

Estudio multicéntrico aleatorizado controlado con placebo de SelG1 para prevenir crisis vasoclusivas en pacientes falcémicos

Álvarez OA¹, Ataga KI², Kutlar A³, Kanter J⁴, Liles D⁵, Cancado R⁶, Friedrich J⁷, Guthrie TH⁸, Knight-Madden J⁹, Gordeuk VR¹⁰, Gualandro S¹¹, Colella MP¹², Smith WR¹³, Rollins SA¹⁴, Stocker JW¹⁴, Rother RP¹⁴

¹Hematología Pediátrica, Universidad de Miami, Miami, Florida, Estados Unidos (EU); ²Hematología-Oncología, Universidad de Carolina del Norte; ³Hematología, Colegio Médico de Georgia; ⁴Pediatría, Universidad Médica de Carolina del Sur; ⁵Hematología-Oncología, Universidad de Carolina del Este; ⁶Hematología-Oncología, Escuela Médica de Sao Paulo Santa Casa; ⁷Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ⁸Oncología, Centro Médico Bautista; ⁹Unidad de Anemia Falciforme, Universidad de las Indias Occidentales; ¹⁰Medicina, Universidad de Illinois en Chicago; ¹¹Hematología-Oncología, Universidad de Sao Paulo; ¹²Hematología y Hemoterapia, Universidad de Campinas; ¹³Medicina Interna General, Centro Médico Universitario de la Mancomunidad de Virginia; ¹⁴Farmacéutica Selexys, Ciudad Oklahoma, Oklahoma, EU
E mail: oalvarez2@med.miami.edu

RESUMEN

SelG1 es un anticuerpo monoclonal en contra de la molécula de adhesión celular selectina P. Se estudió la seguridad y eficacia de SelG1 como tratamiento de crisis vaso-oclusivas (CVO) debido a anemia falciforme. Este estudio fase 2, doble ciego controlado con placebo de SelG1 aleatorio pacientes a SelG1 2.5 mg/kg (dosis baja) o SelG1 5 mg/kg (dosis alta) intravenoso dado 14 veces en 52 semanas. La variable principal de evaluación fue el índice anual de CVO en pacientes que recibieron SelG1 5 mg/kg en comparación a los que recibieron placebo. Se examinó también el índice anual de hospitalización, el tiempo hasta el primer y segundo CVO durante el estudio, el índice anual de CVO sin complicaciones y de síndrome torácico agudo y las medidas de resultados percibidos por los pacientes. Ciento noventa y ocho pacientes fueron aleatorizados en 60 centros. El grupo de dosis alta tuvo un índice mediano de 1.63 CVO por año mientras que el grupo placebo tuvo 2.98 (reducción del 45.3%; P=0.010). El tiempo mediano para el primer CVO (4.07 vs. 1.38 meses, P=0.001) y el segundo CVO (10.32 vs. 5.09 meses, P=0.022) fue mayor en el tratamiento de dosis alta. Un índice mediano de 1.08 CVO sin complicaciones por año ocurrió

en el grupo de dosis alta de SelG1 en contraste con 2.91 en el grupo placebo (reducción del 62,9 %; P=0.015). El efecto de SelG1 parecía depender de la dosis administrada. Artralgia, diarrea, prurito, vómito y dolor de pecho fueron eventos adversos en el 10% o más de los pacientes en los grupos con tratamiento activo y la frecuencia de éstos fue por lo menos el doble que en el grupo placebo. SelG1 redujo significativamente los CVO y resultó ser seguro y bien tolerado por los pacientes con drepanocitosis.

Palabras clave: Crizanlizumab, selectina P, prevención, anemia de células falciforme, crisis dolorosas

INTRODUCCIÓN

La patogénesis de la vaso-oclusión por células falciformes es un proceso complejo que envuelve la adhesión de eritrocitos falcémicos y de leucocitos al endotelio vascular. Este proceso comienza con la unión de los leucocitos a la molécula de adhesión celular selectina P que aparece en la superficie del endotelio vascular. SelG1 o crizanlizumab es un anticuerpo monoclonal creado para bloquear la unión de la selectina P a la glucoproteína ligando 1, presentando la posibilidad de beneficio terapéutico. SUSTAIN fue el estudio clínico fase 2 multicéntrico aleatorizado doble ciego controlado por placebo para la evaluación de crizanlizumab (SelG1) durante 12 meses en pacientes falcémicos con historial de crisis vaso-oclusivas (CVO) sin o con tratamiento de hidroxiurea (NCT01895361).

OBJETIVOS

Determinar la seguridad y la eficacia de SelG1 en la prevención de CVO.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los centros médicos participantes obtuvieron permiso de sus comités de ética correspondientes. Pacientes con hemoglobina SS, SC o S-talasemia entre las edades de 16 a 65 años que tuvieran de 2-10 CVO durante los 12 meses anteriores y que estuvieran siendo tratados con hidroxiurea o no y sin transfusiones recientes fueron consentidos, seleccionados y luego aleatorizados a SelG1 2.5 mg/kg (dosis baja), SelG1 5 mg/kg (dosis alta) o a placebo por infusión

endovenosa por 30 minutos. Se administraron 2 dosis de carga en un espacio de 2 semanas, seguidas por dosis de mantenimiento cada 4 semanas para un total de 14 dosis en 50 semanas. Estas infusiones fueron dadas en las clínicas externas para ser vigiladas para efectos secundarios referentes a su administración. La variable principal de evaluación fue el índice anual de CVO en pacientes que recibieron SelG1 5 mg/kg en comparación a los que recibieron placebo. El índice anual se calculó como el número total de CVO x 365 dividido entre (la fecha final – la fecha de aleatorización +1), con la fecha de la última dosis más 14 días. Un CVO se definió como un episodio agudo de dolor debido a anemia falciforme que requirió visita a consulta y tratamiento con narcótico o un anti-inflamatorio no-esteroide (AINE) parenteral. El síndrome torácico agudo, el secuestro esplénico o hepático y el priapismo calificaban como CVO. Se examinó también el índice anual de hospitalización, el tiempo hasta el primer y segundo CVO durante el estudio, el índice anual de CVO sin complicaciones y de síndrome torácico agudo y las medidas de resultados percibidos por los pacientes como medidas de eficacia secundarias. Se midieron los eventos adversos y la inmunogenicidad. Un comité independiente examinó los resultados en cuanto a seguridad. Cincuenta pacientes por grupo daban una potencia estadística superior al 90 % a un nivel alfa de 0,05 para detectar una disminución de un 40 % en CVO entre los grupos. El análisis intención de tratar fue calculado usando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

RESULTADOS

Ciento noventa y ocho pacientes fueron aleatorizados en 60 centros en los Estados Unidos, Brasil y Jamaica; 67 a dosis altas, 66 a dosis bajas y 65 a placebo. La edad mediana era 29 años en los grupos de dosis bajas y altas y 26 años en el grupo placebo, con 47 pacientes con hemoglobina SS en cada grupo y los demás de otros genotipos. Aproximadamente el 60% recibían hidroxiurea al comienzo del estudio. Ciento veinte nueve (65 %) completaron el estudio. El estudio confirmó que crizanlizumab en dosis altas bloqueó la unión de la selectina P a la glucoproteína ligando 1. No se detectaron anticuerpos. La tabla demuestra el resultado principal sobre las tasas anuales de CVO. El grupo de dosis alta tuvo un índice mediano de 1,63 CVO por año mientras que el grupo placebo tuvo 2,98 (reducción del 45,3 %; $p=0.01$).

Tabla. Tasas anuales de crisis vasoclusivas (CVO)

Finalidad primaria	Dosis Alta SelG1 (n=67)	Dosis Baja SelG1 (n=66)	Placebo (n=65)
Tasa mediana de CVO por año	1,63	2,01	2,98
Reducción vs. placebo	45,3 %	32,6 %	
Valor de p	0.010	0.180	
Rango intercuartílico	(0.00 - 3.97)	(1.00 – 3.98)	(1.25 – 5.87)
Pacientes sin CVO durante el estudio	24 (35,8 %)	12 (18,2 %)	11 (16,9 %)

En los pacientes en hidroxiurea la tasa anual de CVO fue 2,43 en el grupo de dosis altas y 3,58 en el grupo placebo, indicando una disminución del 32,1 %. Para aquellos sin hidroxiurea, la tasa media de CVO fue 1,00 en la dosis alta y 2,00 en el placebo dando una reducción del 50 %. SelG1 en dosis altas disminuyó los CVO en 34,6 % y 50,5 % en comparación a placebo en los pacientes con hemoglobina SS y otros genotipos, respectivamente. En finalidades secundarias, el tiempo mediano para el primer CVO (4,07 vs. 1,38 meses, $p=0.001$) y el segundo CVO (10,32 vs. 5,09 meses, $p=0.022$) fueron mayores en el tratamiento de dosis alta. Un índice mediano de 1,08 CVO sin complicaciones por año ocurrió en el grupo de dosis alta de SelG1 en contraste con 2,91 en el grupo placebo (reducción del 62,9 %; $p=0.015$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mediana del número de días de hospitalización entre los pacientes que recibieron dosis altas (4 días) o placebo (6,87 días), aunque la diferencia pudiera ser buena clínicamente. No se vieron diferencias significativas en el síndrome torácico agudo, las secuestraciones hepáticas y esplénicas y el priapismo. No hubo cambios significativos entre el comienzo y el final de acuerdo al cuestionario (*Brief Pain Inventory*) que mide calidad de vida. Tampoco hubo cambios en los parámetros hematológicos y hemolíticos. Se vieron efectos adversos serios en 55 pacientes (17 pacientes en dosis altas, 21 en dosis bajas y 17 en placebo). Cinco pacientes fallecieron durante el estudio (2 en el grupo de dosis altas debido al síndrome torácico agudo y a endocarditis y septicemia). El efecto de SelG1 parecía depender de la dosis

administrada. Artralgia, diarrea, prurito, vómito y dolor de pecho fueron eventos adversos en 10% o más de los pacientes en los grupos con tratamiento activo y la frecuencia de éstos fue por lo menos el doble que en el grupo placebo.



CONCLUSIONES

El anticuerpo monoclonal Crizanlizumab (SeIG1) en dosis altas:

- Redujo significativamente los CVO y resultó ser seguro y bien tolerado por los pacientes con drepanocitosis, independiente del uso de hidroxiurea o del genotipo de anemia falciforme.
- Prolongó de 2-3 veces los tiempos medianos (en meses) hasta la primera y segunda crisis en comparación con placebo.
- Bloqueó la unión de la selectina P a la glucoproteína ligando 1 sin detectarse anticuerpos.

RECOMENDACIONES

El fármaco crizanlizumab (SeIG1) que se administra una vez al mes por vía intravenosa promete ser eficaz y seguro para la prevención de CVO, ameritando más investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood*. 2013; 122: 3892-8.
2. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *New Engl J Med*. 2017; 376 (5): 429-39.