

Drepanocitosis: Tratamientos aprobados y en estudio

Salvador Payán-Pernía
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Virgen del Rocío

sppayan@gmail.com

 @salvadorpayan

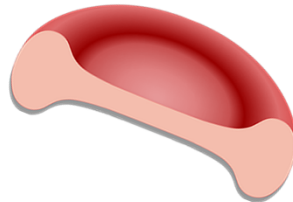
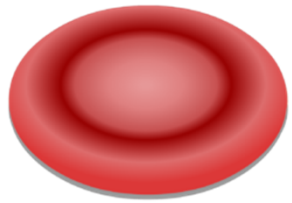


Conflictos de interés

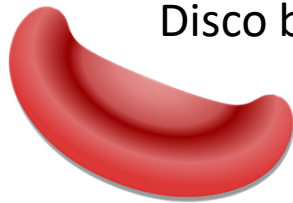
Crizanlizumab (Novartis)	Mitapivat (Agiros)	Voxelotor (Pfizer)	Exa-cel (Vertex Pharmaceuticals)	Etavopivat (Novo Nordisk)
Ponente	Ponente	Asesor	Asesor	Investigador en ensayo

La hemoglobina transporta el oxígeno dentro de los glóbulos rojos

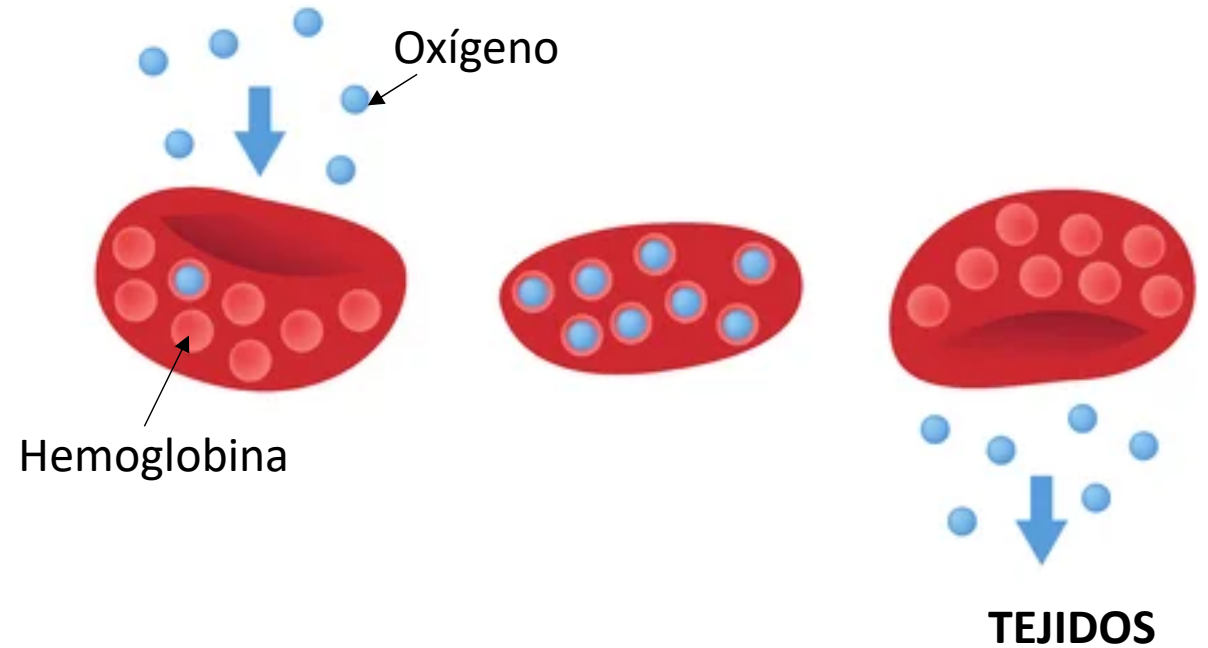
Células más abundantes
del cuerpo humano
(≈25 trillones)



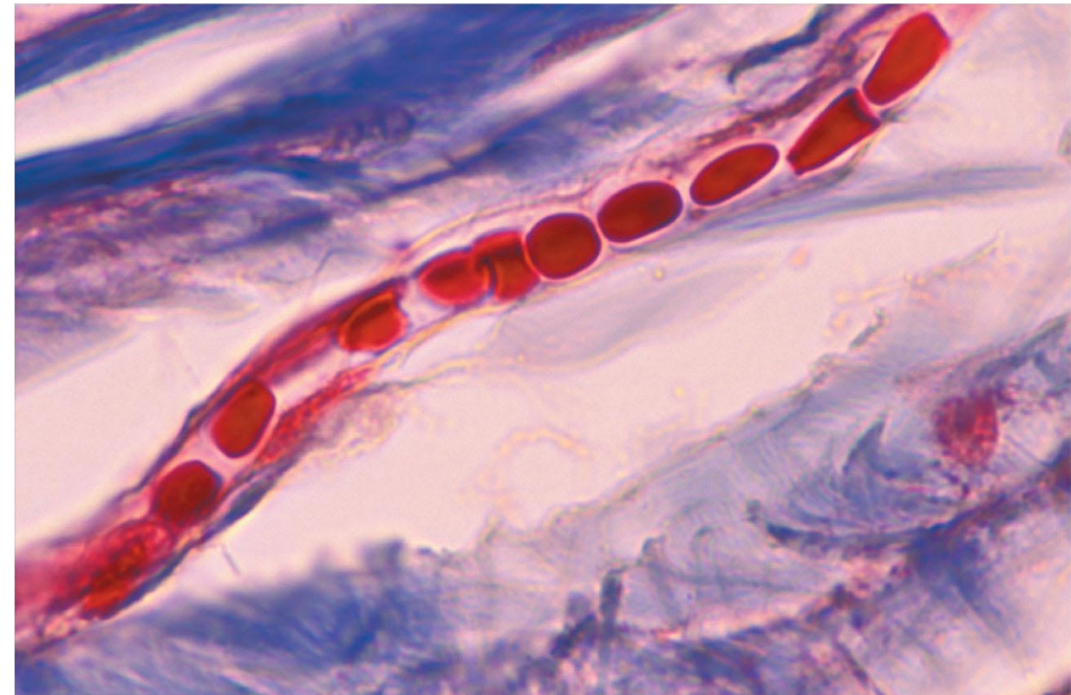
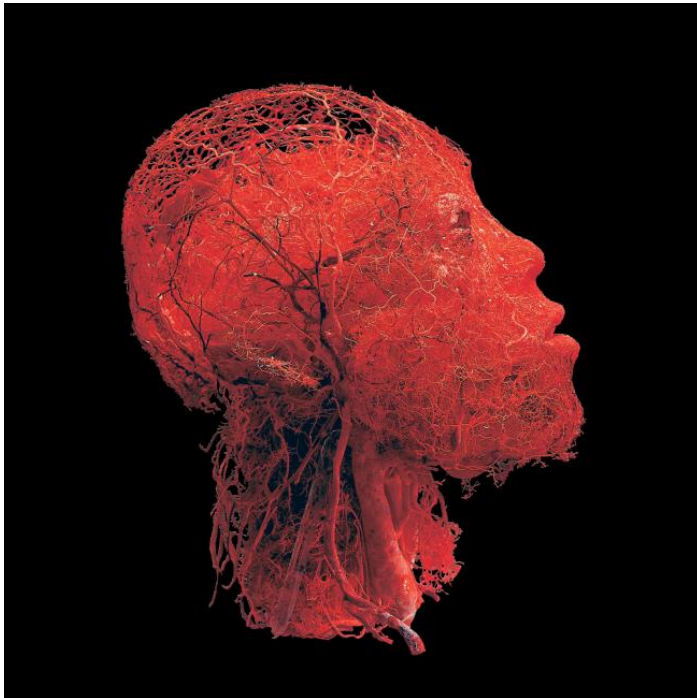
Disco bicóncavo



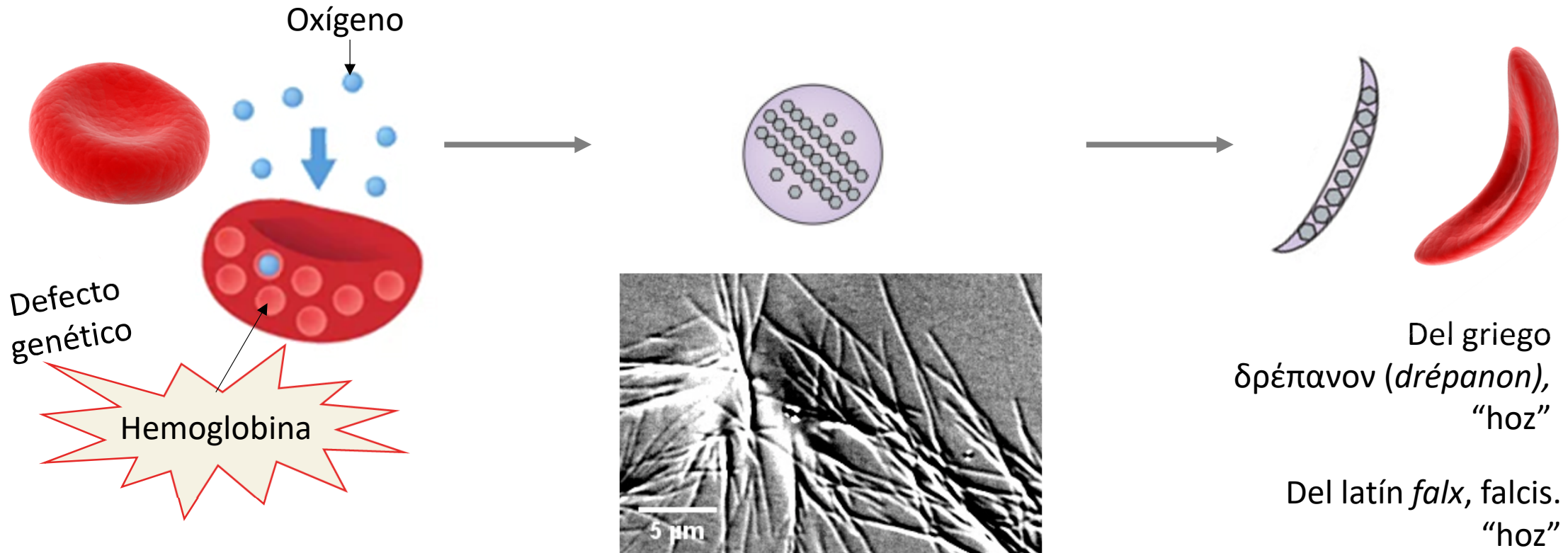
PULMONES

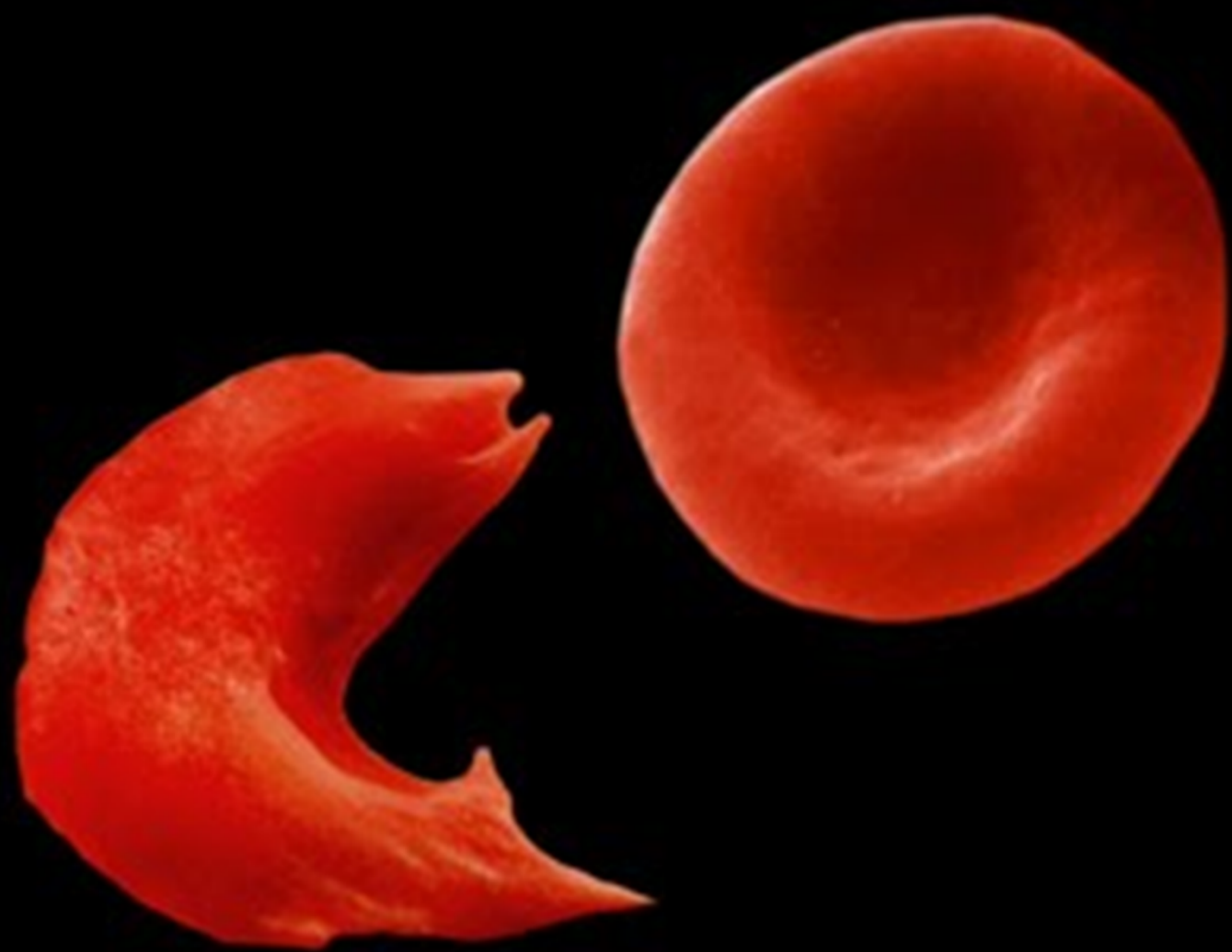


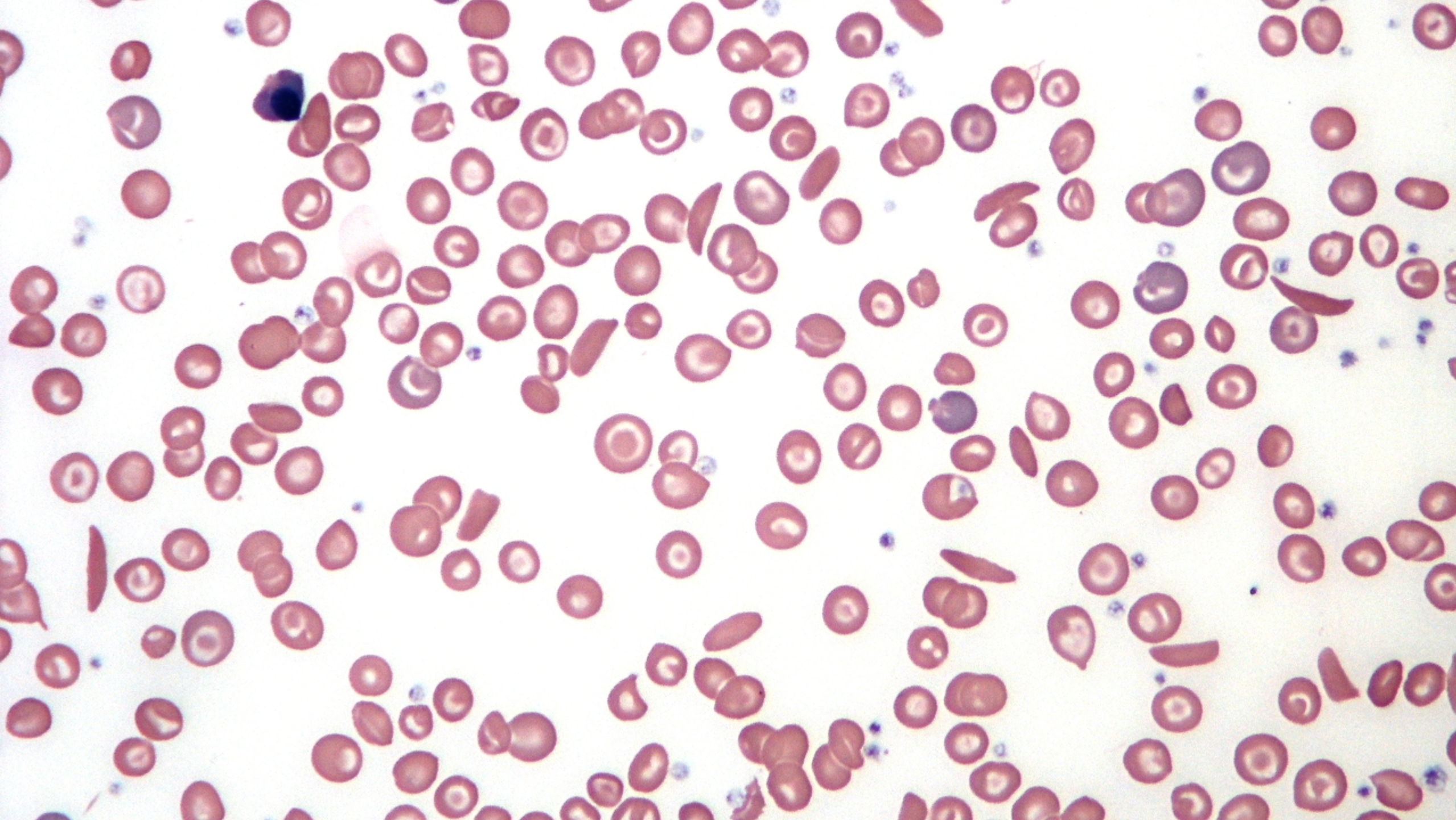
Los glóbulos rojos deben ser muy flexibles



Un defecto genético en la hemoglobina hace que se formen fibras, y que los glóbulos rojos se vuelvan rígidos





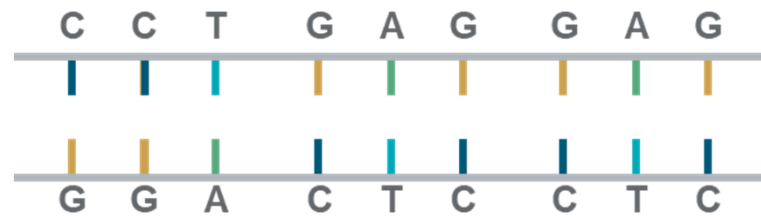


Causada por una mutación en el gen de la globina beta (gen *HBB*)

Hemoglobina A

Normal

Secuencia de ADN de *HBB*

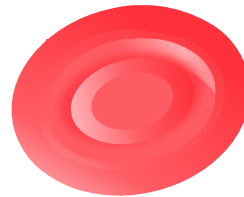


Proteína



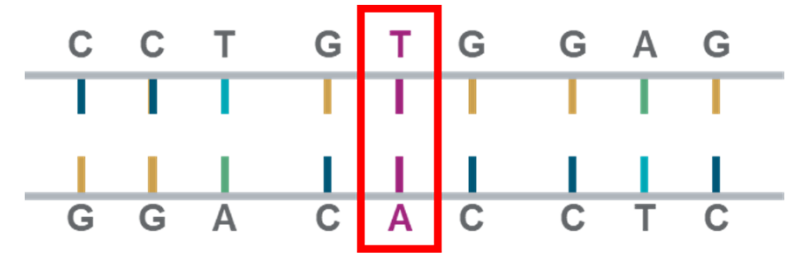
Consecuencia

Glóbulo rojo normal



Hemoglobina S

Mutación



Glóbulo rojo falciforme



¿Cómo se transmite?

Gen de la globina
beta: *HBB*



portador = rasgo
falciforme o
drepanocítico
(no enfermedad)



portadora
(no enfermedad)



25%
enfermos

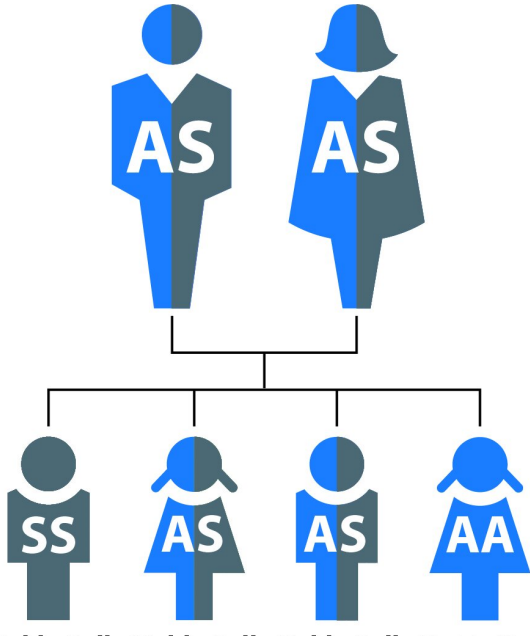


50% portadores
(no enfermedad)



25% sano no
portador
(no enfermedad)

¿Hay tipos de drepanocitosis?

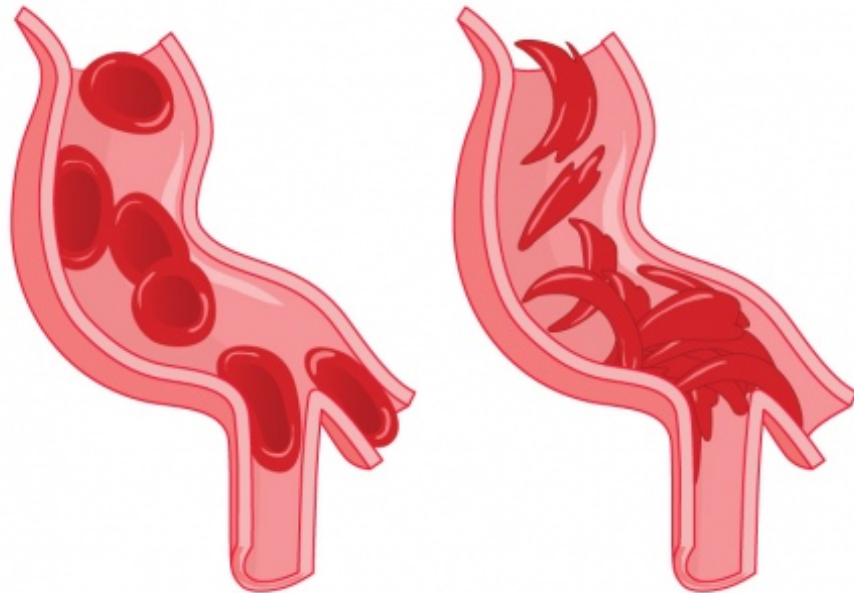


Genotipos posibles	Hemoglobinas resultantes	Curso clínico
AA (normal)	Hb A	No manifestaciones
AS (rasgo falciforme)	Hb S (35-45%) Hb A	No manifestaciones*
S/S	Hb S	Grave
S/β⁰-talasemia	Hb S	Grave
S/D Punjab	Hb S Hb D Punjab	Grave
S/C	Hb S Hb C	Moderado
S/β ⁺ -talasemia	Hb S Hb A	Leve-moderado
S/E	Hb S Hb E	Leve

Anemia de células falciformes

Enfermedad de células falciformes

Enfermedad multisistémica y progresiva con origen en los glóbulos rojos



Anemia hemolítica crónica

+

Vasooclusión e isquemia

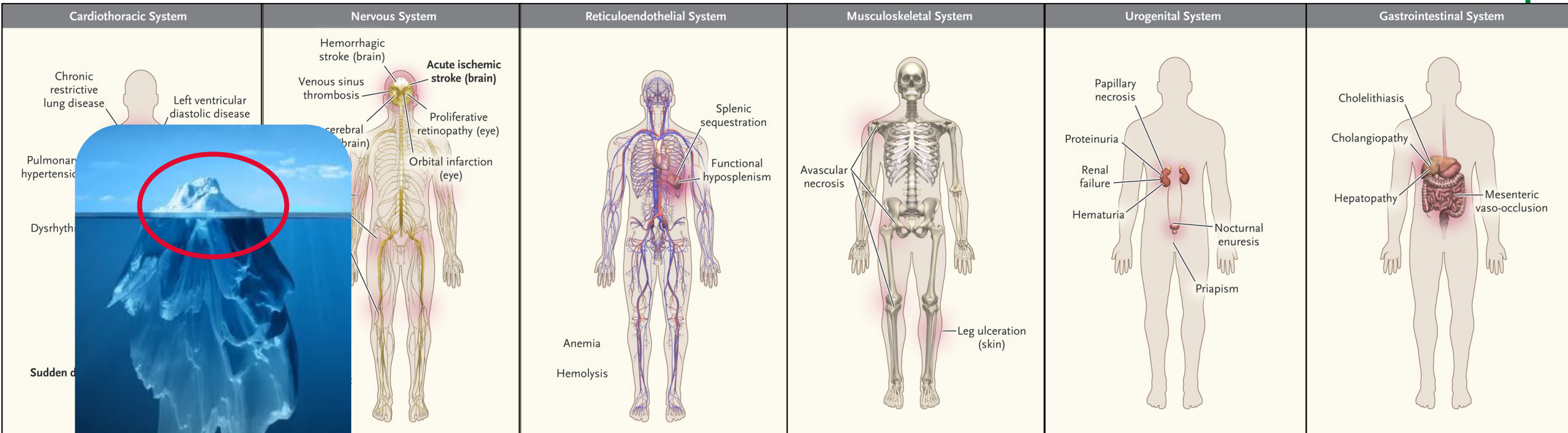
=

complicaciones agudas y crónicas

Enfermedad multisistémica y progresiva con origen en los glóbulos rojos

Anemia crónica

Crisis vasooclusivas



Tratamiento

CURATIVO

Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Terapia génica

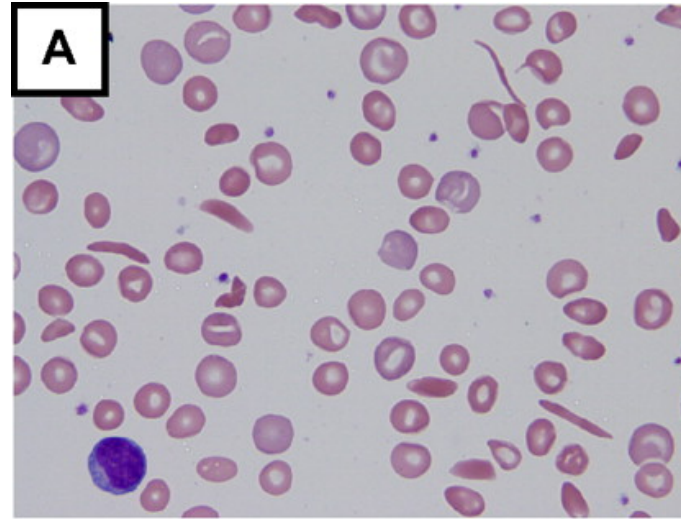
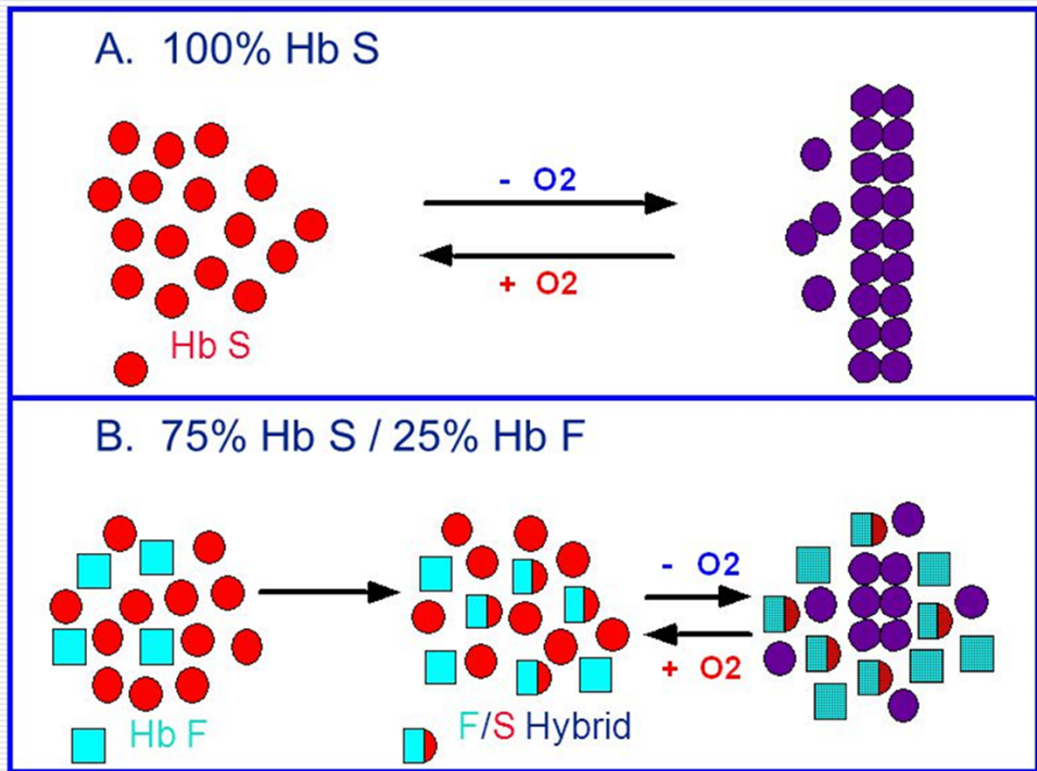
NO CURATIVO

Transfusión
Hidroxiurea
L-glutamina
Voxelotor

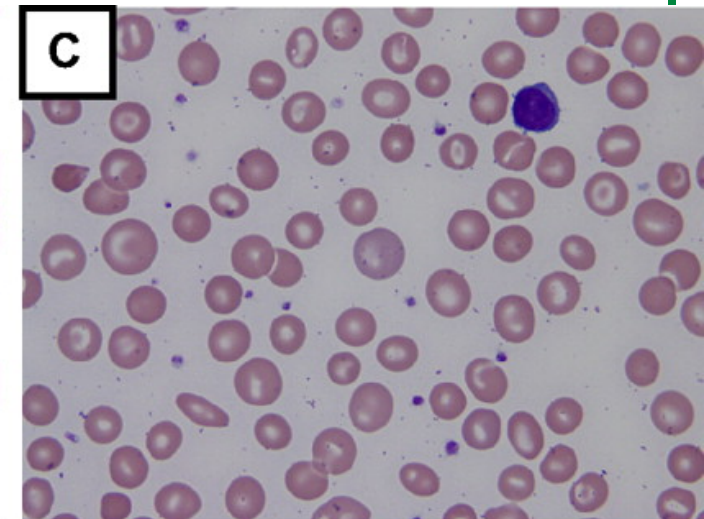
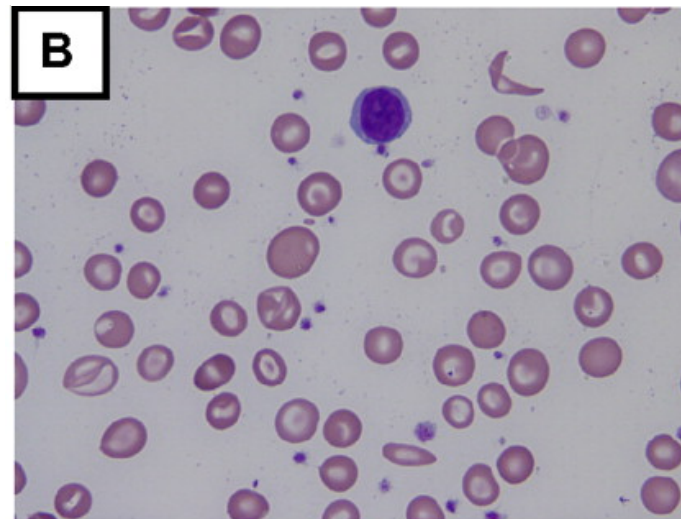
DE SOPORTE

Penicilina profiláctica
Vacunas
Ácido fólico
Vitamina D

Hidroxiurea: aumenta la hemoglobina fetal (F)



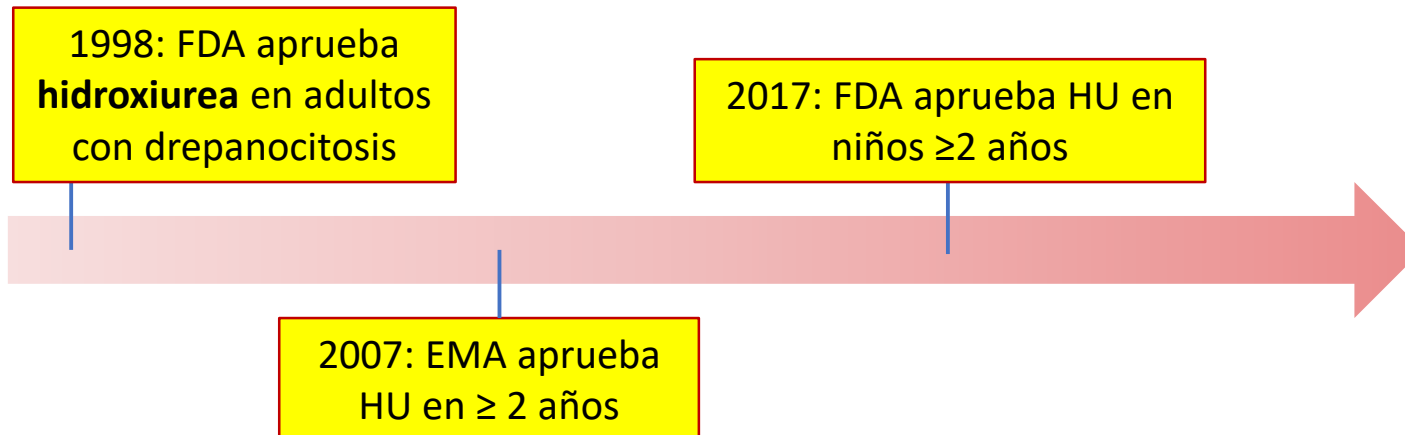
~ Hb F 30%



Hidroxiurea

Estudio	Pacientes	Características	Resultados
Estudio multicéntrico de hidroxiurea (MSH) Charache S. NEJM. 1995;332(20):1317-22.	Adultos S/S ≥3 CVO/año	HU vs placebo n=299 (1:1) Máxima dosis tolerada (MTD) (51%) o 35 mg/kg/d (≈)	Menos CVO/año: 4,5 vs 2,5 Menos STA: 25 vs. 51 Menos transfusiones: 48 vs. 73
MSH , seguimiento Steinberg MH. Am J Hematol. 2010;85(6):403-8.	Adultos S/S ≥3 CVO/año	17,5 años de seguimiento	Fallecidos: 43,1% de la cohorte original Aumento de la supervivencia con la exposición acumulada a HU: no fallecidos si HU ≥15 años

*HU: Hidroxiurea; CVO: crisis vasooclusiva; STA: síndrome torácico agudo



Hidroxiurea

NIÑOS 6-9 meses

Valorar si síntomas (algunos autores)

NIÑOS ≥ 9 meses

-**TODOS**, aunque estén asintomáticos

ADULTOS

- Continuar si inicio previo
 - ≥ 3 CVOs/año
- Síndrome torácico agudo grave o recurrente
- Dolor o anemia grave sintomática que interfiere con las actividades de la vida diaria y la calidad de vida

Dosis inicial

Niños: 20 mg/kg/d
Adultos: 15-20 mg/kg/d

Mejores resultados clínicos si Hb F > 20%

Estrategia de la máxima dosis tolerada (MTD)

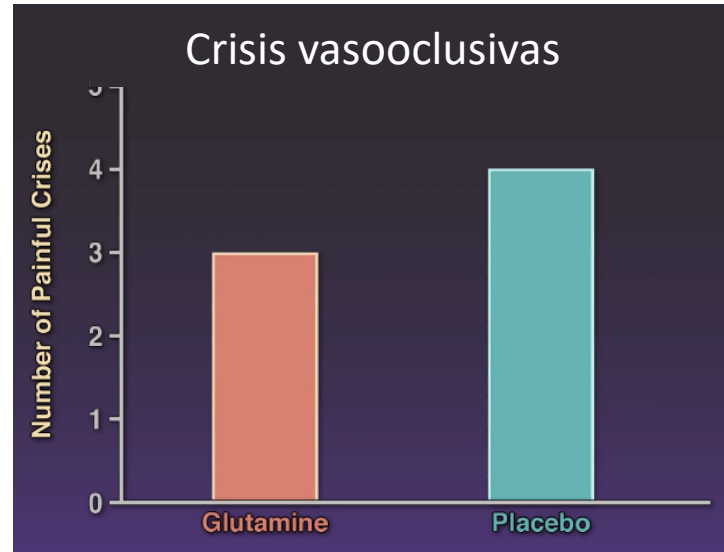
Aumentar la dosis en 5 mg/kg/d cada 8 semanas
Monitorizar hemograma con cada aumento
Volver a la dosis previa si plaquetas $< 80 \times 10^9/L$,
neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$, o reticulocitos $< 100 \times 10^9/L$

Dosis máxima: 35 mg/kg/día

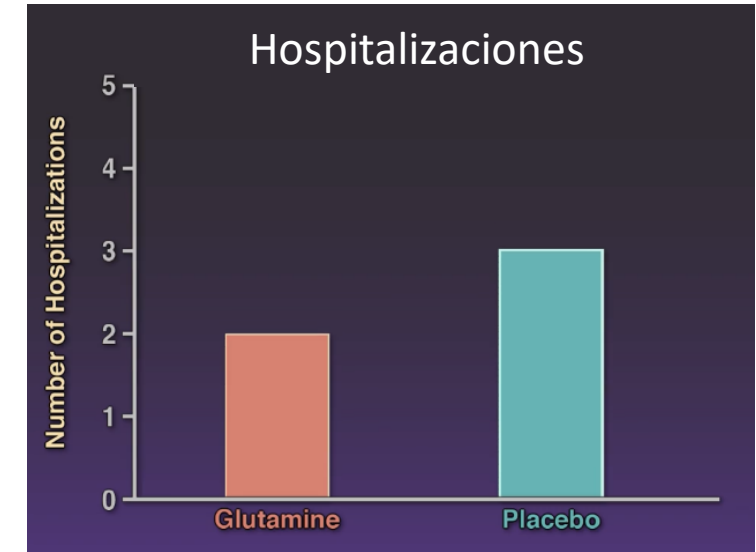
L-glutamina: ¿antioxidante? no aprobado en Europa



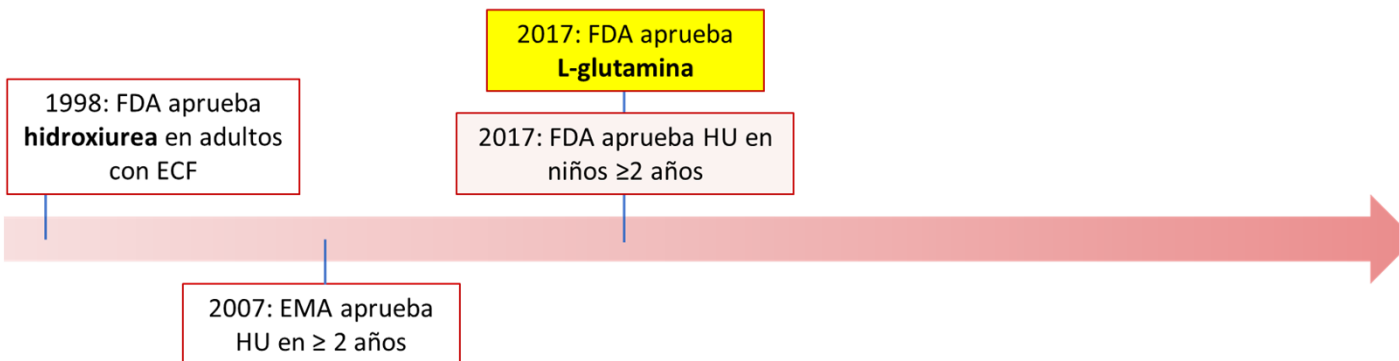
Mezclado con alimento,
2 veces al día



Menos síndrome torácico agudo (23 vs 9)

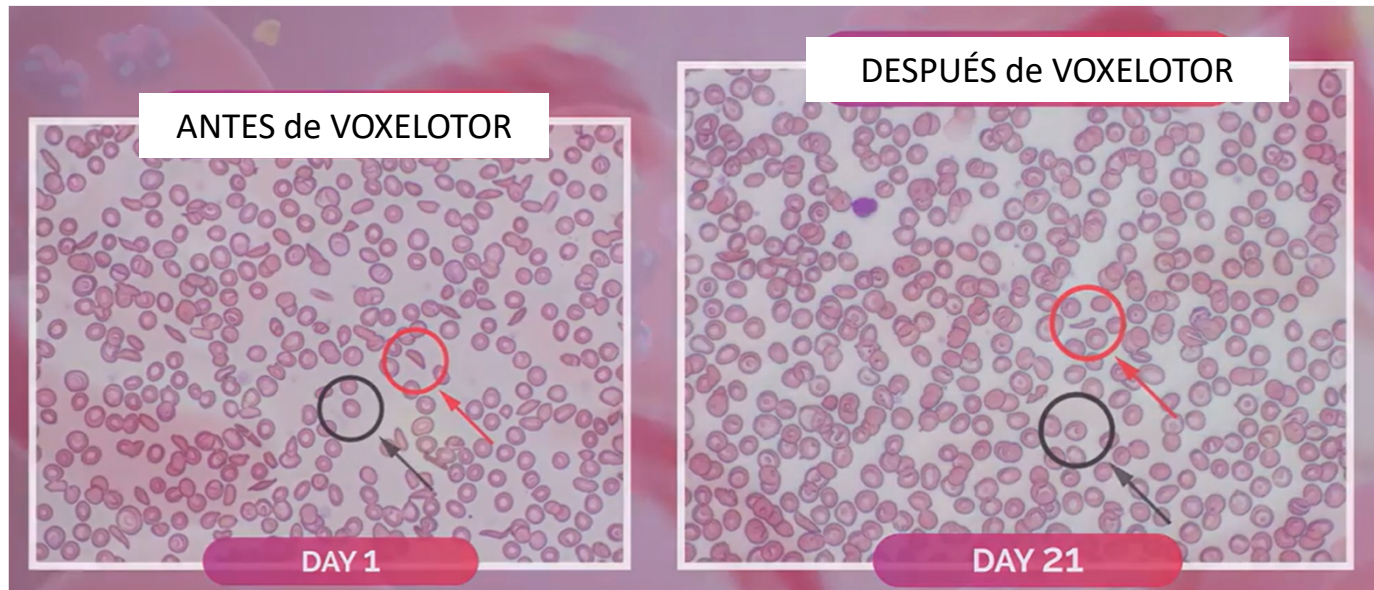
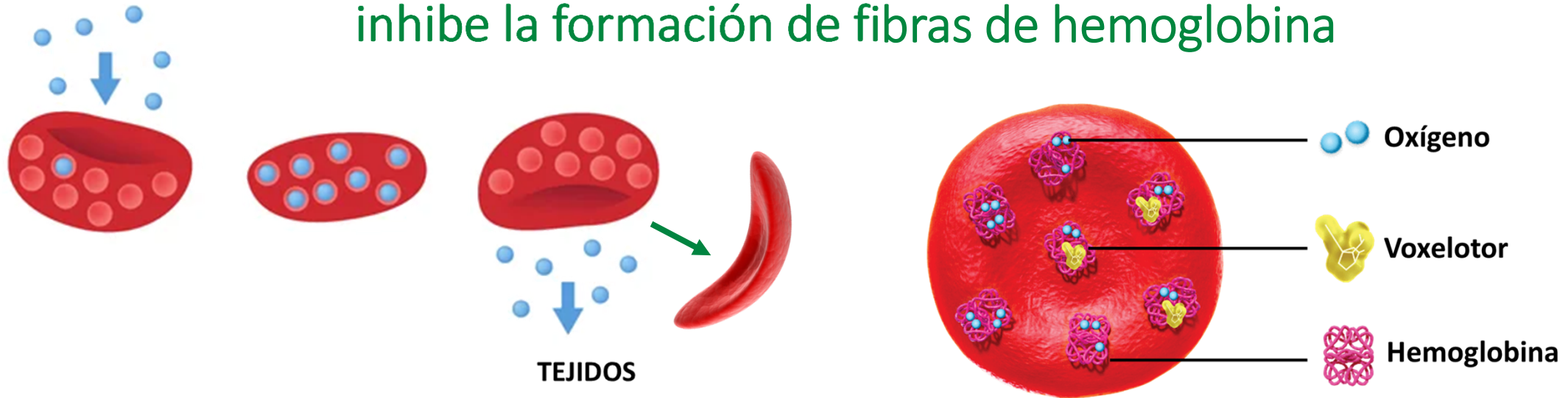


Menos días de hospitalización (11 vs 7)



Voxelotor

inhibe la formación de fibras de hemoglobina

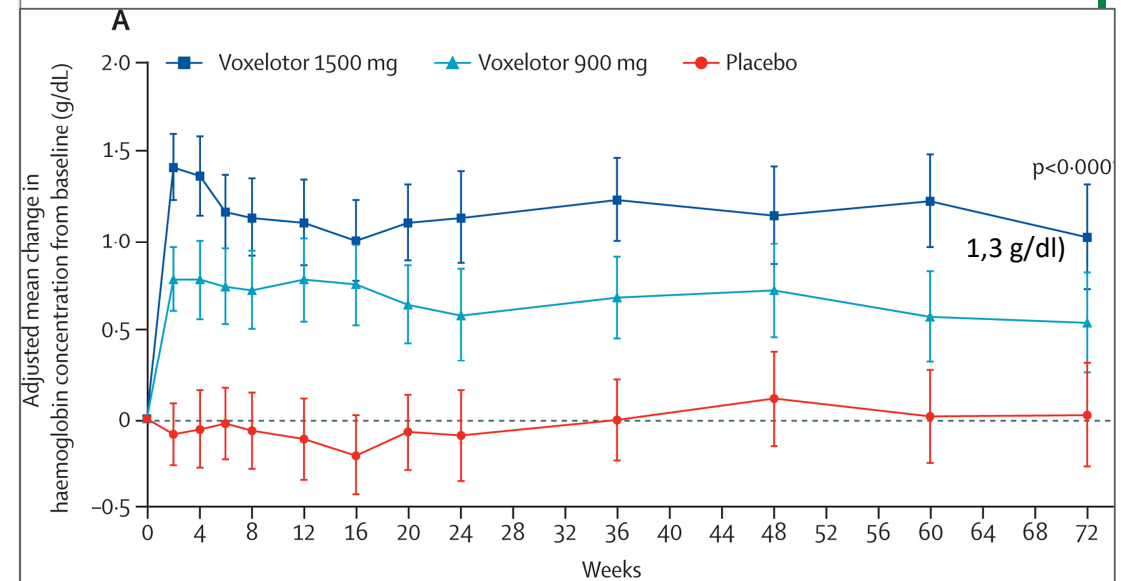
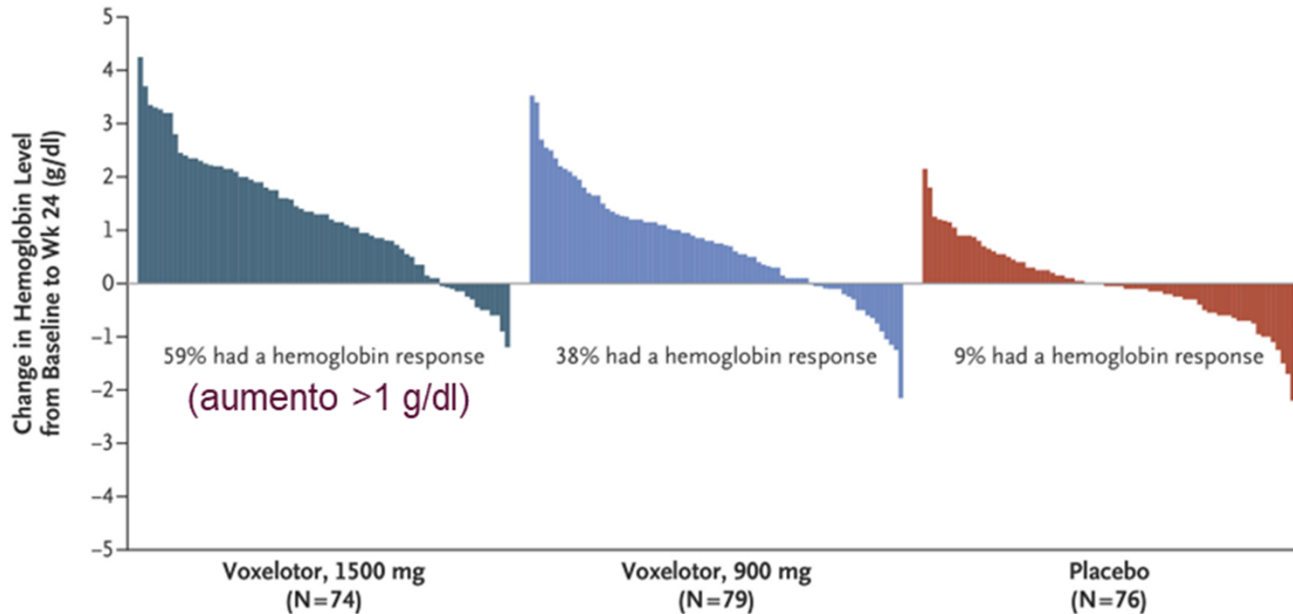


Voxelotor: aumenta la hemoglobina

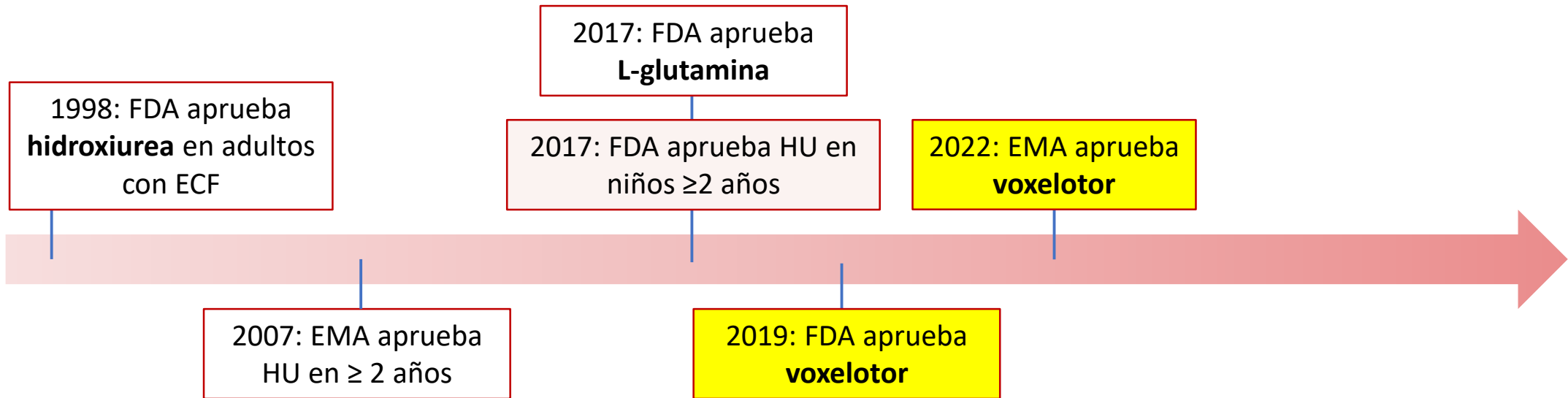
Estudio HOPE:

Multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), doble ciego,
controlado con placebo
n=274 (SS 75%, S β ⁰ 15%, SC 3% -7 pacientes-, otros)
12-65 años
65% recibía hidroxiurea

A Waterfall Plot of Change in Hemoglobin Level from Baseline to Wk 24

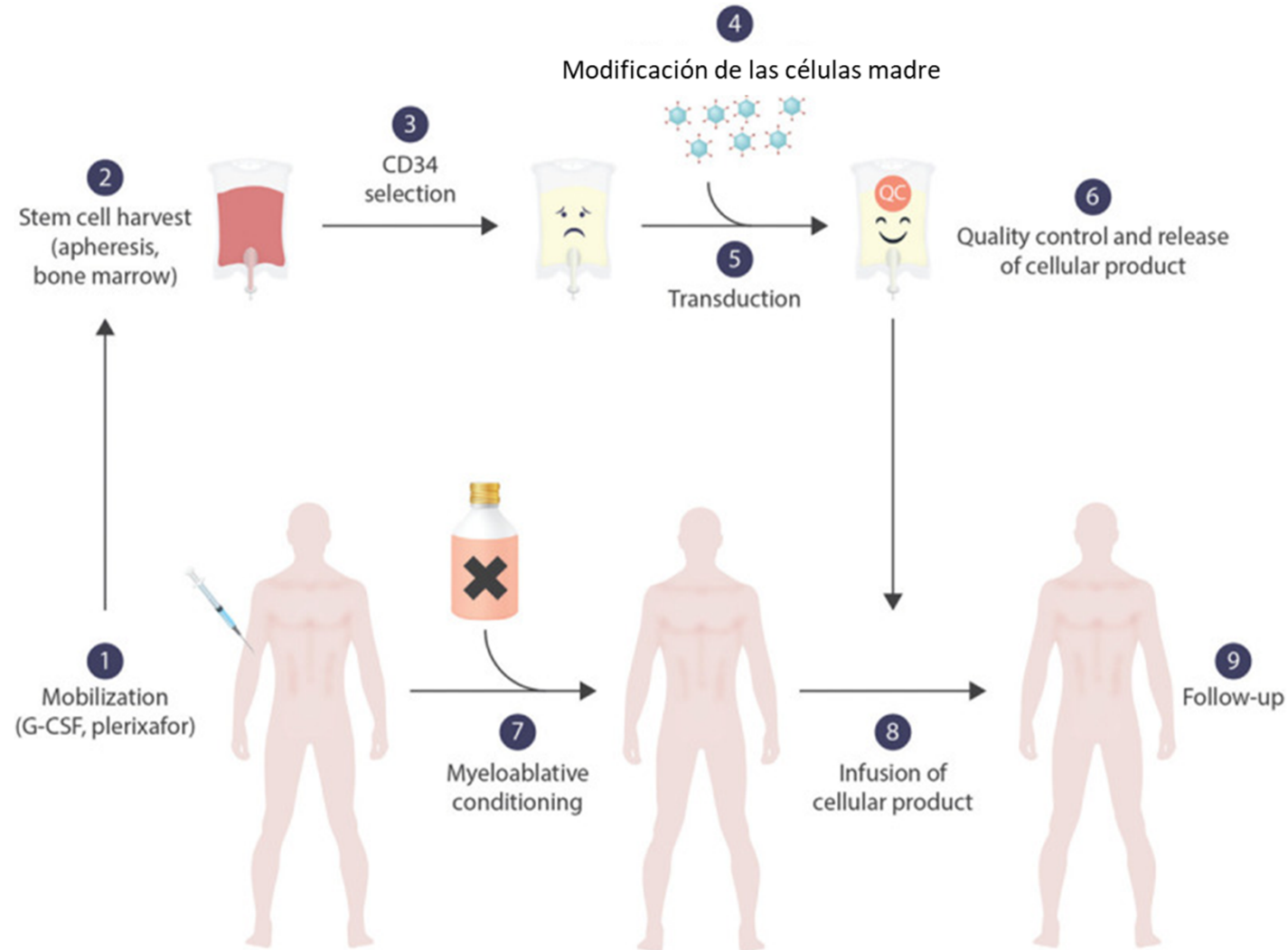


Voxelotor



Varios centros españoles participarán en un ensayo clínico fase 2/3 con osivelotor, una versión mejorada de voxelotor, tanto en niños como en adultos.

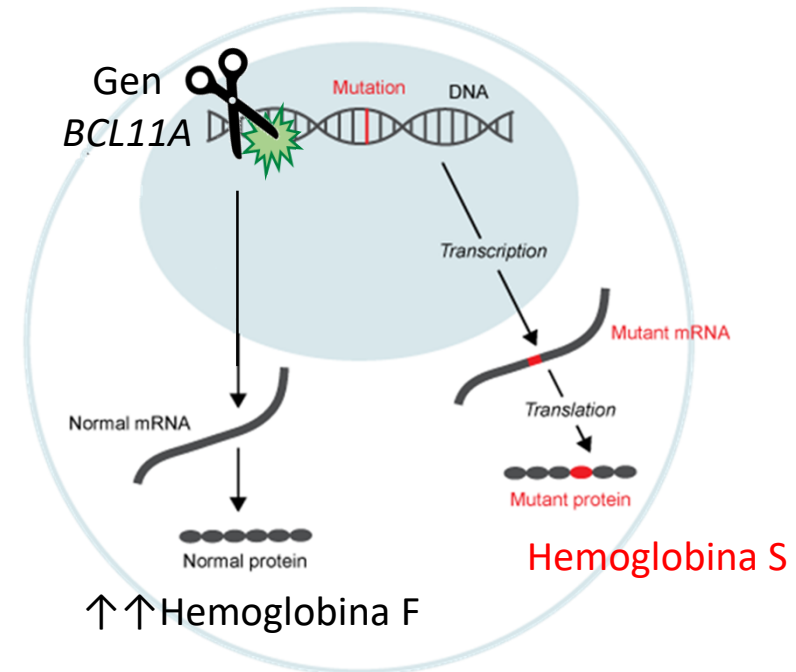
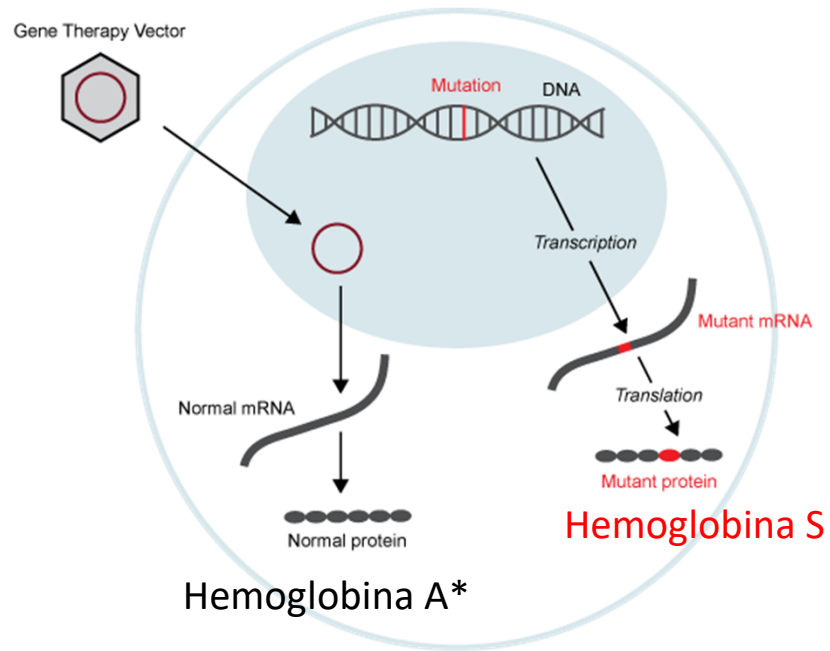
Terapia génica: como un trasplante, pero de uno mismo tras corregir el defecto



Terapia génica: como un trasplante, pero de uno mismo tras corregir el defecto

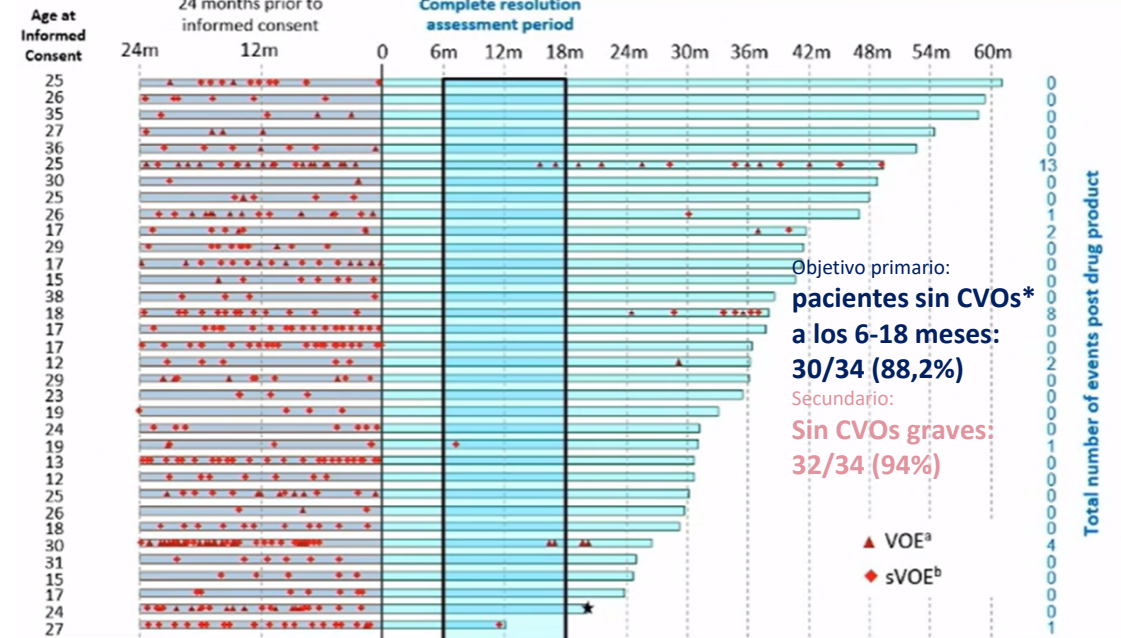
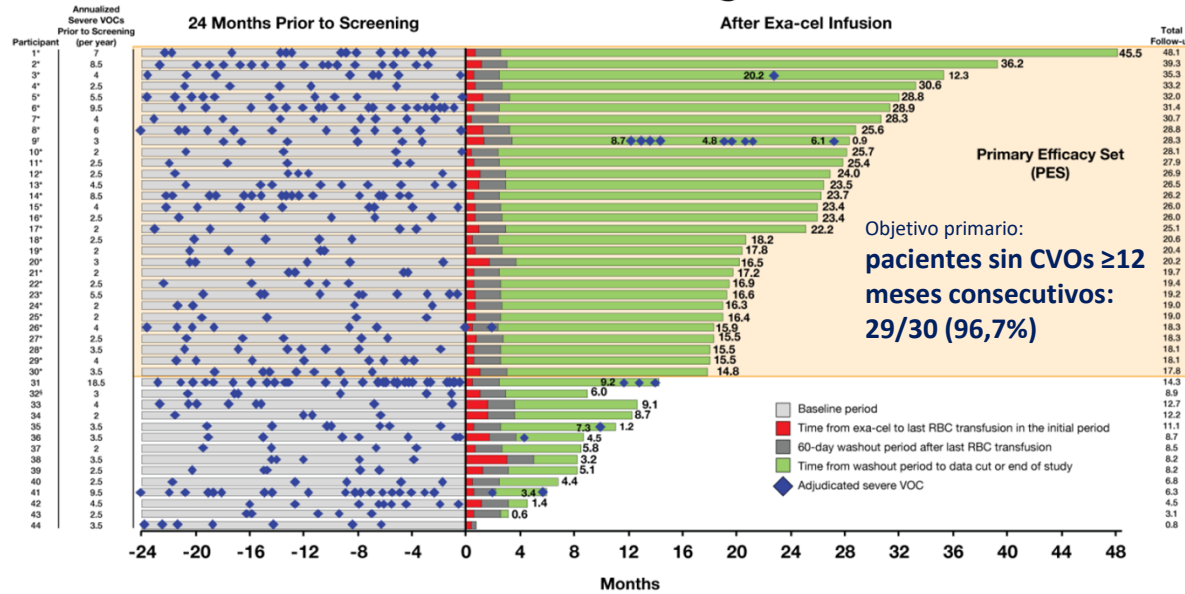
Las células madre del paciente pueden modificarse de dos formas:

- Vector – lentivirus (Lyfgenia®, lovo-cel):
terapia génica de adición
- CRISPR/Cas9 (Casgevy®, exa-cel):
terapia génica de edición

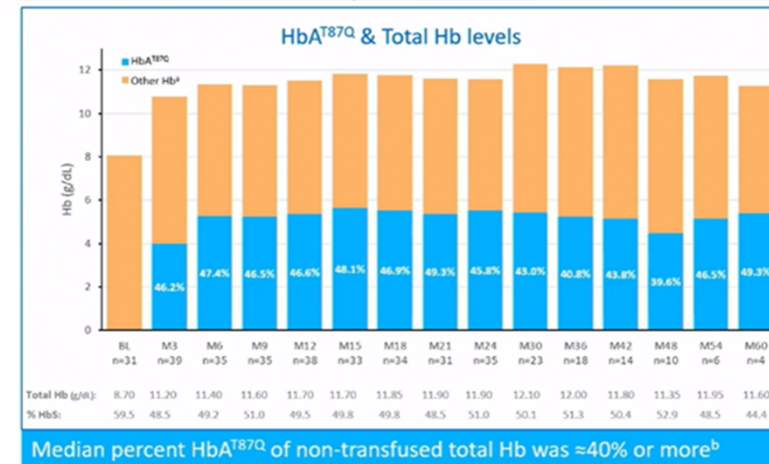
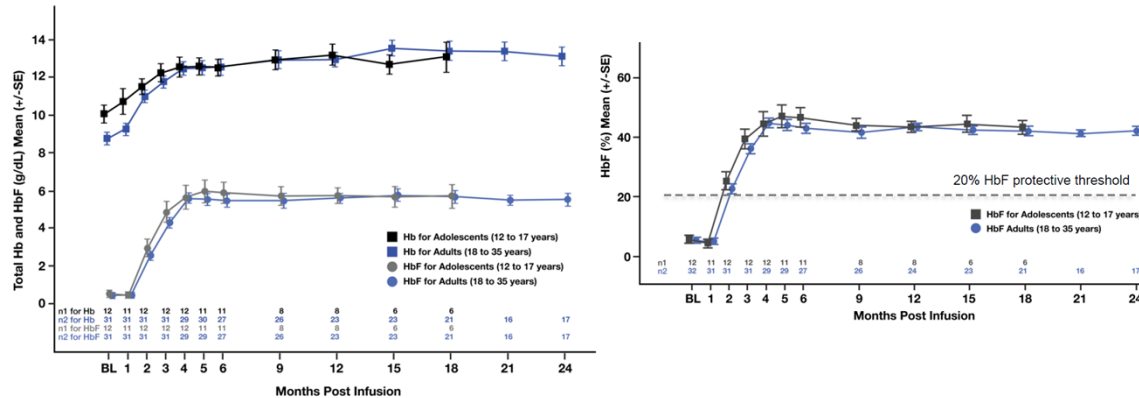


Exa-cel ✂

 Lovo-cel



Total Hb and HbF



*Requieren visita a centro sanitario

Terapia génica

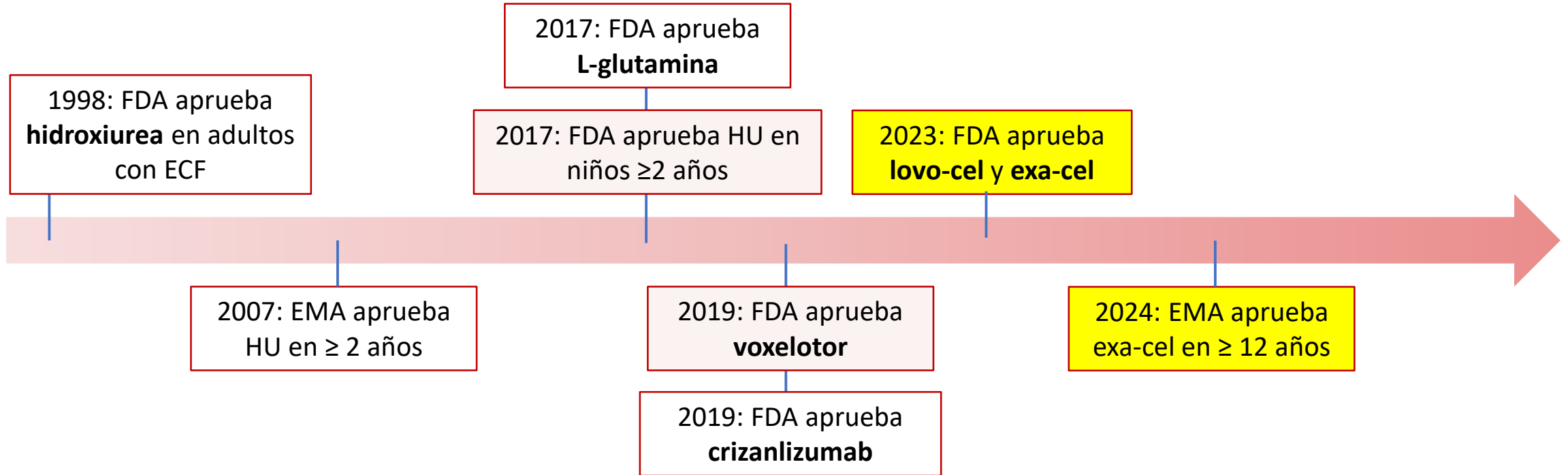
Exa-cel ✂

Table 3. Grade 3 or 4 Adverse Events after Exa-Cel Infusion.

Event	Full Analysis Population (N = 44)
	no. of patients (%)
Grade 3 or 4 adverse event	42 (95)
Grade 3 or 4 adverse event occurring in $\geq 5\%$ of patients*	
Stomatitis	24 (55)
Febrile neutropenia	21 (48)
Platelet count decrease	21 (48)
Appetite decrease	18 (41)
Neutrophil count decrease	17 (39)
Mucosal inflammation	14 (32)
Anemia	11 (25)
Thrombocytopenia	11 (25)
Neutropenia	10 (23)
White-cell count decrease	6 (14)
Abdominal pain	5 (11)
CD4 lymphocyte count decrease	5 (11)
Cholelithiasis	5 (11)
Pruritus	5 (11)
Constipation	4 (9)
Headache	4 (9)
Nausea	4 (9)
Noncardiac chest pain	4 (9)
Pneumonia	4 (9)
Upper abdominal pain	3 (7)
Arthralgia	3 (7)
Back pain	3 (7)
Deep-vein thrombosis	3 (7)
Oropharyngeal pain	3 (7)
Pain	3 (7)
Weight decreased	3 (7)

* Adverse events are adapted from the *Medical Dictionary of Regulatory Activities*, version 26.0, preferred terms.

Terapia génica



Medicamentos en ensayo clínico en España

Activadores de la piruvato quinasa

Mitapivat

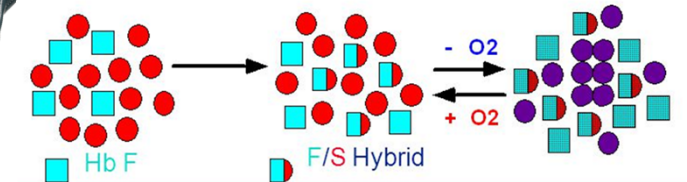
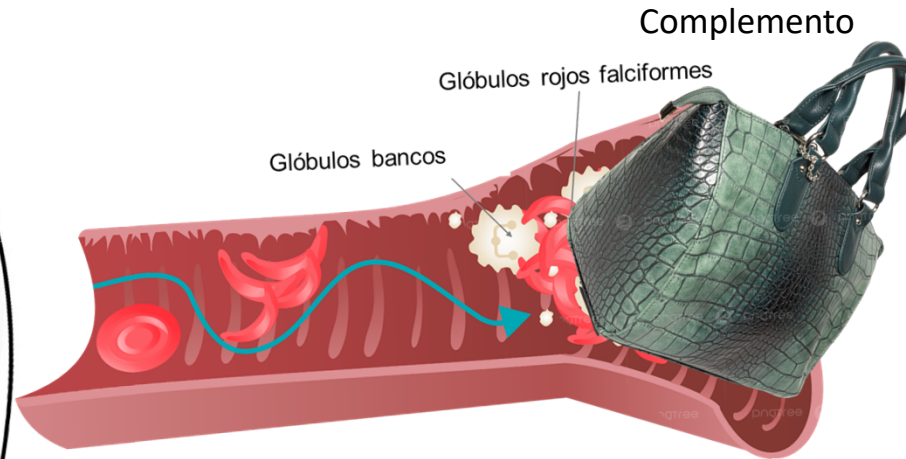
AG-946

Etavopivat

Inhibidores del complemento

Crovalimab

Aumentan la hemoglobina fetal Decitabina-tetrahidrouridina (NDec)



¿Cómo consultar los ensayos clínicos en la enfermedad?

www.reec.aemps.es



REEC

REGISTRO ESPAÑOL DE ESTUDIOS CLÍNICOS

falciformel

YA HAY **9.688** ESTUDIOS PUBLICADOS EN REEC

IR A ÚLTIMOS ESTUDIOS AUTORIZADOS

BUSCADOR AVANZADO



¡Muchas gracias!

sppayan@gmail.com
Twitter: @salvadorpayan