

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

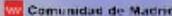
Javier Batlle
S. Hematología

C.H.U. A Coruña



VIII JORNADAS
FARMACEUTICAS
Sobre el Tratamiento de las
COAGULOPATÍAS
CONGÉNITAS

Madrid, 2 3 y 4 de Diciembre de 2013

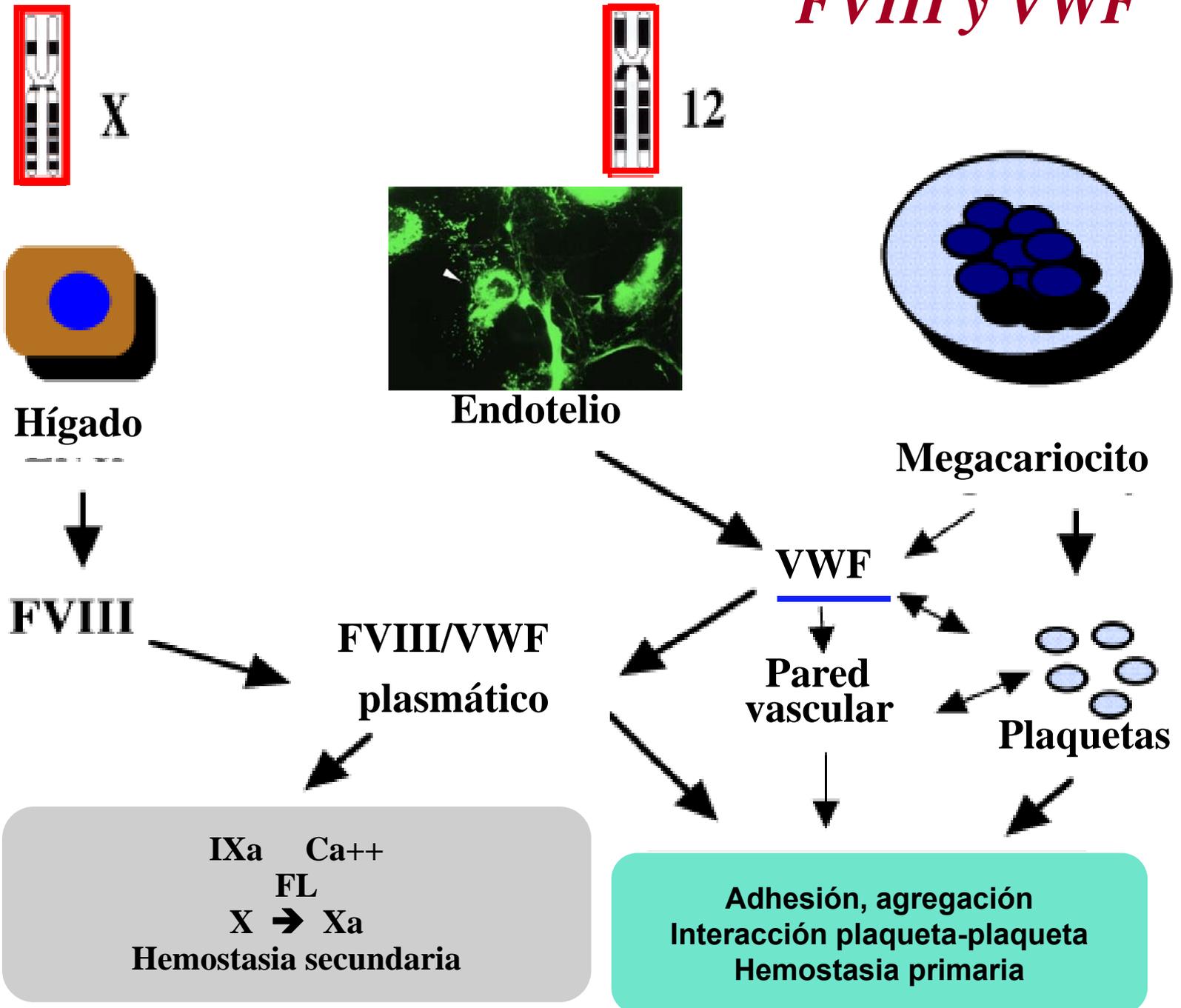
Organiza
 Hospital Universitario La Paz


Avalado


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

The poster features a background image of a scientist in a white lab coat, wearing a blue surgical cap, safety goggles, and a white face mask. The scientist is holding a petri dish and a pipette, with a glass beaker containing blue liquid visible in the foreground. The text is overlaid on this image. The bottom section of the poster has a blue background with white and yellow text and logos.

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

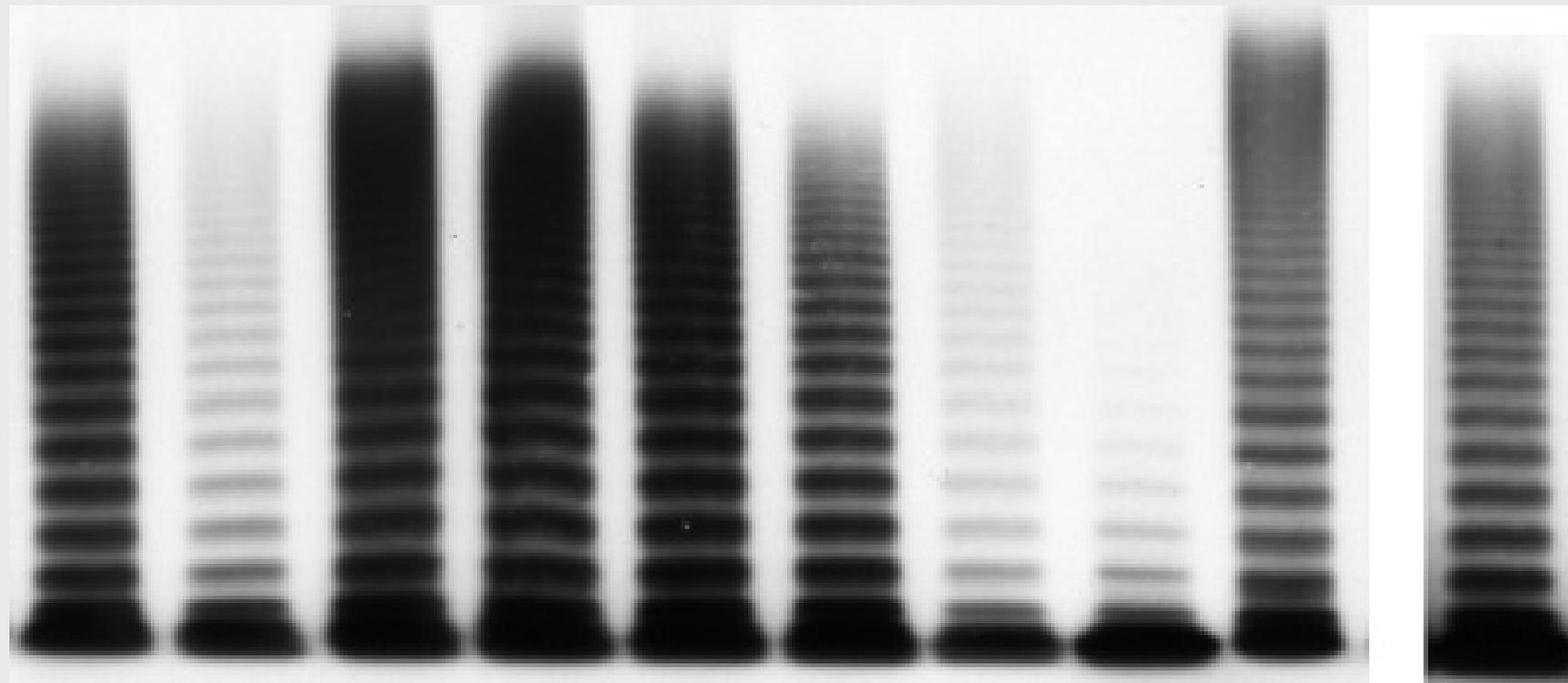
Sellos de fibrina

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)

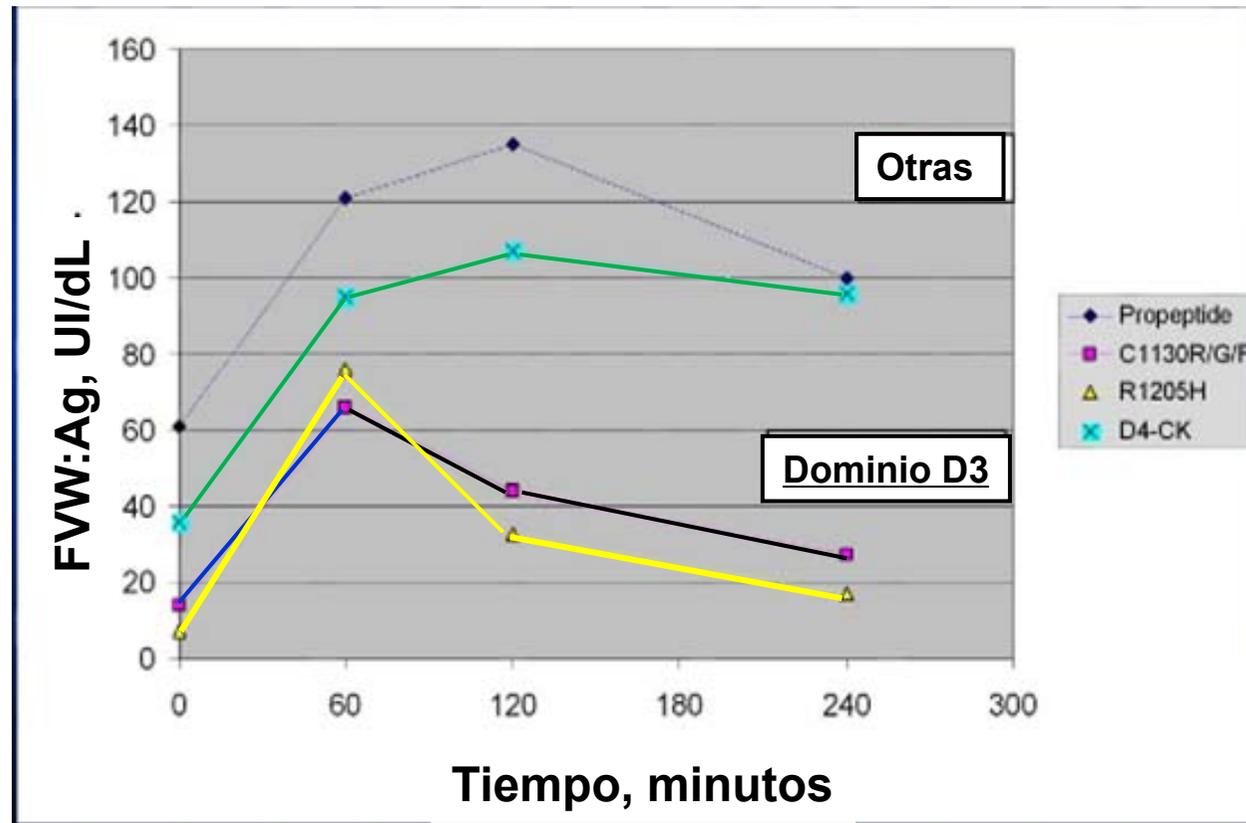
Limitaciones en el uso del DDAVP en EVW.

- ❑ 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.

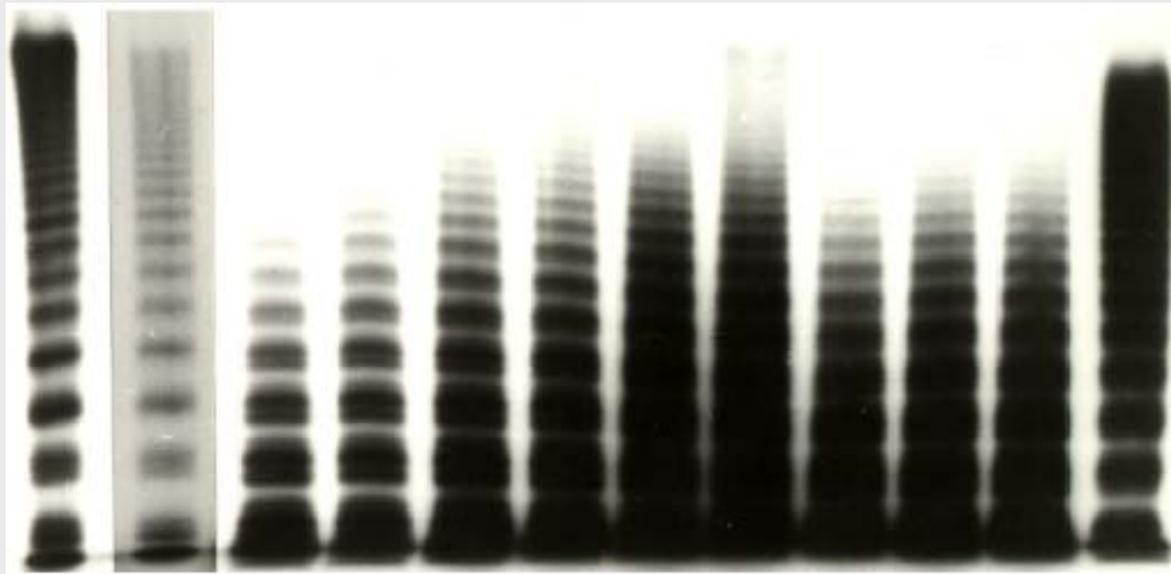
R1205H (VWD Vicenza) es el ejemplo de vida corta del FVW.

Castaman. Blood 2008.

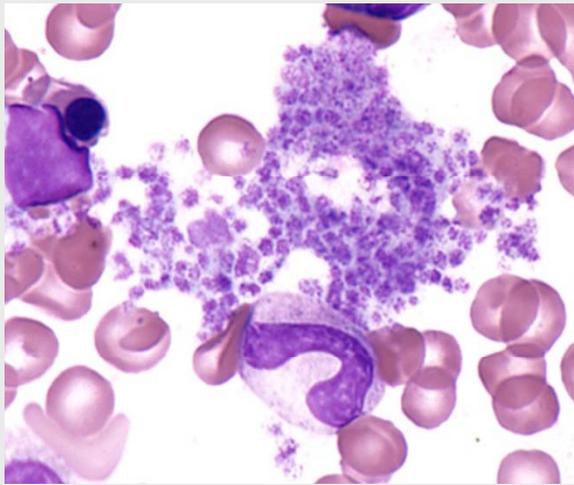
EVW 2A: Respuesta al DDAVP

Ensayo DDAVP justificado

→ pero respuesta < 10%

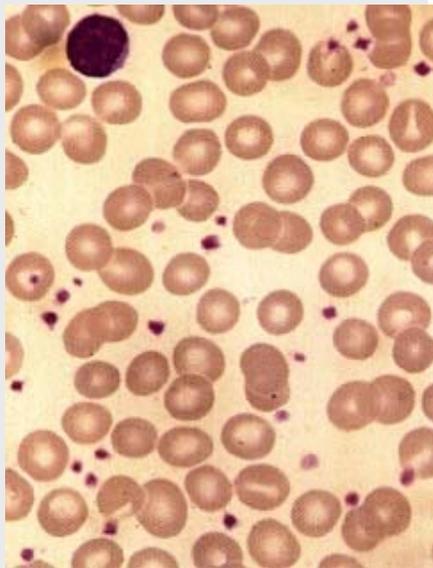


Pt	Pt	-	+	-	+	-	+	-	+	+	Pt
N	P	0'		30'		60'		2h		4h	N

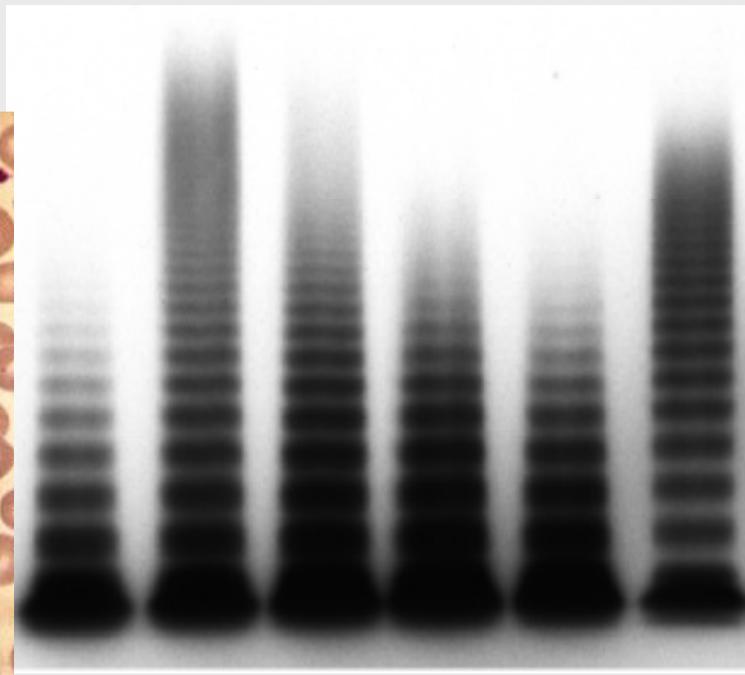


DDAVP en EVW tipo 2B

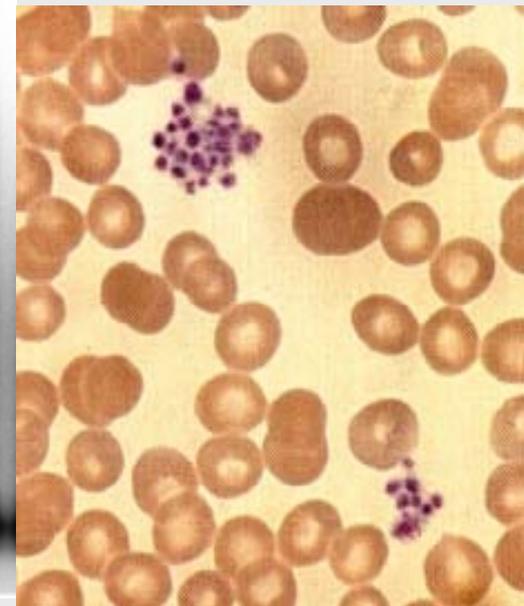
Gel de agarosa-SDS
Baja resolución



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

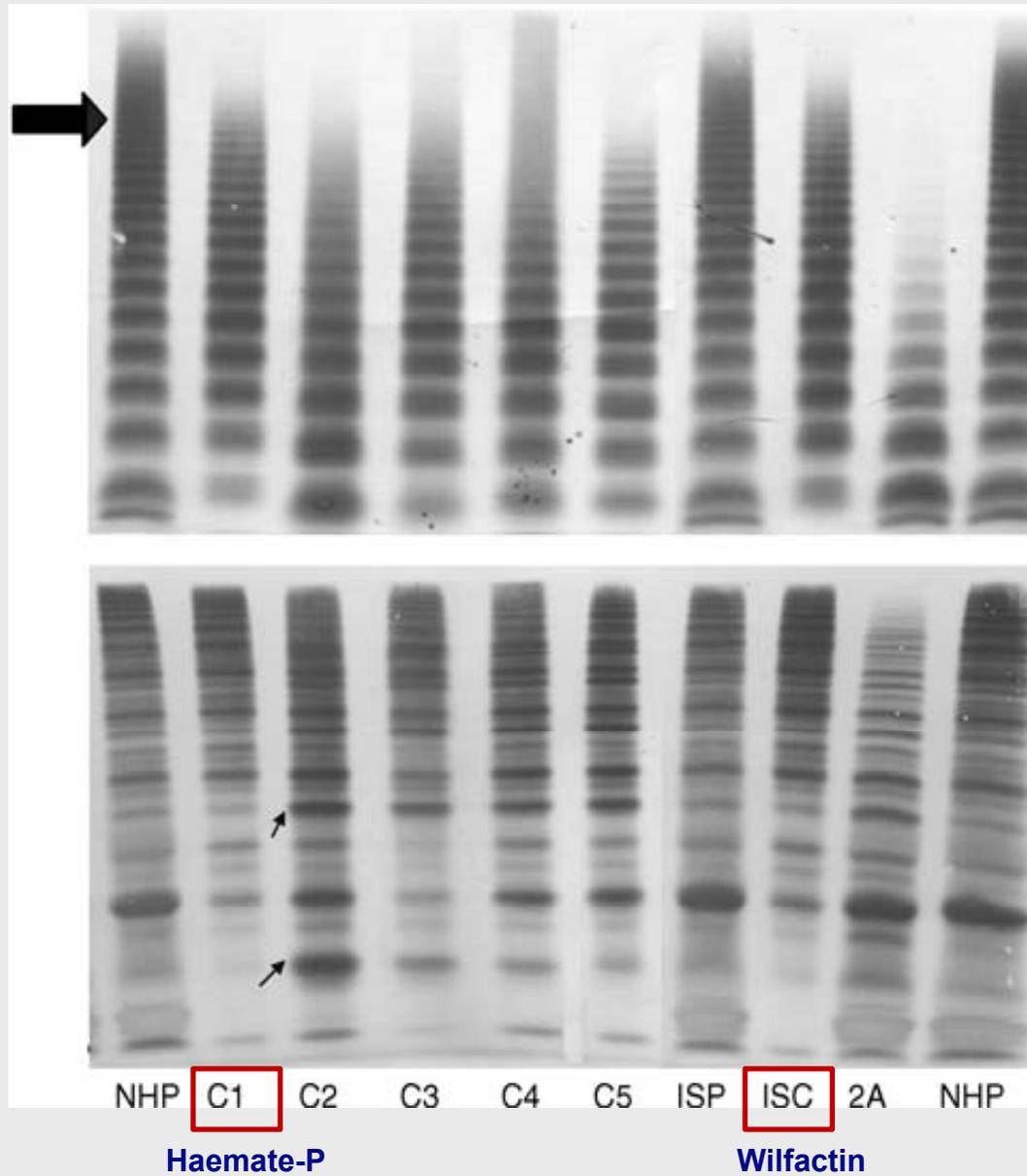
Haemate P, Fandhi y Wilate

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

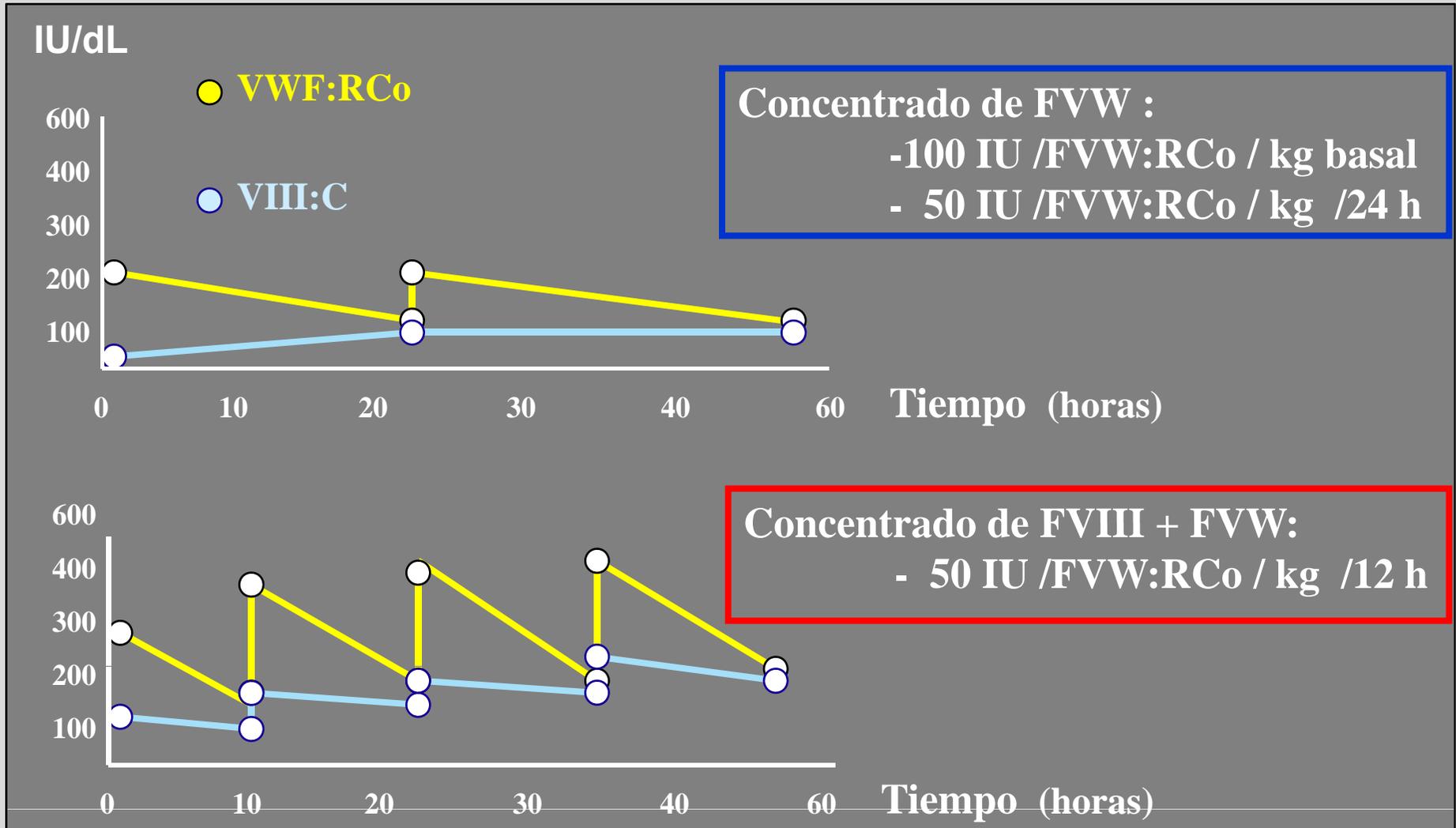
Tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand en España Documento de consenso

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

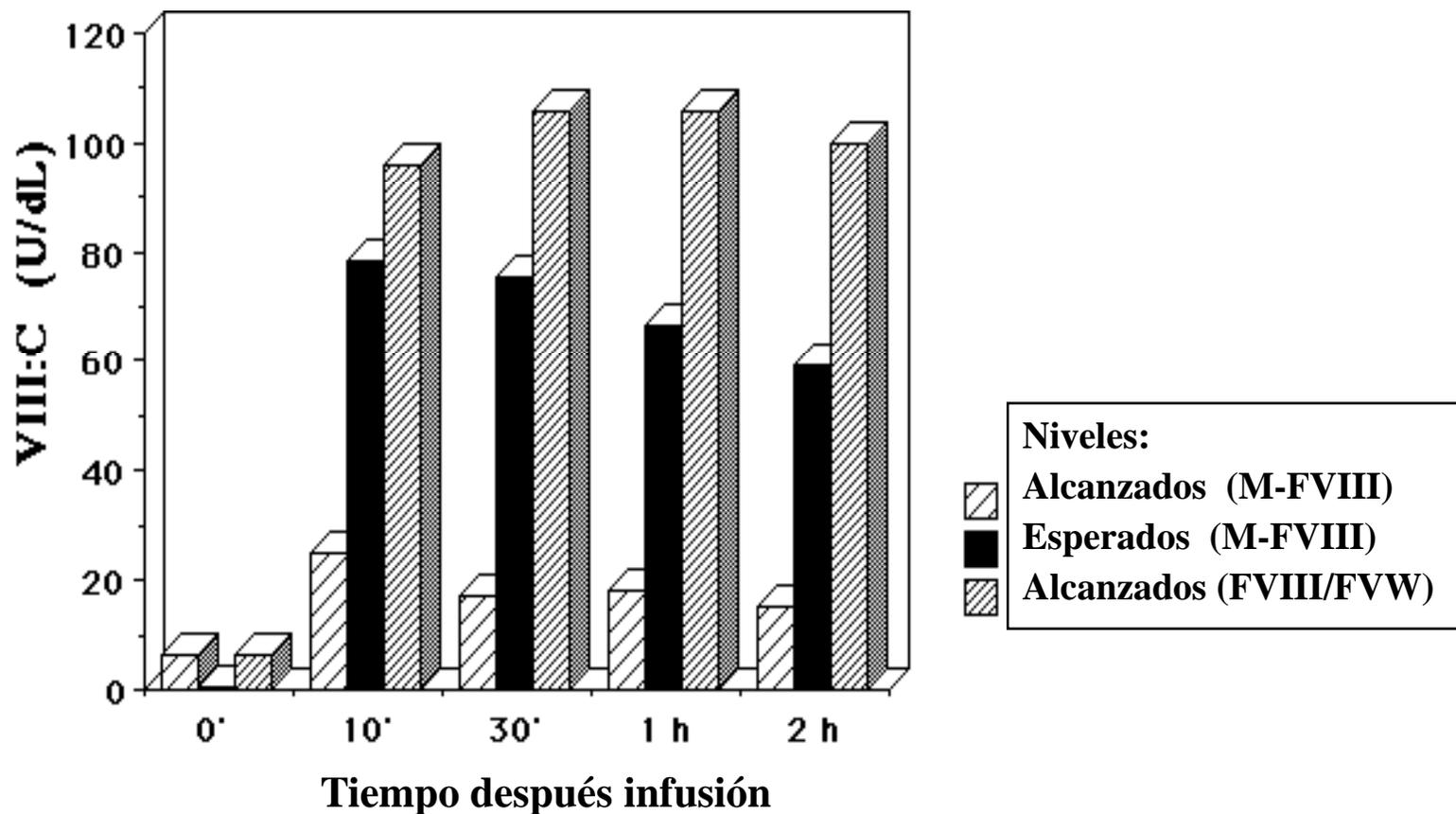
¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia. IMBIC. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña; ² Unidad de Hemofilia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona; ³ Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario La Fe. Valencia; ⁴ Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid; 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.

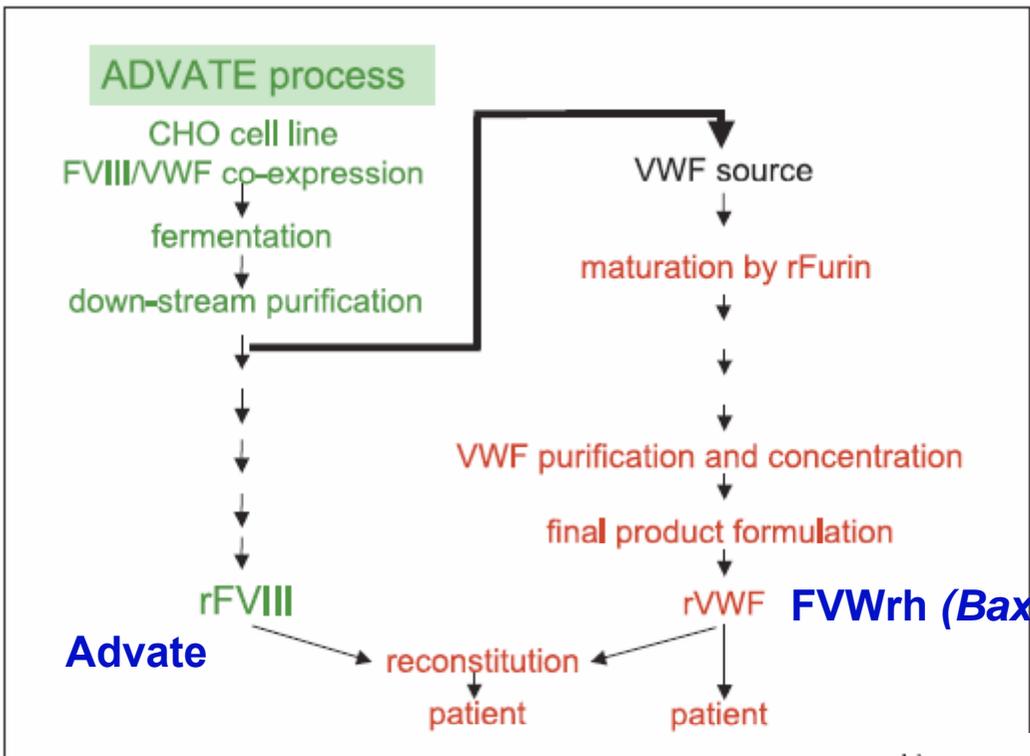
Profilaxis Network en la EVW (VWD PN)

- 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.

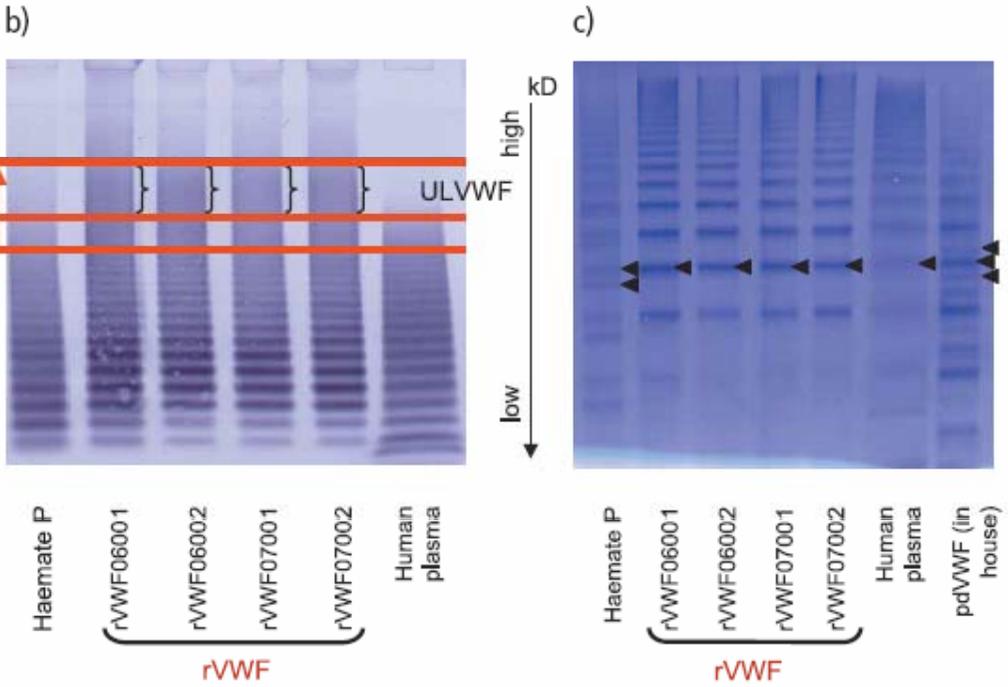
➔ **CONCLUSION:** La profilaxis en la EVW es eficaz

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)

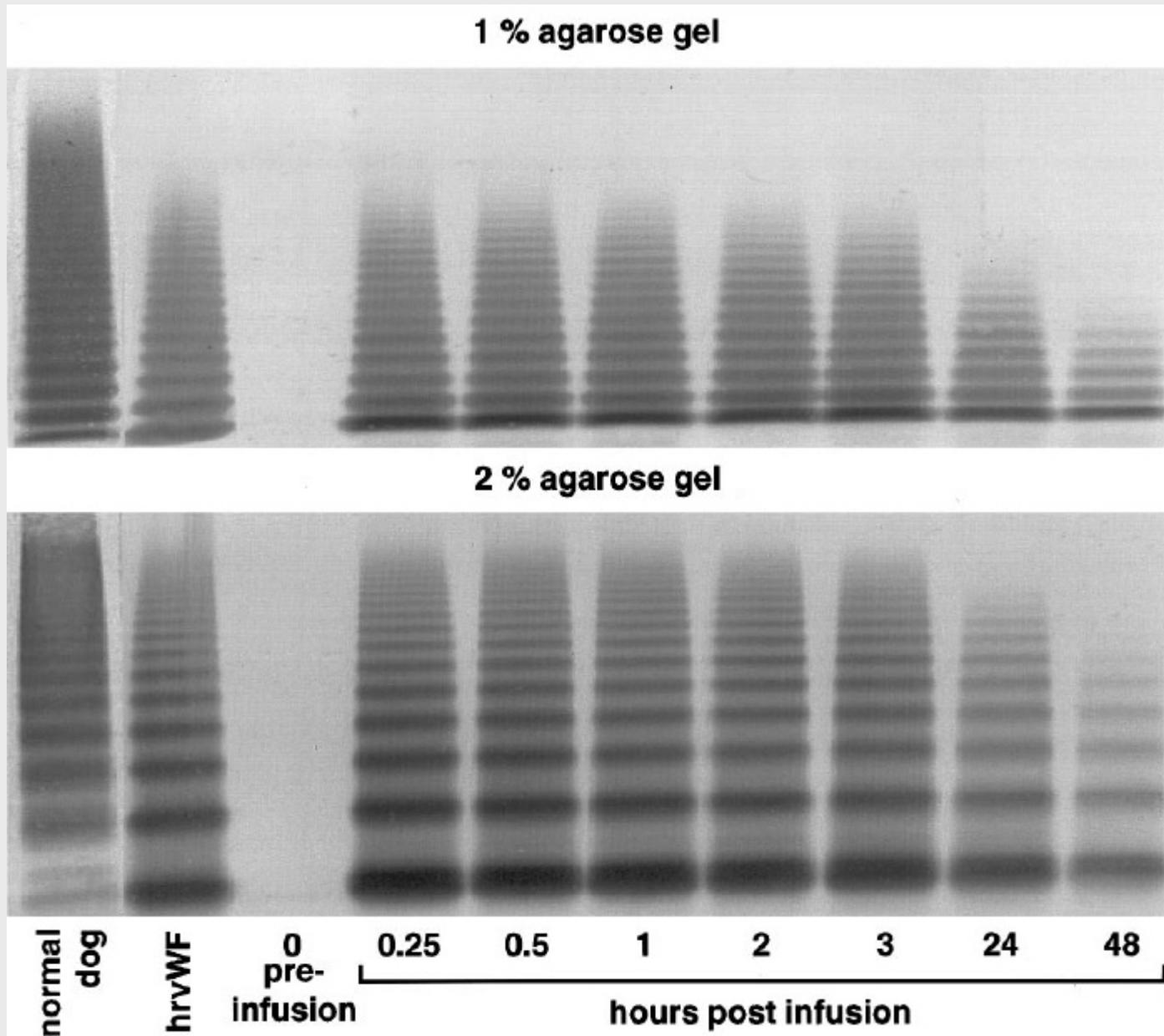


Turecek P. Hämostaseologie 2009.

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.**

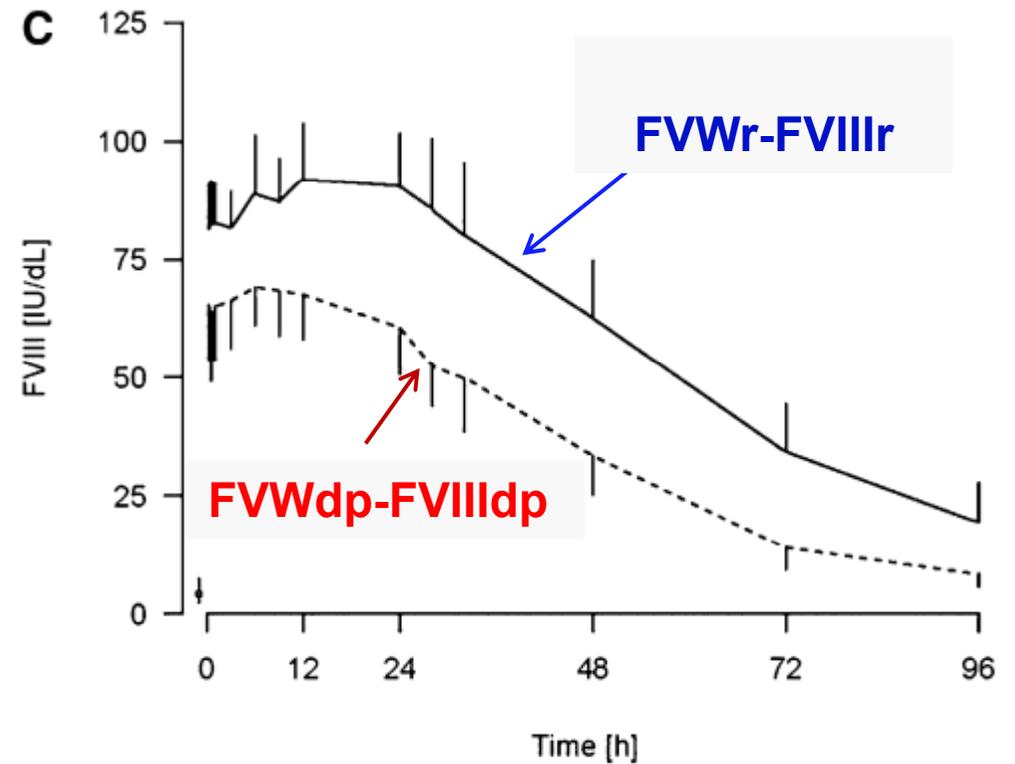
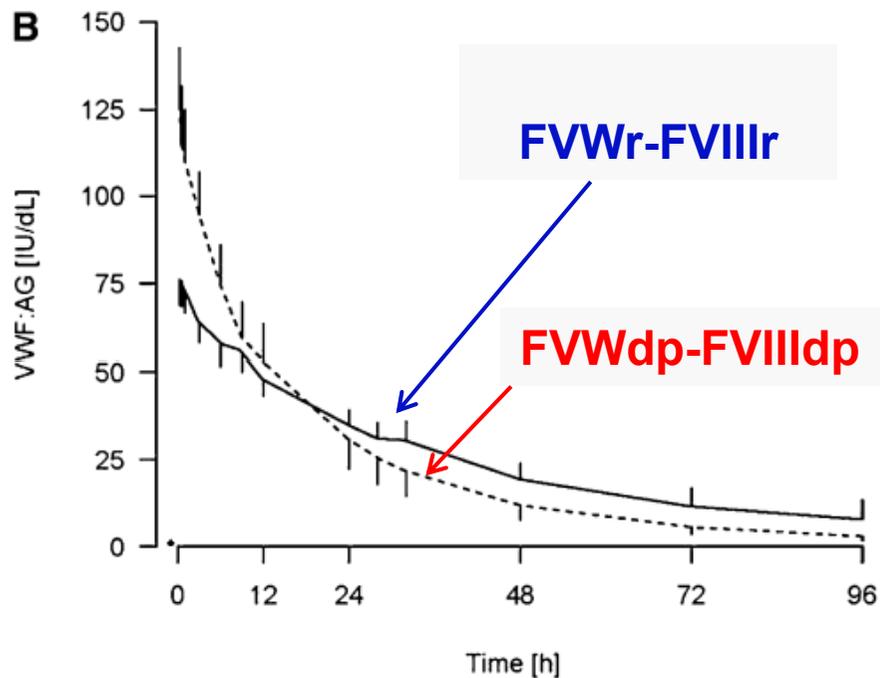
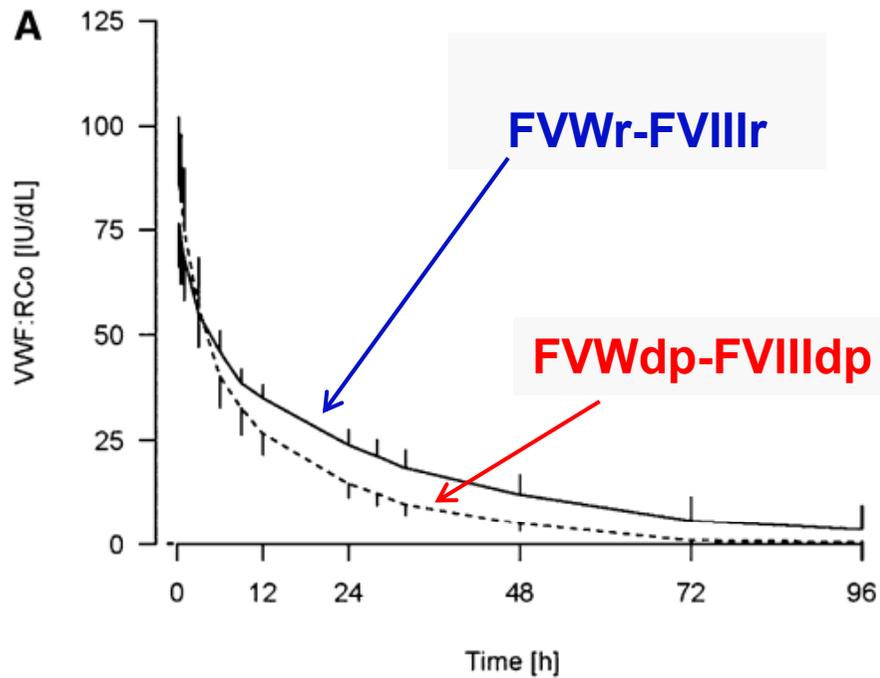
FVWrh-PFM

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

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

VS

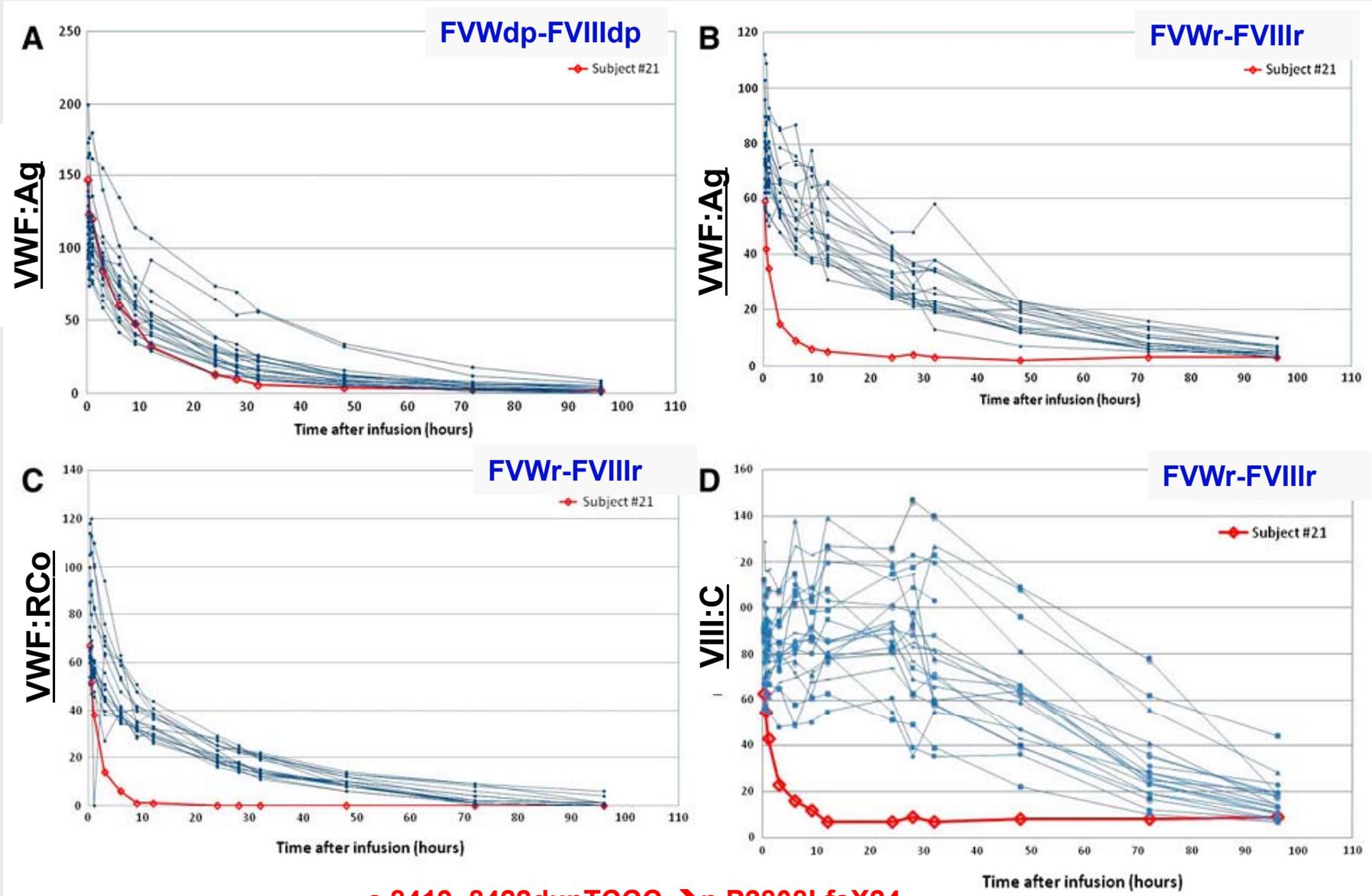
50 UI FVW RCo/kg FVWdp con 21-25 UI/kg de FVIII dp



FVWrh-PFM

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

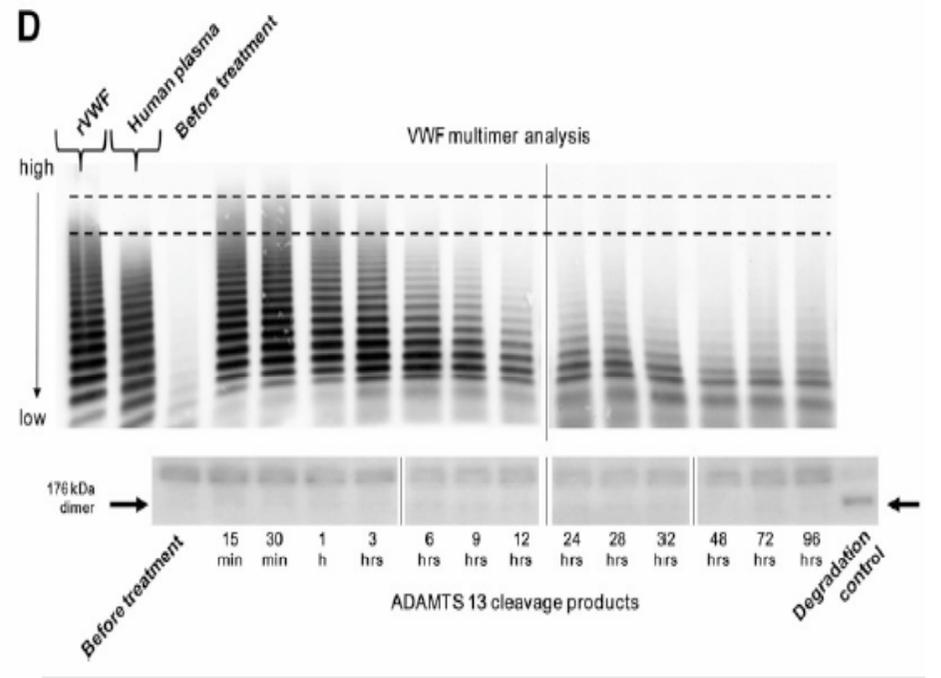
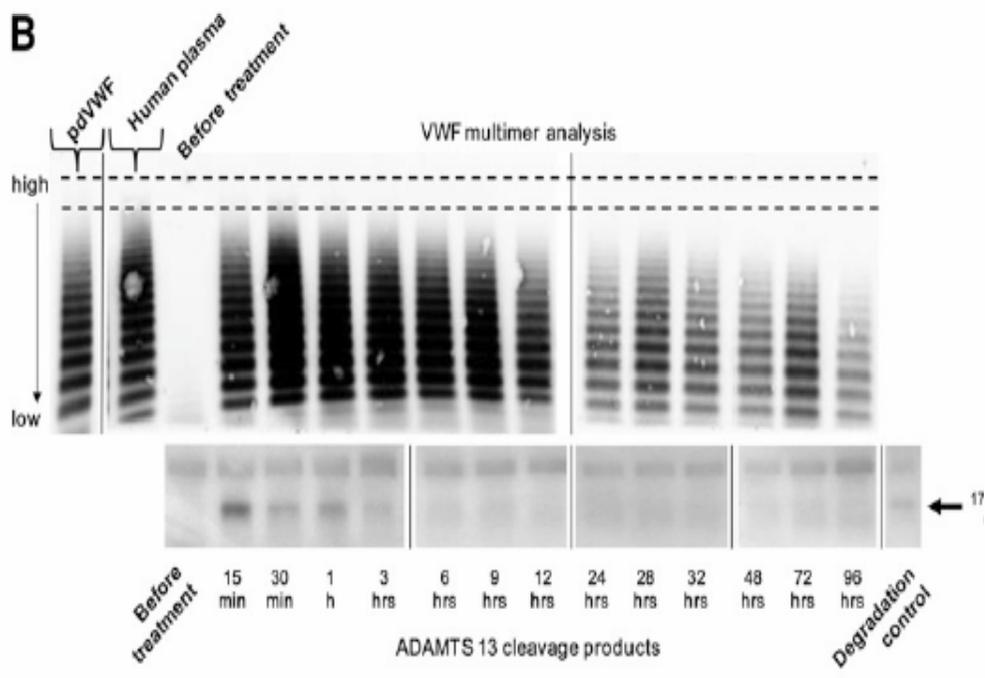
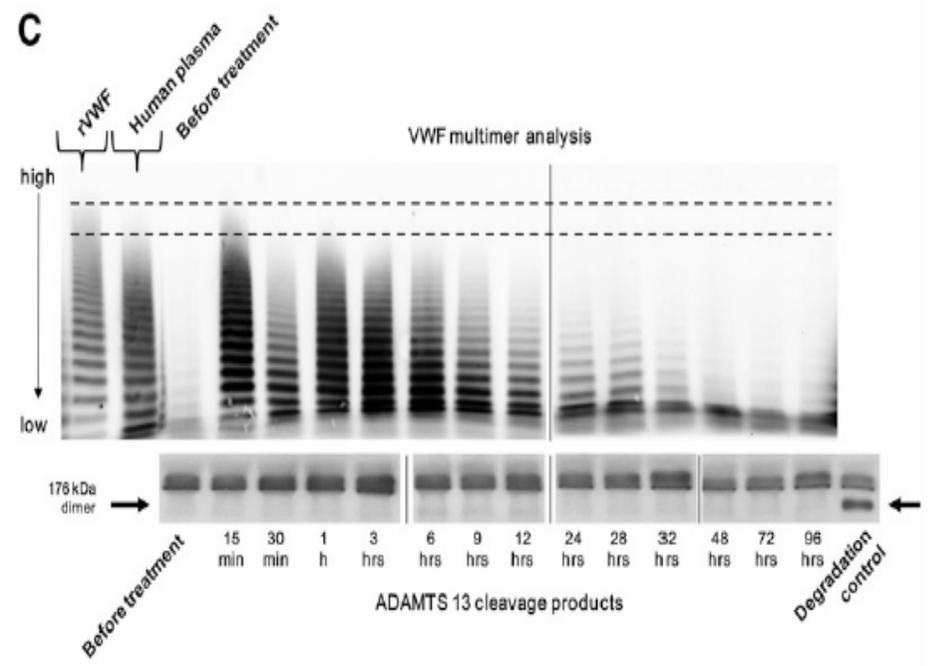
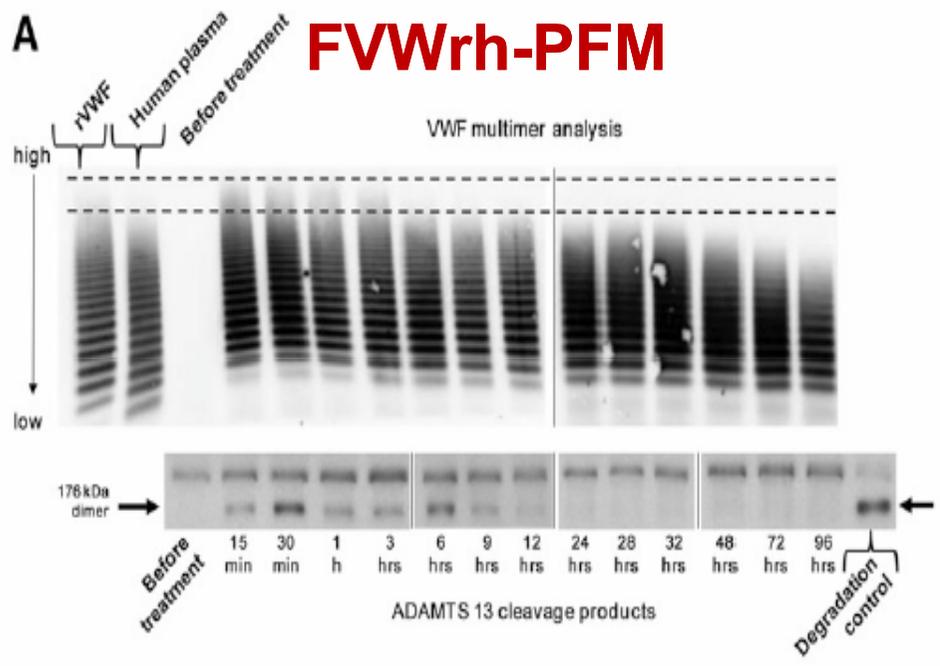
FVWrh-PFM



c.8419_8422dupTCCC → p.P2808LfsX24

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).

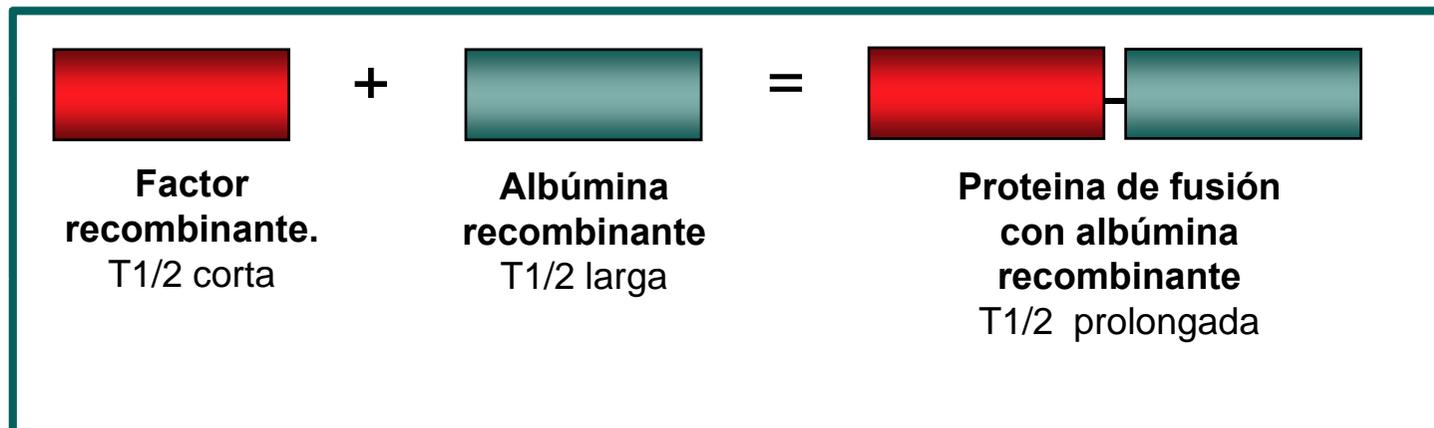
HES, hydroxyethyl starch; PEG, polyethylene glycol; PSA, polysialic acids.

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

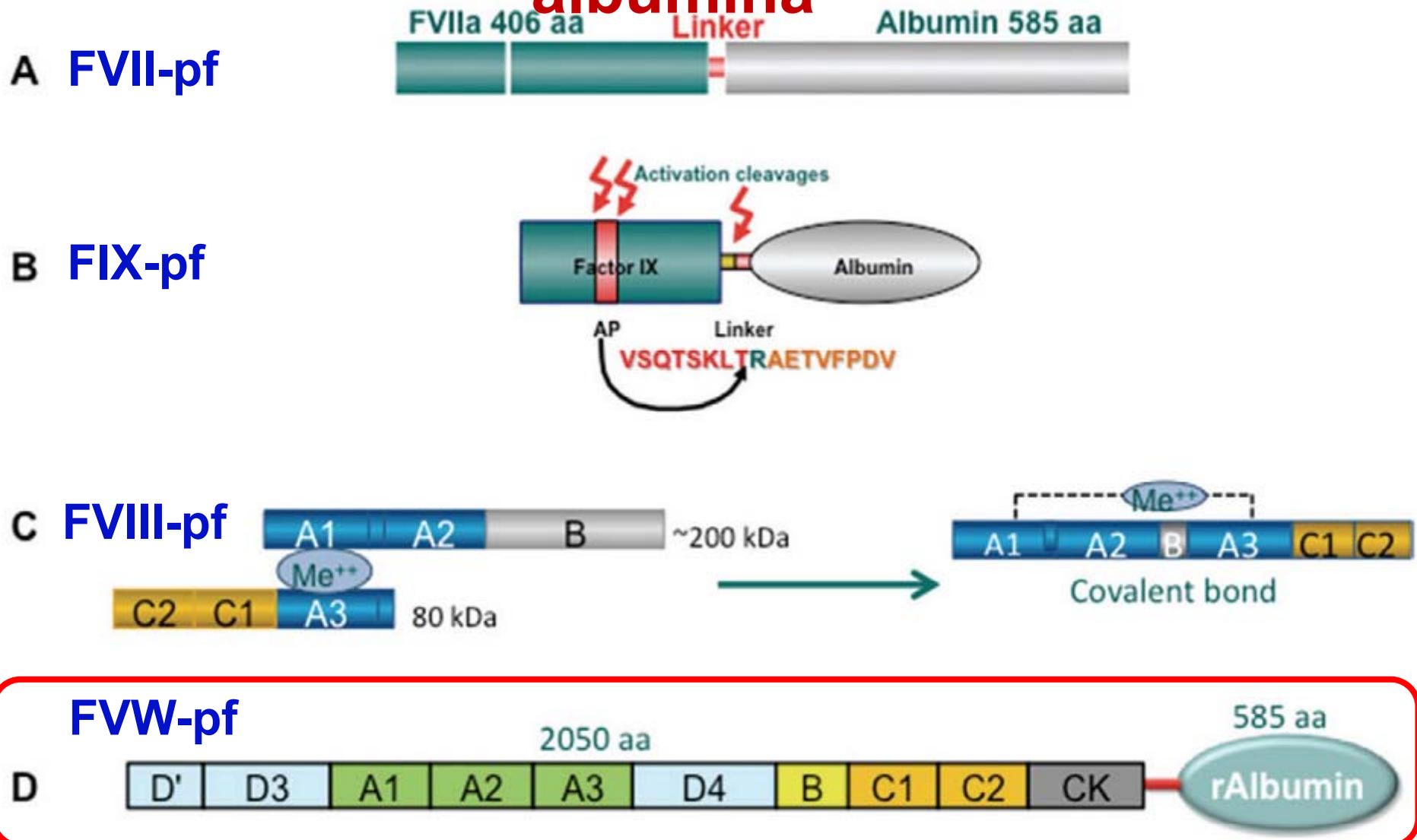
Albúmina como “partner” de fusión recombinante

- 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**

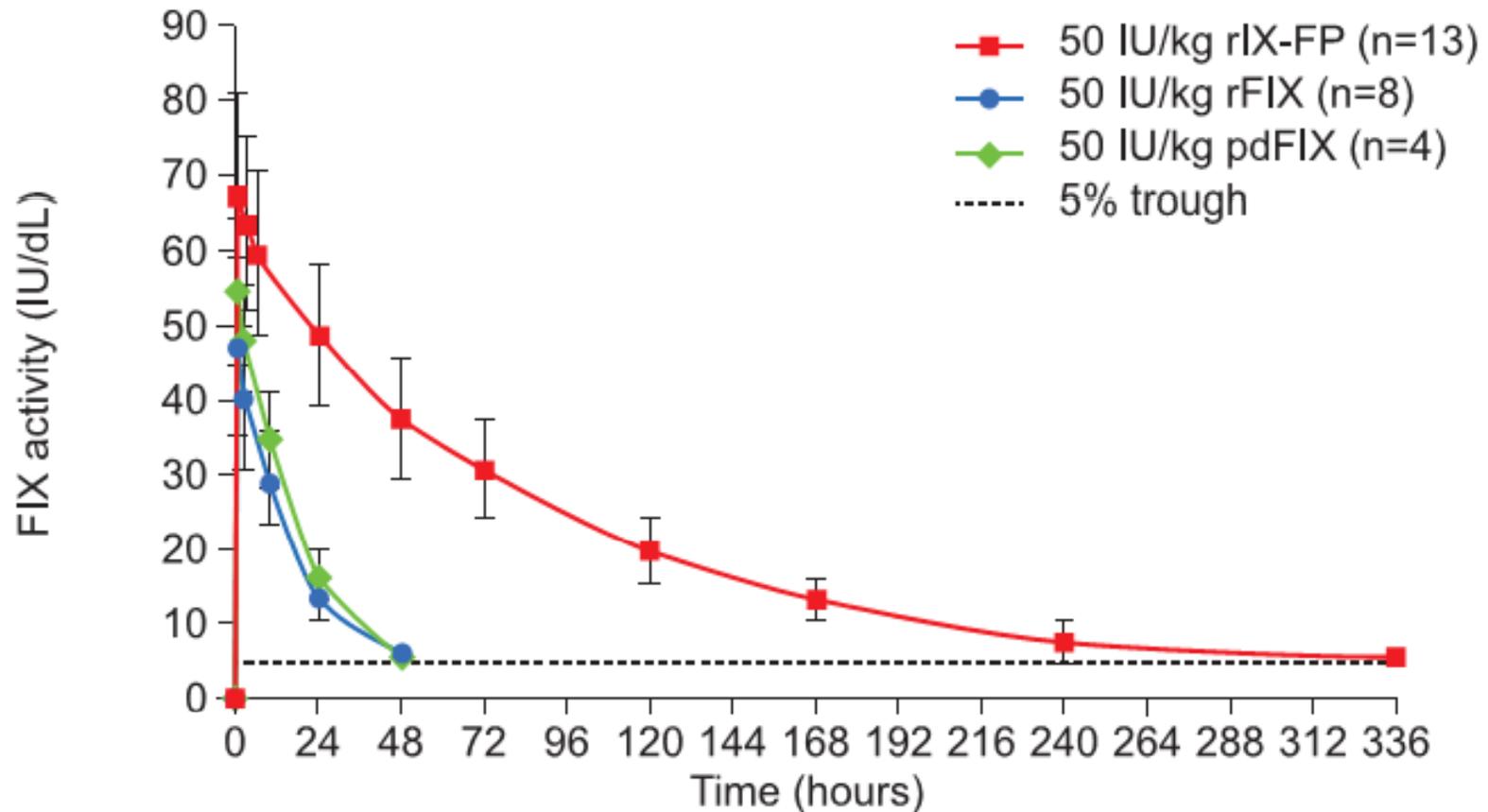


Metzner HJ, et al. Half-life extension by fusion to recombinant albumin. In: *Therapeutic proteins. Strategies to modulate their plasma half-lives*. Kontermann R (Ed.). Wiley-VCH Verlag & Co, Weinheim, Germany. 2012; pp. 223–47; Schulte S. Pioneering designs for recombinant coagulation factors. *Thromb 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

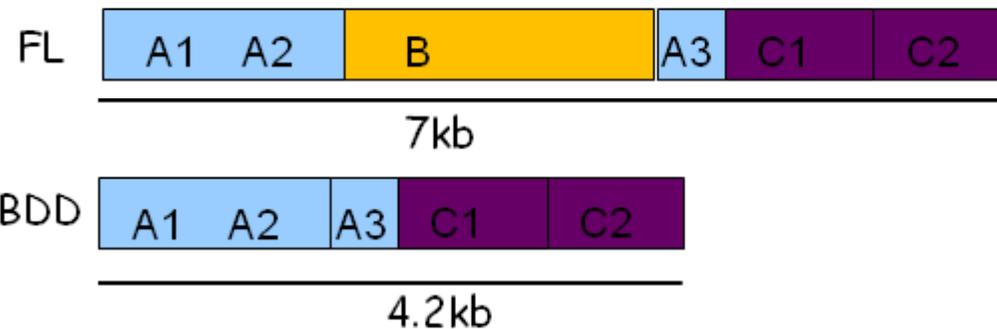
Procesamiento celular

➤ cDNA FVW humano = ~ 9 kb

Formas de superar desafíos en hemofilia A

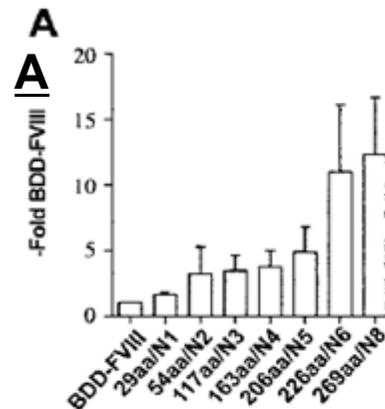
Reducción del tamaño

Se puede retirar el dominio B → cDNA ~ 4.2 kb



Aumento de expresión

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

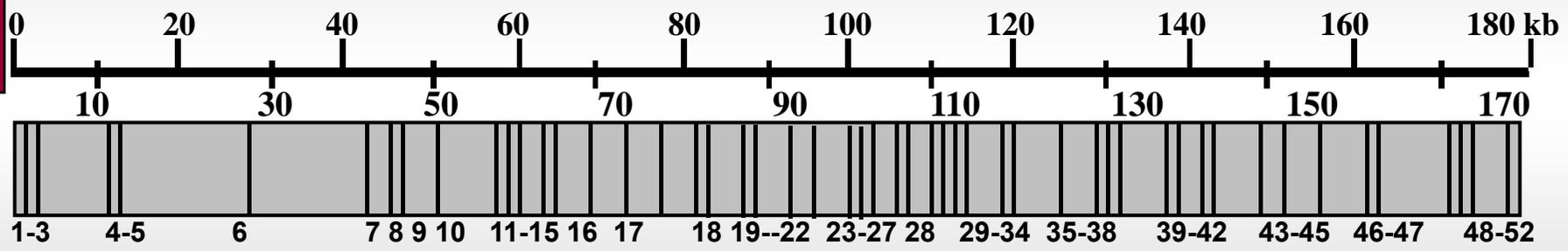


Miao et al Blood 2004 103:3412-3419

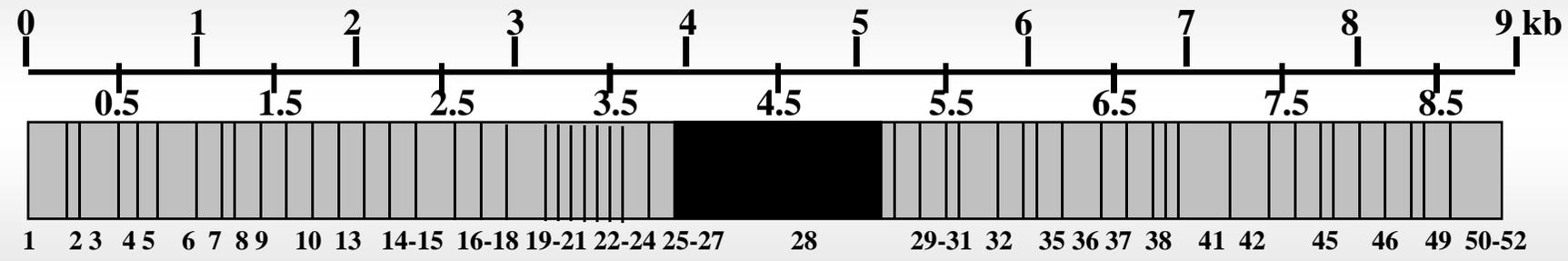


12

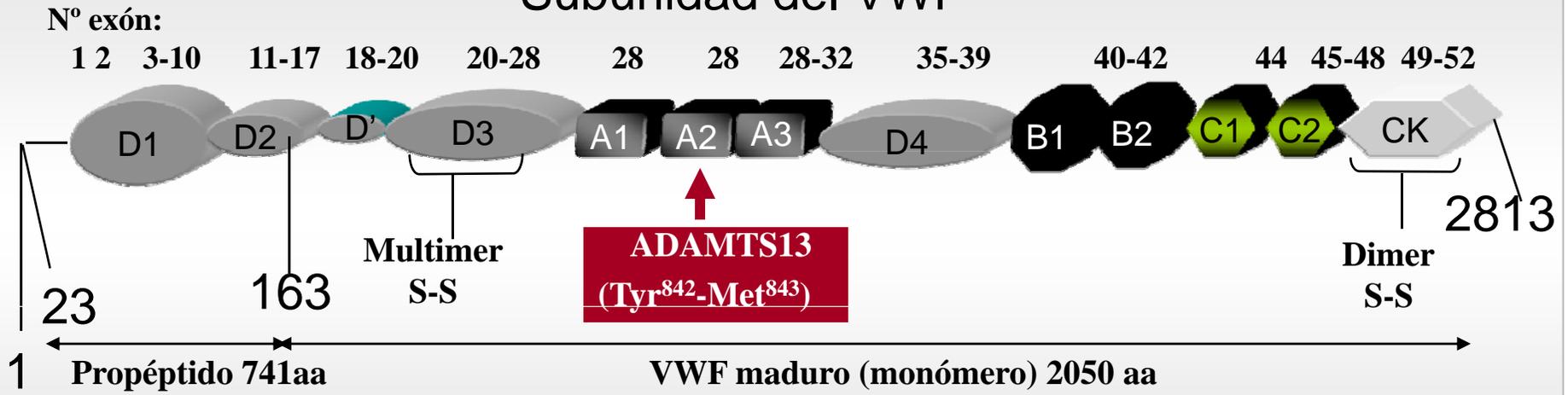
Gen del VWF



ARNm del VWF



Subunidad del VWF



P.Señal 22aa

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