ul style="list-style-type: none">• Iniciar TSE* em todos os doentes com sinais ou sintomas de doença de Gaucher tipo 1 em idade pediátrica	Andersson et al, 2005 Giraldo et al, 2011
Doentes em idade pediátrica, assintomáticos	<ul style="list-style-type: none">• Iniciar TSE* se idade óssea inferior à real, atraso de crescimento ou índice de massa corporal inferior ao percentil 5	Andersson et al, 2005 Martins et al, 2009
	<ul style="list-style-type: none">• Considerar iniciar TSE* se diagnóstico confirmado e história familiar de irmãos com doença grave	Giraldo et al, 2011 Ministerio de Salud Pública Ecuador, 2013

*Todos os doentes em idade pediátrica com indicação para terapêutica deverão ser tratados com TSE. A utilização de terapêutica de redução de substrato com miglustat ou eliglustat em idade pediátrica é indicação *off-label* atendendo ao risco potencial de complicações neurológicas ou impacto sobre o crescimento com o primeiro fármaco e ausência de estudos em população pediátrica com o segundo fármaco.

CRITÉRIOS PARA INÍCIO DA TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE GAUCHER TIPO 1

Doentes ADULTOS

POPULAÇÃO	CRITÉRIO PARA INÍCIO DE TERAPÊUTICA DE SUBSTITUIÇÃO ENZIMÁTICA	REFERÊNCIA
Doentes com envolvimento orgânico/visceral	<ul style="list-style-type: none">• Organomegalias sintomáticas	Giraldo et al, 2011 Jose Paez et al, 2013 Martins et al, 2009
	<ul style="list-style-type: none">• Esplenectomia prévia	Jose Paez et al, 2013 Martins et al, 2009
	<ul style="list-style-type: none">• Envolvimento pulmonar	Giraldo et al, 2011 Martins et al, 2009
	<ul style="list-style-type: none">• Envolvimento cardíaco ou renal	Martins et al, 2009
Doentes com envolvimento medular	<ul style="list-style-type: none">• Trombocitopenia com manifestações hemorrágicas ou contagem plaquetar <100.000/μL	Giraldo et al, 2011
	<ul style="list-style-type: none">• Anemia moderada ou grave, sintomática*	Giraldo et al, 2011 Jose Paez et al, 2013
Doentes com envolvimento ósseo	<ul style="list-style-type: none">• Um episódio ou mais de crise óssea/dor óssea aguda	Giraldo et al, 2011 Martins et al, 2009
	<ul style="list-style-type: none">• Doença óssea clínica ou radiológica confirmada	Giraldo et al, 2011 Martins et al, 2009
Doentes sem sinais/sintomas	<ul style="list-style-type: none">• Considerar iniciar terapêutica se história familiar de irmãos com doença grave	Giraldo et al, 2011
Outras situações	<ul style="list-style-type: none">• Doentes com comorbidades graves que agravem as manifestações ou prognóstico da doença de Gaucher	Andersson et al, 2005 Giraldo et al, 2011
	<ul style="list-style-type: none">• Doentes com clínica hemorrágica ou coagulopatia confirmada	Giraldo et al, 2011
	<ul style="list-style-type: none">• Quaisquer doentes com sinais ou sintomas ligeiros não tratados que exibam sinais de progressão de doença	Jose Paez et al, 2013
	<ul style="list-style-type: none">• Doentes cujos sinais ou sintomas tenham impacto negativo sobre a qualidade	Andersson et al, 2005 Martins et al, 2009

	de vida	
Gravidez e Aleitamento	<ul style="list-style-type: none"> • Mulheres com doença ligeira ou sintomáticas deverão iniciar terapêutica • Mulheres que apresentem, sinais ou sintomas da DG durante a gravidez deverão iniciar TSE • Mulheres que apresentem, sinais ou sintomas da DG durante o período de amamentação deverão iniciar TSE 	Granovsky-Grisaru et al, 2011

FÁRMACO	POPULAÇÃO	CRITÉRIO PARA INÍCIO DE TERAPÊUTICA DE REDUÇÃO DE SUBSTRATO	REFERÊNCIA
Eliglustat	Doentes com estado de metabolizador CYP2D6 extensivo, intermédio ou lento confirmado por genotipagem*	<ul style="list-style-type: none"> • Elegíveis para terapêutica de redução de substrato em primeira linha com eliglustat** 	Belmatoug et al, 2016
Miglustat		<ul style="list-style-type: none"> • Considerar em doentes que não desejem ou não possam receber TSE ou eliglustat por razões médicas (efeitos secundários ou contra-indicação) ou pessoais 	Andersson et al, 2005 Giraldo et al, 2011

*Corresponde à maioria (cerca de 90%) dos doentes com doença de Gaucher tipo 1

**A escolha entre iniciar terapêutica com eliglustat ou TSE em primeira linha deverá ser feita por clínico com experiência acumulada no tratamento e seguimento de doentes com doença de Gaucher tipo 1 e levar em conta aspetos tais como: preferência do doente/conveniência, adesão à terapêutica oral, medicação concomitante e comorbilidades cardíacas, hepáticas ou renais. À luz dos conhecimentos atuais, a terapêutica com eliglustat deve ser considerada em doentes de baixo risco em conformidade com as populações de doentes estudadas nos ensaios clínicos (Lukina et al. Blood Cells Mol Dis 2014; Pleat et al. Mol Genet Metab Rep, 2016 Sep; Cox et al, Blood 2017; Charrow et al Mol Genet Metab 2018)

CRITÉRIOS PARA NÃO INÍCIO DA TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE GAUCHER TIPO 1

Créteios para não início de terapêutica na DG 1
Esperança de vida < 1 ano
Declínio cognitivo de qualquer causa
Pedido expresso pelo doente adulto em posse das suas faculdades mentais o dos seus representantes legais, no caso do doente ser menor de idade

CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO DA TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE GAUCHER TIPO 1

Créteios para suspensão TSE	Ref
Efeitos adversos Major e/ou intolerância a TSE	Jose Paez et al, 2013
Patologia concomitante que afecte a qualidade e esperança média de vida do doente, de forma a que o mesmo não obtenha benefício com a administração da terapêutica	Jose Paez et al, 2013
Pedido expresso pelo doente adulto em posse das suas faculdades mentais o dos seus representantes legais, no caso do doente ser menor de idade	Jose Paez et al, 2013

OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS PARA A TSE NA DOENÇA GAUCHER 1

Critério	Objectivos Terapêuticos		Referência
	Curto prazo (12-24m)	Longo prazo (>24m)	
Anemia	Eliminar dependência transfusional	Manutenção dos valores de Hb obtidos nos objectivos a curto prazo	Pastores et al, 2004 Biegstraaten et al, 2016
	Aumento Hb > 11.0 g/dl em mulheres e crianças e > 12 g/dl no homem		
Trombocitopenia	Aumento do numero de plaquetas durante o primeiro ano de forma a evitar complicações hemorrágicas espontâneas e traumáticas	Redução tendência hemorrágica por disfunção plaquetar ou distúrbios da hemostase secundária	Pastores et al, 2004 Giraldo et al, 2011 Biegstraaten et al, 2016
	Doentes NAO esplenectomizados- plaq > 100 G/L aos 3 anos de terapêutica	Doentes NAO esplenectomizados- Manutenção de plaq > 100G/L	
	Doentes NÃO esplenectomizados - Trombocitopenia severa (<40G/L): contagem de plaquetas deverá aumentar 1.5x no 1º ano e duplicar no 2º ano	Doentes NÃO esplenectomizados - Trombocitopenia severa (<40G/L): Poderá continuar a aumentar ligeiramente mas a normalização não é esperada	
	Doentes esplenectomizados – plaq > 150 G/L ao final de um ano de terapêutica	Doentes esplenectomizados- Manutenção de plaq > 150G/L	
Doença óssea	Diminuir a dor óssea não relacionada com doença óssea irreversível dentro de 1 a 2 anos	Prevenção de complicações ósseas: necrose avascular, crises ósseas, enfartes ósseos e fraturas patológicas	Pastores et al, 2004 Biegstraaten et al, 2016
	Diminuir o atingimento ósseo por BMB em doentes sem doença óssea irreversível grave no início da terapêutica	Evitar o uso crónico de medicação analgésica para dor óssea	
	Aumento da densidade mineral óssea (DMO) em 2 anos em adultos com T-score < -2,5 no início da terapêutica	Manter uma mobilidade normal ou, se alterada ao diagnóstico, melhorar a mobilidade	
	Atingir pico normal/ideal de idade óssea em crianças	Aumentar/Instaurar actividade física	
	Normalizar o crescimento – atingimento de estatura alvo, com base nos padrões da população e na altura dos pais, dentro de 2 anos de tratamento		
Organomegalias#	Reduzir o volume do baço para 2 a 8 vezes o normal no ano 1-2 (dependendo do volume basal)	Manter o volume do baço de 2 a 8 vezes normal após o ano 1-2	Pastores et al, 2004 Biegstraaten et al, 2016
	Reduzir o volume do fígado para 1-1,5 vezes o normal no ano 1-2, dependendo do volume basal do fígado	Manter o volume hepático normal ou próximo do normal após o ano 1-2	
	Aliviar sintomas secundários à esplenomegalia: distensão abdominal, saciedade precoce e novos enfartes esplénicos	Evitar fibrose hepática, cirrose e hipertensão portal	

	Eliminar o hiperesplenismo		
Qualidade de vida	Melhorar os scores de qualidade de vida dentro de 2 a 3 anos ou menos, dependendo do score inicial	Manter scores de qualidade de vida	Pastores et al, 2004 Biegstraaten et al, 2016
		Manter a uma participação normal nas atividades escolares e laborais	
	Reduzir a fadiga (não relacionada com a anemia) medida por um sistema validado de pontuação de fadiga	Atingir o início normal da puberdade	
	Melhorar ou restaurar a função física para realizar as AVDs	Atingir normal esperança media de vida	
Complicações pulmonares	-	Prevenir ou melhorar doenças pulmonares, como hipertensão pulmonar e síndrome hepatopulmonar	Pastores et al, 2004 Biegstraaten et al, 2016
Biomarcadores	Doentes com atividade de quitotriosidase (genótipo normal ou heterozigoto para duplicação de 24 pb): Diminuição entre 40-70% dos valores basais durante 12-24 meses Redução de lyso-gb1 plasmático até aos 12 meses de terapêutica		Giraldo et al, 2011
Gravidez e parto	Evitar complicações relacionadas à DG durante a gravidez e o parto		Biegstraaten et al, 2016 Granovsky-Grisaru et al, 2011

- Na ausência de resposta visceral à terapêutica, avaliar a presença de fibrose e acumulações celulares não acessíveis à TSE.. (Giraldo et al, 2011)