

Flora Peyvandi: El objetivo de mi presentación y de muchas de las actividades de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) durante los próximos años, es educar, en especial en la difícil área de la terapia génica y entender cómo funciona dicha terapia, qué significa para el paciente y para el médico y cómo podemos lograr lo que necesitamos saber.

El tratamiento de la hemofilia es una terapia de reemplazo con base en la administración intravenosa de un factor de coagulación deficiente. En el caso de la hemofilia A, administramos factor 8. Para la hemofilia B, sería un factor 9.

Hubo un gran cambio en el tratamiento de pacientes con hemofilia y eso representó una gran revolución en los años 50, cuando los pacientes con hemofilia se trataban con sangre entera. Luego se inició el tratamiento con Plasma Fresco Congelado (Fresh Frozen Plasma, FFP), con crioprecipitado; después, en los años 70, con productos derivados del plasma e, infortunadamente, pasamos un período muy oscuro y una área gris de tratamiento de pacientes con hemofilia, con infecciones de nuestros pacientes con hepatitis C y VIH.

Y luego más adelante, durante los años 90, tuvimos la oportunidad de usar los datos de la clonación del factor 8 y 9 que se obtenían de AT, con la primera generación de factor 8 recombinante que llegó al mercado en el 92. Y en el 94 teníamos la segunda generación de factor 9 recombinante y así sucesivamente. Fue una gran mejora en la calidad de los factores, tomando menos proteínas humanas de los productos y haciéndolos más seguros.

Eso significa que el problema del VIH y VHC casi se resuelve y la mayor parte del mismo se relacionaba con la infección que se transmitía por los productos sanguíneos. Llegamos al 2015 con el factor 8 recombinante de cuarta generación, que no contenía ningún tipo de proteínas humanas.

La mejor parte de esta evolución que mencioné fue la seguridad. En definitiva, ha sido un cambio y comprendimos por completo cómo los dos sistemas de inactivación del virus con tratamiento de calor y detergente solvente y el tipo adicional de purificación, como la filtración y las nuevas técnicas, estaban haciendo que el producto fuera cada vez más seguro.

Al mismo tiempo, también estaban cambiando las estrategias de tratamiento del paciente. Al principio, los pacientes recibían tratamientos sólo al momento de la hemorragia, como un tratamiento a solicitud, pero luego entendimos que el panorama clínico de nuestros pacientes afectados con hemofilia leve o moderada era significativamente diferente en comparación con aquellos con menos del 1 % de actividad, que se denominaban hemofilia grave.



La cantidad de episodios espontáneos de hemorragia en pacientes con los factores mínimos residuales, cerca del 1 al 2 al 3 %, era mucho menor en comparación con los pacientes graves y eso fue un gran punto de enseñanza para nuestros médicos, cambiar el fenotipo del paciente por tratamiento profiláctico con una infusión intravenosa regular del factor de coagulación deficiente para cambiar la visión de la manifestación de la hemorragia en nuestros pacientes. Eso aún está en marcha para los pacientes con hemofilia A con infusiones intravenosas 2 o 3 veces y con hemofilia B cerca de 2 veces a la semana.

La seguridad mejoró significativamente, pero todavía, especialmente para los adolescentes y niños con 2 o 3 infusiones intravenosas, no era fácil. Era complicado, en especial si el acceso venoso no era perfecto; si el niño no tenía un buen acceso venoso. Era difícil para los padres. El problema de la trombosis, infecciones. Así que todo eso hacía de la situación algo muy difícil.

Y eso se debió a la vida medio corta de los factores, que se asociaba con la frecuencia de inyección, y al mismo tiempo teníamos un pico y teníamos el punto mínimo, que era muy frecuente. Así que los niveles eran altos inmediatamente después de la inyección y mucho más bajos después de 8 o 12 horas. Pero eso significa que nuestros pacientes no estaban protegidos por completo porque los niveles no eran estables y ese era el aspecto de la esquina terapéutica que debía cambiar y necesitábamos más protección para nuestros pacientes.

Los estándares del producto, sin embargo, realmente estaban cambiando la calidad de vida de nuestros pacientes con tratamientos en el hogar, con terapia profiláctica, pero aún no eran subóptimos. Y esa era la razón durante los últimos diez años, por la que el tratamiento de hemofilia mejoró de forma significativa con las opciones terapéuticas novedosas que trataban de optimizar la gestión de pacientes con y sin inhibidores.

Ahora, ¿qué es un inhibidor? Los inhibidores son aquellos anticuerpos, contra el factor 8 principalmente, y algunas veces contra el factor 9, que neutralizan la actividad del factor. Y los pacientes ya no podían tratarse con factor 8 y necesitan una clase de terapia más intensa y también un tipo de tratamiento más costoso llamado agente de derivación.

¿Cuáles son las opciones terapéuticas novedosas? Hay tres estrategias que son el nuevo tipo de tratamiento que se inició en los últimos años y está avanzando de manera significativa. Una de ellas es la de los productos de vida media extendida; la segunda es la terapia de no reemplazo; y la tercera, la terapia génica de un tercio. Sólo estoy tratando de mostrar dónde estamos con los resultados de cada categoría de productos de manera individual.



Así como con los productos de vida media extendida, se han usado dos tipos de estrategias. La primera, en el lado izquierdo, es la PEGilación, que es una unión química de glicol de polietileno con el factor 8 recombinante, que puede incrementar el volumen hidrodinámico de las moléculas y esto evita que el riñón depure esta molécula. El tamaño de la PEGilación podría ser diferente, de 5 kilodaltones a 10, 20, 40 o algunas veces, 60 kilodaltones.

La segunda categoría de productos fueron las proteínas de fusión, que podía obtenerse uniendo una fusión de fragmentos cristalizables, Fc, en la región de una inmunoglobulina IgG o podría ser albúmina, que podía unirse al factor 8 o 9 recombinantes. E incluso esta estrategia reduce la depuración de la molécula por parte del riñón e incrementa la vida media del producto en la circulación y el fragmento Fc y la albúmina se reciclan por el receptor del ligando Fc en la superficie de la célula endotelial, que aumenta la media vida de las moléculas.

Como dije, las tecnologías eran la PEGilación y la fusión. Distintas compañías tratan de usar estas dos estrategias, produciendo en total cuatro productos de factor 8, tres PEGilados y una fusión de factor 8 recombinante y tres productos de vida media extendida de factor 9, cada uno con cada tipo de técnica, una PEGilación, un producto glicoPEGilado de factor 9, un producto de fusión factor Fc y un producto de fusión de albúmina de factor 9.

La pregunta principal es cuál de estos productos funciona mejor en términos de seguridad y eficacia y si tenemos suficientes datos para entender como médicos cuál producto es más seguro o es mejor que los demás.

Traté de reunir todos los datos y parece que, para el factor 8, estamos logrando un incremento aproximado del 50-60 % para el factor 8 y eso fue más o menos similar a todos los productos. Y si hacemos la asociación y el efecto que este tipo de incremento tuvo en la vida de los pacientes, está reduciendo la cantidad de infusiones anuales en un 30-35 % en los pacientes con hemofilia A.

¿Qué pasa con la protección? Como recuerdan, expliqué que la profilaxis es un método para mantener el nivel de factor 8 o factor 9 por encima del 1 %, pero con el estándar del producto fue muy difícil con el número real de infusiones para llegar al punto mínimo de 3-5 % para la protección de los pacientes. Y aquí podemos ver que algunos pacientes podían tener hasta 3 % o incluso un nivel mayor.

Si reunimos todos estos datos podemos concluir que usando productos de vida media extendida, los pacientes con hemofilia A grave podrían convertirse a un fenotipo moderado. Esto significa un menor número de hemorragias y un menor número de infusiones. Necesitamos más datos de la vida real para entender cómo es la eficacia de estos pacientes en el futuro.



En términos de hemofilia B para los productos de vida media extendida, hemos visto que los productos con factor 9 funcionan mucho mejor y los resultados fueron mucho más emocionantes. Se ha visto un incremento aproximado de 3-6 veces entre productos Fc hasta albúmina y productos PEGilados. Eso significa que el número de infusiones en pacientes con hemofilia B estaba asociado a una reducción de casi 50-60-65 %. Y especialmente el punto mínimo aumentó de forma muy importante hasta 5-10 unidades internacionales. Eso en una visión clínica de pacientes significa que los pacientes con hemofilia grave podrían convertirse a un fenotipo leve. Y eso tiene mucha importancia. Significa un cambio importante en la calidad de vida de los pacientes con hemofilia B.

Si tenemos que concluir con respecto a los productos de vida media extendida de factor 9, podemos decir que logramos el objetivo e incluso para el factor 8 podemos decir que obtuvimos un resultado parcial. Sin embargo, fue interesante una reducción aproximada del 30-35 % del factor 8, pero queremos más.

¿Por qué existe ese límite? Sí tuvimos el número de infusiones reducidas; sí tuvimos un punto mínimo más alto y también tuvimos una disminución de las hemorragias, lo que significa más datos de la vida real en el futuro. Pero no tuvimos los resultados completos que estábamos esperando.

¿Y por qué ocurrió esto? Eso pasó porque el factor 8 está fluyendo en la circulación, pero invita a los portadores, que es el factor von Willebrand. Y la vida media del factor von Willebrand en la circulación es 18 horas. Y no podemos obtener una extensión mayor a la que von Willebrand podría tener si no cambiamos nuestra estrategia, y esa es la razón por la que las siguientes generaciones de productos de vida media extendida -- y en realidad dos de ellos ya están disponibles, no todavía en el mercado, sino en las pruebas clínicas -- contienen un fragmento de factor von Willebrand.

El primero es una molécula de factor 8 Fc recombinante agregada al factor von Willebrand D'D3 con el XTEN, que es un polipéptido biodegradable y reduce de nuevo la depuración por parte del riñón. La segunda molécula es una cadena simple de factor 8 recombinante infundido con albúmina y esto es de nuevo una siguiente generación de producto de vida media extendida y esa molécula también se agrega al D'D3 del factor von Willebrand.

Si vemos los resultados de la primera molécula que mencioné, el XTEN von Willebrand Fc recombinante, parece que es muy interesante y el ensayo de fase 1/2a en pacientes con hemofilia grave mostró una extensión hasta de 37 horas y la actividad promedio del factor 8 fue de 13 % cada cinco días y 5.6 % a los siete días después de la infusión. Y eso cambiará significativamente la calidad de vida de los pacientes con hemofilia A también en el futuro.



Pasando al segundo grupo de tratamientos, tenemos la terapia de no reemplazo para pacientes con hemofilia, que actúa con un mecanismo de acción diferente. Aquí no administramos factor 8 ni 9, tenemos un tipo diferente de acción que llevar a cabo. Podemos hacer la inhibición de anticoagulante antinatural. Con este, podemos empoderar la generación de trombina y de esta forma, tener una hemostasia más eficaz y esto podría hacerse mediante la inhibición de la proteína C activada, usando el inhibidor del inhibidor de la vía del factor antitiplar, a través de la utilización de anticuerpos monoclonales. Podemos reducir la transcripción de antitrombina y el ARN silenciando el ARN y nuevamente eso sería el efecto anticoagulante, o podemos usar un método completamente diferente, haciendo un bypass o imitando el factor 8, utilizando un anticuerpo monoclonal bioespecífico contra el factor 9a y el factor 10.

Y tengo la certeza de que en el futuro encontraremos incluso más tipos novedosos de estrategias, pero esto es lo que sabemos de la hemostasia y es un mecanismo de acción diferente. Tener un mecanismo de acción diferente significa que medir el factor 8 y 9 no es suficiente. Necesitamos aprender qué tipo de ensayo tenemos que usar y cómo debemos evaluar la eficacia de la hemostasia cuando usamos estos productos, especialmente durante la hemorragia, cuando combinamos estos productos con otros tipos de agentes y productos hemostáticos.

El único producto que ya está disponible son los anticuerpos humanizados bioespecíficos que voy a mostrar, el resto se encuentran en ensayo clínico. Pronto la mayoría de ellos estarán disponibles y el SerpinPC está en ensayo preclínico y pronto estará en ensayo clínico de fase 1.

Nuevamente, el emicizumab, una estrategia de tratamiento completamente novedosa, llamada ACE 9-10 o emicizumab, es un anticuerpo humanizado bioespecífico contra el factor 9 y el factor 10. Esto significa que este producto imita la función de cofactor del factor 8, uniéndose al factor 9a con un brazo y al factor 10 con el otro, colocándolos en una posición adecuada especial y promoviendo que el factor 9a catalice la activación del factor 10. Este tipo de propiedad está cambiando significativamente el tratamiento de los pacientes afectados con hemofilia A, con o sin inhibidor y podría usarse para ambos grupos de pacientes y se ha demostrado que este.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) aprobaron el emicizumab para la profilaxis de pacientes adultos y pediátricos con hemofilia A con o sin inhibidores. Y 3 mg/kg una vez a la semana durante las primeras cuatro semanas, seguido de 1.5 mg una vez a la semana, como dosis de mantenimiento, se ha usado





al comienzo y ahora este intervalo podría ser cada dos semanas o podría ser incluso cada cuatro semanas en el futuro.

No podría usarse para el tratamiento a solicitud durante hemorragias agudas y sólo es para la profilaxis. Este producto ahora está disponible en los Estados Unidos para pacientes con y sin inhibidores. En Europa está disponible principalmente para pacientes con inhibidores y en algunos países europeos también podría estar disponible para pacientes sin inhibidores.

Al comienzo del ensayo clínico para usar emicizumab, tuvimos tres episodios de microangiopatía trombótica, particularmente en asociación con el complejo de protrombina activada con una dosis alta en las primeras 24 horas, pero después entendimos que la combinación de este fármaco podría ser dañina para los pacientes. Luego intentamos cambiar la estrategia terapéutica a otros agentes de derivación y a partir de allí no tuvimos los otros casos de microangiopatía trombótica (Thrombotic Microangiopathy, TMA).

Se han informado unos cuantos casos trombóticos y diez casos de muerte. Tres fueron con la utilización del producto con uso compasivo. También se informó un caso de anticuerpo neutralizante contra el fármaco. Ahora también vienen estos datos, especialmente para el informe de mortalidad, el cual, como pueden reconocer, no tenía tales datos para todos los otros tipos de productos. Por lo tanto, debemos tener un buen control posterior al registro para buscar la seguridad y eficacia no sólo de este fármaco sino de cada fármaco nuevo en el futuro, para entender cómo funcionan y cómo es la seguridad de estos productos, y debido a que actualmente el número informado hasta ahora es el que hemos mostrado en las diapositivas.

En resumen, podríamos decir que las nuevas estrategias terapéuticas parecen cambiar significativamente el tratamiento de los pacientes y tienen una mejora significativa en el control de hemorragias sobre el estándar actual de atención de pacientes con y sin inhibidores. Siguen presentes algunas preocupaciones que requieren la implementación de estrategias de mitigación de riesgos, de las cuales algunas ya se han iniciado y otras que debemos entender mejor dado que los pacientes tratados, en especial, con la terapia de no reemplazo, ya no son pacientes graves, son más moderados y tenemos que aprender mejor cómo tratarlos durante una hemorragia aguda.

Mi recomendación sería la observación a largo plazo y planes educativos para los pacientes y médicos. Tenemos que enseñarles a nuestros médicos que no son muy expertos y también a nuestros pacientes, que estos grupos de fármacos son diferentes y que deben conocerlos mejor, así como entender mejor su funcionamiento.



La última categoría, que son las terapias génicas, son reemplazos de genes disfuncionales por un gen funcional exógeno que cura o lleva una expresión a largo plazo del gen que no era funcional.

Los estudios preclínicos de la terapia génica comenzaron en el 97 y se extendieron hasta 2006, y el primer ensayo clínico, usando AAV2, lo utilizó Avigen en 2006, como dije, en hemofilia B. Sin embargo, la expresión se mantuvo solo por un corto período. Y luego después de casi cuatro años, el grupo de los Profesores Amit Nathwali y Ted Tuddenham de University College of London, junto con nuestros colegas del St. Jude's Children's Research Hospital, usaron el nuevo vector AAV8 y trataron a los primeros pacientes con hemofilia B grave. Los primeros seis pacientes tratados con tres dosis distintas mostraron un buen resultado y luego el número aumentó hasta diez pacientes y casi - ahora estamos a cerca de 9 años del inicio de la terapia génica, y no se ha visto ningún problema con la seguridad. Además, el nivel de expresión permanece casi estable. Ese fue un resultado muy importante en el campo de la hemostasia que obtuvo este grupo en Londres.

Después de este resultado, diversas compañías comenzaron a usar la estrategia de la terapia génica adenoasociada con diferentes dosis y más adelante se insertó un nuevo componente de mutación informado por el grupo de Padua, la variante génica que pudo incrementar el nivel de expresión y con ese, la segunda generación de terapia génica comenzó con cerca del 18-33 % informado por Spark, y esa expresión ahora está disponible también con los resultados de uniQure y solo cambia la visión del tratamiento de pacientes con hemofilia B grave.

En el caso de la hemofilia A, como saben, la terapia génica es aún más complicada porque el gen es más grande y más complicado. Por lo tanto, se han utilizado distintos métodos y estrategias, como la optimización de codones, la eliminación del dominio B con promotor específico hepático. La expresión génica in-vivo se ha usado en ratones y en primates no humanos en 2004-2011. El primer ensayo clínico de la primera terapia génica en humanos la hizo BioMarin usando AAV5 y este resultado se publicó en New England Journal of Medicine y mostró resultados interesantes.

Y ahora en este cuadro, pueden ver cómo las cosas están cambiando. Hay distintas compañías tratando de traer el uso de niveles diferentes del vector utilizando los vectores AAV2, AAV5 y AAV8. De nuevo, como dije, hay diferentes expresiones del factor 8 que se han logrado. BioMarin vino con la normalización de la expresión del factor 8 y ese resultado fue asombroso y ahora esperamos ver un buen resultado como se ha informado en la publicación de BioMarin que tuvieron en el ensayo clínico de fase 3 en el punto de atención, durante la ISTH de este año en Melbourne. Y de nuevo, también otras compañías están mostrando resultados interesantes.



Si tengo que unir lo que trataba de decir en esta presentación de media hora, eso más lo que dije sobre los productos extendidos y la terapia de no reemplazo, también la terapia génica, parece ser un enfoque poderoso en el control de la hemofilia y podría ofrecerse a largo plazo y finalmente, en el futuro, usando otros tipos de vectores, como lentivirales o incluso las estrategias como edición pueden curar definitivamente. Pero podemos decir que los resultados de los ensayos clínicos de la terapia génica usando un vector viral adenoasociado, en definitiva, muestran expresiones a largo plazo con el factor 9. El resultado con el factor 8 se informará durante la ISTH, después de tres años.

Obviamente, con todos estos pacientes, nuestra sociedad tiene una gran responsabilidad de enseñar a todos los médicos y científicos y a los pacientes a hacer seguimiento del control a largo plazo en términos de ganancias, seguridad y eficacia. Y necesitamos diseñar el conjunto de datos mínimo que se usará en cada centro. Cada paciente tratado con terapia génica debe estar en esta base de datos y las bases de datos nacionales e internacionales. El vínculo de estas bases de datos nacionales debe estar disponible. Los reguladores deben tener acceso a estos datos, así como la academia. Este tipo de recopilación de datos independientes debería darnos información clara sobre si estos tipos de estrategias son buenos y eficaces como estamos viendo ahora.

Asuntos críticos. Todo es hermoso, pero aún pensamos que necesitamos vigilar la durabilidad de la expresión del factor de coagulación en la terapia génica. Debemos entender por qué tenemos 8-12 semanas después de la inyección, un incremento de las enzimas hepáticas y cuál es el elemento que en algunos pacientes está causando el aumento de esta enzima. Además, los perfiles de seguridad de distintos serotipos de AAV de deben entender. El efecto del proceso de fabricación del vector y el nivel de expresiones y variabilidad entre los distintos pacientes y de un lote a otro del vector.

La genotoxicidad probable, que es extremadamente importante. Tenemos que entender si contamos con vectores de inducción de genes integrantes al hígado. Si existe un riesgo y cuál es el porcentaje de esta integración, si es seguro o no. Eso sería realmente importante para nosotros en el futuro, que tengamos algunos datos sobre las biopsias de hígado de los pacientes que han sido tratados con la terapia génica.

Finalmente, tenemos que entender qué tipo de ensayos de laboratorio debemos usar porque de otra forma lo que logramos con un ensayo clínico es diferente del otro y no podemos comparar la eficacia de los resultados alcanzados con dos tipos diferentes de estrategia.

Muchas gracias por su atención.





Historia del reemplazo del factor de tratamiento de la hemofilia por la terapia génica

