

Actualités thérapeutiques MIGLUSTAT (ZAVESCA*)

Journée du C.E.T.G 2010

Dr Agathe Masseur

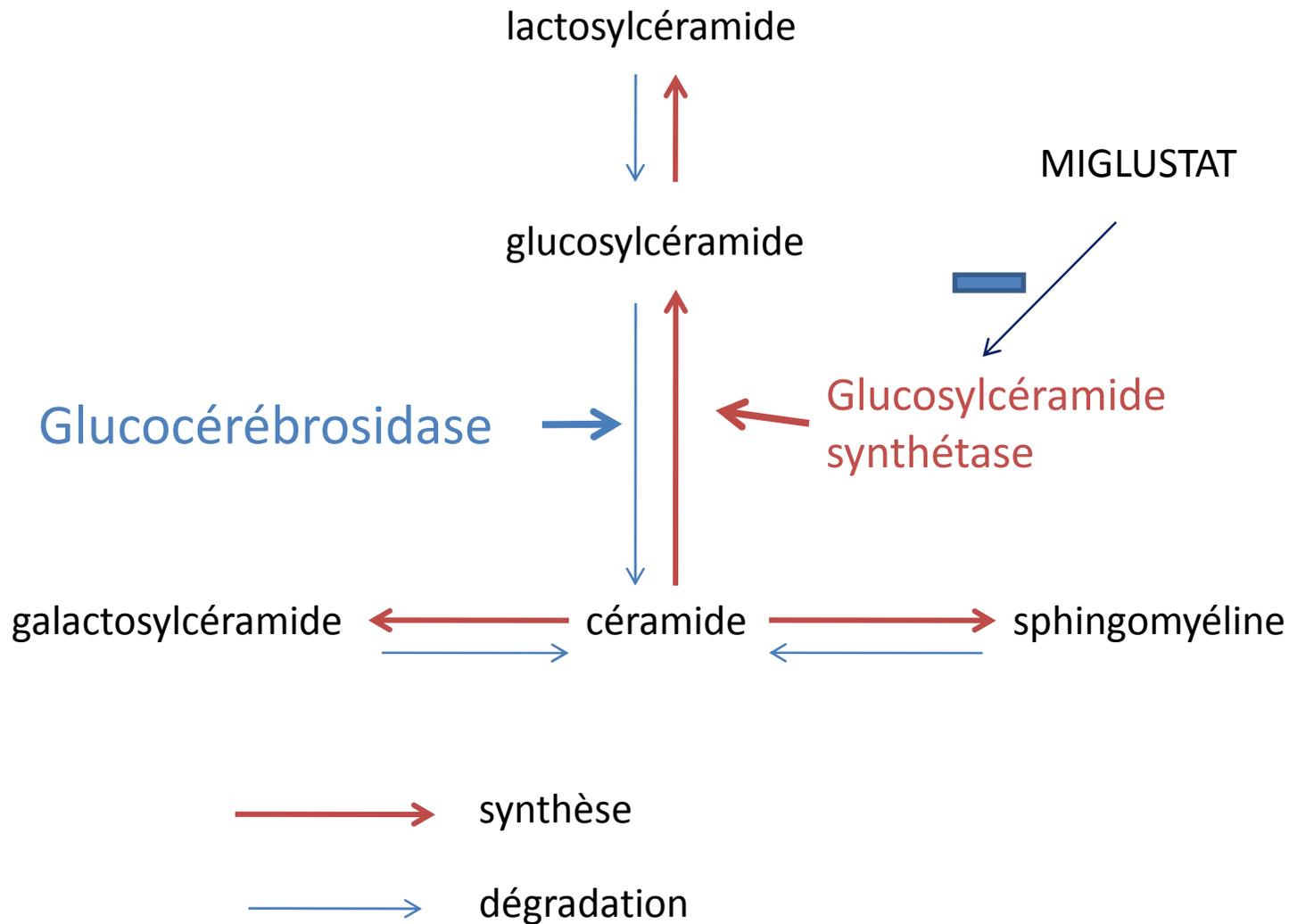
Médecine interne

CHU Nantes

Principe thérapeutique

- Principe de réduction de substrat
- Augmentation de la clairance du glucosylceramide
- Diminution de son accumulation

Principe thérapeutique miglustat ZAVESCA*



Revue littérature

- 3 études ayant conduit AMM européenne en 2002:
 - OGT 918-001: étude ouverte 12 mois+ 24 mois
 - 28 patients naïfs TTT, zavesca* 300 mg/j
 - 12 mois de suivi
 - Diminution volume rate 22%, foie 14%
 - Peu de variations chiffres Hb et plaquettes
 - Chitotriosidase: augmentation à 12 mois, puis diminution à 24 mois

- Étude OGT 918-003: étude de dose 50mgX3 versus 100mgX3 par jour, durée 6mois + 6mois
 - 18 patients
 - Moindre efficacité à 150 mg/j
 - Autant d'effets secondaires
- Étude OGT 918-004 : étude ouverte , TTT entretient après ERT min 2 ans, en monothérapie ou TTT combiné
 - 36 patients, 12 par bras
 - Pas de différence entre les 3 bras à 6 mois: taille rate et foie, hb, sauf augmentation chitotriosiase de 33% bras miglustat
 - 6 à 12 mois 2 bras: ERT et miglustat monoT
 - Diminution pq et augmentation chito bras miglustat
 - Pas de modif organomégalie

Recommandations américaines et européennes (2005)

- ERT traitement de première intention
- Utilisation du miglustat pour patients ne pouvant pas avoir d'ERT
- Association à effets secondaires:
 - Tremblement 30%
 - Paresthésies et neuropathies périph 20%
 - Diarrhée 85%
 - Perte de poids 65%
 - Études chez l'animal: infertilité par anomalies de spermatogénèse

Recommandations

- Suivi et exam neuro tout les 6 mois
- Pas de switch de TTT ERT pour miglustat sauf impossibilité de poursuivre le traitement
- Pas d'intérêt en association à l'imiglucérase
- Ne pas être utilisé en dessous de 18 ans et au dessus de 65 ans, à éviter chez les femmes en âge de procréer ou sous couvert d'une contraception efficace (y compris patients masculin)
- Ne doit être prescrit que par médecins ayant l'expérience de la maladie de Gaucher

Recommandations nutritionnelles

Dechelotte Presse Med 2004

Conseils nutritionnels à délivrer aux patients sous Zavesca®

- Éviter une prise importante de disaccharides (saccharose, lactose) ou de glucides complexes (par exemple pain, féculents, légumes secs) au cours d'un même repas.
- Privilégier leur répartition sur les 3 repas et sous forme de collations dans la matinée et dans l'après-midi.
- Limiter la consommation de lait et la répartir au cours des repas; privilégier un apport en produits laitiers sous forme de yaourts et de fromages fermentés.
- Diversifier les sources de glucides simples en augmentant la prise de fructose sous forme de fruits (banane, poire, pomme, fruits secs notamment), de miel (pauvre en saccharose et très riche en glucose et fructose) et de confitures ou de jus de fruits non supplémentés en disaccharides (saccharose).
- Surveiller son poids une fois par mois.

Revue littérature

Clin Ther 2007 Aug;29(8):1645-54.

Effect of miglustat on bone disease in adults with type 1 Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies.

[Pastores GM](#), [Elstein D](#), [Hrebícek M](#), [Zimran A](#).

- Meta-analyse de 3 études
- 76 patients naïfs de traitement ou sous ERT
- Miglustat 300mg/j
- Suivi 2 ans
- Pas d'événements osseux
- Augmentation densité minérale osseuse
 - + 0,15 au rachis à 6 mois + 0,25 à 24 mois
 - + 0,23 au fémur à 6 mois + 0,27 à 24 mois

Real-world clinical experience with long-term miglustat maintenance therapy in type 1 Gaucher disease: the ZAGAL project

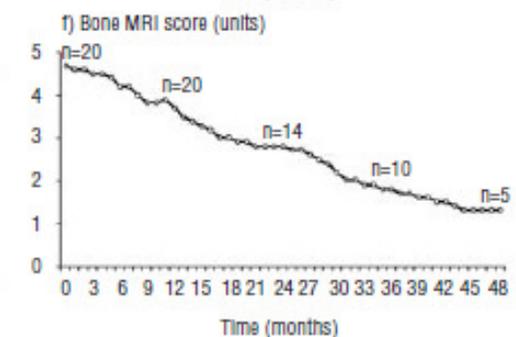
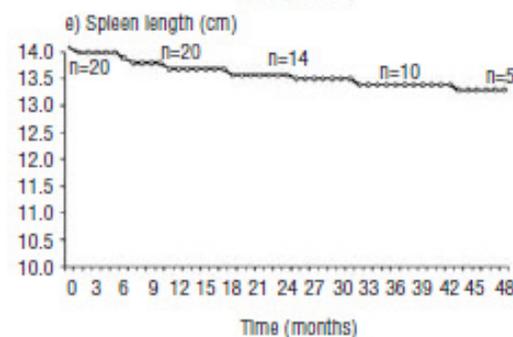
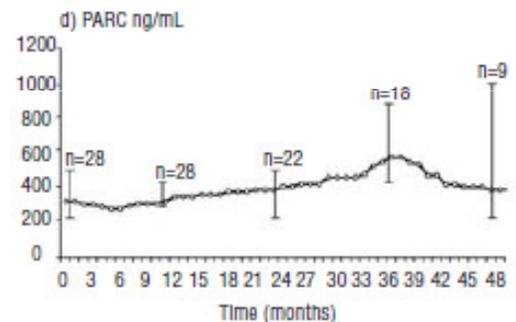
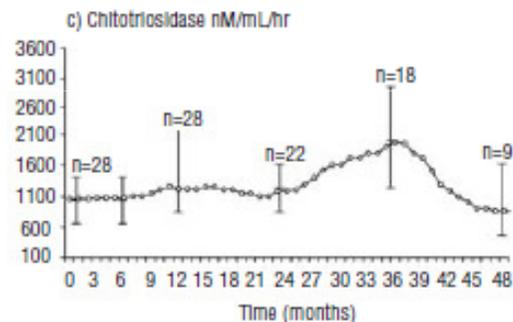
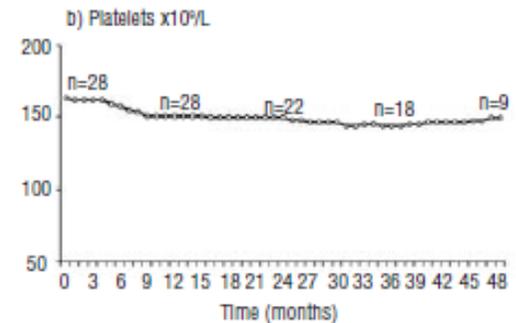
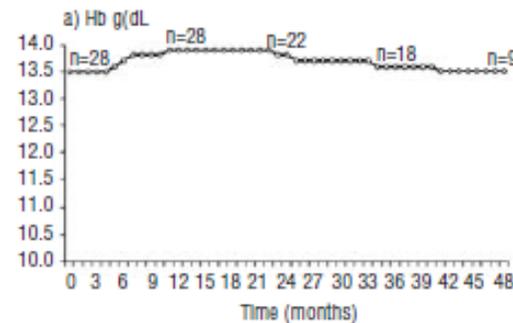
Pilar Giraldo,^{1,2,9,11} Pilar Alfonso,^{2,11} Koldo Atutxa,³ María A. Fernández-Galán,⁴ Abelardo Barez,⁵ Rafael Franco,⁶ Dora Alonso,⁷ Alejandro Martin,⁸ Paz Latre,⁹ and Miguel Pocovi^{1,2,9,11}

- Etude prospective réalisée en Espagne (Spanish gaucher Disease Foundation)
- 28 patients inclus entre 2004 et 2008, maladie de Gaucher de type I légère à modérée, stabilisés sous ERT
- Miglustat 300 mg/j associé régime pauvre en hydrates de carbone
- Évaluation clinique, biologique et échographique.
- IRM osseuse
- Évaluation neuro clinique, EMG (sural et péroné), test de mémoire (Memory Scale Impairment)

résultats

Table 1. General patients' characteristics.

Number of patients	N	28
Gender	Males, n (%)	13 (46.5)
	Females, n (%)	15 (53.5)
Age at diagnosis	Mean (SD)	27.2 (12.0)
	Median (range)	28 (7-47)
SSI at diagnosis	Mean (SD)	6.8 (3.7)
	Median (range)	7 (2-16)
Genotype	N370S/L444P (n)	10
	N370S/T134P (n)	2
	D409/G337S (n)	2
	N370S/N370S (n)	2
	N370S/other (n)	12
Age at start	Mean (SD)	35.2 (10.2)
	Median (range)	37 (15-54)
SSI at ERT start	Mean (SD)	7.2 (3.9)
	Median (range)	7.4 (4-16)
Duration of ERT (years)	Mean (SD)	5.2 (3.4)
	Median (range)	4.4 (1.4-14.6)
ERT dose (U/kg/2w)	Mean (SD)	38.3 (13.5)
	Median (range)	30 (20-60)
	<30 U/kg/2w (n)	1
	30 U/kg/2w (n)	14
	>30 and <60 U/kg/2w (n)	7
>60 U/kg/2w (n)	6	



résultats

- 18 patients à 36 mois, 9 à 48 mois
- Maintient des paramètres biologiques et échographiques
- Augmentation de CT, CCL18/PARC
- Pas d'événements osseux
- Diminution de l'infiltration médullaire rachidienne -1 à 4 points au S-MRI scale
- Qualité de vie similaire aux patients sous ERT
- E II:
 - 6 p. (21%) tb gastrointestinaux modérés (1 arrêt de traitement)
 - 5p. Perte de poids 1 à 8 kg
 - 8p. Tremblement extrémités atténué après quelques semaines
 - Pas de neuropathie périph, pas de tr cognitifs
 - 3 décès: mélanome, IDM, cancer génital

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009 Sep;18(9):770-7.

Miglustat (Zavesca) in type 1 Gaucher disease: 5-year results of a post-authorisation safety surveillance programme.

[Hollak CE](#), [Hughes D](#), [van Schaik IN](#), [Schwierin B](#), [Bembi B](#).

- Étude de cohorte prospective entre 2003 et 2008
- 112 patients inclus, dont 76 après ERT durée moy de 57 mois
- Age moy 46 (81% entre 18 et 65 ans)
- 57% hommes, 43% femmes
- Atteinte osseuse: ostéopénie 44%, ostéonécrose 17%, ostéolyse 7%, fracture patho 4%
- Atteinte neurologique: neuropathie périph 7%, tb cognitif 13%, Parkinson 4%

résultats

- Tolérance
 - 300 mg/j chez 77% des patients
 - à 1 an 50 % patients sous traitement
 - 38% on reçu 2,5 ans de traitement
- Suivi 53% patients:
 - Nouvelles manif neuro 19% (tremblement, tb cognitifs, 4 neuropathies périph)
 - Perte poids > 10% chez 8% des patients
 - Manif osseuses 9%
 - Arrêt pour effets secondaires 29% dont 17% pour troubles digestifs

Expérience du CETG

- Actuellement 35 à 40 patients sous miglustat
- Suivi de cohorte entre 2003 et 2008:
 - 12 patients dont 1 perdu de vue
 - Gaucher de type 1, formes modérées
 - 6 femmes, 5 hommes
 - 2 parkinson
 - Génotype 3 homozygotes N370S, 4 hétérozygotes N370S/L444P, 1 N370S/R120W

- 4 patients naïfs de traitement
- 2 à 13 ans de TTT par ERT, moy 5 ans
- Phénotype initial:
 - 9 SMG dont 2 splénectomies
 - 9 thrombopénies
 - 2 atteintes osseuses sévères (ostéonécrose, infarctus osseux)
- En début de Miglustat:
 - 3 HMG modérées, 1 cytopénie modérée
 - Pas de nouveaux événements osseux
 - At neuro périph: 0

suivi

- Durée miglustat* > 1 an: 8 patients
- Tb dig : 8 patients
- Tremblement: 4 patients
- Perte de poids: 2 patients
- Aggravation: 1 patient, majoration de l'infiltration osseuse
- Durée moy TTT: 1, 5 ans (1 mois à 4 ans)
- Motif arrêt TTT: effets secondaires 6 patients
- Peu de variation plaquettes
- Chitotriosidase : augmentation variable jusqu'à X2
- Peu variation SMG

Miglustat* quelles indications?

- Alternative au traitements IV si celui-ci est impossible
- En relai de l'ERT chez des patients stables sans complications sévères
- En traitement alternatif séquentiel chez des patients stabilisés par l'ERT ?

Blood Cell Mol Dis, 2010

Spontaneous regression of disease manifestations can occur in type 1 Gaucher disease; results of a retrospective cohort study

Joske M.F. Boomsma ^{a,1}, Laura van Dussen ^{a,1}, Maaïke G. Wiersma ^a, Johanna E.M. Groener ^b, Johannes M.F.G. Aerts ^b, Mario Maas ^c, Carla E.M. Hollak ^{a,*}

Étude retrospective 18 patients adultes: 4,5 ans suivi sans traitement
7 régression spontanée, 8 stables

Brain 2010

Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study

Marieke Biegstraaten,¹ Eugen Mengel,² Laszlo Maródi,³ Milan Petakov,⁴ Claus Niederau,⁵ Pilar Giraldo,⁶ Derralyn Hughes,⁷ Mirando Mrsic,⁸ Atul Mehta,⁷ Carla E. M. Hollak¹ and Ivo N. van Schaik¹

Meta analyse 103 patients. 10,7% polyneuropathies axonales sensitives