

ELIGLUSTAT (GENZ 1126380): Una nueva molécula oral para terapia de reducción de sustrato en enfermedad de Gaucher Tipo 1. Resultados preliminares de un estudio de Fase II, abierto, multicéntrico

Dragosky M¹; Bolesina M²; Jozami C¹; Watman N²

1 - Hospital Municipal de Oncología Madame María Curie; Buenos Aires, Argentina.

2 - Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.

drgdrelichman@yahoo.com.ar

Fecha de recepción: 15/07/2013
Fecha de aprobación: 15/08/2013



ARTICULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Suplemento Enfermedad de Gaucher
Agosto 2013

Resumen

En la enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1), la actividad deficiente de la enzima beta glucosidasa ácida provoca la acumulación de glucosilceramida. Eliglustat, un inhibidor específico de la sintetasa de glucosilceramida se está desarrollando como terapia de reducción de sustrato oral para EG1. Este estudio fase 2 matriculó 26 pacientes adultos que no recibieron tratamiento específico para EG1 durante los 12 meses anteriores al estudio, 19 completaron 3 años. Los parámetros de eficacia incluyen cambios en los niveles de hemoglobina y plaquetas, en los volúmenes hepáticos y esplénicos y en la densidad mineral ósea (DMO). Después de tres años de tratamiento con eliglustat, la media de hemoglobina y el recuento de plaquetas aumentó en 2.6g/dl y 91%, respectivamente, y los volúmenes esplénico y hepático en un 61% y 29%, respectivamente (todos $P < 0,001$). La mayoría de los pacientes lograron los objetivos terapéuticos a

largo plazo. La media de DMO de la columna lumbar demostró un aumento promedio del Z-score de 0,6 en 16 pacientes después de dos años; la médula ósea oscura en fémur se redujo o se mantuvo estable. No hubo crisis óseas, nuevas lesiones líticas o infartos óseos, ni empeoramiento de las lesiones líticas o infartos pre-existentes. Eliglustat fue bien tolerado. La mayoría de los eventos adversos (EAs) durante los tres años fueron leves (75%) y no relacionados al tratamiento (95%). Ocho EAs, todos leves, relacionados al tratamiento fueron reportados en 6 pacientes.

Eligustat ha demostrado eficacia y tolerabilidad prometedoras, con mejoras clínicas en parámetros hematológicos, viscerales y óseos.

Palabras clave: Enfermedad de Gaucher Tipo 1, Terapia de Reducción de Sustrato, eliglustat

Abstract

In Gaucher Disease type 1 (GD1), deficient acid beta glucosidase activity causes accumulation of glucosylceramide (GL-1). Eliglustat, a novel, potent and specific glucosylceramide synthase inhibitor, is under development as an oral substrate reduction therapy for GD1. This phase 2 study enrolled 26 adult patients who were not receiving GD1-specific treatment in the prior 12 months, 19 of them completed 3 years. Efficacy outcomes included changes in hemoglobin and platelet levels, spleen and liver volumes and bone mineral density (BMD). Achievement of therapeutic goals was measured. After three years of treatment with eliglustat, mean hemoglobin level and platelet count increased by 2.6g/dl and 91 %, respectively, mean spleen and liver volume by 61 % and 29 % respec-

tively (all $P < 0.001$). The majority of patients met long-term therapeutic goals. Mean lumbar spine BMD increased by 0.6 z-score; femur dark marrow was reduced or stable. There were no bone crisis, new lytic lesions or bone infarcts, or worsening of preexisting lytic lesions or infarcts. Eliglustat was well tolerated. The majority of adverse events (AEs) observed during three years were mild (74%) and unrelated to treatment (95%). Eight drug-related AEs, all mild, occurred in 6 patients.

Conclusions: Eliglustat has shown promising efficacy and safety, with clinical improvements in hematologic, visceral and bone parameters.

Key words: Gaucher Disease Type 1, Substrate Reduction Therapy, eliglustat

Introducción

La Enfermedad de Gaucher es una afección hereditaria autosómica recesiva de depósito lisosomal, causada por la actividad deficiente de la enzima beta glucosidasa ácida (glucocerebrosidasa).

Esta enzima tiene un rol importante en la vía de degradación de los esfingolípidos, y como consecuencia de su deficiencia se produce la acumulación de su mayor sustrato: glucosilceramida (GL-1) en las células del sistema monocito-macrófago. Estas células cargadas de sustrato no degradado (“células de Gaucher”) infiltran diversos órganos, en especial bazo, hígado y médula ósea produciendo una patología multisistémica.

El Tratamiento de Reemplazo Enzimático (TRE) al aportar por vía endovenosa la enzima deficitaria, permite revertir la mayoría de los síntomas de la enfermedad.

La reducción de sustrato es una estrategia basada en la inhibición parcial de la síntesis de GL-1, permitiendo un mejor balance entre su formación y su deficiente degradación. El tartrato de eliglustat (Genz-112638) pertenece a una nueva clase de inhibidores de la glucosilceramida sintetasa, análogo de la glucosilceramida, que permite reducir la síntesis endógena de Gl-1 (Figura 1).

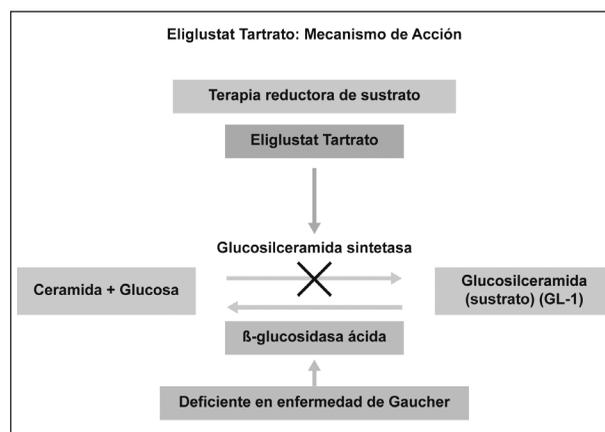


Figura 1. El tartrato eliglustat inhibe la sintetasa de glucosilceramida lo que resulta en una menor producción de glucosilceramida, la sustancia que se acumula en las células y tejidos de personas con enfermedad de Gaucher.

Los estudios in vitro demostraron que es un inhibidor potente y específico de esta enzima.

Luego de ensayos en modelos animales, en los que se evidenció que la administración oral de eliglustat reducía la acumulación de Gl-1 y era bien tolerado, se realizó un estudio Fase 1 en voluntarios sanos, que permitió el ajuste de dosis de acuerdo a las concentraciones plasmáticas adquiridas.

En base a estos resultados se diseñó un estudio Fase 2 multicéntrico, abierto, de una sola rama.

Metodología

Se presentan las respuestas de los pacientes evaluados luego de 1, 2, y 3 años de tratamiento con eliglustat con referencia a las metas terapéuticas alcanzadas con el tratamiento habitual con Imiglucerasa (Pastores y col)¹.

•Metas terapéuticas evaluadas

- Volumen esplénico
- Volumen hepático
- Recuento plaquetario
- Nivel de hemoglobina

•Duración

- Período de análisis primario 1 año (finalizado); actualmente en período de tratamiento a largo plazo y fase de seguimiento (5 años)

•Pacientes

- 26 adultos, ambos sexos, tratados en 7 centros de 5 países

•Dosis

- 50 mg o 100 mg vía oral, cada 12 horas, dependiendo del nivel plasmático

•Criterios de Inclusión

Presencia de ≥ 2 de las siguientes manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1)

- Esplenomegalia (volumen ≥ 10 x normal)
- Evaluación Hematológica:
 - * Trombocitopenia (Rec. plaquetario : 45,000–100,000 mm^3)
 - y/o
 - * Anemia (hemoglobina: F, 8.0–10.0 g/dL; M, 8.0–11.0 g/dL)

Criterios principales de Exclusión

- Esplenectomía
- TRE o miglustat en los 12 meses previos a la incorporación al estudio
- Complicaciones de EG1
 - Complicaciones neurológicas y pulmonares, enfermedad ósea sintomática (ej, osteonecrosis), infarto hepático, várices esofágicas con sangrado

- Otras enfermedades clínicamente significativas

Criterios de exclusión relacionados a la enfermedad ósea:

- Nuevo compromiso óseo patológico en el año previo.
- Crisis ósea en el año previo
- Uso de bifosfonatos en los 3 meses previos

Resultado y discusión

Características Demográficas de los Pacientes:

26 pacientes incorporados, 7 discontinuaron previo al tercer año

- Embarazo (n=3)
- Taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) asintomática (n=2)
- Retiro voluntario (n=1)
- Empeoramiento de osteonecrosis preexistente no detectada en la exploración médica basal (n=1)

19 completaron 3 años de tratamiento

- Fem 10 (53%), Masc 9 (47%)
- 2 (11%) Hispano, 17 (89%) Caucásicos (incluyendo 3 Judíos Ashkenazi)
- 18 – 55 años al inicio del tratamiento

Las metas terapéuticas evaluadas y su nivel basal se muestran en la Tabla 1 y los parámetros de eficacia evaluados a corto y largo plazo en la Tabla 2.

- *Parámetros de Eficacia (Medias de cambios desde el inicio)*
 - Volúmenes hepáticos y esplénicos
 - Niveles de Hemoglobina y Plaquetas
 - Manifestaciones esqueléticas
 - Biomarcadores

Luego de 3 años, la hemoglobina aumentó 2.6 ± 1.39 g/dL (11.3 ± 1.63 a 13.8 ± 1.37 g/dL); las plaquetas se incrementaron en un $91 \pm 65.9\%$ ($70,000 \pm 21,700/\text{mm}^3$ a $126,800 \pm 40,500/\text{mm}^3$); y el volumen esplénico y hepático (múltiplos de normal MN) disminuyeron $61 \pm 12.2\%$ (16.8 ± 9.5 a 6.2 ± 3.6) y $29 \pm 15.8\%$ (1.7 ± 0.5 a 1.2 ± 0.3) respectivamente (Figura 2).

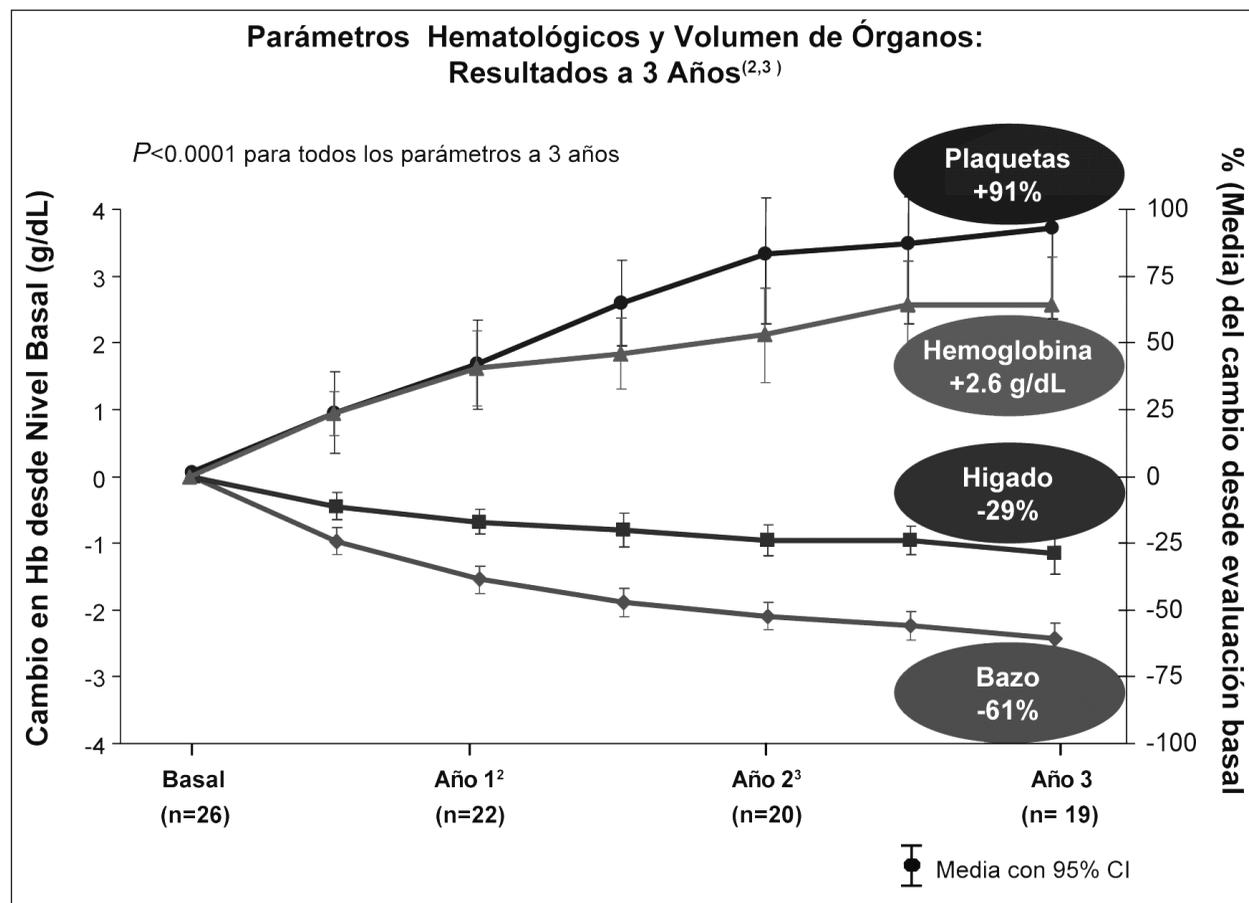


Figura 2. Efecto del tartrato eliglustat en los parámetros hematológicos y volúmenes de órganos a través del tiempo. Los datos se presentan como la media y el IC del 95%. Se compara el cambio promedio en los niveles de hemoglobina y plaquetas y el porcentaje de cambio promedio en volúmenes de bazo e hígado desde el nivel basal.

La mayoría de los pacientes alcanzaron las metas terapéuticas a largo plazo para hemoglobina (100%), volumen esplénico (100%), volumen hepático (89%), y plaquetas (63%) (Figura 3A y 3B). Todos los pacientes alcanzaron ≥ 3 de las metas terapéuticas a 3 años de tratamiento con eliglustat (Figura 3B).

Compromiso Óseo en la Enfermedad de Gaucher

Las complicaciones esqueléticas en la Enfermedad de Gaucher son una de las mayores causas de morbilidad.

La infiltración de la médula ósea por células de Gaucher produce cambios denominados “médula oscura” (dark marrow). Otras lesiones presentes son: osteopenia, osteoporosis, lesiones líticas, fracturas patológicas y necrosis avascular.

En el estudio Fase 2 de eliglustat se incluyeron pacientes con enfermedad avanzada: anemia y/o trombocitopenia y esplenomegalia severa, y se utilizaron los siguientes criterios de exclusión relacio-

nados al hueso:

- Nuevo compromiso óseo en el último año
- Crisis óseas en el último año
- Uso de bifosfonato en los últimos 3 meses

La presencia de médula ósea oscura fue evaluada por resonancia magnética (RMN). Al inicio 18 de 19 (95%) pacientes presentaban “médula oscura”.

Presentaron mejoría en la médula oscura 5 de los 18 pacientes (28%) luego de un año de tratamiento (Figura 4A y 4B) y 10 de los 18 (56%) a los tres años (resultados no presentados). La densidad mineral de la columna lumbar fue evaluada por DEXA (Imágenes de absorciometría de rayos X de energía dual) y demostró un aumento promedio del Z-score de 0.38 luego de un año, y de 0.60 en 16 pacientes a los 2 años.

La densidad mineral de la columna lumbar, medida por DEXA, presentó un incremento promedio del T-score del 33 % a los 3 años (Figura 5).

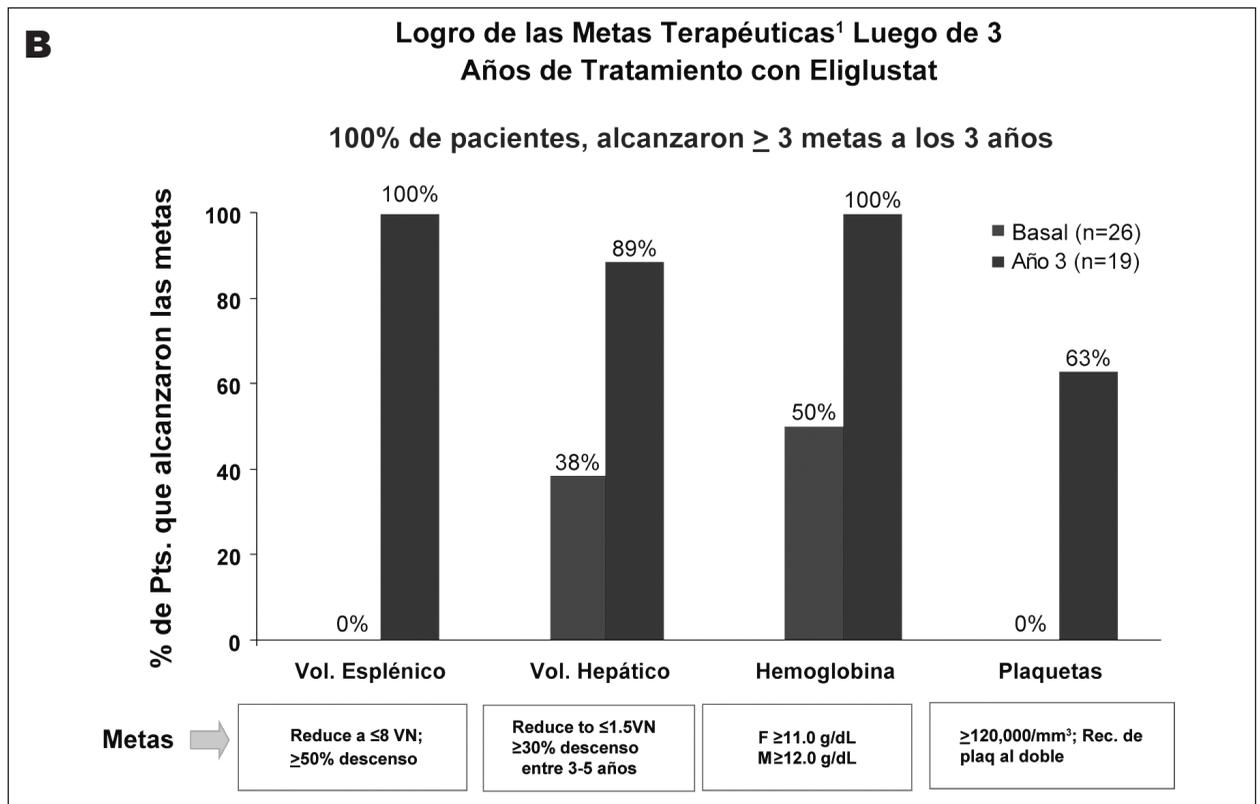
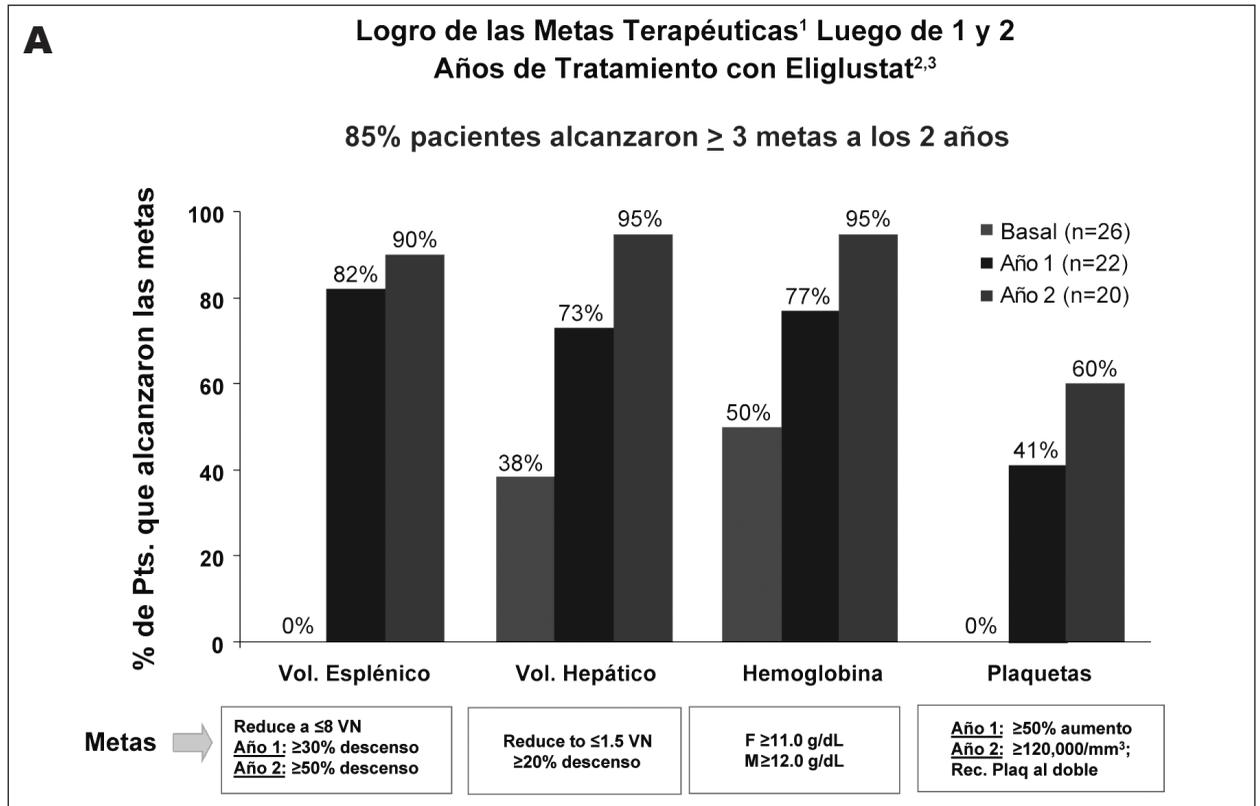


Figura 3. Porcentaje de pacientes que alcanzaron las metas terapéuticas establecidas al cabo de 1 y 2 años de tratamiento con eliglustat (Fig. 3A). Resultados al cabo de 3 años de tratamiento se muestran en la figura 3B.

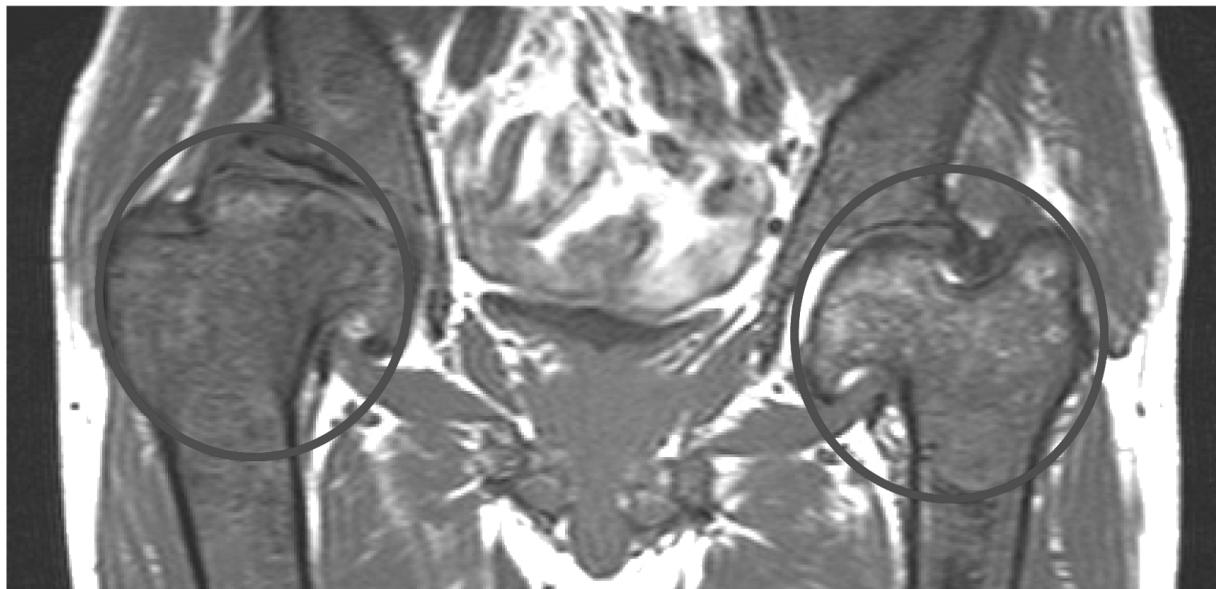
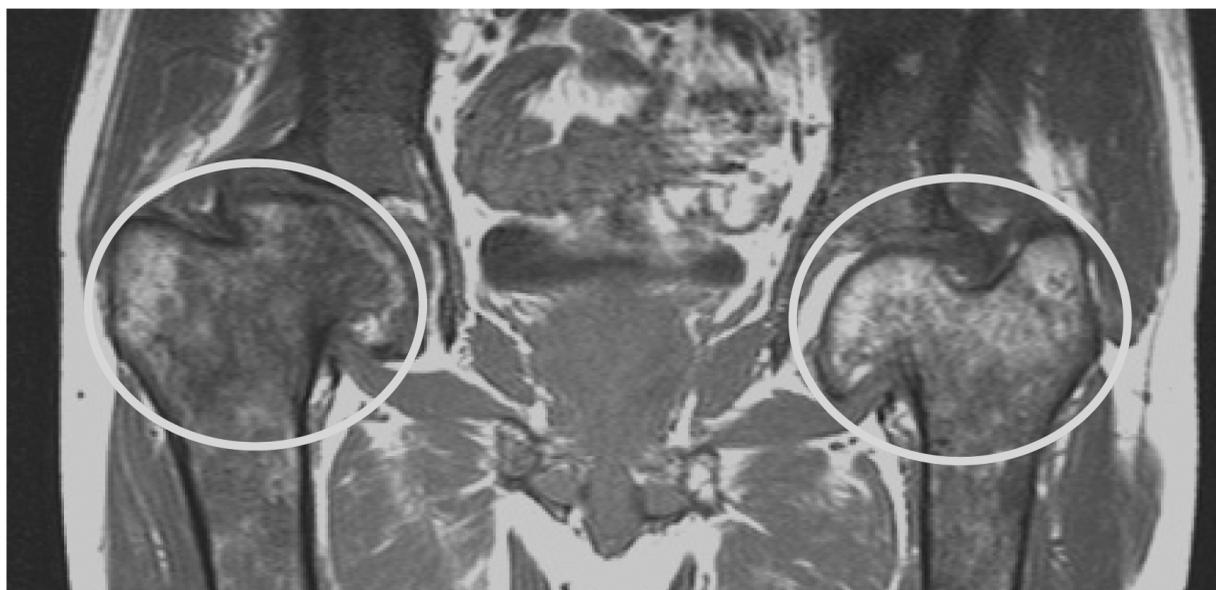
Mejoría de la infiltración de médula ósea (Fase 2)**Pre tratamiento****Un año después del tratamiento**

Figura 4. Efecto del tartrato de eliglustat en la infiltración de médula ósea. La presencia de médula ósea oscura fue evaluada por resonancia magnética (RMN). Se compara la mejoría en médula oscura en fémur pre-tratamiento (Figura 4A) y al cabo de 1 año (Fig. 4B) de tratamiento con eliglustat.

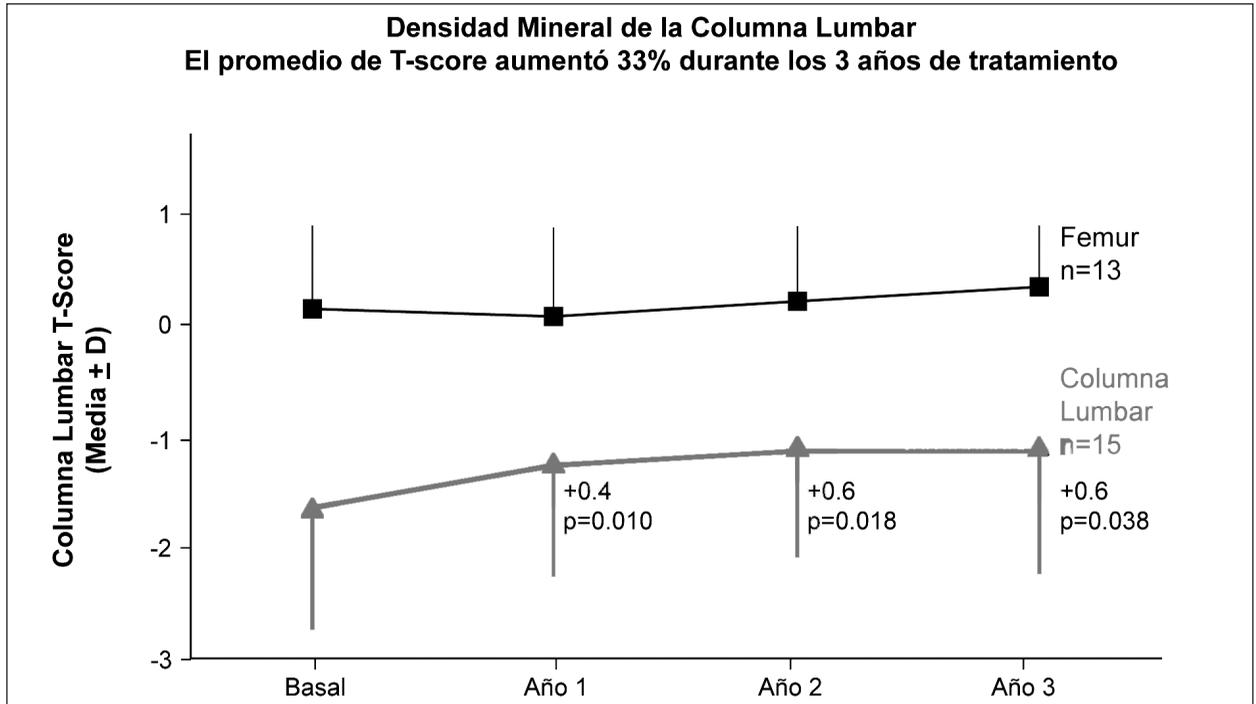


Figura 5. Efecto del tartrato de eliglustat en la densidad mineral ósea a través del tiempo. Se muestran resultados de T-score en columna lumbar durante 3 años de tratamiento. Los T-scores se normalizan con datos de controles de la misma edad y sexo; valores de -1 a -2.5 se consideran osteopenia y valores por debajo de -2.5 se consideran osteoporosis. Sólo se incluyen pacientes con datos verificables en los cuatro controles de tiempo.

Durante los 3 años de tratamiento con eliglustat no hubo nuevas fracturas, lesiones líticas, infartos o áreas de osteonecrosis.

Las lesiones óseas preexistentes en 8 pacientes y los infartos óseos preexistentes en 7 pacientes no empeoraron.

Monitoreo de eventos adversos

Durante el desarrollo del protocolo se realizaron en forma periódica las siguientes evaluaciones:

- Signos vitales
- Parámetros de laboratorio
- Monitoreo cardiológico
 - Electrocardiografía: ECG, telemetría, Holter
 - Ecocardiografía
- Exámenes físicos y neurológicos
- Estudios de conducción nerviosa

Durante el transcurso de los 3 años de tratamiento con eliglustat, 23 pacientes reportaron un total de 155 eventos adversos (EAs).

La mayoría (74%) fueron leves y el 95% no relacionados al tratamiento con eliglustat. Los EAs con-

siderados relacionados al tratamiento se muestran en la **Tabla 3**.

Los eventos adversos más frecuentes, reportados en más de 2 pacientes fueron:

- infecciones virales (6 pacientes)
- infecciones urinarias o de vías aéreas superiores (4 pacientes cada una)
- cefalea, aumento de la presión arterial, dolor abdominal, diarrea (3 pacientes cada uno)

Eventos adversos severos

5 eventos, presentados por 3 pacientes, fueron calificados como severos.

1. TVNS (taquicardia ventricular no sostenida) en 1 paciente. Fue calificada como severa debido a que el paciente fue hospitalizado para monitoreo electrocardiográfico. El evento no tuvo consecuencias, y durante el mismo no hubo niveles detectables de la droga en estudio.
2. Exposición a radiaciones durante el embarazo: 3 eventos en 2 pacientes
3. Aborto espontáneo: 1 evento en 1 paciente.

Conclusiones

- Eliglustat ha demostrado eficacia prometedora como un potencial tratamiento oral reductor de sustrato para la EG1.
- Se observó progreso continuo de respuesta en los parámetros hematológicos y en el volumen de órganos luego de 3 años de tratamiento con eliglustat.
- La mayoría de los pacientes tratados con eliglustat alcanzaron las metas establecidas para la EG1, demostrando una respuesta progresiva y clínicamente significativa en múltiples sistemas.
- Los datos obtenidos en el análisis de los 3 años de seguimiento sugieren que eliglustat ha tenido un impacto positivo en los marcadores de enfermedad ósea, como la densidad mineral ósea, medida por DEXA, y la infiltración por médula oscura, evaluada por RMN.
- Los eventos adversos observados durante los 3 años fueron leves y la mayoría no relacionados a la medicación en estudio

Bibliografía

- 1- Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41(suppl 5):4-14.
- 2- 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):893-899.
- 3- 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 years results of a phase 2 study. *Blood.* 2010; 116(6):4095-98.
- 4- Dragosky M, Lukina E, Watman N, et al. . Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 results, assessment of patient responses, and achievement of established therapeutic goals after 3 years of treatment. *Mol Genet Metab* 2011;102:S15-S6. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719210004440>
- 5- Kamath R, Lukina E, Watman N, et al. Improvements in skeletal manifestations in Gaucher disease type 1 patients receiving oral eliglustat during a phase 2 trial. *Mol Genet Metab* 2011;102:S23. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719210004701>
- 6- Peterschmit MJ, Lukina E, Watman N, et al. Eliglustat, an Investigational Oral Therapy for Gaucher Disease Type 1: Updated Phase 2 Results - 4-Year Follow-up. *Mol Genet Metab* 2012;105:S52. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109671921100549X>