

## Traitement Enzymatique Substitutif

- **Enzyme de remplacement :**
  - Alglucérase (Cérédase, Genzyme)**
    - 1991
    - dérivé de placenta humain
  
  - Imiglucérase (Cérézyme, Genzyme)**
    - 1996
    - recombinante

## Traitement

- Demi-vie d'élimination: -  $5.9 \pm 4$  mn (3.6-10.4 mn)
- Clairance plasmatique : -  $14.5 \pm 4$  ml/mn/kg
- Volume de distribution : -  $115 \pm 24$ ml/kg
- Capture par le système réticulo-endothélial :
- Cellules de Küpfer : - cytosol; demi-vie : 4h  
- lysosome; > 3 jours

### Peu de données sur l'os

- Doses administrées : variable en fonction des pays
  - 60 UI/kg/2 semaine , 30 UI/kg/2 S, 15 UI/kg/2 S (USA, Allemagne, France)
  - 5 UI/kg, 3 fois par semaine (Pays-Bas, Israël)
- Débit de perfusion : 1h30 à 2h20

## **Traitement : Résultats**

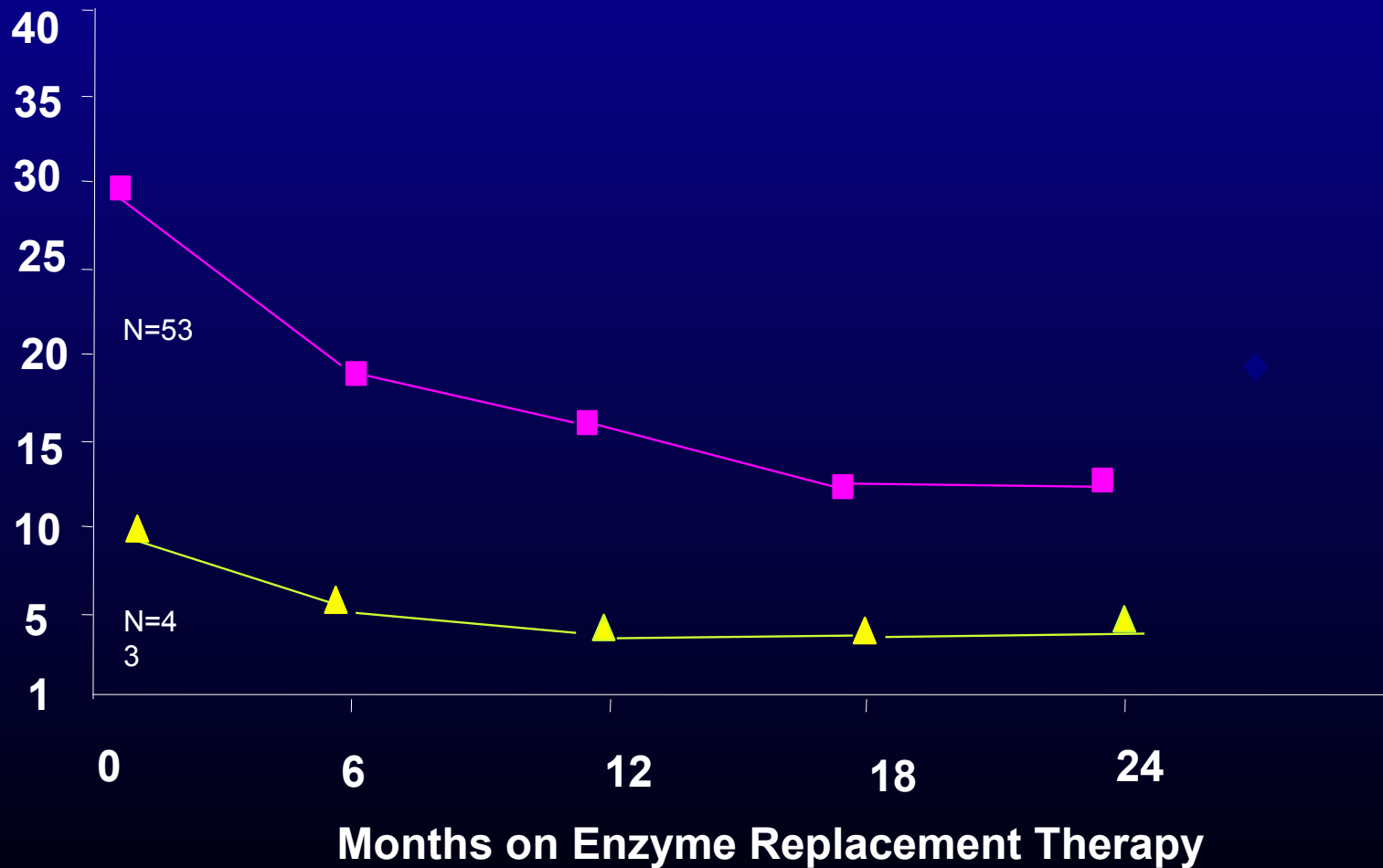
(Weinreb, 2002, 1028 pts)

- **Asthénie, Severity Score Index, Qualité de vie**
- **Foie : diminution des douleurs et de la taille**  
(30 à 40%)
  - **Rate : diminution des douleurs et de la taille**  
(50 à 60%)
- **Crises douloureuses : diminution (90%)**
- **Normalisation des plaquettes, hémoglobine, leucocytes**
  - **Tendance à la normalisation des marqueurs biologiques**

## International Collaborative Gaucher Registry Spleen

Spleen Volume (Multiple of Normal)

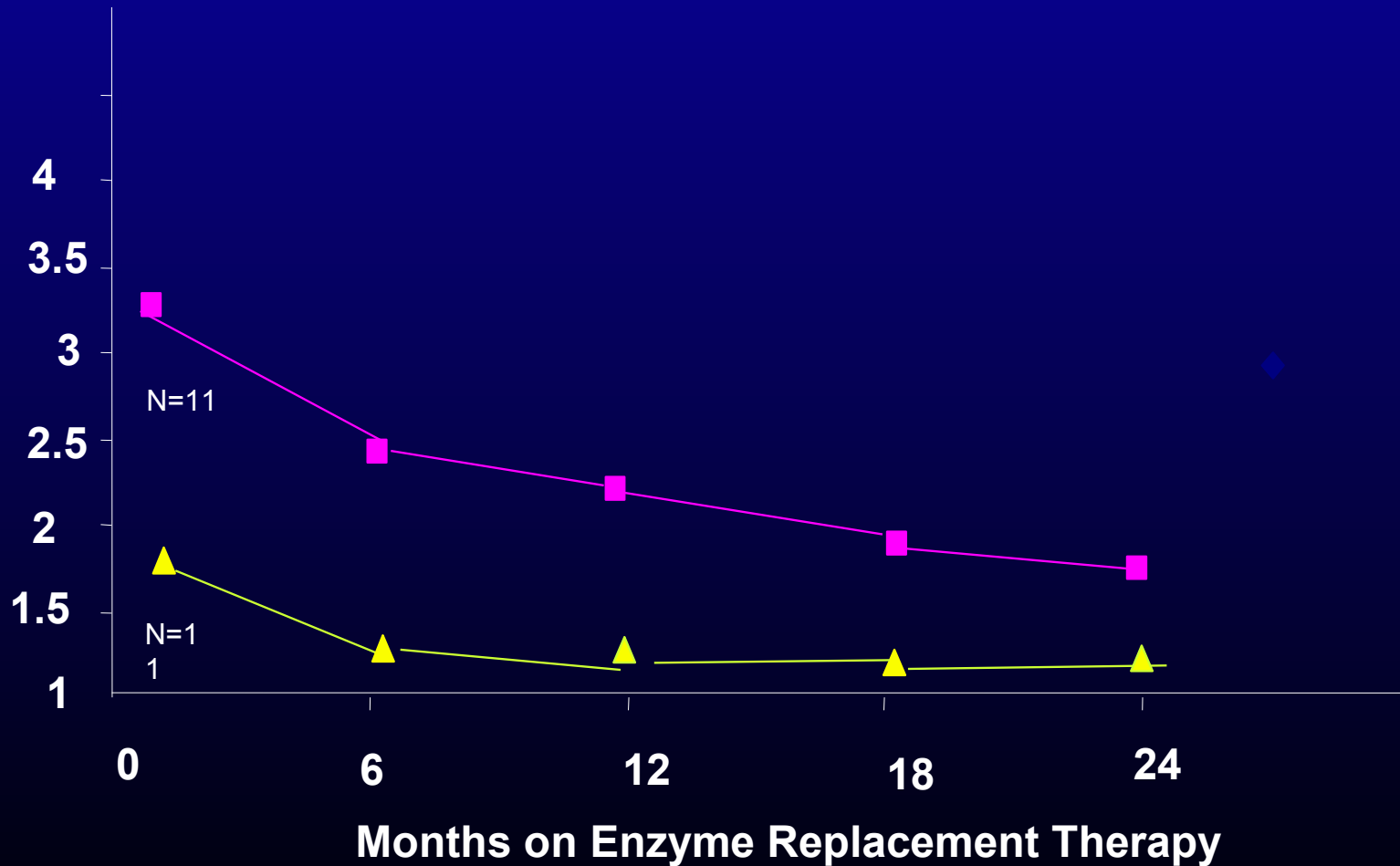
■ > 15 MN  
▲ > 5-15 MN



## International Collaborative Gaucher Registry Liver

Liver Volume (Multiple of Normal)

■ >2.5 MN  
▲ 1.25-2.5 MN

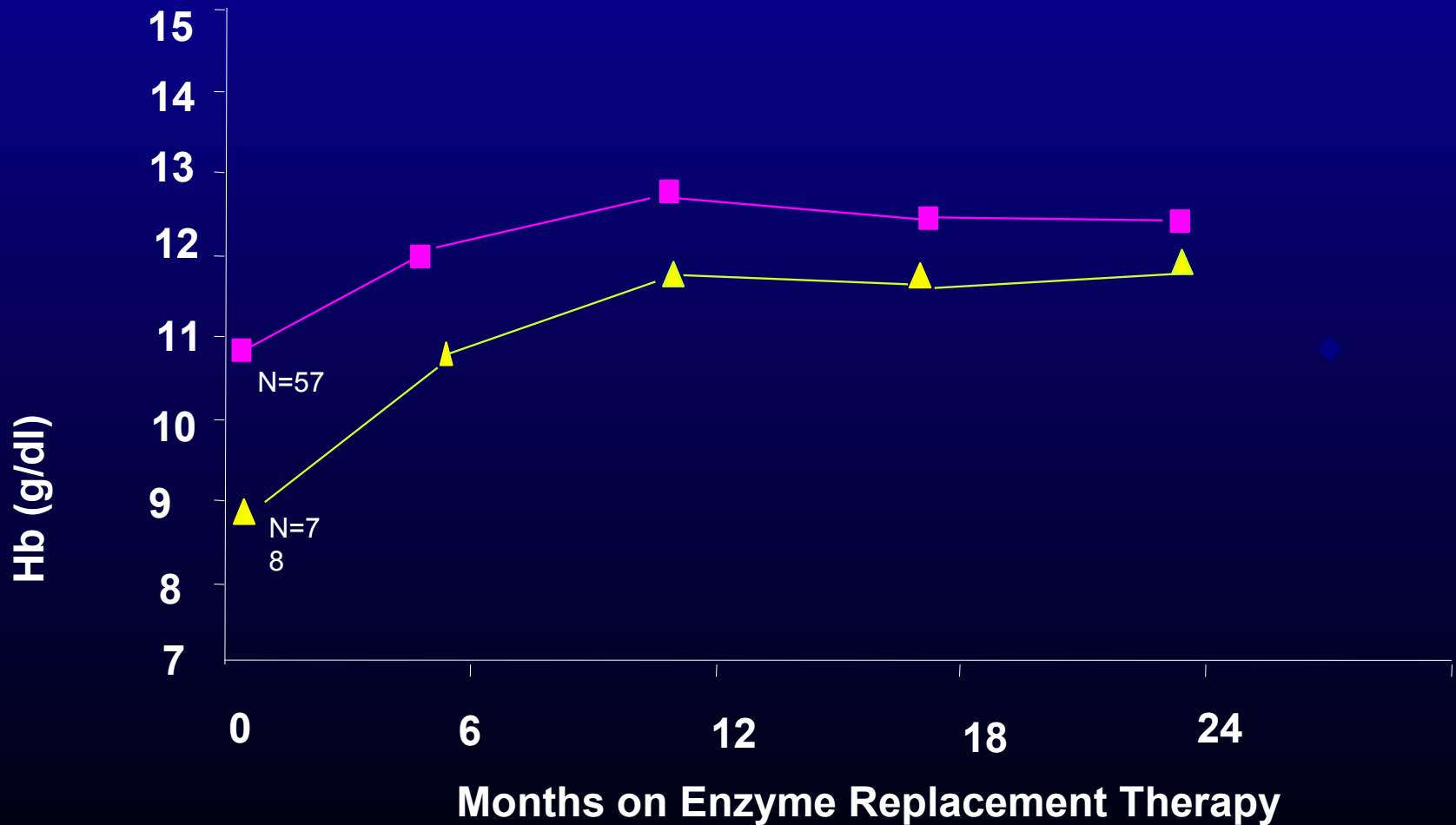


## International Collaborative Gaucher Registry

### Hemoglonin

With spleen

- > 10g/dl
- ▲ < 10g/dl

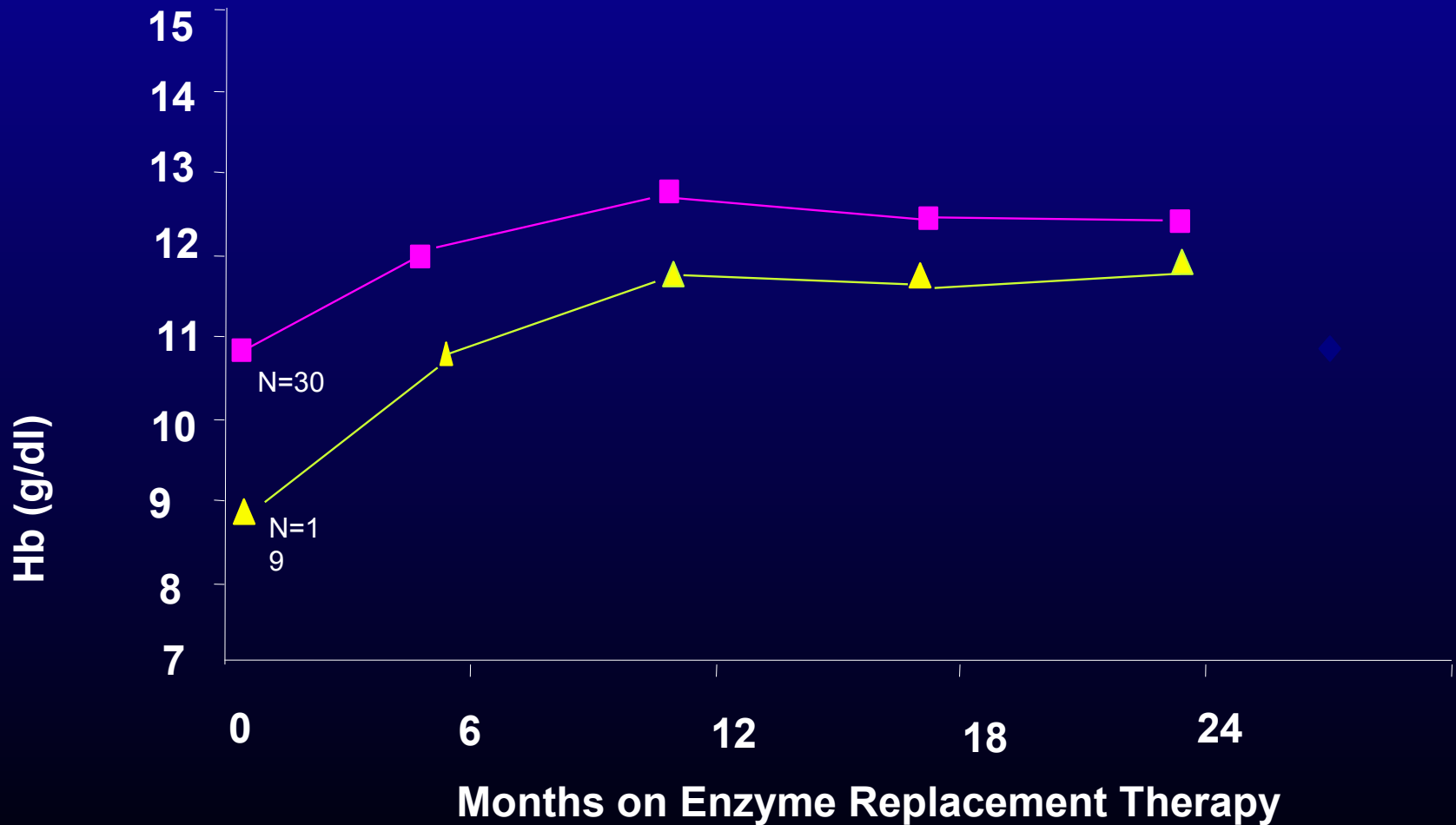


## International Collaborative Gaucher Registry

Hemoglonin

Without spleen

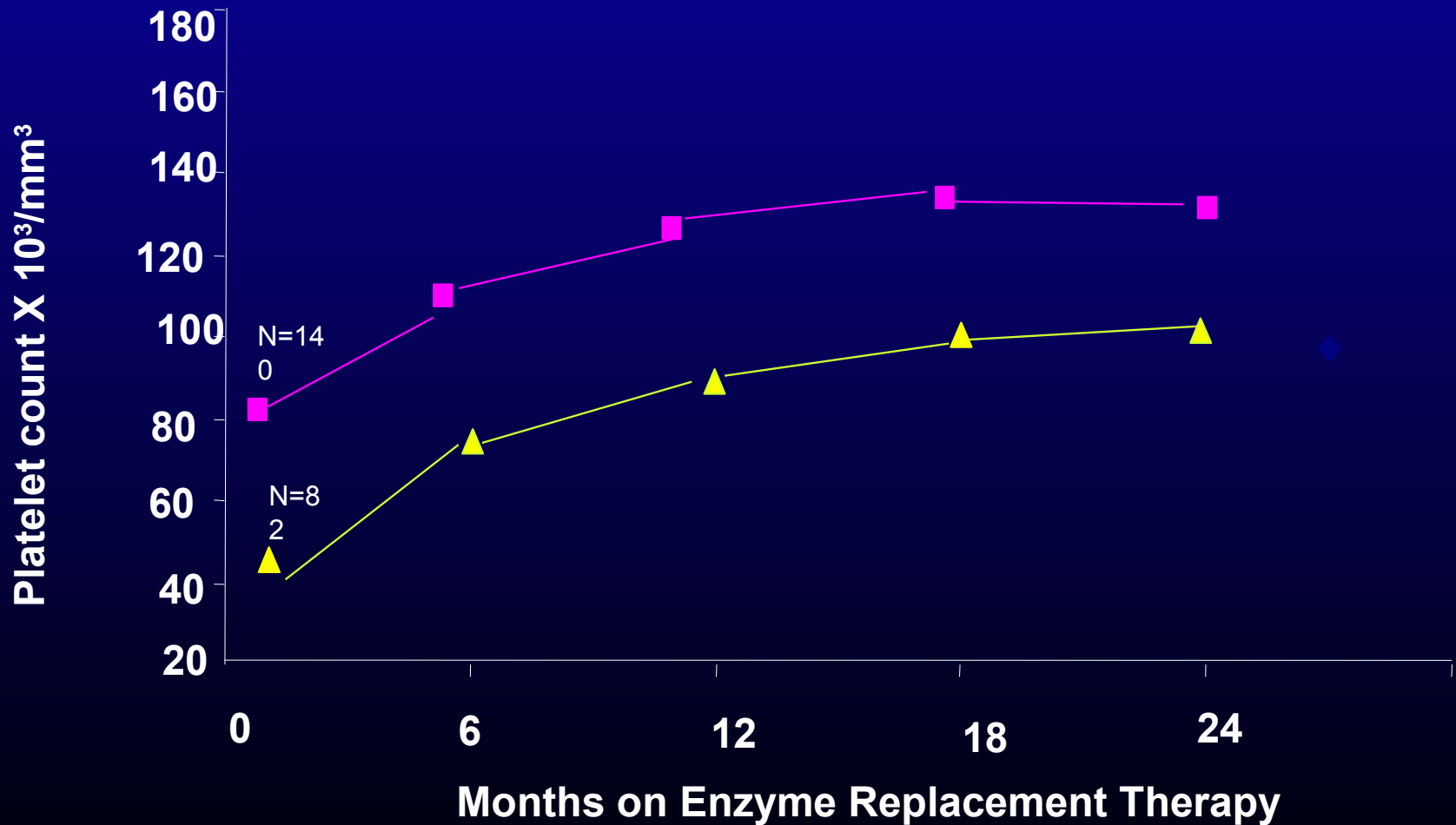
- > 10g/dl
- ▲ < 10g/dl



## International Collaborative Gaucher Registry Platelet

With spleen

- 60 to 120X10<sup>3</sup>
- ▲ < 60X10<sup>3</sup>



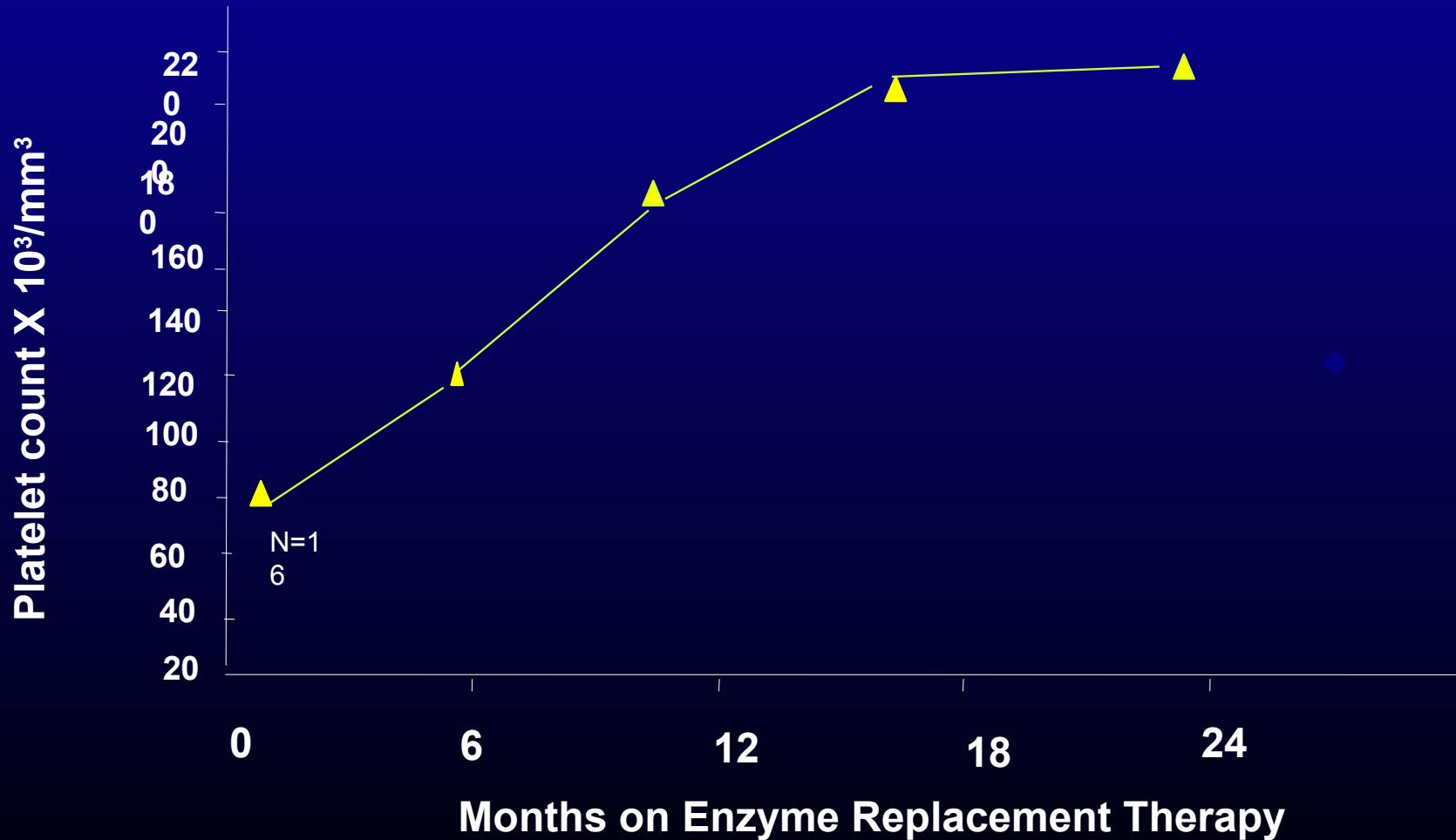


## International Collaborative Gaucher Registry 3254 pts

Platelet

▲ < 120X10<sup>3</sup>

Without spleen



## International Registry Bone Pain

- ↓ intensité et fréquence des douleurs osseuses la première année
- Crises osseuses < 1% après 2 ans
- Crises osseuses peuvent persister à 4 ans de traitement
- Cas d'ostéonécrose pendant ERT
- Exceptionnellement complications osseuses chez des pts asymptomatiques sur le plan osseux

## Registre français

### *Suivi*

- Crise osseuse sous traitement : **5 pts**
- Osteonécrose après bisphosphonate : **2 pts**
- HTAP **4** cas , 2 regressifs sous ERT
- Effects secondaires **2** « chocs anaphylactiques »
- Urticaires : **10 pts**
- Cathéter central : **8 pts**
- Douleurs articulaires après traitement : **6 pts**
- Arrêt du traitement : **5 pts**
- Traitement toutes les 3 semaines : **20 pts**
- **6 pts** refusent les perfusions

## Traitement : Questions

- Quelles sont les objectifs du traitement ?
  - cliniques, biologiques, marqueurs, histologie
- Indications du traitement en 1996
  - Symptômes : HSM, fibrose cirrrose hépatique, poumon, os
  - Hb < 8g/dl
  - Leucocytes < 3000/mm<sup>3</sup>
  - Plaquettes < 60 000/mm<sup>3</sup>
- Meilleur dosage, intervalle, diminution des doses, traitement à vie, intermittent, grossesse ?

## **Indication du traitement en 2006**

- **Plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>)**
- **Hb < 12g/dl M, < 11,5 g/dl F**
- **Douleurs osseuses, anomalies radiologiques ?**
- **Hépatomégalie symptomatique**
- **Splénomégalie symptomatique**
- **Asthénie, fibrose pulmonaire, HTAP**
- **Enfants**

## **But du traitement**

- **Diminution maximale de l'hépatosplénomégalie**
- **Amélioration de la qualité de vie**
- **Grossesse et accouchement normaux**
- **Disparition des crises osseuses**
- **Disparition ou diminution des douleurs chroniques**
- **Pas de nouvel évènement osseux**
- **Hb >12,5 g/dl H, > 11,5 g/dl F**
- **Plaquettes > 100 000/mm<sup>3</sup>**

## But du traitement

- **Hb >12,5 g/dl H, > 11,5 g/dl F**
- **Plaquettes > 100 000/mm<sup>3</sup>**
- **Stabilisation des marqueurs**
- **Prévenir l'HTAP**
- **Chez les patients asymptomatiques splénectomisés  
(nécessité d'un suivi régulier)**

## **Traitement : Questions ?**

- **Extrême hétérogénéité de la maladie, de son histoire naturelle**
- **Prévenir les lésions irréversibles, fibrosantes**
- **Existence de sites (séquestres osseux) inaccessibles au traitement ?**
- **Essais avec des doses plus élevées 120UI/kg/2 semaines (ne semblent pas plus efficace)**



## Questions ?

- L'état stationnaire de stabilité généralement demande 12 à 36 mois
- Difficulté de prévenir l'évènement la cinétique d'aggravation est imprévisible s'aider de plusieurs paramètres et ne pas prendre de risque pour l'enfant, les atteintes osseuses, la fibrose hépatique et l'atteinte pulmonaire.
- Attention à d'autres pathologies : myélome, carence en B12, arthrose secondaire, déformation du rachis, HIV, HVC

## Tout enfant ayant un signe clinique lié à la maladie de Gaucher doit être traité

- **Maladie symptomatique douleurs abdominales, osseuses, asthénie, exercice physique limité, faiblesse cachexie**
- **Retard de croissance**
- **Tout signe osseux y compris la déformation en flacon d'Erlenmeyer**
- **Thrombopénie  $<$  ou  $=$  60000/mm<sup>3</sup>, tout épisode de saignement**
- **Hb  $<$  2g de la limite inférieure pour l'âge et le sexe**
- **Diminution de la qualité de vie**

## Traitement : Effets secondaires

- Prurit, urticaire (3%)
- Hypotension
- Réaction anaphylactique
- Anticorps anti-cérézyme
- IgG : 15% en 3 à 9 mois
- Anticorps neutralisants à l' alglucérase (*Germain DP, 2001*)

## Conclusions

- **1994** : patients en consultation et patients de l'association  
asthénie, douleurs osseuses, distension abdominale , pâleur,  
pigmentation cutanée
- **2004** : vie quasi normale
- **Questions des patients**
  - craintes sur le déficit de la sécurité sociale
  - difficultés avec certains employeurs, banques, assurances
  - désir d'augmenter l'intervalle entre deux perfusions ++
  - disponibilité d'un traitement per os sans effets secondaires
  - développer l'hospitalisation à domicile **dans de bonnes conditions de sécurité et de suivi ++ (dossiers soins)**

L'Etude qu'on attendait .

SUPERIOR EFFECTS OF HIGH DOSE ENZYME REPLACEMENT  
THERAPY IN TYPE 1 GAUCHER DISEASE  
ON BONE MARROW INVOLVEMENT AND CHITOTRIOSIDASE LEVELS;  
A TWO CENTER RETROSPECTIVE ANALYSIS.

# Traitement de la maladie de Gaucher CETG 24 Mars 2006

Centre	AMC	HHU	p
<i>De Fost M. Blood 2006</i>	Pays-Bas	Allemagne	
No of patients	49	57	
Age in 2003	47.0 (21-74)	49.0 (21-82)	NS
Gender (% males)	27 (55%)	25 (43%)	NS
No of splenectomies	19 (39%)	19 (33%)	NS
SSI	8 (3-18)	7.0 (2-16)	NS
Hb (g/dL)	12.0 (8.0-15.8)	12.6 (7.7-16.5)	0,028
Platelet count (x 10 <sup>9</sup> /L)	93 (17-726)	73 (9-463) NS	NS

## SUPERIOR EFFECTS OF HIGH DOSE ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN TYPE 1 GAUCHER DISEASE ON BONE MARROW INVOLVEMENT AND CHITOTRIOSIDASE LEVELS; A TWO CENTER RETROSPECTIVE ANALYSIS.

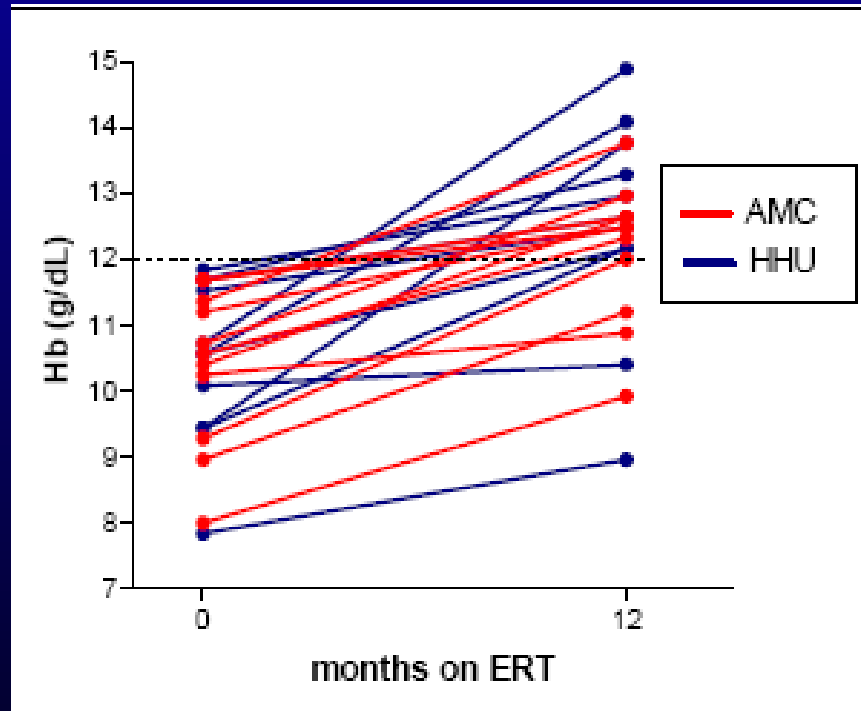
Centre	AMC	HHU	p
Liver volume (mL)	3095 (1504-6542)	1597 (365-4195)	NS
Spleen volume (mL)	1400 (470-4821)	1597 (365-4195)	NS
Chitotriosidase (nmol/L.hr)	16703 (5316-102324)	11869 (592-39791)	0.056

## SUPERIOR EFFECTS OF HIGH DOSE ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN TYPE 1 GAUCHER DISEASE ON BONE MARROW INVOLVEMENT AND CHITOTRIOSIDASE LEVELS; A TWO CENTER RETROSPECTIVE ANALYSIS.

No of patients (%) with a serious bone complication in the 10 years prior to start of ERT	21 (43%)	25 (44%)	NS
Start dose (U/kg/4 weeks)	15 (15-50) 80	80 (60-120)	<0.0001
Average annual ERT costs for a 70 kg patient at startdose	€55.165	€ 294.221	

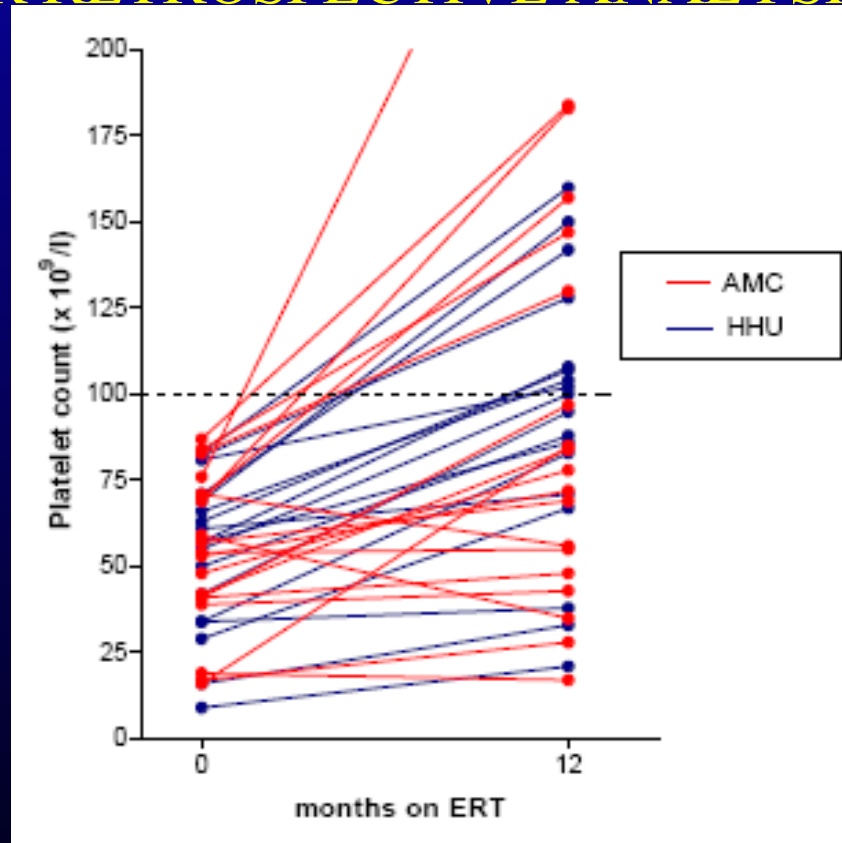


## SUPERIOR EFFECTS OF HIGH DOSE ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN TYPE 1 GAUCHER DISEASE ON BONE MARROW INVOLVEMENT AND CHITOTRIOSIDASE LEVELS; A TWO CENTER RETROSPECTIVE ANALYSIS.



*Pas de différence significative sur l'Hb*

## SUPERIOR EFFECTS OF HIGH DOSE ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN TYPE 1 GAUCHER DISEASE ON BONE MARROW INVOLVEMENT AND CHITOTRIOSIDASE LEVELS; A TWO CENTER RETROSPECTIVE ANALYSIS.



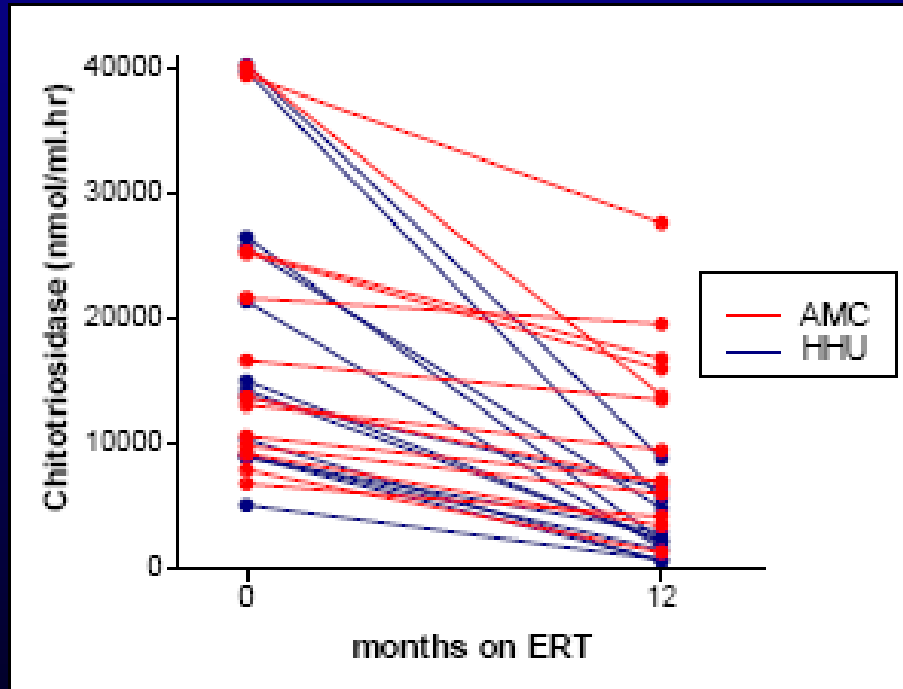
*Pas de différence significative sur les plaquettes*

*De Fost M. Blood 2006 (in press)*





## SUPERIOR EFFECTS OF HIGH DOSE ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN TYPE 1 GAUCHER DISEASE ON BONE MARROW INVOLVEMENT AND CHITOTRIOSIDASE LEVELS; A TWO CENTER RETROSPECTIVE ANALYSIS.



*Différence significative sur les taux de chitotriosidase*

*De Fost M. Blood 2006 (in press)*

## Réponse osseuse

Temps pour une amélioration de points du BMD score \*

Meilleure réponse dans le groupe

HHU (Allemagne) **33%** que dans le groupe

AMC (Pays-Bas) **12%**

Résultats encore plus nets chez les patients qui ont une atteinte sévère au départ :

HHU : **33%**

AMC : **24%**

\* BMD score : Bone Marrow disease Score mesuré par IRM

## I. FORMES OSSEUSES SYMPTOMATIQUES

- 60 UI/kg/15 jours pendant 2 ans (ou éventuellement plus longtemps )

- En renforçant la surveillance +++, diminuer les doses dès que les paramètres cliniques, biologiques (notamment taux d'hémoglobine, des plaquettes, ferritine, enzyme de conversion, chitotriosidase), IRM sont stables et ce, selon le schéma suivant :

1) diminuer à 45 UI/kg/15 jours et si RAS à la surveillance ;

2) diminuer à 30 UI/kg/15 jours

3) jusqu'à 15 UI/kg/15 jours dans certains cas

L'espacement des perfusions toutes les trois semaines ou tous les mois – sauf exception (vacances, par exemple) – est en cours d'évaluation et peut être proposé après stabilisation te

## OSSEUSES ASYMPTOMATIQUES

d'attaque à doses plus faibles

30 à 45 UI/kg/15 jours (sauf cas d'exception = à préciser).

## III. FORMES HEMATOLOGIQUES PURES SANS ATTEINTE OSSEUSE

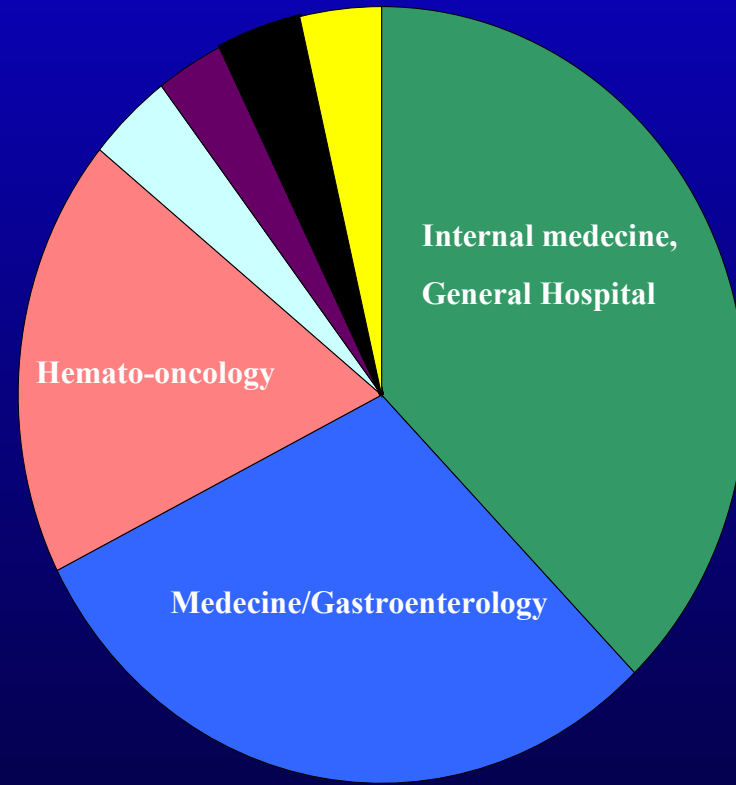
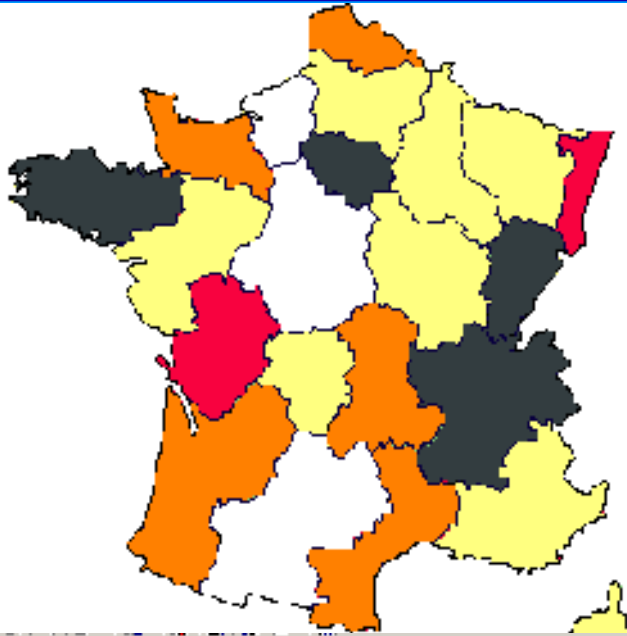
d'entretien

1) Traitement d'attaque

30 à 45 UI/kg/15 jours jusqu'à stabilisation, puis

2) Traitement d'entretien , des doses de 15UI/kg/15J peuvent dans certains cas être suffisante

L'espacement des perfusions toutes les trois semaines peut être envisagé, sous surveillance rigoureuse.



350-400 pts ; 244 pts in 134 hospital in 2004

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Comité d'Évaluation du Traitement de la maladie de Gaucher

MENU PRINCIPAL

- Patient
- Centre de soins
- Médecin
- Visualisation

QUITTER

- ERT, 185 pts
- Miglustat : 9 pts