

Granada, 16 de noviembre de 2013

Canakinumab en el síndrome HiperIgD

Jordi Antón

Unitat de Reumatologia Pediàtrica

Hospital Sant Joan de Déu
Universitat de Barcelona

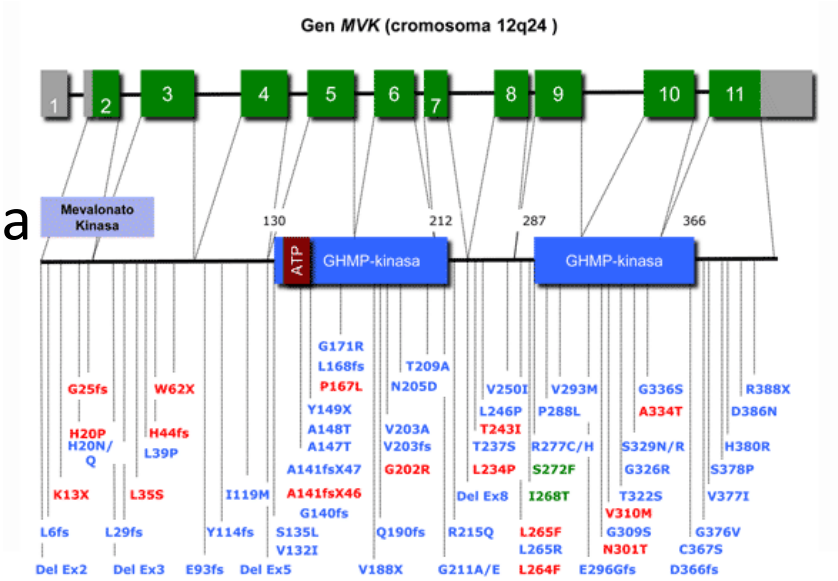




HIDS

- **DÉFICIT DE MEVALONATO KINASA** (MKD)
  - ***síndrome Hiper IgD y fiebre periódica*** *(HIDS)*
  - ***aciduria mevalonica*** *(MVA)*
- OMIM 260920
- Descrito en 1984: población holandesa

  (desde entonces descrita en múltiples poblaciones)
- Herencia autosómica recesiva,
  - cromosoma 12,
  - gen MVK (mutaciones *loss-of-function*)



Reumatología

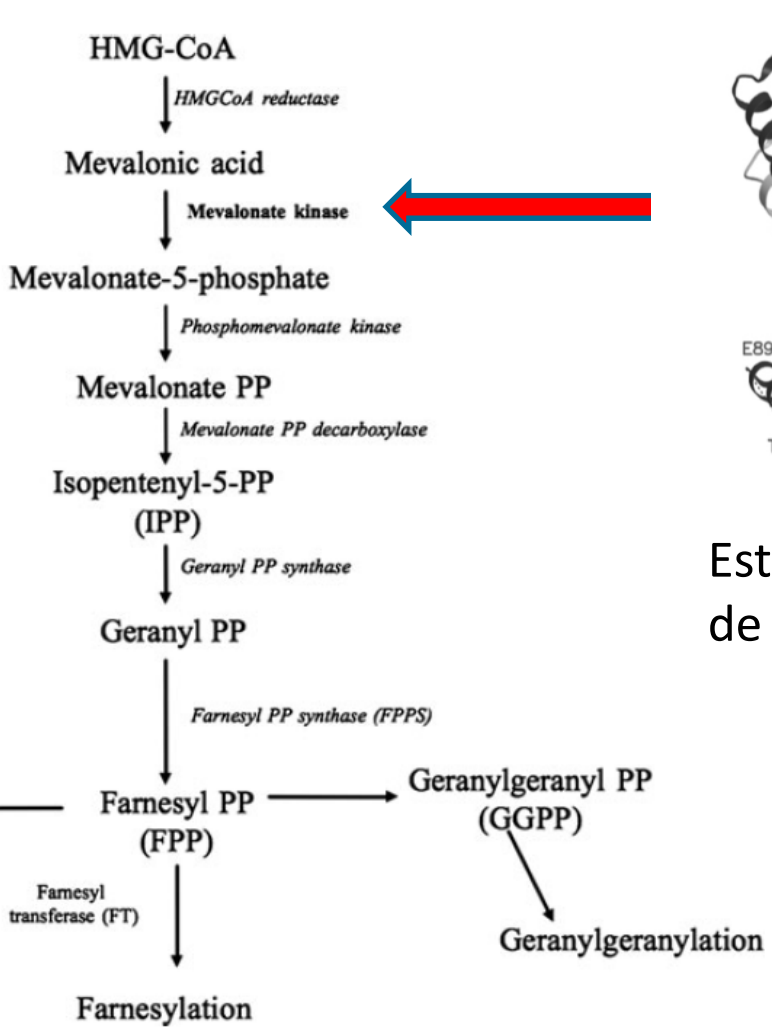
- Episodios : 3-4 (2-7) días de duración, cada 4-6 (3-8) semanas
- Factores desencadenantes *(vacunas, infecciones, traumatismos, intervenciones, estrés, menstruación,…)*
- Debut edades tempranas (80% antes de los 24 m): mediana 6 m
- Clínica:
  - Fiebre
  - Adenopatías (87.4%)
  - Dolor abdominal (85.4%)
  - Diarrea (71.6%)
  - Aftas (48.5%)
  - Lesiones cutáneas (68.9%)
  - Otros: cefalea, esplenomegalia, artritis,...

Reumatología

HIDS: Fisiopatología

- El gen MVK codifica la enzima MVK implicada en la vía de la biosíntesis de los isoprotenoides

- Los mecanismos patogénicos que originan la respuesta inflamatoria se conocen solo parcialmente.





Estructura 3aria de la MVK

Reumatología

- Las mutaciones en el gen MVK causan una reducción de la actividad del enzima
  - **Actividad reducida del enzima (5-15%): HIDS:**
    - Reducción en la producción de compuestos isoprenilados, *(= reguladores negativos de la actividad del inflamasoma)*
    - Déficit compuestos isoprenilados asociado a una mayor actividad del inflamasoma? *(aumento de la producción de la formas activas de caspasa-1, IL-1ß, IL-18 e IL-33?)*
    - Posible papel terapéutico de anti-IL-1 como en CAPS?

Sant Joan de Déu
HOSPITAL MATERNOINFANTIL
Reumatología

- Las mutaciones en el gen MVK causan una reducción de la actividad del enzima
  - **Déficit completo (<0,5%): aciduria mevalónica (MVA)**
    - Síntomas neurológicos, musculo-esqueléticos: acumulo de productos (por encima del defecto) y déficit de productos (por debajo del defecto)
    - Episodios febriles de repetición: mecanismo similar

Reumatología

- La mutación V377I responsable del fenotipo HIDS no parece causar un cambio estructural significativo en el enzima MVK con lo que no se afectaría su capacidad enzimática.

- Pero esta mutación V377I y otras parecidas probablemente evitan el plegamiento adecuado de las nuevas proteínas MK a una temperatura de 37º, causando un descenso de la actividad in vivo.

Acontecimientos desencadenantes

Causan elevación transitoria de la Tª del cuerpo

La sensibilidad a la temperatura del enzima MK lleva a

Descenso de la producción de Mevalonato-5-fosfatasa y

Se promueve un fenotipo pro-inflamarorio con más fiebre e inflamación

Reumatología

Objetivos del tratamiento

- Los pacientes con HIDS tienen una expectativa de vida normal y raramente sufren de complicaciones serias (amiloidosis)

- **Aciduria mevalónica:**
  - Trasplante de médula ósea alogénico (TMO): Potencialmente curativo, pero…
    - Los riesgos de TMO alogénico sobrepasan los efectos beneficiososo potenciales para la mayoría de los pacientes con HIDS dado el curso clínico típicamente benigno.

Neven B et al. *N Engl J Med* 2007; 356(26): 2700-3.

Arkwright PD, et al. *N Engl J Med* 2007; 357(13): 1350.

Chaudhury S et al. *Am J Transplant* 2012; 12: 1627–1631

Reumatología

Objetivos del tratamiento

- **Evitar cirugía innecesaria:**
  - Fiebre y dolor abdominal severo: laparotomía y/o apendicetomía
  - Con el diagnóstico de HIDS: Dintel más alto para una cirugía exploradora
- **Educación del paciente:**
  - Padres y profesionales sopesan el riesgo y beneficio de una intervención versus observar al niño con fiebre.
- **Aliviar los síntomas:**
  - Tratamiento sintomático
  - Tratamiento farmacológico.

Reumatología



Opciones de tratamiento farmacológico

Reumatología

Opciones de tratamiento farmacológico

- **Buscando: “Las 3 Bs”**

Bueno	Bonito	Barato
⬇	⬇	⬇
Efectivo	Seguro	Asequible *(sistema Salud)*

Reumatología

Tratamiento de enfermedades autoinflamatorias: Resultados registro Eurofever y revisión de la literatura

- **Eurofever:**
  - Registro internacional para enfermedades autoinflamatorias (EAHC Project No. 2007332).
  - Registro seguro alojado en el website de PRINTO
- **Revisión de la literatura:**
  - Usando bases de datos Medline, Embase, Cochrane y una búsqueda adicional a través de la bibliografía de los artículos seleccionados.
  - Solo fueron incluidos artículos en inglés publicados antes de febrero de 2012.

Ter Haar, N et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678–685.

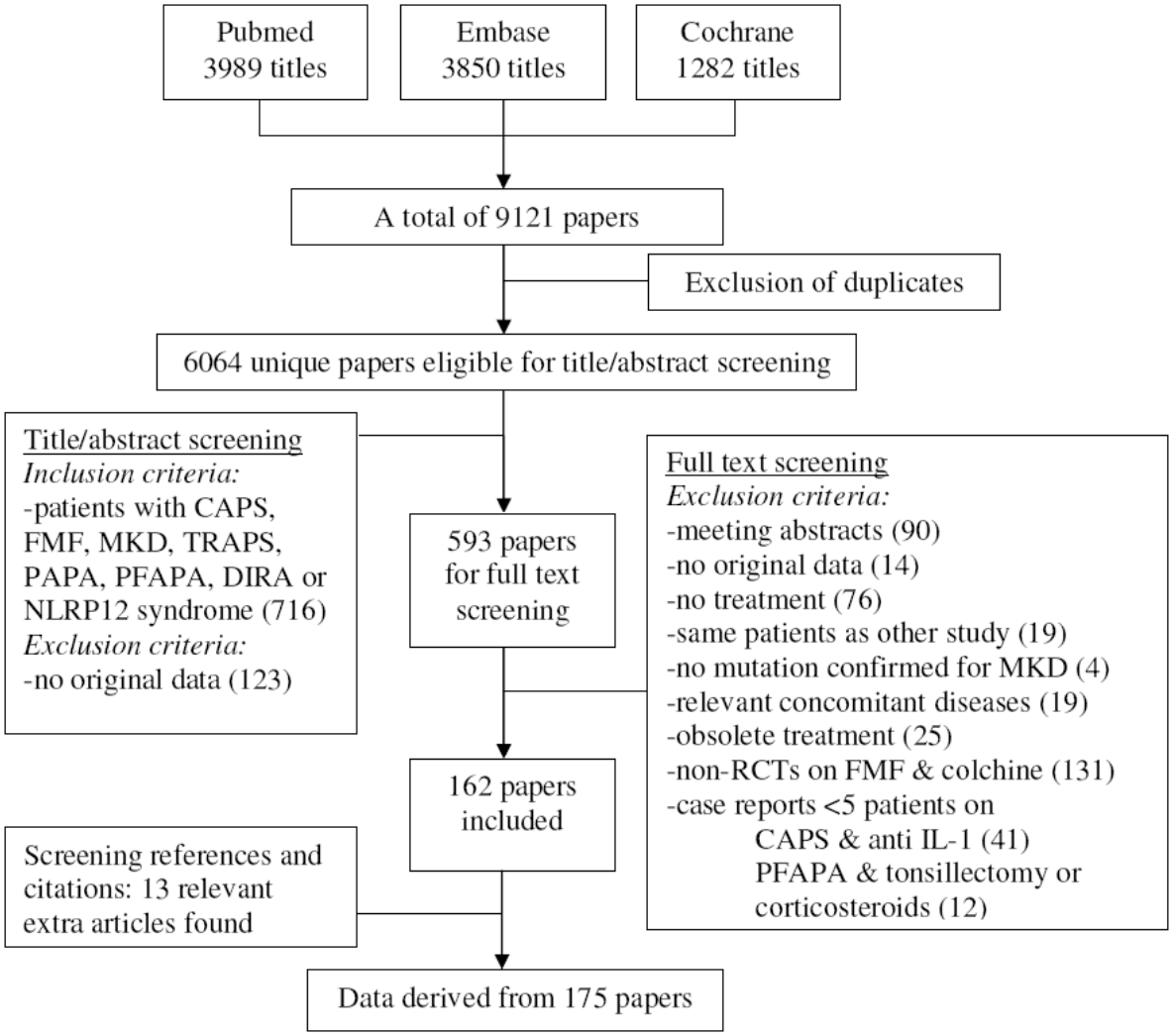
Reumatología

Registro Eurofever y revisión de la literatura

	Search strings	Hits Pubmed	Hits Embase	Hits Cochrane
#3	MKD OR "mevalonate kinase deficiency" OR HIDS OR (((Hyper AND (IgD OR Ig-D OR immunoglobulin-D OR immunoglobulinemia-D OR immunoglobulinaemia-D)) OR (HyperIgD OR hyperimmunoglobulin-D OR hyperimmunoglobulinemia-D OR hyperimmunoglobulinaemia-D)) AND Syndrome)	272	312	5

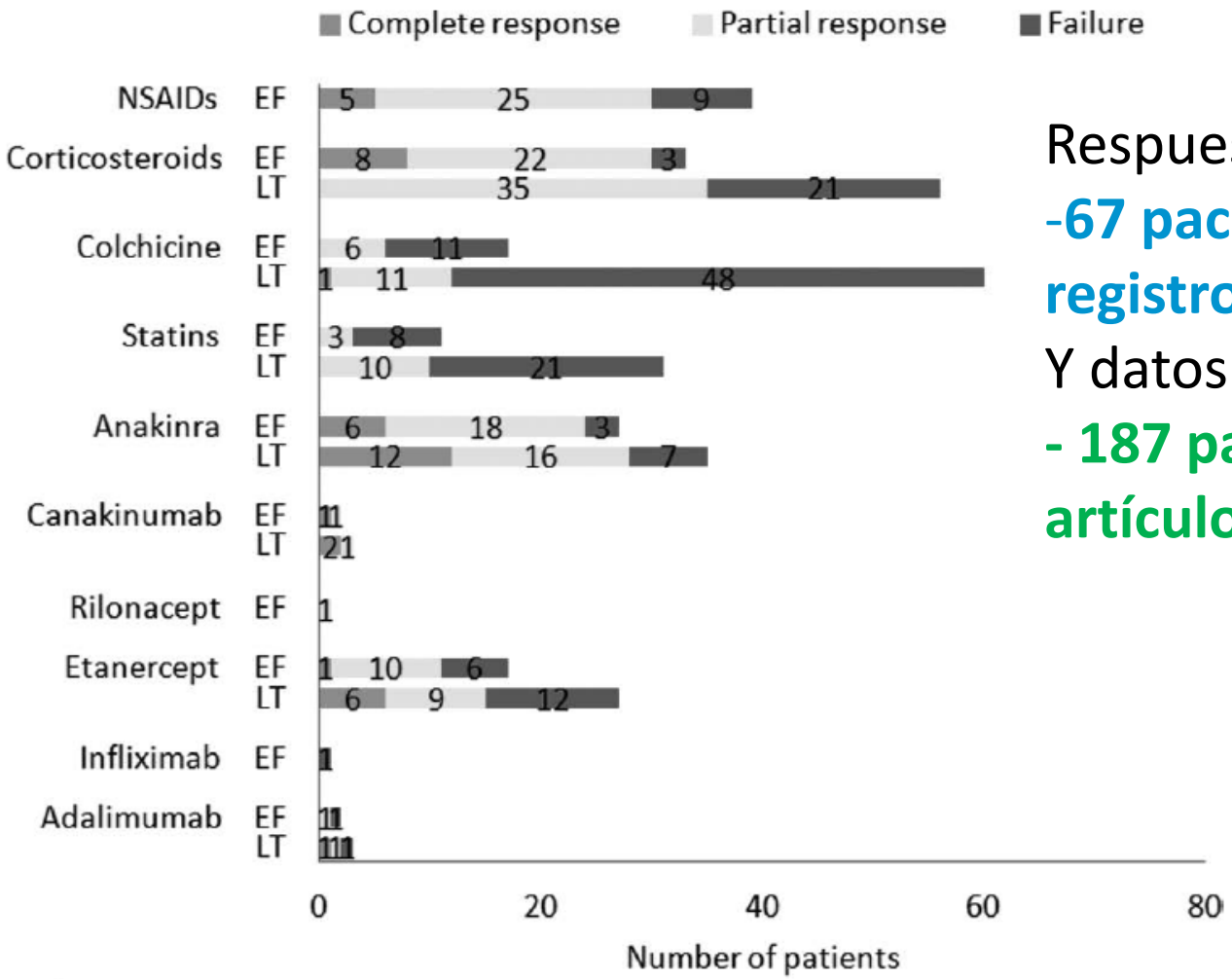
Sant Joan de Déu
HOSPITAL MATERNOINFANTIL
Reumatología

Registro Eurofever y revisión de la literatura



Sant Joan de Déu
Hospital Materno-Infantil
Reumatología

Registro Eurofever y revisión de la literatura



Respuesta al tratamiento en:

-67 pacientes con MKD del registro Eurofever

Y datos combinados con:

- 187 pacientes de 19 artículos de la literatura

Ter Haar,N et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678–685.

Reumatología

AINES

- No ensayos controlados randomizados
- Alivia el pico de fiebre y su duración en algunos pacientes.

Drenth JP et al. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73(3): 133.

- En algunos pacientes también puede mitigar algunos síntomas asociados:
  - Naproxeno: Efecto terapéutico dramático en un paciente tratado con una sola dosis (250 mg) al principio de los brotes

Picco P et al. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(9): 904.

- **Eurofever:**
  - Usados a demanda en 39/67 pacientes
  - La respuesta a los AINES fue:
    - Completa en 5/39 (13%)
    - Parcial en 25/39 (64%)

Ter Haar, N et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678–685

Sant Joan de Déu
Hospital Materno-Infantil
Reumatología



Corticoides en MKD

- No ensayos controlados randomizados
- Comunicaciones de casos muestran una buena respuesta a los glucocorticoides orales (1-2 semanas). Diferentes pautas:
  - Bolus único al inicio de los síntomas
  - Prednisona 30 mg/día (3 días), entonces reducir durante 1 sem.
  - Prednisona 1 mg/kg con un descenso en 2 semanas

Drenth JP et al. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73(3): 133.

Picco P et al. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(9): 904.

de Dios García-Díaz J, et al. *J Rheumatol* 2001; 28(4): 925

Reumatología

Corticoides en MKD

- Cuando la prednisona se dio a dosis altas al inicio de un brote, un número considerable de pacientes experimentaron una reducción en la severidad y duración de los ataques:
  - Buena respuesta: 24.4% Alguna respuesta: 37.8%

van der Hilst JC, et al. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(6): 301-10

- **Eurofever :**
  - Respuesta completa 8/33(24%) Respuesta parcial 22/33(67%)
  - Como única estrategia terapéutica: 7 respondedores completos *(5 en combinación con AINES)*
- **Busqueda literatura:**
  - Respuesta parcial 35/56(62,5%) Fallo 21/56(37,5%)

Ter Haar, N et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678–685.

Reumatología

Colchicina

- Experiencia anecdótica
- Ensayo terapéutico, puede tener un papel en excluir FMF
- Comunicaciones iniciales sugerían un papel que experiencias sucesivas no apoyan

van der Meer JW, et al. *Lancet*1984;1(8386):1087-90.

Ostuni PA, et al. *Clin Rheumatol 1988; 7: 398*–401

- **Eurofever:**
  - 65% con una falta de respuesta (11/17)
- **Búsqueda literatura:**
  - Fallo 48/60 (80%)
  - Respuesta completa 1/60 (1,6%)

Ter Haar, N et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678–685.



CICLOSPORINA: 50 pacientes. *International Hyper-IgD Study Group*.

- 2 pacientes en una familia; uno permaneció sin ataques 6 años, mientras que el hermano no presentó mejoría

Drenth JP et al. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73(3): 133.

AZATIOPRINA: 2 hermanos con HIDS con citopenia células B.

- Prednisone, azatioprina: Descenso número de episodios
- (**22 a 11 episodios/año y 18 a 9 episodios/año**)

Sornsakrin M, et al. *Eur J Pediatr* 2009 Jul;168(7):825-31.

IMMUNOGLOBULINAS: 5 pacientes tratados con IVIG:

- 1 tuvo una disminución del número y severidad de los brotes
- 4 sin respuesta

Drenth JP et al. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73(3): 133.

Sant Joan de Déu
HOSPITAL MATERNOINFANTIL
Reumatología



Talidomida

- Estudio randomizado cruzado, placebo control a doble ciego
  (1r ensayo terapeútico randomizado placebo-control en HIDS)
- 6 adultos con HIDS (5 M/1 F) al menos 1 ataque cada 6 sem.
- Talidomida 200 mg/día o placebo durante 16 semanas, después 4 semanas sin tratamiento, seguido de 16 semanas de tratamiento cruzado.
- No efecto en la tasa de brote (10 versus 13)
- No descenso significativo en PCR, SAA,
- Otros marcadores inflamatorios (neopterina en orina) no mostraron cambios.

Drenth JP, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 1221–6.

Sant Joan de Déu
Hospital Materno-Infantil
Reumatología



Estatinas

***MVK* gene abnormality and new approach to treatment of hyper IgD syndrome and periodic fever syndrome**

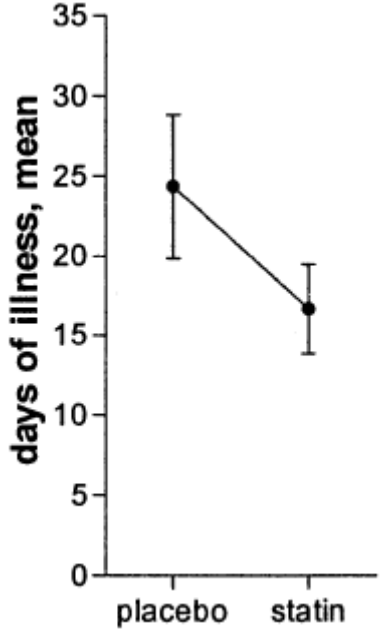
Takuya NARUTO

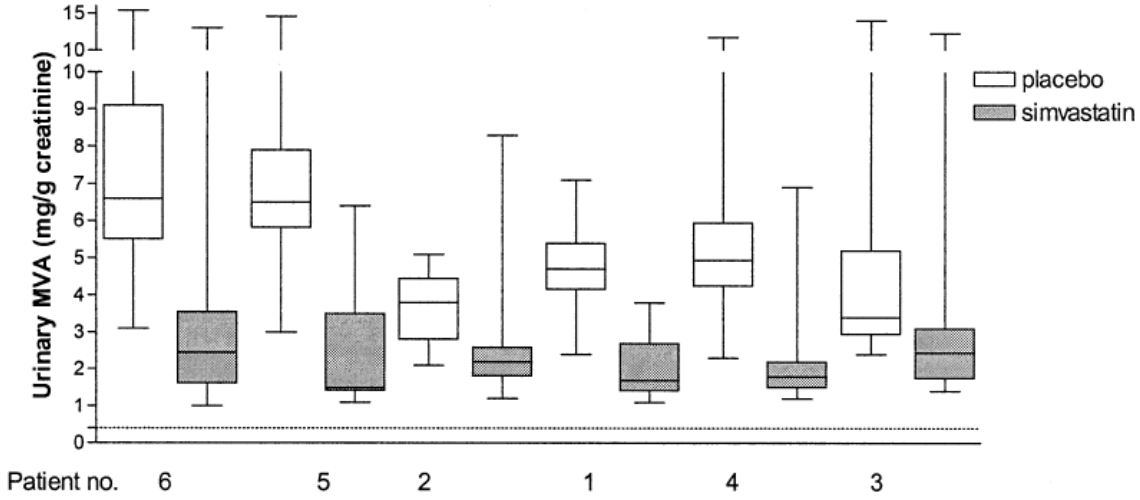
- **Hipotesis:** La inhibición del enzima 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductasa mejora los ataques inflamatorios

Reumatología

Simvastatina

- Simvastatina: 6 pacientes (80 mg/día)
- 24 sem. comparadas con placebo separadas por un lavado de 4 semanas a doble ciego
- Descenso ácido mevalónico en orina
  - Disminución 5/6 días de fiebre (pero **sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas**)





Simon A, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:476–483

Reumatología

Estatinas

- **Lovastatina:**
  - 2 pacientes con aciduria mevalónica:
    - La lovastatina redujo la severidad de las crisis en ambos.

Hoffmann GF et al. *Pediatrics*1993; 91(5): 915.

- Fallo en el control de la enfermedad:

van der Hilst JC, et al. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 301–10.

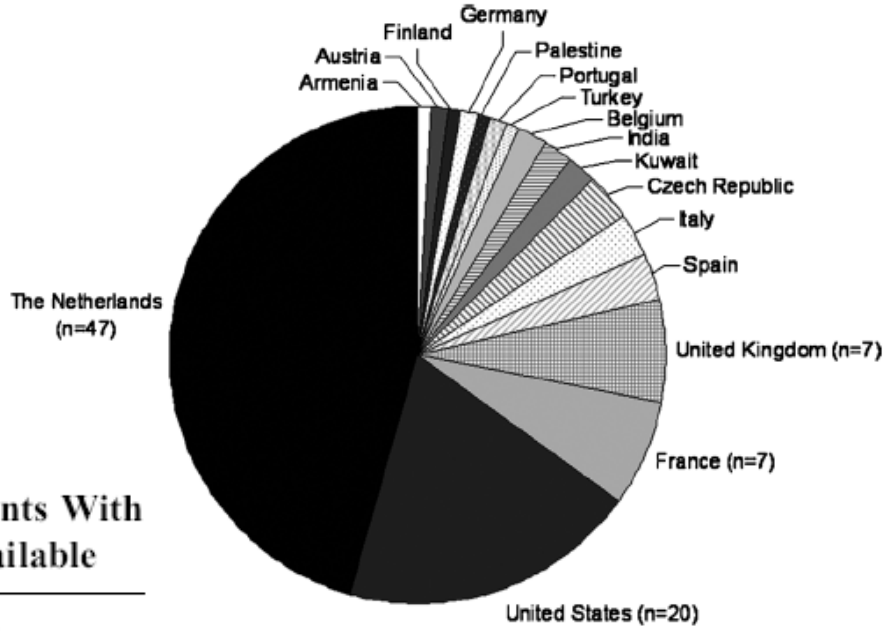
Bader-Meunier B, et al. *Pediatrics* 2011; 128: e152–9.

- **Eurofever:**
  - Respuesta parcial: 3/11(27%)
  - Fallo: 8/11(73%)
- **Busqueda literatura:**
  - Respuesta parcial: 10/31(32%)
  - Fallo: 21/31(68%)

Ter Haar, N et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678–685.

Reumatología

Seguimiento a largo plazo en una serie de 103 pacientes con HIDS



Feature		No. of Patients With Data Available
Current age, median in yr (range)	19.0 (2–74)	103
Sex (male:female)	52:51	103
Age at onset, median in yr (range)	0.5 (0–10)	96
Follow-up from onset, median in yr (range)	17.6 (2–74)	96

van der Hilst JC, et al. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(6): 301-10

Sant Joan de Déu
Hospital Materno-Infantil
Reumatología

Seguimiento a largo plazo en una serie de 103 pacientes con HIDS

TABLE 5. Medications Tried and Response to Therapy in HIDS Patients*

	No Response (n)	Some Response (n)	Good Response (n)
Prednisone (n = 45)	17	17	11
Colchicine (n = 44)	37	7	0
Statin (n = 18)	12	4	2
Antibiotics (n = 13)	11	2	0
Etanercept (n = 13)	4	5	4
Anakinra (n = 11)	4	3	4
Thalidomide (n = 8)	7	1	0
Cyclosporine (n = 7)	6	1	0

*Patients may have used multiple medications.

van der Hilst JC, et al. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(6): 301-10

Sant Joan de Déu
Hospital Materno-Infantil
Reumatología

Etanercept

- *Niño 3 años con mutación HIDS/TRAPS mutation*: inicialmente respondió bien a etanercept, pero desarrolló taquifilaxis y perdió la buena respuesta

  Arkwright PD, et al. *Clin Exp Immunol* 2002;130(3):484

- **2 pacientes con mutación HIDS/FMF:**
  - *Niño 20 m. HIDS/FMF: menos brotes, persiste hepatomegalia*

    Topaloglu R, et al. *Clin Rheumatol* 2008; 27:1317–1320
  - *Niña 6 años:* Quasi completa resolución de brotes febriles

    Demirkaya E, et al. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1757–59

- Sólo efectivo en overlap, HIDS/TRAPS o HIDS/FMF?

Reumatología

Etanercept

- **Efectivo:** Takada K, et al. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2645.

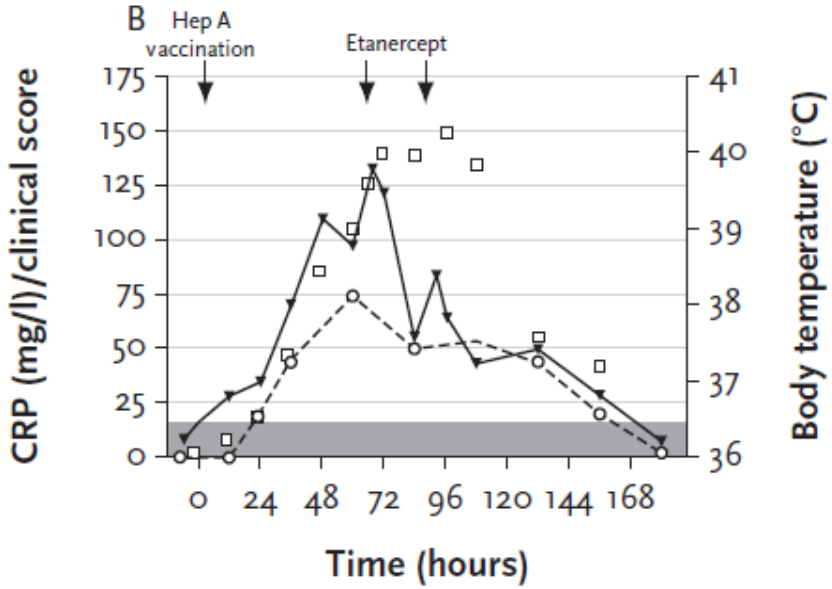
- **Inefectivo**: Marchetti F, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 791–2
  van der Hilst JC, et al. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:301–10
  Bodar EJ, et al. *Neth J Med* 2005; 63: 260–4

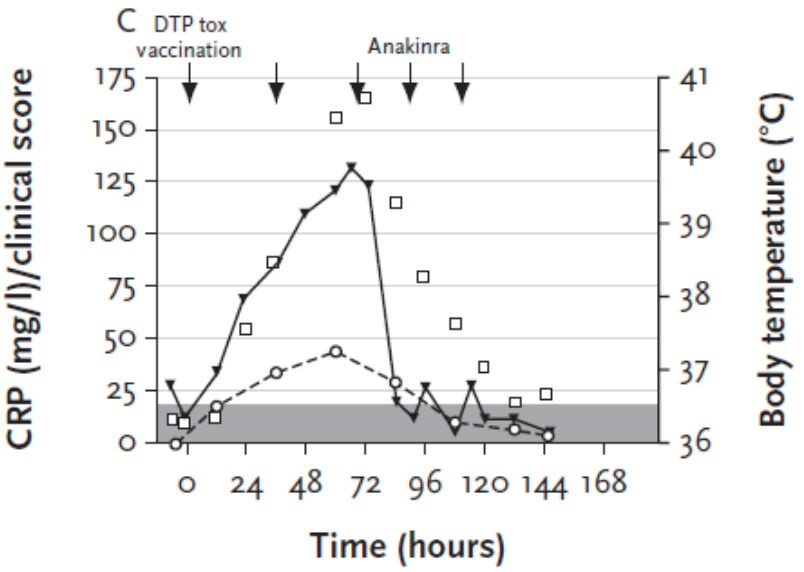
- **Eurofever**
  - Efectivo en 11/17 (65%),
  - Respuesta completa: 1/17 (5,9%)
- **Revisión literatura:**
  - Respuesta completa: 6/27 (22,2%)
  - Respuesta parcial: 9/27 (33,3%)
  - Fallo: 12/27 (44,5%)

  Ter Haar, N et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678–685.



Anakinra





- 3 pacientes
  - 1 paciente, episodio de fiebre tras 12-24h de vacunarlo
- En este paciente anakinra fue más efectivo abortando el ataque inflamatorio que etanercept

Bodar EJ, et al. *Neth J Med* 2005; 63(7): 260-4.

Reumatología

Anakinra

- Niña 7 años
- Fracasos terapeúticos con AINES, corticoides, colchicina, y etanercept.
- Anakinra, 1 mg/kg/day sc durante 18 meses
- Reducción de la frecuencia y severidad de los ataques

	Before anakinra	During anakinra	Reduction (%)
Fever attacks per month	1.33 ± 0.82	0.77 ± 0.65	42.10
Days of fever per single attack	4.25 ± 1.98	3.50 ± 1.34	17.64
Days of fever per month	5.66 ± 3.88	2.72 ± 2.44	51.94

Rigante D, et al. *Rheumatol Int* 2006; 27(1): 97-100.

Sant Joan de Déu
Hospital Materno-Infantil
Reumatología

Anakinra

- Buena respuesta a anakinra en 2 pacientes con déficit severo de MVK.

Nevyjel M, et al. *Pediatrics* 2007; 119: e523–e557

Lequerre T, et al. *Rheumatology* 2007; 46: 1860–62

- Niña de 10 años con episodios severos y prolongados de inflamación durante el tratamiento con etanercept, peor también con anakinra.

Shendi HM et al. *Rheumatol Int* 2012; 32(1): 249.

Reumatología

Anakinra

- **Eurofever registry:**
  - Remisión completa en 6/27 (22%)
  - Efectiva en 24/27 pacientes (89%)
- **Busqueda literatura:**
  - Respuesta completa: 12/35 (34,3%)
  - Respuesta parcial: 16/35 (45,7%)
  - Fallo: 7/35 (20%)

Ter Haar, N et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678–685.

Reumatología

Anakinra a demanda

- 9 adultos (seguimiento de 0.5–4 a.)
- Al detectar pródromos inician tratamiento durante 2–6 días
- *Anakinra redujo la duración de casi todos los brotes de fiebre y su severidad, pero no disminuyó su frecuencia*
- Si al inicio >24 h tras inicio síntomas, disminución de la eficacia.
- En 2 pacientes, descenso de eficacia tras 2 m. de uso frecuente (>14 días/mes)
- Al suspender anakinra 2 meses se restauró la respuesta inicial.
- Ningún paciente presentó efectos adversos o disminución de la eficacia con el tiempo.

Sant Joan de Déu
HOSPITAL MATERNOINFANTIL
Reumatología



Anakinra a demanda

Patient	Age	Sex	Mutations MVK	Attack frequency (month)	Attack duration (days)	Previous treatment without effect
1	5	F	I268T/P167L	2	7–10	NSAIDs
2	8	M	421insG/A334T	1.5	5–7	NSAIDs
3	12	M	V377I/I268T	1.5	4–8	Corticosteroids, montelukast
4	37	F	V377I/G202R	1	3–6	NSAIDs, corticosteroids*
5	44	M	V3771/del	0.5	4–10	Colchicine, NSAIDs, thalidomide, corticosteroids
6	27	M	V377I/H20P	1.5	4–10	NSAIDs, corticosteroids, thalidomide, simvastatin
7	20	F	V377I/V377I	1.5	4–8	NSAIDs
8	41	F	V377I/I268T	1	3–6	Simvastatin
9	17	M	V377I/del	1.5	3–7	NSAIDs, corticosteroids
10	38	F	V377I/del	0.5	5–10	Corticosteroids, colchicine
11	41	M	V377I/del	0.5	3–7	Corticosteroids

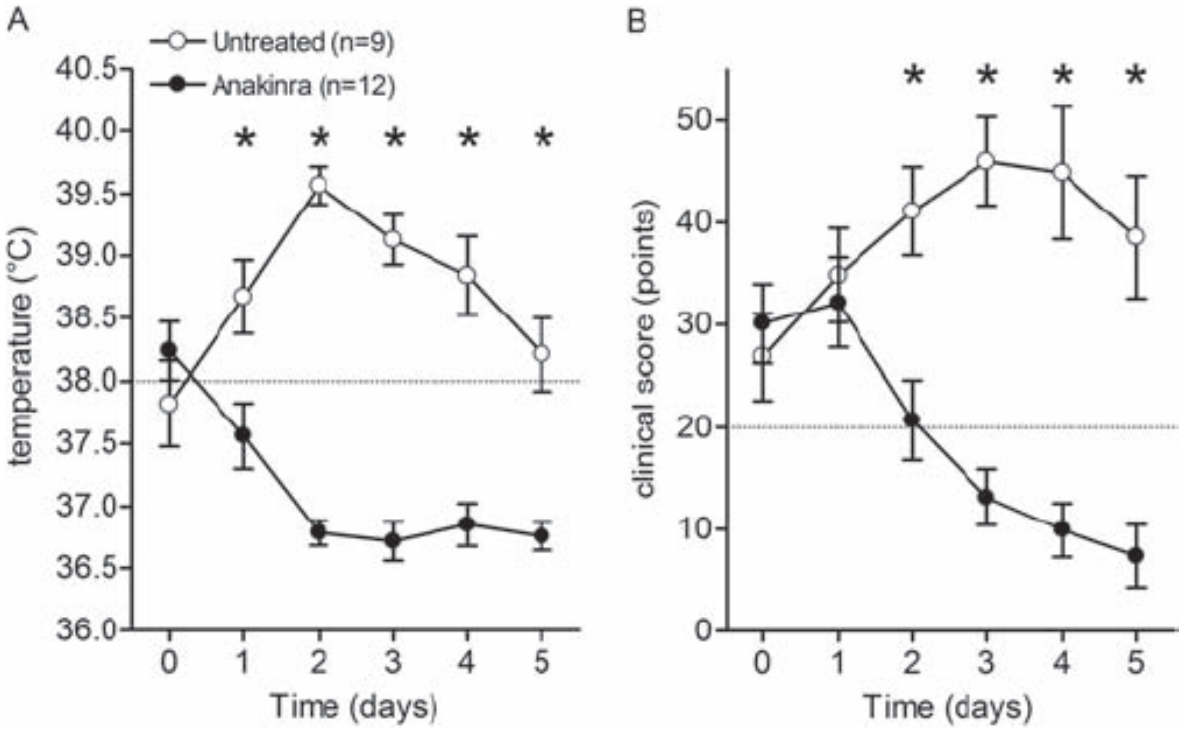
Patient 1 and 2: classic Mevalonic Aciduria

Reumatología



Bodar EJ, et al. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(12): 2155-8.

Características de los episodios de fiebre



(A) Body temperature and (B) clinical symptom score during the first 6 days

Tratados y no-tratados eran de similar intensidad al inicio del brote.

Anakinra redujo significativamente la temperatura en las primeras 24 h y los síntomas en las primeras 48 h. *p<0.005

Bodar EJ, et al. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(12): 2155-8.

Reumatología

Biológicos y respuesta al tratamiento

DRUG	N of patients	Response to treatment		
		Complete	Partial	Absent
Etanercept	*27*	6	9	12
Adalimumab	*3*	1	1	1
Anakinra	*35*	12	16	7
Canakinumab	*3*	2	1	0

- ***Respuesta completa:*** *Control completo de las manifestaciones clínicas, complicaciones y reactantes de fase aguda.*
- ***Respuesta parcial:*** *Mejoría general de la enfemeredad, pero sin control completo de las manifestaciones ni de los reactantes.*

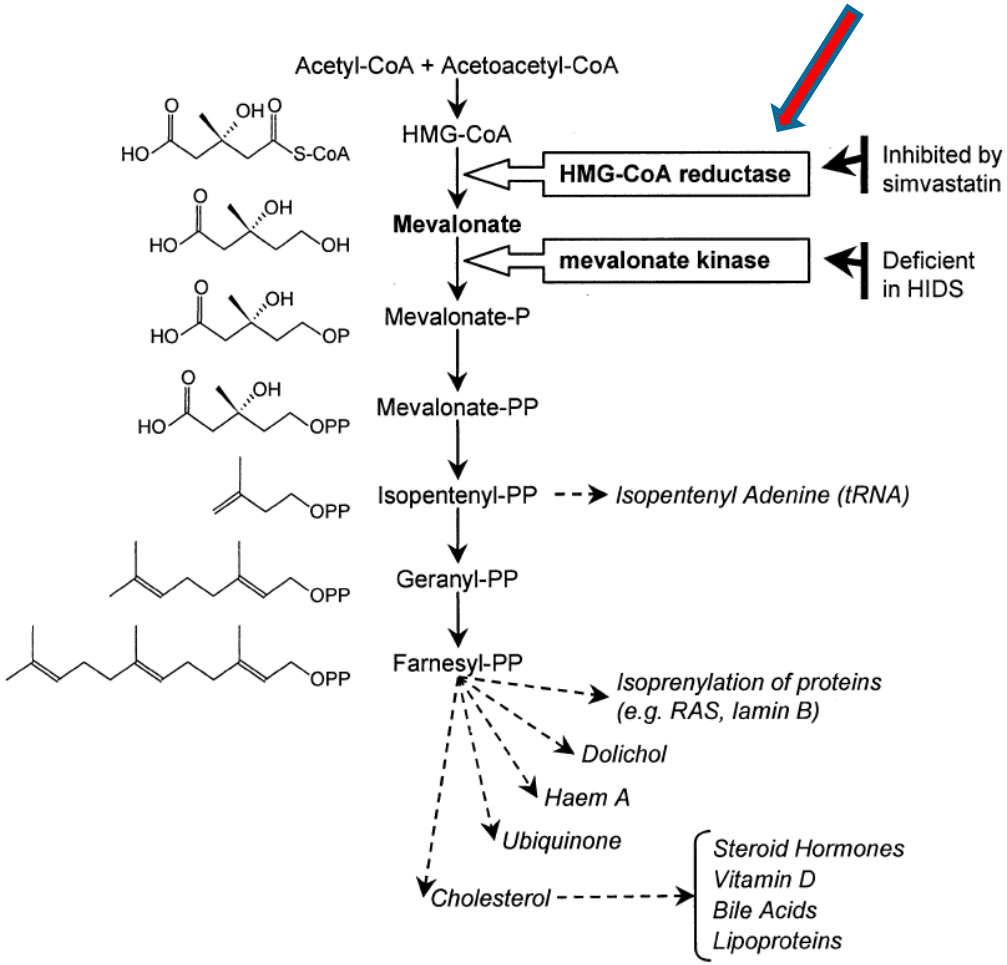
Caorsi R, et al. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 81-6.

Sant Joan de Déu
Hospital Materno-Infantil
Reumatología



Evidencias en apoyo papel de anti-IL-1 en HIDS

Los compuestos sintetizados en la vía del colesterol más allá del paso de MVK, son reguladores negativos de la actividad del inflamasoma



- La inhibición de HMG-CoA reductasa induce la liberación de IL-1beta a través de la activación de caspasa-1 dependiendo de Rac1/PI3 K/PKB

  ***Blood* 2008; 112: 3563–73**

- Un papel para la geranylgeranylación en la secreción de IL-1beta.

  ***Arthritis Rheum* 2006; 54: 3690–5.**

Reumatología

Canakinumab (ACZ885)
Clinical Trial Protocol (CACZ885D2402)

An open-label, multicenter, efficacy and safety pilot study of 6-month canakinumab treatment with up to 6-month follow-up in patients with active Hyper-IgD Syndrome (HIDS)

Calvo I[1], Anton J[2], Robles A[3], Yagüe J[4], Aróstegui JI[4]

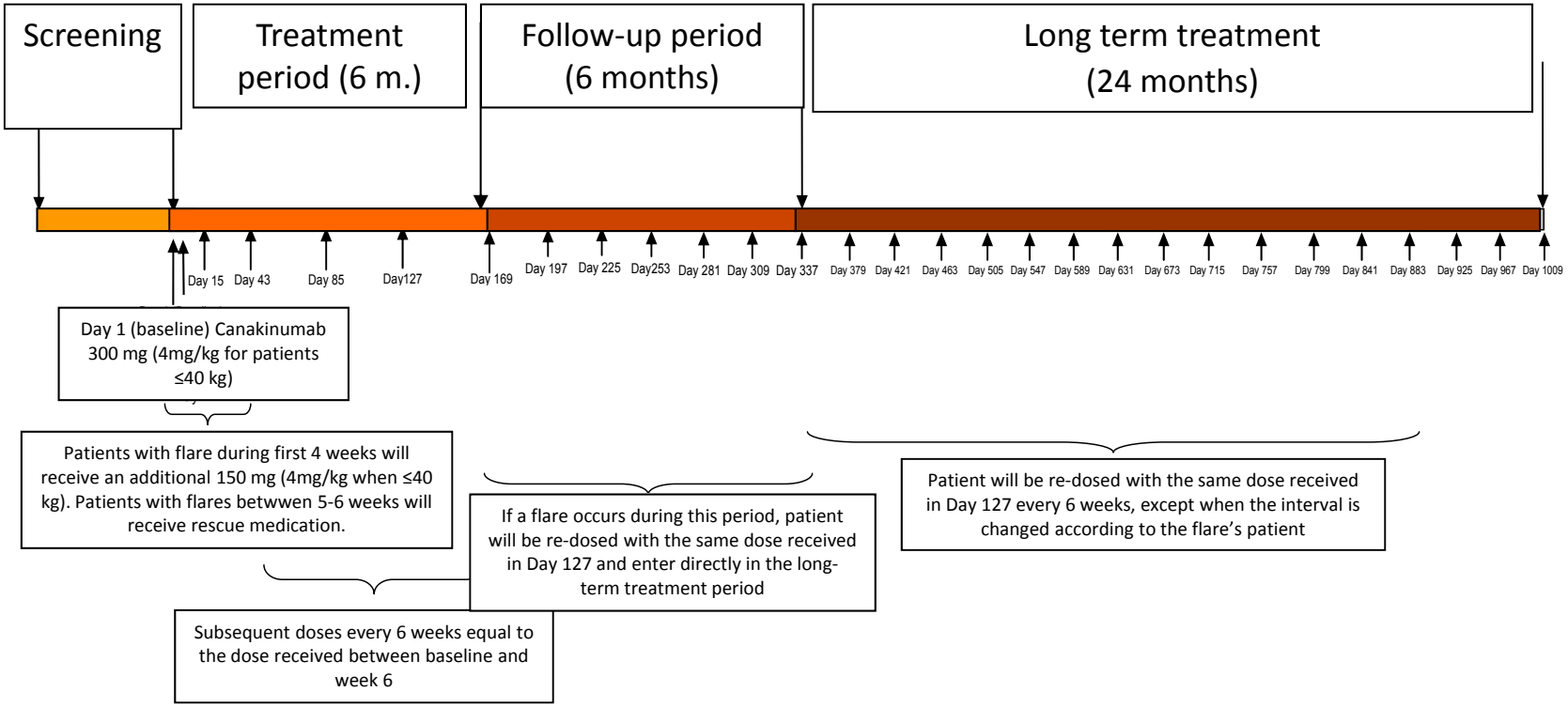
Viana R[5], Tseng L[6], Abrams K[6]

[1]Hospital La Fe; [2]Hospital Sant Joan de Déu; [3]Hospital La Paz; [4]Hospital Clínic; [5]Novartis Farmacéutica, Spain; [6]Novartis Pharmaceuticals Corp, USA

This work was supported by Novartis Pharma AG, Basel Switzerland

ClinicalTrails.gov Identifier: NCT01303380

Diseño del estuido: 36 meses, abierto



Sant Joan de Déu
Hospital Materno-Infantil
Reumatología

Objetivo primario

Confirmar **la eficacia de canakinumab para reducir la frecuencia de brotes** en pacientes con HIDS durante el período de tratamiento de 6 meses comparado con el período histórico más reciente en que el paciente no hubiera recibido ningún fármaco excepto aquellos para el tratamiento sintomático (AINES y/o corticoides)

Reumatología

Objetivos secundarios

- Número de brotes durante el período de tratamiento
- Cambios en la severidad del brote según el médico/paciente
- Cambios en los signos/síntomas del HIDS según médico/paciente
- Tiempo hasta la resolución del brote inicial después de iniciar tratamiento con canakinumab
- Respuesta de PCR y SAA
- Pacientes (%) que requirieron aumentar la dosis durante el período de 6 m de tratamiento
- Control del HIDS según médico/paciente
- Cambios en la calidad de vida en niños (cHAQ) y adultos (HAQ)
- Cambios en número de brotes durante el ensayo
- Efectos adversos durante el ensayo

Reumatología

Criterios de selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Hombre/mujer de al menos 24 meses de edad
- Diagnóstico de HIDS confirmado por estudio genético
- HIDS activo (severidad del brote ≥2 según el médico y PCR de >10 mg/L).
- Historia de ≥3 brotes febriles de HIDS en un período de 6 meses cuando no recibían tratamiento profiláctico

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres embarazadas o que están dando el pecho.
- Inmunodeprimidos, incluyendo HIV+ al screening.
- HBsAg y anticuerpos anti-hepatitis C positivos
- Vacunas de virus vivos
- Historia de enfermedad previa. Infección bacteriana, fúngica o vírica activa o recurrente
- Cribado para tuberculosis positivo.
- Uso de etanercept, adalimumab, infliximab, anakinra, otros biológicos en investigación o fármacos como AINES, corticosteroides.



Características basales

- 10 pacientes de 3 centros,
- 9 fueron incluidos.
- 1 paciente fue excluido por no presentar brote previo a la visita 2.

	Canakinumab N=9
Sex, n (%)	
Female	6 (66.7)
Male	3 (33.3)
Median age, years (range)	17.3 (5-29)
Caucasian, n (%)	9 (100.0)

Reumatología

Resultados

Objetivo prinicipal

	Historical period	Treatment period
Median number of flares	5	0
Range	3-12	0-2
Total number of flares	59	3
Patients with flares (n)	9	2

Requirieron aumento de dosis a la 6ª semana según protocolo

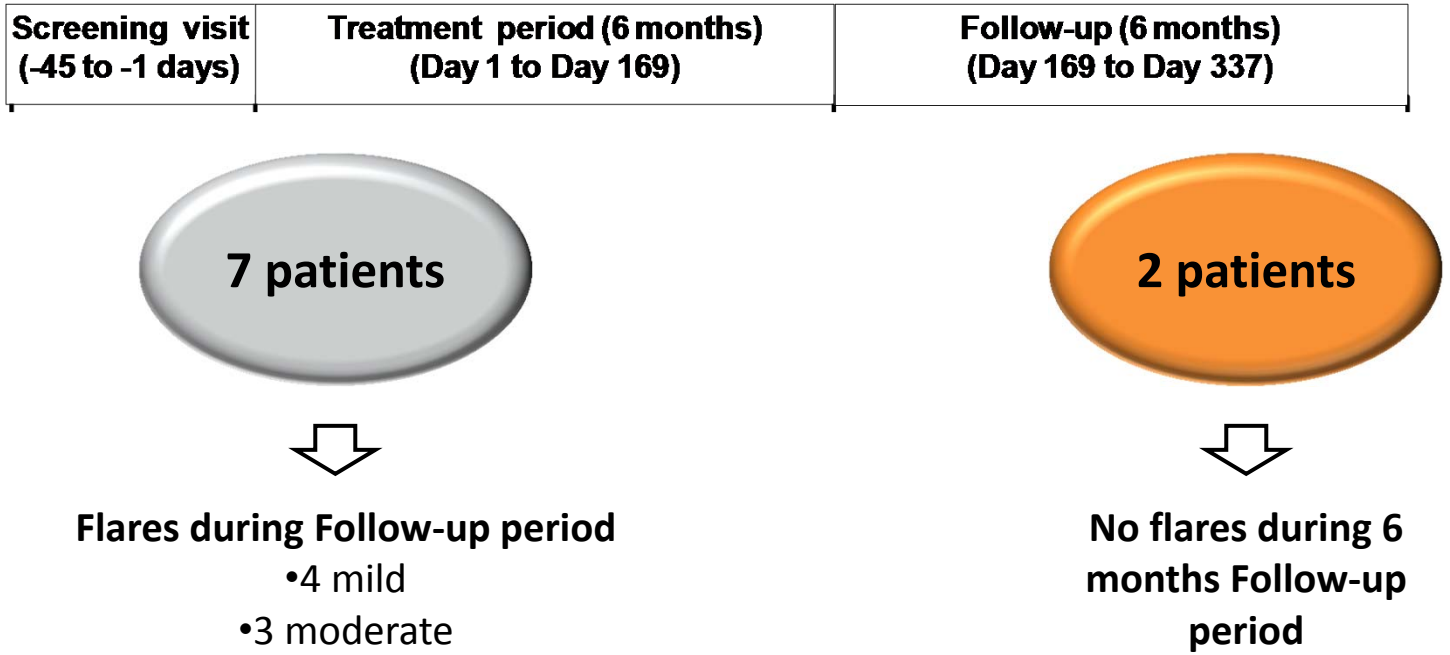
- 1 paciente con brote leve-moderado
- 1 paciente con brote leve

Después no brotes durante el período de tratamiento

Resultados

Objetivo secundario

1. Tiempo hasta el brote tras la última dosis de canakinumab

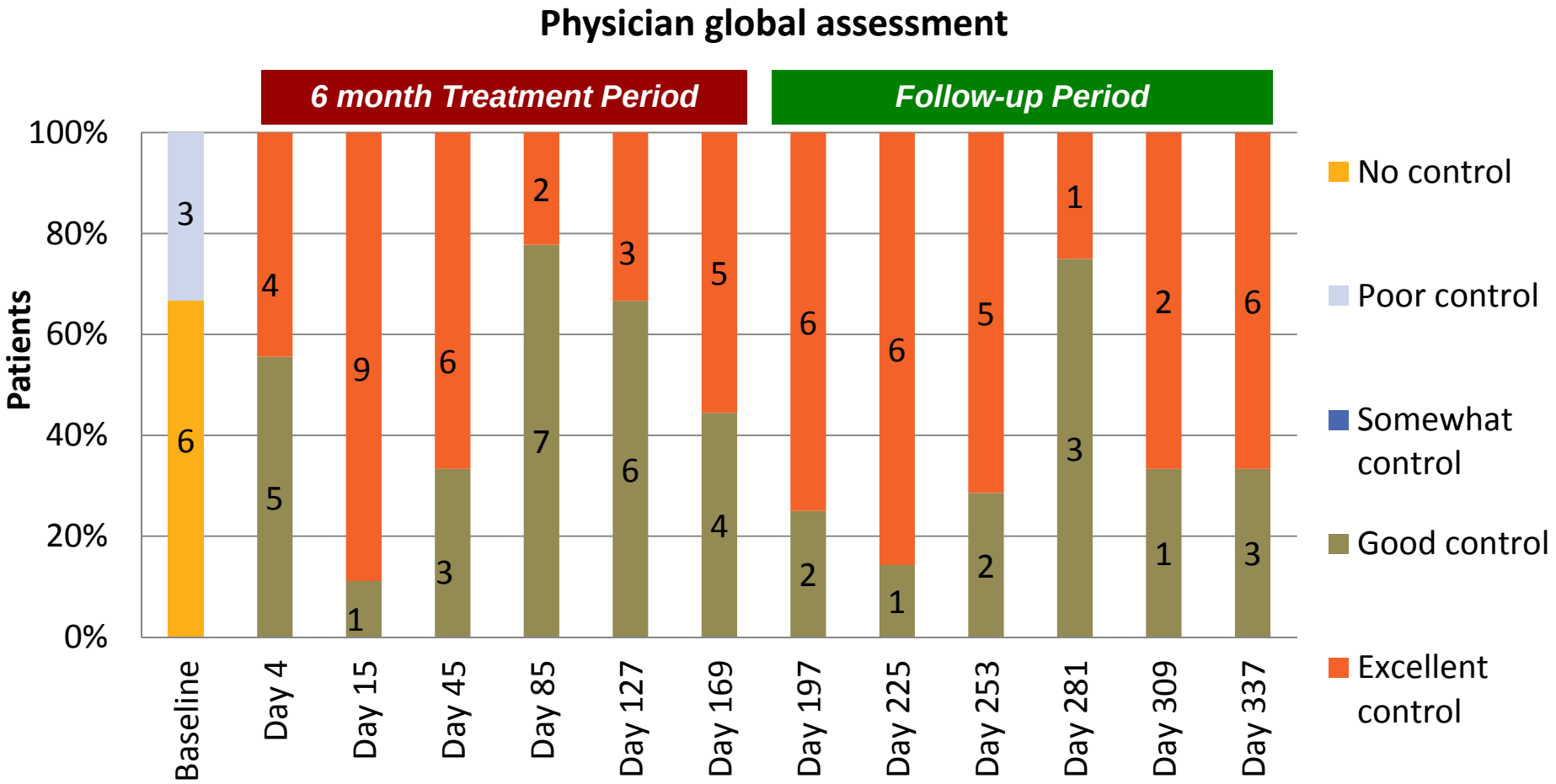


Median time to flare	110 days
Range	62-196 days

Resultados

Objetivos secundarios

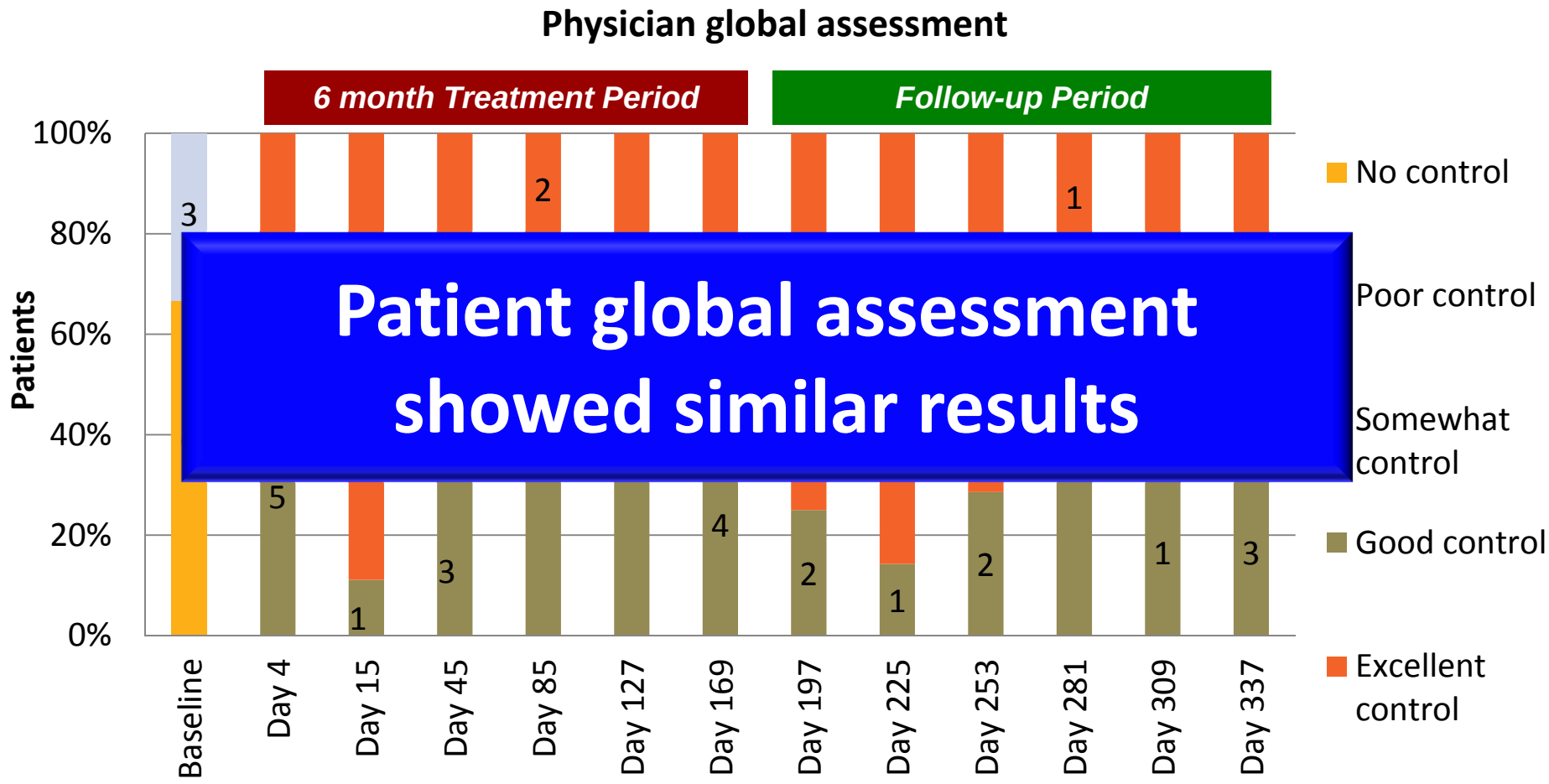
2. Control de la enfermedad durante el período de tratamiento



Resultados

Objetivos secundarios

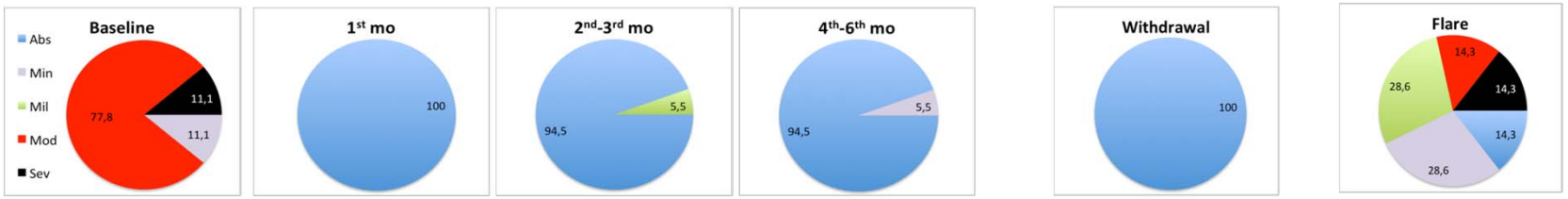
2. Control de la enfermedad durante el período de tratamiento



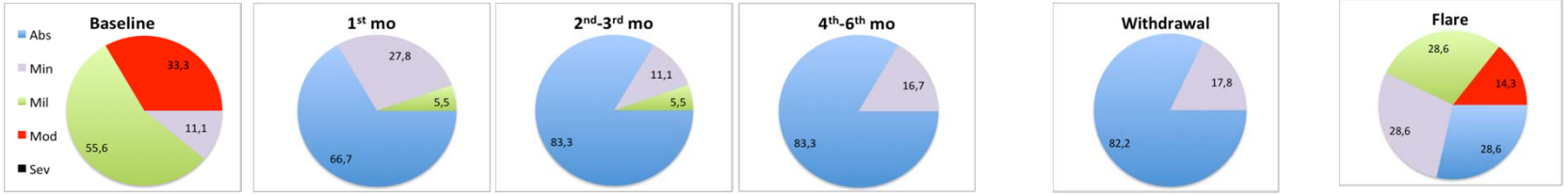
Resultados

6-month treatment period

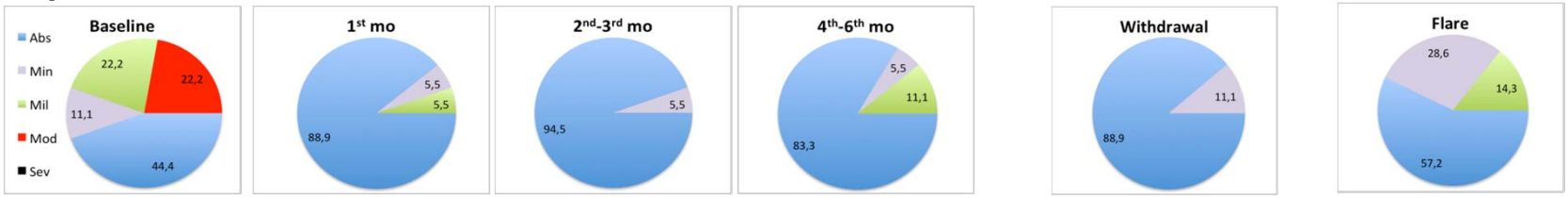
Fever



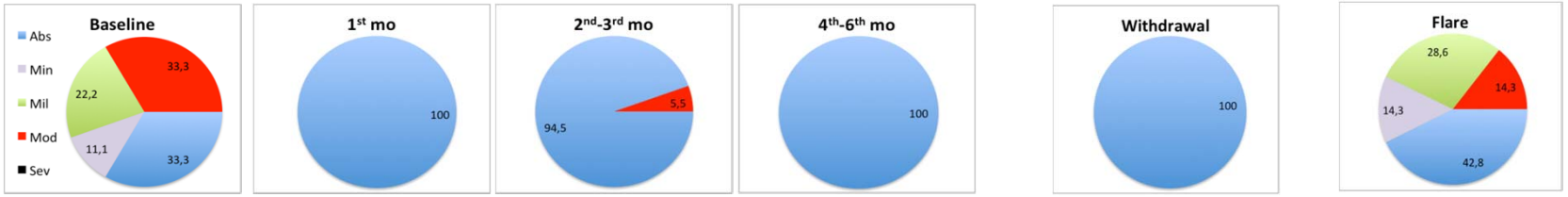
Lymphadenopathy



Aphthous ulcers



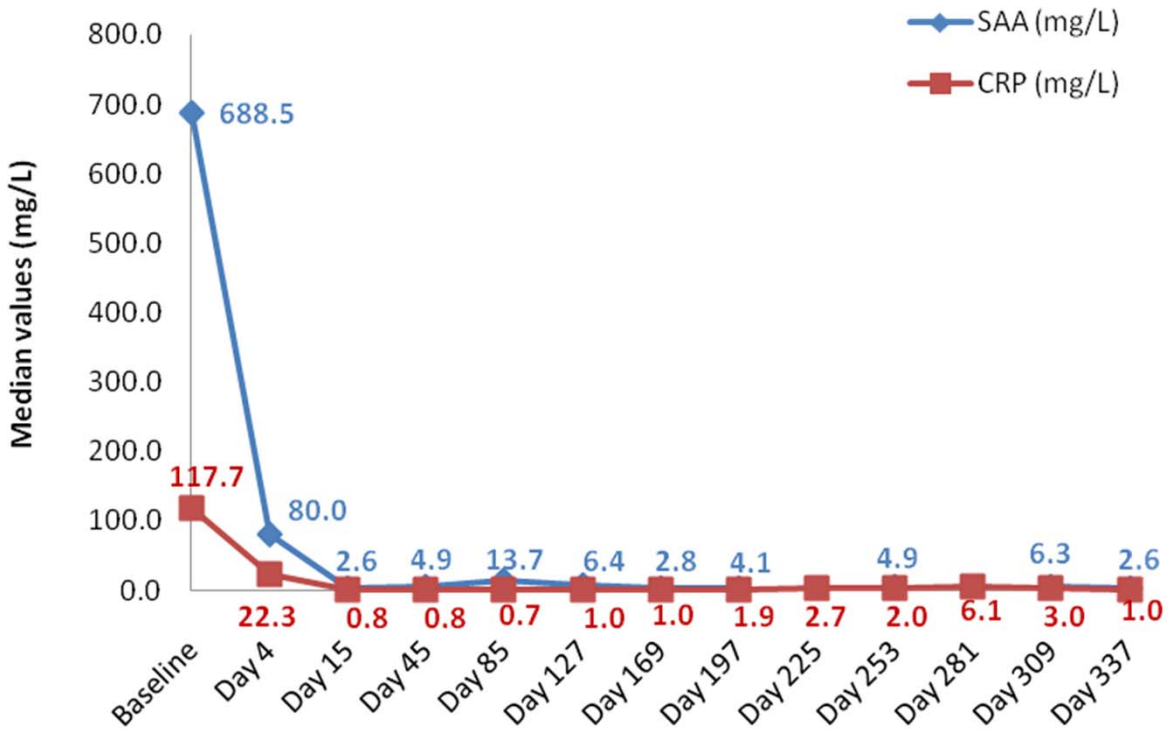
Abdominal pain



Resultados

Objetivos secundarios

4. Cambios en los parámetros del laboratorio



PCR: rangp normal (<10 mg/L)

Resultados

Seguridad

8 efectos adversos (EA) en 8 de los pacientes incluidos (88.9%):

- No hubieron fallecimientos
- Ningún EA llevó a suspender el fármaco
- Los EA fueron de intensidad leve (76%) o moderada (18%)
- El EA más frecuente fueron las infecciones respiratorias/infestaciones

2 pacientes presentaron efectos adversos graves

- Un paciente requirió hospitalización por un brote de HIDS
- Un paciente presentó una hemorragia digestiva, anemia severa debida a una peritonitis
    - Estaba afectada por una amiloidosis AA, que requería diálisis peritoneal.

Resultados de eficacia

Resultados de eficacia primaria::

- **El número de brotes se redujo de 5 (rango de 3-12) durante el periodo histórico a 0 (0-2) durante el período de 6 meses de tratamiento.**

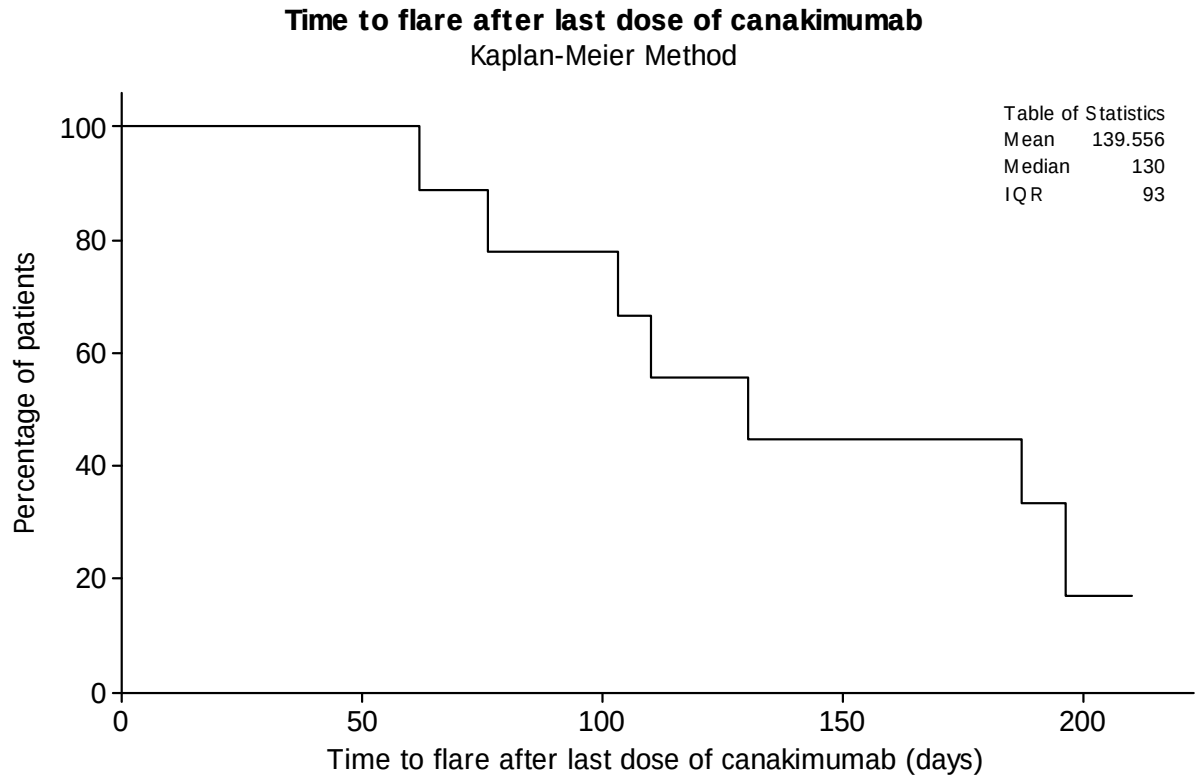
Resultados de eficacia secundarios:

- Al 4º día, ningún paciente tenía fiebre o dolor abdominal. Solo un paciente tenía adenopatías y otro aftas orales.
- El tiempo medio hasta la resolución del brote inicial tras la primera dosis de canakinumab fue de 5.0 (3-9) días.
- Se observó una buena calidad de vida en adultos (HAQ) y niños (CHAQ) en la visita basal (puntuación media de 0.8 y 0.0, respectivamente), y se mantuvo al final del tratamiento y los períodos de seguimiento (score de 0.0, en ambos cuestionarios y periodos).

Reumatología

Tiempo hasta la recaída tras la última dosis de canakinumab

- Durante el período de seguimiento, 7 de 9 pacientes recayeron.
- El tiempo medio hasta la recaída tras la última dosis de acuerdo al método de Kaplan-Meier fue de 130 días



Reumatología

Aumento de dosis y medicación de rescate

Durante el periodo de tratamiento de 6 meses

- 6 pacientes: 300 mg y 1 paciente: 4 mg/kg
- 2 pacientes con un brote requirieron un aumento de dosis:
  - 1 paciente con un peso < 40 kg se escaló de 4 mg/kg a 6 mg/kg
  - 1 paciente recibió medicación de rescate porque el brote ocurrió entre las semanas 5-6, y espero hasta la semana 6 para recibir el total de 450 mg

Reumatología

Conclusiones

- **El tratamiento con canakinumab reduce substancialmente los brotes en pacientes con HIDS activo**
  - La duración de los brotes se redujo mientras el paciente estaba en tratamiento comparado con el período de seguimiento
  - *Al 4º día:* los signos y síntomas de HIDs se redujeron mucho
  - *Al 4º día:* tanto médicos como pacientes consideraron que la enfermedad estaba bajo un buen/excelente control
  - *Al 15º día:* Los niveles de PCR y SAA se habían normalizado
- La mayoría de EA fueron leves/moderados y manejables
- Se necesitan más estudios para conocer mejor el papel del canakinumab en el HIDS

Reumatología

Conclusiones

- **Efectos adversos (EA):**
  - 8 pacientes tuvieron al menos 1 EA
  - La mayoría de los EA fueron leves (76%) o moderados (18%)
  - La mayoría fueron infecciones respiratorias/infestaciones y trastornos gastrointestinales, casi todos leves en severidad.
  - 2 pacientes presentaron EA graves (que no se consideraron relacionados):
    - 1 con un brote por HIDS que requirió ingreso
    - 1 con sangrado gastrointetsinal y una peritonitis (estaba en diálissi peritoneal).
  - Ningún EA llevó a parar el tratamiento.

Lo resultados del período de tratamiento a largo plazo ayudarán a confirmar estos resultados.



Agradecimientos

NOVARTIS

R Viana
L Tseng
K Abrams

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

Juan Ignacio Aróstegui

Hospital Universitario La Paz
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

A Robles

La Fe Hospital Universitari i Politècnic

I Calvo

Sant Joan de Déu
HOSPITAL MATERNOINFANTIL - UNIVERSITAT DE BARCELONA

Reumatología



Rosa Bou
Estibaliz Iglesias
Vicenç Torrente
Silvia Ricart
Judith Sánchez
Maria Isabel González
Joan Calzada
Samuel Hernández

Unitat Recerca Clínica

Joana Claverol
Palmira santin
Laura Solé
Marta Sánchez

PACIENTES Y SUS FAMILIAS