

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

Javier Batlle  
S. Hematología

C.H.U. A Coruña



## XIII jornadas farmacéuticas

### SOBRE EL TRATAMIENTO DE LAS COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

MADRID  
28, 29 y 30 DE NOVIEMBRE. 2018



#### COORDINADORES

##### SERVICIO DE FARMACIA

Dr. J. A. Romero-Garrido

Dra. A. Herrero Ambrosio

##### SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

Dr. V. Jiménez Yuste

Subdirección Médica Hospital Universitario La Paz

Dirección-Gerencia Hospital Universitario La Paz

Solicitados Créditos de Formación Continua de:

Sistema Nacional de Salud.

#### ORGANIZADO POR:

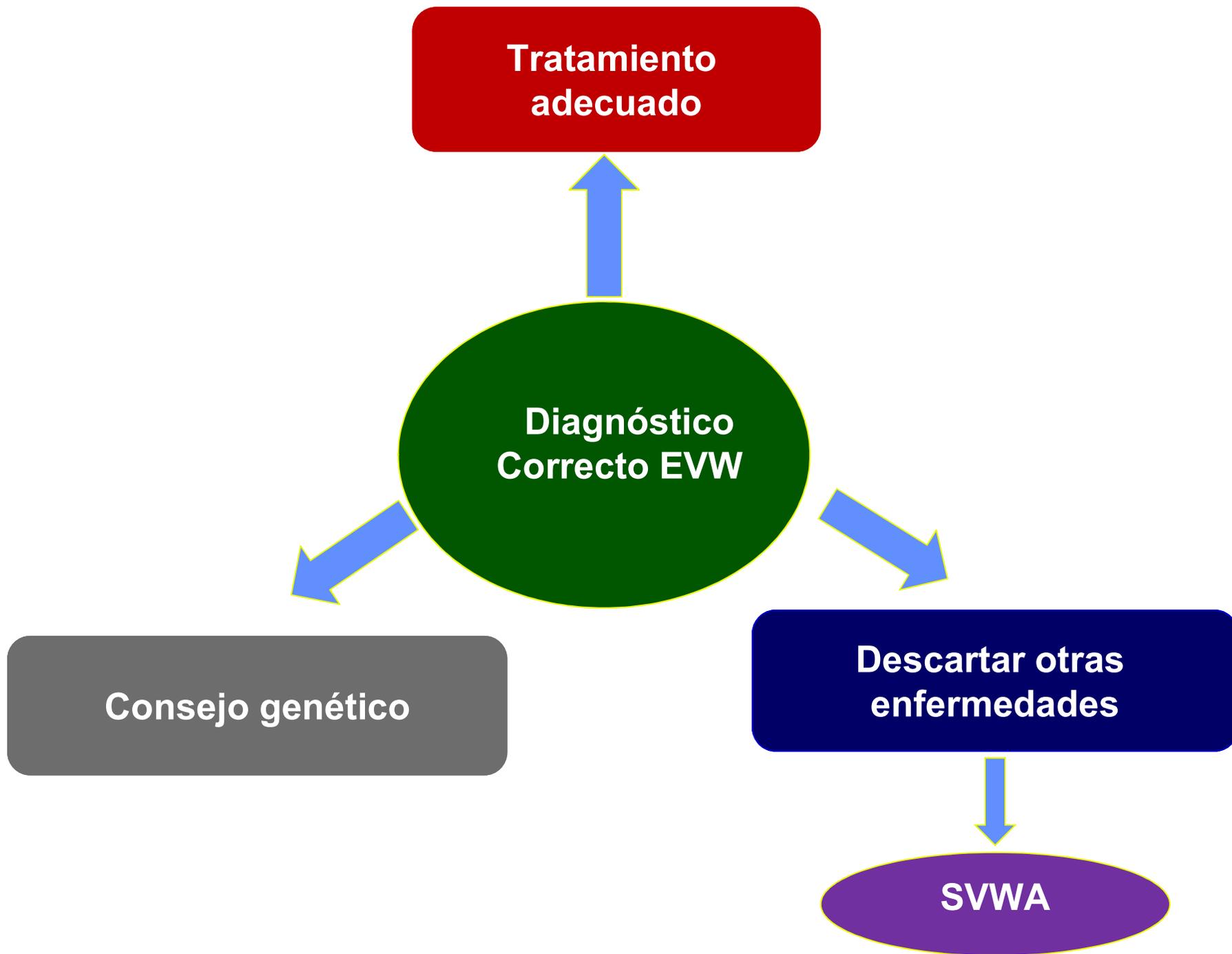


#### SOLICITADO AVAL:





Erik Adolph  
Von Willebrand  
1870 - 1949



# Clasificación de la EVW

Tipo	Frecuencia <sup>a</sup>	Subtipo	Mecanismo	Patrón herencia	Localización mutaciones	Tipo de mutación
1	≈30%	NA	Deficiencia cuantitativa parcial	AD <sup>b</sup> . Ocasional AR <sup>c</sup> , or codominante	Todo el <i>FVW</i>	Nonsense, missense, insertions, deletions, splicing
		Tipo 1C	Deficiencia cuantitativa parcial y aclaramiento acelerado	AD <sup>b</sup>	D'D3, D4	Missense
2	60%	Tipo 2A	Impedimento en multimerización	AD <sup>b</sup> /AR <sup>c</sup> (subtype IIC)	D1, D1, D', D3, A2, CK	Missense
		Tipo 2B	Hiperfunción en unión a GPIb	AD <sup>b</sup>	A1	Missense
		Tipo 2M	Impedimento en multimerización o unión al colágeno	AD <sup>b</sup>	A1, A3	Missense
		Tipo 2N	Disminución de unión al FVIII	AR <sup>c</sup>	D', D3	Missense
3	<10%	NA	Deficiencia cuantitativa total	AR <sup>c</sup>	Todo el <i>FVW</i>	Nonsense, missense, insertions, deletions, splicing

<sup>a</sup> Frecuencia estimada considerando EVW sólo si FVW ≤30 U/dL.

<sup>b</sup>AD: Autosómica dominante. <sup>c</sup>AR: Autosómica recesiva

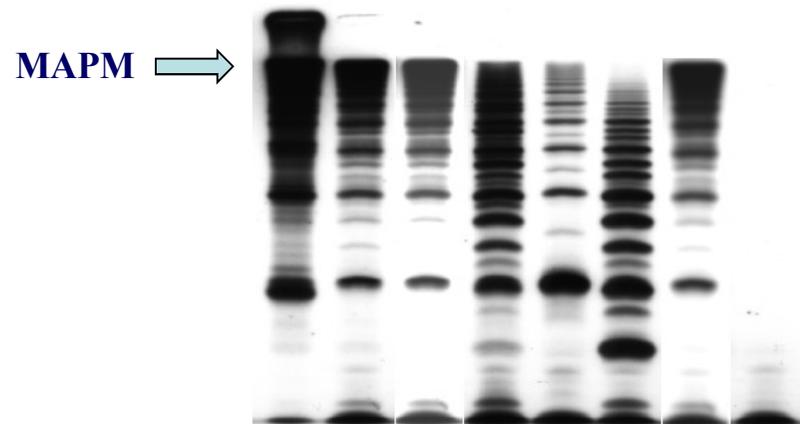
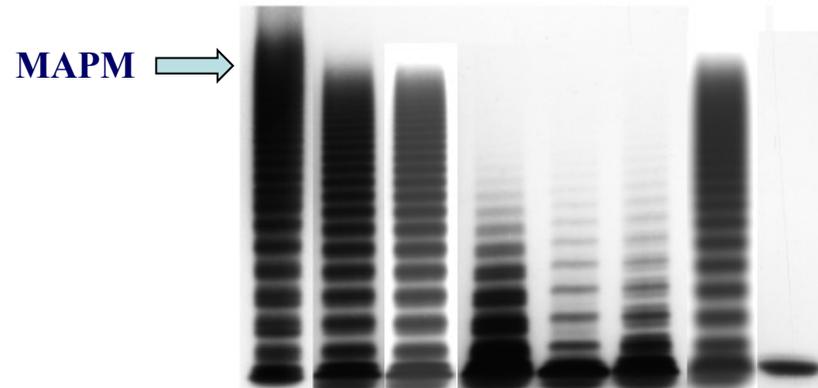
*Sadler JE. Thromb Haemost 1994 y J. Thromb Haemos 2006.*

# Clasificación de la EVW

Tipo

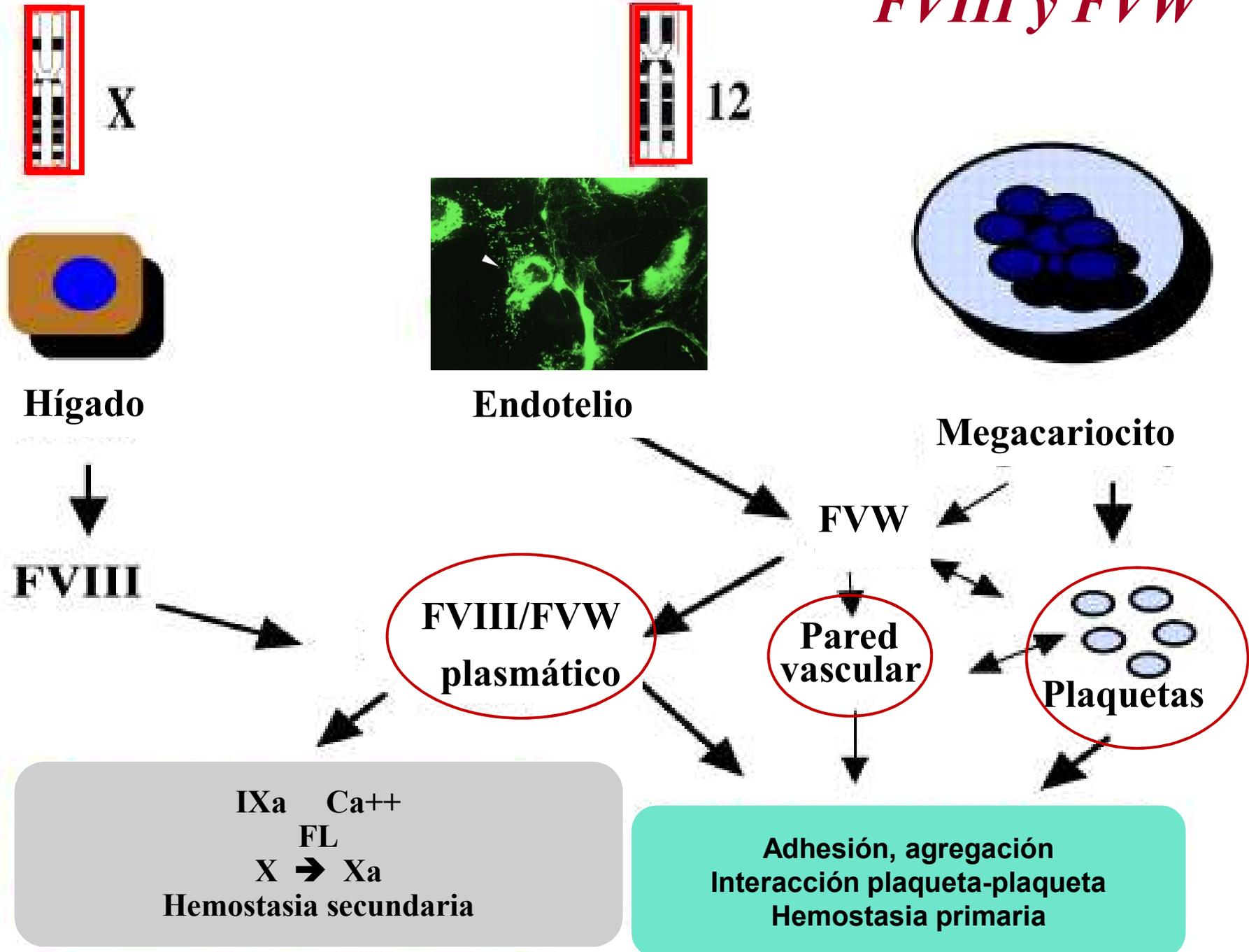
Pt N I IIB IIC IIA I? 3  
Pt N 1 2B 2A 2A 2M 3

Geles agarosa-SDS



MAPM : multímeros alto peso molecular.

# *FVIII y FVW*



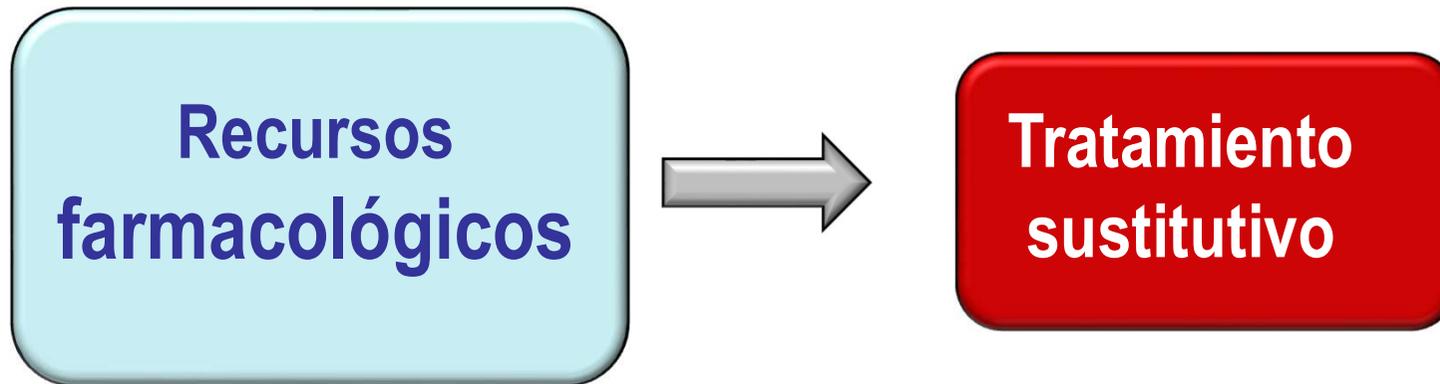
# **Principio fundamental del tratamiento de la EVW**

---

**“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***

# Recursos terapéuticos en la EVW



# Tratamiento farmacológico de la EVW

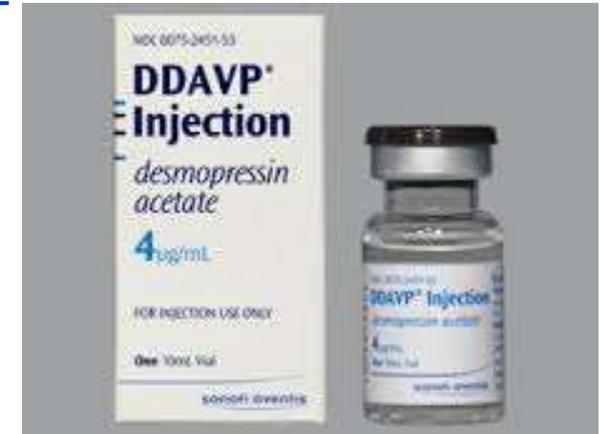
Acetato de desmopresina (DDAVP)

→ Recomendable test previo.

Fármacos antifibrinolíticos

Sellos de fibrina

Tratamiento hormonal (levonorgestrel)



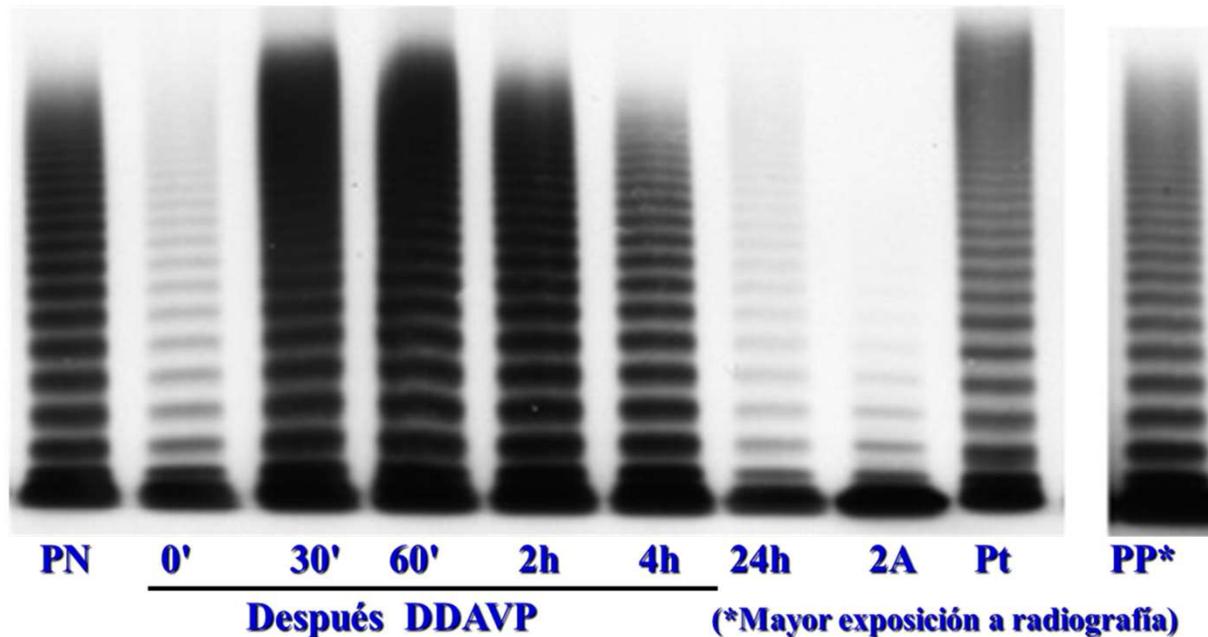
## EVW. Tratamiento de la EVW. Indicaciones del DDAVP

- Útil en tipo 1 con niveles basales de FVW >10 U/dL;

### *EVW tipo 1: Respuesta al DDAVP*

---

**Gel SDS-agarosa de baja resolución**



## **EVW. Tratamiento.**

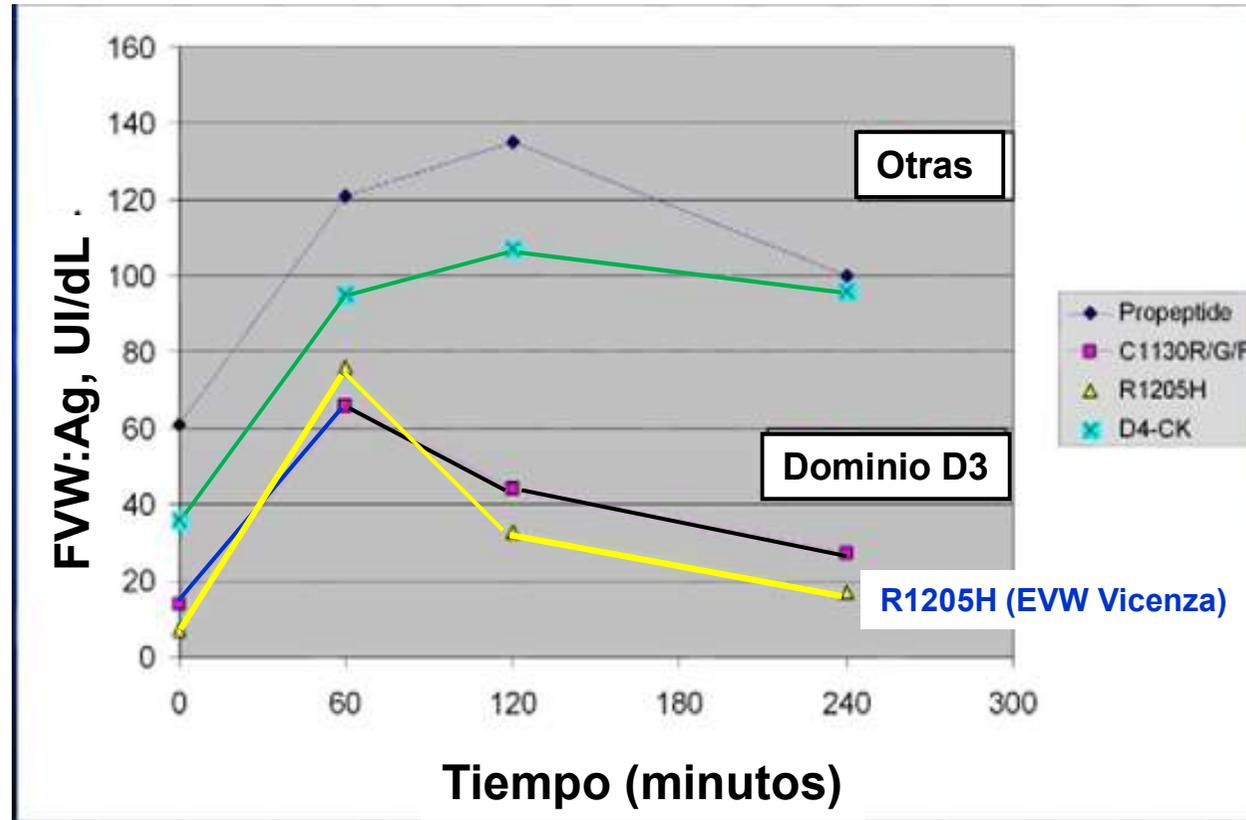
### **Limitaciones al tratamiento con DDAVP.**

- ❑ **No respuesta:** *EVW tipo 3, y en otros pacientes. En tipo 2 sólo responden un 13% de los pacientes.*
- ❑ **Aclaramiento ↑ del FVW y/o FVIII liberados:**  
*EVW Vicenza (↑ FVWpp/FVW:Ag)*  
*EVW 2N  $T_{1/2}$  del FVIII puede ser corta*
- ❑ **El tratamiento prolongado puede ser difícil. Taquifilaxia**
- ❑ **Efecto antidiurético y otros efectos secundarios**
- ❑ **Contraindicaciones:** *enfermedad cardiovascular franca, niños < 2 años, **RIPA facilitado (EVW 2B).***

**→ Se debe considerar el tratamiento sustitutivo.**

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

Aumento del aclaramiento en algunas mutaciones del Dominio D

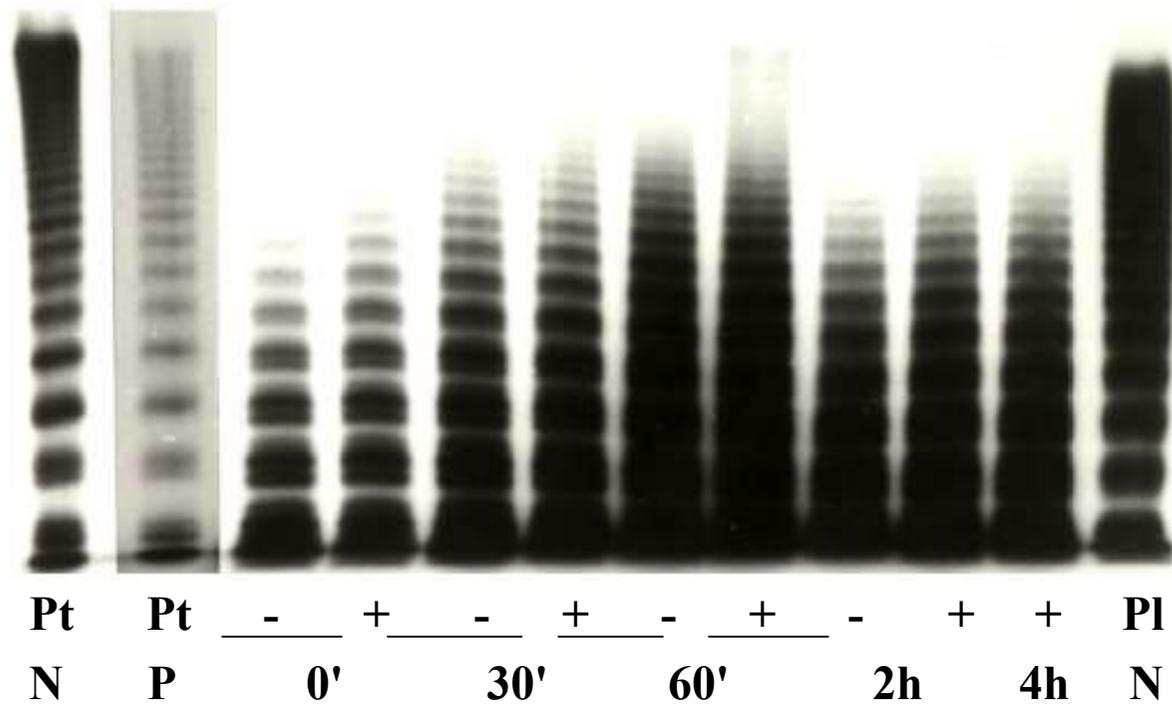


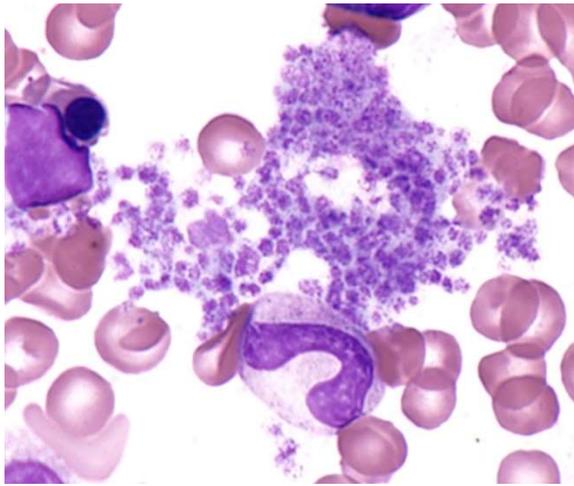
Generalmente  $\uparrow$  FVWpp/FVW:Ag (5,3 [4,2-7,9]. Normal  $<3$ )

# EVW 2A: Respuesta al DDAVP

Ensayo DDAVP justificado

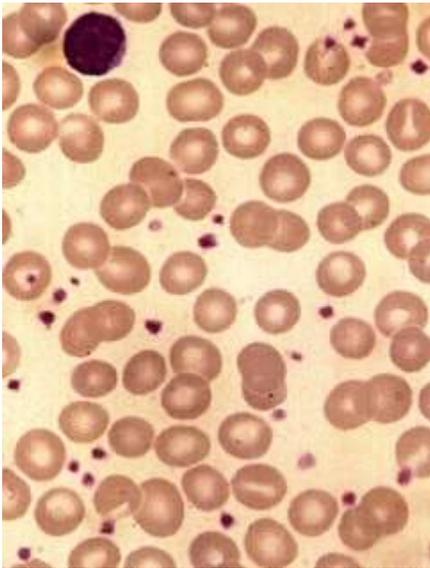
→ pero respuesta < 10%



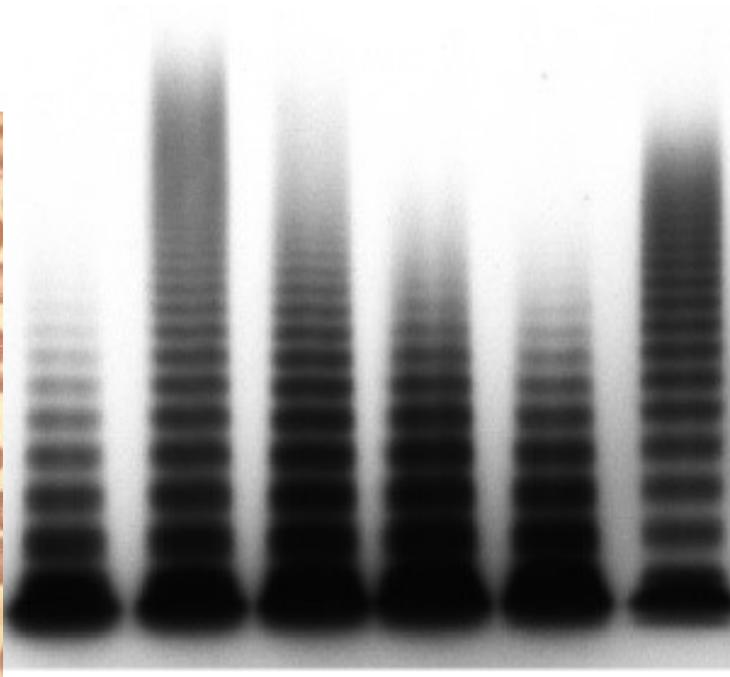


## DDAVP contraindicado en la EVW tipo 2B

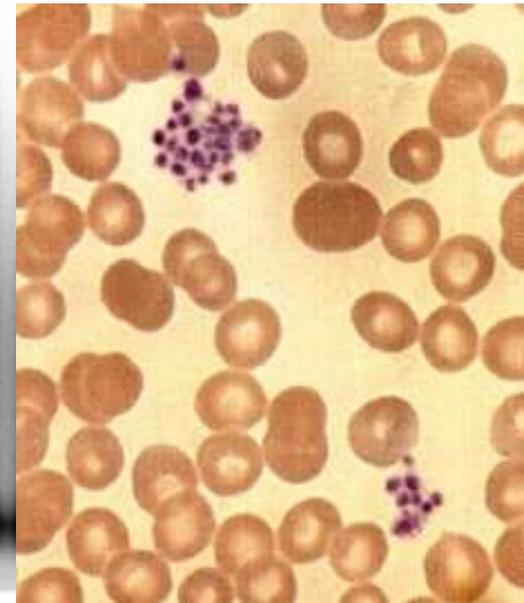
Gel de agarosa-SDS  
Baja resolución



Frotis basal



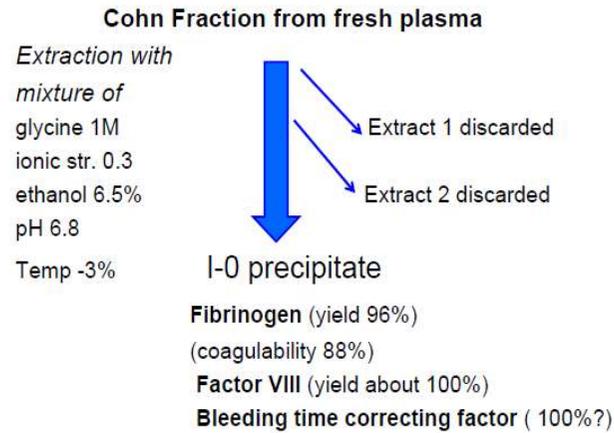
0' 30' 60' 2h 4h NP  
tras DDAVP



Frotis a los 60'

# **Tratamiento sustitutivo en la EVW**

## Preparation of Fraction I-0



## Birger and Margareta Blombäck 1958 with bottle of Fr I-0



**Judith Graham Pool  
(1919-1975)**



## Crioprecipitado



# Tratamiento sustitutivo alogénico de la EVW.

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

## Concentrados de FwV y FvIII:

*Haemate P*



*Fandhi*



*Wilate*



## Concentrados de FwV :

*Wilfact\_*



*Veyvondi*



# EVW.Tratamiento sustitutivo alogénico.

## Concentrados de FVW con y sin FVIII

Concentrate	Company	Purification	Viral inactivation	SA*	VWF:RCo/Ag (ratio)	VWF:RCo/FVIII (ratio)
<b>FVIII/VWF</b>						
<b>Fandhi</b>	<b>Grifols</b>	<b>Heparin affinity chromatography</b>	<b>S/D* + dry heat (80°, 72 h)</b>	<b>~40a</b>	<b>0.47 ± 0.1</b>	<b>1.04 ± 0.1</b>
<b>Haemate P</b>	<b>CSL Behring</b>	<b>Multiple precipitation</b>	<b>Pasteurization (60°, 10 h)</b>	<b>75a 38b</b>	<b>0.59 ± 0.1</b>	<b>2.45 ± 0.3</b>
<b>Wilate</b>	<b>Octapharma</b>	<b>Ionic echange + size exclusión chromatography</b>	<b>S/D* + dry heat (100°, 2 h)</b>	<b>&gt;100b ≥53c</b>	<b>0.47</b>	<b>1.1</b>
<b>VWF</b>						
<b>Wilfact</b>	<b>LFB</b>	<b>Ionic echange + affinity chromatography</b>	<b>S/D* + 35nm NF, dry heat (80°, 72 h)</b>	<b>111±11a</b>	<b>0.95</b>	<b>50</b>
<b>Veyvondi*</b> (vonicog alfa; VWF recombinante)	<b>Shire</b>	<b>Ionic echange chromatography</b>	<b>S/D*</b>	<b>116 ± 7</b>	<b>1.09 ± 0.26</b>	<b>(no FVIII)</b>

\* Autorizado por FDA. Próxima comercialización en España

*López Fernández MF et al. Manual práctico SETH en Hemostasia. EVW. Batlle J et al. Annals of Blood 2017.*

## **Estrategias en el tratamiento sustitutivo en la EVW**

**Episódico  
(a demanda)**

**Profilaxis**

# EVW.Tratamiento sustitutivo alogénico. Indicaciones.

Sort /Type of episode	Recommended hemostatic levels of FVIII and VWF levels:	Dosage**	Duration
Spontaneous or post-traumatic severe bleeding	>50 IU/dL	50 IU/kg /24 h of VWF	Until bleeding stops (~7-10 days)
Spontaneous or post-traumatic mild to moderate bleeding	>30 IU/dL	20-40 IU/kg/24 h	Until bleeding stops (~1-3 days)
Major surgery* (Consider antithrombotic prophylaxis)	80- 100 IU/dL	50 IU VWF/kg/12 h	First 24 h
	80- 100 IU/dL	50 IU VWF/kg/24 h	1-3 days
	50 IU/dL	30 IU VWF/kg/24 h	Until complete healing (~7-10 days)
	Measure plasma levels of FVIII:C (and VWF:RCo) every 12 h on the day of surgery, then ever 24 h		
Minor surgery	>30 IU/dL	30-60 IU/kg/24 h or 48 h	Until complete healing (~1-5 days)
Dental extractions		Single dose 20-40 IU/kg	
Delivery and puerperium	>50 IU/dL	50 IU/kg/24 h	3-5 days
Repeated severe bleeding (GI, hemarthrosis, epistaxis in children)	Consider prophylaxis Avoid levels of FVIII > 150 IU/dL	20-40 IU/kg x 3 times/week	
Elective surgery and prophylaxis: (Consider VWF concentrate devoid of VIII)		Surgery: First dose: FVIII + VWF Next doses: only VWF FVIII and VWF monitoring Prophylaxis: Only VWF	
Type 3 VWD with alloantibodies		High dosage of FVIII by continuous infusion rFVIIa	Avoid VWF concentrates to avoid anaphylactic reactions.

\*It depends on the type of surgery. \*\*Dosage should be base on VWF:RCo content whenever possible. Dosages are indicated for patients with FVIII:C and/or VWF plasma levels <10 IU/dL.

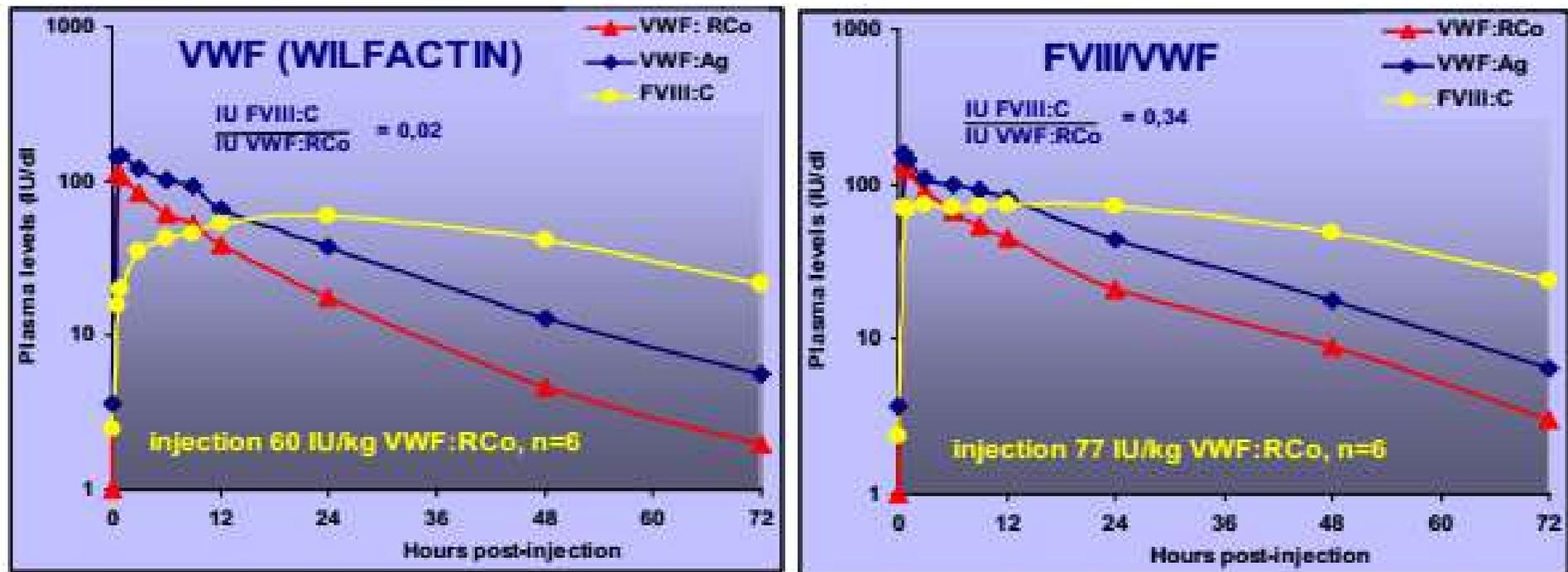
FVIII: factor VIII; VWF: von Willebrand factor; VWF:RCo: von Willebrand factor ristocetin cofactor level;

VWD: von Willebrand disease; GI, gastrointestinal.

**López Fernández MF et al. Manual práctico SETH en Hemostasia. EVW. Batlle J et al. Annals of Blood 2017.**

# Bioequivalencia concentrados de FVW y de FVIII/FVW

(N = 17; 6 pacientes tipo 3)

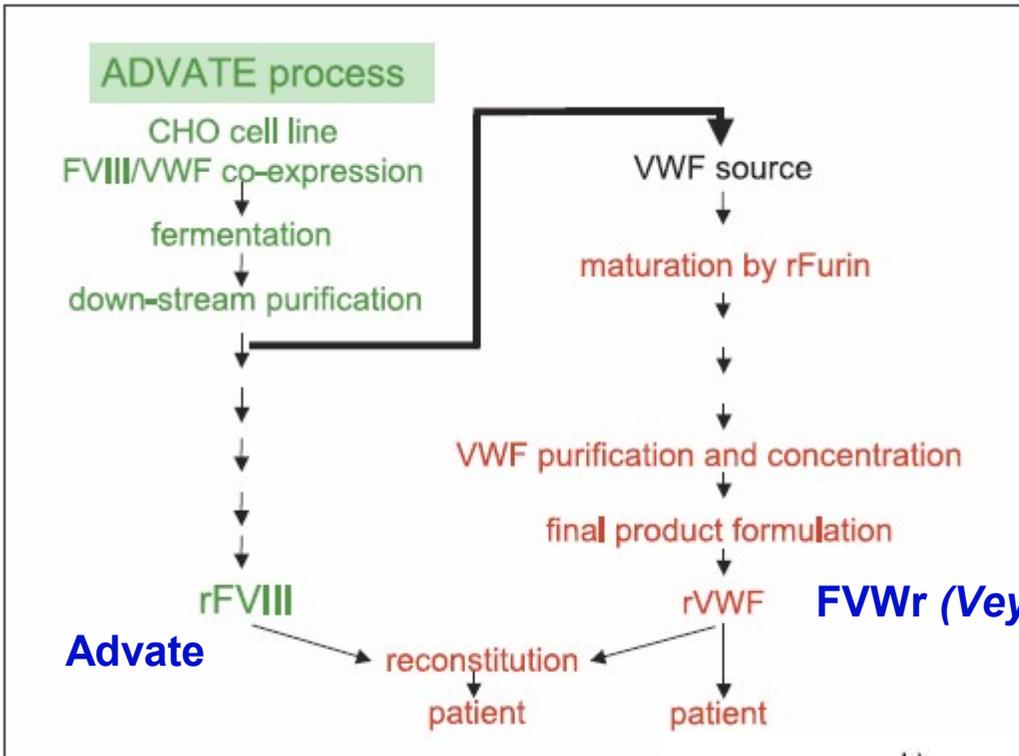


Los niveles hemostáticos de FVIII se alcanzan  
a las 6 horas de la administración

# Tratamiento sustitutivo alogénico. Resultados con Wilfact

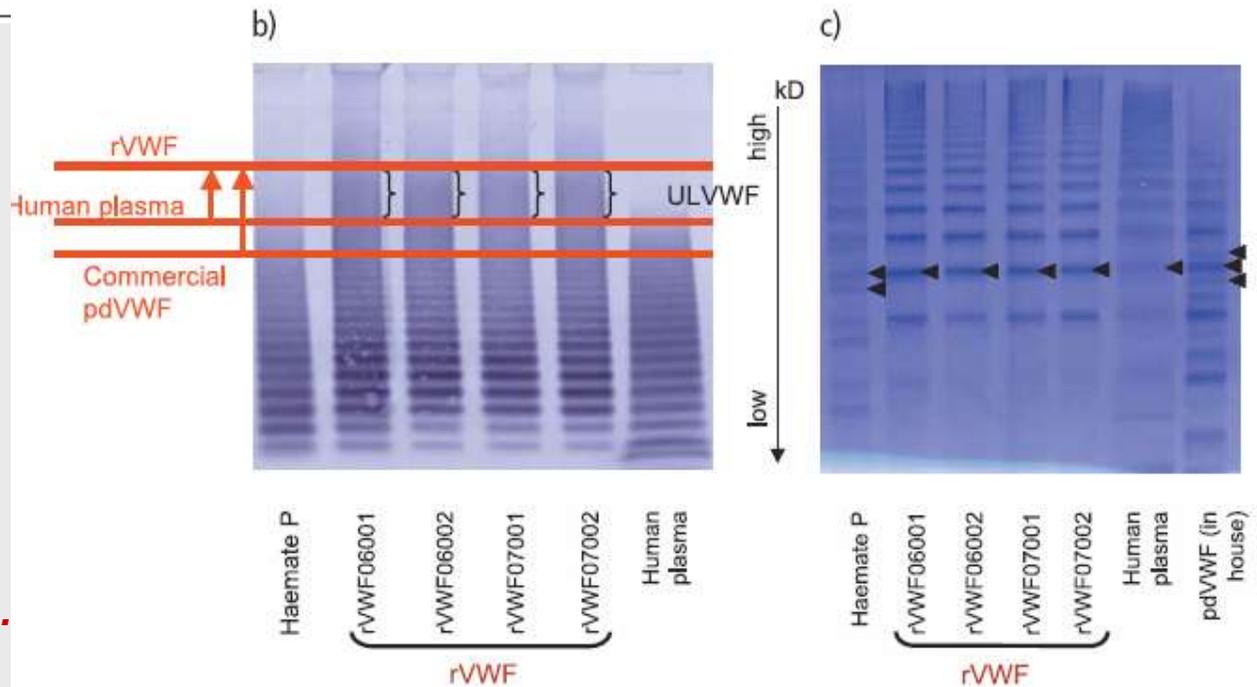
- Eficacia clínica en tratamiento de EVW en episodios hemorrágicos, cirugía o profilaxis.
- Inicialmente en el tratamiento no programado puede precisar coadministración de FVIII
- Su uso óptimo permite limitar el nivel óptimo de FVIII endógeno, previniendo alcanzar niveles supranormales de FVIII





**FVW<sub>r</sub> (Shire)**

**FVW<sub>r</sub> (Veyvondi Shire)**



*Turecek P. Hämostaseologie 2009.*

# Principales diferencias entre el FVW humano y FVWr

Características del FVWr	Comentarios
Perfil de carbohidratos/glicosilación	Similar al FVW plaquetar humano sin antígenos ABO
Multímeros supranormales	Intactos: por ausencia de exposición a ADAMTS13 en su procesamiento (antes de su infusión)
Patrón de triplete multimérico	Sin triplete por no exposición a ADAMTS13 en su procesamiento, pero lo genera in vivo.
Actividad funcional del FVW	Similar respecto al FVW:FVIII B, pero FVW:RCo y FVW:CB y FVW:ECó/FVW:Ag >1, → mayor actividad específica.
Resultados en ensayos de adhesión/agregación	No evidencia de unión exagerada o inespecífica a plaquetas, a pesar de la presencia de multímeros supranormales. TO en PFA reducido en comparación con el FVWdp.
Producción independiente del plasma humano	



*Franchini et al  
Turecek et al*

# FVWr-PFM

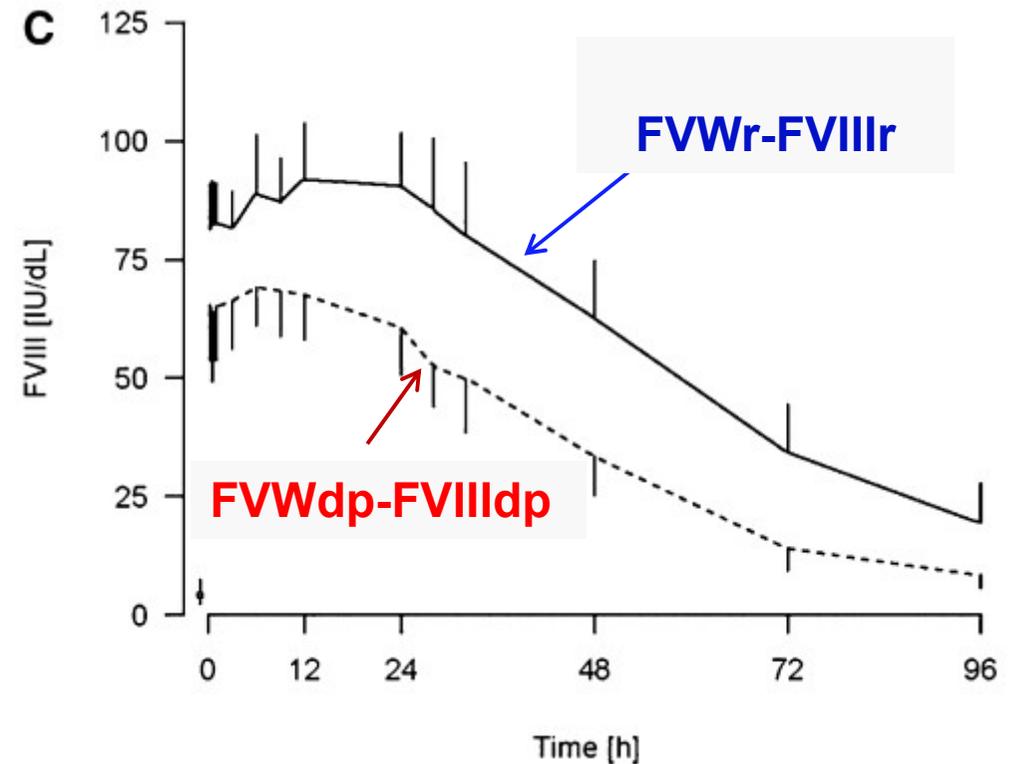
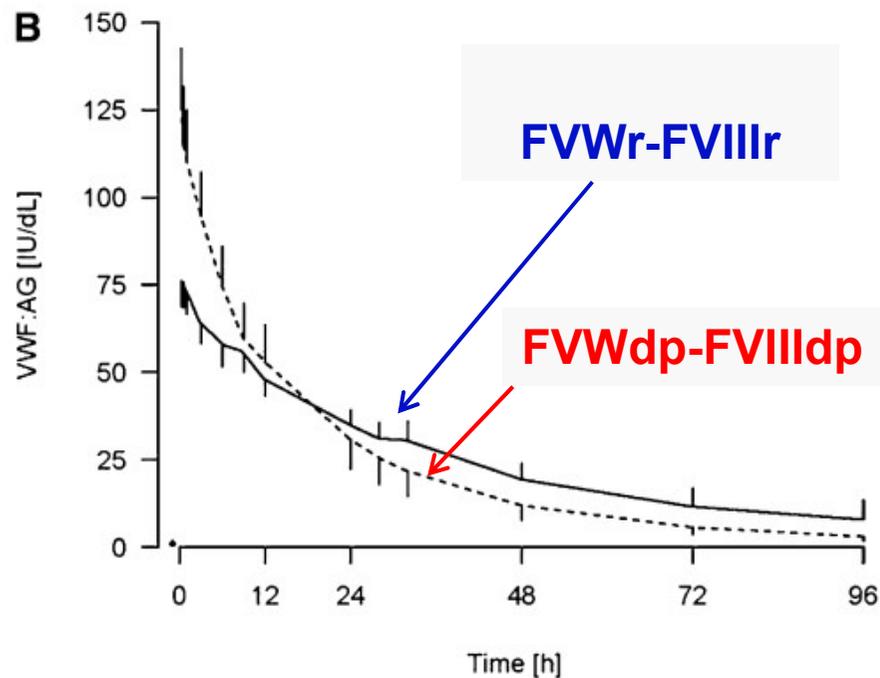
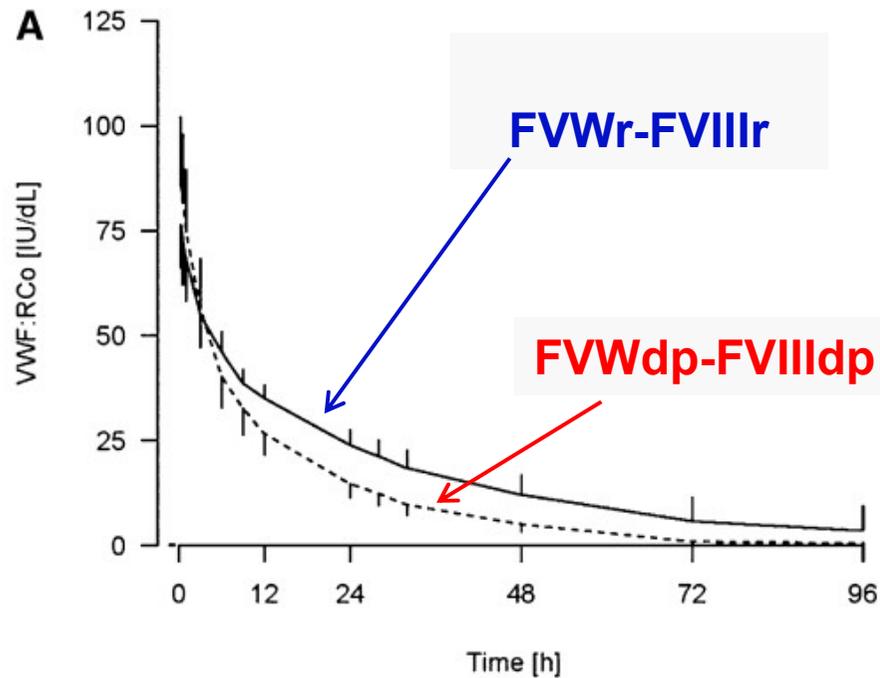
## 2 estudios multicéntricos:

- Fase 1. Administración FVWr combinada con FVIIIr en proporción fija (32 pacientes tipo 3 y tipo 1 grave).

*Mannucci PM. Blood 2013.*

- Fase 3, cruzado (NCT01410227). Evaluación de seguridad y eficacia hemostática en hemorragias de EVW grave.
  - ❖ Inicialmente FVWr y FVIIIr, y después sólo FVWr en la medida que se mantuvieron niveles hemostáticos de FVIII:C.
  - ❖ PK randomizado cruzado (VWFr vs. rVWF:FVIIIr).
  - ❖ Eficacia excelente en más del 96% de eventos hemorrágicos

*Gill J et al. Blood 2015.*



## FVWr-PFM

- La PK similar con FVWr sólo o combinado con FVIIIr
- ↑ secundario mayor del FVIII con administración del FVWr-FVIIIr no explicable sólo por la diferencia de la mezcla administrada

# Ensayo clínico en fase 3 (NCT01410227) con FVWr en EVW grave

## Efectos adversos:

- 6 no serios en 4 sujetos y 2 serios en 1 sujeto (*molestia torácica, ↑ de la frecuencia cardíaca sin sintomatología cardíaca*)
- No episodios trombóticos o reacciones alérgicas graves.
- No se detectaron inhibidores al FVW o al FVIII, ni anticuerpos unidores del FVW, ni anticuerpos frente a las proteínas celulares empleadas en el cultivo).

*Gill J et al. Blood 2015.*

# Conclusiones ensayos clínicos con FVWr

- El FVWr induce estabilización sostenida del FVIII endógeno
  - ➔ *puede evitar la necesidad de FVIIIr después de la 1ª administración.*
- El FVWr-FVIIIr es seguro, bien tolerado y efectivo en síntomas hemorrágicos en EVW tipo 3.
- Debería tenerse en cuenta en la EVW
  - ✓ *En situaciones hemorrágicas en las que estudios previos han demostrado limitada eficacia de los concentrados de FVWdp (Hemorragia GI y angiodisplasia)*
  - ✓ *En EVW grave en profilaxis con elevados niveles de FVIII.*
- Si niveles de FVIII < 40 UI/dL y ante cirugía urgente o en grandes hemorragias, puede ser más práctico el empleo de los concentrados de FVWdp.

*Mannucci PM. Blood 2013.  
Gill J et al. Blood 2015.  
Callaghan M. Blood 2018*

# Profilaxis en la EVW

## ➤ Quirúrgica

## ➤ Secundaria prolongada

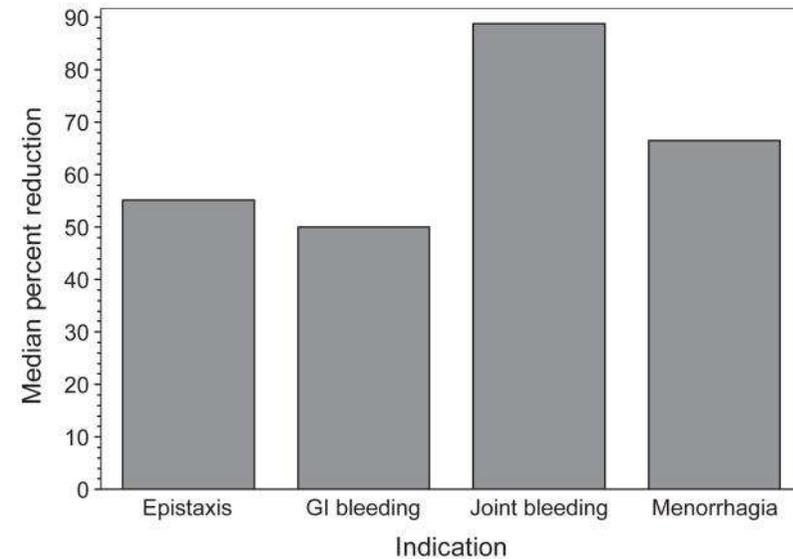
- ✓ Evidencia científica escasa
- ✓ Indicaciones:

a) Formas graves con hemartrosis de repetición y artropatía con articulaciones dianas (similar a la hemofilia), fundamentalmente en EVW tipo 3 e importante afectación en su calidad de vida, y secuelas crónicas.

b) Sangrado gastrointestinal recurrente.

c) Pacientes pediátricos con epistaxis frecuente y grave, o con menorragias que condicionen una anemización.

➔ *No consenso sobre el protocolo a seguir:  
dosis variables (30-60 UI/kg de FVW dos a tres veces por semana).*



# Escalamiento de profilaxis en la EVW

*VIP study y VWD Prophylaxis Network*

**Altamente eficaz en la reducción de la hemorragia  
mucosa y articular en la EVW grave**

**→ *disminución significativa de la “tasa anual  
de sangrado”.***

*Abshire TC et al., JTH 2015, 13:1585*

# Tratamiento actual de la EVW. Otros recursos.

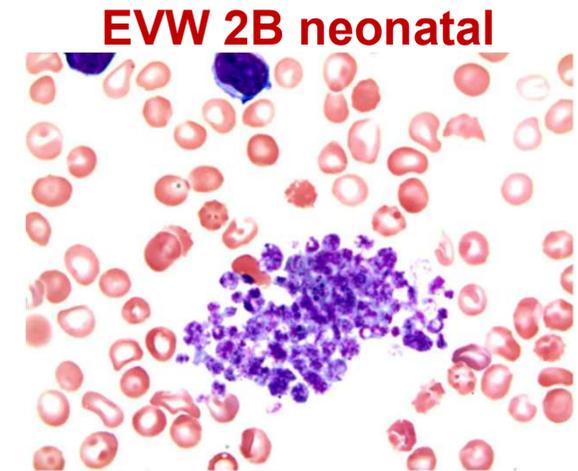
Otros recursos actuales en situaciones especiales:

FVIIr y FVIIIr

→ *aloanticuerpos anti FVW*

Concentrados de plaquetas

→ *Formas graves sin control de la hemorragia tras la administración de concentrados de FVW*



## Compartimentos del FVW

**Plasmático**

**Plaquetar**

**Pared vascular  
(subendotelial)**

Efecto de  
concentrados de:

*FVW:*

*Si*

*No*

*¿?*

*Plaquetas:*

*No*

*Si*

*¿?*

# Tratamiento actual de la EVW

Otros recursos actuales en situaciones especiales:

**Angiodisplasia**

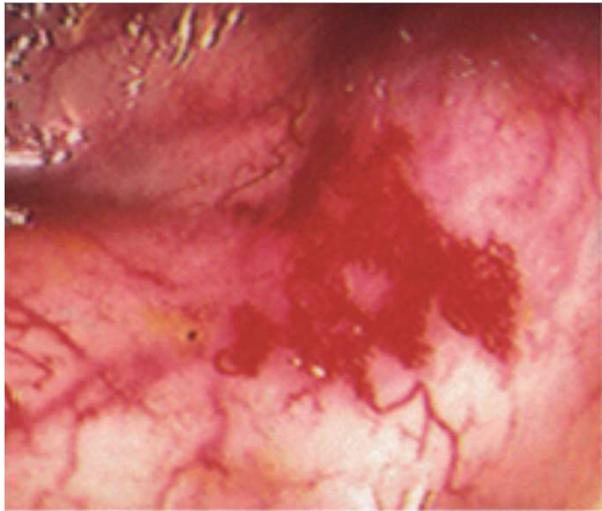
***Octreótido***

***Talidomida***

***Lenalidomida***

***Estatinas***

***Danazol***

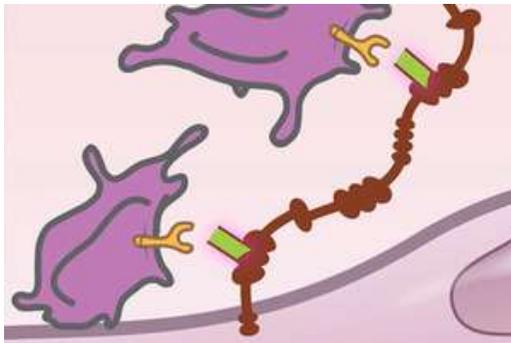


## Estrategias terapéuticas en la EVW en desarrollo o investigación

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

**Caplacizumab: anti-FVW humanizado (Ig con un único dominio variable: nanobody) → inhibe la interacción de multímeros supranormales - plaquetas.**

**→ Efectivo en la TTP (Ensayo TITAN)**



*Peyvandi et al. N Engl J Med 2016; 374:511-522*

## Nuevas terapias para HA, HB y trastornos hemorrágicos en fase de investigación.

Fármaco	Mecanismo	Tipo fármaco	Fase desarrollo	Via administra.
Zimógeno tipo FXa	Agente baipás	Factor recombinante modificado	Fase 1	i.v. 4 min
Fitusirán	Dirigido a vía anticoagulante natural	GalNAC-siRNA	Fase 2 en marcha	Sbc. Dosis mensual
TFPI	Dirigido a vía anticoagulante natural	Factor recombinante modificado	Fase 1 publicada	Sbc. Vm 1-5 días
A1 antitripsina mutada	Dirigido a vía anticoagulante natural	Factor recombinante modificado	Preclínica	i.v. Vm 21,9 h

# Terapia génica

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

➔ *Éxito reciente*

*BIOMARIN ValROX Clinical Trial, Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Severe Hemophilia A)*

*SPARK Therapeutics*

➤ cDNA FVW humano = ~ 9 kb

# 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*

# Conclusiones

- **El tratamiento de la EVW es complejo:**
  - ➔ *gran variedad de situaciones clínicas*
  - ➔ *necesidad de un diagnóstico correcto y precoz*
- **El tratamiento varía ampliamente**
- **Sólo unos pocos pacientes precisan un programa de profilaxis, que por otra parte debe definirse mejor.**
- **El tratamiento actual de la EVW es actualmente eficaz y seguro en la mayoría de los casos**

# Agradecimientos

*María Fernanda López Fernández  
M<sup>a</sup> Carmen Gómez del Castillo  
Marta Fernández Docampo*

*Almudena Pérez Rodríguez  
Joana Costa Pinto Prego*



