



PROTOCOLLO TERAPEUTICO MALATTIA DI GAUCHER

**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 le malattie rare – Malattie metaboliche:** *G. Parenti, S. Fecarotta, A. Barbato, M. Sibilio;*
- **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 Gaucher ONLUS**

Sommario

1. DEFINIZIONE.....	4
2. EPIDEMIOLOGIA	4
3. TRATTAMENTO	4
3.1 Terapie di supporto o palliative, altri trattamenti	5
4. PERCORSO PRESCRITTIVO	6
4.1 Prescrizione SSR	6
4.2 Distribuzione Territoriale	6
4.3 Terapia Ospedaliera	7
5. SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE.....	7
6. RIFERIMENTI NORMATIVI	7
7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	7
ALLEGATO 1.....	9

1. DEFINIZIONE

La malattia di Gaucher (Gaucher disease, GD) è una malattia metabolica ereditaria causata da mutazioni nel gene GBA1. Tali mutazioni sono responsabili di un deficit dell'enzima lisosomiale β -glucocerebrosidasi (GCase) che catalizza nel lisosoma l'idrolisi di glucocerebrosidi in glucosio e ceramide. Il deficit di glucocerebrosidasi si traduce in un accumulo di glucocerebrosidi nelle cellule reticolo-endoteliali del fegato, milza, midollo osseo e sistema nervoso centrale nelle forme neuronopatiche.

Sul piano clinico la malattia si manifesta con un'ampia variabilità, con età di esordio più o meno precoce e variabile coinvolgimento neurologico. In particolare, la malattia viene classificata in GD Tipo 1, GD Tipo 2 e GD Tipo 3. La GD tipo 1 (90- 95% dei casi) può presentarsi a qualsiasi età, è associata ad epatosplenomegalia, anomalie ossee (dolore, osteonecrosi, fratture patologiche) e disordini ematologici (citopenia). Questa forma è classicamente descritta come priva di coinvolgimento neurologico, ma si è osservato negli anni nel paziente adulto un rischio aumentato di sviluppare la malattia di Parkinson (PD). Viene riportato inoltre un aumento del rischio di neoplasie della sfera ematologica (mieloma). Nella GD tipo 2 le prime manifestazioni sono molto precoci (nei primi mesi di vita e comunque nel primo anno di vita), il coinvolgimento neurologico è grave ed il decorso è rapidamente progressivo e generalmente porta il paziente alla morte entro il secondo anno di vita; la GD tipo 3, solitamente con comparsa nella prima infanzia, è caratterizzata da neuropatia cronica progressiva ed un ampio spettro di manifestazioni neurologiche (aprassia oculomotoria, epilessia e atassia) in associazione con le manifestazioni viscerali e ossee comuni alle altre forme cliniche.

La diagnosi della malattia di Gaucher si avvale di:

- dosaggio dell'attività della β -glucocerebrosidasi su leucociti e fibroblasti, che al momento rimane il gold standard per la diagnosi, o su spot di sangue come metodica di screening;
- analisi di biomarcatori (ad esempio chitotriosidasi e glucosil-sfingosina o Lyso-GL1);
- analisi molecolare del gene GBA1 a completamento e conferma della diagnosi.

2. EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza Stimata	Circa 1: 100.000 ⁽¹⁴⁾
--------------------	----------------------------------

3. TRATTAMENTO

I trattamenti diretti alla correzione del difetto enzimatico e dell'accumulo di substrato ad oggi approvati e disponibili includono la terapia enzimatica sostitutiva (Enzyme replacent therapy, ERT) e la terapia di riduzione del substrato (Substrate reduction therapy, SRT).

La ERT consiste nel fornire infusioni periodiche di β -glucocerebrosidasi ricombinante che suppliscono al deficit enzimatico, riducendo la quantità di glucocerebrosidi accumulato, limitando o riducendo l'organomegalia e favorendo la regressione delle alterazioni ematologiche, dell'infiltrazione ossea e prevenendo o limitando le alterazioni ossee (osteonecrosi della testa femorale, infarti ossei, crisi ossee). Questo tipo di trattamento, tuttavia, non è in grado di impattare sul coinvolgimento del sistema nervoso centrale nella malattia di Gaucher di tipo 2 e 3 (Tabella 1).

La SRT mira invece a diminuire la produzione del substrato glucocerebroside, rendendo così sufficiente l'attività residua di β -glucocerebrosidasi nel degradare il rimanente glucocerebroside (Tabella 2).

3.1 Terapie di supporto o palliative, altri trattamenti

Un ruolo di notevole importanza viene rivestito dalle terapie di supporto per la patologia ossea (osteoporosi, necrosi asettica della testa femorale), rappresentate da integrazioni di calcio e vitamina D in associazione a bifosfonati.

Il trattamento delle crisi ossee prevede l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (Tabella 3).

La chirurgia ortopedica può risultare necessaria per le complicanze ossee o le fratture patologiche. La splenectomia va valutata solo in casi eccezionali, qualora vi sia una mancata risposta alla ERT per cui persiste una citopenia grave o si verifichi la rottura della milza e in genere comporta un peggioramento della prognosi.

Tabella 1. Terapia enzimatica sostitutiva

Trattamento	Indicazioni e posologia	Note
Imiglucerasi	Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine con diagnosi confermata di in pazienti affetti da GD1 o da GD3 che evidenzino significative manifestazioni cliniche non neurologiche della malattia. Posologia: 60 Unità/kg ogni due settimane per via endovenosa.	Classe di rimborsabilità: H
Velaglucerasi alfa	Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti affetti da GD1. Posologia: 60 Unità/kg da somministrare a settimane alterne per via endovenosa.	La sicurezza e l'efficacia di velaglucerasi alfa nei bambini di età inferiore ai 4 anni non sono state ancora stabilite. Classe di rimborsabilità: H

Tabella 2. Terapia di riduzione del substrato

Trattamento	Indicazioni e posologia	Note
Miglustat	Trattamento di pazienti adulti affetti da GD1 con sintomatologia da lieve a moderata. Può solo essere utilizzato per il trattamento di pazienti per i quali la terapia di sostituzione enzimatica non è appropriata. Posologia: 100 mg tre volte/die per via orale.	Classe di rimborsabilità: A-PHT
Eliglustat	Trattamento a lungo termine di pazienti adulti con GD1 che sono metabolizzatori lenti, metabolizzatori intermedi o metabolizzatori estensivi per CYP2D6.	Non deve essere somministrato in metabolizzatori ultrarapidi

	Posologia: metabolizzatori lenti: 84 mg/die per via orale. metabolizzatori intermedi o metabolizzatori estensivi: 84 mg due volte/die per via orale.	o indeterminati per CYD2D6. Classe di rimborsabilità: A-PHT
--	---	--

Tabella 3. Altri trattamenti

Trattamento	Indicazioni e posologia	Note
Farmaci in nota AIFA 66	Posologia: fare riferimento ai Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.	Prescrivibili in esenzione secondo quanto riportato in Nota AIFA 66.
Colecalciferolo Colecalciferolo/Sali di Calcio Calcifediolo	Prevenzione e trattamento della carenza della Vitamina D. Posologia: fare riferimento ai Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.	Per gli adulti prescrivibili in esenzione secondo quanto riportato in Nota AIFA 96.
Calcio Carbonato	Integrazione di calcio. Posologia: adulti: 1.000 mg/ die per via orale. pediatrici: fino a 1.000 mg/ die per via orale.	
Farmaci in Nota AIFA 79	Prevenzione del rischio di frattura osteoporotica. Posologia: fare riferimento ai Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.	Prescrivibili in esenzione secondo quanto riportato in Nota AIFA 79. Per denosumab e romosozumab è prevista la compilazione del PT web based AIFA (Classe di rimborsabilità: A-PHT).

4. PERCORSO PRESCRITTIVO

4.1 Prescrizione SSR

I medicinali prescrivibili in esenzione in classe di rimborsabilità A, ricompresi in Tabella 3, sono a carico SSR su ricetta MMG/ PLS.

4.2 Distribuzione Territoriale

Per l'erogazione dei medicinali A-PHT 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 o attraverso il canale della Distribuzione per Conto, così come da disposizioni regionali vigenti. La prima erogazione sarà invece a carico della Farmacia del PDR.

4.3 Terapia Ospedaliera

Per la ERT le infusioni vengono effettuate presso il PDR. Per pazienti che non mostrano reazioni avverse alla ERT ed appaiono clinicamente stabili per almeno 6 mesi è possibile prevedere protocolli di terapia domiciliare, previo accordi tra PDR e l'Asl di appartenenza del paziente.

Il follow-up del paziente e le successive variazioni o adattamenti della prescrizione terapeutica saranno a cura del PDR presso il quale è in cura il paziente.

5. SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE

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

- compilando la scheda di segnalazione e 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. Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015 May-Aug;12(2):157-64.
2. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. Hematology, 22 (2) (2017), pp. 65-73.
3. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. 2000 Jul 27 [Updated 2018 Jun 21]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
4. Gary S. et al. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. Expert Rev Endocrinol Metab. (2018); 13(2): 107–118.
5. Kishnani PS, Al-Hertani W, Balwani M, Göker-Alpan Ö, Lau HA, Wasserstein M, Weinreb NJ, Grabowski G. Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: Results from a Delphi consensus. Mol Genet Metab. 2022 Feb;135(2):154-162.
6. Di Rocco M, Di Fonzo A, Barbato A, Cappellini MD, Carubbi F, Giona F, Giuffrida G, Linari S, Pession A, Quarta A, Scarpa M, Spada M, Strisciuglio P, Andria G. Parkinson's disease in

Gaucher disease patients: what's changing in the counseling and management of patients and their relatives? Orphanet J Rare Dis. 2020 Sep 23;15(1):262.

7. Sam R, Ryan E, Daykin E & Sidransky E. Current and emerging pharmacotherapy for Gaucher disease in pediatric populations, Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2021 22:11, 1489-1503.
8. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, Lischuk A, Kacena K, Lin H, Pastores GM, Yang R, Keutzer J, Zhang K, Mistry PK. Glucosylsphingosine is a key Biomarker of Gaucher Disease. Am J Hematol 2016 Nov; 91(11): 1082–1089.
9. Hurvitz N, Dinur T, Becker-Cohen M, Cozma C, Hovakimyan M, Oppermann S, Demuth L, Rolfs, Aya Abramov A, Zimran A, Revel-Vilk S. Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) as a Biomarker for Monitoring Treated and Untreated Children with Gaucher Disease. Int J Mol Sci. 2019 Jun; 20(12): 3033.
10. Nota AIFA 79.
11. Nota AIFA 96.
12. Nota AIFA 66.
13. www.aifa.gov: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
14. www.orpha.net
15. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
16. 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 4. Presidi della Rete Regione Campania

Azienda	Dipartimento/ Unità operativa
AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II, NAPOLI	DAI Materno Infantile
	DAI Medicina Interna ad indirizzo specialistico - U.O.C. di Medicina d'Urgenza e Ipertensione
	DAI Gastroenterologia, Endocrinologia e Chirurgia endoscopica- U.O.C. Endocrinologia
	Dipartimento Programma Didattico Assistenziale Attività Fisica Adattata
AORN SANTOBONO-PAUSILIPON- ANNUNZIATA, NAPOLI	S.C. Pediatria 1
AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI, NAPOLI	DAI Materno Infantile
	DAI Medicina Interna e Specialistica C.S. - U.O.C. Endocrinologia
	U.O.C. di Epatogastroenterologia
ASL NAPOLI 1 - OSPEDALE DEL MARE, NAPOLI	U.O. Medicina
AO SAN PIO - G. RUMMO, BENEVENTO	U.O.C. Pediatria
AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA, SALERNO	Dipartimento: Cardio-toraco-vascolare - Cardiologia