

ECULIZUMAB

Hablamos en este número de un fármaco indicado en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), una enfermedad rara que, como indica su nombre, tiene carácter paroxístico y nocturno, es decir, se manifiesta en forma de crisis, generalmente durante la noche. Se caracteriza por la presencia de hemoglobina en la sangre debida a la lisis de los glóbulos rojos. Las crisis agravan el cuadro clínico y pueden ser provocadas por diferentes factores: esfuerzo físico, medicamentos, infecciones, estrés, vacunaciones, ingesta de ácido acetilsalicílico, etc.

MARIÁN CARRETERO COLOMER. Vocal del COF de Barcelona.

HPN requiere de dos factores para su desarrollo: una mutación somática del gen X PIG A en una o más células madre hematopoyéticas y un microambiente medular hipoplásico anormal. Al coexistir ambos factores, pueden proliferar los clones HPN.

Las personas con esta enfermedad tienen células sanguíneas a las cuales les falta un gen llamado PIG-A. Este gen permite que una sustancia, llamada glicosil-fosfatidilinositol (GPI, por sus siglas en inglés) ayude a que ciertas proteínas se fijen a las células. Sin el PIG-A, no pueden fijarse ciertas proteínas en la superficie de las células para protegerlas de su destrucción en el medio sanguíneo y de esta manera tiene lugar la destrucción de las células sanguíneas.

No existe tratamiento específico de la enfermedad. No es aconsejable el aporte de hierro pues el aumento de eritropoyesis aumenta la gravedad e intensidad de los episodios de hemólisis.

Ecuzumab es un nuevo anticuerpo monoclonal indicado en el tratamiento de la HPN. Actúa inhibiendo selectivamente la proteína del complemento C5 humano e impidiendo la formación del complejo terminal del complemento responsable de la formación de canales que causan la lisis del eritrocito.

MEDICAMENTO HUÉRFANO

Ecuzumab es un medicamento huérfano, un anticuerpo IgG2/4κ monoclonal humanizado indicado en el tratamiento de la HPN, producido en la línea celular NSO mediante tecnología de ADN recombinante.

Es necesario vacunar contra la meningitis (*Neisseria meningitidis*) a todos los pacientes dos semanas antes de la administración de ecuzumab ya que, debido a su mecanismo de acción, el uso de este fármaco aumenta la sensibilidad del

paciente a la infección meningocócica. Posteriormente se debe proceder a revacunación.

MECANISMO DE ACCIÓN

Ecuzumab es un anticuerpo IgG2/4κ monoclonal humanizado recombinante que se une a la proteína del complemento C5 humana e inhibe la activación del complemento terminal. El anticuerpo de ecuzumab posee regiones constantes humanas y regiones determinantes de complementariedad murinas injertadas en el marco humano de regiones variables de cadena pesada y ligera.

Ecuzumab está formado por dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos. Se produce en un sistema de expresión de mieloma murino y se purifica por cromatografía de intercambio de iones y de afinidad.

Ecuzumab actúa inhibiendo selectivamente la proteína del complemento C5 humano, impidiendo su fraccionamiento en C5a y C5b, con lo que se anula la formación del complejo C5b-9 del complemento terminal, que está detrás de la formación de canales transmembrana que causan la lisis del eritrocito.

Ecuzumab inhibe la hemólisis intravascular y restablece la regulación del complemento terminal de una forma rápida y sostenida. Es suficiente con una concentración sérica de 35 µg/ml para lograr una total inhibición de la hemólisis.

EFICACIA Y SEGURIDAD

La seguridad y la eficacia de ecuzumab se han evaluado en pacientes con HPN en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y en varios estudios abiertos.

En todos los casos, los pacientes fueron vacunados frente al meningococo (*Neisseria meningitidis*).



Los resultados indican que el fármaco posee la capacidad de evitar la necesidad de transfusiones en la mitad de los pacientes y de reducir las de forma significativa en el resto. También se ha observado una reducción significativa de la hemólisis intravascular, una reducción de episodios tromboembólicos y una disminución de la fatiga en los pacientes. Eculizumab es bien tolerado en general.

FARMACOCINÉTICA

Eculizumab no tiene metabolitos activos. Los anticuerpos humanos sufren digestión endocítica en las células del sistema reticuloendotelial y se catabolizan principalmente por enzimas lisosómicas formando péptidos y aminoácidos pequeños.

No se han realizado estudios específicos para evaluar las vías de excreción/eliminación hepática, renal, pulmonar ni gastrointestinal de eculizumab. Los anticuerpos no se filtran en el riñón debido a su tamaño.

Para evaluar los parámetros farmacocinéticos se ha utilizado un modelo monocompartimental. Tras dosis múltiples el aclaramiento medio fue de $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, el volumen medio de distribución fue de $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, y la vida media de eliminación fue de $11,3 \pm 3,4$ días. Según estos valores, el inicio del estado de equilibrio se prevé que se produzca aproximadamente a los 49-56 días.

La actividad farmacodinámica presenta correlación directa con las concentraciones séricas de eculizumab, y el mantenimiento de las concentraciones mínimas por encima de 35 µg/ml provoca un bloqueo prácticamente completo de la actividad hemolítica en la mayoría de los pacientes.

No se han realizado estudios formales para evaluar la farmacocinética de eculizumab en poblaciones de pacientes especiales en

función del sexo, el origen étnico, la edad (niños o ancianos) o la insuficiencia renal o hepática.

REACCIONES ADVERSAS

El uso de eculizumab en la HPN se ha estudiado en tres ensayos clínicos que incluyeron 195 pacientes en tratamiento activo. Se llevó a cabo un ensayo pivotal en el que se comparó un brazo de tratamiento con eculizumab frente a un brazo placebo-placebo.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron cefalea, nasofaringitis, náuseas, pirexia, mialgia, fatiga y herpes simple, observadas en, al menos, 5 de cada 100 pacientes.

Otros efectos adversos observados fueron: infección urinaria, infección respiratoria, sinusitis, infección vírica, gastroenteritis, trastornos psiquiátricos, insomnio, trastornos del sistema nervioso, mareos, dolor faringolaríngeo, tos, trastornos gastrointestinales, prurito, trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo, dolor de espalda, artralgia, dolor de las extremidades, calambres musculares, trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

En los estudios sobre la HPN no hay evidencia de que aumente la incidencia de infecciones con eculizumab en comparación con placebo, incluyendo las infecciones graves, intensas o múltiples.

El efecto adverso más grave fue septicemia meningocócica, que se observó en dos pacientes con HPN vacunados.

Se detectaron títulos bajos de anticuerpos en un 2% de los pacientes con HPN tratados con eculizumab. Existe un riesgo potencial de inmunogenicidad. **Of**