

Avances en hemofilia

Advances in Haemophilia

Tratamientos en hemofilia: ¿algo más que concentrados y factor VII recombinante activado?

Treatments in hemophilia, is there anything else besides
concentrates and recombinant activated FVII?

Neme D

Fundación de la Hemofilia

dneme@hemofilia.org.ar



SIMPOSIO 5

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 185-188
Septiembre 2016

Palabras clave: hemofilia,
más allá de los factores de coagulación,
tratamientos emergentes.

Keywords: hemophilia,
beyond clotting factors,
emerging therapies.

Introducción

La terapia de reemplazo de factor, aunque muy eficaz en el control de sangrado en personas con hemofilia, está limitada por su relativa corta duración hemostática y complicada por el desarrollo de aloanticuerpos que inhiben la función procoagulante del FVIII o FIX. Si bien es claro que detener el sangrado es bueno y la prevención de la hemorragia es mejor, la curación sigue siendo el objetivo final en la búsqueda de normalizar la vida de los pacientes con hemofilia. Un enfoque clave en la investigación en hemofilia es la creación de nuevos fármacos con vida media más prolongada, mecanismos alternativos para lograr hemostasia, inmunogenicidad reducida y/o actividad circunvalante mejorada.

Se revisarán brevemente los nuevos factores de coagulación de vida media extendida, los nuevos agentes en desarrollo para los pacientes con inhibidores,

las nuevas terapias no sustitutivas y la terapia génica.

1- Factores VIII y IX de larga duración

La vida media de FVIII y FIX es de aproximadamente 8-12 horas y 18 horas, respectivamente. La disponibilidad de concentrados de acción más prolongada reduciría el número de infusiones necesarias para tratar los episodios de hemorragias agudas y extender el tiempo entre infusiones profilácticas, permitiendo así el uso de regímenes terapéuticos más convenientes que pueden mejorar la adherencia. Los avances recientes en el tratamiento de la hemofilia se han centrado en la vinculación del FVIII y FIX recombinantes (rFVIII y rFIX) a diversas moléculas diseñadas para prolongar la residencia intravascular de la molécula. Las estrategias actuales empleadas para extender la vida media de la proteína terapéu-

tica son: la unión con la región de fragmento cristalizante (Fc) de anticuerpos humanos, la unión al polietilenglicol (PEG) de varios tamaños (PEGilación) y a la albúmina recombinante.

1.a- Factores unidos a Fc

Una sola molécula de rFIX o de rFVIII con dominio B suprimido se fusiona de forma covalente y directamente sin enlazadores a la Fc dimérica de IgG1. La molécula se expresa en células HEK-293H, una línea celular humana (riñón embrionario) en un medio libre de suero. La Fc prolonga la residencia intravascular y, por lo tanto, la acción biológica de los factores mediante la utilización del proceso de tráfico intracelular de la Fc. La Fc utiliza la vía del organismo mediante el cual las proteínas son endocitadas y la unión al receptor neonatal de Fc impide la degradación proteica y es conducida a la vía de la exocitosis. La unión a la Fc no afecta a la actividad del factor de coagulación, pero le confiere una vida media prolongada al FVIII-Fc (vida media terminal: 19 hs) y al FIX-Fc (media geométrica: 82,1 horas)

En el estudio fase III en pacientes con hemofilia A, menores de 12 años previamente tratados, se analizaron 3 grupos de tratamiento: profilaxis individualizada (25-65 UI de FVIII-Fc/kg cada 3-5 días), profilaxis semanal (65 UI/kg) y tratamiento episódico. La tasa anual de sangrado (mediana) fue de 1,6, 3,6 y 33,6, respectivamente.

En el ensayo confirmatorio del rFIX-Fc, la tasa anual de sangrados en los regímenes de profilaxis de una vez por semana (Grupo 1) o de una vez cada 10 días (Grupo 2) fue significativamente más baja que la tasa de los pacientes con tratamiento a demanda (Grupo 3). Entre el 23 y el 42,3% de los pacientes que recibieron profilaxis no experimentaron sangrados durante el estudio. La eficacia del tratamiento del sangrado agudo fue del 90,4% con una dosis única y el 97,3% con una o dos dosis. No se detectaron inhibidores o eventos trombóticos vasculares en ninguno de los estudios.

Ambos concentrados (rFVIII-Fc y rFIX-Fc) se encuentran disponibles en varios países para su comercialización.

1.b- Factores unidos a PEG

La conjugación de PEG con una proteína generalmente mejora sus propiedades debido a que aumenta su vida media, causa una reducción del reconocimiento de la proteína por el sistema inmune,

aumenta su resistencia al ataque proteolítico y su solubilidad y estabilidad.

rFVIIIglicoPEGilado (BAX 855 y BAY 94-9027) se encuentra en estudio, logrando la prolongación de la vida media del FVIII en 1,5 veces (alrededor de 18 horas).

En el rFIXglicoPEGilado (N9-GP), el rFIX se expresa en células de ovario de hámster chino y la glicopegilación (40 kDa) se realiza en el péptido de activación. Una dosis endovenosa única mostró una vida media de 85 horas en el grupo de 10 UI/kg y 111 horas en el grupo 40 UI/kg. La profilaxis semanal en pacientes con hemofilia B con rFIX:PEG 10 UI/kg o 40 UI/kg mostró una tasa anual de sangrados más baja en relación al tratamiento a demanda, con el 45% de los pacientes en el grupo de 40 UI/kg sin eventos hemorrágicos registrados durante el período de tratamiento. No se registró desarrollo de inhibidores y no se observaron muertes o eventos tromboembólicos.

1.c- FIX unido a albúmina

La albúmina es la proteína más abundante del plasma con una vida media de 20 días. La fusión a la albúmina prolonga la vida media del fármaco a través del procesamiento/tráfico intracelular, así como con la disminución del aclaramiento renal de moléculas grandes. El rFIX:albúmina (CLS 654) se produce en células de ovario de hámster chino con la albúmina vinculada al C-terminal del rFIX. Los niveles de FIX a los 7 días después de una sola dosis de 25 UI/kg fueron de 7,41% y de una dosis de 50 UI/kg, de 13,41%, en estudios fase III.

2- Factor VII de larga duración

Alb-rFVIIa-FP es una proteína de fusión que une el FVII recombinante a la albúmina humana recombinante. Esta molécula se encuentra ahora en ensayos clínicos, tiene una vida media de 8,5 horas y resulta promisorio para el tratamiento a demanda y de profilaxis en pacientes con hemofilia e inhibidores.

EHL-rFVIIa-CTP y el TheraPEG-FVIIa son productos con FVII de vida media prolongada en etapas tempranas de estudio que son evaluados por vía endovenosa y subcutánea.

rFVIIaFc utiliza la unión a la Fc de IgG para aumentar unas 5,5 veces más la vida media terminal del rFVIIa.

3- Tratamientos no sustitutivos para la hemofilia
Recientemente, varios grupos han desarrollado po-

sibles tratamientos para corregir la hemostasia en pacientes con hemofilia que no corresponden a una terapia sustitutiva con factores. Todas estas proteínas han llegado a ensayos en humanos y parecen ser prometedoras.

3.a- NN-7415 (concizumab/anti-TFPI)

Concizumab es un anticuerpo IgG4 que se une al dominio K2 (inhibidor de proteasa tipo Kunitz) del TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular). El objetivo es bloquear la interacción de este dominio con el sitio activo del FXa. Como consecuencia, la cantidad de FVIII y FIX necesarios para la función normal se reduce.

En el estudio fase I, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo se administró concizumab en dosis escalonadas (subcutánea o endovenosa) a voluntarios sanos (n=28) y a pacientes con hemofilia (n=24) para evaluar su farmacocinética. Concizumab tuvo un perfil de seguridad favorable. No hubo eventos adversos graves ni anticuerpos anti-concizumab. No se observaron cambios clínicamente significativos en las plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, antitrombina, proteínas C y S. Un efecto procoagulante dependiente de la dosis de concizumab fue registrado como un aumento de los niveles de los dímeros D y de los Fragmentos 1 + 2.

3.b- ALN-AT3 (Fitusiran)

Fitusiran es un ARNi (de interferencia) con acción antitrombina (AT) en investigación focalizada para el tratamiento de las hemofilias A y B y los trastornos de la coagulación poco comunes. Fitusiran está diseñado para prevenir el sangrado en pacientes con hemofilia mediante la reducción de los niveles de AT con el objetivo de promover la generación suficiente de trombina y la formación de coágulo de fibrina para restaurar la hemostasia. ALN-AT3 busca reducir la necesidad de factores de coagulación para la producción de FXa mediante la reducción de la inhibición de FXa por la AT. Ya que la AT también es un controlador principal de FXI, FIX, FII, y en cierto grado del FVII, este enfoque tiene el potencial de modificar una variedad de deficiencias de factores de coagulación.

El estudio fase 1 de prueba de fitusiran se lleva a cabo en Bulgaria, Rusia, Suiza y el Reino Unido, con dosis escalonadas de dosis única o de dosis múltiples, compuesto de cuatro partes. Parte A (com-

pletada) fue un estudio aleatorizado, simple ciego, de dosis única (30 µg/kg), controlado con placebo, realizado en voluntarios sanos. Parte B del estudio (completada) fue un estudio abierto, de múltiples dosis, de dosis escalonadas que incluyó a 12 pacientes con hemofilia A y B severa. Los pacientes recibieron tres inyecciones subcutáneas semanales de fitusiran a dosis de 15, 45, o 75 µg/kg. Parte C (en curso) es un estudio abierto, de dosis múltiples, dosis escalonada de 18 pacientes con hemofilia moderada o severa A y B en el que los pacientes reciben tres dosis subcutáneas mensuales de fitusiran. Cuatro cohortes de tres pacientes cada uno reciben dosis de 225, 450, 900 y 1800 µg/kg, y dos cohortes adicionales de tres pacientes cada uno, reciben una dosis fija. Parte D (en curso) es un estudio multicéntrico, abierto en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores. No se han reportado eventos adversos serios, ni cambios significativos en los parámetros de laboratorio, incluidos los dímeros D.

3.c- ACD-910 (Emicizumab)

ACD-910 es un anticuerpo biespecífico con especificidad de unión para FIX, FIXa, FX y FXa. Es un anticuerpo humanizado, modificado y monoclonal diseñado para reemplazar la función de cofactor de FVIII. Dieciocho pacientes en Japón con hemofilia A severa (12-59 años de edad) con y sin inhibidor, recibieron emicizumab en forma semanal subcutánea, en dosis de 0,3, 1 y 3 mg/kg. La tasa de anual de hemorragia fue de 4,4, 0 y 0 en los grupos respectivos. 8 pacientes de los 11 con inhibidor (73%) y 5 de los 7 sin inhibidor (71%) no presentaron hemorragias. El consumo episódico de factores disminuyó y no se registraron anticuerpos contra el emicizumab.

4- Terapia génica

La terapia génica representa una alternativa atractiva a la terapia de reemplazo de proteínas. En lugar de las inyecciones repetidas de proteínas, lo ideal sería involucrar a una sola inyección que pudiera inducir la producción a largo plazo del factor de coagulación defectuoso. La obtención de sólo el 5% de los niveles endógenos puede mejorar la enfermedad a un fenotipo leve y eliminar esencialmente el riesgo de episodios de hemorragia espontánea, así como la necesidad de terapia profiláctica con factores. Aunque se ha investigado una variedad de mecanismos para introducir el transgen, algunos de los más populares son los vectores virales recombinantes. En

particular, el virus adeno-asociado (AAV), una partícula pequeña y no patógena de parvovirus con un genoma episomal, se ha utilizado ampliamente, incluyendo en múltiples ensayos clínicos para el tratamiento de la hemofilia B. Los vectores lentivirales (LV) basados en VIH-1 que se integran en el genoma del huésped también se han empleado en una multitud de estudios preclínicos tanto para transferencia génica *in vivo* como *ex vivo*. Las células madre hematopoyéticas son también un objetivo atractivo para la expresión ectópica lentiviral *ex vivo*.

Más allá de lograr simplemente la introducción del transgen, también es importante evitar el impacto perjudicial del sistema inmune en la transferencia de genes, ya sea contra el vector de administración o el propio transgen.

De las dos enfermedades, la terapia génica para la hemofilia B ha sido más exitosa. Esto se debe a la simplicidad del FIX comparado al FVIII.

Una infusión intravenosa única del vector en 10 pacientes con hemofilia B severa produjo un incremento, dependiente de la dosis, del FIX a un nivel entre el 1 y el 6% del valor normal durante un período medio de 3,2 años. En el grupo de dosis alta, se obtuvo un nivel constante de FIX de $5,1 \pm 1,7\%$ en los 6 pacientes, lo que resultó en una reducción de más del 90% de uso de concentrados de FIX. Un aumento transitorio en el nivel de alanina aminotransferasa se produjo entre la semana 7 y la semana 10 en 4 de los 6 pacientes, que fue resuelto en pocos días luego del tratamiento con prednisolona. Estos datos representan la primera terapia génica clínica exitosa para la hemofilia B.

Aunque este tratamiento parece haber tenido éxito, todavía hay problemas que limitan su aplicabilidad. En primer lugar, muchos pacientes con hemofilia, particularmente los infectados con hepatitis C, no son elegibles para la supresión inmune con esteroides. La otra limitación es su uso en pacientes con anticuerpos neutralizantes contra el AAV8. Además, la historia de un inhibidor contra el FIX es excluyente en todos los ensayos de terapia génica actual. Hasta la fecha, sólo los sujetos adultos han sido elegibles para ensayos de terapia génica, y la FDA ha establecido un seguimiento durante 15 años para determinar la seguridad de una estrategia basada en los genes.

En contraste con la hemofilia B, la terapia génica para la hemofilia A ha visto un progreso significati-

vamente menos creciente en la clínica, a pesar de ser la más común de las dos enfermedades. BMN 270 es un vector AAV5 de FVIII. Un estudio en curso de fase I/II tiene como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de BMN 270 en un máximo de 12 personas con hemofilia A severa. Hasta la fecha, un total de ocho pacientes han recibido una sola dosis de tratamiento y seis de ellos han sido tratados con la dosis más alta. Estos últimos alcanzaron niveles plasmáticos de FVIII que oscilaron entre 4% y 60%.

Existe una serie de enfoques prometedores para la terapia génica para hemofilia, pero son numerosos los problemas que aún deben abordarse para desarrollar una terapia génica aprobada para su uso en seres humanos.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que ha recibido honorarios de parte de los laboratorios Novo Nordisk, Baxter, Pfizer por concepto de honorarios por conferencias, asesorías y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

- Monahan P et al. Emerging genetic and pharmacologic therapies for controlling hemostasis: beyond recombinant clotting factors. *Hematology*. 2015; 33-40.
- Carr M et al. Emerging and future therapies for hemophilia. *Journal of Blood Medicine*. 2015;6:245-255.
- Lillicrape D et al. Hemophilia gene therapy. *Textbook of Hemophilia (3rd Ed)* 2014; 40: 285-290.
- Shima M et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:2044-53.
- Uchida N et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*. 2016 Mar 31;127(13):1633-41.
- Chowdary P et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13:743-754.
- Rogers G et al. Gene therapy for hemophilia. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2015;20:556-603.
- Monahan P et al. Gene therapy in an era of emerging treatment options for hemophilia. *B J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13(01):S151-S160.