



PDEL 705

**REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA**  
**AZIENDA OSPEDALIERO – UNIVERSITARIA DI SASSARI**

Viale San Pietro, 10 - 07100 SASSARI – C.F. - P. IVA 02268260904

**DELIBERAZIONE N. 633 DEL 15/11/2012**

<b>Oggetto:</b> Approvazione Studio osservazionale, trasversale no profit dal titolo: "GAU-PED – Analysis of prevalence of gaucher disease in paediatric selected by applying an appropriate diagnostic algorithm"	
<b>Struttura Proponente</b> <i>Servizio Affari Generali, Legali, Comunicazione e Formazione</i>	<b>Conto di Costo</b> _____
<b>Direttore della Struttura Proponente</b> <i>Dott. Antonio Solinas</i>	<b>Responsabile del Procedimento</b> <i>Dott. Antonio Solinas</i>
<b>Estensore:</b> <i>Dott. Giuseppe Capai</i>	
<p>Il Responsabile della Struttura propone l'adozione del presente provvedimento, attestandone conformità alla norma, la corrispondenza del formato cartaceo al file inserito sul SISAR atti nonché l'utilità e l'opportunità per gli obiettivi aziendali e per l'interesse pubblico.</p> <p><b>Il Responsabile della Struttura:</b> <i>Dott. Antonio Solinas</i>      <b>Firma</b> _____</p> <p>Il Responsabile della Struttura e il Responsabile del procedimento, con la sottoscrizione del presente atto, attestano che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza. Dichiaro inoltre, di aver predisposto la dichiarazione di acquisto inderogabile, agli atti del Servizio.</p> <p>Il presente provvedimento contiene dati sensibili      Si <input type="checkbox"/>      No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p><b>Il Responsabile del procedimento:</b> <i>Dott. Antonio Solinas</i> <i>Data</i> <u>13.11.12</u>      <i>Firma</i> _____</p> <p><b>Il Responsabile della Struttura:</b> <i>Dott. Antonio Solinas</i> <i>Data</i> <u>13.11.12</u>      <i>Firma</i> _____</p> <p>Il Responsabile addetto al controllo di budget con la sottoscrizione del presente atto attesta che lo stesso  <input type="checkbox"/> È    <input type="checkbox"/> NON È (le motivazioni sono allegate alla presente)          coerente con le proiezioni economiche comunicate alla Direzione Strategica.          Spesa prevista _____ C.E. n. _____</p> <p><b>Il Responsabile del Controllo di Gestione:</b> <i>Dott.ssa Sara Sanna</i> <i>Data</i> _____      <i>Firma</i> _____</p> <p>Il Responsabile del Bilancio con la sottoscrizione del presente atto attesta la copertura economico/finanziaria della spesa di cui al presente provvedimento.</p> <p><b>Il Responsabile del Bilancio:</b> <i>Dott.ssa Rosa Maria Bellu</i> <i>Data</i> _____      <i>Firma</i> _____</p> <p>Il Responsabile del Bilancio attesta altresì che la spesa non contrasta gli obiettivi Regionali di contenimento della spesa sanitaria e di rientro dal disavanzo (nota RAS Prot. 4801 del 29.12.2016).</p> <p><b>Il Responsabile del Bilancio:</b> <i>Dott.ssa Rosa Maria Bellu</i> <i>Data</i> _____      <i>Firma</i> _____</p> <p><b>Parere del Direttore Amministrativo:</b> <i>Dott. Lorenzo Pescini</i> (Delibera del Direttore Generale. n. 378 del 02.11.2016)          Favorevole <input checked="" type="checkbox"/> Non Favorevole <input type="checkbox"/> (con motivazioni allegate al presente atto)  <i>Data</i> <u>15/11/12</u>      <i>Firma</i> _____</p> <p><b>Parere del Direttore Sanitario:</b> <i>Dott. Nicolò Orrù</i> (Delibera del Direttore Generale. n. 393 del 14.11.2016)          Favorevole <input checked="" type="checkbox"/> Non Favorevole <input type="checkbox"/> (con motivazioni allegate al presente atto)  <i>Data</i> <u>15/11/2012</u>      <i>Firma</i> _____</p>	
<p><i>La presente Deliberazione si compone di n.- 6 -pagine, di cui n.-3 -pagine di allegati, che ne formano parte integrante e sostanziale</i></p>	

## **IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO**

*(Dott. Antonio Solinas)*

- VISTO** il Decreto Legislativo n. 502 del 30.12.1992: "Riordino della disciplina in materia sanitaria" e s.m.i.;
- VISTO** il Decreto Legislativo n. 517 del 21.12.1999: "Disciplina dei rapporti fra Servizio Sanitario Nazionale ed Università, a norma dell'art. 6 della legge 30 novembre 1998, n. 419";
- VISTO** il Protocollo d'Intesa sottoscritto in data 11.08.2017 dalla Regione Sardegna e dalle Università degli Studi di Cagliari e di Sassari;
- PRESO ATTO** che l'A.O.U. Policlinico Sant' Orsola - Malpighi – U.O. Pediatria di Bologna avente come sponsor la Genzyme - Sanofi Company ha individuato come uno dei centri partecipanti al trial clinico dal titolo: "GAU-PED – Analysis of prevalence of gaucher disease in paediatric selected by applying an appropriate diagnostic algorithm", l'U.O. di Pediatria dell'A.O.U. di Sassari;
- CONSIDERATO** che il Comitato Etico della ex ASL n.1 di Sassari, (oggi ATS ASSL di Sassari), con decisione assunta con verbale n° Prot.llo PG/2017/1954, ha espresso il proprio parere favorevole in merito allo studio suindicato;
- ATTESO CHE** il Centro assicura come da nota PG/2017/8860, di possedere la preparazione, le attrezzature ed il personale necessari per l'esecuzione dello studio, garantendo, altresì, l'osservanza del protocollo in questione da parte del personale coinvolto;
- DATO ATTO** che lo sperimentatore principale aziendale dello studio sopra specificato si individua nella persona del Prof. Roberto Antonucci, Responsabile dell'U.O. di Pediatria dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari;
- RILEVATO** che lo studio di cui trattasi non determina alcun costo per l'Azienda;
- ACCERTATO** che lo studio sarà condotto nel rispetto della vigente normativa in materia, in particolar modo delle norme di ICH-GCP recepite con DM Ministero della Sanità del 15.07.1997, s.m.i., secondo il Decreto Legislativo n. 211 del 24/06/2003, altresì ai sensi del Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004, del D.Lgs n. 200 del 6/11/2007 e sarà svolto secondo i criteri e le modalità descritte nel Protocollo di Sperimentazione esaminato e valutato con esito positivo dal Comitato Etico competente;

### **PROPONE**

Per i motivi espressi in premessa, che qui si richiamano integralmente:

- 1) Di approvare lo studio sopraccitato, secondo la sinossi di studio allegata alla presente delibera per costituirne parte integrante e sostanziale che si svolgerà presso l'U.O. di Pediatria dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, sotto la responsabilità del Prof. Roberto Antonucci;
- 2) Di formalizzare le comunicazioni ai servizi interessati.

**IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO**

*(Dott. Antonio Solinas)*



**IL DIRETTORE GENERALE**

(Dott. Antonio D'Urso)

*Nominato con Decreto del Presidente della Regione Sardegna n.57 del 03.10.2016*

L'anno duemiladiciassette, il giorno quindici del mese di Novembre, in Sassari, nella sede legale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria.

**PRESO ATTO** della proposta di deliberazione avente per oggetto: Approvazione Studio osservazionale, trasversale no profit dal titolo: "GAU-PED – Analysis of prevalence of gaucher disease in paediatric selected by applying an appropriate diagnostic algorithm";

**DATO ATTO** che il Direttore Amministrativo ed il Direttore Sanitario hanno espresso parere favorevole;

**DELIBERA**

Per i motivi espressi in premessa, che qui si richiamano integralmente

Di adottare la proposta di deliberazione di cui sopra e conseguentemente:

- 1) Di approvare lo studio sopraccitato, secondo la sinossi di studio allegata alla presente delibera per costituirne parte integrante e sostanziale che si svolgerà presso l'U.O. di Pediatria dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, sotto la responsabilità del Prof. Roberto Antonucci;
- 2) Di formalizzare le comunicazioni ai servizi interessati.

**IL DIRETTORE GENERALE**

(Dott. Antonio D'Urso)



La presente Deliberazione è in pubblicazione all'Albo Pretorio elettronico del sito dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari dal 15/11/2017 per la durata di quindici giorni

Il Responsabile del Servizio Affari Generali, Legali, Comunicazione e Formazione

(Dott. Antonio Solinas).



<b>Titolo</b>	Analisi della prevalenza della malattia di Gaucher in pazienti pediatrici selezionati tramite un appropriato algoritmo diagnostico
<b>Razionale</b>	<p>La Malattia di Gaucher è il disturbo da carenza enzimatica più comune tra le circa 50 malattie da accumulo lisosomiale di natura ereditaria. Trattasi di un disturbo genetico ereditario di tipo autosomico recessivo in cui la carenza dell'enzima glucocerebrosidasi (<math>\beta</math>-glucosidasi acida), un'idrolasi lisosomiale coinvolta nella degradazione dei glicosfingolipidi complessi conduce ad uno smaltimento del glucocerebroside insufficiente con conseguente accumulo all'interno dei lisosomi dei macrofagi, specialmente a livello della milza, dei sinusoidi epatici e del midollo osseo. Nelle popolazioni dell'Europa occidentale sono stati documentati tassi di prevalenza di Malattia di Gaucher sintomatica tra 1:57.000 e 1:111.000.</p> <p>La sintomatologia clinica è estremamente variabile. Sebbene sia diventato sempre più chiaro che i fenotipi della Malattia di Gaucher rappresentino un <i>continuum</i> che va da un fenotipo con pochi segni o manifestazioni ematologiche alla Malattia di Gaucher più grave già evidente alla nascita, ad oggi ancora viene utilizzata una suddivisione clinica della Malattia di Gaucher in tre tipi sulla base della presenza o assenza dei segni neurologici e sulla velocità di progressione delle manifestazioni cliniche. Il tipo 1 è la forma cronica e non neurologica, che rappresenta il 95% dei casi. Si tratta di una malattia eterogenea, caratterizzata dall'associazione tra organomegalia (milza, fegato), patologia scheletrica (dolore, infarti ossei, osteonecrosi) e citopenia (trombocitopenia, anemia e, raramente, neutropenia). Il tipo 2 è la forma neurologica acuta, caratterizzata da una disfunzione del tronco cerebrale a esordio precoce (durante il primo anno di vita), a rapida evoluzione e con organomegalia. Il tipo 3 è la forma neurologica subacuta ed è caratterizzata da encefalopatia progressiva (aprassia oculo-motoria, epilessia e atassia), associata ai sintomi presenti nella malattia tipo 1, ma a esordio nell'infanzia o nell'adolescenza.</p> <p>Vista l'ampia diversità dei fenotipi e l'aspecificità dei segni di malattia può essere difficile sospettare la diagnosi di Malattia di Gaucher. Accade piuttosto spesso che intercorra uno spazio temporale notevole tra l'insorgenza dei primi sintomi e la corretta diagnosi; evidenziandosi ritardi diagnostici anche superiori ai 10 anni. Tali ritardi possono condurre alla comparsa di gravi complicanze fra cui emorragie severe, disturbi della crescita, malattia epatica, necrosi avascolare, dolori ossei cronici, sepsi, fratture patologiche. Dati del Registro Gaucher, registro internazionale di osservazione cooperativa più esteso sulla Malattia di Gaucher (<a href="http://www.gaucherregistry.com">www.gaucherregistry.com</a>), hanno mostrato che per circa il 60% dei pazienti la diagnosi avviene nelle prime due decadi di vita, il che indica che la Malattia di Gaucher va considerata come malattia ad insorgenza giovanile.</p> <p>Recentemente è stato pubblicato il primo algoritmo diagnostico per facilitare la diagnosi tempestiva della Malattia di Gaucher in età pediatrica. (Di Rocco et al. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2014). L'algoritmo prevede che, in presenza di 1) splenomegalia <math>\pm</math> epatomegalia e trombocitopenia e/o anemia; oppure, 2) splenomegalia <math>\pm</math> epatomegalia laddove altre cause di splenomegalia comuni nella popolazione pediatrica siano state escluse associati ad uno solo dei seguenti criteri: alterazioni radiologiche dei femori, strabismo e/o aprassia oculomotoria, riduzione della crescita, aumento dei livelli di ferritina e dei livelli di TRAP plasmatici, il bambino vada sottoposto ad un dosaggio dell'attività enzimatica per individuare l'eventuale presenza della malattia.</p>
<b>Scopo dello</b>	<b>Obiettivo primario:</b> analisi di prevalenza della malattia di Gaucher tra i pazienti in età

<p><b>studio</b></p>	<p>pediatrica selezionati attraverso l’algoritmo diagnostico proposto da <i>Di Rocco et al. 2014</i>.</p> <p><b>Obiettivo secondario:</b> analisi delle variabili cliniche, di laboratorio e strumentali raccolte nella scheda dati per individuare eventuali variabili utili alla diagnosi di malattia di Gaucher.</p> <p>Validazione dell’algoritmo diagnostico proposto da Da Di Rocco et al.</p>
<p><b>Disegno dello studio e metodi</b></p>	<p>Studio osservazionale trasversale, multicentrico.</p> <p>In pazienti selezionati attraverso un appropriato algoritmo diagnostico (Figura 1). L’attività della β-glucosidasi acida verrà testata su campioni di sangue essiccato (Dried Blood Spot (DBS)) dei pazienti arruolati.</p> <p>Nei pazienti che mostreranno una riduzione dell’attività di questo enzima la diagnosi di malattia di Gaucher verrà confermata con l’analisi enzimatica su leucociti.</p> <p>I pazienti in cui verrà confermata la diagnosi con test su leucociti verranno trattati e seguiti nell'ambito del normale percorso assistenziale, al di fuori del presente studio.</p> <div data-bbox="491 898 1362 1653" data-label="Diagram"> <pre> graph TD     Start([Splenomegaly ± hepatomegaly]) --&gt; D1{Thrombocytopenia and/or anemia?}     D1 -- NO --&gt; D2{Other causes of splenomegaly?}     D1 -- YES --&gt; Box1[Assess the presence of the following: • Erlenmeyer flask deformity (if RX available) • Strabismus and/or oculomotor apraxia • Growth deceleration or retardation • Increased ferritin levels • Increased TRAP levels]     D2 -- YES --&gt; Box1     D2 -- NO --&gt; D3{Signs of hematologic or onco-hematologic disease?}     Box1 --&gt; D4{≥1 criteria present?}     D4 -- NO --&gt; D3     D4 -- YES --&gt; D5{Enzyme deficiency?}     D3 -- YES --&gt; Out1([Hematologic or onco-hematologic disease])     D3 -- NO --&gt; D6{Signs of metabolic or infectious diseases?}     D6 -- YES --&gt; Out2([Other diseases (including metabolic diseases other than Gaucher disease)])     D6 -- NO --&gt; D5     D5 -- YES --&gt; Out3([Gaucher disease])     D5 -- NO --&gt; D7{Bone marrow aspirate already done?}     D7 -- YES --&gt; Out2     D7 -- NO --&gt; D3     </pre> </div> <p>Figura 1- Algoritmo diagnostico</p>
<p><b>Criteri di inclusione</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Età: 0-18 anni</li> <li>• Firma del consenso informato da parte dei genitori</li> <li>• Uno dei seguenti:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. splenomegalia ± epatomegalia e trombocitopenia (&lt;150000/mm<sup>3</sup>) e/o anemia;</li> </ol> <p>oppure</p> </li> </ul>

Studio GAU-PED

	<p>2. splenomegalia ± epatomegalia laddove altre cause di splenomegalia comuni nella popolazione pediatrica siano state escluse (patologie infettive, neoplastiche, epatiche, vari tipi di anemia emolitica, disturbi metabolici)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Associata ad almeno uno tra i seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Deformità a fiasca di Erlenmeyer (se RX disponibile)</li> <li>– Strabismo e/o aprassia oculomotoria</li> <li>– Ritardo o decelerazione della crescita</li> <li>– Livelli di ferritina aumentati</li> <li>– Livelli di TRAP aumentati</li> </ul> </li> </ul> <p>Oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nessun segno di malattia ematologica, oncologica, metabolica o infettiva all'aspirato midollare</li> </ul>
<b>Criteri di esclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paziente con diagnosi nota di malattia di Gaucher</li> <li>• Splenomegalia dovuta ad altre cause ben definite</li> <li>• Malattia ematologica e/o neoplasia ematologica</li> <li>• Malattia infettiva</li> <li>• Malattie metaboliche diversa della Malattia di Gaucher</li> </ul>
<b>Analisi statistica</b>	<p>A cura del centro Coordinatore verrà calcolata la prevalenza (e relativo Intervallo di Confidenza al 95%) di pazienti con Malattia di Gaucher nella popolazione allo studio, espressa come n° positività test DBS / totale campioni inviati. Inoltre verrà effettuata un'analisi statistica (tabulazione dei positivi al test DBS secondo le variabili cliniche, di laboratorio e strumentali raccolte nella scheda dati, seguita eventualmente da regressione logistica), per individuare eventuali variabili utili alla diagnosi di malattia di Gaucher.</p>
<b>Sponsor</b>	<p>Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola Malpighi di Bologna – Unità Operativa di Pediatria (Prof. Pession)</p>
<b>Principal Investigator</b>	<p>Prof. Andrea Pession</p>