

Eliglustat come trattamento di prima linea nei soggetti adulti con malattia di Gaucher di tipo 1

Estratto di Medici Oggi

Anno XXIII, N. 1, dicembre 2019

Eliglustat come trattamento di prima linea nei soggetti adulti con malattia di Gaucher di tipo 1

ISSN 1721-0208

Comitato Scientifico: <https://medicioggi.it/comitato/>

Comitato di redazione: <https://medicioggi.it/comitato/>

Redazione: <https://www.springerhealthcare.it/jredazione/>

Produzione: <https://www.springerhealthcare.it/jproduzione/>

Indirizzi WEB

www.medicioggi.it

<https://medicioggi.it/>

<https://www.springerhealthcare.it/journal/medici-oggi/>

Indirizzo e-mail

shcmilan@springer.com



Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2019 Springer Verlag Italia S.r.l.

Registrazione del Tribunale di Milano n. 327 del 31/05/97

Direttore responsabile: Fabrizio Gervasoni

Finito di stampare nel mese di gennaio 2020 da Geca S.r.l. - San Giuliano Milanese (MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Verlag Italia S.r.l. Springer Verlag Italia S.r.l. è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota di Springer Verlag Italia S.r.l.: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Verlag Italia S.r.l. non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è *peer reviewed*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Verlag Italia S.r.l.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Si ringrazia *Sanofi Genzyme* per la distribuzione del presente lavoro.

SASITZZ500592

Eliglustat come trattamento di prima linea nei soggetti adulti con malattia di Gaucher di tipo 1

INDICE

Profilo generale di eliglustat	2
Tre casi clinici	12
Malattia di Gaucher scambiata per piastrinopenia autoimmune: un'etichetta durata 15 anni	12
Malattia ossea nella malattia di Gaucher di tipo 1: efficacia di eliglustat	13
Malattia di Gaucher: le motivazioni dello <i>switch</i> terapeutico	15
Raccomandazioni pratiche all'uso del farmaco	17

Profilo generale di eliglustat

La malattia di Gaucher di tipo 1 e il meccanismo d'azione della terapia di riduzione del substrato

La malattia di Gaucher di tipo 1 (GD1) è un disordine da accumulo lisosomiale a trasmissione autosomica recessiva che colpisce 1:40.000-60.000 persone nel mondo. La malattia è causata da un deficit nell'attività dell'enzima β -glucosidasi acida, che ha per conseguenza un accumulo di glucosilceramide nell'organismo, responsabile di manifestazioni cliniche debilitanti e progressive quali anemia, trombocitopenia, epatosplenomegalia e alterazioni del metabolismo osseo.^[1]

I due diversi approcci terapeutici disponibili per la GD1, la terapia enzimatica sostitutiva (TES) e la terapia di riduzione del substrato (TRS), hanno come obiettivo il ripristino del bilancio tra sintesi e degradazione della glucosilceramide.^[1] Mentre la TES aumenta l'attività enzimatica endogena nel paziente per migliorare la degradazione delle glucosilceramidi accumulate nel compartimento lisosomiale dei macrofagi, la TRS inibisce l'enzima glucosilceramide sintasi, rallentando così la sovrapproduzione di glucosilceramidi.^[2]

La TRS viene effettuata utilizzando piccole molecole che inibiscono il primo passaggio nella sintesi dei glicosfingolipidi e ne riducono la produzione. Contrastando il difetto catabolico, ripristina il bilancio tra produzione e catabolismo dei glucosilceramidi.^[3]

Eliglustat, inibitore selettivo e potente della glucosilceramide sintasi, è una terapia orale di riduzione del substrato approvata come prima linea di trattamento nei soggetti adulti con GD1 che siano metabolizzatori estensivi, intermedi o lenti del citocromo P450, come

identificato attraverso genotipizzazione del locus CYP 2D6.^[2]

Il programma di sviluppo clinico di eliglustat

Studio di fase II (risultati a 1 e 2 anni)

Uno studio di fase II, in aperto, a singolo braccio, ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di eliglustat (50 o 100 mg due volte al giorno) in 26 pazienti con GD1 e splenomegalia, trombocitopenia o anemia.^[4]

Il miglioramento di almeno due delle tre manifestazioni della malattia, valutato dopo 52 settimane di trattamento (endpoint primario composito di efficacia) è stato osservato nel 77% (IC 95%: 58%-89%) di tutti i pazienti *intention to treat* (ITT) e nel 91% (IC 95%: 72%-98%) dei 22 pazienti che avevano completato le 52 settimane di trattamento (**Figura 1**).^[4]

Eliglustat ha inoltre dimostrato una buona tollerabilità: in 6 pazienti sono stati riportati 7 eventi avversi (EA) correlati al trattamento tutti lievi, transitori e comparsi nei primi 3 mesi di trattamento.^[4]

L'osservazione a 2 anni ha confermato i risultati delle prime 52 settimane di trattamento, con un'estensione della risposta durante il secondo anno.

Al termine del secondo anno si è osservato infatti un aumento della conta piastrinica (media \pm DS pari a $+81\% \pm 56\%$) e dei livelli di emoglobina ($+20\% \pm 15\%$), oltre a una riduzione dei volumi della milza ($-52\% \pm 11\%$) e del fegato ($-24\% \pm 13\%$); tutti i cambiamenti sono statisticamente significativi (**Figura 2**).

Si è osservato anche un aumento significativo della densità minerale ossea della colonna lombare ($7,8\% \pm 10,6\%$ p < 0,01).^[5]

Figura 1. Pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario composto di efficacia dopo 52 settimane di trattamento. Adattato da Lukina et al. 2010^[4]

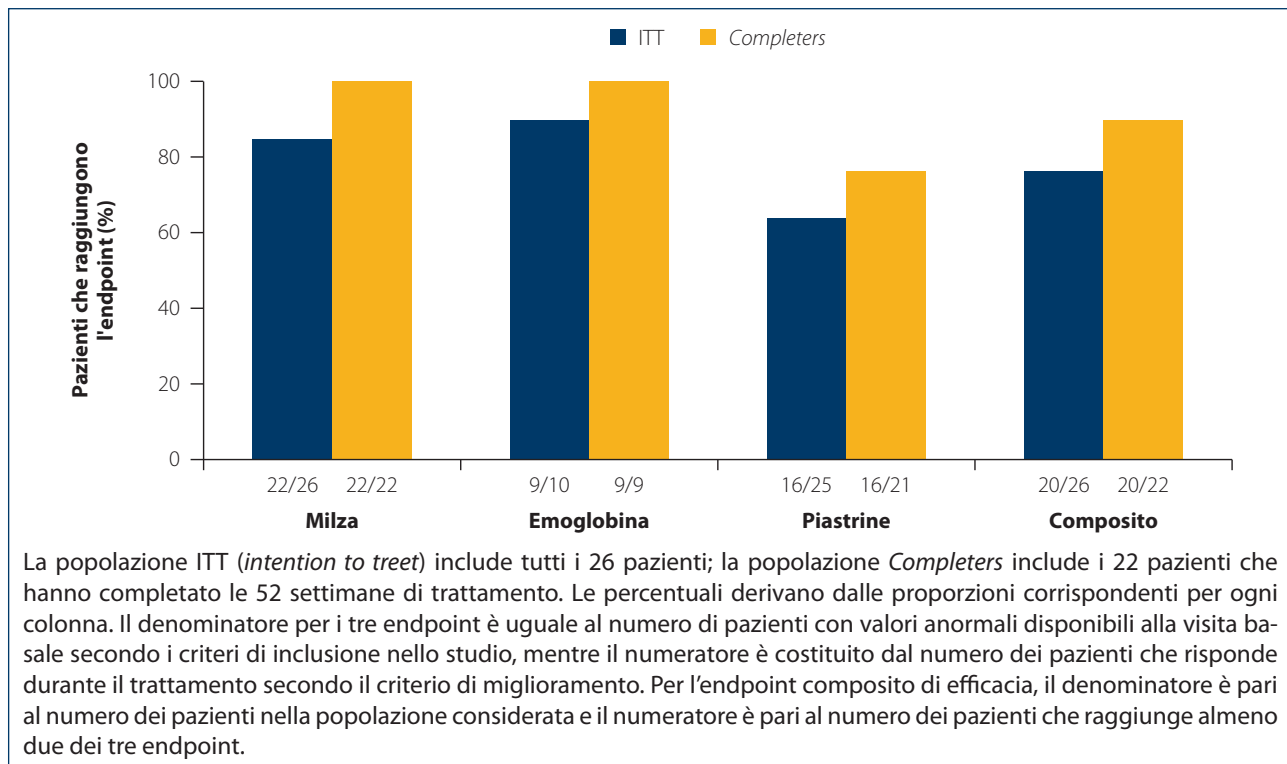
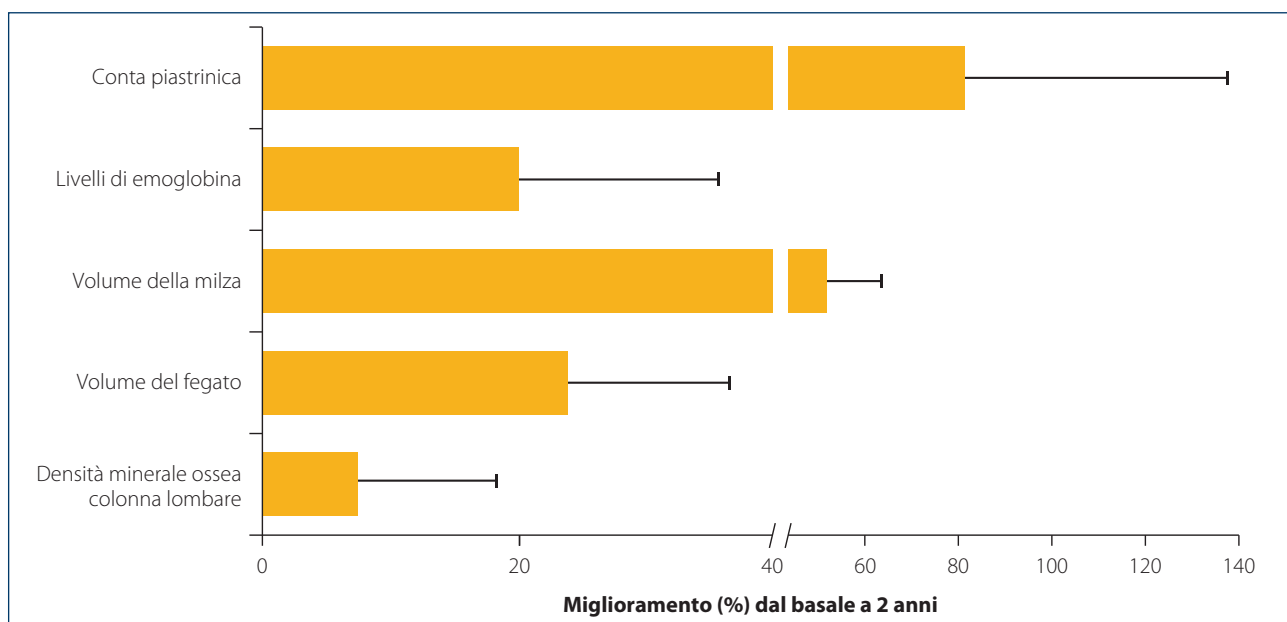


Figura 2. Miglioramento percentuale dei parametri ematologici, viscerali e scheletrici rispetto al basale dopo 2 anni di trattamento. Per la milza e il fegato il miglioramento è da intendersi come riduzione percentuale del volume. Adattato da Lukina et al. 2010^[5]

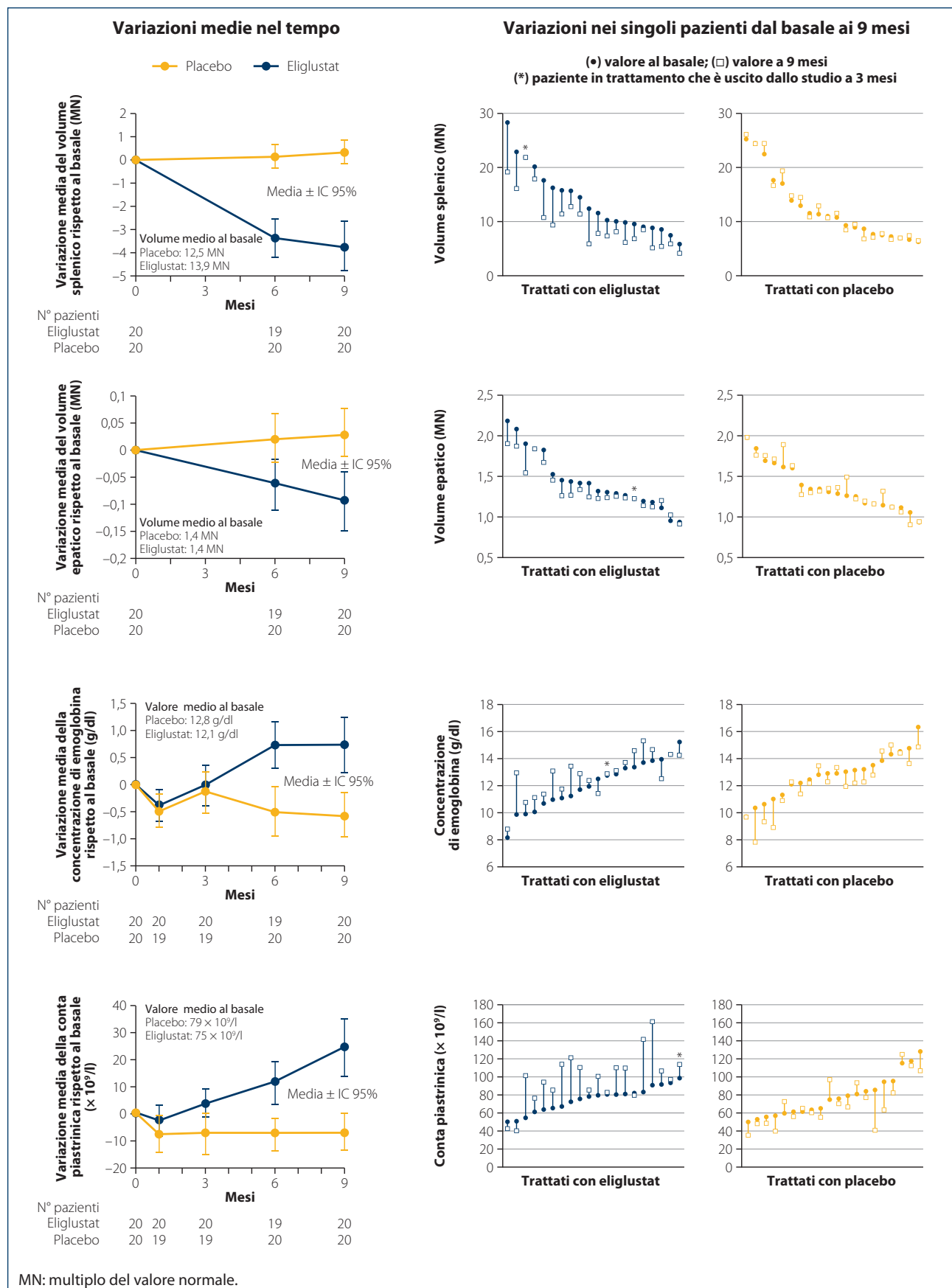


Anche dopo 2 anni di trattamento, la frequenza e la gravità degli EA è stata marcatamente bassa.^[5]

Studi di fase III: ENGAGE ed ENCORE

Lo studio ENGAGE di fase III, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ha

Figura 3. Variazioni del volume degli organi e dei parametri ematici dopo 9 mesi di trattamento nella popolazione ITT. Adattato da Mistry et al. 2015^[6]

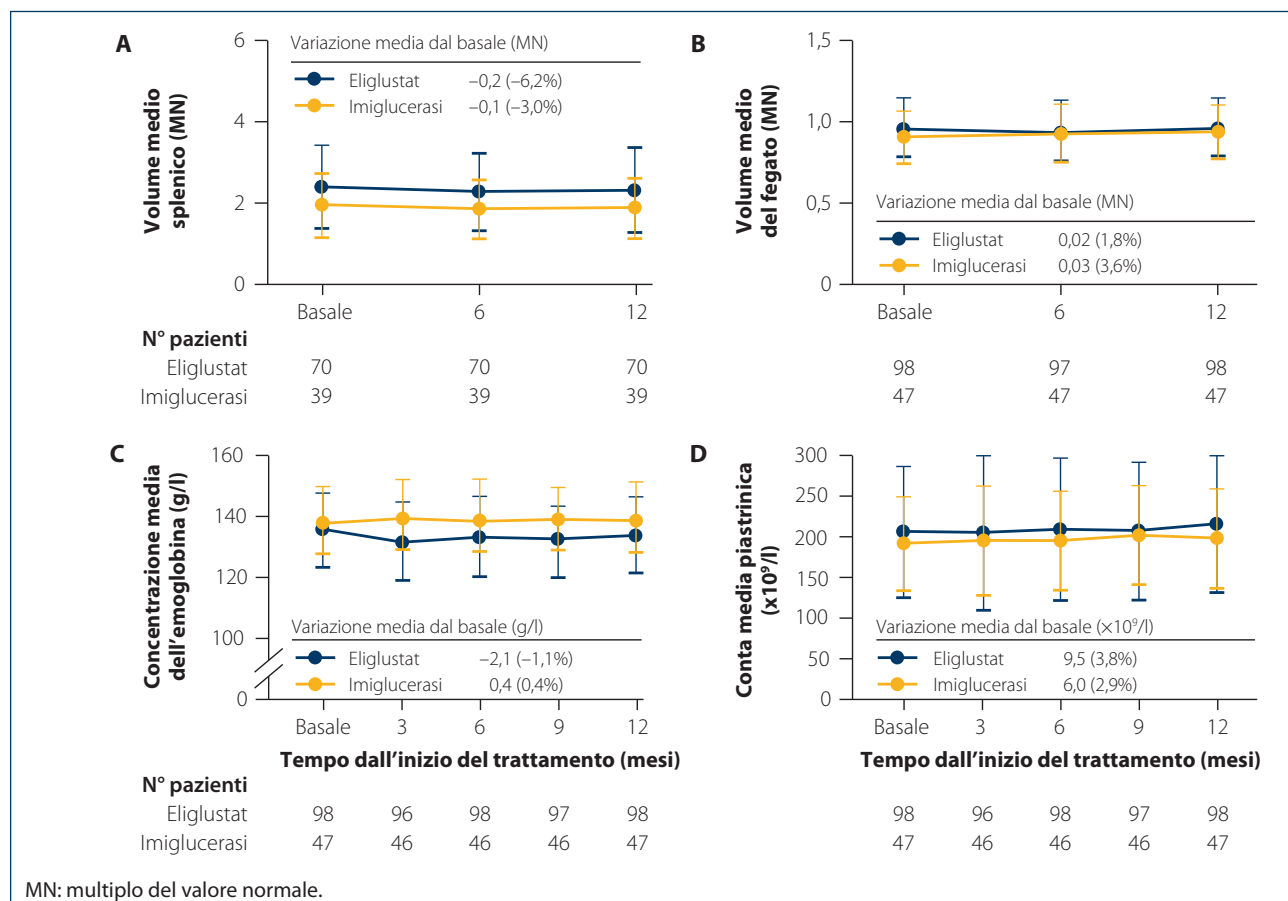


valutato l'efficacia e la sicurezza di eliglustat (50 o 100 mg due volte al giorno) per 9 mesi in 40 pazienti non precedentemente trattati (*naïve*).^[6] Nel gruppo dei pazienti trattati con eliglustat si è osservata una riduzione del volume della milza (endpoint primario dello studio) del 27,8% (IC 95%: -32,57; -22,97) rispetto al gruppo placebo nel quale si è invece osservato un aumento del 2,3% (IC 95%: -2,54; 7,06), con una differenza totale di -30% (IC 95%: -36,82; -23,24; $p < 0,001$). Il trattamento con eliglustat ha determinato miglioramenti significativi dei livelli di emoglobina, del volume epatico e della conta piastrinica (**Figura 3**).^[6]

Per approfondire il beneficio clinico di questi risultati, e confermare quindi l'utilità del trattamento, è stato condotto un secondo studio di fase III, ENCORE, che ha analizzato l'effica-

cia di eliglustat nel mantenere la stabilità della malattia in pazienti già in trattamento con TES (velaglucerasi alfa o imiglucerasi) da almeno 3 anni.^[7] I pazienti sono stati randomizzati a eliglustat orale o imiglucerasi (infusione endovenosa) per 12 mesi. L'endpoint composito di efficacia è stato calcolato come percentuale di pazienti con parametri ematologici e volume degli organi stabili al termine dello studio.^[7] La randomizzazione è stata condotta su 160 pazienti: nell'analisi *per protocol*, l'85% (84/99) dei pazienti in trattamento con eliglustat e il 94% (44/47) dei pazienti in trattamento con imiglucerasi hanno raggiunto l'endpoint composito primario, con valori che hanno dimostrato la non inferiorità di eliglustat rispetto alla TES (differenza tra i gruppi pari a -8,8%; IC 95%: -17,6; 4,2) (**Figura 4**).^[7]

Figura 4. Stabilità ematologica e di volume degli organi dal basale a 12 mesi, nella popolazione *per protocol*. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard (DS). Adattato Cox et al. 2015^[7]



Gli EA più comuni, di entità lieve o moderata, sono stati artralgia, mal di testa, diarrea e infezioni del tratto respiratorio superiore. Non si sono verificati EA gravi.^[7]

Lo studio ENCORE ha dimostrato come eliglustat sia in grado di mantenere la stabilità ematologica e viscerale in pazienti adulti con GD1 già controllati dalla TES, confermandone l'utilità clinica.^[7] Un'analisi *post-hoc* dello studio ENCORE ha valutato l'efficacia e la sicurezza di eliglustat o imiglucerasi in 30 pazienti che erano in trattamento con velaglucerasi alfa all'arruolamento.

I risultati di tale analisi mostrano una sostanziale stabilità clinica dopo 12 mesi dallo *switch* con entrambi i regimi di trattamento (eliglustat e imiglucerasi).^[8]

Dati a lungo termine

L'analisi dei dati a lungo termine di uno studio di fase II, disponibili dopo 4 e 8 anni di terapia, confermano i risultati osservati dopo 1 e 2 anni, sia in termini di efficacia sia di tollerabilità, con un incremento o un mantenimento dei risultati ottenuti.^[9,10]

In particolare, dopo 8 anni di terapia tutti i pazienti che avevano completato lo studio principale (19/26) raggiungevano almeno tre dei quattro obiettivi terapeutici stabiliti per i pazienti trattati con TES a lungo termine. Tutti i pazienti hanno mostrato miglioramenti clinicamente significativi; i pazienti più gravi al basale hanno ottenuto valori finali simili ai pazienti con malattia più lieve (**Figura 5**), raggiungendo le soglie definite per gli obiettivi terapeutici di epatosplenomegalia, emoglobina e conta piastrinica. Infine, eliglustat è risultato ben tollerato e la valutazione della qualità di vita al termine dello studio ha mostrato risultati sovrapponibili a quelli dei soggetti sani.^[10] Al termine del periodo in doppio cieco dello studio di fase III ENCORE, i pazienti aveva-

no accesso a una fase di estensione in aperto in cui venivano trattati con eliglustat. I valori medi della concentrazione di emoglobina, della conta piastrinica, del volume splenico e del fegato sono rimasti stabili per oltre 4 anni. Anno dopo anno, i quattro parametri aggregati si sono mantenuti stabili almeno nell'85% dei pazienti e i parametri considerati singolarmente si sono mantenuti stabili almeno nel 92% dei pazienti (**Figura 6**).^[11]

Nello stesso studio la densità minerale ossea media a livello spinale e femorale rientrava nei valori di riferimento normali; i valori si mantenevano costanti nei 4 anni di trattamento con eliglustat. Il farmaco è stato ben tollerato e nessuna nuova segnalazione di sicurezza è stata osservata in questa analisi a lungo termine.^[11]

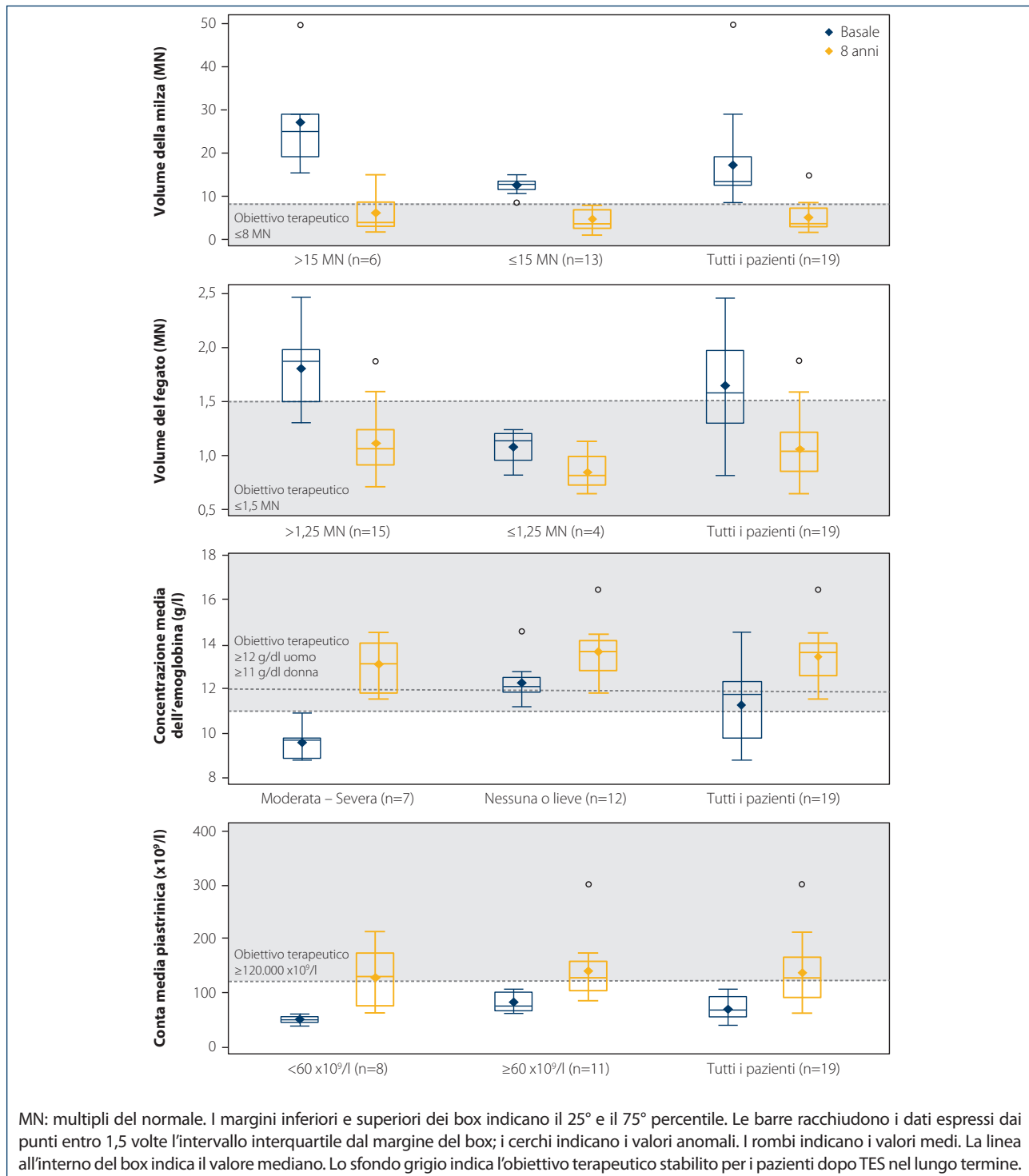
I livelli plasmatici dei biomarcatori (GL-1 e GM3 ganglioside) erano nel range di normalità già al basale, ma risultavano ridotti di un ulteriore 50% dopo i primi 3 mesi di trattamento con eliglustat; la riduzione dei marcatori si è mantenuta a 4 anni dall'inizio della terapia. La rapida efficacia è coerente con l'azione sistemica e la natura diffusibile del farmaco.^[11]

La qualità di vita si manteneva sostanzialmente stabile con eliglustat a lungo termine.^[11]

Gli studi post-registrativi

Per confermare i risultati di eliglustat nel lungo periodo è attualmente in corso uno studio clinico di estensione che valuterà la sicurezza di eliglustat (ELISAFE). Quest'ultimo è un sotto-registro di sicurezza prospettico, multicentrico, osservazionale e post-autorizzativo, volto a valutare il profilo di sicurezza a lungo termine di eliglustat ad uso commerciale (Cerdelga) nei pazienti adulti con GD1. ELISAFE vede coinvolti, tra gli altri, cinque centri in Italia.

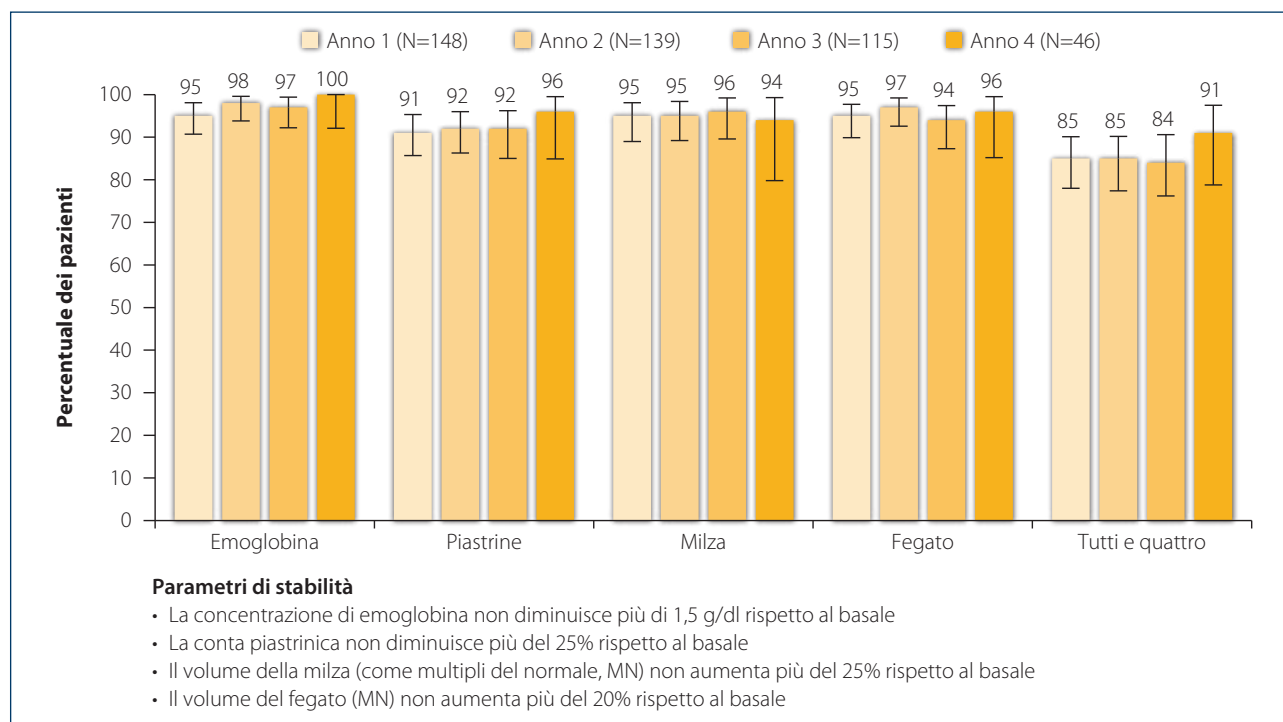
Figura 5. Volume degli organi e parametri ematologici al basale e dopo 8 anni di terapia con eliglustat nei pazienti che hanno completato lo studio di fase II. I valori di emoglobina sono stratificati secondo la categoria dell'anemia e differenziati per sesso. Adattato Lukina et al. 2019^[10]



È in fase di arruolamento lo studio ELIKIDS (NCT03485677), multicentrico e in aperto, che valuterà efficacia e sicurezza di eliglustat (in monoterapia o in combinazione con imigluc-

ra) in pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni. Nello studio, che valuterà anche la qualità di vita dei pazienti, sono state coinvolte alcune realtà di eccellenza italiane.^[12]

Figura 6. Percentuale di pazienti con parametri ematologici e viscerali stabili in 4 anni. Adattato da Cox et al. 2017^[11]



Il confronto indiretto tra eliglustat e imiglucerasi in pazienti naïve al trattamento

Un'analisi *post-hoc* ha confrontato il trattamento con eliglustat in 46 pazienti *naïve* arruolati in 2 studi clinici (26 dallo studio di fase II e 20 dalla studio di fase III ENGAGE) con i risultati del trattamento con imiglucerasi in una coorte di 75 pazienti con simili caratteristiche ematologiche e viscerali, presenti nell'*International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry*.^[13]

I risultati mostrano riduzioni simili (in termini di tempi ed entità della riduzione) dei volumi di milza e fegato dopo il trattamento con eliglustat o imiglucerasi, così come sono risultati simili gli effetti su emoglobina e conta piastrinica (*Figura 7*).^[13]

Sebbene non sia stato fatto un confronto testa a testa, i risultati di questa analisi *post-hoc* suggeriscono che l'effetto dei primi 9-12 mesi

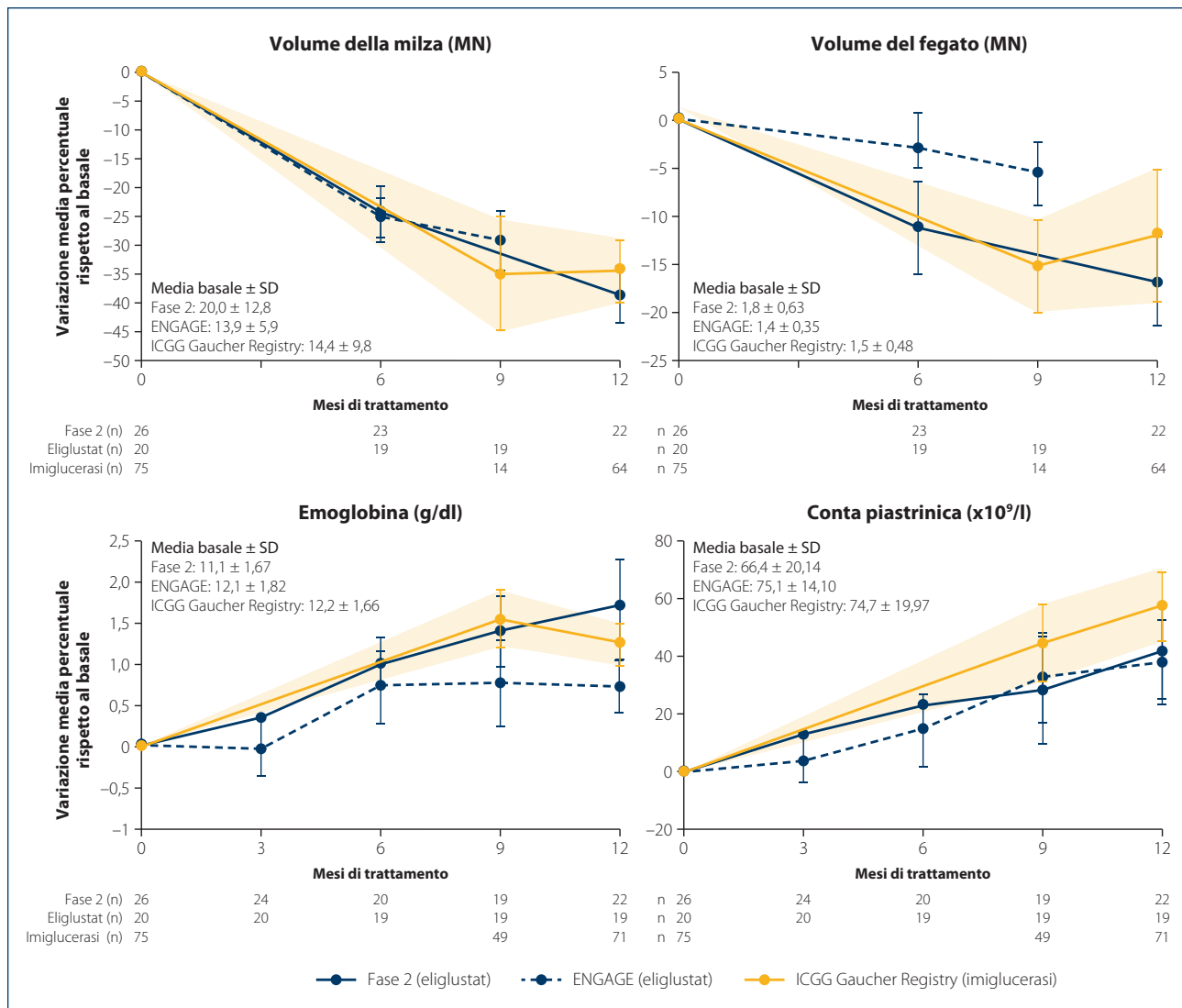
di trattamento con eliglustat sia confrontabile con quello osservato con le infusioni di imiglucerasi.^[13]

L'efficacia di eliglustat a livello osseo

L'efficacia di eliglustat a livello osseo è stata valutata nell'ambito di uno studio di fase II nel quale i pazienti venivano monitorati per densità ossea, fratture, infiltrato midollare, lesioni focali e osteonecrosi. Diciannove pazienti hanno completato il trattamento di 4 anni con eliglustat orale (50 o 100 mg due volte al giorno) riportando un miglioramento significativo della densità minerale ossea della colonna lombare ($p=0,02$; $n=15$) (*Figura 8*). Si è osservata, inoltre, una riduzione dell'infiltrato cellulare a livello femorale nel 56% dei pazienti e una stabilizzazione delle lesioni ossee presenti al basale.^[14]

Più recentemente è stata presentata presso il *15th Annual WORLD Symposium™ 2019 (Or-*

Figura 7. Cambiamenti rispetto al basale del volume degli organi e dei parametri ematologici. Adattato da Ibrahim et al. 2016^[13]



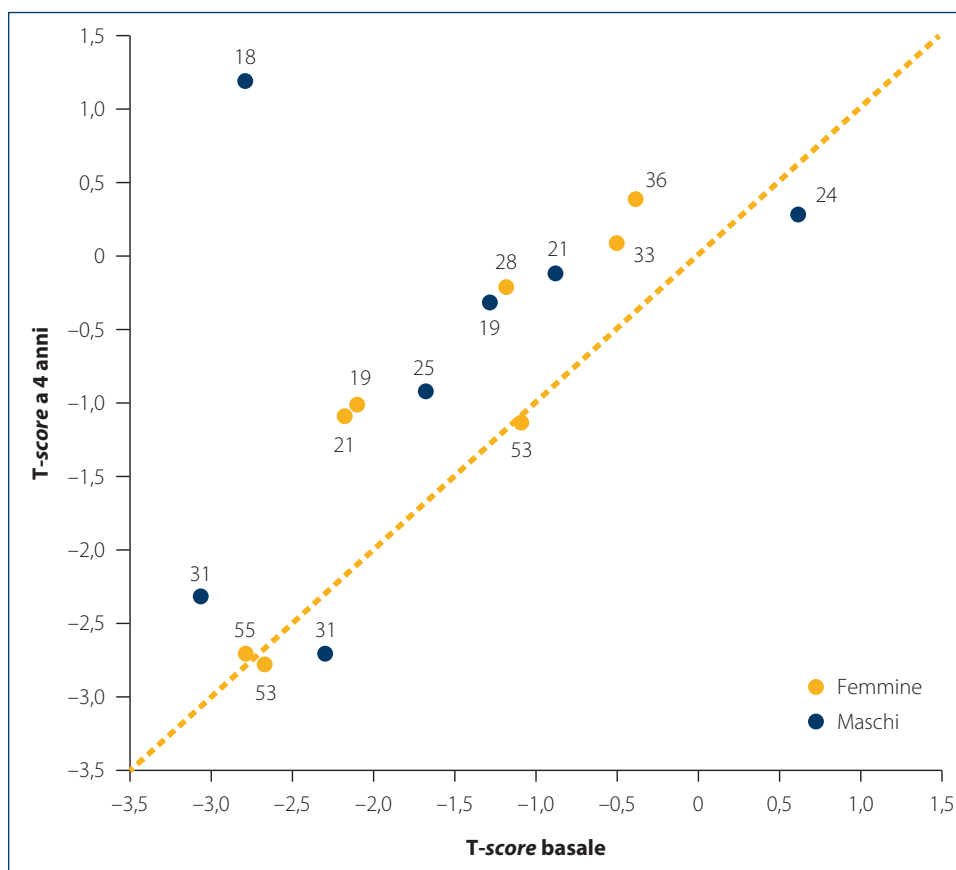
lando, Florida), un'analisi che ha preso in considerazione i parametri ossei di 393 pazienti con GD1 trattati con eliglustat per 4-8 anni, arruolati in 4 studi registrativi di fase II e III. I risultati mostrano, nei pazienti *naïve*, un miglioramento dei parametri ossei valutati (T- e Z-score; coinvolgimento del midollo osseo; dolore e crisi ossee) e, nei pazienti precedentemente trattati con TES, una stabilità o un miglioramento degli stessi parametri. Queste evidenze suggeriscono che eliglustat possa essere un'opzione efficace per il trattamento delle manifestazioni ossee della GD1.^[15]

Eliglustat e i biomarcatori

Lyso-Gb1 è un marcatore chiave nella malattia di Gaucher e un suo incremento è strettamente collegato alla malattia.^[16]

Uno studio recente presentato al 15th Annual WORLD Symposium™ 2019 (Orlando, Florida), infatti, ha analizzato la correlazione tra Lyso-Gb1 plasmatico, gravità di malattia al basale e risposta al trattamento con eliglustat orale. Per questo studio sono stati utilizzati i dati del trial di fase II e del trial di fase III ENGAGE, inclusi quelli delle loro estensioni a lun-

Figura 8. Variazione della densità minerale ossea della colonna lombare al basale e a 4 anni nei pazienti trattati con eliglustat. I punti indicano il T-score dei singoli pazienti; il numero riportato vicino a ciascun punto indica l'età all'inizio del trattamento. Adattato da Kamath et al. 2014^[14]



go termine (8, 4 e 5 anni rispettivamente).^[16] L'analisi, oltre a confermare che tutti i pazienti arruolati mostravano livelli elevati di Lyso-Gb1 prima del trattamento, ha dimostrato una correlazione tra questo biomarcatore, la malattia al basale e i miglioramenti dopo trattamento, sottolineandone l'utilità clinica nella GD1.^[16]

I dati *real world* di eliglustat a 2 anni dal suo utilizzo

I dati *real world* riguardanti l'efficacia di eliglustat sono stati raccolti in pazienti *naïve* e in pazienti che hanno fatto uno *switch* da TES; tutti erano stati arruolati nel registro ICGG (NCT00358943/Sanofi Genzyme). Dei 400 soggetti trattati con eliglustat presenti nel registro a luglio 2018, 238 avevano dati relativi al basale e a 2 anni, per almeno un parametro chiave di malattia: di questi, 15 erano *naïve* e 223 provenivano da un precedente trattamento (di cui 43

splenectomizzati). Nei pazienti *naïve* si è osservato un miglioramento significativo dei livelli medi di emoglobina, della conta piastrinica e del volume della milza. In quelli passati a eliglustat da TES si è osservata invece una stabilità dell'emoglobina, della conta piastrinica e del volume del fegato e una riduzione del volume della milza (nei non-splenectomizzati). Nei pazienti splenectomizzati, emoglobina e volume epatico sono rimasti stabili, mentre le piastrine hanno subito un aumento. In sintesi, i risultati *real world* risultano coerenti con quelli riportati negli studi clinici di eliglustat.^[17]

Eliglustat e la gravidanza

Nel corso del 15th Annual WORLD Symposium™ 2019 (Orlando, Florida) sono stati presentati i dati relativi all'utilizzo a breve termine di eliglustat in corso di gravidanze non pianificate delle pazienti arruolate negli studi registrativi.

Diciotto donne hanno avuto 19 gravidanze (di cui 1 gemellare), che hanno portato alla nascita di 14 neonati sani, 3 interruzioni volontarie, 1 aborto spontaneo, 1 gravidanza tubarica e 1 morte in utero in paziente non pretrattata con GD1 grave.^[18]

Eliglustat non è raccomandato in gravidanza a causa dei limitati dati di sicurezza disponibili, per questo motivo è stato richiesto alle donne in età fertile arruolate negli studi di utilizzare contraccettivi e di effettuare mensilmente test di gravidanza. Nel caso di gravidanza durante lo studio le donne hanno interrotto prontamente il trattamento con eliglustat. La mediana di esposizione a eliglustat in corso di gravidanza è stata di 38,5 giorni.^[18]

Bibliografia

- Peterschmitt MJ, Cox GF, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of adverse events in 393 adults with Gaucher disease type 1 from four clinical trials of oral eliglustat: Evaluation of frequency, timing, and duration. *Blood Cells Mol Dis* 2018;68:185-91.
- Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C, et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med* 2017;37:25-32.
- Scott LJ. Eliglustat: A review in Gaucher disease Type 1. *Drugs* 2015;75(14):1669-78.
- Lukina E, Watman N, Arreguin EA, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood* 2010;116(6):893-9.
- Lukina E, Watman N, Arreguin EA et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood* 2010;116(20):4095-8.
- Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: The ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313(7):695-706.
- Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: A phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;385(9985):2355-62.
- Pleat R, Cox TM, Burrow TA, et al. Stability is maintained in adults with Gaucher disease type 1 switched from velaglucerase alfa to eliglustat or imiglucerase: A sub-analysis of the eliglustat ENCORE trial. *Mol Genet Metab Rep* 2016;9:25-8.
- Lukina E, Watman N, Dragosky M, et al. Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;53(4):274-6.
- Lukina E, Watman N, Dragosky M, et al. Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the phase 2 trial. *Am J Hematol* 2019;94(1):29-38.
- Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood* 2017;129(17):2375-83.
- Lopes JM. Sanofi launches phase 3 trial of Cerdelga with and without cerezyme in young GD patients. 2018 Disponibile all'indirizzo: <https://gaucherdiseasenews.com/2018/04/10/sanofi-launches-phase-3-trial-cerdelga-cerezyme-gd-children/>.
- Ibrahim J, Underhill LH, Taylor JS, et al. Clinical response to eliglustat in treatment-naïve patients with Gaucher disease type 1: Post-hoc comparison to imiglucerase-treated patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Mol Genet Metab Rep* 2016;8:17-9.
- Kamath RS, Lukina E, Watman N, et al. Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiol* 2014;43(10):1353-60.
- Cox TM, Charrow J, Lukina E. Effects of oral eliglustat on skeletal manifestations in patients with type 1 Gaucher disease: Results from four completed clinical trials after long-term treatment. Poster presentation. 15th Annual WORLD Symposium. Orlando 2019.
- Peterschmitt MJ, Foster M, Zhang K, et al. Correlations between glucosylsphingosine (lyso-Gb-1) and basale disease severity as well as response to treatment in two clinical trials of eliglustat in treatment-naïve adults with type 1 Gaucher disease. Poster presentation. 15th Annual WORLD Symposium. Orlando 2019.
- Mistry PK, Balwani M, Charrow J. Two years of efficacy of oral eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. Poster presentation. 15th Annual WORLD Symposium. Orlando 2019.
- Balwani M, Lukina E, Belmatoug N, et al. Outcomes of 19 unplanned pregnancies in women participating in phase 2 or 3 eliglustat clinical trials and 18 pregnancies in the partners of men who participated in these trials. Poster presentation. 15th Annual WORLD Symposium. Orlando 2019.

Tre casi clinici

Malattia di Gaucher scambiata per piastrinopenia autoimmune: un'etichetta durata 15 anni

Giacomo Marchi, Fabiana Busti, Chiara Stranieri, Domenico Girelli

Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Verona

Dati del paziente

Paziente di sesso femminile, 23 anni, studentessa universitaria.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

La paziente, in sostanziale benessere, si presenta in ambulatorio internistico per un'iperferritinemia di natura non diagnosticata già sottoposta a due salassi. Presenta in anamnesi una piastrinopenia autoimmune diagnosticata all'età di 8 anni, trattata con terapia steroidea inefficacemente, e storia cronica di piastrinopenia lieve-moderata e splenomegalia moderata in

assenza di petecchie o sanguinamenti. Riferisce uno stile di vita sano, alcolici occasionali, non fa uso di farmaci. L'unica sintomatologia che lamenta è un'incostante astenia. Non presenta storia familiare di malattie autoimmuni o emocromatosi e non emergono altri elementi degni di nota in anamnesi. All'obiettività si riscontra magrezza (BMI 19) e milza palpabile a 2-3 cm dall'arcata costale in inspirio.

Conclusioni diagnostiche, terapia e decorso clinico

Le analisi ematochimiche (*Tabella 1*) e strumentali dimostrano una ridotta attività della

Tabella 1. Risultati delle analisi ematochimiche eseguite sulla paziente^[1]

Esami ematochimici	Risultato	Valori normali
Eritrociti ($\times 10^{12}$)	4,19	3,80-5,10
Emoglobina (g/dl)	12,1	12-16
MCV (fl)	88	86-98
Piastrine ($\times 10^9$)	118	150-400
Leucociti ($\times 10^9$)	5,56	4,30-10,00
AST (U/l)	40	5-45
ALT (U/l)	90	6-45
GGT (U/l)	20	4-45
Ferritina (mcg/l)	420	20-300
Saturazione transferrina (%)	21	20-45
Proteina C reattiva (mg/l)	<1	<5
Bilirubina tot (mg/dl)	0,93	<1,05
Bilirubina indiretta (mg/dl)	0,39	<0,35
Colesterolo tot (mg/dl)	220	<200
HDL (mg/dl)	62	>50
Trigliceridi (mg/dl)	176	<150
Vitamina B ₁₂ (pg/ml)	493	191-663
Creatinina (mg/dl)	0,87	0,49-1,19

(segue)

Tabella 1. (continua)

Esami ematochimici	Risultato	Valori normali
Gamma-globuline (%)	18,2	<20
LDH (U/l)	136	135-214
Aptoglobina (g/l)	0,89	0,3-2
Ceruloplasmina (g/l)	0,51	0,2-0,6
HBsAg	Negativo	
HBsAb	Valori protettivi	
Ac anti-HCV	Negativi	
ANA	1:320 punteggiato	<1:80
C3, C4, AMA, ASMA, LKM	Nei limiti/negativi	
Ac anti-piastrine	Negativi	
Attività β -glucocerebrosidasi leucocitaria (nM/mg/h)	3	>6,5
Sequenziamento gene <i>GBA</i>	Omozigosi N370S	
Lyso-Gb1 (ng/ml)	141	<10

β -glucocerebrosidasi nei leucociti e un'omozigosi N370S su *GBA*, portando quindi alla diagnosi di malattia di Gaucher. Il biomarcatore Lyso-Gb1 risulta 141 ng/ml (vn <10). La stadiazione viscerale conferma la splenomegalia moderata e quella ossea documenta un valore di Z-score -1,9 a livello del rachide lombare. Dopo confronto con la paziente sulle possibilità terapeutiche e la genotipizzazione CYP2D6 (che permette di definirla come "metabolizzatrice estensiva"), la paziente stessa viene trattata con eliglustat alla dose di 84 mg 2 volte al giorno.

Commento finale

La diagnosi di piastrinopenia autoimmune, riportata nella documentazione clinica della paziente per 15 anni, dovrebbe essere una diagnosi di esclusione, tuttavia la presenza di splenomegalia in questo caso avrebbe dovuto ampliare la diagnosi differenziale. Inoltre sono stati eseguiti salassi inappropriati che verosimilmente hanno peggiorato l'astenia della giovane donna. Un'attenta rivalutazione del caso ha portato alla corretta diagnosi e terapia.

Malattia ossea nella malattia di Gaucher di tipo 1: efficacia di eliglustat

Antonella Quarta, Annamaria Pasanisi, Maria Pia Solfrizzi, Giovanni Quintana, Nicola Sgherza, Domenico Pastore

U.O.S. Centro Microcitemia – U.O.C Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche Ospedale "A. Perrino", Brindisi

Dati del paziente

Paziente di sesso femminile, 41 anni, operaia.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

La paziente nel 2004, all'età di 27 anni, ha ri-

cevuto una diagnosi di linfoma di Hodgkin sovradiaframmatico, su linfadenopatia laterocervicale, varietà classica a sclerosi nodulare.

L'esame istologico di stadiazione sulla biopsia osteomidollare non metteva in evidenza

un'infiltrazione linfomatosa ma un'infiltrazione interstiziale e nodulare da parte di cellule macrofagiche intensamente PAS+, pari al 50%. Le cellule macrofagiche presentavano le caratteristiche delle cellule di Gaucher. È stato quindi eseguito il dosaggio su sangue periferico della β -glucosidasi acida, risultata fortemente ridotta (2 nmoli/mg/h) e della chitotriosidasi, risultata aumentata (560 nmoli/mg/h).

È stato poi effettuato l'esame molecolare per la presenza, in omozigosi, della mutazione N370S del gene GBA1: l'esame ha permesso di confermare la diagnosi di malattia di Gaucher di tipo 1 (GD1).

La paziente è stata avviata a trattamento chemio e radioterapico per il linfoma di Hodgkin, con il raggiungimento della remissione completa di malattia; successivamente è stata fatta una valutazione per la GD1.

Conclusioni diagnostiche, terapia e decorso clinico

La paziente lamentava astenia, ipermenorrea, diarrea cronica, rachialgia e dolori ossei diffusi, sintomi che compromettevano notevolmente la sua qualità di vita. All'esame obiettivo, tuttavia, non presentava organomegalia ed anche l'emocromo risultava nella norma.

Agli esami di stadiazione per la GD1 sono state riscontrate in RMN un'area di infarto osseo a livello del femore sinistro e aree di infiltrazione midollare femorale bilaterali. La MOC-DEXA ha evidenziato osteopenia lombare e femorale. La paziente è stata dunque avviata alla terapia enzimatica sostitutiva con imiglucerasi, con somministrazione bisettimanale. La terapia è stata ben tollerata e si è dimostrata efficace con miglioramento dell'astenia e regressione della diarrea.

Persistevano tuttavia i dolori ossei, prevalentemente al rachide lombare ed al femore sinistro;

per tale sintomatologia la paziente assumeva antidolorifici per circa 3/4 giorni a settimana. Nel marzo 2018 le è stato proposto il passaggio alla terapia con eliglustat allo scopo di migliorare la sintomatologia dolorosa ossea e la qualità della vita. La paziente infatti aveva espresso qualche difficoltà nell'ottenere giorni di permesso lavorativo per effettuare la terapia endovenosa.

Il 29 marzo 2018 ha iniziato eliglustat al dosaggio di 84 mg 2 volte al giorno, posologia prevista da scheda tecnica per lo stato di metabolizzatore estensivo quale era risultata.

Alla visita di controllo effettuata dopo 2 settimane dall'inizio di eliglustat la paziente ha riferito un netto miglioramento della qualità di vita, soprattutto in riferimento alla scomparsa dei dolori ossei a tal punto da poter sospendere la terapia antinfiammatoria e analgesica cronica.

Come effetto collaterale della terapia con eliglustat la paziente ha riferito la comparsa di vampate di calore dopo mezz'ora dall'assunzione del farmaco; tale sintomo è regredito però spontaneamente dopo 6 settimane dall'inizio della terapia. Sono state riportate anche epigastralgie esacerbate dall'assunzione saltuaria di alcolici che rispondevano al trattamento con gastroprotettori. Inoltre la paziente ha riferito che con il passaggio a eliglustat non si verificava più la costante comparsa di tremori agli arti superiori, che avveniva in genere subito dopo l'infusione di imiglucerasi (questi sintomi non erano mai stati rivelati ai clinici per timore di dover sospendere la terapia enzimatica).

Commento

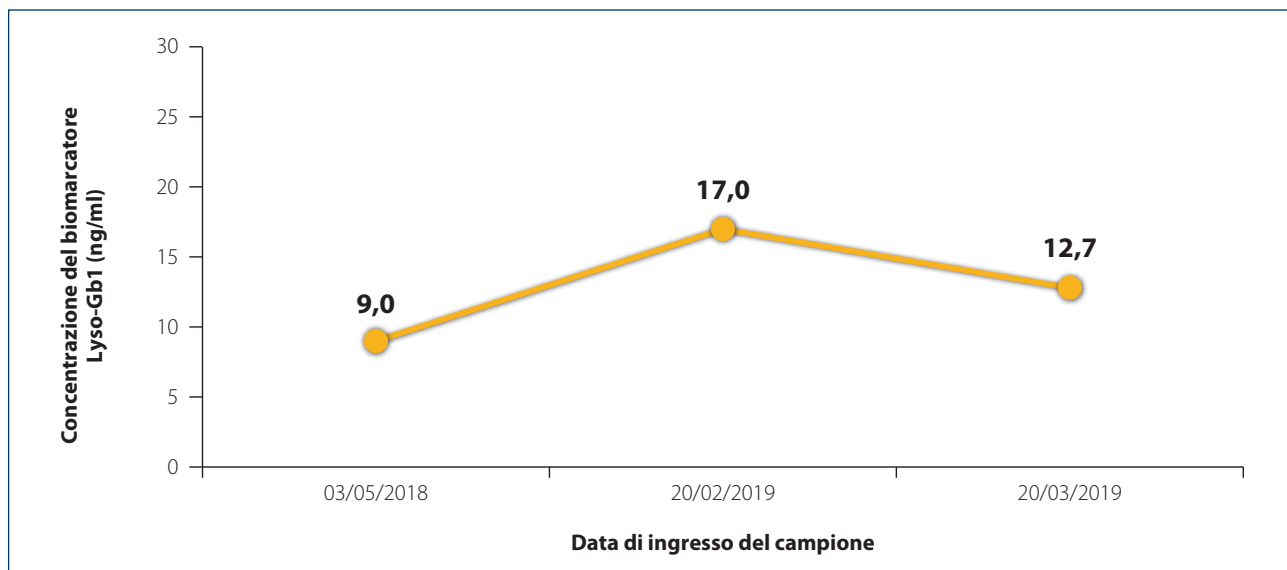
Eliglustat è un analogo della glucosilceramide che, somministrato per via orale, inibisce parzialmente l'enzima glucosilceramide sintetasi, riducendo di conseguenza la produzio-

ne della glucosilceramide stessa, sostanza che si accumula in concentrazioni patologiche nelle cellule e nei tessuti dei pazienti affetti da malattia di Gaucher. Nella GD1, l'interessamento scheletrico costituisce l'aspetto più frequente e più invalidante della malattia con impatto negativo rilevante sulla qualità della vita, come registrato in questo caso clinico. Con l'uso di eliglustat la paziente non ha sviluppato nessuno dei più comuni effetti collaterali e ha riferito una buona tollerabilità; ha eseguito regolarmente i controlli dell'ECG per il possibile allungamento iatrogeno del Q-T di-

mostrando un'ottima *compliance* al farmaco e alle indagini proposte.

Il dato più significativo è quello relativo al repentino miglioramento della sintomatologia dolorosa ossea, che ha rappresentato la principale compromissione d'organo e la più importante causa di deterioramento della qualità di vita della paziente. Il monitoraggio del dosaggio del Lyso-Gb1, disponibile per la nostra paziente dal maggio 2018, mostra un andamento costante, nonostante le fisiologiche oscillazioni dovute al meccanismo d'azione del farmaco (*Figura 1*).

Figura 1. Concentrazione del biomarcatore Lyso-Gb1 nel sangue, valori eseguiti sulla paziente da maggio 2018 a marzo 2019.



Malattia di Gaucher: le motivazioni dello switch terapeutico

Paolo Tirelli

U.O.C. Medicina, Ospedale Del Mare, Napoli

Dati del paziente

Paziente di sesso femminile, 59 anni, professione casalinga.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

In seguito a *screening* familiare, all'inizio de-

gli anni '80, fu fatta diagnosi di malattia di Gaucher.

La paziente presentava epatosplenomegalia, anemia e piastrinopenia e dal 1995 era in trattamento con TES.

Da allora si è osservato un miglioramento fino alla normalizzazione dopo circa tre anni

dell'epatosplenomegalia, dell'anemia e della piastrinopenia.

Conclusioni diagnostiche, terapia e decorso clinico

Nonostante i buoni risultati clinico-laboratoristici ottenuti dalla TES, da alcuni anni la paziente ha iniziato a manifestare scarsa aderenza alla terapia, sia per sopraggiunte difficoltà a raggiungere il centro ospedaliero dove pratica la terapia sia per la difficoltà a reperire nuovi accessi venosi. Pertanto da circa due mesi la paziente ha deciso di iniziare

la terapia orale con eliglustat 1 compressa 2 volte al giorno.

Commento finale

Come si evince da questo breve *case report* eliglustat rappresenta per i pazienti già in TES un'alternativa terapeutica, soprattutto quando vi sono difficoltà per poter accedere ad un centro ospedaliero dove praticare l'infusione (distanza domicilio-ospedale, orari e giorni di infusione) oppure quando, dopo numerosi anni di terapia endovenosa, comincia a diventare difficoltoso reperire un accesso venoso.

Raccomandazioni pratiche all'uso del farmaco

Francesca Carubbi^{1,2}, Fiorina Giona³

¹Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

²U.O.C. Medicina Metabolica A.O.U. Modena

³Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma, Roma

Indicazione

Cerdelga (eliglustat) è indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con malattia di Gaucher di tipo 1 (GD1). È disponibile sotto forma di capsule che devono essere assunte per via orale e deglutite intere, preferibilmente con acqua; non devono essere frantumate, disciolte o aperte. Il farmaco può essere assunto indipendentemente dai pasti, ma è preferibile evitarne l'assunzione insieme a succo di pompelmo. L'assunzione giornaliera deve avvenire possibilmente alla stessa ora. La terapia deve essere prescritta e monitorata da un medico esperto nella GD1.^[1]

Genotipizzazione e dosaggio in base allo stato di metabolizzatore

I pazienti candidati all'utilizzo di eliglustat devono effettuare un test per determinare la rapidità di metabolizzazione del farmaco nell'organismo. Poiché eliglustat è metabolizzato a livello epatico dal citocromo P2D6 (CYP2D6) e in minor misura dal citocromo 3A4 (CYP3A4), viene eseguita la genotipizzazione di questi due citocromi. Gli individui che risultano essere metabolizzatori lenti per il CYP2D6 (circa il 5-10% della popolazione), presentano più elevate concentrazioni plasmatiche di eliglustat, a differenza dei metabolizzatori intermedi o rapidi. Non è ben nota, invece, la concentrazione del farmaco nei soggetti che risultano essere metabolizzatori ultrarapidi o indeterminati,

motivo per cui l'uso di eliglustat in questi soggetti non è raccomandato. Se il paziente è un metabolizzatore lento la dose raccomandata è 84 mg una volta al giorno; se è un metabolizzatore intermedio o rapido la dose raccomandata è di 84 mg due volte al giorno.^[1]

La farmacocinetica del farmaco non sembra essere influenzata dal sesso, dal peso corporeo, dall'età e dalla razza.^[1]

Interazioni farmacologiche

Eliglustat può interagire con tutti i farmaci e gli alimenti che influenzano l'attività del CYP2D6 o del CYP3A4: si consiglia pertanto di valutare la terapia concomitante del paziente per assicurarsi che non vi siano interazioni che possano aumentarne o ridurne l'effetto.^[1]

Tra le molecole che interagiscono con eliglustat ve ne sono alcune di uso comune tra le quali claritromicina, eritromicina, chetoconazolo, ciprofloxacina, diltiazem, verapamil, carbamazepina, metildigossina e fenobarbitale. Nelle terapie di breve durata con farmaci che interagiscono con eliglustat, è possibile sospendere temporaneamente quest'ultimo; in caso di terapie croniche si consiglia di valutare la possibilità di sostituire eventuali farmaci che interagiscono con eliglustat con altri che non influenzino l'attività del CYP2D6 o del CYP3A4; qualora non si potesse procedere alla sua sostituzione, si consiglia di sospendere eliglustat e passare alla terapia enzimatica sostitutiva.^[1]

È di fondamentale importanza monitorare

eventuali modifiche della terapia concomitante per evitare interazioni non previste (per maggiori dettagli fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto).^[1]

Omissione di una dose o sovradosaggio

Nel caso una dose venga omessa, non occorre raddoppiare quella successiva, che invece va assunta all'orario previsto.^[1]

In uno studio di fase I su soggetti sani in cui la dose di eliglustat veniva progressivamente aumentata, un soggetto è arrivato ad assumere una dose pari a circa 21 volte quella raccomandata per i pazienti con GD1, in concomitanza con la concentrazione plasmatica massima (superiore di 59 volte rispetto a quella in normali condizioni terapeutiche): il soggetto ha accusato capogiri contraddistinti da mancanza di equilibrio, ipotensione, bradicardia, nausea e vomito. Pertanto, nell'eventualità di un sovradosaggio acuto, il paziente deve rivolgersi al medico, essere tenuto sotto attenta osservazione e ricevere un trattamento sintomatico e cure di supporto.^[1]

Popolazioni speciali e controindicazioni

Gravidanza e allattamento

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. Vi sono dati limitati sull'uso di eliglustat in donne in gravidanza, per questo motivo a scopo precauzionale si sconsiglia l'uso di eliglustat in gravidanza.^[1]

Nel corso del *15th Annual WORLD Symposium™ 2019 (Orlando, Florida)* sono stati presentati i dati relativi agli studi registrativi di eliglustat riguardo a gravidanze non pianificate di 18 pazienti donne e 16 partner femminili di pazienti uomini trattati con eliglustat (media di esposizione al farmaco: 38,5 giorni). Le partner femminili dei pazienti maschi arruolati

hanno tutte partorito bambini sani. Tra le pazienti donna si sono verificate 19 gravidanze (di cui una gemellare) da cui sono nati 14 neonati sani; 3 interruzioni volontarie di gravidanza, 1 gravidanza tubarica, 1 aborto spontaneo e 1 morte in utero (in una paziente affetta da GD1 in forma grave non pretrattata). Tali eventi sono stati considerati dai clinici come "non correlati", o "probabilmente non correlati" al farmaco.^[2] Anche se non sono disponibili dati sull'uomo, studi di farmacodinamica/tossicologia condotti su animali indicano che eliglustat o i suoi metaboliti possono essere escreti nel latte materno. Per i neonati/lattanti non può essere quindi escluso il rischio di assumere il farmaco attraverso il latte. La decisione di interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con eliglustat va presa considerando il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. La gravida o la nutrice dovrebbero effettuare la terapia enzimatica sostitutiva.^[1]

Soggetti con patologie cardiache preesistenti

L'uso di eliglustat in pazienti con malattie cardiache preesistenti non è stato esaminato durante gli studi clinici. Eliglustat, a concentrazioni plasmatiche elevate può provocare lievi alterazioni elettrocardiografiche, come un aumento dell'intervallo Q-T, pertanto deve essere evitato in pazienti con patologie cardiache (insufficienza cardiaca congestizia, recente infarto miocardico acuto, bradicardia spiccata, blocchi atrio-ventricolari, aritmia ventricolare, sindrome del QT lungo) e in associazione a farmaci antiaritmici di Classe IA (es. chinidina) e di Classe III (es. amiodarone, sotalolo).^[1]

Soggetto pediatrico

La sicurezza e l'efficacia di eliglustat nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18

anni non è stata ancora stabilita.^[1] È attualmente in fase di arruolamento lo studio ELIKIDS (NCT03485677), multicentrico e in aperto, che valuterà l'efficacia e la sicurezza di eliglustat (in monoterapia o in combinazione con imiglucerasi) in pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni.^[3]

Soggetto anziano (≥65 anni)

Negli studi clinici è stato arruolato un numero limitato di pazienti di età ≥ 65 anni; per quanto noto, non sono state rilevate sostanziali differenze di efficacia e sicurezza rispetto all'utilizzo in pazienti più giovani.^[1]

Soggetto metabolizzatore ultrarapido o indeterminato per il CYP2D6

Eliglustat non deve essere usato in pazienti metabolizzatori ultrarapidi o indeterminati, perché potrebbero non raggiungere una concentrazione plasmatica adeguata per ottenere un effetto terapeutico.^[1]

Soggetto con insufficienza epatica

La valutazione dell'entità della compromissione epatica e il tipo di metabolismo del farmaco sono indispensabili per decidere il trattamento con eliglustat (*Tabella 1*).^[1]

Soggetto con insufficienza renale

La valutazione dell'entità dell'insufficienza renale e il tipo di metabolismo del farmaco sono indispensabili per decidere il trattamento con eliglustat (*Tabella 2*).^[1]

Eventi avversi

Il profilo di sicurezza di eliglustat deriva da un aggregato di risultati emersi dall'ampio programma di studi clinici in cui sono stati coinvolti 393 pazienti di età compresa tra i 16 e i 69 anni che hanno assunto il farmaco per un tempo medio di 3,6 anni (tempo massimo: 9,3 anni).^[4]

Gli eventi avversi più comuni sono stati: dispepsia (5,9%), cefalea (5,3%), dolore addominale superiore (5,1%), vertigini (5,1%), diarrea (4,6%), nausea (4,6%), artralgia (3,6%). Nella maggior parte dei casi l'incidenza è risultata essere simile a quella nel gruppo placebo. Poiché la dispepsia è risultata essere la reazione avversa più comune (segnalata in circa il 6% dei pazienti), si consiglia la prescrizione di un inibitore di pompa protonica, la sospensione di alcolici e l'attuazione di interventi dietetici fino alla regressione del sintomo, oltre all'eventuale trattamento con antiacidi.^[4]

Tabella 1. Indicazioni di eliglustat in base al grado di compromissione epatica^[1]

	Compromissione epatica	Dosaggio	Non raccomandato	Controindicato
Metabolizzatori rapidi	Severa (Child-Pugh C: score 10-15)			x
	Moderata (Child-Pugh B: score 7-9)		x	
	Lieve (Child-Pugh A: score 5-6)	84 mg 2 volte al giorno		
	lieve o moderata + terapia concomitante con inibitore forte o moderato di CYP2D6			x
	lieve + terapia concomitante con inibitore debole di CYP2D6 o forte, moderato o debole di CYP3A4	84 mg 1 volta al giorno		
Metabolizzatori intermedi o lenti	Qualunque grado di compromissione epatica		x	

Tabella 2. Indicazioni di eliglustat in base al grado di compromissione renale^[1]

	Compromissione renale	Dosaggio	Non raccomandato	Controindicato
Metabolizzatori rapidi	Lieve o moderata o severa	84 mg 2 volte al giorno		
	Uremia terminale		x	
Metabolizzatori intermedi o lenti	Qualunque grado di compromissione renale o uremia terminale		x	

La maggior parte delle reazioni avverse è stata lieve o moderata e transitoria, fatta eccezione per un caso di aritmia sopraventricolare non sostenuta, asintomatica, e un caso di aritmia ventricolare. Solo il 2,3% dei pazienti trattati con eliglustat ha interrotto definitivamente il trattamento a causa di un evento avverso.^[4]

Monitoraggio a breve e lungo termine

Nei primi mesi di trattamento si consigliano controlli mensili per il monitoraggio di eventuali eventi avversi; i successivi controlli per il monitoraggio della malattia seguono le cadenze previste per i pazienti in terapia enzimatica sostitutiva.^[1]

Tra i controlli da effettuare con cadenza regolare è indubbiamente rilevante il dosaggio dei biomarcatori, la chitotriosidasi è ormai il gold standard in questo settore. Sulla base di studi recenti si può però affermare che il biomarcatore più affidabile e specifico per monitorare l'attività di malattia sia, allo stato attuale, la glucosil-sfingosina (Lyso-Gb1), forma deacilata della glucosilceramide e quindi prodotto diretto del substrato.^[5-7]

Monitoraggio dell'aderenza

Prima e durante la terapia è di fondamentale importanza valutare la *compliance* del pazien-

te. Per questo, sono disponibili servizi di supporto per coadiuvare i medici nel monitorare l'aderenza dei pazienti al trattamento, anche a distanza.^[1]

Bibliografia

1. Cerdelga. Cerdelga. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ema.europa.eu>
2. Balwani M, Lukina E, Belmatoug N, et al. Outcomes of 19 unplanned pregnancies in women participating in phase 2 or 3 eliglustat clinical trials and 18 pregnancies in the partners of men who participated in these trials. Poster presentation. 15th Annual WORLD Symposium. Orlando 2019.
3. Lopes JM. Sanofi launches phase 3 trial of Cerdelga with and without cerezyme in young GD patients. 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://gaucherdiseasenews.com/2018/04/10/sanofi-launches-phase-3-trial-cerdelga-cerezyme-gd-children/>.
4. Peterschmitt MJ, Freisens S, Underhill LH, et al. Long-term adverse event profile from four completed trials of oral eliglustat in adults with Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:128.
5. Rolfs A, Giese AK, Grittner U, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-jewish, caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One* 2013; 8(11):e79732.
6. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol* 2016; 91(11):1082-9.
7. Hurvitz N, Dinur T, Becker-Cohen M, et al. Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) as a biomarker for monitoring treated and untreated children with Gaucher disease. *Int J Mol Sci* 2019;20(12)

Cerdelga (eliglustat)

Confezione da 56 capsule rigide 84 mg

Prezzo al pubblico (al lordo degli sconti di legge): € 34.419,95

Classificazione ai fini della fornitura: RRL - specialisti dei centri regionali per le malattie rare

Classe di rimborsabilità: A/PHT

Cerezyme (imiglucerasi)

Cerezyme 400 Unità 1 flaconcino polvere per concentrato per soluzione per infusione

Prezzo (inteso come prezzo al pubblico): € 2.193,00

Prezzo massimo di cessione al SSN: € 1.328,76

Classificazione ai fini della fornitura: RR

Classe di rimborsabilità: H



SANOFI GENZYME

SPECIALTY CARE DI SANOFI

Ci occupiamo di malattie rare, sclerosi multipla, oncologia e immunologia.

Pionieri nel trattamento delle malattie rare da accumulo lisosomiale, da oltre **30 anni** ci prendiamo cura delle persone con **malattia di Gaucher**.

www.gaucher.it

SANOFI GENZYME 