

Un nouveau Traitement dans la maladie de Willebrand

Dr Fabienne Genre-Volot

Coordonnateur du CRC-MHC Dijon Bourgogne



Maladie de Willebrand : 96 ans d'histoire

- De la découverte aux traitements : les grandes étapes
 - 1926 : découverte par Erik von Willebrand : « Pseudo hémophilie héréditaire »
 - 1953 : « Hémophilie Vasculaire » car TS long et FVIII bas
 - 1966 : premiers cryoprécipités
 - 1971 : caractérisation du facteur Willebrand
 - 1977 : essais de traitement par la desmopressine et par les premiers concentrés de facteur VIII
 - 1985 : clonage de l'ADNc du Willebrand
 - 1989 : développement d'un produit destiné aux malades Willebrand
 - 1994 : commercialisation du facteur Willebrand LFB®
 - 2004 : mise sur le marché du Wilfactin®
 - 2015 : mise sur le marché en France du Voncento®, disponible en Australie depuis 2008
 - 2019 : commercialisation en France de l'Eqwilate®
 - 2019 : mise sur le marché français du 1^{er} facteur Willebrand d'origine recombinante rVWF : Veyvondi®

Concentrés de Facteur Willebrand disponibles en France

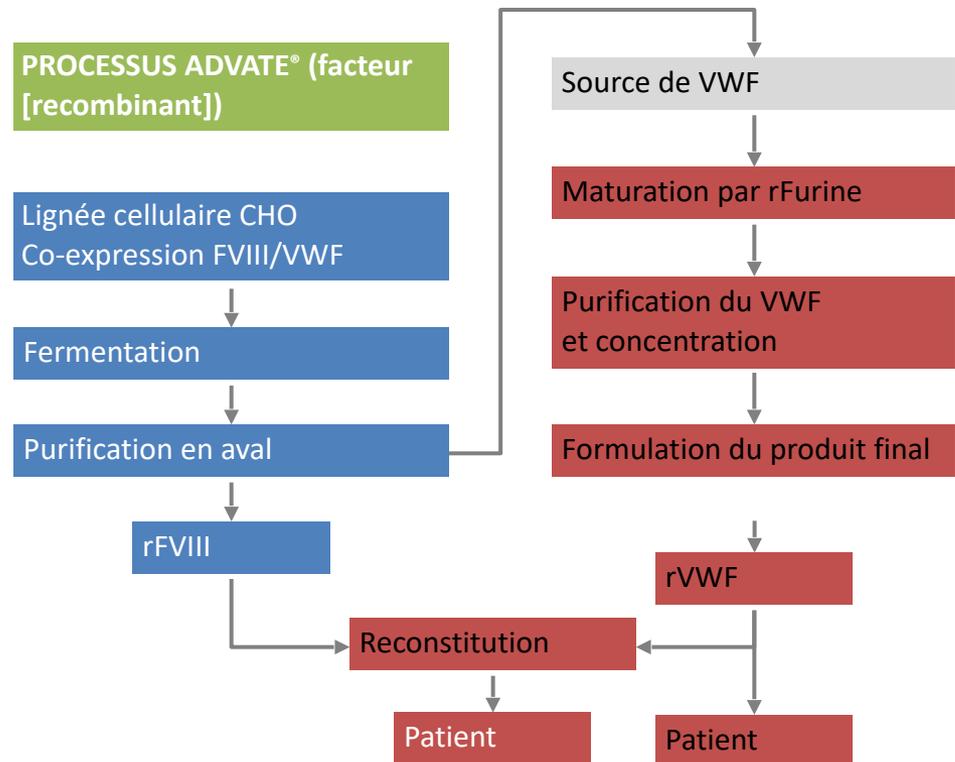
Spécialité	Laboratoire	Préparation	Purification	Inactivation virale	Présence ou pas de FVIII
Wilfactin®	LFB	plasmatique	Chromatographie échangeuse d'ions	SD + nanofiltration+ chauffage à sec	non
Wilstart®	LFB	plasmatique	Chromatographie échangeuse d'ions	SD + nanofiltration+ chauffage à sec	Oui 500 UI FVIII 1000 UI FVW
Voncento®	CSL Behring	plasmatique	Chromatographie gel filtration	SD + chauffage à sec	Oui 500 UI FVIII 1200 UI FVW
Eqwilate®	Octapharma	plasmatique	Chromatographie échangeuse d'ions	SD + chauffage à sec	Oui ratio 1:1
Veyvondi®	Takeda	recombinant	Chromatographie échangeuse d'ions	SD + ultrafiltration	non

Processus de fabrication du rVWF : Veyvondi®

rFVW est produit sans composants humains ou animaux exogènes.

rFVW est une protéine de VWF pure avec des sous-unités de VWF intactes.

rFVW est produit en l'absence d'ADAMTS13 et ne contient pas de fragments issus de la protéolyse par ADAMTS13.



veyvondi
vonico^g alfa
(Facteur von Willebrand
recombinant humain)



Médicament : VEYVONDI® (vonico^g alfa, facteur von Willebrand d'origine recombinant), poudre et solvant pour solution injectable, VEYVONDI 650 UI, VEYVONDI 1300 UI

Indications actuelles : VEYVONDI® est indiqué chez les **patients adultes** atteints de la maladie de von Willebrand pour:

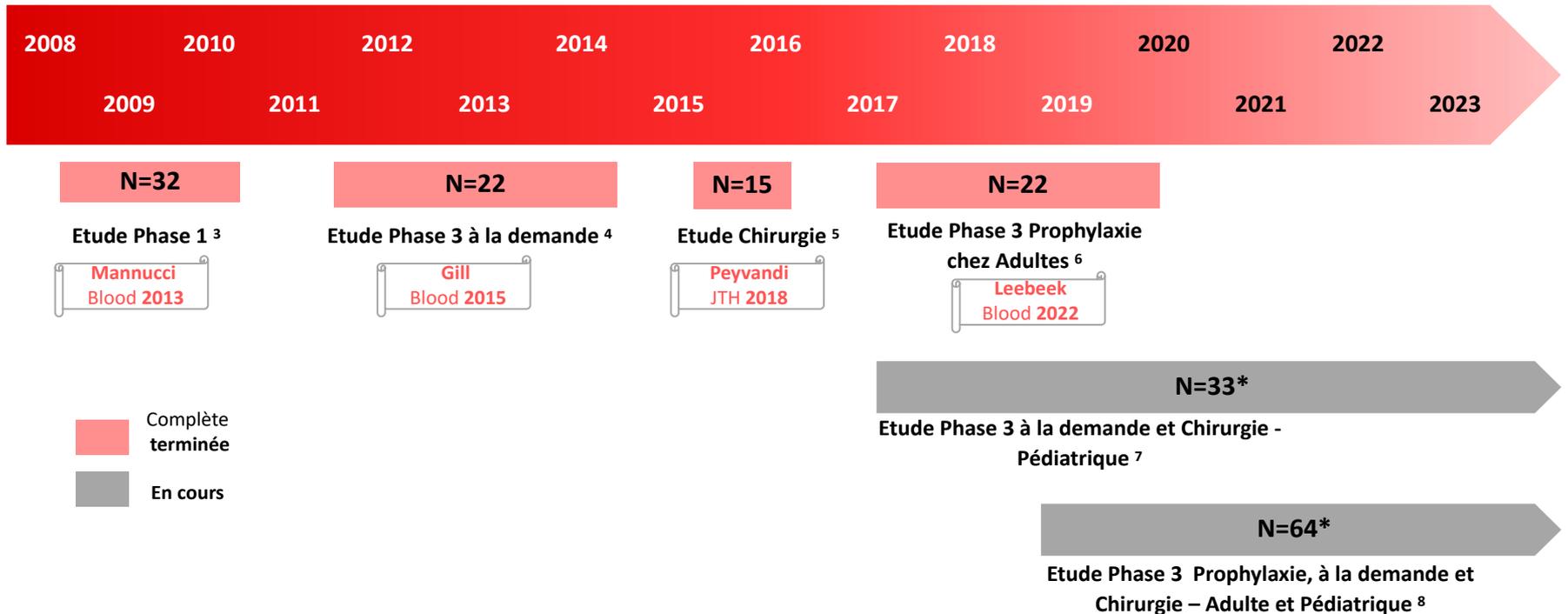
- **le traitement et la prévention des saignements d'origine chirurgicale**
- **le traitement à la demande des hémorragies en dehors d'un contexte chirurgical, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou n'est pas indiqué.**



Actuellement disponible et commercialisé dans **12 Pays**

aux **USA, Japon, France, Allemagne, Suisse, Autriche, Norvège, Danemark, Suède, Irlande, Pays Bas et UK.**

De futures indications : Prophylaxie à long terme, Pédiatrie



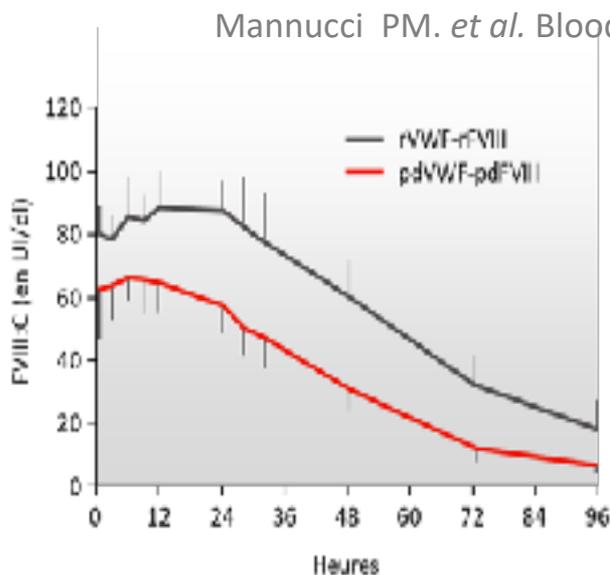
*Estimated enrollment; *Aged 12 to <18 years, VWD, von Willebrand disease.

1. NCT02932618. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02932618> [Accessed October 2020]; 2. NCT02879135. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879135> [Accessed October 2020]; 3. NCT02816660. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02816660> [Accessed October 2020]; 4. Gill JC et al. Blood 2015;116:2038-46; 5. Peyvandi F et al. Poster P236-3 presented at International Society on Thrombosis and Haemostasis 2017, Berlin, Germany, 8-13 July, 2017; 6. NCT02979087. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02979087> [Accessed October 2020]; 7. NCT02932618. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02932618> [Accessed October 2020]; 8. NCT02879135. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879135>.

rVWF : 1^{ères} Données de pharmacocinétique

Etude de phase I (32 patients) – Mannucci et al Blood 2013

- rVWF : sûr et bien toléré
- Profil de Pharmacocinétique comparable à un pVWF : Haemate P[®]
- Augmentation de la stabilisation du FVIII endogène



- une **augmentation secondaire du FVIII endogène plus importante** avec l'association rVWF-rFVIII qu'avec le concentré de pdVWF-pdFVIII.
- 72 heures après l'administration, FVIII:C était **significativement plus élevé** ($P < 0,01$) avec l'association rVWF-rFVIII qu'avec pdVWF-pdFVIII.

- 
- La demi vie ($T_{1/2}$) moyenne de la VWF:RCo observée pour le rVWF était de 22,6 heures pour le rVWF seul et de 22,5 heures pour l'association rVWF-FVIII
 - Les taux de FVIII ont augmenté rapidement après l'injection de rVWF seul, avec des taux hémostatiques obtenus en 6h et maintenus 72hs
 - Une seule injection a été efficace dans 81,8% des saignements
 - Le concentré de rVWF a été bien tolérée, les événements indésirables ayant été généralement légers à modérés et passagers
 - Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-VWF

- Étude de phase III, prospective, ouverte, non contrôlée et non randomisée
- Enregistrée sur www.clinicaltrials.gov : NCT02283268

15 patients avec maladie de Willebrand sévère ont reçu un total de 104 injections de rVWF associé ou non au rFVIII pour 10 chirurgies majeures, 4 chirurgies mineures , 1 chirurgie orale

- L'efficacité hémostatique globale a été jugée « excellente » (73,3 %) ou « bonne » (26,7 %).
- L'efficacité hémostatique peropératoire a été jugée « excellente » (86,7 %) ou « bonne » (13,3 %).

Tolérance

- Aucune réaction allergique grave
- Absence de développement d'inhibiteurs du rVWF
- Survenue d'un événement thromboembolique potentiellement lié au traitement (**un cas de thrombose veineuse profonde (TVP) cliniquement asymptomatique a été signalé chez un sujet de l'étude chirurgicale ayant bénéficié d'une arthroplastie totale de la hanche. L'événement s'est résolu sans séquelles**)

La plupart des injections (89 %) et des interventions chirurgicales majeures (70 %) ont été traitées par rVWF seul



rVWF EN PEDIATRIE OD – SURG.

PROTOCOL IDENTIFIER: 071102

EudraCT Number: 2016-001477-33

Etude clinique de phase 3, prospective, multicentrique, visant à déterminer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance du rVWF avec ou sans ADVATE dans le traitement et le contrôle d'épisodes hémorragiques, ainsi que l'efficacité et la sécurité d'emploi du rVWF lors d'interventions chirurgicales programmées ou en urgence, et la pharmacocinétique (PK) du rVWF chez des enfants porteurs d'une forme sévère de maladie de Willebrand

En
cours



En
cours

rVWF ETUDE D'EXTENSION OD – SURG & LTP

Protocole SHP677-304

N° EudraCT 2018-003453-16

Étude multicentrique de phase IIIb, prospective, en ouvert, non contrôlée, portant sur la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme du FvWr chez des patients pédiatriques et adultes atteints d'une forme sévère de la maladie de von Willebrand (MvW)

rVWF TAK577-5002 rétrospective OD
Collecte rétrospective de données sur l'utilisation de VEYVONDI en traitement à la demande et chirurgie chez l'adulte ayant une maladie de VWD.

En
cours

En
cours

rVWF PASS TAK-577-4005 PI Pr Susen

Etude non-interventionnelle, rétrospective évaluant le risque de survenue de certains événements indésirables chez les patients adultes traité par Veyvondi

En
cours

rVWF: TAK-577-3001 LTP Ped

Etude clinique de phase 3, prospective, en ouvert, non-contrôlée, multicentrique visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du rVWF en prophylaxie chez des enfants porteurs d'une forme sévère de maladie de Willebrand