

## FICHA TÉCNICA

### Título

**POCAPAVIR**

### Patología

**Agammaglobulinemia ligada al X (XLA)**

### Tecnología

**Pocapavir, antiviral, anticapside, para enterovirus**

### Fecha de liberación

**22/06/2016**

Código interno: MDA001-20160610\_PETS\_ANMAT

### Motivo de Consulta

Autorización de importación de excepción de la droga POCAPAVIR para un paciente.

### Contexto Clínico

ANTECEDENTES CLÍNICOS RELEVANTES: paciente de 9 meses de vida, RNT/PAEG con antecedentes de interurrencias respiratorias recurrentes, desde los 2 meses de vida. Presentó episodio de sepsis por PSEUDOMONA, a los 4 y 6 meses internado en UTIP con compromiso severo del estado general y de SNC (meningoencefalitis, sin rescate de germen). En ambas oportunidades se rescató germen en HMC, cumpliendo el tratamiento antibiótico correspondiente. Dada la severidad de la clínica el paciente es derivado, para valoración inmunológica urgente, constatándose: PANHIPOGAMMAGLOBULINEMIA SEVERA (IgG: 108mg/dl; IgA: 7mg/dl e IgM: 20mg/dl). Dado su cuadro inmunológico se indicó iniciar tratamiento con gammaglobulina humana sustitutiva. Por su compromiso neurológico durante los episodios de sepsis, con LCR alterado y sin rescate de germen y teniendo en cuenta su cuadro inmunológico, se solicitó PCR de enterovirus en materia fecal (2º dosis Sabin 01/02/2016).

### Otros Datos de Laboratorio Relevantes

Poblaciones Linfocitarias: CD3: 92%; CD4: 61%(2086); CD8: 42%; CD20: 0%; CD56: 7%.

Estudio Molecular: Secuenciación gen BTK: Mutación p.R520X (c.1558C>T, g.65419C>Y) en estado homocigota, en el exón 15 del gen BTK.

Estudio Molecular (en la madre): Secuenciación gen BTK: Mutación p.R520X en estado heterocigota, en el exón 15 del gen BTK. Portadora de la enfermedad de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.

**Comentario:** paciente de 9 meses con antecedentes de infecciones severas con compromiso de SNC y panhipogammaglobulinemia y ausencia de linfocitos B, con estudio molecular que confirma mutación en BTK; se diagnostica

AGAMMAGLOBULINEMIA ligada al X. Iniciado el tratamiento con gammaglobulina humana sustitutiva, dado los antecedentes previos del paciente y teniendo en cuenta su inmunodeficiencia, se realiza búsqueda de enterovirus en materia fecal, constatándose eliminación persistente de SABIN 2 like. Por este motivo se completó la valoración con PCR enterovirus de LCR: NEGATIVO. Dado que el paciente continúa con rescate de enterovirus en materia fecal, se indica tratamiento con gammaglobulina 1gr/kg/semana manteniendo dosajes de IgG:  $\geq 1000$  mg/dl más gammaglobulina oral. El no cumplimiento de este tratamiento puede comprometer severamente la morbimortalidad del paciente.

#### **Indicaciones que sigue el paciente:**

- 1- Gammaglobulina Humana 8 gr, ev/semanal, con dosaje de IgG previo, a cada pasaje con urea, glucemia, creatinina, hepatograma, GGT, 5 nucleotidasa y coagulograma.
- 2- Turnos GGEV: 24/05/16; 31/05/16; 07/06/2016; 14/06/16; 21/06/16; 27/06/2016.
- 3- Gammaglobulina Humana oral 150 mg/kg/día.
- 4- Interconsulta y seguimiento con Pediatría, Neumonología y Neurología infantil.
- 5- Realizar Potenciales evocados: Somatosensoriales, Auditivos y Visuales y PET SNC
- 6- Próximo control con Inmunología Infantil CABA, 28/06/2016.

#### **Evolución**

A pesar del tratamiento con gammaglobulina endovenosa a altas dosis manteniendo niveles recomendados de IgG sérica para infecciones por enterovirus más gammaglobulina oral, el paciente no sólo mantiene positiva la excreción de enterovirus en materia fecal sino que presenta elevación de transaminasas desde abril.

#### **Nota**

Está debidamente reportada la alta morbimortalidad asociada a infección por enterovirus en inmunodeficientes primarios. En este caso, el tratamiento disponible no cesó la continua infección intestinal y excreción por materia fecal de enterovirus que ya sumó cinco mutaciones a la cepa original debidamente constatado por el Laboratorio de Neurovirosis del Instituto Malbrán; sumado a una hepatitis persistente y al antecedente de dos internaciones en UTI con cuadro e meningoencefalitis. Caso de alto riesgo individual.

Debe tenerse en cuenta que la cepa Sabin-2 fue recientemente excluida del calendario oficial de vacunación por lo cual también representa un caso de alto riesgo epidemiológico.

#### **Cobertura**

Una obra social provincial.

#### **Respuesta**

La presencia del Virus Polio y su excreción crónica en pacientes con inmunodeficiencias graves representa un riesgo individual y comunitario, referido a la erradicación definitiva de su circulación. La enterovirosis crónica puede causar inflamación en casi cualquier órgano de la economía, pero en la

agammaglobulinemia, se manifiesta con más frecuencia como dermatomiositis o meningoencefalitis crónica. Se calcula que el 1% de los pacientes con esta inmunodeficiencia son excretadores crónicos del virus.

Al momento actual sólo dos antivirales en investigación, uno de ellos el Pocopavir y el otro un análogo del rupintrivir, mostraron efectividad como antivirales polio y con distintos mecanismos de acción. Algunos autores afirman que para mejorar la efectividad y evitar resistencia, deberían administrarse juntos. Ambas drogas están en etapa experimental muy temprana en humanos. El Pocopavir demostró eficacia en un caso de sepsis neonatal por enterovirus Coxsackie B3. También se lo postula como la única alternativa que se puede agregar a pacientes inmunodeficientes que no erradican el polio virus con el tratamiento de gammaglobulina IV.

Se ha comunicado que resultaría efectivo para detener la excreción fecal de virus a los cinco días de iniciado el tratamiento. Sin embargo, es aún incierto el período de uso, su dosis exacta y sus efectos adversos. Su efectividad se probó en wild-type poliovirus, pero no en las cepas mutadas. De cualquier manera uno de los efectos buscados es evitar la replicación y mutación del virus en los excretadores crónicos.

El Pocopavir constituye un tratamiento experimental, destinado al uso compasivo, exclusivamente a los pocos pacientes con inmunodeficiencia que siguen excretando polio virus a pesar del tratamiento habitual. Debe controlarse su efectividad durante el tratamiento y la aparición de resistencia viral al agente.

No hay ningún antiviral antipolio aprobado en ninguna agencia del mundo.

La información disponible proviene del laboratorio elaborador de ambos antivirales, the Rockville, Maryland-based Biotech firm ViroDefense.

## **Referencias Seleccionadas**

1. Bearden D, Collett M, Quan PL, Costa-Carvalho BT, Sullivan KE. Enteroviruses in X-Linked Agammaglobulinemia: Update on Epidemiology and Therapy J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Feb 13. pii: S2213-2198(16)00005-2. doi:10.1016/j.jaip.2015.12.015. [Epub ahead of print] PMID: 26883540
2. McKinlay MA, Collett MS, Hincks JR, Oberste MS, Pallansch MA, Okayasu H, Sutter RW, Modlin JF, Dowdle WR. Progress in the development of poliovirus antiviral agents and their essential role in reducing risks that threaten eradication. J Infect Dis. 2014 Nov 1; 210 Suppl 1:S447-53. doi: 10.1093/infdis/jiu043. Review. PMID: 25316866
3. Torres-Torres S, Myers AL, Klatte JM, Rhoden EE, Oberste MS, Collett MS, McCulloh RJ. First use of investigational antiviral drug pocapavir (v-073) for treating neonatal enteroviral sepsis. Pediatr Infect Dis J. 2015 Jan;34(1):52-4. doi: 10.1097/INF.0000000000000497. PMID: 25229269
4. **Pocopavir. MedKoo CAT#: 319719 CAS#: 146949-21-5**
5. **Ashley P. Taylor. To finish off polio. The scientist June 17, 2014.**