

HPBCD EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK TIPO C

M^a José Company Albir



www.svfh.es



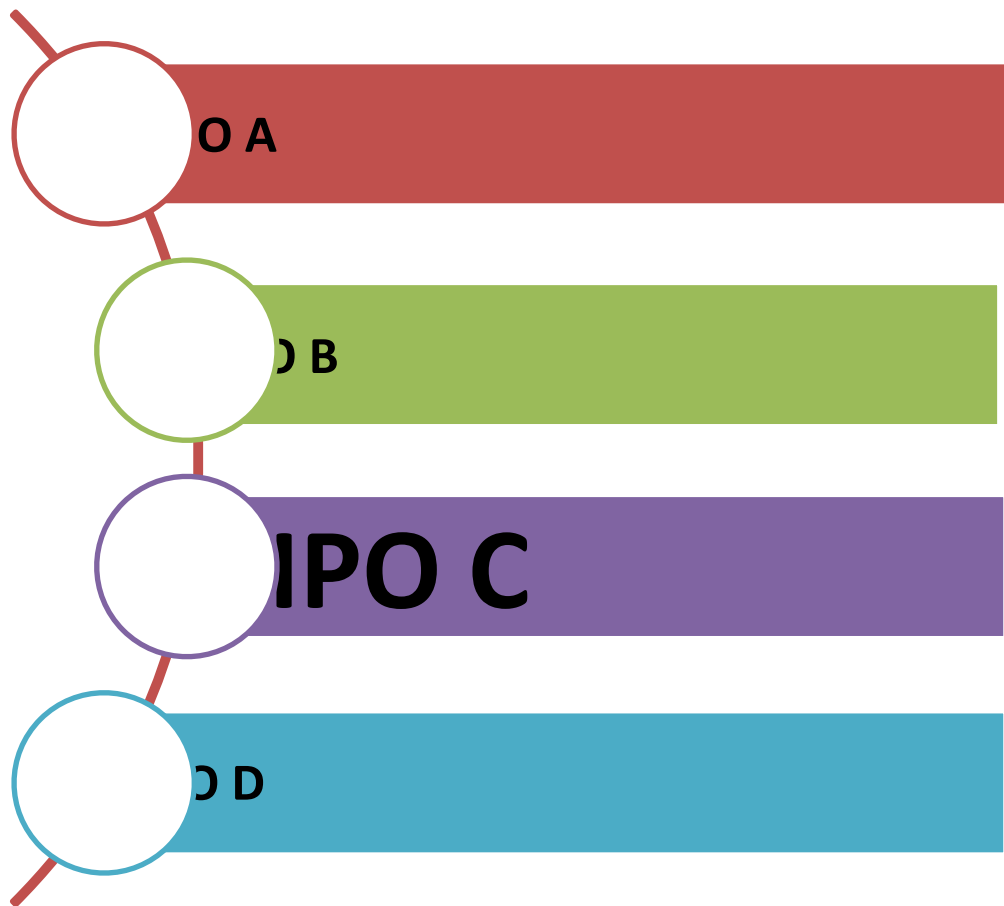
@SVFH_

Enfermedad de Niemann-Pick

- ❖ Enfermedad hereditaria autosómica recesiva.
- ❖ Enfermedad rara. La prevalencia varía según tipo A, B, C o D.
- ❖ Lipidosis por alteración o déficit de enzimas implicadas en el metabolismo y/o transporte de los lípidos.
- ❖ Hepatoesplenomegalia y deterioro neurológico debido al acúmulo de esfingomielina y colesterol en el sistema nervioso central y en el sistema retículo endotelial (médula ósea, hígado y bazo).



CLASIFICACIÓN



ETIOLOGÍA

Mutación en el **gen NPC1**(cromosoma 18) o en el **gen NPC2** (cromosoma 14)

Gen NPC1

Codifica una glicoproteína de membrana de los endosomas que participa en el **transporte intracelular y la distribución** del colesterol LDL.

gen NPC2

Codifica una pequeña proteína lisosomal que se une al colesterol



Acúmulo de colesterol no esterificado y glicolípidos en el sistema lisosomal.



#SVFH17

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Inicio Neonatal

Alteración
hepática
Infiltrados
pulmonares.

Inicio en la infancia

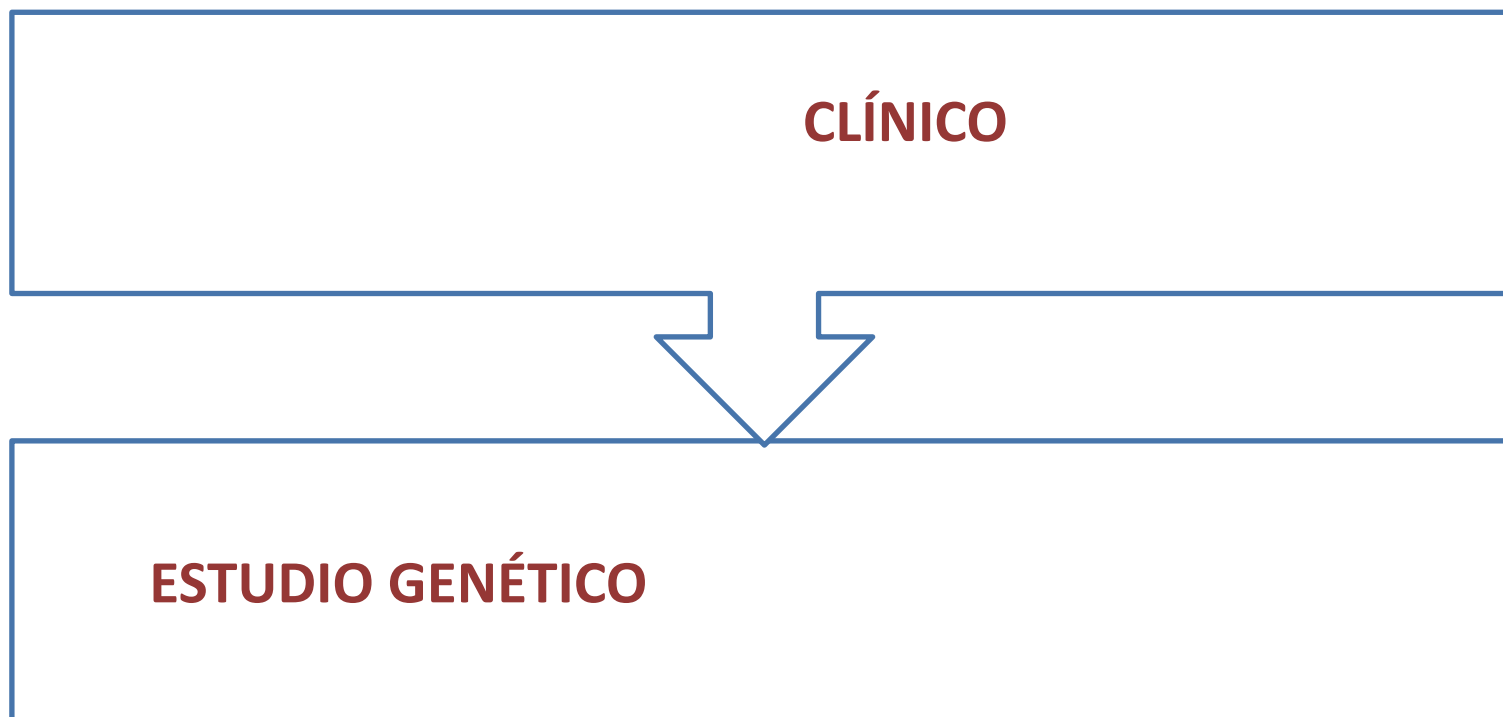
Afectación
cerebral

Inicio en la edad adulta

Clínica similar
con progresión
lenta
Alteraciones
psiquiátricas
Disfunciones
cognitivas



DIAGNÓSTICO



TRATAMIENTO

No hay tratamiento que haya demostrado una **modificación** en el inicio o en la progresión neurológica de la enfermedad.

- El manejo de la enfermedad es individualizado y se limita a paliar los síntomas con **medidas de soporte** como terapia física, sonda de gastrostomía, lavados alveolares...
- Vitamina B, C o E y N-acetilcisteína para reducir el estrés oxidativo.
- Miglustat para reducir el acúmulo de esfingolípidos.



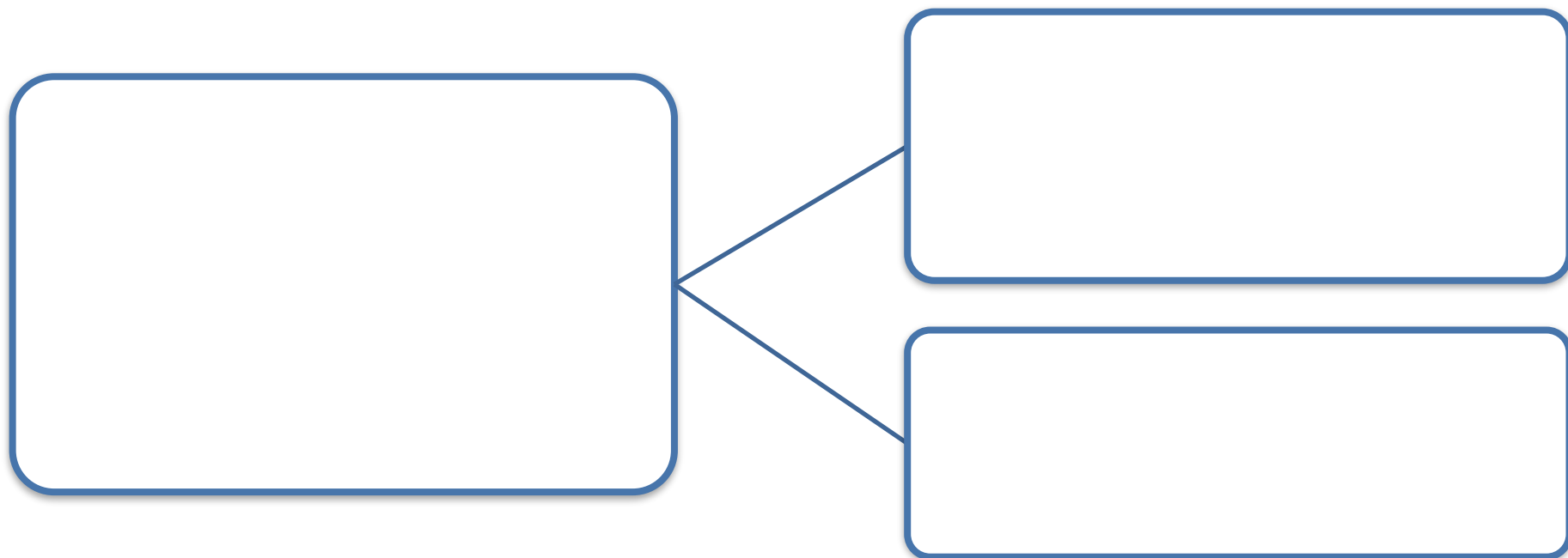
TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN

2-Hidroxipropil-beta-ciclodextrina

- Trasplante de células madre hematopoyéticas.
- Trasplante de células madre in útero.
- Transferencia génica de esfingomielinasa ácida humana mediada por retrovirus.




2-Hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD)



Experiencia Clínica

Enero de 2009 se solicitó a la FDA la autorización como *uso compasivo* de HPBCD *intravenosa* para dos gemelas de 5 años de edad, diagnosticadas de Niemann-Pick Tipo C en Octubre de 2007. (Basado en estudios en animales)

Abril de 2009



SEMANA	1	2-5	6-10	11-13	14	15	16	17-25
DOSIS (mg/kg)	80	120	320	400	500	700	900	+100mg cada 3/4 días hasta 2500mg/kg 2 veces a la semana.
Tiempo infusión	24h/4 días	8 h/1 día	8 h/1 día	8 h/1 día	8 h/1 día	8 h/1 día	8 h/1 día	
Días					+ 600 8 h/1 día	+ 900 8 h/1 día	+ 1000 8 h/1 día	

Julio 2009 ↑ Frecuencia



#SVFH17

Experiencia Clínica

Abril 2009- Noviembre 2010

2500mg/kg en infusión de 8h dos veces por semana

No hubo cambios significativos en la clínica, en los resultados de laboratorio, ni acontecimientos adversos graves

Resultados



#SVFH17

Experiencia Clínica

progresión de la enfermedad

no atraviesa la
Barrera Hematoencefálica.

En Julio de 2010 se solicita a la FDA autorización
para **ADMINISTRACIÓN INTRATECAL** de HPBCD.

administración
intratecal en gatos

muy altas

dosis





**CHILDREN'S HOSPITAL
& RESEARCH CENTER OAKLAND**

**REQUEST FOR INTRATHECAL DELIVERY OF
HPBCD FOR NIEMANN PICK TYPE C PATIENTS**

ADDISON HEMPEL Compassionate Use IND: 104,114

CASSIDY HEMPEL Compassionate Use IND: 104,116

Caroline Hastings, M.D.

Principal Investigator

Department of Pediatric Hematology Oncology
Children's Hospital & Research Center Oakland



#SVFH17

Experiencia Clínica

ESCALA DE DOSIS INTRATECAL

DÍA	1	14	28	42	60
DOSIS (mg/6ml)	175	350	525	700	875

- 6 dosis de 175mg (1 dosis cada 2 semanas).
- Revisión de la FDA tras 6 dosis.
- En Enero de 2011 incremento de dosis a 375mg cada 2 semanas.
- Continuaron recibiendo la administración semanal intravenosa de HPBCD (2,500 mg / kg durante 8 horas).



Experiencia Clínica

70 dosis intratecales recibidas

- ~~No hay cambios~~ significativos en los valores de laboratorio clínico
- No se produjeron **reacciones adversas graves**
- Reducción de la **puntuación Escala de Severidad de NPC** de un 20% (valor 36 pretratamiento a valor 20 postratamiento)
- **Mejoría más significativa** se produjo en la **audición**

Resultados



#SVFH17

Experiencia Clínica... OTROS CASOS:

Paciente de 11 años con HPBCD intratecal en Marzo de 2012.

- Dosis inicial de 175mg incrementada a 350mg en la segunda administración y finalmente a 525mg cada 15 días.
- 18 dosis administradas: cierta mejoría en audición y en el tono muscular del paciente y disminución de la frecuencia de crisis convulsivas

Paciente de 2 años y 10 meses con HPBCD intratecal en Abril de 2012.

- Dosis inicial de 175mg cada 15 días, incrementada hasta 450mg y reducida finalmente a 400mg.
- 22 dosis administradas: estable degeneración neurológica pero misma situación clínica según Escala de Severidad de NPC y mejoría en la audición.



2-Hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD)

- La experiencia ha demostrado que es **bien tolerada**.

- El **mecanismo de acción es desconocido**, aunque algunos estudios sugieren que la HPBCD utiliza un mecanismo de colisión para el transporte del colesterol.

- Mayo de 2010 la FDA le concedió designación de **medicamento huérfano**.

- Agosto de 2010 recibió la misma condición por parte de la **EMA**.



Nuestra experiencia... PACIENTES ADULTOS

Paciente A

Mujer diagnosticada de NP-C a los 49 años (inicio síntomas a los 37)

Mutaciones del gen NPC1 R372W y T1036M

Tratamiento inicial con miglustat, retirado a los 8 meses por intolerancia gastrointestinal y **ningún beneficio clínico**

Paciente B

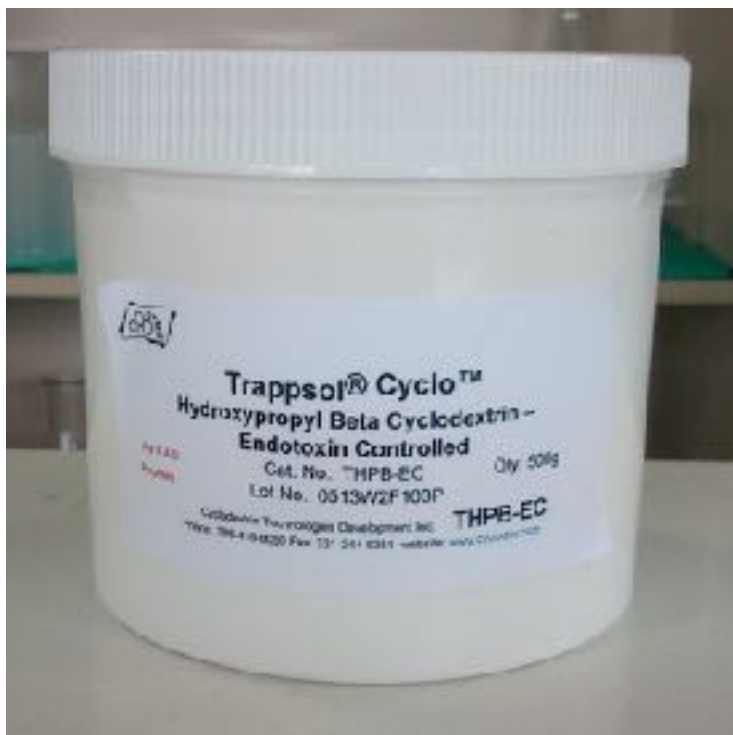
Mujer diagnosticada de NP-C a los 30 años (inicio síntomas a los 14 años)

Mutaciones del gen NPC1 F995L / G992R

Tratamiento inicial con miglustat, retirado a los 2 años por diarrea incoercible y **ningún beneficio clínico**



Nuestra experiencia... PACIENTES ADULTOS



- Trappsol® Cyclo™
- Un envase contiene 500g de polvo no estéril
- Solicitado a la AEMPS en Febrero de 2013
- El PVL es de 1857,82 € (IVA incluido)
- Se recibió el 23 de Agosto de 2013



Nuestra experiencia... PACIENTES ADULTOS

Preparación:

En Farmacéutica

Usar en un vial estéril la cantidad exacta de hidroxipropilbetadeciloloxime.

Para dosis de 175mg el día 1 PESAR 233,8 mg

Para dosis de 350mg el día 14 PESAR 489,6 mg

Para dosis 525mg el día 28 PESAR 700 mg

COMPROBAR SIEMPRE LA PRESCRIPCIÓN DE FARMIS PARA VERIFICAR LA DOSIS (posibles reducciones de dosis).

En CFL horizontal:

1 - Disolver el principio activo pesado con 8 ml de cloruro cálcico 0,9%. Cargar en jeringa y enrasar hasta 8 ml con cloruro sódico 0,9%.

2 - Realizar filtración esterilizante con un filtro de 0,22 micras sobre otro vial estéril

3 - Posteriormente realizar de nuevo filtración esterilizante con otro filtro de 0,22 micras a una jeringa de 10ml para administración intratecal (LuerLock®). VOLUMEN FINAL = 6 mL

4 - El volumen restante (filtrado a través del mismo filtro de 0,22 micras), repartir en 2 tubos de cultivo para realizar una prueba de esterilidad (bacterias y hongos).

5 - Envasar en bolsa estéril con autoclave y etiquetar con la etiqueta obtenida de FARMIS.

Forma farmacéutica: Jer

Vías de administración: Intratecal, Intratec

El Servicio de Farmacia del Hospital estableció un protocolo de elaboración siguiendo las directrices del protocolo propuesto a la FDA



#SVFH17

Nuestra experiencia... PACIENTES ADULTOS

Preparación:

En Farmacotecnia:

Pesar en un vial estéril la cantidad exacta de hidroxipropilbetadexodextrina:

Para dosis 700mg/día 42 _____ PESAR 1167 mg

Para dosis 875mg/día 60 _____ PESAR 1468 mg

COMPROBAR SIEMPRE LA PRESCRIPCIÓN DE FARMIS PARA VERIFICAR LA DOSIS (posibles reducciones de dosis).

En CPL horizontal:

- 1.- Disolver el principio activo pesado con 7,5 ml de cloruro sódico 0,9% Y 2,5 ml de API (obtenemos un salino al 0,675% para disminuir la osmolaridad). Comprobar que está bien disuelto (queda una solución transparente incolora).
- 2.- Realizar filtración esterilizante con un filtro de 0,22 micras sobre otro vial estéril.
- 3.- Realizar de nuevo filtración esterilizante con otro filtro de 0,22 micras a una jeringa de 10ml para administración intratecal (LuerLock®). VOLUMEN FINAL = 6 mL
- 4.- El volumen restante (filtrado a través del mismo filtro de 0,22 micras), repartido en 2 tubos de cultivo para realizar una prueba de esterilidad (bacterias y hongos).
- 5.- Envasar la jeringa en una bolsa estéril con autoclave y etiquetar con la etiqueta de Farmis

Forma farmacéutica: Jer

Vías de administración: Intratecal, Intratec



#SVFH17

Nuestra experiencia... PACIENTES ADULTOS

Paciente A 2013

Edad inicio HPBCD:	49 años
Vía de administración:	Intratecal
Dosis (mg):	175–350–525–700
Frecuencia :	cada 2 semanas
Duración:	45 días (4 dosis)

RESULTADOS

- Puntuación de la Escala de Severidad de NPC **similar** a la previa (31 vs 37)
- **Progresión** síntomas neuropsiquiaticos
- No efectos adversos



Nuestra experiencia... PACIENTES ADULTOS

Paciente B 2014

Edad inicio HPBCD:	39 años
Vía de administración:	Intratecal (punción y reservorio Omayá)
Dosis (mg):	IT: 175–350 IT-RO: 50–175–350–525–700–875 (3 dosis)
Frecuencia :	cada 2 semanas
Duración:	127 días (10 dosis)

RESULTADOS

- Puntuación de la Escala de Severidad de NPC **similar** a la previa (53 vs 55)
- **Progresión** neurológica
- Efectos adversos: meningitis tóxica (2º y 10º dosis), neumonía por aspiración y candidiasis.



Early experience with compassionate use of 2 hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for Niemann–Pick type C disease: review of initial published cases

Juan Eduardo Megías-Vericat¹ · Ana García-Robles¹ · María José Company-Albir¹ ·
María José Fernández-Megía¹ · Francisco Carlos Pérez-Miralles² ·
Eduardo López-Briz¹ · Bonaventura Casanova² · José Luis Poveda¹



Early experience with compassionate use of 2 hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for Niemann–Pick type C disease: review of initial published cases

Pacientes:	17
Mediana de edad :	14 años (rango 2-49años)
	4 pacientes adultos
Vía de administración:	IT: 16 pacientes (3 simultanea con vía intravenosa)
	ICV: 3 pacientes



RESULTADOS

Mejoría objetiva:	14 pacientes
Pruebas:	Escala de Severidad NPC Potenciales evocados Pruebas de imagen
Resultados subjetivos:	Mejora en el lenguaje Disfunción motora Memoria Conducta psiquiátrica
Pacientes adultos:	Progresión o leve estabilización



RESULTADOS

Efectos adversos: 11 pacientes

17 eventos

Relacionado con: HPBCD: 10

Vía de administración: 6

Eventos: Perdida de audición

Fiebre

Reacción infusional

Meningitis química



CONCLUSIONES

La eficacia puede ser **parcial** y depender de la administración temprana del fármaco, la gravedad de la enfermedad y variabilidad interpersonal. HPBCD podría ayudar a estabilizar NPC con un potencial de toxicidad bajo.





Muchas gracias