

Linee guida per la Terapia della Riduzione del Substrato (TRS)

Prof. Timothy Cox alla Conferenza tenutasi in Inghilterra il 30 Novembre 2003 e alla Conferenza tenutasi in Olanda il 26 Ottobre 2003. Articolo riveduto e corretto, con chiarimenti del Prof. Ari Zimran, Convegno di Porretta Terme (Italia) il 17 Aprile 2004

La terapia basata sulla deprivazione del substrato ha la possibilità di coadiuvare i trattamenti già esistenti per le malattie da accumulo lisosomiale di cui la Malattia di Gaucher è la più comune. Fornisce un'arma in più nel ridurre gli accumuli del "materiale" responsabile della malattia. Ridurre la quantità di substrato favorisce l'attività del sistema enzimatico lisosomiale del pz (deficitario ma con capacità residue) di eliminare le cellule tossiche già accumulate.

Zavesca (miglustat)

(in precedenza OGT 918)

L'esperienza maggiore è stata fatta con Zavesca, che ora è autorizzato in Europa per la distribuzione a pazienti di Tipo 1 che non possono utilizzare la ERT. Il farmaco è stato approvato anche negli Stati Uniti.

Riguardo agli effetti collaterali dello Zavesca il Prof. Cox ha detto : 1) in molti casi la diarrea non si manifesta più 2) il tremore è transitorio e di solito è simile all'assunzione di troppi caffè. Appena si sospende la somministrazione del farmaco il tremore svanisce, cosa che succede anche in quasi tutti i casi in cui se ne continua l'assunzione. 3) Pochissimi pz durante i trials clinici hanno manifestato dolori e bruciori (parestesie) alle mani e ai piedi con interessamento del sistema nervoso periferico. Anche se i casi sono rarissimi, 2 sono da mettere in relazione diretta con lo Zavesca, in quanto sono migliorati con la sospensione del farmaco. Quindi occorre indagare maggiormente sull'incidenza di neuropatia periferica e sottoporre a rigorosi controlli i pz che stanno prendendo ora il farmaco. Bisogna insistere sia con le autorità europee che con i pz stessi perché venga sorvegliata attentamente e stimata l'incidenza di neuropatie nella Malattia di Gaucher in generale. Infatti, durante gli studi portati avanti dalla Actelion è stata riscontrata l'insorgenza di neuropatie anche nel gruppo di pz che non assumevano lo Zavesca.

Attualmente il ruolo dello Zavesca è il seguente: *Si è dimostrato efficace nei pz Gaucher di Tipo I di grado lieve-moderato. Benché la terapia enzimatica sostitutiva rappresenti l'intervento di elezione, lo Zavesca fornisce un'alternativa efficace per quei pz che non usano la ERT (perché non vogliono o non possono).*

Il 26 Novembre 2002 ha ottenuto l'autorizzazione al commercio e alla distribuzione del farmaco dall'Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Farmaceutici.

Le categorie di "lieve" e "moderata" gravità della Malattia di Gaucher sono state definite arbitrariamente su criteri clinici e parametri di laboratorio che includono, per esempio, un'emoglobina superiore a 9 g/dl, una conta piastrinica di 50x10⁹/L e nessuna malattia ossea progressiva.

Viene considerato l'uso *solo* per pz adulti, con Gaucher di Tipo I, che non tollerano la Terapia Enzimatica Sostitutiva.

Ha dimostrato l'efficacia riguardo ai parametri del sangue e al volume di fegato e milza. Sono stati puntualizzati gli effetti collaterali, inclusi la diarrea, la perdita di peso, il tremore e la neuropatia periferica.

Caratteristiche di inclusione al trattamento

Vengono considerate le seguenti categorie di pazienti:

1. pazienti che non hanno mai ricevuto trattamento, con Malattia di Gaucher di Tipo I, con sintomi giudicati lievi o moderati, che non vogliono o non possono ricevere la ERT per ragioni mediche o personali (vedi il punto 2)
2. pazienti con la fobia dell'ago, difficoltà persistenti all'infusione, non accettazione della terapia, motivi religiosi, problemi di lavoro o di lunghi viaggi e spostamenti che rendono difficile la regolare e periodica somministrazione endovenosa, reazioni negative a precedenti infusioni
3. pazienti che hanno persistenti segni invalidanti di malattia anche dopo dosi massime di ERT. Zavesca non è stato ancora provato nel Gaucher di tipo severo ma la licenza non preclude la sua somministrazione in concomitanza con la ERT. Per i pz di questa categoria il farmaco può essere dato in combinazione con la terapia enzimatica, con frequenti monitoraggi per misurare i risultati.

Il farmaco non è somministrabile ai bambini. Le donne non dovrebbero assumerlo durante la gravidanza e l'allattamento, mentre non ci sono controindicazioni per l'uso durante l'assunzione di contraccettivi orali.

Non va somministrato a uomini che vogliono avere figli a breve termine.

Supervisione degli esperti

In aggiunta viene raccomandato:

- ?? Zavesca va prescritto solo agli adulti da un medico specialista della Malattia di Gaucher
- ?? La scelta della prescrizione dello Zavesca piuttosto della ERT si deve basare su criteri clinici e non su motivi economici
- ?? Prima di prescrivere il farmaco al paziente, informarlo accuratamente sugli effetti collaterali e sulla necessità di un monitoraggio accurato
- ?? L'efficacia e la sicurezza di Zavesca nei pz Gaucher di grado severo non sono state dimostrate.

L'Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Farmaceutici ha richiesto che sia istituito un programma di farmacovigilanza. Allo stesso tempo verrà portato avanti uno studio, con il contributo dell'Alleanza Europea Gaucher, per delineare ogni possibile peggioramento o aumento degli episodi neurologici nei pz che assumono Zavesca in rapporto a coloro che non la usano.

Per maggiori informazioni potete consultare il sito www.gaucher.org.uk/zavescaapr03.htm

Le ultime nuove (buone) notizie

E' stato approvato sia dall'EMA che dal FDA.

E' una nuova opzione al trattamento con ERT o al non-trattamento.

Ha dato prova di essere un farmaco efficace.

C'è una speranza di efficacia nel Tipo III; è stata riscontrata la presenza nel liquor di Zavesca in concentrazione del 40% (quindi passa la barriera ematoencefalica). Lo stesso fatto che ci siano effetti collaterali neurologici significa che effettivamente Zavesca entra in contatto con i neuroni.

Rappresenta una motivazione per la Genzyme o per altre nuove compagnie perchè sviluppino ulteriori terapie o nuovi progetti (concorrenza).