

Eficacia y seguridad de Eculizumab en niños y adolescentes con Hemoglobinuria paroxística nocturna

Ulrike M. Reiss, MD¹, Jeffrey Schwartz, MD², Kathleen M Sakamoto, MD, PhD³, Geetha Puthenveetil⁴, Masayo Ogawa, MD, FAAP⁵, y Russell E. Ware, MD, PhD⁶

¹ Departamento de Hematología, Hospital de investigación de niños St Jude, Memphis, TN, USA,

² Clínica infantil de Nemour, Pensacola, Florida, Estados Unidos,

³ Pediatría, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA,

⁴ Departamento de Pediatría, Hospital de Orange County de los niños, Orange, CA, USA,

⁵ Alexion Pharmaceuticals, Inc., Cheshire, CT, EEUU,

⁶ Centro de cáncer infantil de Texas, Houston, TX, Estados Unidos

Introducción:

La Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) es una enfermedad progresiva y mortal caracterizada por hemólisis intravascular crónica causada por la activación incontrolada del complemento. La anomalía celular en la HPN proviene de una mutación somática en el gen PIG resultante de una deficiencia en el anclaje glycosylphosphatidyl-inositol (GPI) para las proteínas reguladoras del complemento, CD55 y CD59. Con una compleja fisiopatología, la HPN se asocia a hemólisis, citopenia, tromboembolismo (TE), daño multiorgánico, fallo de la médula ósea y muerte. Pacientes con PNH también experimentan una amplia gama de debilitantes síntomas como fatiga, falta de aliento, la disfunción eréctil y dolor abdominal que reducen significativamente la calidad de vida (CdV). Eculizumab que actúa de inhibidor del complemento terminal ha demostrado proporcionar una reducción rápida y sostenida de hemólisis intravascular, conduciendo a reducciones significativas de los eventos trombóticos, hipertensión pulmonar y mejoras en la enfermedad renal, Calidad de Vida y anemia. En un estudio en un solo centro, con el tratamiento eculizumab a largo plazo (hasta 8 años), fue demostrado que eculizumab normaliza la supervivencia de los pacientes adultos con HPN en comparación con controles de igual sexo y edad. En contraste, la investigación sistemática en pacientes pediátricos con HPN, ha sido limitada, en gran parte debido al pequeño número de pacientes. Sin embargo, los pacientes pediátricos con HPN experimentan muchas de las mismas características clínicas y complicaciones mortales que los pacientes adultos. El estudio evaluó la seguridad, la farmacocinética y la eficacia del tratamiento con Eculizumab a corto plazo en niños y adolescentes con HPN.

Métodos:

El estudio comenzó en mayo de 2009. En este estudio de 12 semanas, abierto y multicéntrico, niños y adolescentes (de 2 a 17 años) fueron seleccionados con un diagnóstico de HPN, con glóbulos rojos (RBC) o granulocitos deficientes de GPI como mínimo un 5%, niveles séricos de LDH mayores sobre el límite normal, o

aquellos que habían recibido 1 o más transfusiones durante los dos años anteriores debido a la anemia o a síntomas relacionados con la anemia. Eculizumab fue administrado con dosis según peso (300–900 mg IV) a intervalos de 7 a 14 días predeterminados durante todo el período del tratamiento.

Adicionalmente se estudió la farmacocinética (PK) y la farmacodinamia (PD), así como la seguridad y la eficacia incluyendo acontecimientos adversos (AEs), los niveles de LDH y de hemoglobina, recuento de plaquetas y granulocitos y eritrocitos tamaño de clon tipo III.

Resultados:

Siete pacientes pediátricos con HPN de edades comprendidas entre 11 y 17 años participaron en este estudio (4 hembras, 3 varones).

Un paciente también tenía anemia aplásica cuando se le incluyó en el estudio. En el momento inicial, los pacientes tenían elevada la LDH (rango normal 100–275 U/L), trombocitopenia, anemia y un tamaño de clon de granulocitos PNH con un promedio del 79%. Eculizumab fué bien tolerado; los acontecimientos adversos comunes fueron dolor de cabeza, fiebre y congestión nasal, todos de leve a moderado. Todos los 7 pacientes completaron las 12 semanas y están actualmente con vida; la seguridad y los efectos adversos de eculizumab fue consistente con la que se había informado en adultos que participaron en los ensayos clínicos de fase III de HPN. El tratamiento con Eculizumab condujo a una reducción rápida y sostenida de los niveles LDH, de una media de 1.020 U/L al inicio a 256 U/L a las 12 semanas (tabla 1). El análisis de la farmacocinética y farmacodinamia está en curso.

Conclusiones:

De acuerdo con los resultados vistos en adultos, los pacientes con HPN pediátricos toleraron bien las infusiones de eculizumab a corto plazo y redujeron la hemólisis. Estos resultados destacan el potencial de eculizumab en el tratamiento de niños y adolescentes con HPN.

Fuente: Revista HPN, ejemplar No. 3 de 2012, editada por la Asociación de pacientes afectados por la enfermedad Hemoglobinuria Paroxística Nocturna en Barcelona, España.