

# Resultados del tratamiento con eliglustat, una nueva terapia de reducción de sustrato para pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1: efectividad a 6 años evaluada en tres centros de Argentina



ARTÍCULO ORIGINAL

## Eliglustat, a new substrate reduction therapy for adult patients with Gaucher disease type 1: effectiveness at 6 years evaluated in three centers of Argentina

Drelichman G.<sup>1</sup>, Fernández Escobar N.<sup>1</sup>, Soberón B.<sup>1</sup>, Basack N.<sup>1</sup>, Aversa L.<sup>1</sup>, Watman N.<sup>2</sup>, Bolesina M.<sup>2</sup>, Ávila M.<sup>2</sup>, Dragosky M.<sup>3</sup>, Jozami C.<sup>3</sup>, Larroudé M.S.<sup>4</sup>, Aguilar G.<sup>4</sup>, Rossi I.<sup>4</sup>, Schenone A.<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de hematología, Hospital de niños R. Gutiérrez CABA;

<sup>2</sup>División de Hematología Hospital Ramos Mejía,

<sup>3</sup>Instituto Henry Moore,

<sup>4</sup>Centro de Diagnóstico Rossi,

<sup>5</sup>Laboratorio Dr. N.A. Chamoles, CABA, Argentina

drgdrelichman@yahoo.com.ar

Fecha recepción: 10/09/2019

Fecha aprobación: 12/11/2019

HEMATOLOGÍA

Volumen 23 n° 3: 25-34

Septiembre - Diciembre 2019

**Palabras claves:** enfermedad de Gaucher, eliglustat, terapia de reducción de sustrato.

**Keywords:** Gaucher disease, eliglustat, substrate reduction therapy.

### Resumen

Una de las opciones actualmente disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1 es la terapia de reducción de sustrato mediante eliglustat. Esta terapia ha sido recientemente aprobada y no cuenta con datos de su efectividad en Argentina. El objetivo del trabajo fue evaluar la efectividad de eliglustat utilizado durante 6 años para el tratamiento de pacientes adultos con EG en tres centros de Argentina. Se incluyeron 22 pacientes  $\geq$  de 18 años ingresados al estudio internacional fase III ENCORE (NCT00943111) y seguidos por al menos 6 años. Se separó el seguimiento de los pacientes en tres etapas: 1) la etapa 1 comprendió el período de randomización y su seguimiento durante 12 meses. 2) la etapa 2, comprendió el lapso entre

los 12 meses y los 4 años (extensión del estudio ENCORE); 3) la etapa 3, de la “vida real”, incluyó el seguimiento de los pacientes que continuaron por 2 años en tratamiento con eliglustat y obtuvo datos registrados por los médicos tratantes durante el seguimiento fuera del ensayo clínico. La principal variable evaluada fue el sostén de las metas terapéuticas (MT). Con un tiempo de seguimiento de 6.3 años, todos los pacientes bajo tratamiento con eliglustat mantuvieron las MT en los diferentes parámetros analizados durante el seguimiento. Las lesiones óseas con 6 años de seguimiento permanecieron estables sin nuevas lesiones agudas ni crisis de dolor. En el presente estudio observamos que los pacientes seguidos bajo tratamiento con eliglustat mantuvieron las MT a largo plazo.

## Abstract

One option currently available for the treatment of type 1 Gaucher disease (GD) is substrate reduction therapy (SRT) by eliglustat. This therapy has recently been approved and data on its effectiveness in Argentina are not available. The objective of the study was to evaluate the effectiveness of eliglustat used during 6 years in adult patients with GD in three centers of Argentina. Twenty-two patients  $\geq 18$  years with GD admitted to the phase III clinical trial ENCORE (NCT00943111) and followed for at least 6 years were included. For the analysis, patient follow-up was separated into three stages: 1) stage 1 comprised the period of patient randomization and follow-up during 12 months. 2) stage 2, comprised the time between the 12 months and the 4 years of follow-up (extension of the ENCORE study); 3) stage 3, "real life", included the follow-up of patients who continued for 2 years in treatment with eliglustat and obtained data recorded by treating physicians during the follow-up outside the clinical trial. The main outcome evaluated consisted in the sustain of therapeutic goals (TG). With a follow-up time of 6.3 years (2 years out of the ENCORE study), all patients under treatment with eliglustat maintained the TG. The bone lesions after 6 years of follow-up remained stable without new acute lesions or pain crises.

## Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG) es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más frecuente<sup>(1,2)</sup>. Es un padecimiento crónico, progresivo y multisistémico. Los hallazgos más frecuentes al diagnóstico son las visceromegalias, compromiso óseo y citopenias periféricas. El defecto genético se localiza en el cromosoma 1 región q2.1 dando como resultado una mutación autosómica recesiva produciendo el déficit en la síntesis de la enzima lisosomal beta-glucocerebrosidasa que cataliza la glucosilceramida en glucosa y ceramida, provocando el aumento de GL-1 en el interior de los macrófagos del sistema monocito macrófago (SMM) y la consecuente acumulación de este sustrato<sup>(1-5)</sup>.

La estrategia terapéutica en la EG consiste en la disminución del GL-1, responsable de la sintomatología. Actualmente existen dos opciones terapéuticas: la terapia de remplazo enzimático (TRE) y la terapia de reducción de sustrato (TRS)<sup>(6)</sup>. La TRE

aporta la enzima deficiente a los lisosomas del SMM. Esta opción, a través del uso de imiglucerasa, ha sido durante más de 20 años la norma de tratamiento, logrando revertir el compromiso visceral, hematológico y esquelético de la enfermedad<sup>(6)</sup>. La TRE requiere de infusiones intravenosas de por vida, cada 15 días. La TRS, eliglustat, tiene como mecanismo de acción la inhibición de la enzima glucosilceramida, responsable de la síntesis del GL-1<sup>(7,8,9)</sup>. Esta terapia se administra vía oral y ha sido recientemente aprobada por la autoridad regulatoria americana (FDA, año 2014), por la autoridad regulatoria europea (EMA, año 2015) y por la autoridad regulatoria Argentina (ANMAT, año 2017) como tratamiento de primera línea para el manejo de la EG tipo 1 mayores de 18 años metabolizadores rápidos (extensivos), intermedios y pobres, acorde a la genotipificación del citocromo 2D6. El metabolismo de eliglustat depende en gran medida de un citocromo de la vía del P450: el CYP2D6 y en menor medida del CYP3A<sup>(10)</sup>. El potencial de la droga depende de las interacciones con el metabolizador CYP2D6, por lo que este punto representa un factor determinante en la elegibilidad del paciente y la dosis recomendada.

Eliglustat ha demostrado ser eficaz, seguro<sup>(11-19)</sup>. Gran parte de estos datos de eficacia y seguridad de eliglustat provienen de pacientes incluidos en los ensayos clínicos realizados en países de Europa y Norte América principalmente, existiendo poca información de los pacientes incluidos fuera de estas regiones.

El propósito del siguiente trabajo es describir la eficacia y la efectividad de eliglustat utilizado durante 6 años para el tratamiento de pacientes adultos con EG tipo 1 en tres centros de Argentina.

## Material y métodos

Desde abril de 2010 a abril de 2017 se analizó retrospectivamente la respuesta terapéutica de todos los pacientes  $\geq$  de 18 años con diagnóstico de EG tipo 1 ingresados en el estudio fase III ENCORE (NCT00943111) y seguidos en los tres centros participantes de Argentina. Los centros involucrados fueron: Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Hospital Ramos Mejía y el Instituto Henry Moore. Para la descripción y el análisis, se separó el seguimiento de los pacientes en tres etapas: 1) la etapa 1 comprendió el período de randomización de los pa-

cientes y su seguimiento durante 12 meses. En esta etapa los pacientes fueron randomizados a recibir eliglustat vs. imiglucerasa; 2) la etapa 2, comprendió el lapso entre los 12 meses y los 4 años que duró el seguimiento de los pacientes en el contexto de la extensión del estudio ENCORE. En esta etapa los pacientes en la rama imiglucerasa pasaron a recibir eliglustat y aquéllos que venían en tratamiento con eliglustat lo continuaron; 3) la etapa 3, denominada de la “vida real”, incluyó el seguimiento de los pacientes que continuaron por 2 años en tratamiento con eliglustat una vez terminado el estudio ENCORE y obtuvo datos registrados por los médicos tratantes durante el seguimiento fuera del ensayo clínico. Esta etapa se ajustó a los requisitos regulatorios de cada institución.

Todos los pacientes ingresados al estudio habían sido tratados y estabilizados previamente con imiglucerasa (tiempo medio en TRE  $9.8 \pm 4$  años). Ningún paciente había sido esplenectomizado. En todos los pacientes se determinó el estatus de metabolizador genético del CYP2D6. Los estudios moleculares y los biomarcadores fueron realizados en el contexto del estudio ENCORE y no estuvieron disponibles para esta publicación. En todos los pacientes se realizaron los siguientes estudios: hemograma; dosaje de chitotriosidasa y resonancia volumétrica de hígado y bazo; radiografía de perfil de columna vertebral, huesos largos (fémures, tibias y húmeros), pelvis y áreas sintomáticas; resonancia magnética corporal total; absorciometría de rayos X dual; índice óseo para valorar la infiltración medular (*Bone Marrow Burden Score*) una vez al año.

La respuesta al tratamiento en cada etapa fue evaluada mediante las metas terapéuticas (MT) tradicionales descriptas para la EG: 1) hemoglobina (Hb): incremento de los niveles de Hb durante los primeros 12-24 meses a valores  $\geq 11$  g/dL en mujeres y niños y  $\geq 12$  g/dL en hombres  $> 12$  años; 2) plaquetas: incremento de los niveles de plaquetas (primeros 12-24 meses) a valores  $\geq 120.000$  mm<sup>3</sup>; 3) volumen esplénico: reducción y/o mantenimiento del volumen (primeros 12-48 meses) entre  $\leq 1$  (volumen normal) y  $>$  de 1 hasta  $\leq 5$  múltiples del normal (MN) (volumen aumentado); 4) volumen hepático: reducción y/o mantenimiento del volumen (primeros 12-48 meses) entre:  $\leq 1$  (volumen normal) y  $>$  de 1 hasta  $\leq 1.25$  MN (volumen aumentado); 5) compromiso óseo: disminución o eliminación del

dolor óseo en los primeros 2 años de tratamiento, prevención de las crisis óseas, de la osteonecrosis y del colapso articular subcondral, mejoramiento de la densidad mineral ósea.

Durante la etapa 1 y 2, la dosis de eliglustat se determinó por los valores de la concentración del fármaco en plasma según fue determinado en el protocolo del estudio<sup>(20,21)</sup>. Al finalizar cada etapa se procedió a describir la respuesta de los pacientes respecto a las MT y a comparar entre los grupos terapéuticos.

## Resultados

### Etapa 1: randomización (12 meses)

A partir de abril de 2010 ingresaron al estudio 22 pacientes  $\geq$  de 18 años, edad media de 26.5 años (rango de 18-47 años). De los 22 pacientes, 8 fueron varones, 11 recibieron eliglustat y 11 imiglucerasa. Los datos basales se muestran en la tabla 1. Ningún paciente presentó anemia (media de Hb: 13.60 gr/dl), el 45.5% presentó plaquetopenia leve, 86.4% leve aumento de los volúmenes esplénicos (media de 3.95 MN) y 31.8% volumétricos hepáticos normales. El 95.5% presentó distintos grados de lesiones óseas: infiltración medular (95.5%), deformidad en frasco de Erlenmeyer (59%), infartos óseos crónicos (59%) y necrosis óseas crónicas (50%). Ningún paciente presentó en los últimos 3 años dolor óseo, crisis óseas, infartos o necrosis óseas nuevas (agudas). Al finalizar la etapa 1, los pacientes que recibieron eliglustat no tuvieron diferencias significativas en todas las MT analizadas en relación con los pacientes que recibieron imiglucerasa. Ninguno de los dos grupos presentó nuevas lesiones óseas agudas y mantuvieron las lesiones óseas basales (Tabla 2).

### Etapa 2: periodo de extensión (4 años).

En esta etapa, los 11 pacientes de la rama imiglucerasa pasaron a recibir eliglustat y los 22 pacientes fueron seguidos hasta el año 4. Al cuarto año, los pacientes permanecieron estables cumpliendo todas las MT (Figura 1, Tabla 3). Comparativamente entre los pacientes que venían de la rama imiglucerasa, los valores de Hb, plaquetas y volúmenes esplénicos no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Se observaron diferencias significativas al comparar los volúmenes del hígado del 1<sup>er</sup> año vs. los del 4<sup>to</sup> año ( $\leq 1$  MN): 45.4% del 1<sup>er</sup> año vs. 72.7% del 4<sup>to</sup> año ( $p = 0.010$ ). Ningún pa-

**Tabla 1.** Datos basales al momento del ingreso al estudio.

Variable	Basal (Año 2010-2011)
N de pacientes	22
Esplenectomía previa, N (%)	0 (0)
Tiempo medio de tratamiento con imiglucerasa (años)	9.8 ±4 (rango: 3 a 14)
Media de Hb (g/dl)	13.55
Normal, N (%)	22 (100)
Anemia, N (%)	0 (0)
Media de plaquetas (mm <sup>3</sup> )	162.181
Normales (≥ 120.000 mm <sup>3</sup> ), N (%)	18 (81.8)
Disminuidas, N (%)	4 (18.2)
Media de volumen de bazo (MN)	3.45
Normal < 1, N (%)	0 (0)
Leve > 1 < 5, N (%)	19 (86.4)
Moderado > 5 < 15, N (%)	3 (13.6)
Severo > 15, N (%)	0 (0)
Media de volumen de hígado (MN)	1
Normal (< 1), N (%)	10 (45.5)
Leve (> 1 < 1.25), N (%)	12 (54.5)
Moderado (>1.25 <2.5), N (%)	0 (0)
Severo (>2.5), N (%)	0 (0)
Dolor óseo, N (%)	0 (0)
Crisis óseas, N (%)	0 (0)
N: Infiltración medular N (%)	21 (95.5)
Erlenmeyer: N (%)	13 (59)
N: Infartos óseos crónicos, N (%)	13 (59)
N: Infartos óseos agudos N (%)	0 (0)
N: Necrosis óseos crónica, N (%)	11 (50)
N: Necrosis óseos agudas, N (%)	0 (0)
N: fracturas vertebrales N (%)	4 (18.2)
Media de BMBs <sup>1</sup>	7.09
Normal: 0-2, N (%)	0 (0)
Leve: 3-7, N (%)	13 (59)
Moderado: 8-12, N (%)	9 (40.1)
Severo: 13-17, N (%)	0 (0)

<sup>1</sup>cuantificación de la infiltración ósea por RM

Hb: hemoglobina

ciente presentó dolor o crisis ósea y no aparecieron nuevas lesiones óseas. El porcentaje de adherencia a eliglstat en los 4 años de la extensión fue del 95%. En la figura 1 se presenta el cumplimiento de las MT en el periodo de extensión.

### Etapa 3: etapa de la vida real

Al 2do año post finalizado el estudio ENCORE, todos los pacientes permanecieron estables cumpliendo todas las MT (Tabla 4). Los valores de Hb, plaquetas,

volúmenes esplénicos y hepáticos no se modificaron significativamente. Ningún paciente presentó dolor o crisis ósea y no aparecieron nuevas lesiones óseas de infarto o necrosis óseas agudas. En esta etapa, se observó una disminución en la adherencia al eliglstat: (95% en la etapa 2 vs. 65% en la etapa 3, p= 0.001).

### Discusión

Eliglstat es una nueva TRS aprobada como primera línea de tratamiento para adultos con EG tipo 1 que

**Tabla 2.** Resultados de la etapa 1 (seguimiento a 12 meses post-randomización).

	<b>Imiglicerasa (11 pacientes) 12 meses</b>	<b>Eliglustat (11 pacien- tes) 12 meses</b>	<b>P</b>
Media Hb (g/dl)	14	13.17	0.086
Normal, N (%)	11 (100)	11 (100)	
Anemia, N (%)	0 (0)	0 (0)	
Media de plaquetas (mm <sup>3</sup> )	168.364	185.545	0.411
Normales ( $\geq 120.000$ mm <sup>3</sup> ), N (%)	11 (100)	10 (90.9)	
Disminuidas, N (%)	0 (0)	1 (9.1)	
Media volumen de bazo (MN)	4.47	4.02	0.086
Normal < 1, N (%)	0 (0)	0 (0)	
Leve > 1 < 5, N (%)	11 (100)	10 (90.1)	
Moderado > 5 < 15, N (%)	0 (0)	1 (9.9)	
Severo > 15, N (%)	0 (0)	0 (0)	
Media de volumen de hígado (MN)	1	1	0.267
Normal (< 1), N (%)	6 (54.5)	4 (36.4)	
Leve (> 1 < 1.25), N (%)	4 (36.4)	7 (63.6)	
Moderado (>1.25 <2.5), N (%)	1 (9.1)	0 (0)	
Severo (>2.5), N (%)	0 (0)	0 (0)	
Dolor óseo, N (%)	0 (0)	0 (0)	0.086
Crisis ósea, N (%)	0 (0)	0 (0)	
Infiltración medular, N (%)	11 (100)	10 (90.1)	0.086
Erlenmeyer, N(%)	9 (81.8)	9 (81.8)	0.267
Infartos óseos crónicos, N (%)	7 (63.3)	6 (54.5)	0.267
Infartos óseos agudos, N (%)	0 (0)	0 (0)	
Necrosis ósea crónica, N (%)	6 (54.5)	5 (45.5)	0.267
Necrosis ósea agudas, N (%)	0 (0)	0 (0)	
X BMBs <sup>1</sup>	5.9	7.2	0.26
Normal: 0-2, N (%)	1 (9.1)	0 (0)	
Leve: 3-7, N (%)	8 (72.7)	9 (81.8)	
Moderado: 8-12, N (%)	2 (18.2)	2 (18.2)	
Severo: 13-17, N (%)	0 (0)	0 (0)	

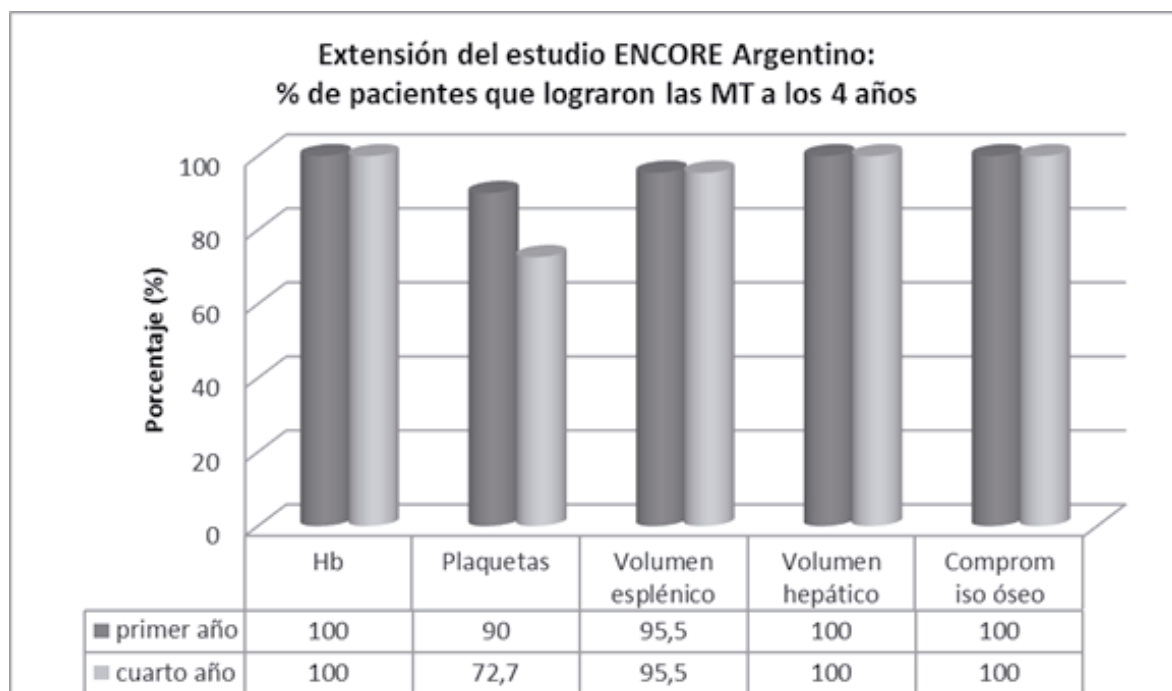
<sup>1</sup>cuantificación de la infiltración ósea por RM

Hb: hemoglobina

son metabolizadores rápidos, intermedios y lentos, acorde a la genotipificación del CYP2D6<sup>(21)</sup>. Se une a la TRE como terapia de primera línea para la EG tipo 1. Como resultado de su metabolismo a través del citocromo P450, eliglustat requiere ajustar la dosis a cada paciente y una supervisión cuidadosa de la medicación concomitante.

En este análisis, nuestro objetivo fue mostrar la experiencia Argentina de 22 pacientes  $\geq$  de 18 años con EG tipo 1 ingresados al estudio ENCORE y seguidos por al menos 6 años. Con un tiempo de seguimiento de 6.3 años (2 años fuera del estudio ENCORE), todos los pacientes bajo tratamiento

con eliglustat mantuvieron las MT (figura 2), además de persistir estables los diferentes parámetros analizados. Al comparar los parámetros de fin de randomización (año 2011-2012) con los parámetros hallados de abril de 2017 no encontramos diferencias significativas en: Hb: (media de 13,24 gr/dl vs. 12.27 gr/dl, p= 0.406); plaquetas (media de 177.454 mm<sup>3</sup> vs. 176.456 mm<sup>3</sup>, p= 0.516); volumen esplénico (4.25 MN vs. 3.20, p=0.189); crisis y dolor óseo (0% vs. 0%); infiltración medular (95.4% vs. 100%, p= 0.086); infartos óseos crónicos (59% vs. 59%, p=1.000), necrosis óseas crónicas (50 vs. 50% , p= 1,000) y BMBs (x 6.6 Vs. 7, p=0.608). En esta etapa

**Figura 1.** Logro de las MT a los 4 años (etapa 2)

MT: metas terapéuticas; Hb: hemoglobina

**Tabla 3.** Resultados de la etapa 2 (seguimiento a 4 años)

	1 <sup>er</sup> Año (2011- 2012)	2 <sup>do</sup> año (2012- 2013)	3 <sup>er</sup> año (2013- 2014)	4 <sup>to</sup> año (2014- 2015)	P=
N pacientes	22	22	22	22	
Media Hb (g/dl)	13.24	13.55	13.93	12.45	0.406
Normal, N (%)	22 (100)	22 (100)	22 (100)	22 (100)	
Anemia, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Media de plaquetas (mm <sup>3</sup> )	177.454	169.773	162.826	172.182	0.516
Normales ( $\geq 120.000$ ), N (%)	20 (90.1)	18 (72.7)	18 (72.7)	18 (72.7)	
Disminuidas, N (%)	2 (9.9)	4 (27.3)	4 (27.3)	4 (27.3)	
Media volumen de bazo(MN)	4.25	2.75	2.77	2.88	0.189
Normal < 1, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Leve > 1 < 5, N (%)	21 (95.5)	21 (95.5)	21 (95.5)	21 (95.5)	
Moderado > 5 < 15, N (%)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	
Severo > 15, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Volumen de hígado (MN)	1	0.99	0.96	1	0.010
Normal (< 1), N (%)	10 (45.4)	11 (50)	12 (54.5)	16 (72.7)	
Leve (> 1 < 1.25), N (%)	12 (54.5)	11 (50)	10 (45.5)	6 (27.3)	
Moderado(>1.25 <2.5),N(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Severo (>2.5), N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Dolor óseo, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.608
Crisis ósea, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

<sup>1</sup> cuantificación de la infiltración ósea por RM

Hb: hemoglobina

**Tabla 4.** Resultados de la etapa 3 (datos de vida real con seguimiento hasta el año 6)

	<b>4to año (Fin del ENCO- RE) (4/2013 – 4/2015)</b>	<b>5to año (Post ENCORE) (4/2015 – 4/2016)</b>	<b>6to año (Post ENCORE) 4/ 2016- 4/2017</b>	<b>P=</b>
N pacientes	22	22	22	
Media Hb (g/dl)	12.45	12.8	12.27	0.086
Normal, N (%)	22 (100)	22 (100)	22 (100)	
Anemia, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Media de plaquetas (mm <sup>3</sup> )	172.182	160.000	176.000	0.086
Normales (≥120.000 mm <sup>3</sup> ), N (%)	18 (72.7)	19 (86.4)	18 (72.7)	
Disminuidas, N (%)	4 (27.3)	3 (13.6)	4 (27.3)	
X volumen de bazo (MN)	3.88	3.32	3.20	0.267
Normal < 1, N (%)	0 (0)	1 (4.5)	1 (4.5)	
Leve > 1 < 5, N (%)	21 (95.5)	20 (90)	20 (90)	
Moderado > 5 < 15, N (%)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	
Severo > 15, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
X Volumen de hígado (MN)	1	1.12	1.05	0.267
Normal (< 1), N (%)	16 (72.7)	16 (72.7)	18 (81.8)	
Leve (> 1 < 1.25), N (%)	6 (27.3)	3 (13.7)	3 (13.6)	
Moderado (>1.25 <2.5), N (%)	0 (0)	2 (9.1)	1 (4.5)	
Severo (>2.5), N (%)	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)	
Dolor óseo, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.267
Crisis ósea, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Infiltración medular, N (%)	21 (95.4)	22 (100)	22 (100)	0.086
Erlenmeyer, N (%)	13 (59)	13 (59)	13 (59)	0.086
N: Infartos óseos, N (%)	13 (59)	13 (59)	13 (59)	0.086
Infartos óseos agudos, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Necrosis ósea, N (%)	11 (50)	11 (50)	11 (50)	0.086
Necrosis ósea agudas, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Fracturas vertebrales, N (%)	4 (18.2)	4 (18.2)	4 (18.2)	
X BMBs <sup>1</sup>	6.9	7	7	0.086
Normal: 0-2, N (%)	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)	
Leve: 3-7, N (%)	12 (54.4)	14 (63.4)	14 (63.4)	
Moderado: 8-12, N (%)	9 (40.1)	8 (36.4)	8 (36.4)	
Severo: 13-17, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

<sup>1</sup>cuantificación de la infiltración ósea por RM

Hb: hemoglobina

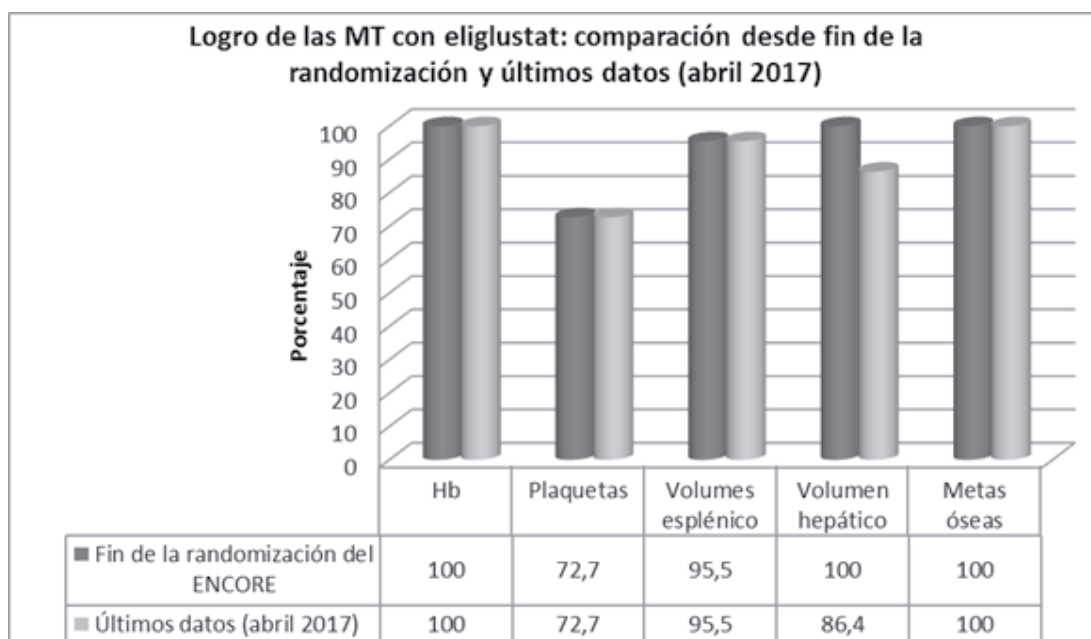
sólo un parámetro fue estadísticamente significativo: un mayor número de pacientes que pasaron de un volumen hepático levemente aumentado a un volumen normal ( $p=0.010$ ).

Las lesiones óseas en la EG tipo 1 se dividen en reversibles (infiltración) e irreversibles con la terapia (Erlenmeyer, infartos óseos, necrosis óseas y fracturas vertebrales)<sup>(21-26)</sup>. La mayoría de los pacientes de esta cohorte presentaban, desde el ingreso, lesiones óseas. Sin embargo, todos cumplían el concepto de logro de las MT óseas: ninguno presentaba dolor ni crisis ósea. En la actualidad se conoce que el logro de las MT óseas no es sinónimo de pacientes sin lesiones óseas<sup>(27)</sup>. En las evaluaciones basales nuestros pacientes presentaron: infiltración: 21 pacientes (95.4%); deformidad de Erlenmeyer: 13 pacientes (59%); infartos óseos crónicos: 13 pacientes (59%); necrosis óseas crónicas: 11 pacientes (50%); fracturas vertebrales: 4 pacientes (18.2%). A los 6 años post randomización, como es esperable, todas las lesiones óseas crónicas irreversibles persistieron. Sin embargo, nos llamó la atención que la infiltración medular, que es una lesión reversible a la terapia, no mejorara. Este hallazgo puede tener varias explicaciones: una de ellas podría estar dada por los distintos operadores que interpretaron las imágenes durante el seguimiento de los pacientes en el estudio ENCORE y durante la etapa 3 de seguimiento fuera

del estudio, sin embargo, el protocolo seguido tanto en el estudio como en la vida real no difirió significativamente. Otra explicación posible sería la disminución significativa en la adherencia al tratamiento durante la etapa 3, pudiendo esto generar la falta de mejoría sobre la infiltración medular observada. Finalmente, es importante mencionar que la no mejoría sobre la infiltración podría deberse al tiempo moderado de seguimiento, debiendo seguirse a los pacientes por períodos más prolongados para aclarar esta observación.

La adherencia a la terapia es un factor muy importante para evitar las lesiones óseas y para mejorar la infiltración medular, la única lesión reversible en los pacientes con EG. En nuestra experiencia la adherencia post estudio ENCORE no se pudo controlar debido a que muchos de los pacientes residían a distancia de los centros médicos de atención y, si bien estaban fuera del estudio clínico, aún no volvían a su médico de cabecera en su ciudad de origen.

Es importante tener en cuenta varios factores para elegir el paciente adecuado para recibir eliglustat<sup>(28,29)</sup>: 1) pacientes mayores de 18 años; 2) estatus del CYP2D6 rápido, intermedio o lento; 3) paciente comprometido con su tratamiento quien podría cumplir con el tratamiento oral, alcanzando una buena adherencia (mayor al 90%); 4) mujeres en edad reproductiva que acepten utilizar métodos de



**Figura 2.** Logro de las MT desde fin de la etapa 1 y etapa 3.  
MT: metas terapéuticas; Hb: hemoglobina



anticoncepción en forma responsable. Respecto a las situaciones que llevan a evaluar de forma cuidadosa su utilización y en algunos casos excluir el uso de eliglstat, los más relevantes a considerar son: 1) mujeres cursando el embarazo o la lactancia; 2) enfermedad cardíaca, QT prolongado o uso de antiarrítmicos clase IA, IC o III; 3) enfermedad renal moderada/severa; 4) enfermedad hepática; 5) medicación concomitante crónica metabolizada por la vía de citocromo P450.

También es importante remarcar que el equipo médico tratante debe llevar un control estricto de la adherencia al tratamiento, así como cuidar la medicación concomitante que el paciente reciba dada la posibilidad de interacciones frecuentes.

En conclusión, eliglstat es una nueva terapia de primera línea para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1. En nuestra experiencia, esta nue-

va molécula es otra opción terapéutica que permite alcanzar las MT, pero requiere de un estricto control de adherencia para lograrlos. Con una media de seguimiento de 6.3 años (2 años fuera del ensayo clínico fase III), los 22 pacientes seguidos en 3 centros de Argentina lograron mantener las MT y los distintos parámetros basales, sin aparición de nuevas lesiones óseas severas (necrosis y/o infartos óseos).

**Agradecimiento:** al Lic. Francisco Sánchez por el apoyo técnico para el desarrollo y edición del manuscrito.

**Financiamiento:** La investigación fue apoyada mediante una subvención irrestricta proveniente del Laboratorio Sanofi-Genzyme de Argentina. La subvención fue destinada a apoyar la generación del reporte de los datos.

**Conflictos de interés:** Guillermo Drelichman ha recibido honorarios en concepto de disertaciones por parte del laboratorio Genzyme y Novartis. Nicolás Fernández Escobar ha recibido honorarios en concepto de disertaciones por parte del laboratorio Genzyme. Barbara Soberón ha recibido honorarios en concepto de disertaciones por parte del laboratorio Genzyme. Luis Aversa es asesor médico del laboratorio CSL Behring Argentina. Nora Watman ha recibido honorarios en concepto de disertaciones por parte del laboratorio Novartis, Genzyme, Shire y Biotoscana. Nora Basack, Moira Bolesina, Mónica Ávila, Marta Dragosky, Cecilia Jozami, María S. Larroudé, Gabriel Aguilar, Ignacio Rossi, Andrea Schenone declaran no tener conflicto de interés.

### Bibliografía

1. Grabowski G, Kolodny E, Weinreb N y col. Gaucher disease: Phenotypic and genetic variation. In: Scriver C, Beaudet A, Valle D, Slye W, Eds. The Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Metabolic Disease. Chapter 146.1 Ed. New York: McGraw-Hill Publishers; 2010.
2. Drelichman G, Linares A, Villalobos J y col. Gaucher disease in Latin America. A report from the Gaucher Disease International Registry and the Latin American Group for Gaucher Disease. *Medicina (B Aires)*. 2012;72:273-82.
3. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab*. 2004;83:6-15.
4. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P y col. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000;160:2835-43.
5. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008;372:1263-71.
6. Camelo J, Cabello JF, Drelichman G. Long-term effect of imiglucerase in Latin American children with Gaucher disease type 1: lessons from the International Collaborative Gaucher Group Gaucher. *Hematology*;14:1-10.
7. Mistry PK, Deegan P, Vellodi A y col. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol*. 2009;147:561-70.
8. Drelichman G, Basack N, Fernandez Escobar N y col. Consenso Argentino de Enfermedad de Gaucher. *Hematología*. 2013;17:25-60.
9. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L y col. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013;172:447-58.

10. Turpault S, Meng Z, Wang S. CYP2D6 phenotype-based dosing of eliglustat. *Mol Genet Metab.* 2015;114:S118.
11. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF y col. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93:402-8.
12. Peterschmitt MJ, Cox GF, Ibrahim J y col. A pooled analysis of adverse events in 393 adults with Gaucher disease type 1 from four clinical trials of oral eliglustat: Evaluation of frequency, timing, and duration. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;68:185-91.
13. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H y col. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:695-706.
14. Lukina E, Watman N, Arreguin EA y col. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood.* 2010;116:4095-8.
15. Lukina E, Watman N, Arreguin EA y col. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood.* 2010;116:893-9.
16. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H y col. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. *Am J Hematol.* 2017;92:1170-6.
17. Lukina E, Watman N, Dragosky M y col. Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53:274-6.
18. Kamath RS, Lukina E, Watman N y col. Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiol.* 2014;43:1353-60.
19. Lukina E, Watman N, Dragosky M y col. Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the Phase 2 trial. *Am J Hematol.* 2019 Jan;94(1):29-38.
20. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, y col. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;385:2355-62.
21. Cox TM, Drelichman G, Cravo R y col. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood.* 2017;129:2375-83.
22. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160:609-24.
23. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ y col. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine (Baltimore).* 1985;64:310-22.
24. Mitchell DG, Rao VM, Dalinka MK y col. Femoral head avascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiology.* 1987;162:709-15.
25. Piran S, Roberts A, Patterson MA, Amato D. The clinical course of untreated Gaucher disease in 22 patients over 10 years: hematological and skeletal manifestations. *Blood Cells Mol Dis.* 2009;43:289-93.
26. Giuffrida G, Cappellini MD, Carubbi F y col. Management of bone disease in Gaucher disease type 1: clinical practice. *Adv Ther.* 2014;31:1197-212.
27. Drelichman G, Fernandez Escobar N, Basack N y col. Skeletal involvement in Gaucher disease: An observational multicenter study of prognostic factors in the Argentine Gaucher disease patients. *Am J Hematol.* 2016;91:E448-53.
28. Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C y col. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med.* 2017;37:25-32.
29. Balwani M, Burrow TA, Charrow J y col. Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States. *Mol Genet Metab.* 2016;117:95-103.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.