

Estrategias de tratamiento en pacientes con enfermedad de von Willebrand (EVW).

Javier Batlle
S. Hematología

C.H.U. A Coruña



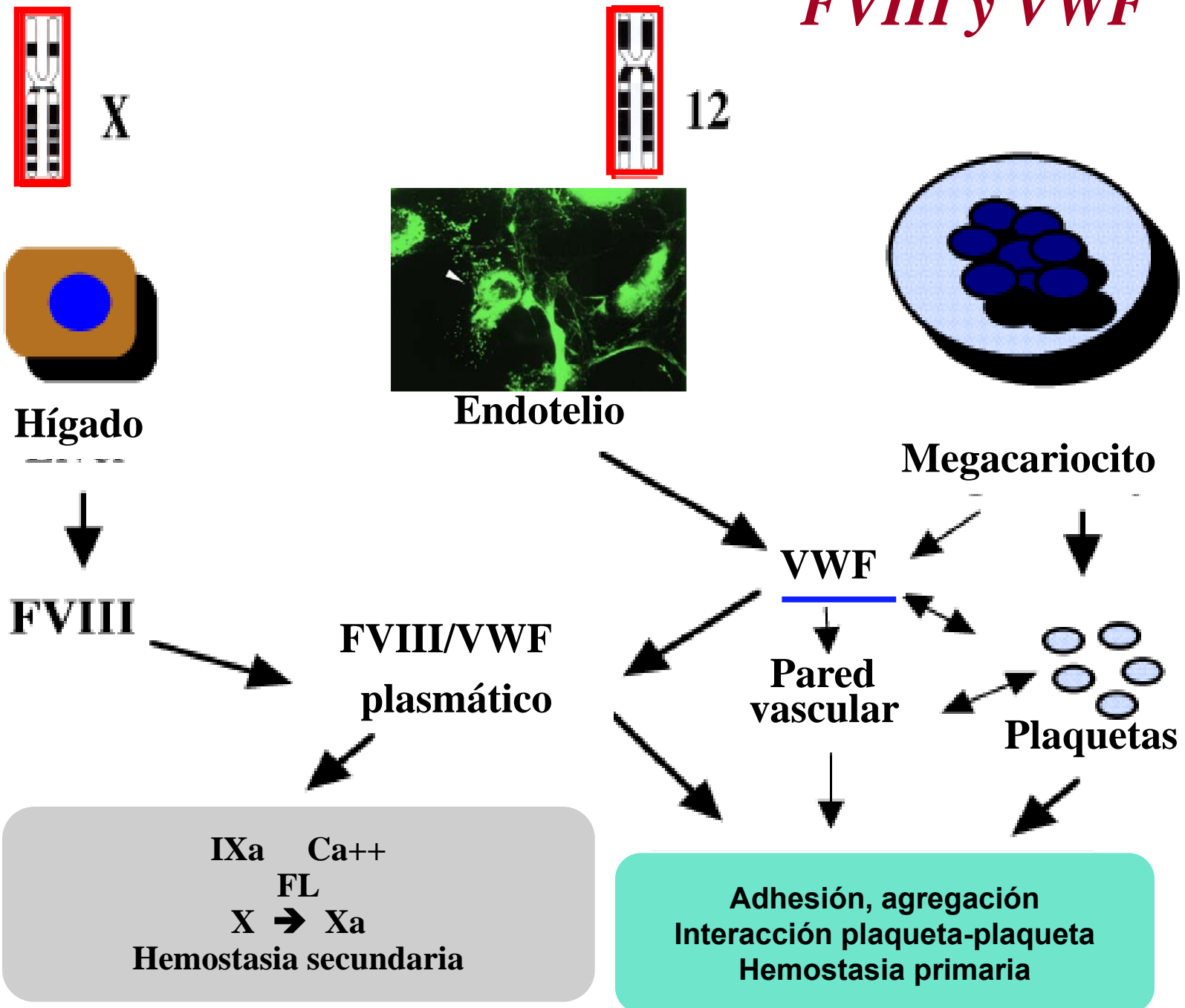
**VIII JORNADAS
FARMACEUTICAS**
**Sobre el Tratamiento de las
COAGULOPATÍAS
CONGÉNITAS**
Madrid, 2 3 y 4 de Diciembre de 2013

Organiza
 Hospital Universitario
La Paz
 Comunidad de Madrid

Avalado


Coordinadores
Servicio de Farmacia
Dr. JA. Romero Garrido
Dra. A. Herrero Ambrosio
Servicio de Hematología
Dr. V. Jiménez Yuste
Dirección-Gerencia

FVIII y VWF



Principio fundamental del tratamiento de la EVW

“Corrección de los dos defectos que motivan la tendencia hemorrágica en estos pacientes: la hemostasia primaria anormal manifestada por un tiempo de hemorragia prolongado y de la coagulación debido a niveles de FVIII bajos”

Mannucci PM. Int J Clin Lab Res (1998) 28: 211-214

Tratamiento de la EVW

Tratamiento farmacológico:

Acetato de desmopresina (DDAVP)

→ Recomendable test previo.

Fármacos antifibrinolíticos

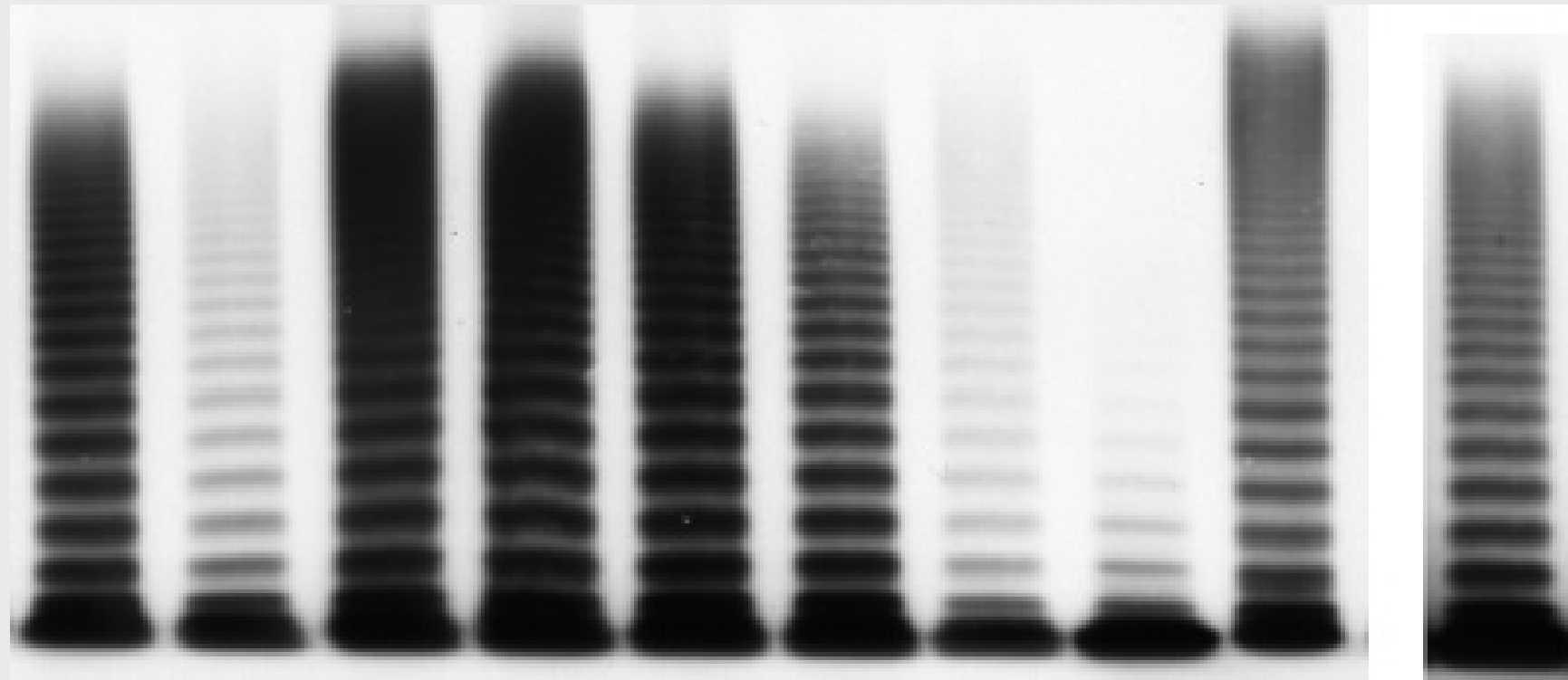
Sellos de fibrina

Tratamiento hormonal (levonorgestrel)



EVW tipo 1: Respuesta al DDAVP

Gel SDS-agarosa de baja resolución



PN

0'

30'

60'

2h

4h

24h

2A

Pt

PP*

Después DDAVP

(*Mayor exposición a radiografía)

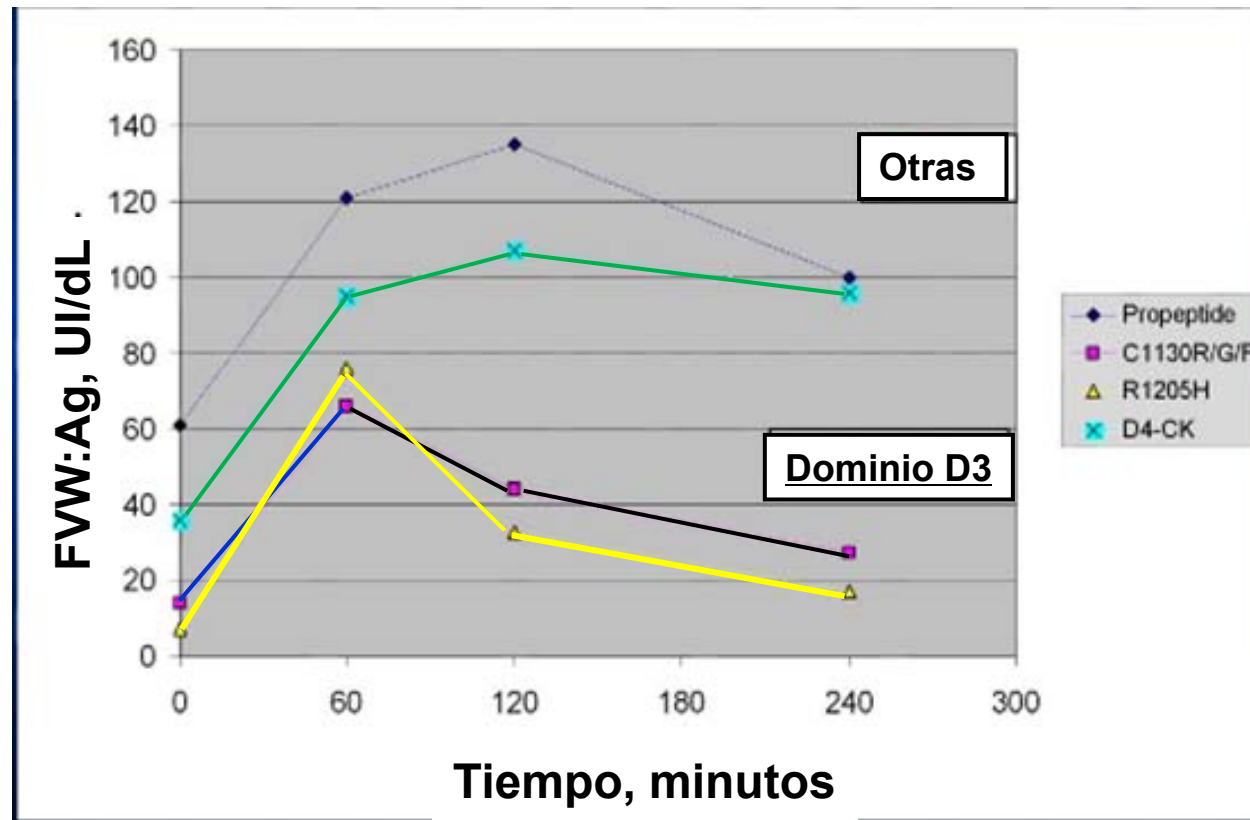
Limitaciones en el uso del DDAVP en EVW.

- ❑ No respuesta
- ❑ Aclaramiento ↑ del VWF y FVIII liberados (↑ VWFpp/VWF:Ag)
- ❑ El tratamiento prolongado puede ser difícil
- ❑ Taquifilaxia
- ❑ Efecto antidiurético y otros efectos secundarios
- ❑ En EVW 2N $T_{1/2}$ del FVIII puede ser corta
- ❑ Contraindicaciones: enfermedad cardiovascular franca, niños < 2 años, **RIPA facilitado (EVW 2B).**

→ Se debe considerar el tratamiento sustitutivo.

EVW tipo 1: heterogeneidad de las $T_{1/2}$ del FVW postinfusión de DDAVP

Aumento del aclaramiento en algunas mutaciones del Dominio D



Generalmente se detecta por un \uparrow de la razón FVWpp/FVW:Ag.

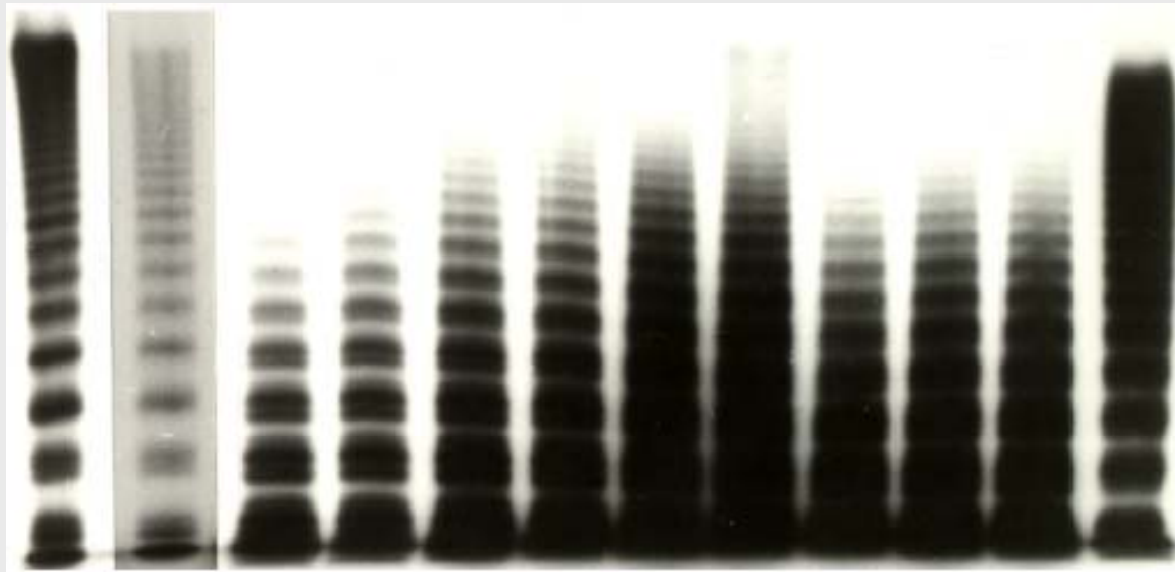
R1205H (VWD Vicenza) es el ejemplo de vida corta del FVW.

Castaman. Blood 2008.

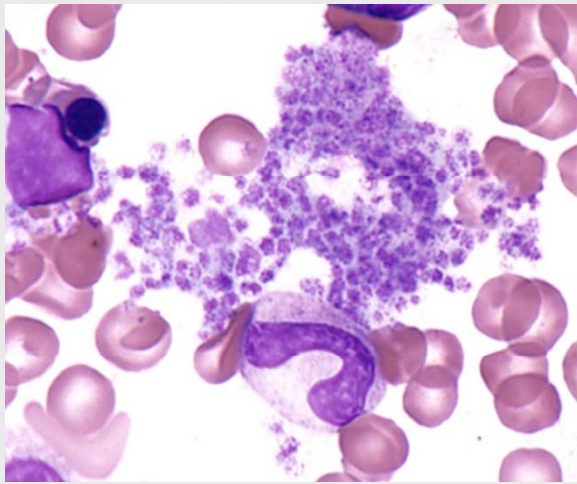
EVW 2A: Respuesta al DDAVP

Ensayo DDAVP justificado

→ pero respuesta < 10%

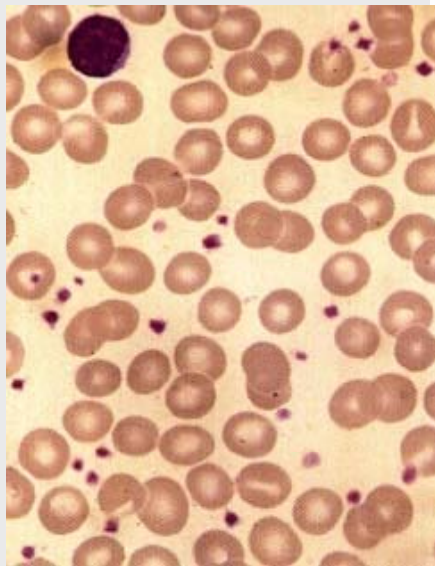


Pt	Pt	-	+	-	+	-	+	-	+	+	Pt
N	P	0'	30'	60'	2h	4h	N				

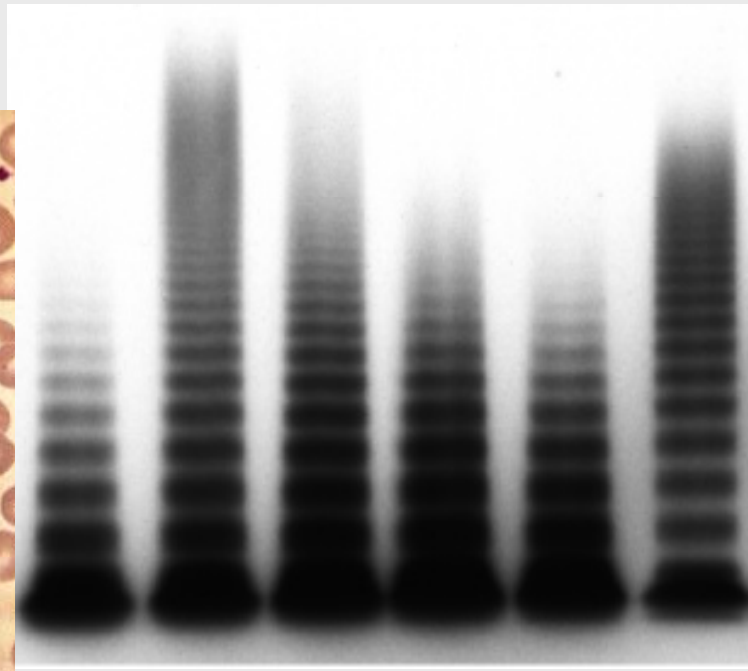


DDAVP en EVW tipo 2B

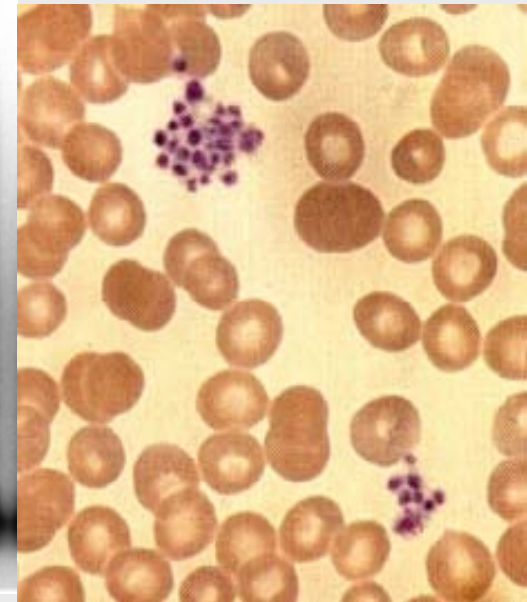
Gel de agarosa-SDS
Baja resolución



Frotis basal



0' 30' 60' 2h 4h NP
tras DDAVP



Frotis a los 60'

Tratamiento de la EVW

Tratamiento sustitutivo:

Concentrados de VWF y FVIII

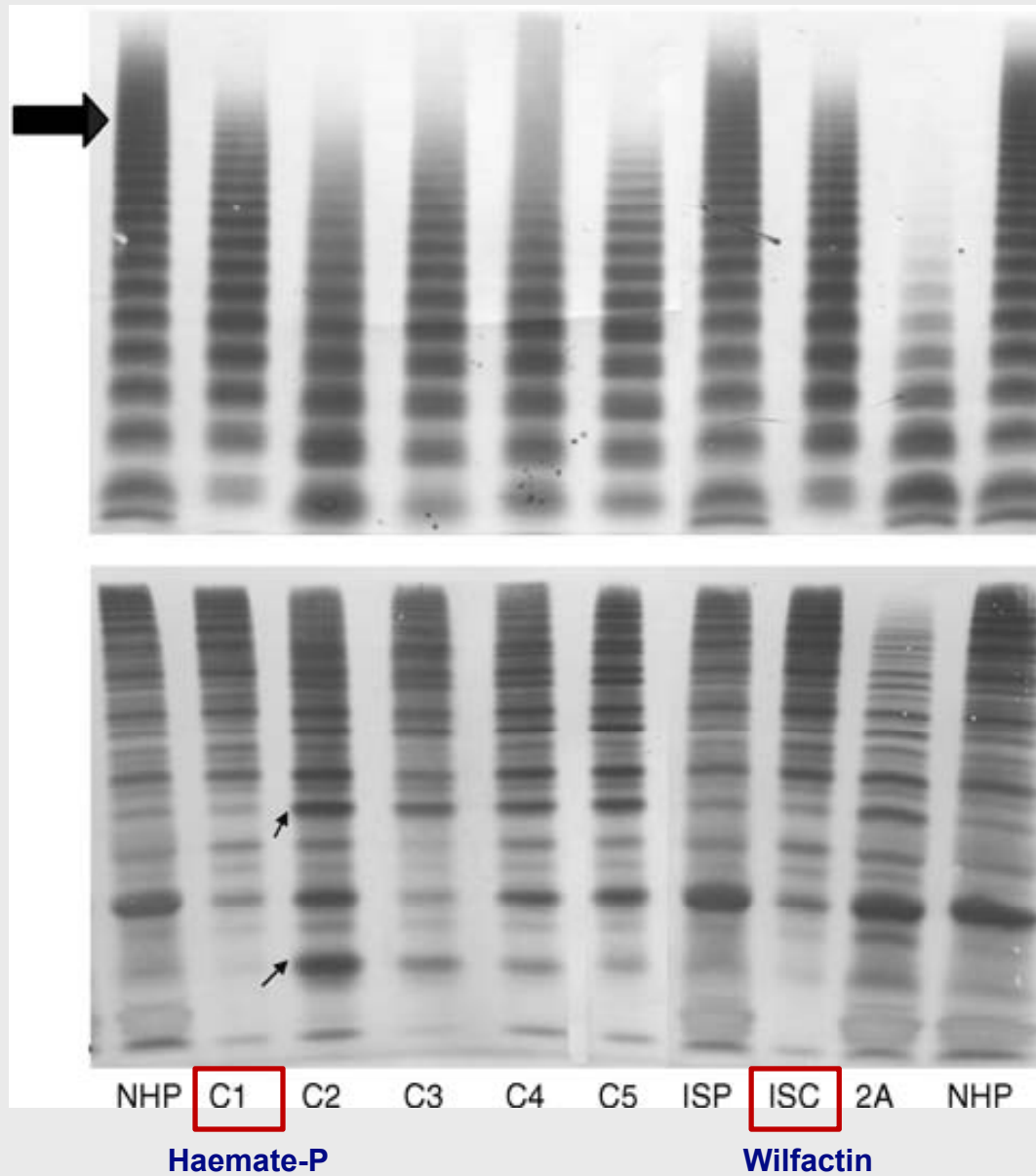
Haemate P, Fandhi y Wilate

Concentrados de VWF

Wilfactin

→ Cuando no respuesta,
contraindicación para DDAVP o riesgo
trombótico.

Concentrados de FVIII/FVW actuales



Concentrados de FVW y FVIII.

Producto/ Compañía	Fraccionamiento	Inactivación viral	AE	FVW:RCo/ FVW:Ag (razón)	FVW:RCo/ FVIII (razón)	FVW:RCo/ FVIII (razón)	Albúmin
Haemate-P/ CSL-Behring	Precipitación múltiple (glicina/CINa)	Pasteurización	75 ^[a] 38 ^[b]	0,96 (2,5-2,9)		2,2-2,6	Sí
Fanhdi®/Grifols	Cromatografía afinidad con heparina	SD+ calor seco (72 h a 80° C)	≈40 ^[a]	0,83	(1,29-1,6)	1,48	Sí
Wilate/ Octapharma	Precipitación, cromatografía de intercambio iónico y exclusión por tamaño	TNBP/Triton X 100 y calor seco 100 °C, 120 min, con humedad residual controlada	>100 ^[b] ≥53 ^[c] ≥60 ^[b]			1	No
Wilfactin® (LFB)	Cromatografía de intercambio iónico y de afinidad	SD + NF + calor seco	111 ± 11 ^[a]	1,05	>10	>10	Sí

Dosis y pautas recomendadas

Tipo de hemorragia	Dosis (UI/kg) **	Nº infusiones	Objetivos
Cirugía mayor*	40-60	1 cada 24-48 h	FVIII:C > 80-100 UI/dL los dos primeros días Luego > 50 UI/dL los días siguientes hasta la cicatrización completa
Cirugía menor y cesárea	30-60	1 cada 24-48 h	>30 UI/dL, de 5 a 7 días
Extracción dentaria	20-40	Única	>30-50 UI/dL. Nueva dosis según necesidad
Parto y anestesia epidural	30-40	Única	>50 UI/dL. Nueva dosis según necesidad
Hemorragia espontánea o traumática	20-40	Única	>30-50 UI/dL. Nueva dosis según necesidad

* Depende del tipo de cirugía. ** Dosis orientativa.

Batlle et al. Haematologica 2012.

haematologica

ISSN 1138-0381

Órgano oficial de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
y la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.
Edición en español

www.sehh.org • www.seth.es

Publicada por Grupo Acción Médica, Madrid

Volumen 97, suplemento 3, enero 2012

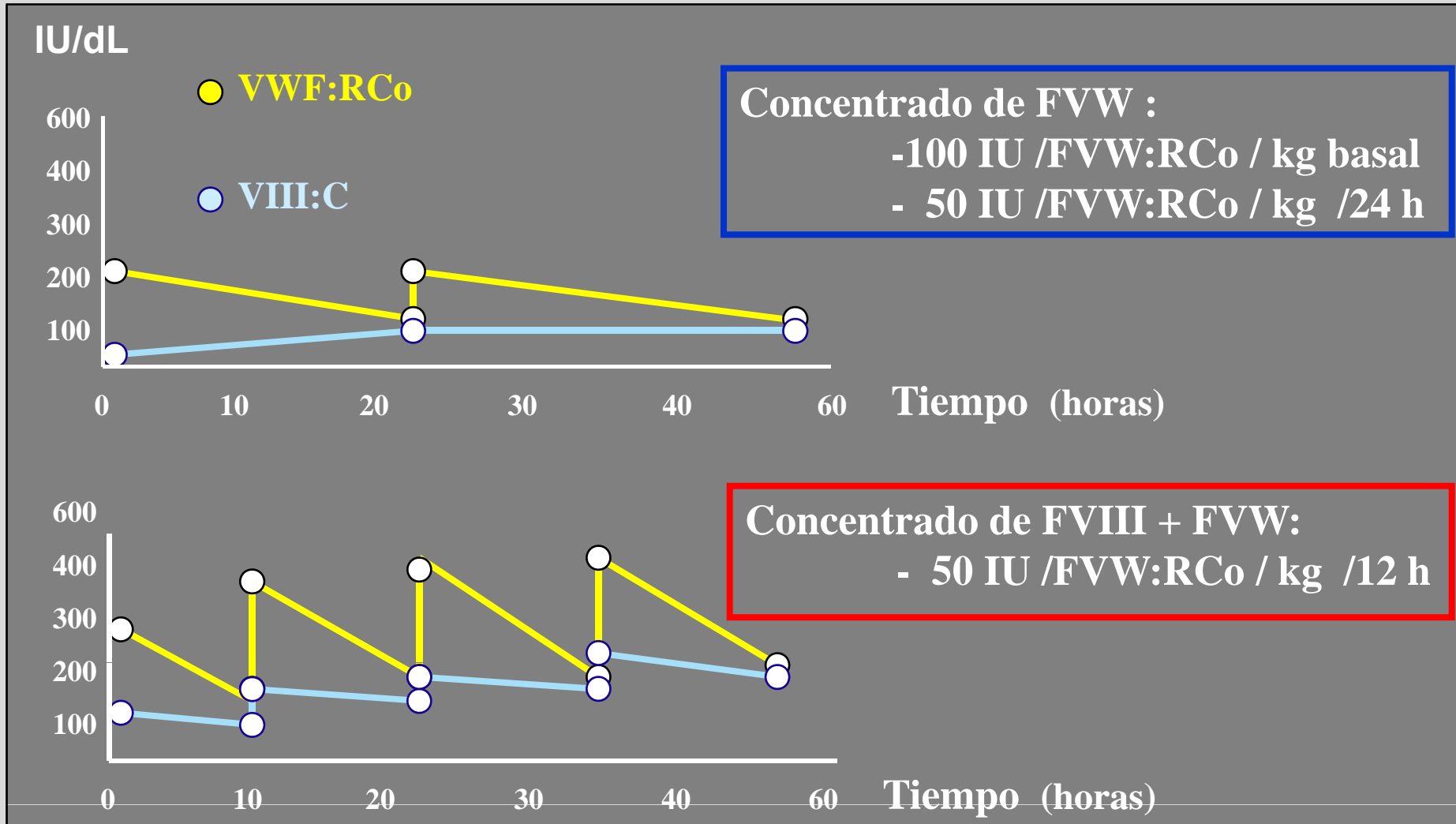
Tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand en España Documento de consenso

**Javier Batlle¹, Carmen Altisent², José Antonio Aznar-Lucea³, Víctor Jiménez-Yuste⁴,
José Félix Lucía⁵, Ramiro Núñez⁶**

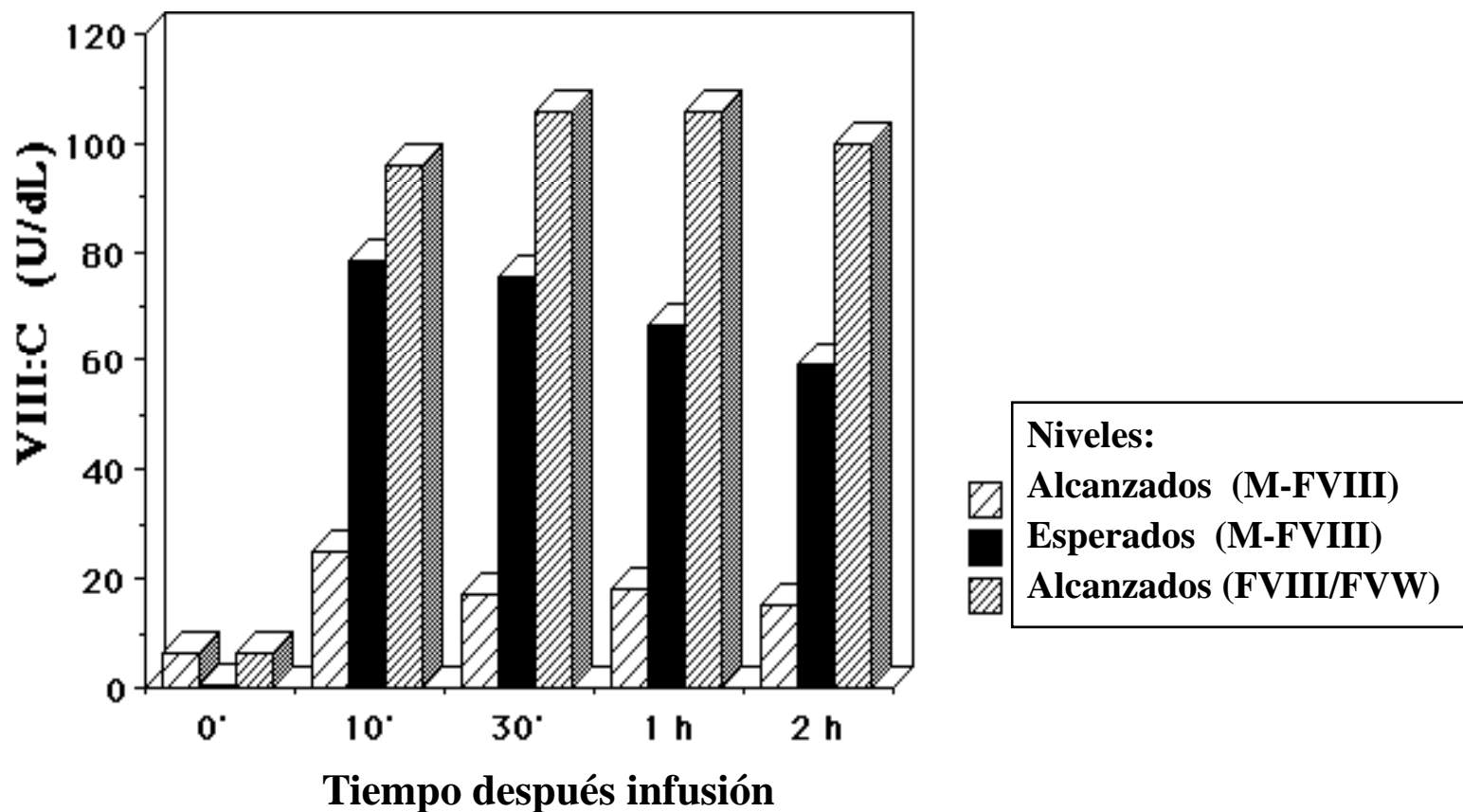
¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia. IMBIC. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña; ² Unidad de Hemofilia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona; ³ Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario La Fe. Valencia; ⁴ Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid; ⁵ Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza; ⁶ Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Concentrado de FVW vs FVIII + FVW

Respuesta en la EVW tipo 3



Tratamiento sustitutivo en EVW 2N. Respuesta del FVIII



Profilaxis en la EVW

- Quirúrgica
- Secundaria prolongada
 - ✓ Fundamentalmente en tipo 3, sagrado frecuente e importante afectación en su calidad de vida, y secuelas crónicas debidas a los episodios hemorrágicos.
 - ✓ Evidencia científica escasa
 - ✓ Indicaciones:
 - a) Formas graves de EVW con hemartrosis de repetición y artropatía con articulaciones dianas (similar a la hemofilia).
 - b) Sangrado gastrointestinal recurrente.
 - c) Pacientes pediátricos con epistaxis frecuente y grave, o con menorragias que condicionen una anemización.

Federici AB. Blood Transfus. 2008.

Federici A. Blood. 2005.

Berntorp E. J Thromb Haemost 2006.

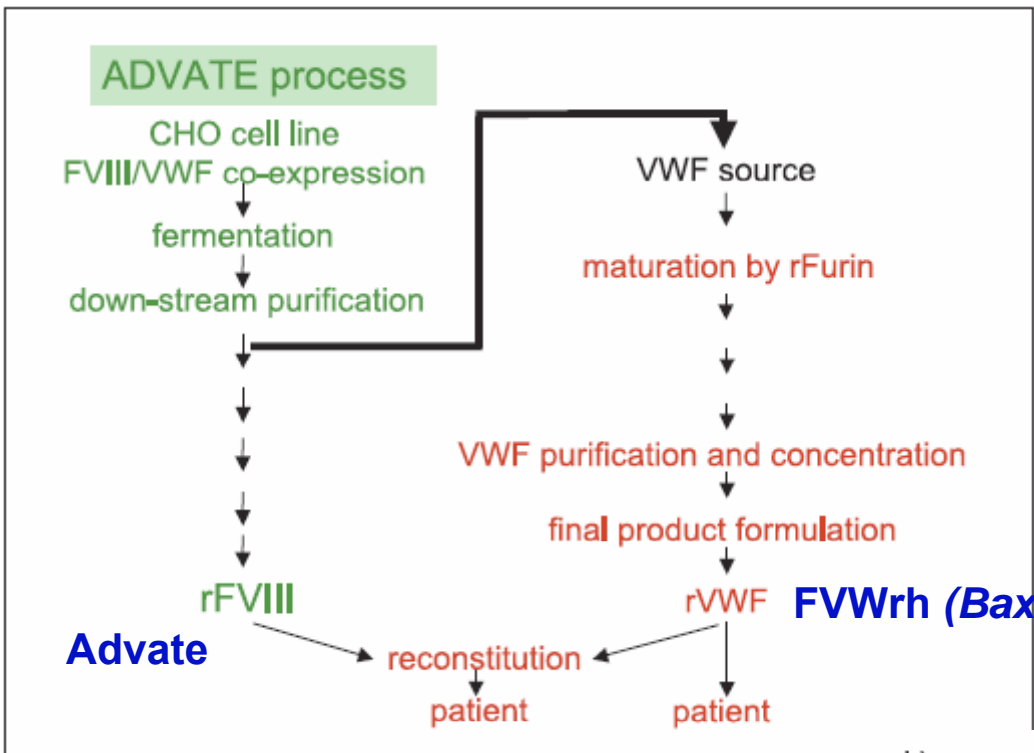
Profilaxis Network en la EVW (VWD PN)

- Estudio retrospectivo en EVW grave sin respuesta a otros tratamientos.
- 66 pacientes de 30 centros de 10 países → 59 pacientes, edad media 22,4 años.
- La mayor proporción tipo 3. (N = 34; 57,6 %).
- Efecto significativo:
 - Grupo total entre antes y tras instauración profilaxis (P = 0.0001),
 - En grupo con indicación primaria de:
 - Epistaxis (P=0.0005).
 - Hemartrosis (P = 0.002)
 - Hemorragia gastrointestinal (P = 0.001).
- No diferencias entre < 18 años similar al de ≥ 18 años.
- Un paciente desarrolló un inhibidor durante el tratamiento.

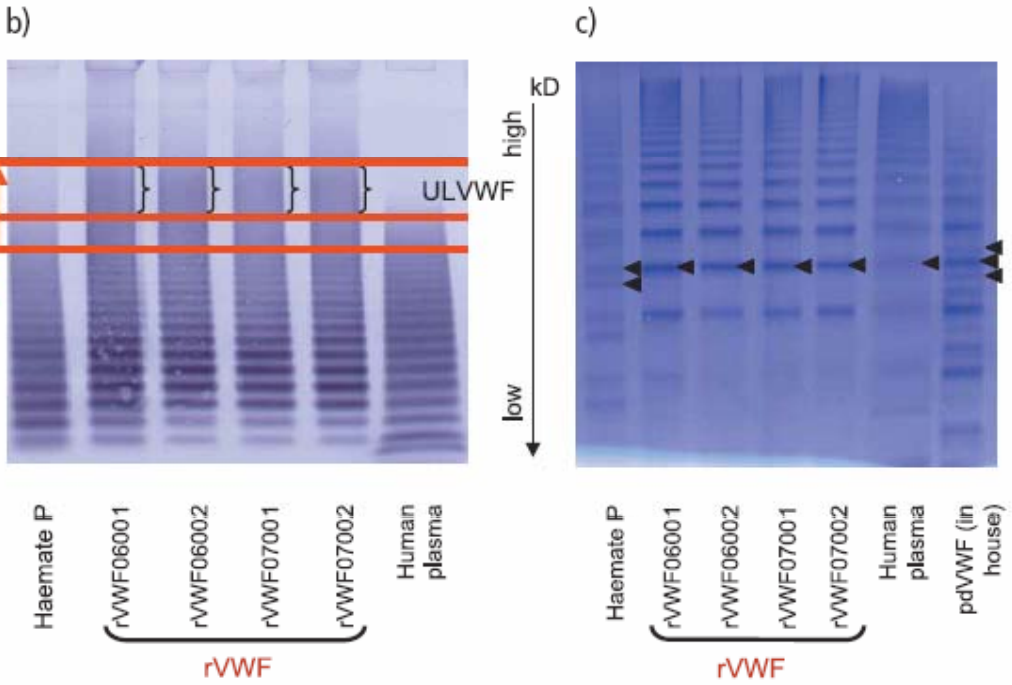
➔ **CONCLUSION:** La profilaxis en la EVW es eficaz

Estrategias terapéuticas en la EVW en desarrollo o investigación

- ❖ **FVW recombinante (r-FVW)**
- ❖ **FVW modificado (vida media prolongada):**
 - ✓ **Proteínas de fusión (FVW-albúmina)**
 - ✓ **FVW pegilado**
 - ✓ **FVW mutado**
- ❖ **Terapia génica**



FVWrh (Baxter)

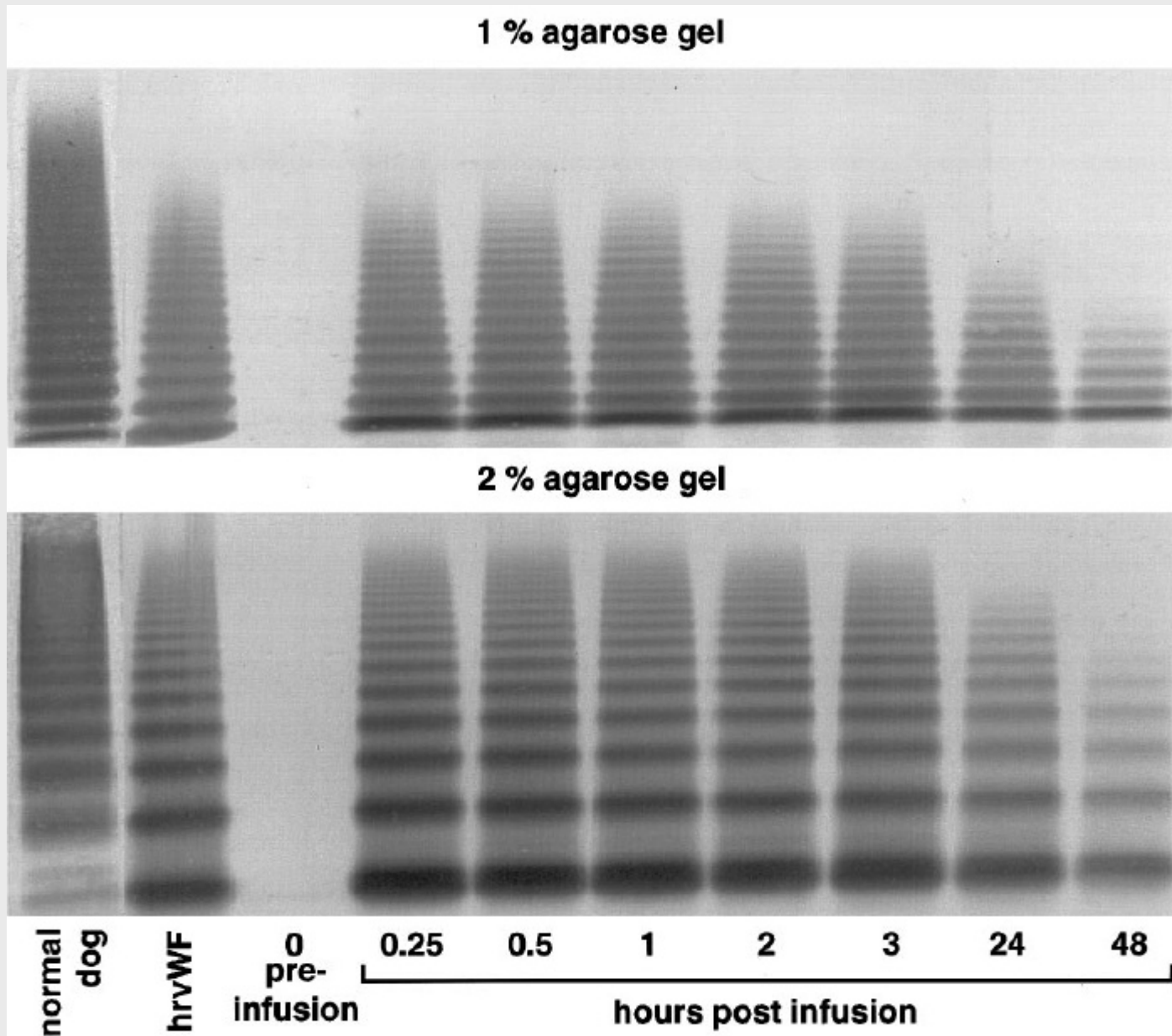


Turecek P. Hämostaseologie 2009.

Análisis multimérico del FVW . Infusión del rh FVW a perros deficientes de FVW

FVWrh

Turecek P. Blood 1997.



(Baxter)

FVWrh-PFM

- **Producción libre de proteína humana.**
- **Estudio multicéntrico Fase I. Administración combinada con FVIIIr en proporción fija.**
- **32 pacientes con tipo 3. y tipo 1 grave.**
- **Cuatro niveles de dosis diferentes investigados:
2, 7.5, 20 y 50 UI FVW:RCo/kg, con escalamiento de dosis**
 - ➔ **Buena tolerancia, sin eventos trombóticos ni efectos adversos graves.**

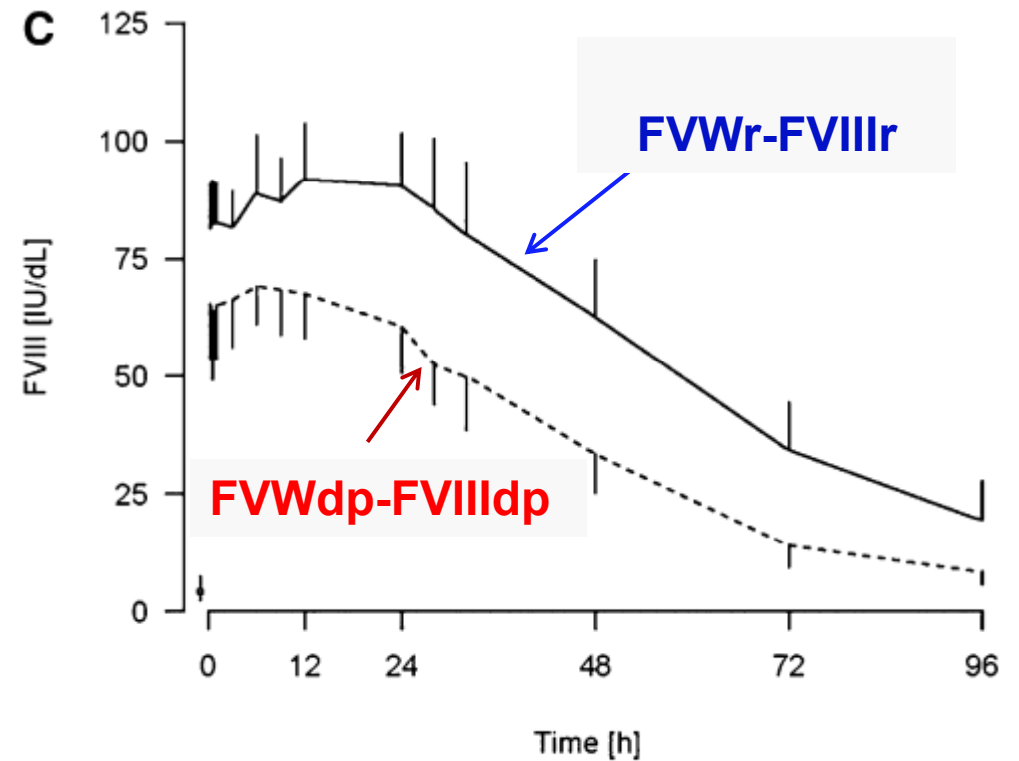
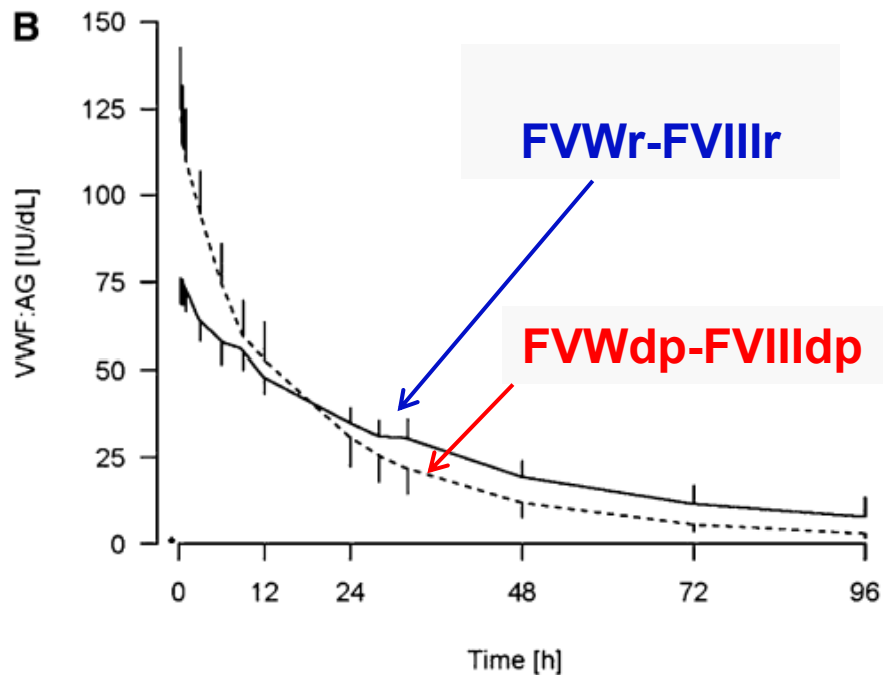
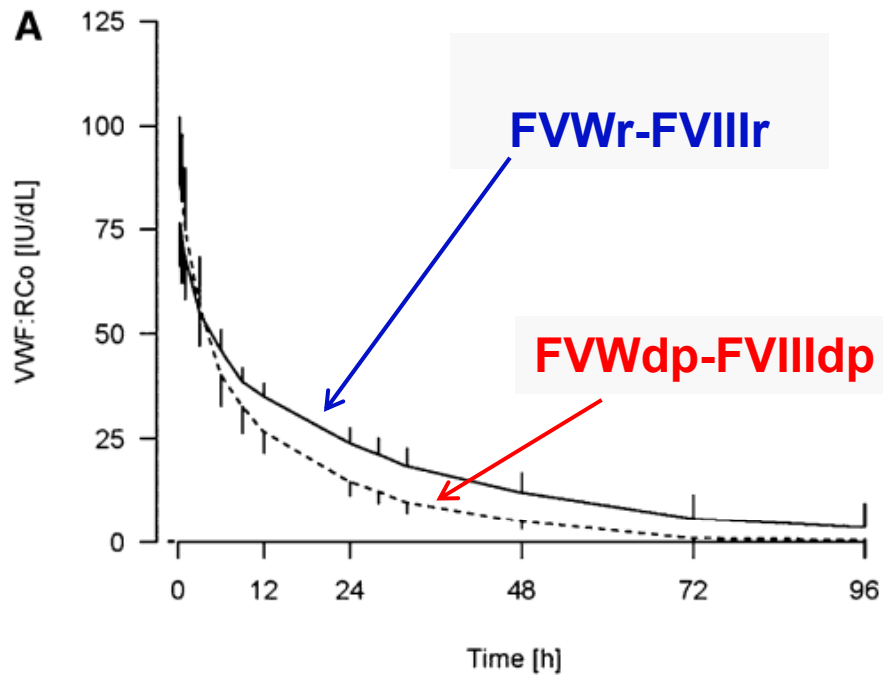
FVWrh-PFM

- **Comparación farmacocinética aleatorizada y cruzada de las combinaciones:**

50 UI FVW RCo/kg FVWrh con 38.5 UI/kg de FVIIIrh

VS

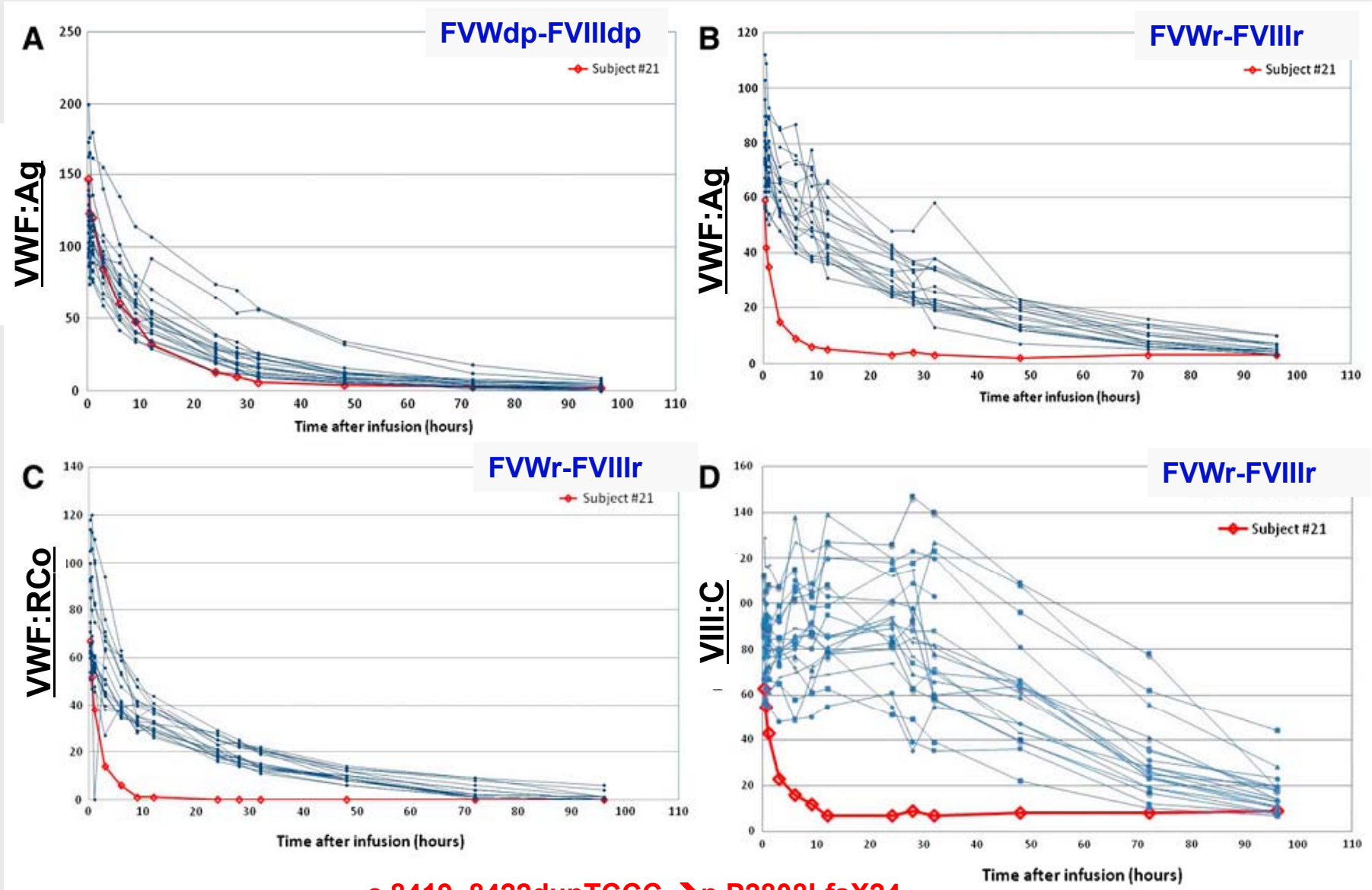
50 UI FVW RCo/kg FVWdp con 21-25 UI/kg de FVIII dp



FVWrh-PFM

→ ↑ secundario mayor del FVIII tras la administración del FVWr-FVIIIr no explicable sólo por la diferencia de la mezcla administrada

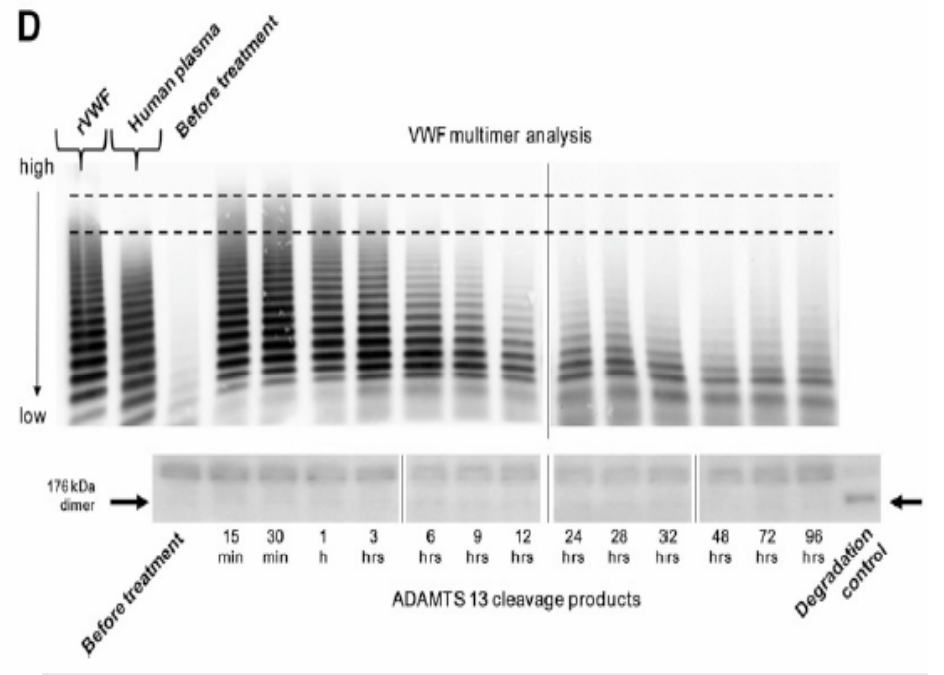
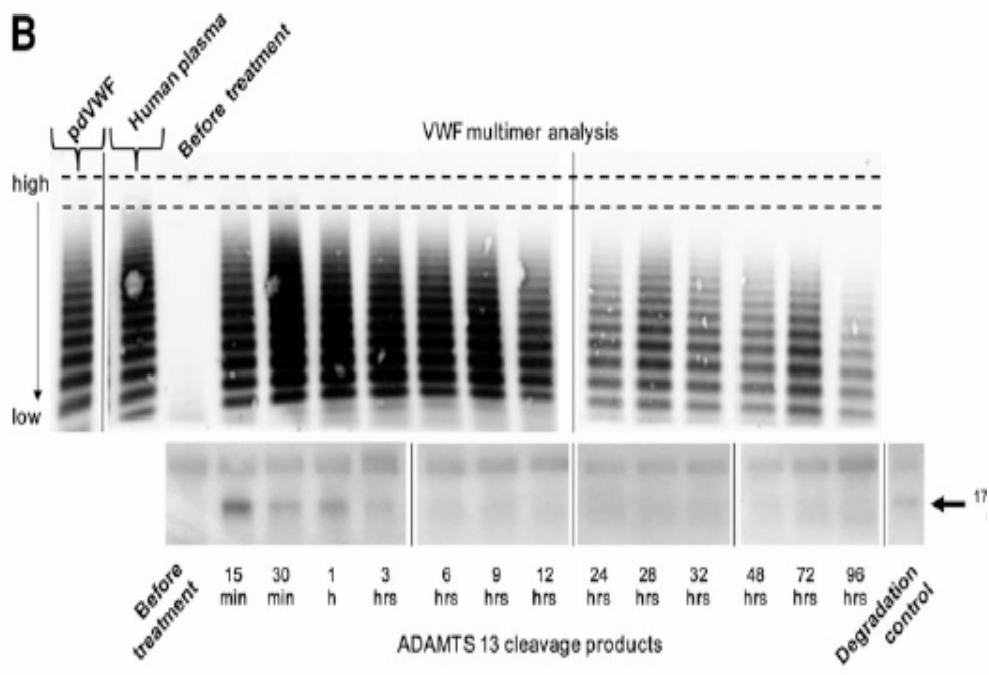
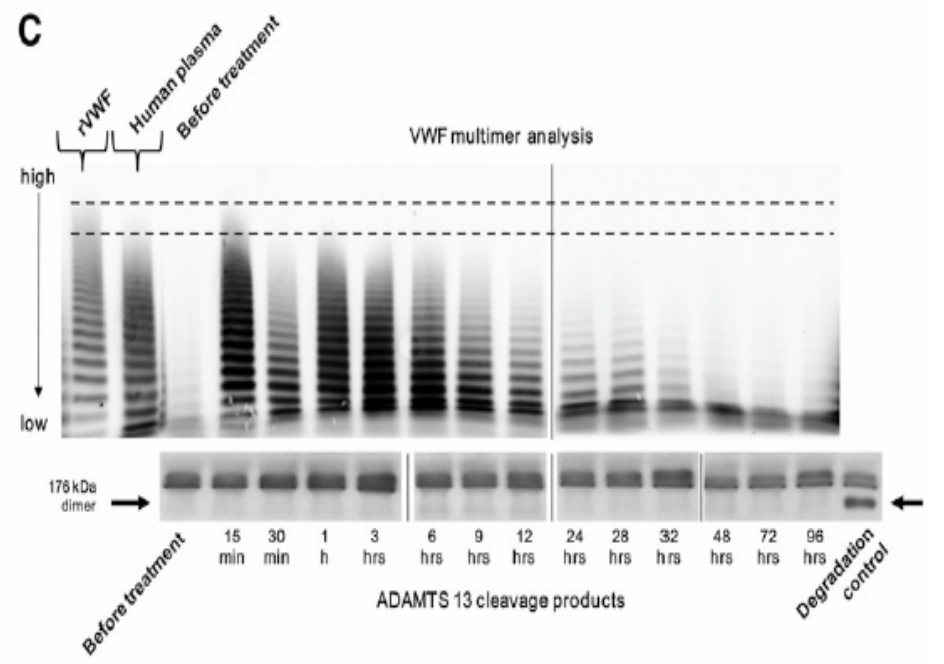
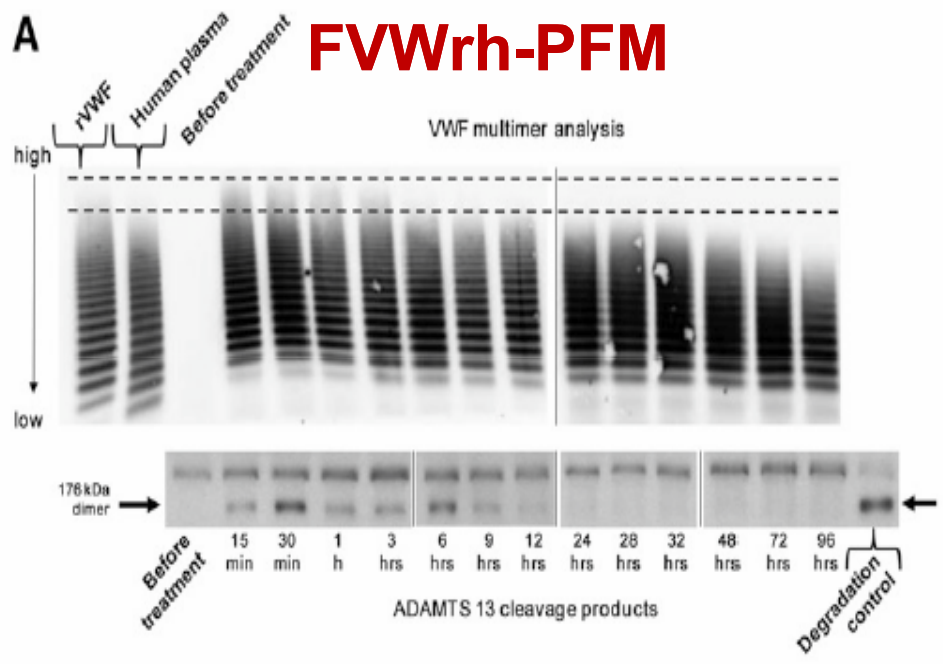
FVWrh-PFM



c.8419_8422dupTCCC → p.P280LfsX24

FVWrh-PFM

- **Los MAPM del rh-FVW fueron proteolizados normalmente por el ADAMTS13 endógeno, con la aparición de las característica bandas satélites.**
- **La existencia previa a la infusión de anticuerpos anti FVW no neutralizantes influyeron en la farmacocinética de ambos tipos de productos.**



FVWrh-PFM

CONCLUSIONES:

- El FVWrh es seguro y bien tolerado con farmacocinética similar al FVWdp, facilitando una mayor estabilización del FVIII endógeno.
- Estos datos apoyan el empleo exclusivo del FVWrh una vez se alcanza el nivel terapéutico de FVIII endógeno deseado.

Proteínas de la coagulación modificadas.

Posibles beneficios

- Prolongar la $T_{1/2}$ de los factores de la coagulación con los siguientes objetivos:
 - ❖ Menor número de infusiones manteniendo la eficacia hemostática.
 - ❖ Mejorar la adherencia al tratamiento
 - ❖ Lograr una menor necesidad de empleo de accesos venosos.
 - ❖ Optimizar la profilaxis

Weimer T, et al. Recombinant albumin fusion proteins. In: *Fusion protein technologies for biopharmaceuticals: applications and challenges*. Schmidt S (Ed.) New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2013; pp. 163–78.

Extensión de la $T_{1/2}$ de los factores de la coagulación. Objetivos

- ❖ Prolongación clínica relevante de la vida media
- ❖ Mejorar la facilidad de su administración
- ❖ Preservar su actividad biológica
- ❖ Baja inmunogenicidad
- ❖ Tolerabilidad potencialmente elevada

Fogarty PF. Biological rationale for new drugs in the bleeding disorders pipeline. *Hematology Am Soc Hematol Educ Prog* 2011;2011:397–404; Weimer T, et al. Recombinant albumin fusion proteins. In: *Fusion protein technologies for biopharmaceuticals: applications and challenges*. Schmidt S (Ed.). New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2013; pp. 163–78.

Extensión de la $T_{1/2}$ de los factores de la coagulación. Técnicas posibles

- **Liberación mantenida**

(Nanopartículas/microesferas. Liposomas PEG).

- **Modificación química**

(PEGilación, HESilación y Polisialización [PSA])

- **Mutación genética**

- **Fusión genética**

(Ej: fusión con albúmina).

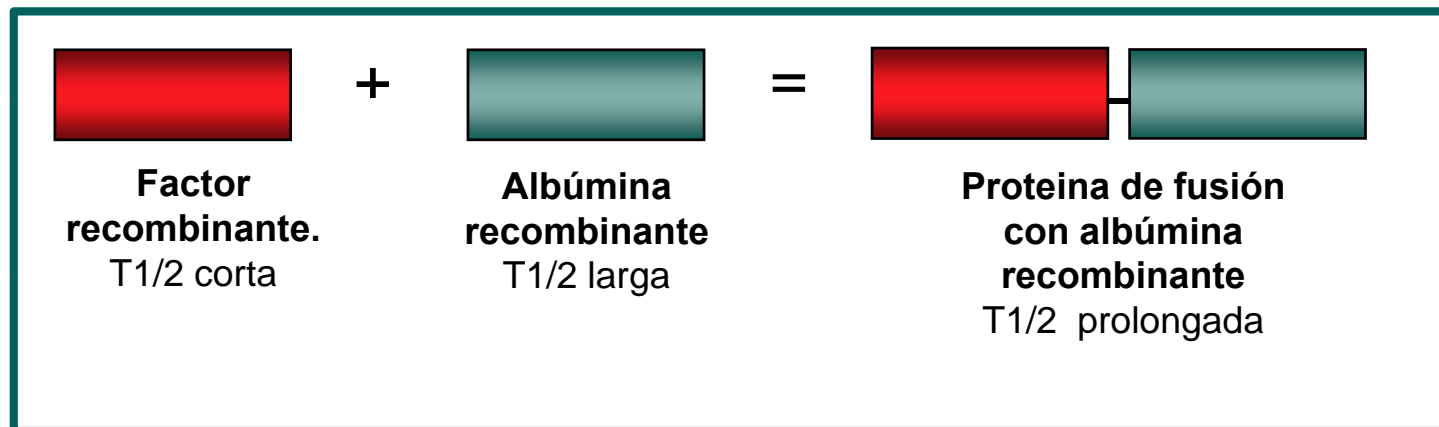
HES, hydroxyethyl starch; PEG, polyethylene glycol; PSA, polysialic acids.

Byrne B, *et al.* Sialic acids: carbohydrate moieties that influence the biological and physical properties of biopharmaceutical proteins and living cells. *Drug Discov Today* 2007;12:319–26; Kontermann R. Half-life modulating strategies – an introduction. In: *Therapeutic proteins. Strategies to modulate their plasma half-lives*. Kontermann R (Ed). Wiley; 2012; pp. 3–22; Saenko EL, Pipe SW. Strategies towards a longer acting factor VIII. *Haemophilia* 2006;12(Suppl. 3):42–51; Schulte S. Use of albumin fusion technology to prolong the half-life of recombinant factor VIIa. *Thromb Res* 2008;122(Suppl. 4):S14–19; Schulte S. Half-life extension through albumin fusion technologies. *Thromb Res* 2009;124(Suppl. 2):S6–8; Sheffield WP, *et al.* Effects of genetic fusion of factor IX to albumin on *in vivo* clearance in mice and rabbits. *Br J Haematol* 2004;126:565–73; Weimer T, *et al.* Prolonged in-vivo half-life of factor VIIa by fusion to albumin. *Thromb Haemost* 2008;99:659–67; Weimer T, *et al.* Recombinant albumin fusion proteins. In: *Fusion protein technologies for biopharmaceuticals: applications and challenges*. Schmidt S (Ed.). New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2013; pp. 163–78.

Mejora de $T_{1/2}$ de factores de coagulación mediante fusión con albúmina

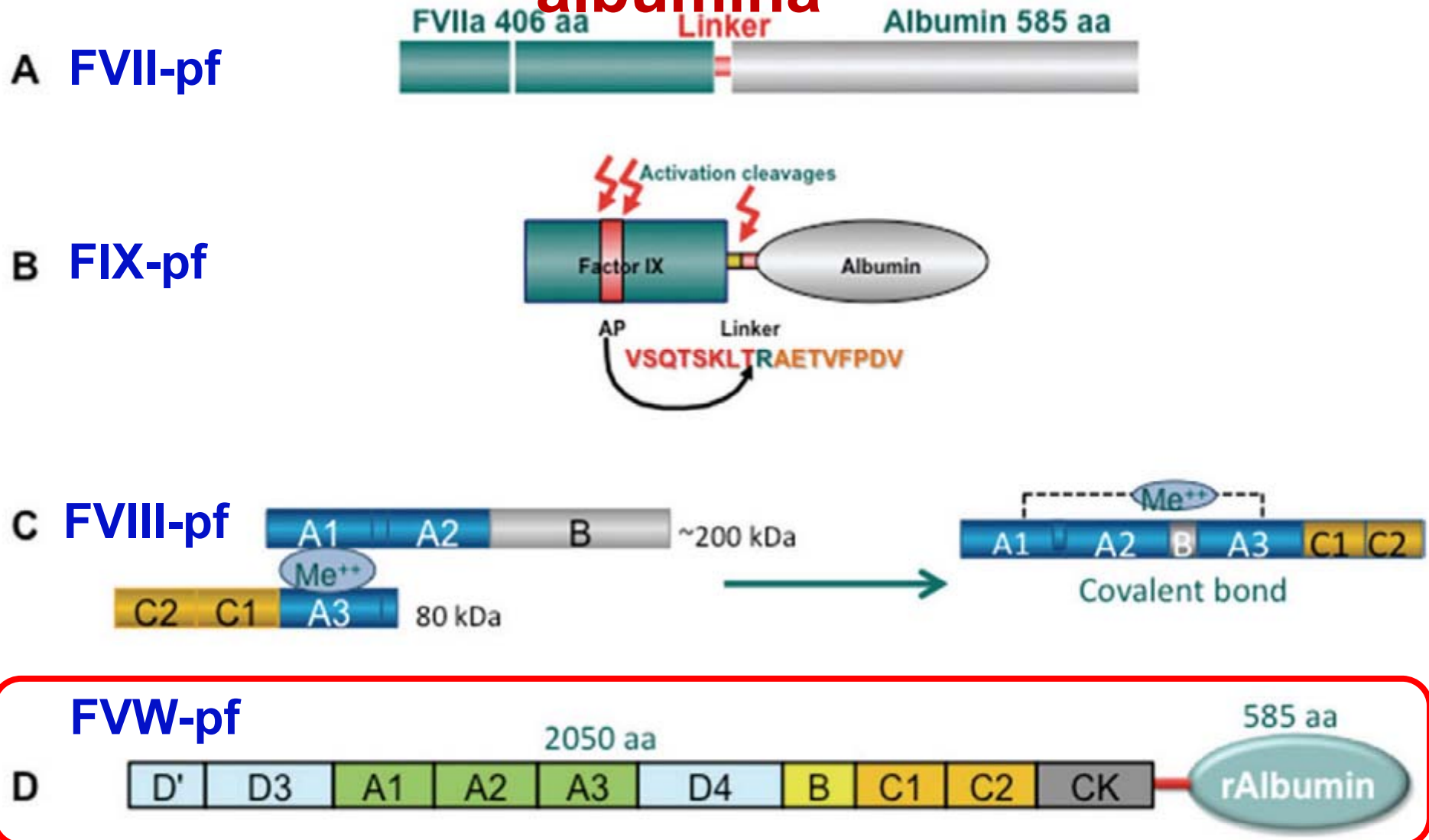
Albúmina como “partner” de fusión recombinante

- Albúmina tiene una $T_{1/2}$ muy larga (~20 días)
- Proteína transportadora inmunologicamente inerte
- Farmacocinética bien conocida
- Fundamento comprobado en la práctica con otras proteínas
- **Las proteínas de fusión con albúmina se expresan como una única entidad recombinante**

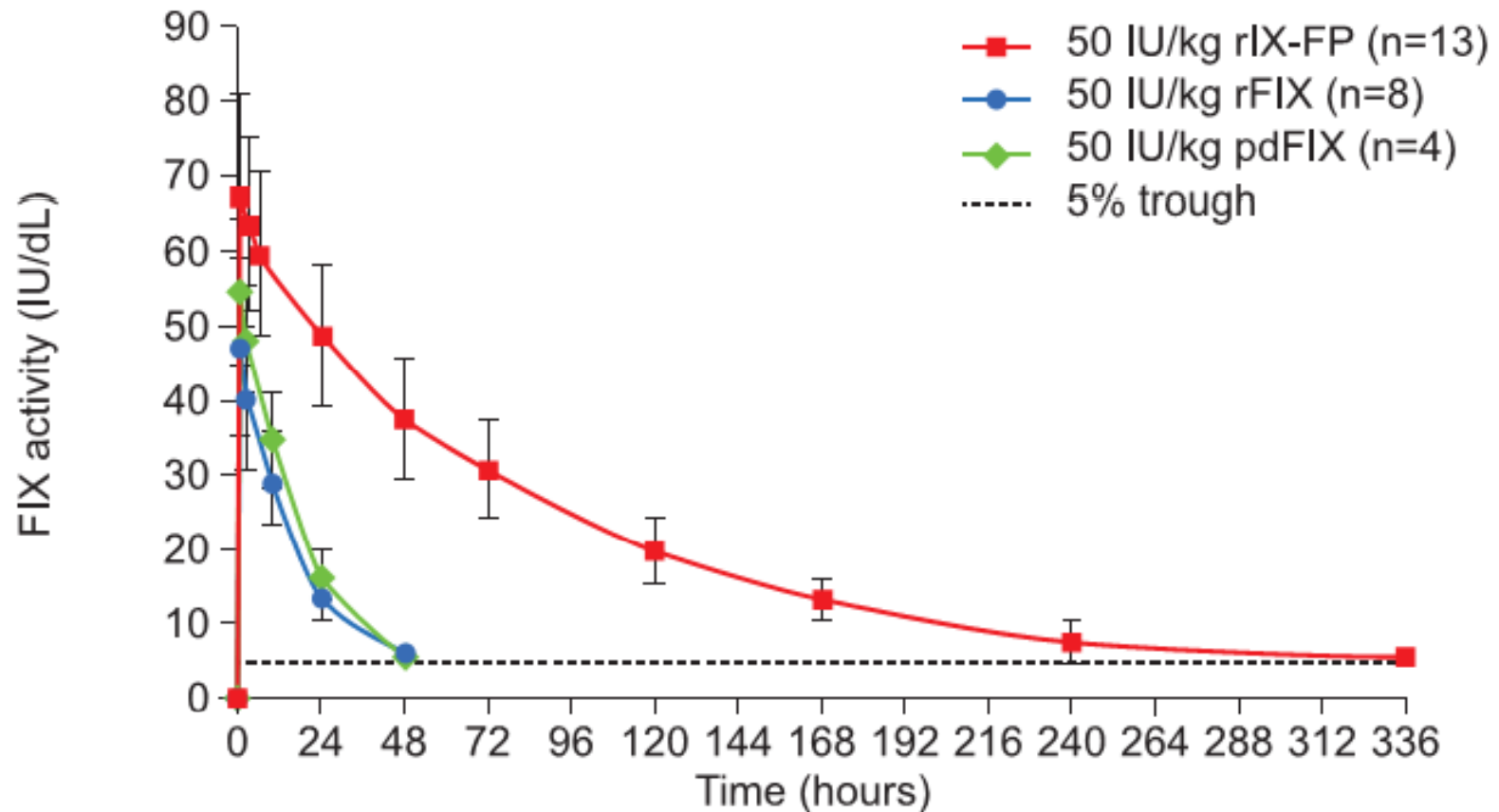


Metzner HJ, et al. Half-life extension by fusion to recombinant albumin. In: *Therapeutic proteins. Strategies to modulate their plasma half-lives*. Kontermann R (Ed.). Wiley-VCH Verlag & Co, Weinheim, Germany. 2012; pp. 223–47; Schulte S. Pioneering designs for recombinant coagulation factors. *Thromb Res* 2012;128(Suppl. 1):S9–12; Weimer T, et al. Recombinant albumin fusion proteins. In: *Fusion protein technologies for biopharmaceuticals: applications and challenges*. Schmidt S (Ed.). New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2013; pp. 163–78.

Factores de coagulación de fusión con albúmina



Perfiles farmacocinéticos de FIXr-FP, FIXr y FIXdp en pacientes con hemofilia B (36)



Terapia génica de la EVW

Terapia génica de la hemofilia

Transferencia mediada por virus AA. Capacidad de empaquetamiento del AArV 4.6 kb.

➤ cDNA FIX humano = ~ 1,6 kb

➔ Éxito inicial de terapia génica en hemofilia B.
(Nathwani N Engl J Med 2011).

➤ cDNA FVIII humano = ~ 7 kb

Menor expresión del FVIII nativo cuando se compara
a otras proteínas de tamaño similar
~ 4 veces menos

Transcripción ineficiente

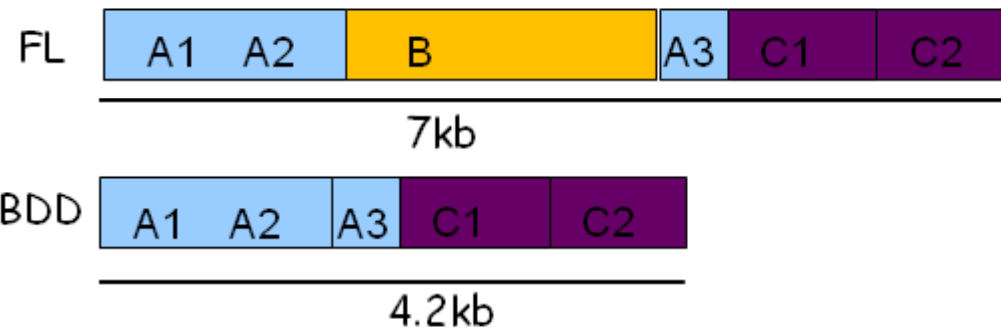
Procesamiento celular

➤ cDNA FVW humano = ~ 9 kb

Formas de superar desafíos en hemofilia A

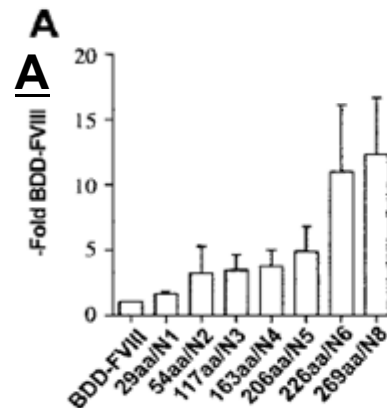
Reducción del tamaño

Se puede retirar el dominio B → cDNA ~ 4.2 kb



Aumento de expresión

Inclusión de dominio B mínimo: ~226 Aa, 6 sitios de glicosilación.

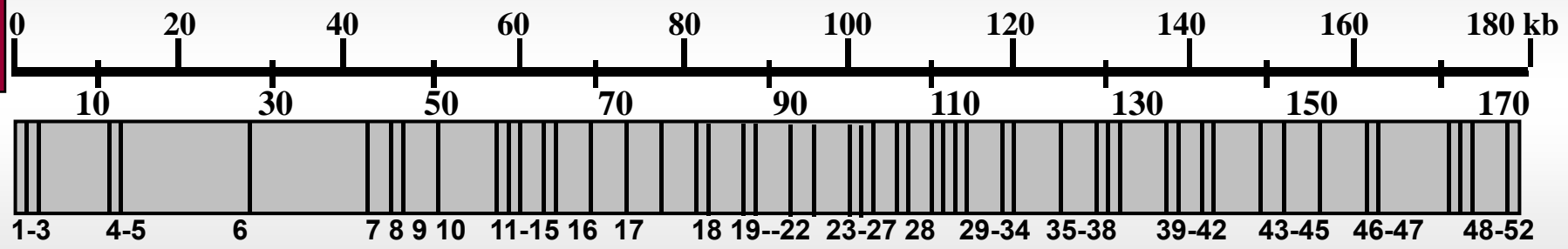


Miao et al Blood 2004 103:3412-3419

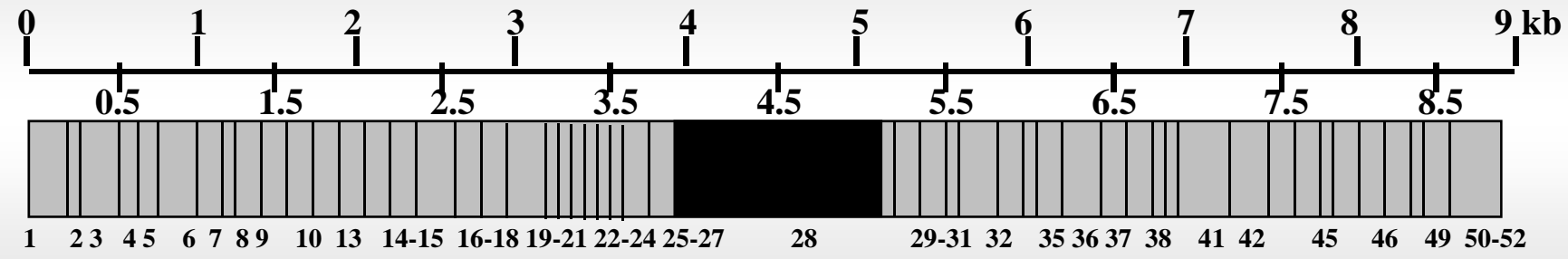


12

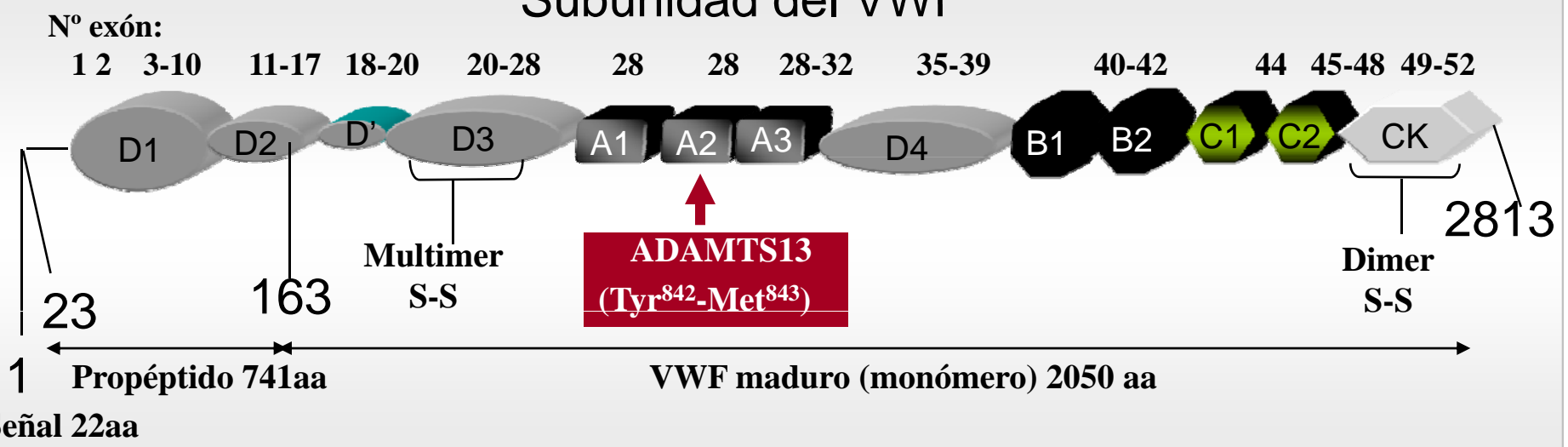
Gen del VWF



ARNm del VWF



Subunidad del VWF



Terapia génica de la EVW

- **Diversos acercamientos y modelos experimentales.**
- **Número reducido de pacientes candidatos.**
 - ➔ **Con toda probabilidad su avance seguirá los pasos de la optimización de la terapia génica en hemofilia**



Agradecimientos

- ***C.H.U. A Coruña***

María Fernanda López Fernández

Almudena Pérez Rodríguez

Esther Lourés Fraga

Angela Rodríguez Trillo

Joana Costa Pinto