

Nuovo anti-Gaucher orale, efficace a 2 anni

15 febbraio 2010



Genzyme ha comunicato i dati di follow-up a 2 anni di uno studio di fase II su eliglustat tartrato (noto in precedenza come Genz-112638) un nuovo farmaco orale sperimentale contro la malattia di Gaucher di tipo 1. In 2 anni di trattamento si sono ottenuti miglioramenti continui di tutti gli endpoint, inclusa la patologia ossea, rispetto al basale. I risultati, indicativi dell'efficacia prolungata del farmaco, sono stati presentati per la prima volta al simposio mondiale del Lysosomal Disease Network, in corso a Miami, in Florida.

Eliglustat è un nuovo analogo della glucosilceramide che inibisce parzialmente l'enzima glucosilceramide sintetasi, riducendo quindi la produzione di glucosilceramide stessa. La glucosilceramide è la sostanza che si accumula nelle cellule e nei tessuti dei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher.

Il farmaco, somministrabile per os sotto forma di capsule, è stato sviluppato per offrire un'alternativa terapeutica conveniente e una gamma più ampia di opzioni di trattamento ai pazienti affetti da malattia di Gucher di tipo 1, la più comune malattia da accumulo lisosomiale. L'imiglucerasi (Cerezyme), l'altro prodotto di Genzyme per il trattamento di questa patologia, l'unico per ora approvato, viene invece somministrato per via endovenosa.

Lo scorso anno era stato reso noto che lo studio aveva raggiunto l'endpoint primario composito: una risposta clinicamente significativa per almeno due su tre endpoint (miglioramento delle dimensioni della milza, della concentrazione dell'emoglobina e della conta piastrinica) dopo 52 settimane. 22 partecipanti su 26 avevano completato almeno un anno di trattamento e 20 avevano raggiunto i 2 anni. Ora lo studio sta continuando con 19 pazienti per il terzo anno.

Nei pazienti trattati col farmaco, si sono osservati miglioramenti continui nei due anni di trattamento.

I volumi splenici si sono ridotti rispetto al basale in media del 52% mentre quelli epatici del 24%.

I livelli dell'emoglobina sono aumentati in media di 2,1 g/dl e la conta piastrinica in media dell'81% rispetto al basale.

I livelli di chitotriosidasi sono scesi rispetto al basale di un valore mediano del 63% tra i 17 pazienti con chitotriosidasi. La chitotriosidasi, una chitinasi prodotta da

macrofagi attivati, è comunemente monitorata dai medici come biomarker dell'impatto della malattia e della risposta al trattamento.

Secondo i dati dell' ICGG Gaucher Registry, un programma multicentrico internazionale sostenuto da Genzyme che registra gli outcome clinici dei soggetti affetti dalla malattia, indipendentemente dal trattamento effettuato, più dell'80% dei pazienti colpiti da malattia di Gaucher presenta evidenze radiologiche di patologia ossea. I dati presentati a Miami comprendevano anche i risultati di un'analisi prestabilita che suggerisce un effetto positivo di su alcuni indicatori di malattia ossea, tra cui la densità minerale ossea (misurata mediante la DXA) e l'infiltrazione del midollo osseo da parte delle cellule malate (misurata come percentuale di midollo rosso alla RM).

In particolare, la densità minerale ossea (BMD) della colonna lombare ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi in 16 pazienti di cui erano disponibili i valori basali, sia dopo un anno sia dopo due (Z score = + 0,60, T score = + 0,56). Quattro dei sei pazienti che al basale presentavano una BMD inferiore al normale sono migliorati fino a raggiungere T score normali a 2 anni.

Nei 18 pazienti con segni di infiltrazione midollare visibili alla RM al basale, sei sono migliorati nel primo anno, altri due sono migliorati in quello successivo e 10 sono rimasti stabili.

Il farmaco è risultato in generale ben tollerato. Tra gli eventi avversi più comuni riportati in due anni da più del 10% dei pazienti ci sono stati infezioni virali (sei pazienti), infezioni delle vie urinarie, aumento della pressione arteriosa e dolore addominale (tre pazienti ciascuno). In sei pazienti si sono avuti otto eventi avversi legati al farmaco, tutti di lieve gravità.

L'azienda ha già cominciato l'arruolamento per due studi multicentrici di fase III su eliglustat. Il primo, denominato ENCORE, è uno studio randomizzato in aperto su pazienti adulti con malattia di Gaucher di tipo 1, volto a confrontare eliglustat con imiglucerasi. Al trial possono partecipare pazienti già trattati con imiglucerasi per almeno tre anni, che abbiano raggiunto gli obiettivi terapeutici. Il secondo, chiamato ENGAGE, è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, su pazienti con una diagnosi confermata di malattia di Gaucher di tipo 1, non sottoposti ad alcun trattamento negli ultimi 12 mesi. I due studi si svolgono in oltre 30 centri di più di 20 Paesi. Sta inoltre partendo uno studio di confronto tra due diversi schemi posologici: once daily verso bid.

