



**PROTOCOLLO TERAPEUTICO
MALATTIA DI FABRY
Malattia Rara
codice RCG080**

*Revisione
N.00 del 11/07/2023*

ASSESSORATO ALLA SANITÀ DELLA REGIONE CAMPANIA
Direzione Generale per la Tutela della Salute
ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale

Il documento tecnico è stato elaborato dal Gruppo di lavoro:

- **UOD 06 Politica del farmaco e dei dispositivi medici:** *U. Trama, M. Galdo, G. De Marchi, A. Piscitelli;*
- **Tavolo tecnico regionale per malattie rare – Malattie Metaboliche:** *G. Parenti, S. Fecarotta, A. Pisani;*
- **Centro di Coordinamento Malattie Rare Regionale:** *G. Limongelli, M. Mazzella;*

Il documento è stato validato da:

- **Tavolo tecnico regionale per malattie rare (DD n. 270 del 21/07/2021)**
- **Associazione Italiana Anderson- Fabry**

Sommario

1. DEFINIZIONE.....	4
2. EPIDEMIOLOGIA	4
3. TRATTAMENTO	4
4. PERCORSO PRESCRITTIVO	6
4.1 Distribuzione Territoriale	6
4.2 Terapia Ospedaliera	6
5. SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE.....	6
6. RIFERIMENTI NORMATIVI	6
8. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	6
ALLEGATO 1.....	8

1. DEFINIZIONE

La malattia di Fabry è una patologia di accumulo lisosomiale X-linked causata da mutazioni nel gene GLA che comportano marcata riduzione o l'assenza dell'attività dell'enzima lisosomiale α -galattosidasi A. Tale carenza si manifesta in un progressivo accumulo di glicolipidi nel plasma ed in un'ampia varietà di cellule (cellule vascolari endoteliali, podociti, cardiomiociti, cellule muscolari lisce, cellule renali, cellule del sistema nervoso). Le manifestazioni cliniche sono perciò multisistemiche e vengono riscontrate nel sistema nervoso periferico (dolore neuropatico, dolore cronico atipico o episodico, intolleranza al caldo o al freddo, ipoidrosi o anidrosi, perdita dell'udito, tinnito, vertigini, stanchezza cronica), nel sistema gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, stipsi, ecc.), renale (proteinuria, albuminuria, fino ad arrivare ad insufficienza d'organo), cardiaco (cardiomiopatia, fibrillazione atriale, ecc.), polmonare (dispnea), linfatico (linfedema), dermatologico (angiokeratoma), cerebrovascolare, oftalmico, scheletrico (osteopenia, osteoporosi) e neuropsicologico (depressione, ansia). La gravità della patologia varia dalla forma asintomatica nelle donne a quella severa (forma classica) che può essere riscontrata sia nella popolazione maschile che femminile, anche se esistono delle forme intermedie che sembrano dipendere dall'attività residua dell'enzima α -galattosidasi A e dall'età di insorgenza.

2. EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza Stimata	Circa 1: 3.000 ⁽⁹⁾
--------------------	-------------------------------

3. TRATTAMENTO

Lo scopo del trattamento è quello di prevenire la progressione verso un danno tissutale irreversibile e quindi di insufficienza funzionale d'organo. Attualmente le terapie approvate per la malattia di Fabry sono la terapia enzimatica sostitutiva (enzyme replacement therapy, ERT) con α -galattosidasi A ricombinante o la terapia con chaperone farmacologico (migalastat) (Tabella 1), oltre alle terapie di supporto mirate alla cura dei sintomi che insorgono come conseguenza del danno d'organo (Tabella 2).

La ERT è utilizzabile in tutti pazienti indipendentemente dalla mutazione responsabile della malattia nei singoli pazienti.

Nei maschi affetti da malattia classica, l'ERT è raccomandata in presenza di segni clinici precoci di coinvolgimento renale, cardiaco, cerebrale o del sistema nervoso periferico (dolore neuropatico) mentre, in assenza di segni clinici o sintomi di coinvolgimento d'organo, può essere presa in considerazione in pazienti a partire dai 7-8 anni d'età.

Le femmine e i maschi affetti da forme diverse da quella classica, devono essere trattati alla comparsa di segni clinici precoci di coinvolgimento dei reni, del cuore o del cervello.

Il Migalastat è indicato esclusivamente in pazienti con mutazioni responsive al farmaco. Il medico prescrittore può consultare la responsività al sito: <https://www.galafoldamenabilitytable.com/hcp>.

Tabella 1: Terapie eziologiche

Trattamento	Indicazioni e posologia	Note
Agalsidasi alfa	Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine. Posologia: 0,2 mg/kg a settimane alterne per via endovenosa.	La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età compresa tra 0 e 6 anni non sono state ancora stabilite. Classe di rimborsabilità: H
Agalsidasi beta	Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine negli adulti, nei bambini e negli adolescenti a partire dagli 8 anni. Posologia: 1 mg/kg ogni 2 settimane per via endovenosa.	La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età compresa fra 0 e 7 anni non sono state ancora stabilite. Classe di rimborsabilità: H
Migalastat	Trattamento a lungo termine negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, con una diagnosi accertata di malattia di Fabry (carenza dell' α -galattosidasi A) e caratterizzati da una mutazione suscettibile. Posologia: 123 mg a giorni alterni per via orale.	Classe di rimborsabilità: A-PHT

Tabella 2: Terapia di supporto

Indicazioni	Principi attivi	Note
Dolore neuropatico	Amitriptilina, carbamazepina, gabapentin, pregabalin.	Gabapentin e pregabalin possono essere prescritti in esenzione secondo le indicazioni riportate in Nota AIFA 04.
Coinvolgimento cerebrovascolare (profilassi dello stroke)	Terapia antiaggregante e anticoagulante.	
Coinvolgimento renale	Terapia con ACE- inibitori o sartani. Terapia con farmaci a base di vitamina D	Per gli adulti la prescrizione in esenzione della terapia con farmaci a base di vitamina D deve avvenire secondo le indicazioni riportate in Nota AIFA 96.
Coinvolgimento cardiaco	Terapia con ACE- inibitori o sartani, anticoagulanti.	
Coinvolgimento gastro-intestinale	Terapia per il trattamento della nausea, del vomito, della diarrea, dolori addominali, stipsi e meteorismo.	

4. PERCORSO PRESCRITTIVO

4.1 Distribuzione Territoriale

Per l'erogazione di migalastat il clinico del Presidio della Rete (PDR) procede alla compilazione del Piano Terapeutico e le erogazioni, successive alla prima, avverranno presso il Servizio Farmaceutico Territoriale dell'ASL di appartenenza del paziente. La prima erogazione sarà invece a carico della Farmacia del PDR.

La prescrizione dei farmaci previsti per la terapia di supporto avverrà secondo le indicazioni autorizzate nonché i regimi di classificazione ai fini della rimborsabilità e della fornitura per ogni singolo medicinale. L'erogazione avrà luogo da parte della farmacia aperta al pubblico o dal Servizio Farmaceutico Territoriale dell'ASL di appartenenza del paziente secondo le disposizioni regionali vigenti.

4.2 Terapia Ospedaliera

La somministrazione di agalsidasi alfa o agalsidasi beta avviene presso il PDR, a seguito della prescrizione effettuata dal clinico del centro.

5. SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE

Gli operatori sanitari e i cittadini possono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da medicinali secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione ed inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.

6. RIFERIMENTI NORMATIVI

1. DCA n. 48 del 27/10/2017 (Approvazione Piano Regionale Malattie Rare e del Documento Percorso Diagnostico Assistenziale del paziente raro).
2. DCA n. 61 del 05/07/2018 (Piano Regionale Malattie Rare e del Documento Percorso Diagnostico Assistenziale del paziente raro. Modifiche ed integrazioni al DCA n. 48 del 27/10/2018).

7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Ortis A. et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 2019; 123: 416- 427.

2. Spada M. et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79(1): 31-40.
3. Biegstraaten M. et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Mar 27; 10:3.
4. Germain DP. et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet.* 2019 Aug; 96(2):107-117).
5. Nota AIFA 04.
6. Nota AIFA 96.
7. Committee for Orphan Medicinal Products. EMA/OD/0000109504. EMADOC-1700519818-1066363. 20 April 2023.
8. www.aifa.gov.it: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
9. www.orpha.net
10. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
11. www.ospedalideicolli.it:
http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/wp-content/uploads/sites/2/2018/11/Approvazione-Piano-Regionale-Malattie-Rare-e-del-Documento-Percorso-Diagnostico-Assistenziale-del-paziente-raro-DECRETO-N.-48-DEL-27_10_2017.pdf
<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/wp-content/uploads/sites/2/2018/10/11.-DGRC-n.61-del-05.07.2018.pdf>

ALLEGATO 1

Tabella 3. Presidi della Rete Regione Campania

Azienda	Dipartimento/ Unità operativa
AO SAN PIO - G. RUMMO, BENEVENTO	U.O.C. Pediatria
	U.O.S.D. Genetica Medica
AORN DEI COLLI - MONALDI, NAPOLI	U.O.S.D. Scompenso cardiaco e cardiologia riabilitativa
AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI, NAPOLI	DAI MATERNO-INFANTILE
	DAI Chirurgia Generale e Specialistica C.C. - U.O. Prima Nefrologia
	DAI Medicina Interna e Specialistica C.S. - U.O.C. Cardiomiologia e Genetica Medica
	DAI Medicina Interna e Specialistica C.S. - U.O.C. Endocrinologia
AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II, NAPOLI	Dipartimento di Nefrologia, Urologia e Chirurgia Generale e dei Trapianti di rene, Anestesia e rianimazione - U.O.C. di Nefrologia
	DAI Gastroenterologia, Endocrinologia e Chirurgia endoscopica - U.O.C. Endocrinologia
	DAI Testa Collo - U.O.C. di Neurologia e Centro per epilessia
	DAI Materno Infantile
	DAI Medicina Interna ad indirizzo specialistico - U.O.C. di Medicina d'Urgenza e Ipertensione
	U.O.C. Cardiologia, Emodinamica e UTIC
	Dipartimento Programma Didattico Assistenziale Attività Fisica Adattata
AORN SANTOBONO - PAUSILIPON - ANNUNZIATA, NAPOLI	S.C. Pediatria 1
ASL NAPOLI 1 - OSPEDALE DEL MARE, NAPOLI	U.O. Nefrologia
AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA, SALERNO	Dipartimento Scienze Mediche - Neurologia
	Dipartimento: Cardio-toraco Vascolare – Cardiologia