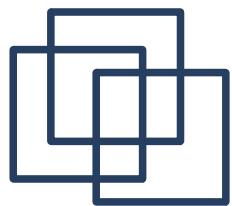
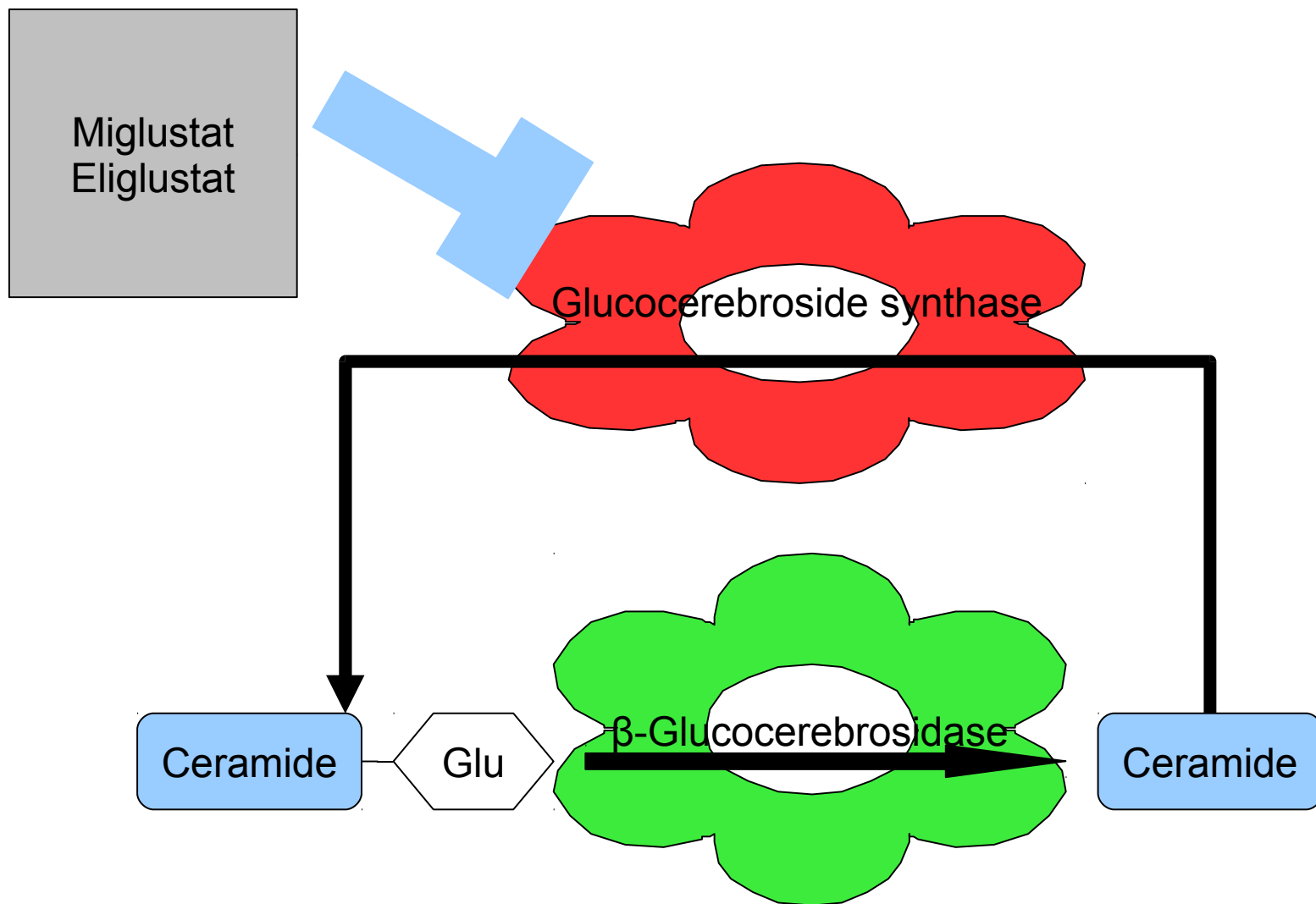


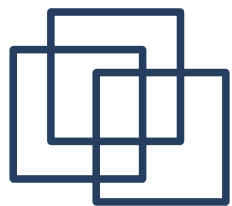
Tartrate d'eliglustat

Essais thérapeutiques



Thérapie par réduction du substrat =SRT

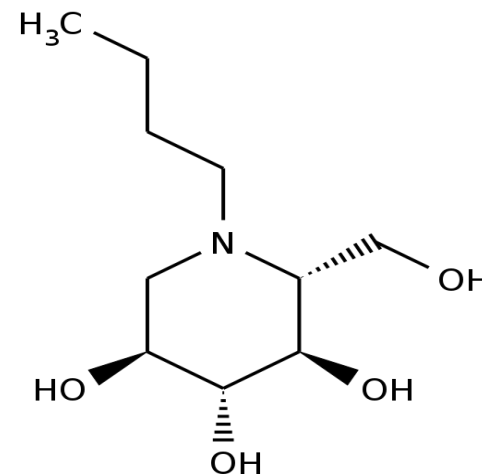




Eliglustat et Miglustat

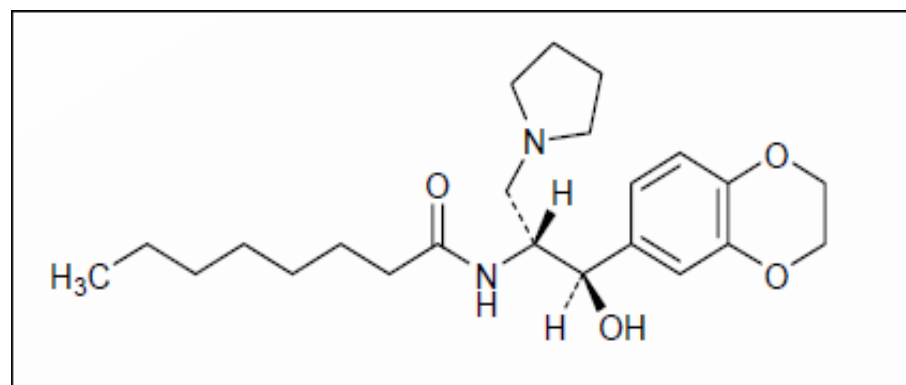
- Miglustat

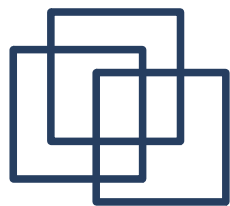
- Analogue glucidique



- Eliglustat

- Analogue ceramide
- Spécificité accrue ?





Etudes précliniques

d'après Cox. *Curr Opin Invest Drugs* 2010;11

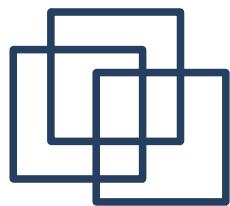
- Sur cultures cellulaires
 - Inhibition dose-dépendante de la production des gangliosides GM1 et GM3
 - Pas d'inhibition des disaccharidases intestinales
- Sur modèle murin de Gaucher (Asp409Val/nul)
 - Diminution dose-dépendante du glucocerebroside dans les tissus
 - Diminution des cellules de Gaucher
 - Potentialisation de l'effet de l'imiglucérase
- Pharmacocinétique :
 - Efflux P-gp cérébral +++



Etudes de phase I (volontaire sain)

d'après *Cox. Curr Opin Invest Drugs* 2010;11

- Concentrations après prise unique
 - Pic plasmatique à 2 heures de l'ingestion
 - 1/2 vie=6 heures
- Concentrations après prises multiples (2/j)
 - Stables après 60 heures
 - Non modifiées par alimentation
 - Dépendent du génotype cytochrome P450
 - CYP2D6 (et CYP3A4)
- Diminution de la concentration plasmatique du glucocérebroside en 4-10 jours



L'essai de phase II

A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1

Elena Lukina,¹ Nora Watman,² Elsa Avila Arreguin,³ Maryam Banikazemi,⁴ Marta Dragosky,⁵ Marcelo Iastrebner,⁵ Hanna Rosenbaum,⁶ Mici Phillips,⁷ Gregory M. Pastores,⁴ Daniel I. Rosenthal,⁸ Mathilde Kaper,⁹ Tejdeep Singh,⁹ Ana Cristina Puga,⁹ Peter L. Bonate,⁹ and M. Judith Peterschmitt⁹

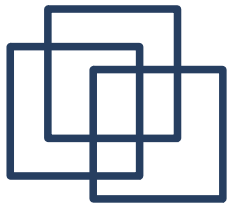
Blood 2010;116 (6):893-9

- Essai international multicentrique ouvert non-controlé, à un seul bras
 - 5 pays, 7 centres

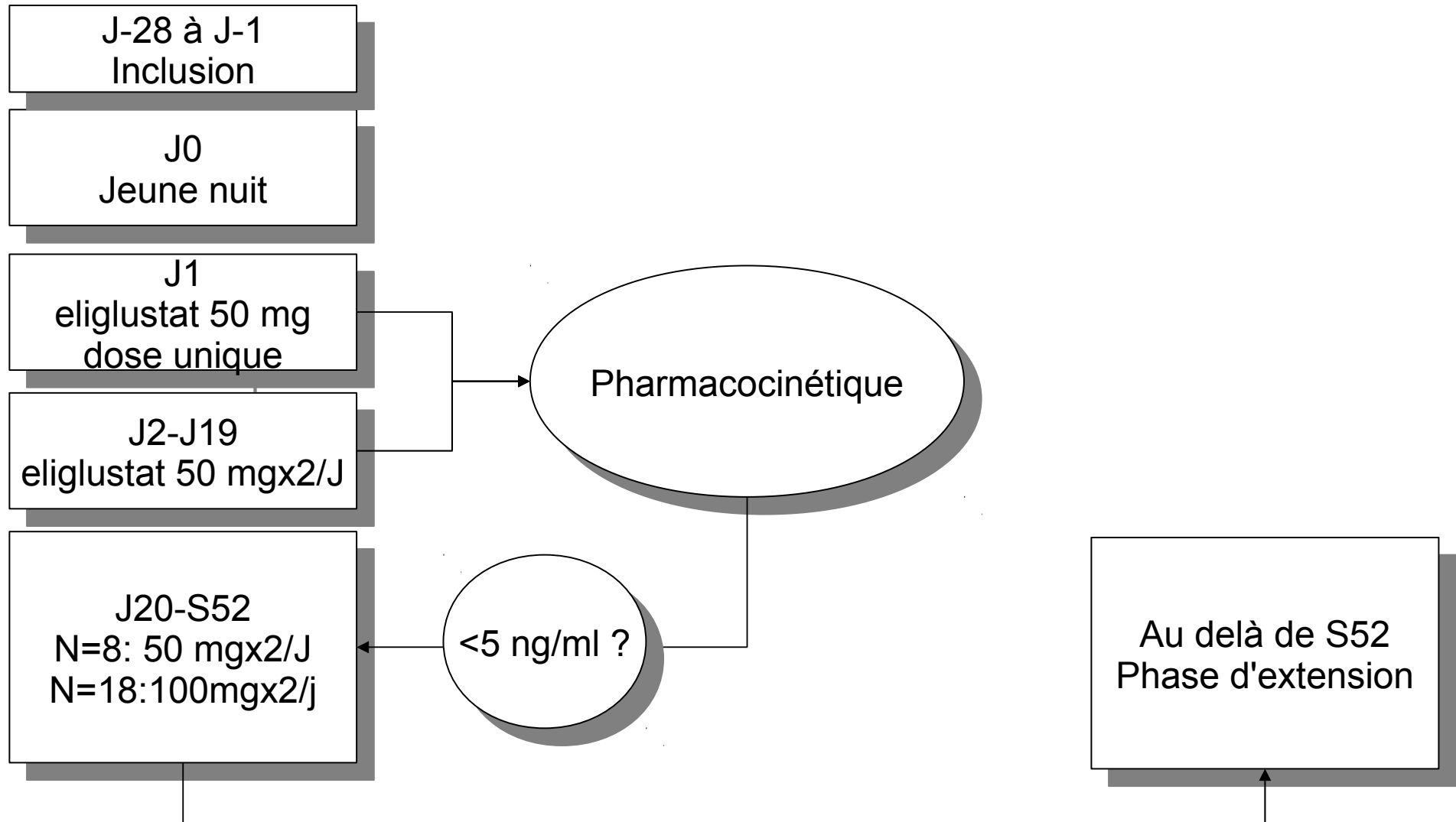


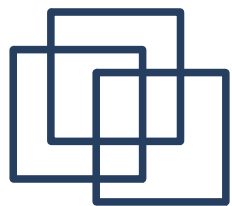
Essai PII. Objectif

- Evaluer tartrate d'eliglustat
 - Efficacité
 - Effets indésirables
 - Pharmacocinétique
- Dans la maladie de Gaucher de type I (adultes)
- Posologie
 - 50 ou 100 mg deux fois par jour *per os*
 - adaptée à la concentration plasmatique



Essai PII. Protocole

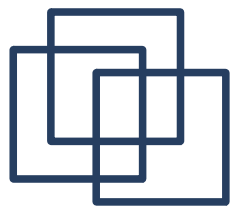




Essai PII. Population

Critères d'éligibilité

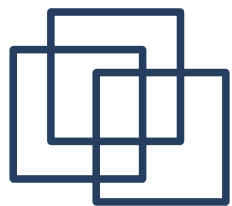
- Hommes et femmes 18 à 65 ans
- Déficit en β -glucosidase acide
- Volume splénique ≥ 10 N (N= 0,2 % poids)
 - Par scanner ou IRM
- Au moins un critère parmi :
 - Plaquettes entre 45000 et 100000/mm³
 - Hémoglobine entre 8 et 10-11 (F-H) g/dL
- Consentant à
 - Contraception efficace (femmes)
 - Pas de pamplemousse



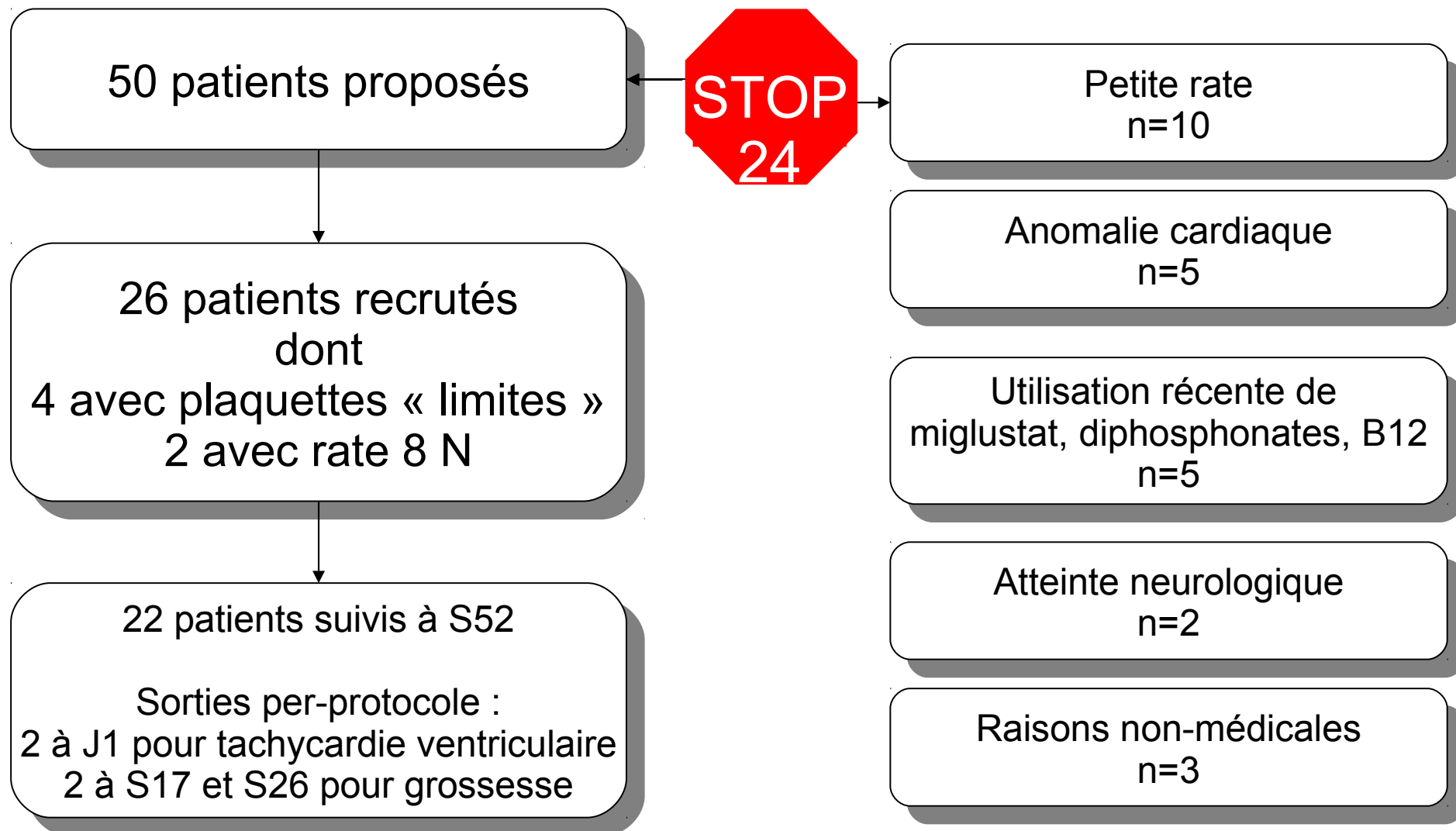
Essai PII. Population

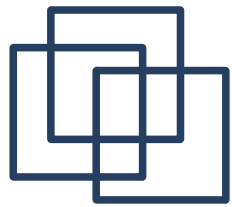
Critères d'exclusion

- Splénectomie
- Traitement par miglustat, imiglucerase (12 mois)
- Traitement par diphosphonates (3 mois)
- Crise osseuse ou pathologie osseuse (12 mois)
- Anémie d'une autre origine que MG-1
- MG symptomatique
 - Infarctus hépatique, VO hémorragique, complications pulmonaires ou neurologiques
- Anomalies cardiaques, grossesse, allaitement



Essai PII. Population Recrutement





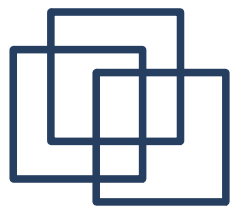
Essai PII. Population

Caractéristiques de la population (n=26)

Hommes n(%)	10 (38)
Age (années) *	34 ± 13
β-glucosidase acide (nmol/h/mg)	0,47 ± 0,77
Hémoglobine (g/dL)	11,1 ± 1,7
Plaquettes (/mm ³)	64442 ± 20118
Volume splénique (xN)	20,0 ± 12,8
Volume hépatique	1,8 ± 0,6
Chitotriosidase (nmol/h/mL)(n=24)	9168 ± 5395

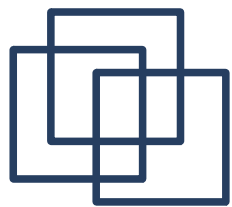
Résultats exprimés comme n(%) ou moyenne ± écart-type

*Age au diagnostic 24 ans extrêmes (18-60)



Essai PII. Critères d'efficacité

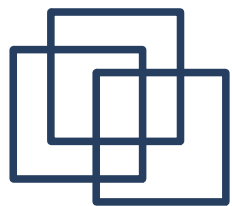
- Critère principal composite à S52, 2 sur 3 au moins :
 - ↓ volume splénique de 15%
 - ↑ Hb de 0,5 g/dl
 - ↑ plaquettes 15%
- Critères secondaires, évolution à S52
 - Marqueurs biologiques
 - Volume hépatique
 - Ostéodensitométrie, IRM fémurs
 - Evènements osseux
 - Qualité de vie



Essai PII. Résultats Efficacité à S52

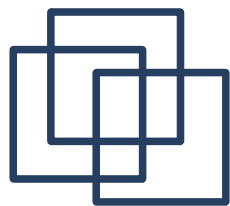
Critère principal

	En intention de traiter	<i>Per</i> protocole	Variation absolue
Critère principal composite	76,9%	90,9%	
Critère rate	84,6%	100%	-38,5%
Critère plaquettes	64%	76,2%	+40,3%
Critère hémoglobine	90%	100%	+1,62 g/dL



Essai PII. Résultats Efficacité à S52 autres critères

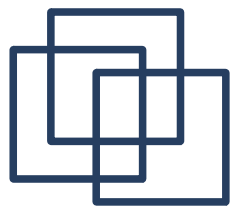
- Os
 - Aucun événement clinique ou radiologique
 - Z-score et T-Score rachis: +0.3
 - Infiltration osseuse (IRM) diminue chez 7 patients (35%)
- Biomarqueurs (Chito, CCL18, ECA, PATR)
 - Diminution médiane de 35 à 50%
- Qualité de vie
 - Indices peu ou pas améliorés



Essai PII. Résultats EI à S52

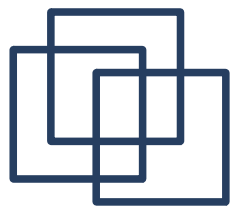
n=22

- 75 évènements indésirables rapportés (43% avant 3 mois)
 - Dont EI possiblement liés au traitement
 - EI sévères (hospitalisation) (n=1)
 - Tachycardie ventriculaire (homme 60 ans)
 - EI modérés à minimes (n=7)
 - Douleur abdominale (n=2)
 - Diarrhée (n=2)
 - Palpitations (n=1)
 - Céphalées (n=1)
 - Tachycardie ventriculaire asymptomatique (n=1)



Essai PII. Grossesses

- Deux sorties en cours de protocole (S17 et S26)
 - Une grossesse sortie à 5 SA, menée à terme
 - Une grossesse sortie à 6 SA, menée à terme
- Une femme ayant poursuivi le protocole à S52
 - Fausse couche à 6 SA non dépistée
 - Seconde grossesse détectée à S52 (16 SA)
 - Echo foetale normale à 31 SA
 - HTA, metrorragies, fausse couche à 39 SA



Essai PII. Résultats pharmacocinétique

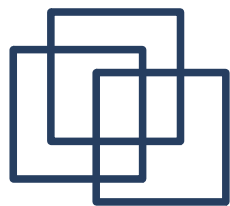
- Concentrations plasmatiques varient beaucoup entre patients
 - Résiduelle mediane=5,7 ; min=1,9 ; max=18,5 ng/mL
 - Corrélation entre concentration résiduelle et :
 - Réduction du volume splénique ($r=-0,79$; $p<0.001$)
 - Chitotriosidase ($r=-0,46$; $p<0.001$)



Essai PII. Résultats à 2 ans

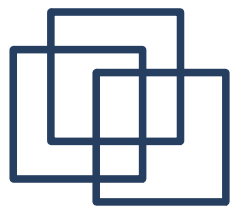
Lukina et al. Blood. 2010 Aug 16

- 20 patients
 - Poursuite de l'amélioration des paramètres mesurés à 1 an
 - Par rapport aux caractéristiques initiales
 - Plaquettes : + 81 % (+50000/mm³)
 - Hémoglobine : +2,1 g/dL
 - Volume splénique : – 52%
 - Densité minérale osseuse : +7,8%
 - Z-score et T-Score rachis: +0.6
 - EI sévère possiblement liés au traitement=0



Essai PII. Conclusions

- Pharmacocinétique
 - Patient-dépendante
 - Déterminant l'efficacité
 - Adaptation individuelle des doses
- Efficacité du même ordre que l'enzymothérapie ?
 - A confirmer par essai comparatif
- Bonne tolérance ?
 - A confirmer par essai de grande ampleur



Etudes de phase 3 en cours

Source <http://clinicaltrials.gov/>

- ENGAGE n=36, patients « naïfs »
 - Essai randomisé en double-aveugle contrôlé versus placebo
 - Patients MG-1 ≥ 16 ans
 - Objectif principal : volume splénique à 39 s
- EDGE n=234, une prise versus 2 prises par jour
 - Essai randomisé en double-aveugle contrôlé
 - Patients MG-1 ≥ 18 ans
 - Objectif principal : Stabilité à 52 semaines
- ENCORE n=186, en relai de Cerezyme®
 - Essai ouvert randomisé versus Cerezyme®
 - Patients MG-1 ≥ 18 ans
 - Objectif principal : Stabilité à 52 semaines