
Características Técnicas y Farmacocinéticas de los Concentrados de Factores de la Coagulación

Mesa Redonda
Hemostasia: de los Nuevos Conceptos a la Aplicación
Clínica

J. Bruno Montoro Ronsano

VIII Jornadas Farmacéuticas sobre el Tratamiento de las
Coagulopatías Congénitas, Madrid, 2 - 4 de Diciembre, 2013

Concentrados de Factores de la Coagulación

Antecedentes:

-**1938** Se comprueba, experimentalmente la eficacia de la transfusión sanguínea, aunque existen antecedentes desde 1840

-**1947** EJ Cohn describe un modelo eficiente de fraccionamiento de las proteínas del plasma

-**1953** J Watson & F Crick descubren el ADN -Ácido Desoxirribonucleico-

-**1959** JG Pool descubre el crioprecipitado, cuyo empleo se generaliza a partir de 1964

-**1967** Se comercializa el primer Concentrado de Factor VIII; en 1971 se comercializa el de Factor IX. En España, en 1974 (Factor IX), 1975 (Factor VIII) y 1977 (CCPA)



Edwin Joseph Cohn,
(1892 - 1953)



Judith Graham Pool,
(1919-1975)

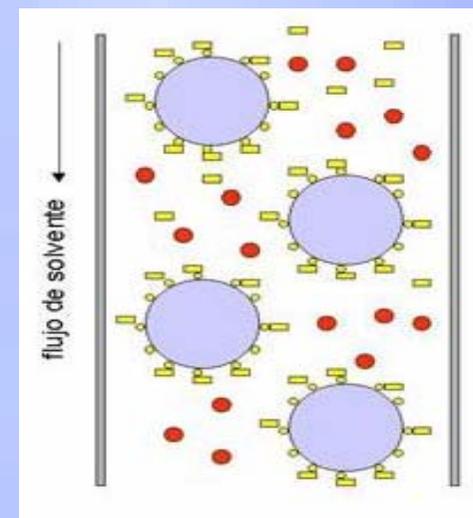
Concentrados de Factores de la Coagulación

Antecedentes:

-**1983** Se comercializa el primer concentrado inactivado por Pasteurización. En 1987, no quedan en el mercado concentrados no seguros

-**1984** Se clona el gen del Factor VIII, por dos equipos de investigadores. Entre 1984 y 1995 se efectúa el desarrollo farmacológico y clínico

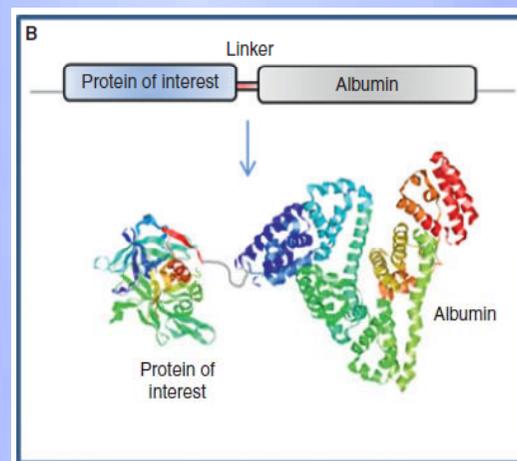
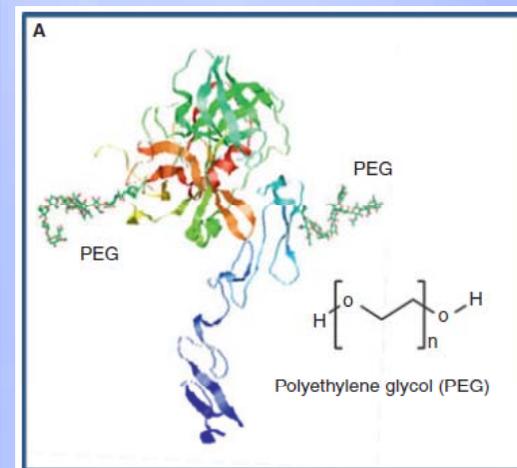
-**1987** Se comercializa el primer concentrado de Factor VIII plasmático ultra puro (purificado mediante anticuerpos monoclonales murinos frente al Factor VIII)



Concentrados de Factores de la Coagulación

Antecedentes:

- 1996** Se comercializa en España el Factor VIII obtenido por biotecnología. Hasta 2005 se conocen tres generaciones de productos recombinantes
- 1998** Se inicia la investigación clínica en terapia génica en coagulopatías congénitas
- 2001** Se comercializa en España la primera proteína biotecnológica, con semivida biológica prolongada, por adición de restos siálicos
- 2011** Terapias alternativas a la reposición de factor (al menos cuatro estrategias se inician seriamente)



Concentrados de Factores de la Coagulación

Coagulopatías Congénitas:

	Función	Conc Plas	T1/2
-Factor VIII	CE	0.1 mg/L	(8-12 h)
-Factor IX	SP	5 mg/L	(18-30 h)
-Fibrinógeno	Su	2 - 4.5 g/L	(4-6 d)
-Factor II	SP	100 mg/L	(2-3 d)
-Factor VII	SP	5 mg/L	(4-6 h)
-Factor X	SP	10 mg/L	(1-2 d)
-Factor XIII	TG	30 mg/L	(4-8 d)
-Factor VIIa, -Factores CPa			

Concentrados de Factores de la Coagulación

Características:

-Origen:

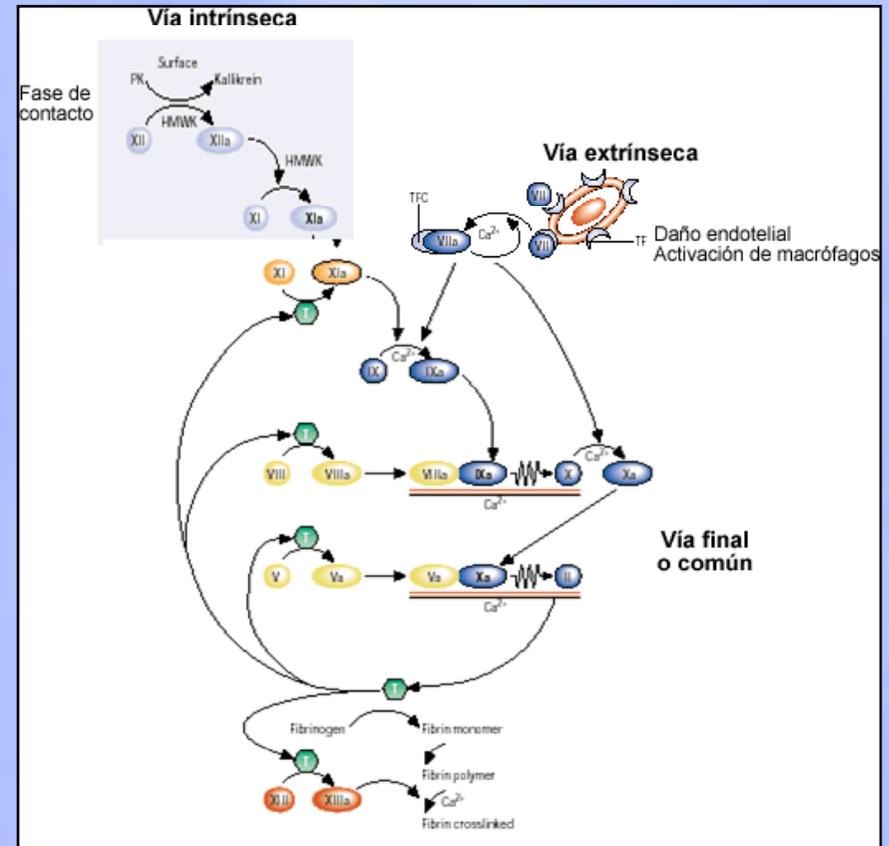
Naturaleza biológica de la proteína activa

-Pureza:

Actividad Específica o proporción de proteína activa respecto al total

-Seguridad:

Mecanismos para evitar la transmisión de virus patógenos



Concentrados de Factores de la Coagulación

ORIGEN:

-Plasma:

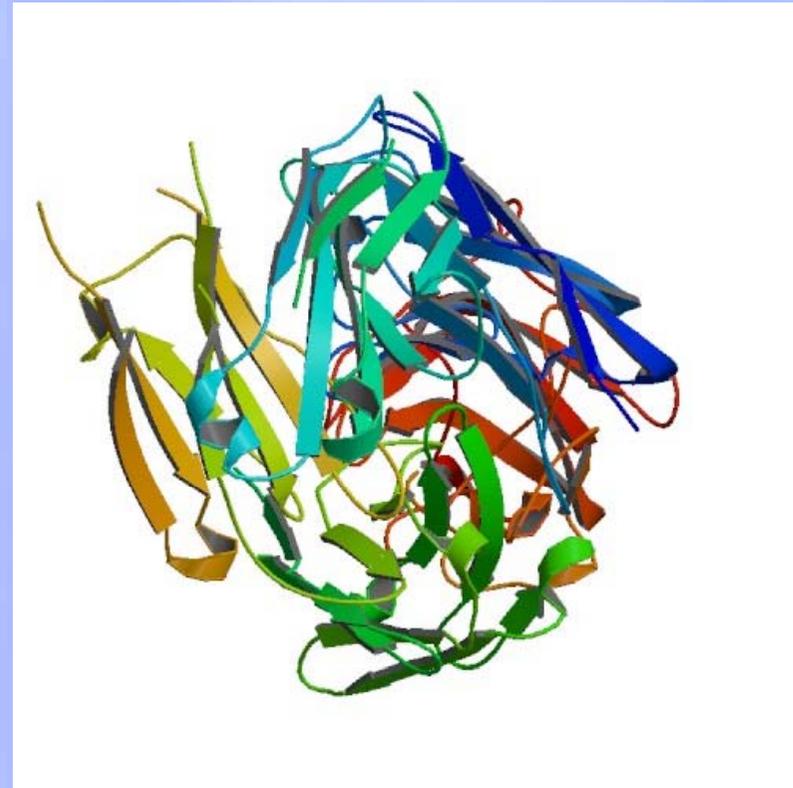
Fraccionamiento a partir de Plasma de donantes humanos sanos

-Recombinación genética:

Inserción y expresión del gen del Factor en líneas celulares eucariotas

-Terapia génica:

Transferencia del gen del Factor al sujeto, para su posterior expresión



Concentrados de Factores de la Coagulación

ORIGEN

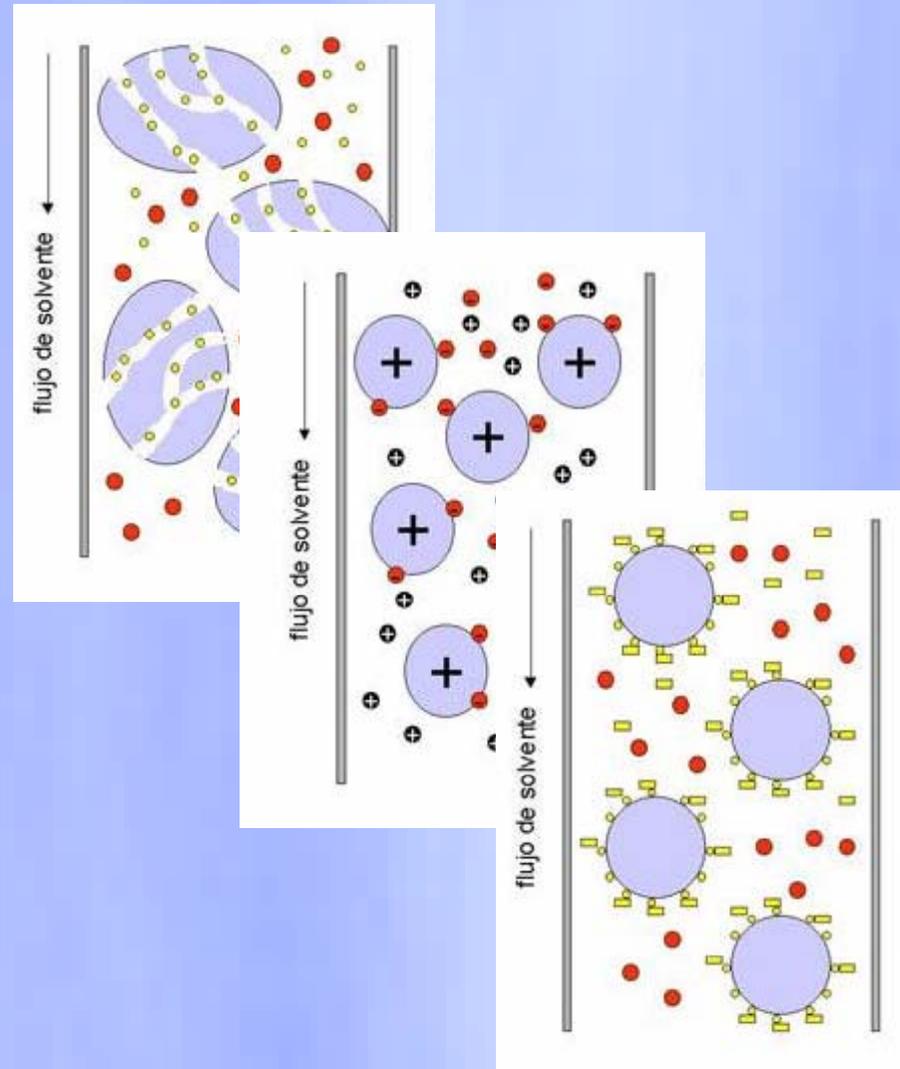
Plasma: Tecnología Fraccionamiento

Separación

- Crioprecipitación
- Adsorción con resinas, $\text{Al}(\text{OH})_3$
- Precipitación selectiva con etanol:
Cohn-Oncley, Kistler-Nishmann
Etanol, pH, Fuerza iónica,
T, Concentración proteica

Purificación

- Cromatografía
Intercambio iónico,
Inmunofinidad,
Adsorción,



Concentrados de Factores de la Coagulación

ORIGEN

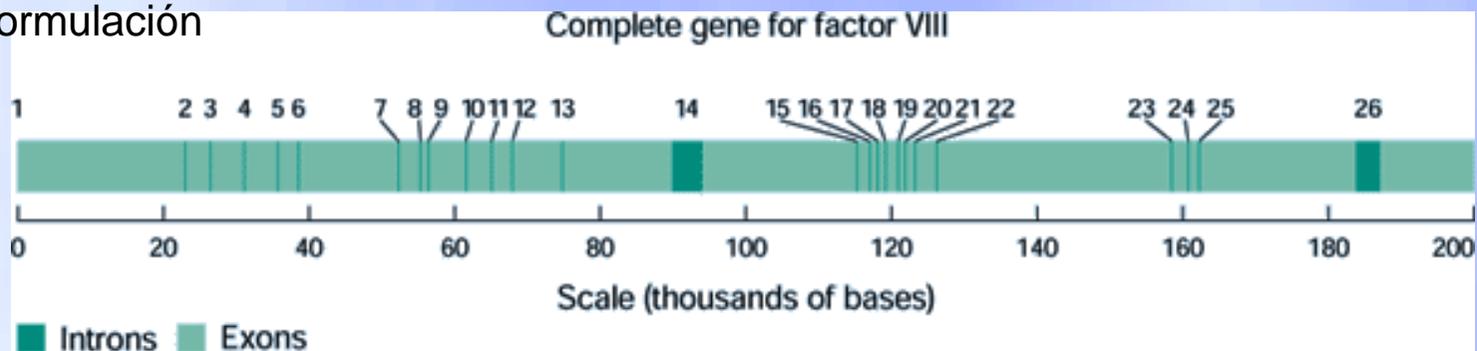
Recombinación Genética: Tecnología

Obtención

- Inserción del gen humano en una línea celular eucariota,
- Cultivo y multiplicación de la línea celular, y
- Expresión del gen y síntesis de la proteína

Formulación

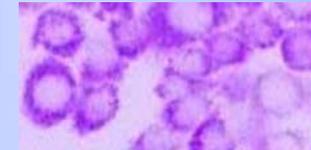
- Purificación,
- Estabilización y
- Formulación



Concentrados de Factores de la Coagulación

ORIGEN

Recombinación Genética: Generaciones

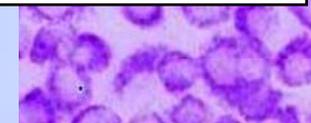


	Generación 1 (rFVIII)	Generación 2 (rFVIII)	Generación 2 (rFVIII-BDD)	Generación 3 (rFVIII)
Línea celular	CHO	BHK	CHO	CHO
Sistema de expresión	FVIII	FVIII	FVIII-BDD	FVIII
Aditivos en medio de cultivo	humano animal	humano no animal	humano no animal	no humano no animal
Fermentación	por lotes/perfusión	perfusión continua, con retención celular*		
Purificación	Cromatografía (inmunofinidad, intercambio iónico, quelación)			
Inactivación viral	NO	SÍ*		
Formulación	albúmina	sucrosa, histidina, glicina, polisorbato*		

CHO, chinese hamster ovary cell line; BHK, baby hamster kidney cell line

*variación de características y de estabilizantes para cada especialidad farmacéutica

Berntorp. Haematologica 2004; 89 (Suppl 1):3-7



Concentrados de Factores de la Coagulación

PUREZA Categorías

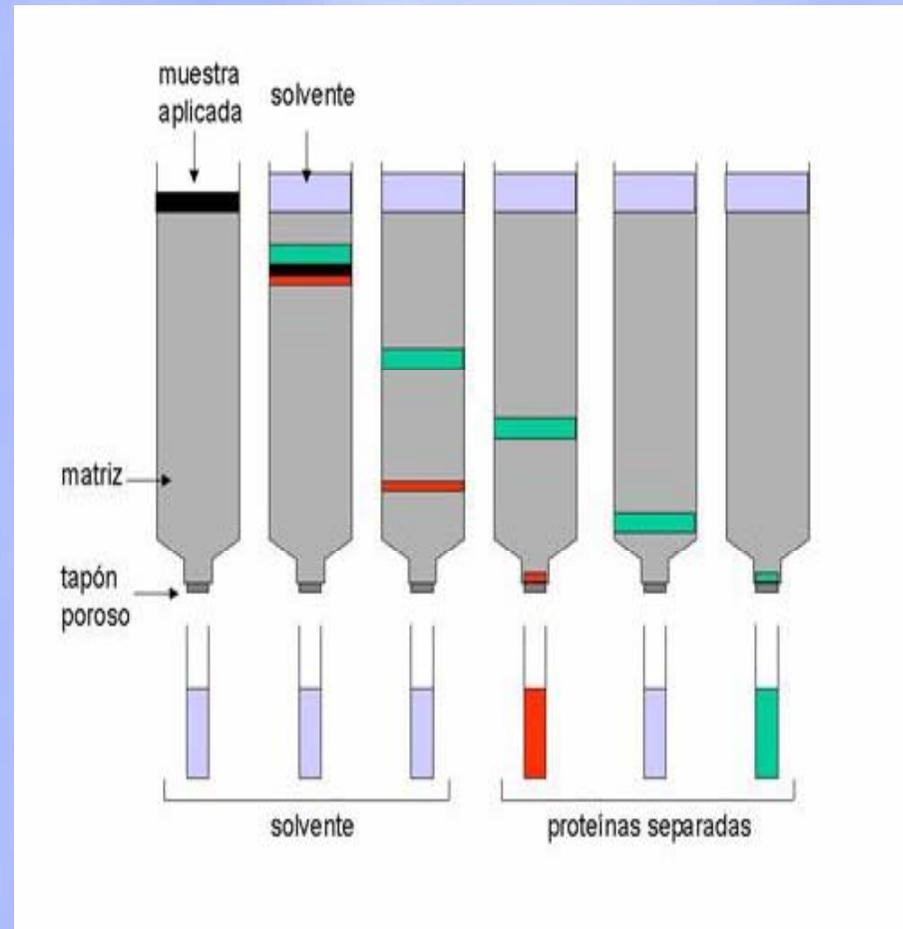
Pureza (UI/mg de proteína)+	Método de purificación
Ultra Puro (4.000-13.000)	Factor VIII recombinante
Ultra Puro (1.000-3.000)	FVIII plasmático, cromatografía de inmunoafinidad
Alta Pureza Convencional (50-1.000)	FVIII plasmático, cromatografía de intercambio iónico
Pureza Intermedia – Alta (1-50)	FVIII plasmático, separación convencional

+ Descontada la proteína tecnológica

Concentrados de Factores de la Coagulación

PUREZA Ventajas

- Efecto de los contaminantes:
 - Sobrecarga proteica
 - Actividad específica
- Facilidad de manejo y administración
- Tolerancia e inmunogenicidad
- Inmunomodulación
- Potencial trombotogénico
- Estabilidad del Factor
 - Funcional
 - Inmunológica
- Desarrollo de inhibidores



Concentrados de Factores de la Coagulación

SEGURIDAD

Seguridad vírica:

-Derivados del plasma:

Susceptibles de transmisión de los denominados virus trasfusionales (VHC, VHB, VIH, VHA, Parvovirus B19)

-Medidas aplicadas:

Selección de donantes

Análisis de donaciones (Ac VIH 1-2, VHC; Ag VHB)

Análisis de mini-pools para fraccionamiento (PCR VHC)

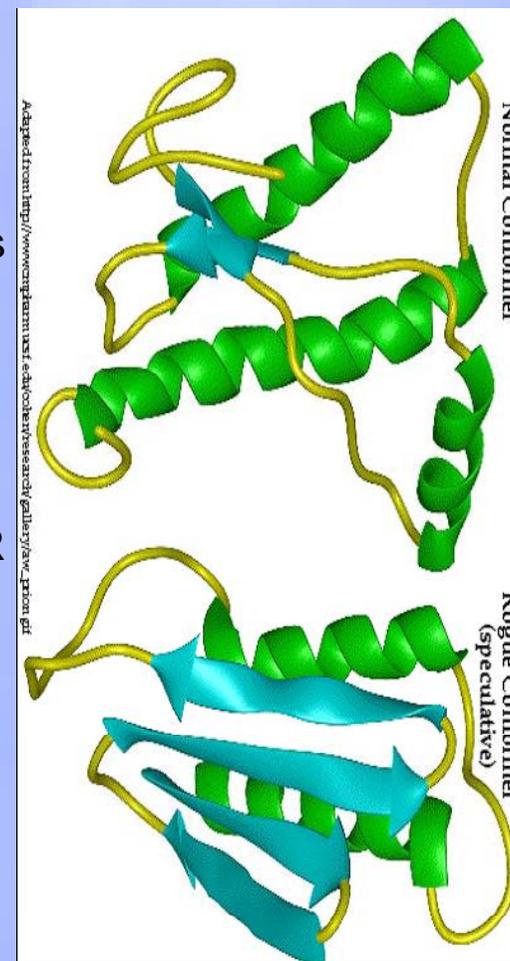
Métodos de inactivación específicos

Farmacovigilancia

-Seguridad frente a VHC, VHB, VIH

-Virus emergentes y/o otros:

VHG, TTV, WNV, SRAS, cH5N1, vECJ



Concentrados de Factores de la Coagulación

SEGURIDAD

Seguridad vírica: Métodos de Inactivación

-Tratamiento por calor:

- Pasteurización: 60 °C, 10 h, en solución acuosa
- Calor húmedo: 60 °C, 10 h, presión de vapor 1.2 bar +
80 °C, 4 h, presión de vapor 1.2 bar

-Tratamiento químico:

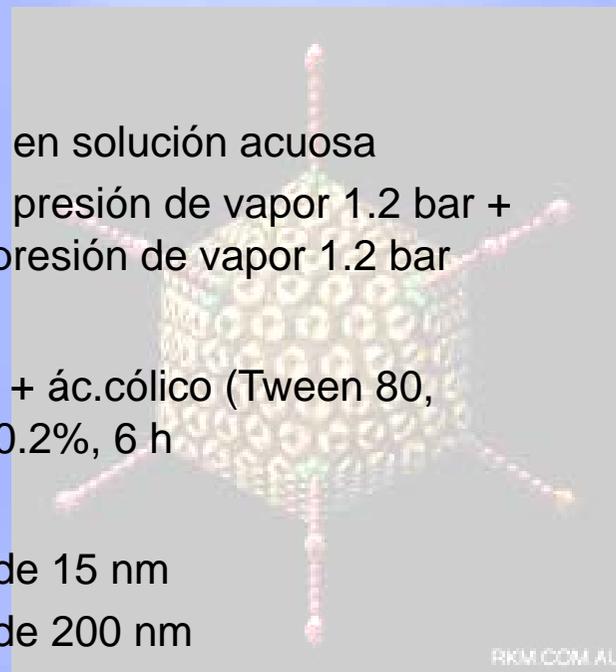
- Solvente/Detergente: TNBP 0.3% + ác.cólico (Tween 80, Tritón 100) 0.2%, 6 h

-Tratamiento por membranas:

- Nanofiltración: Membrana de 15 nm
- Ultrafiltración: Membrana de 200 nm

-Doble inactivación:

- Tratamiento químico + calor: Solvente/Detergente + calor seco (80 °C, 72 h)



Concentrados de Factores de la Coagulación

Recombinación Genética / Plasma: Características

Alternativa al plasma:

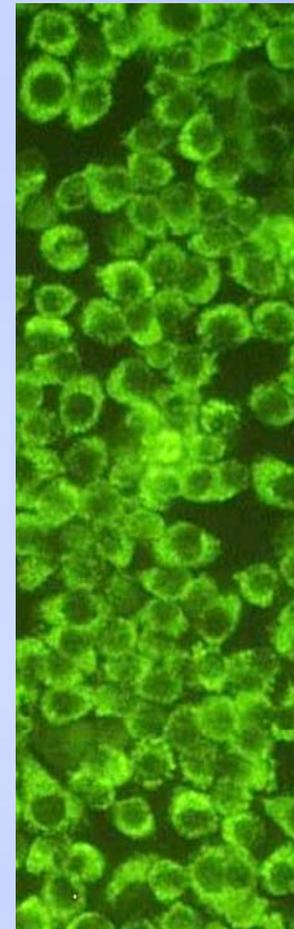
- No limitación en la materia prima
- Seguridad conceptual frente a virus
- Costes de explotación sostenidos

Pureza:

- Actividad específica > 3500 U/mg

Seguridad:

- Línea celular (BHK, CHO); Ac. Monocl. murinos (purificación)
- Proteínas humanas/animales (medio cultivo, estabilizante)
- Patrón biológico oro



Concentrados de Factores de la Coagulación

Preparados comerciales, Factor VIII (Plasmático):

Nombre	Método de Purificación	Inactivación	Estabilización	AE(UI/mg)
	Haemate P®	Precipitación múltiple		
Haemoctin SDH®	Cromatografía afinidad	S/D + 80 °C, 72h	FvW Complejo	> 100
Beriate P®	CII	Pasteurización	Sacarosa	> 100
Fanhdi®	Cromatografía afinidad	S/D + 80 °C, 72h	Albúmina	> 100
Octanate®	Cromatografía afinidad	S/D + 80 °C, 72h	FvW Complejo	> 100
Willate®	Cromatografía afinidad	S/D + 80 °C, 72h	FvW Complejo	> 100

Concentrados de Factores de la Coagulación

Preparados comerciales, Factor VIII (Recombinante):

Nombre	Origen	Método		Estabilización
		Purificación	Inactivación	
Xyntha® (ReFacto AF®)	CHO	CII + CAP (TN8.2)	S/D + N	Sacarosa
Kogenate Bayer® Helixate Nexgen®	BHK	CII + Inmunofinidad	S/D	Sacarosa
Advate®	CHO	CII + Inmunofinidad	S/D	Trehalosa y manitol

Concentrados de Factores de la Coagulación

Preparados comerciales, Factor IX:

Factor	Origen	Método		Indicación
		Purificación	Inactivación	
Factor IX-X CSL®	Plasma	Adsorción sobre resina	Pasteurización	Déficit IX, X
Immunine SP®	Plasma	CII e I. Hidrofóbica	Calor húmedo +S/ D	Hemofilia B
Mononine®	Plasma	C Inmunoafinidad	Tiocianato sódico + Ultrafiltración	Hemofilia B
Factor IX G®	Plasma	C Afinidad + Quelante	S/D + Nanofiltración	Hemofilia B
Octanine®	Plasma	C Afinidad	S/D + Nanofiltración	Hemofilia B
BeneFIX®	CHO	CII	Nanofiltración	Hemofilia B

Concentrados de Factores de la Coagulación

Preparados comerciales, Factores VII, VIIa, XIII y CPA:

Factor	Origen	Método		Indicación
		Purificación	Inactivación	
FVII Immuno®	Plasma	Adsorción Al(OH) ₃	Calor húmedo	Déficit FVII
Fibrogammin®	Plasma	Precipitación múltiple	Pasteurización	Déficit FXIII
Feiba Immuno Tim 4®	Plasma	Adsorción sobre resina	Calor húmedo	Hemofilia A+I
Novoseven®	BHK	CII + Inmunoafinidad	S/D	Hemofilia A/B+I Déficit FVII

Concentrados de Factores de la Coagulación

Preparados comerciales, Coagulopatías adquiridas:

Factor	Origen	Método Purificación	Inactivación
Haemocomplettan®	Plasma	Precipitación múltiple	Pasteurización
Beriplex®	Plasma	Adsorción sobre resina	Pasteurización
Octaplex®	Plasma	Adsorción sobre resina	SD + Nanofiltración
Prothromplex®	Plasma	Adsorción sobre resina	Calor húmedo

Concentrados de Factores de la Coagulación

Farmacocinética, Características:

Antecedentes, Farmacocinética de Factor VIII, 1976 (Aronstam, Morfini, Schimpf).

Modelo FC/FD

El análisis temporal del efecto farmacológico se analiza mediante modelos FC/FD que consideran el equilibrio del fármaco entre el plasma (lugar de toma de muestras farmacocinéticas) y el lugar de acción.

La técnica de determinación del factor en plasma es un bioensayo (actividad procoagulante de factor).

El modelo farmacocinético describe el curso temporal del efecto terapéutico

Concentrados de Factores de la Coagulación

Farmacocinética, Características:

Actividad plasmática

2 UI/ml	Niveles altos, encontrados en el embarazo
0,5- 2 UI/ml	Intervalo normal de Factor VIII
0,25 - 0,49 UI/ml	Aprox. 1/3 de portadoras tienen niveles en rango normal/subnormal
0,06 - 0,24 UI/ml	← Nivel por encima del cual es rara la hemorragia tras accidentes
0,01- 0,05 UI/ml	Hemofilia moderada
< 0.01 UI/ml	Hemofilia grave

Concentrados de Factores de la Coagulación

Farmacocinética, Interés:

El conocimiento del perfil farmacocinético permite el **diseño racional de la terapia**, con objeto de maximizar el beneficio clínico.

La información sobre la farmacocinética del Factor facilita un empleo **más eficiente** de un recurso cada vez más escaso/elevado coste.

El análisis farmacocinético permite **interpretar** el comportamiento del Factor en situaciones especiales: pacientes con respuestas atípicas, o inhibidores de baja respuesta.

El conocimiento de la farmacocinética del Factor es esencial para un oportuno y racional **desarrollo** de futuros productos de Factor.

Concentrados de Factores de la Coagulación

Farmacocinética, Tipos de estudio:

Orientados al preparado

Caracterización del comportamiento *in vivo* de **un preparado** de Factor, para:

- Un comercializar nuevo producto
- Un cambio en un proceso de producción
- Un cambio en el lugar de fabricación

Orientados al paciente

Caracterización del comportamiento *in vivo* de un Factor, en **un individuo** concreto, requerido para:

- Individualizar el tratamiento
- Diseñar un regimen de profilaxis concreto
- Evaluar el estado hemostático del paciente

Concentrados de Factores de la Coagulación

Farmacocinética, Estudios de Caracterización :

Metodología

Análisis farmacocinético: No-Compartimental

Técnica analítica: Precisión, exactitud y sensibilidad

Protocolo: Pacientes –número y situación clínica-, dosis, evaluación de la potencia, puntos de muestreo y cronograma, diseño cruzado

Parámetros: Cl (mL/h/kg), MRT (h), Vda (mL/kg)

Morfini M, Lee M, Messori A. The design and analysis of half-life and recovery studies for factor VIII and factor IX. Factor VIII/ Factor IX. SSC of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. **Thromb Haemost** 1991;**66**: 384–6.

Lee M, Morfini M, Ingerslev J, Schulman S. On Behalf of the Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH: The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. Available at: **Official Communications of SSC**, <http://www.med.unc.edu/isth/>.

CPMP. Note for Guidance on Plasma-derived Medicinal Products. (CPMP/BWP/269/95 Rev. 3), January 2001. Available at: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/026995en.pdf>.

Concentrados de Factores de la Coagulación

Autores (año)	Preparado comercial	Cl (ml/kg/h)	V_d (ml/kg)	MRT (h)	t_{1/2} (h)
Messori (1984)	Kryobulin®TIM3	4,37 ± 2,09	59,5 ± 16,2	15,4 ± 4,6	-
	Koate®HT	3,14 ± 1,42	45,3 ± 21,9	14,9 ± 5,9	-
	Hemofil® T	3,73 ± 2,57	48,8 ± 20,5	15,5 ± 6,9	-
Ruffo (1985)	Kryobulin®	4,42 ± 1,81	56,3 ± 17,1	-	-
Matucci (1985)	Koate®	3,71 ± 1,52	51,8 ± 13,6	16,6 ± 9,2	-
	Kryobulin®	4,27 ± 1,44	53,9 ± 16,5	13,2 ± 3,0	-
Longo (1986)	Kryobulin®TIM3	3,83 ± 0,99	55,6 ± 9,3	15,9 ± 4,5	-
Messori (1988)	Kryobulin®, Hemofil®, Koate®	3,85 ± 1,94	58,2 ± 21,3	15,9 ± 7,1	12,2
Longo (1989)	Kryobulin®, Hemofil®, Koate®	4,87 ± 2,54	65,0 ± 19,9	-	17,8
Schwartz (1990)	Koate® HS	3,24 ± 0,80	57,4 ± 9,9	18,4 ± 3,9	13,92
Morfini (1991)	Monoclate® P	4,90 ± 3,11	72,5 ± 22,9	17,6 ± 6,4	-
	Monoclate® HT	5,04 ± 1,61	75,9 ± 12,5	15,7 ± 4,7	-
	Hemofil® M	5,10 ± 2,53	74,4 ± 24,6	15,2 ± 4,9	-

Concentrados de Factores de la Coagulación

Autores (año)	Preparado comercial	Cl (ml/kg/h)	V _a (ml/kg)	MRT (h)	t _{1/2} (h)
Messori (1992)	Haemate® P	2,82 ± 1,45	60,5 ± 21,2	-	-
	Beriate® P	3,27 ± 1,94	60,8 ± 21,0	-	-
Björkman (1992)	Monoclata® HT	4,24 ± 1,19	78,0 ± 20,0	18,8 ± 4,7	-
	Monoclata® P	4,44 ± 1,71	83,0 ± 20,0	19,8 ± 5,2	-
Lethagen (2007)	Haemate® P	3,26	-	-	15,6
Lethagen (2007)	Haemate® P	3,26	-	-	15,6
Björkman (2010)	Monoclata® Monoclata® P	180 (81-633)	3,32 l (1,5-7,13)	-	12,3 (7,9-19,6)
Kessler (2011)	Wilate®	3,9 (1,5)		20,6 (14,8)	15,8 (11)
	Humate®	3,7 (1,5)		17,4 (4,5)	12,8 (3,2)

Concentrados de Factores de la Coagulación

Autores (año)	Preparado comercial	CI (ml/kg/h)	V _a (ml/kg)	MRT (h)	t _{1/2} (h)
Fijnvandraat (1997) ³⁷	Refacto®	3,2 ± 0,9	44,8 ± 4,3	15,5 ± 5,8	11,7
		2,6 ± 0,8	40,8 ± 8,0	17,9 ± 9,2	
		2,9 ± 0,8	43,4 ± 7,5	16,2 ± 5,1	
		3,2 ± 1,1	49,1 ± 8,8	18,2 ± 10,7	
Powell (2007) ³⁹	Kogenate® FS	246,9 ± 25,9 ml/h 291,8 ± 26,1 ml/h	50 ± 19 49,2 ± 16,4	16 ± 22,5 13,4 ± 24,8	11,4 ± 21,8 10,2 ± 31
Blanchette (2008) ⁴⁰	Advate®	-	-	-	9,88 ± 1,89
Collins (2008) ⁴¹	Advate®	4,2 (2,7-6,3) 3,3 (2,2-5,2)	-	-	9,3 (7,5-12,7) 11,1 (8,8-15,4)
Collins (2009) ⁴²	Advate®	-	-	-	9,4 (7,4-13,1) 10,4 (7,5-16,5)
Björkman (2010) ⁴³	Advate®	4,34 (3,39-5,46) 3,16 (2,54-3,88)	0,5 dl/kg (0,45-0,58) 0,46 (0,39-0,52)	-	9,4 (8,1-10,8) 10,5 (9-12,2)
Martinowitz (2011) ⁴⁶	Advate®	4,17 (1,2)	4,466 ml (801,7) 61,31 ml/kg (7,9)	15,79 (4,74)	11,19 (3,51)

Concentrados de Factores de la Coagulación

Autores	Cl (ml/kg/h)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	IVR (U/dl:U/kg]
Factor IX plasmático				
Berntorp (1993) ⁶¹	4,3 (0,9)	29 (7,5)	34 (7,1)	-
Björkman (1994) ⁶²	4 (0,6)	34 (7,9)	37 (6,1)	1,3 (0,34)
Poon (1995) ⁶³	8,89 ± 2,91	-	23,9 ± 5,1	-
White (1997·1998) ⁴⁸	5,4 (1,1)	18 (5,3)	23 (5,6)	1,2 (0,28)
Goudemand (1998) ⁶⁴	-	34 (3,7)	45 (4,7)	1 (0,21)
Björkman (2001) ⁶⁵	4-9 años: 10,4 ± 2,25 10-19 años: 8,32 ± 2,3 20-29 años: 8,51 ± 1,16 30-39 años: 7,15 ± 1,39 40-49 años: 7,58 ± 1,7 50-56 años: 7,51 ± 0,26	4-9 años: 20 ± 4,2 10-19 20 ± 4,1 20-29 19 ± 4,9 30-39 20 ± 6,5 40-49 19 ± 4,2 50-56 17 ± 7,1	4-9 años: 26± 4,9 10-19 25 ± 5,3 20-29 26 ± 6,2 30-39 27 ± 7,7 40-49 27 ± 4,7 50-56 24 ± 9,6	4-9 años: 0,61 ± 0,21 10-19 años: 0,79 ± 0,27 20-29 años: 0,67 ± 0,19 30-39 años: 0,84 ± 0,15 40-49 años: 0,80 ± 0,29 50-56 años: 0,80 ± 0,23
Ewenstein (2002) ⁵²	-	-	-	1,7 (0,73)
Poon (2002) ⁵³	-	-	-	1,1 (0,26)
Hoots (2003) ⁶⁶	4,5	-	-	1,2
Martorell (2009) ⁵⁹	-	-	-	1,3 (0,35)
Aznar (2009) ⁶⁷	4,1 (1,2)	43 (29)	33 (4,7)	1 (0,3)
	3,8 (0,9)	31 (22)	32 (4,9)	1,3 (0,3)

Concentrados de Factores de la Coagulación

Autores	Cl (ml/kg/h)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	IVR (U/dl:U/kg]
Factor IX recombinante				
Kim (1992)	7,25 (2,53)	-	32,0 ± 19,4	-
White (1997/1998)	9,1 (1,5)	18 (5,1)	25 (6,3)	0,77 (0,27)
Roth (2001) Björkman (1997,2001)	8,4 (2)	19 (5)	26 (6,1)	0,75 (0,23)
Ewenstein (2002)	-	-	-	0,86 (0,31)
Poon (2002)	-	-	-	0,77 (0,19)
Ragni (2002)	7,8 (2,7)	21 (8,1)	-	0,75 (0,2)
Kisker (2003)	-	-	-	0,86
Lambert (2007)	8,3 (2,1)	23 (5,3)	-	0,7 (0,19)
Chang (2007)	4,8 (1)	24 (6,4)	30 (6,6)	1,08 (0,27)
Udata (2008)	7,5	21	27	-
Martorell (2009)	-	-	-	0,96 (0,22)
Aznar (2009)	3,8 (0,9)	31 (22)	32 (4,9)	1,3 (0,3)

Concentrados de Factores de la Coagulación

Farmacocinética, Estudios de Individualización:

Metodología

Análisis farmacocinético

Análisis Compartmental completo (paciente-preparado)

Análisis No-Compartmental (optimización de muestreo, 4 puntos, CI)

Modelo Bayesiano (optimización de muestreo, 2-3 puntos + biblio. poblac.)

Individualización

Profilaxis, Cirugía, Inhibidores

Carlsson M, Berntorp E, Björkman S, Lindvall K. Pharmacokinetic dosing in prophylactic treatment of hemophilia A. *Eur J Haematol* 1993; 51: 247–52.

Bjorkman S. Limited blood sampling for pharmacokinetic dose tailoring of FVIII in the prophylactic treatment of haemophilia A. *Haemophilia* 2010; 16: 597–605.

Concentrados de Factores de la Coagulación

Farmacocinética, Estudios de Individualización:

Implicaciones en la profilaxis

Análisis farmacocinético

-Modelo Bayesiano, 2-3 puntos de muestreo + Población

Importancia

-Elementos clave: Tiempo > 1 UI/dL; AUC; Cmax; IVR; cofactores sujeto

-Estrategias de dosificación: Intervalos reducidos (48h) y simétricos

-Impacto de nuevos desarrollos: caracterización nueva población

Collins PW, Fisher K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S, & IPSG PEWG. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia.

Haemophilia 2010; 1-9.

Björkman, S., Collins, P. and for the Project on Factor VIII/Factor IX Pharmacokinetics of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardization Committee of the ISTH (2013), Measurement of factor VIII pharmacokinetics in routine clinical practice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013; 11: 180–182.

Concentrados de Factores de la Coagulación

Farmacocinética, Estudios de Individualización:

Infusión continua

Aclaramiento:

$$Cl \text{ (ml/h/kg)} = \text{Ritmo Infusión (UI/h/kg)} / \text{FVIII:C (UI/ml)}$$

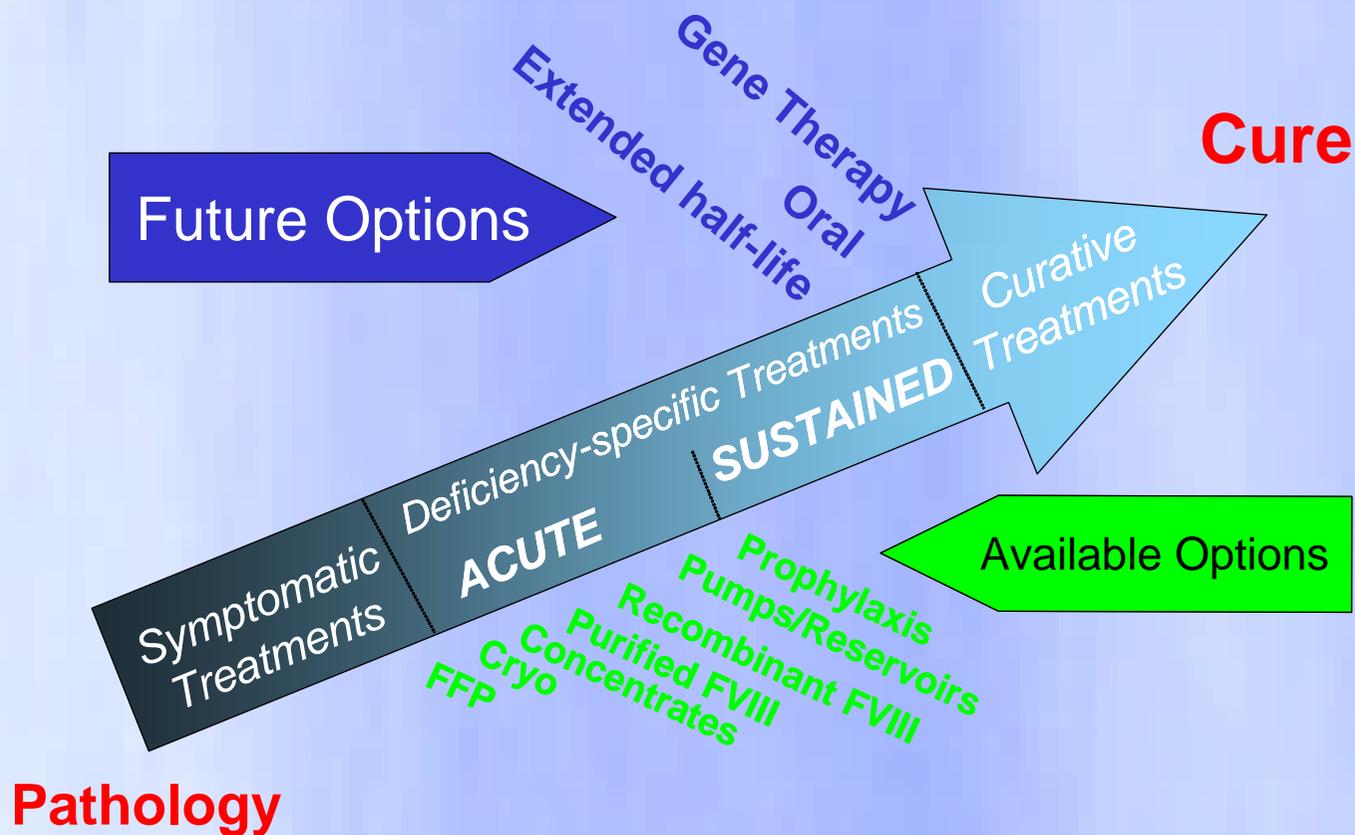
Actividad plasmática diana:

$$\text{FVIII:C (UI/ml)} = \text{Ritmo Infusión (UI/h/kg)} / Cl \text{ (ml/h/kg)}$$



Concentrados de Factores de la Coagulación

Escenarios próximos:

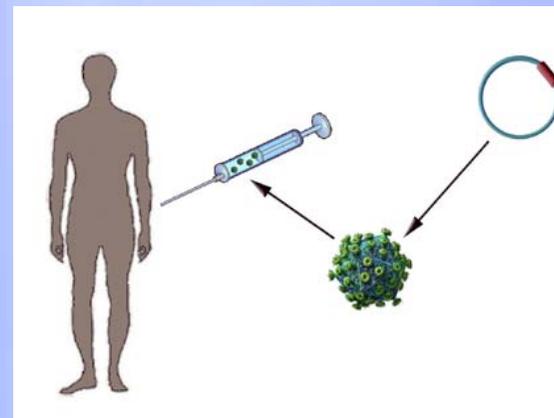


Concentrados de Factores de la Coagulación

Escenarios Próximos :

Terapia Génica

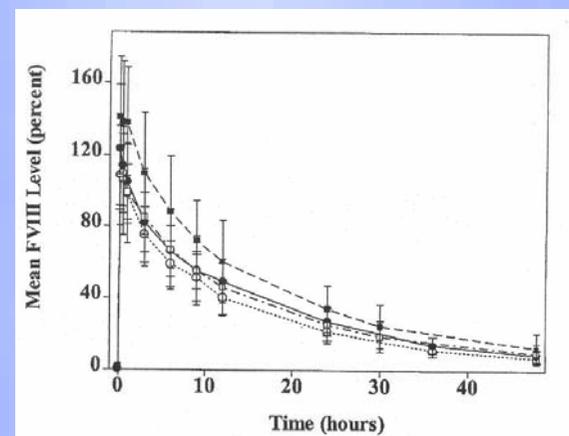
-Factor VIII y Factor IX en fase de Ensayo Clínico en Humanos



Nuevas Moléculas / Nuevas Formulaciones

-Vías de administración

-Perfil Farmacocinético más favorable



Concentrados de Factores de la Coagulación

Nuevas Moléculas / Nuevas Formulaciones

Farmacocinética: Limitaciones

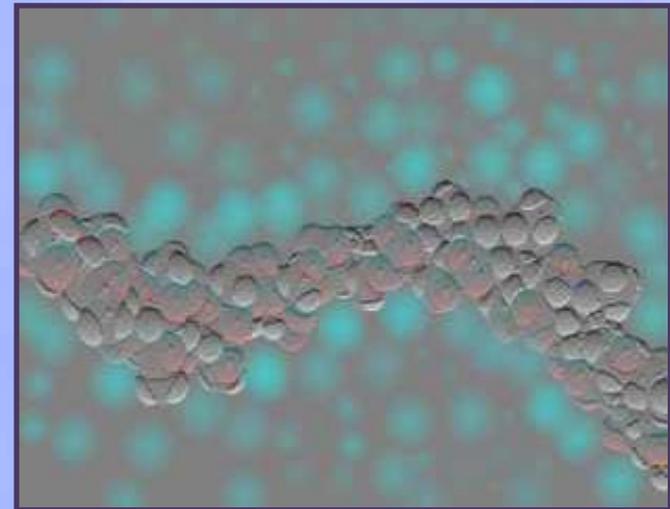
Vida media de eliminación corta

No atraviesa piel y/o mucosas (alveolo pulmonar)

Se destruye en el tracto GI

Distribución tisular pobre

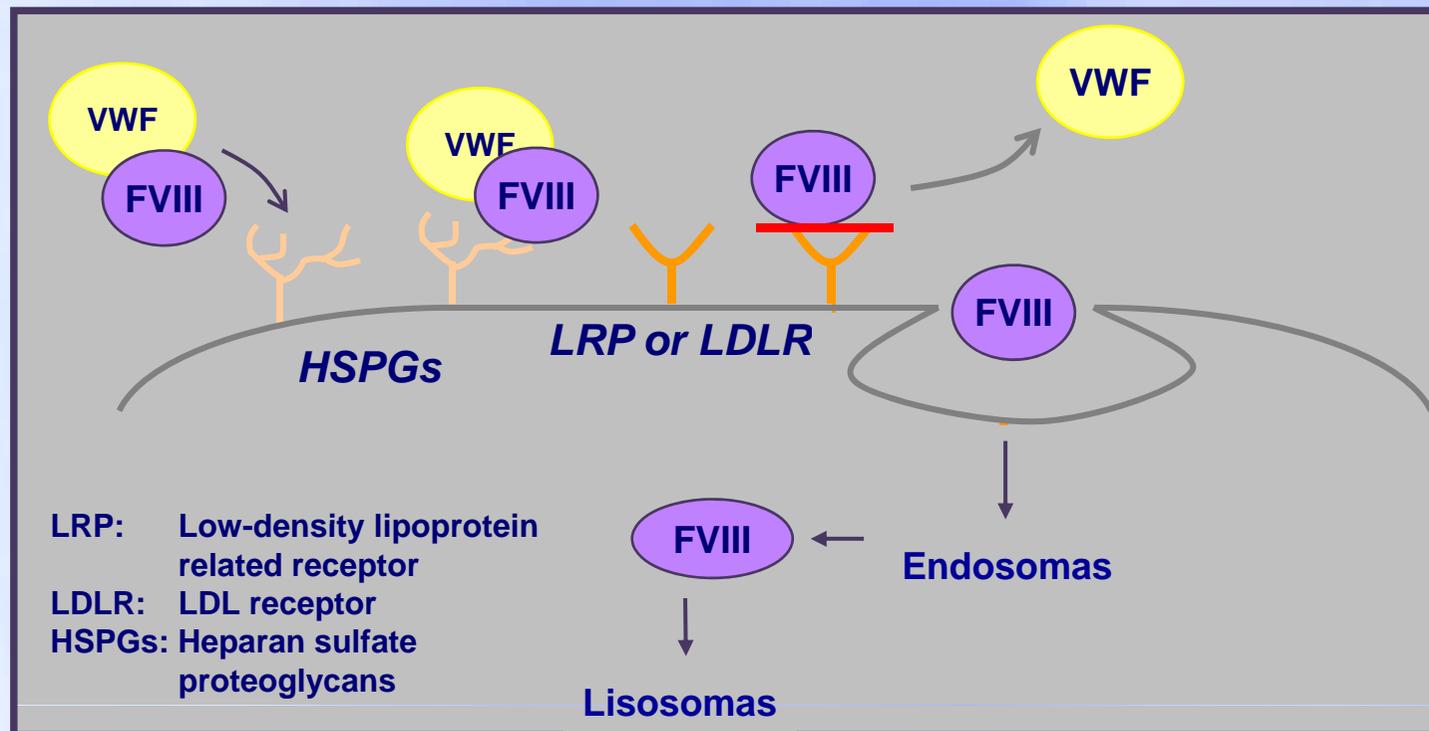
Creación de inhibidores si se administra por vía no IV



Concentrados de Factores de la Coagulación

Nuevas Moléculas / Nuevas Formulaciones

Mecanismos moleculares de aclaramiento del Factor VIII



Ananyeva et al., 2001; Saenko EL & Ananyeva NM, 2006

Concentrados de Factores de la Coagulación

Nuevas Moléculas / Nuevas Formulaciones

Extensión de la T1/2: Dianas potenciales

Modificaciones directas

- Mutaciones del FVIII
 - Resistente a la degradación
 - Resistente a la inactivación
 - Resistente al aclaramiento
- Modificación bioquímica del FVIII
 - PEGilación
 - Glicosilación
 - Fusión (Fc, Albúmina)

Modificaciones Indirectas

- Interferencia con el receptor que media en el aclaramiento del FVIII
- Formulaciones más estables
 - Liposomas PEGilados
- Modificación del VWF
 - VWF mutante
 - Modificación bioquímica del VWF

Concentrados de Factores de la Coagulación

Extensión de la T1/2 del Factor IX

FIX unido a albúmina (rFIX-FP)

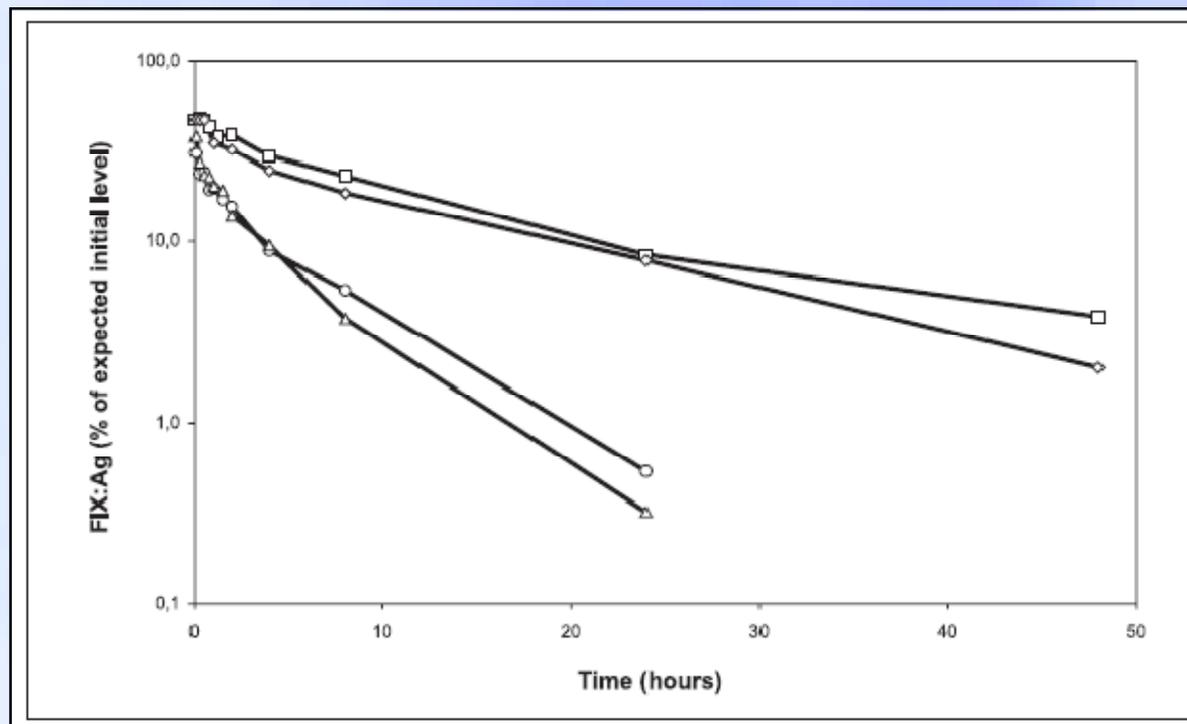


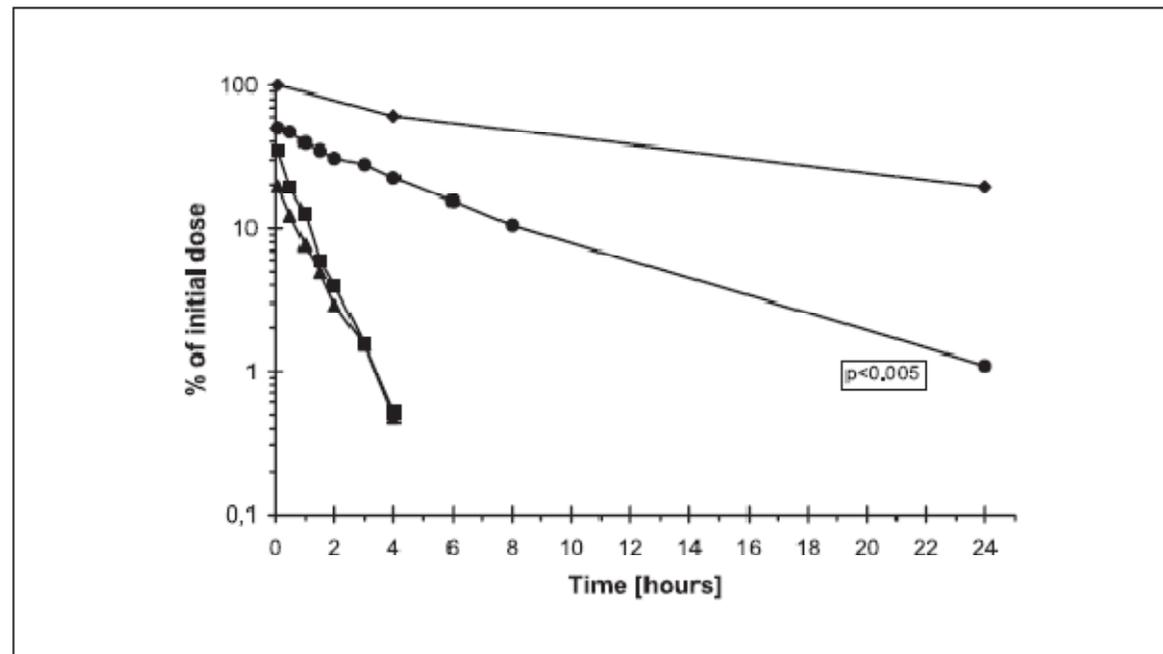
Figure 5: Pharmacokinetic profiles in rats. rIX-FP/cII(CHO) (-□-), rIX-FP/nclI (-◇-), rFIX (-○-), and pd FIX (-△-) were applied in equimolar concentrations corresponding to a dose of 50 IU/kg of rFIX. Plasma levels were determined by a FIX specific ELISA. The results shown represent the FIX levels of the pooled plasma of three animals per time point for each group.

Concentrados de Factores de la Coagulación

Extensión de la T1/2 del Factor VIIa

FVIIa unido a albúmina (rFVIIa-FP)

Figure 2: Pharmacokinetic analysis in rats. FVII and albumin antigen levels were quantified by ELISA as described in *Materials and methods* and data are presented as percent detectable antigen over time. rFVII wt and rFVII-FP proteins were expressed in CHO cells, purified and activated by Q Sepharose FF chromatography. Data points are mean values from three rats each. A factorial ANOVA test was performed for statistical significance. The p-value is indicated for comparison of the rFVIIa-FP with rFVIIa wt and NovoSeven. Closed circles: rFVIIa-FP; triangles: NovoSeven; squares: rFVIIa wt; diamonds: albumin.



Concentrados de Factores de la Coagulación

Estudios clínicos con FVIII de T1/2 extendida

Table 2 Clinical studies with modified long-acting rFVIII

Coagulation factor	Modification	Product	Manufacturer	Phase	Status	Results				
						Half-life ($t_{1/2}$)	Adverse events (AEs)	References		
FVIII	PEG-Lip	BAY79-4980 (FL-rFVIII)	Bayer	I (NCT00629837)	Completed	Similar to FL-rFVIII	Increased blood triglycerides (2/13)	[32]		
				II (NCT00623727)	Terminated	Failure regarding the primary endpoint (< 9 bleeds per year)	-	[33]		
	Site-specific PEG	BAY94-9027 (BDD-rFVIII)	Bayer	I (NCT01184820)	Completed	1.5-fold longer than BDD-rFVIII	-	[36]		
				II/III (NCT01580293)	Is currently recruiting	N/A	N/A	-		
				III (pediatric study; NCT01775618)	Not yet recruiting	N/A	N/A	-		
				N8-GP (BDD-rFVIII)	Novo Nordisk	I (NCT01205724)	Completed	1.6-fold longer than BDD-rFVIII	-	[39]
						III (treatment, prophylaxis; NCT01480180)	Is currently recruiting	N/A	N/A	-
						III (surgical study; NCT01489111)	Is currently recruiting	N/A	N/A	-
	Fc fusion	rFVIII-Fc (BDD-rFVIII)	Biogen Idec	III (pediatric study; NCT01731600)	Is currently recruiting	N/A	N/A	-		
				I (NCT01599819)	Completed	N/A	N/A	-		
				II/III (NCT01736475)	Is currently recruiting	N/A	N/A	-		
				I (NCT01027377)	Completed	1.5- to 1.7-fold longer than BDD-rFVIII	-	[46]		
			II/III (NCT01181128)			1.5-fold longer than BDD-rFVIII	-	[47]		
			III (pediatric study; NCT01458106)	Is currently recruiting	N/A	N/A	-			

N/A, data not available; FVIII, factor VIII; PEG, polyethylene glycol.

Concentrados de Factores de la Coagulación

Estudios clínicos con FIX de T1/2 extendida

Table 4 Clinical studies with modified long-acting rFIX

Coagulation factor	Modification	Product	Manufacturer	Phase	Status	Results		References	
						Half-life ($t_{1/2}$) compared with rFIX	Adverse events (AEs)		
FIX	Site-specific PEG	N9-GP	Novo Nordisk	I (NCT00956345)	Completed	5-fold longer	Hypersensitivity reaction (1/16)	[49]	
				III (treatment, prophylaxis; NCT01333111)	Is ongoing but not recruiting participants	N/A	N/A	–	
				III (long-term exposure; NCT01395810)	Is currently recruiting	N/A	N/A	–	
				III (surgical study; NCT01386528)				–	
	Fc fusion	rFIX-Fc	Biogen Idec	III (pediatric study; NCT01467427)					–
				I (NCT00716716)	Completed	3-fold longer	–	[52]	
				II/III (NCT01027364)		2- to 3-fold longer	–	[53]	
				III (treatment, prophylaxis; NCT01425723)	Is currently recruiting	N/A	N/A	–	
				III (pediatric study; NCT01440946)	Is currently recruiting	N/A	N/A	–	
				I (NCT01233440)	Completed	5-fold longer	–	[56]	
Albumin fusion	CSL654	CSL Behring	I/II (NCT01361126)				–	[57]	
			II/III (NCT01496274)	Is currently recruiting	N/A	N/A	–		
			III (pediatric study; NCT01662531)		N/A	N/A	–		

N/A, data not available; FIX, factor IX; PEG, polyethylene glycol.

Concentrados de Factores de la Coagulación

Estudios clínicos con FVIIar de T1/2 extendida

Table 6 Clinical studies with modified long-acting rFVIIa

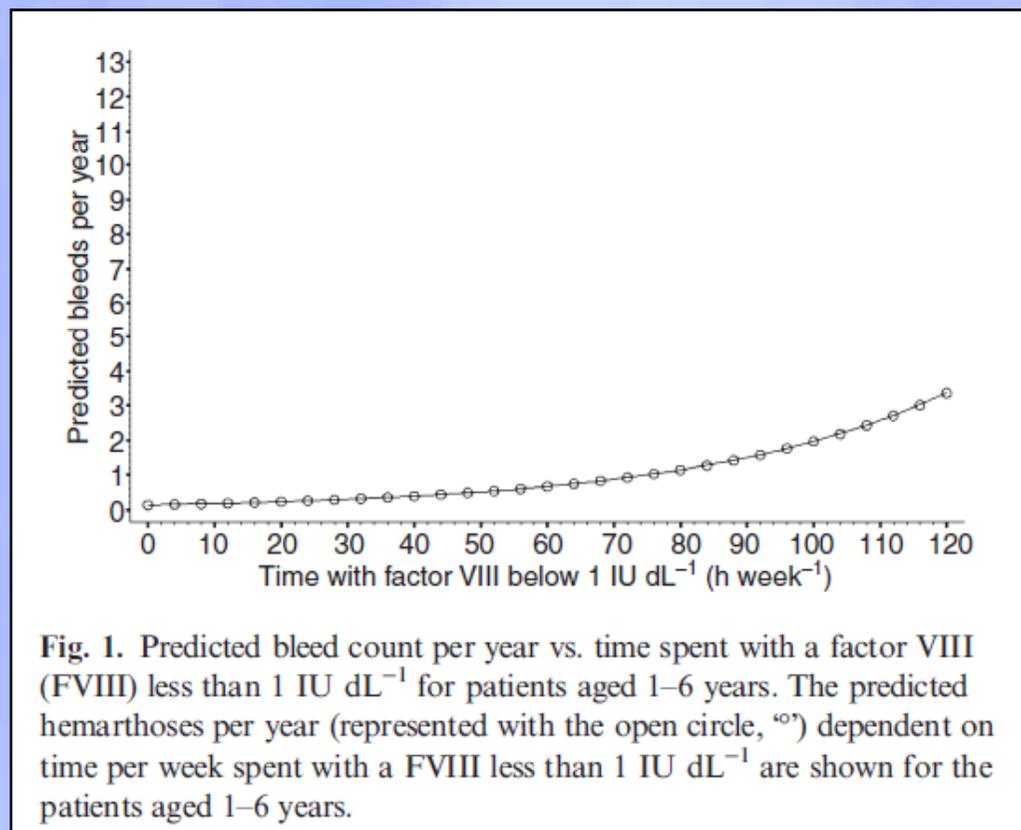
Coagulation factors	Modification	Product	Manufacturer	Phase	Status	Results		References
						Half-life ($t_{1/2}$) compared with rFVIIa	Adverse events (AEs)	
FVIIa	PEG-Lip Site-specific PEG	PEG-Lip-FVIIa N7-GP	Bayer Novo Nordisk	I/II*	Completed	Similar	–	[59]
				I	Completed	5-fold longer	Antibodies against N7-GP and cross-reacting to FVIIa (1/30)	[63]
				I (NCT00922792)	Completed	5-fold longer	–	[64]
	N-linked glycans	BAY86-6150	Bayer	II (NCT00951405)	Completed	5-fold longer	–	–
				I*	Completed	2- to 3-fold longer	Proteinuria (1/33)	[66]
				II/III (NCT01625390)	Is currently recruiting	N/A	N/A	–
Albumin fusion	CSL689	CSL Behring	I (NCT01542619)	Completed	N/A	N/A	–	

N/A, data not available; PEG, polyethylene glycol. *Clinical trial not reported in www.clinicaltrials.gov.

Concentrados de Factores de la Coagulación

Extensión de la T1/2 del Factor VIII

Implicaciones clínicas

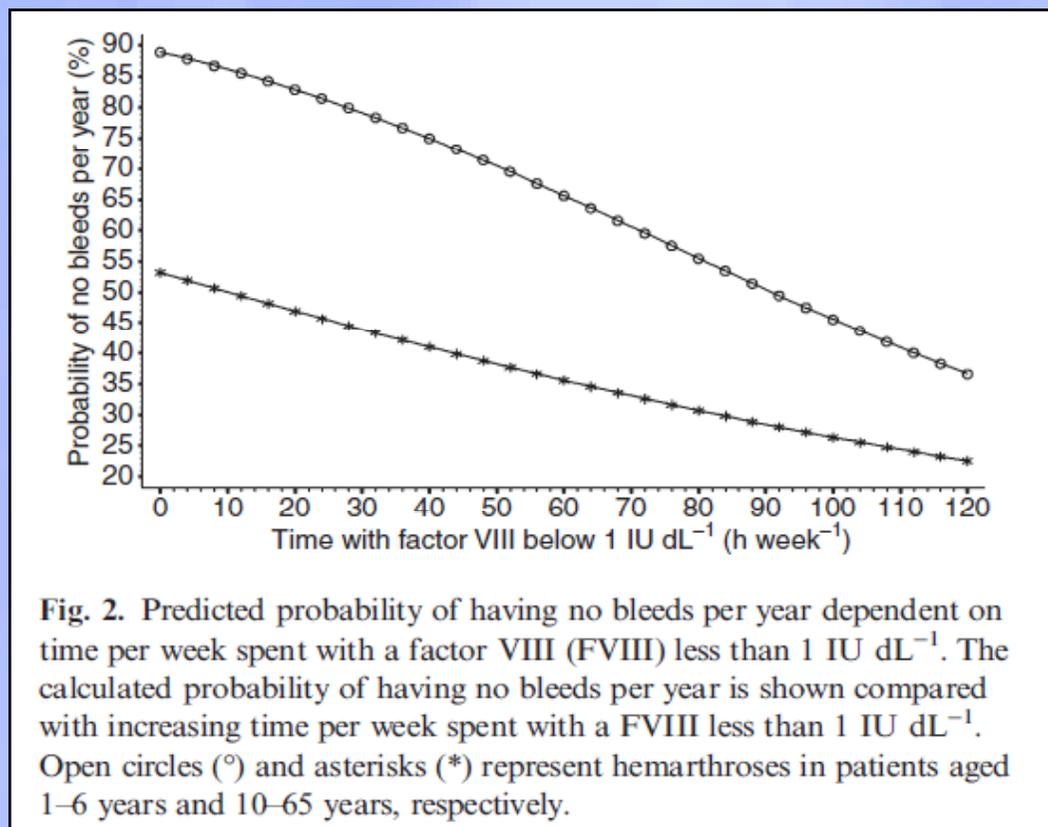


Collins PW, Blanchette VS, Fisher K, Björkman S, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Astermark J, Ewenstein B. *Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A.* J Thrombosis & Haemostasis 2010, 7: 413–420

Concentrados de Factores de la Coagulación

Extensión de la T1/2 del Factor VIII

Implicaciones clínicas



Collins PW, Blanchette VS, Fisher K, Björkman S, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Astermark J, Ewenstein B. *Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A.* J Thrombosis & Haemostasis 2010, 7: 413-420

Concentrados de Factores de la Coagulación

Extensión de la T1/2 del Factor VIII

Implicaciones clínicas

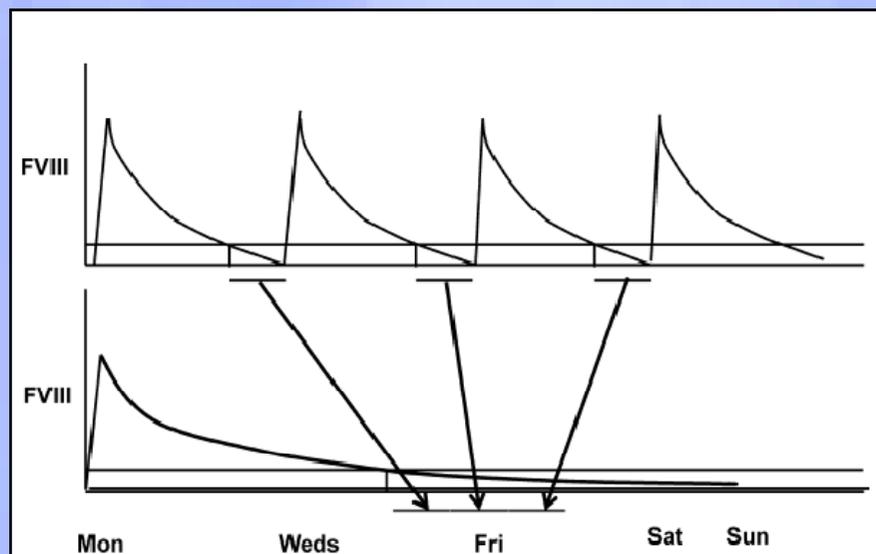


Fig. 3. Potential implications of prolonged acting factor VIII (FVIII). Illustration of the length of time FVIII is below an arbitrary level assumed appropriate for an individual comparing standard FVIII infused on alternate days (upper panel) and a hypothetical prolonged acting FVIII infused once a week (lower panel). Patients on the prolonged acting FVIII spend more time per week below a specified level and this is spread across both day and night as opposed to just during night as seen with alternate day dosing. The FVIII scale is arbitrary.

Collins PW, Fisher K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S, & IPSG PEWG. *Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia*. Haemophilia 2010; 1-9.

Concentrados de Factores de la Coagulación



Muchas gracias,

J.Bruno Montoro Ronsano
Servicio de Farmacia, HU Vall d'Hebron,
Barcelona