

Factores de coagulación: avances en el desarrollo farmacéutico y su impacto en el Sistema Sanitario



Prof. A. Domínguez-Gil Hurlé
Catedrático Emérito. Universidad de Salamanca

e-mail: adgh@usal.es

Madrid, 14 de Diciembre de 2012

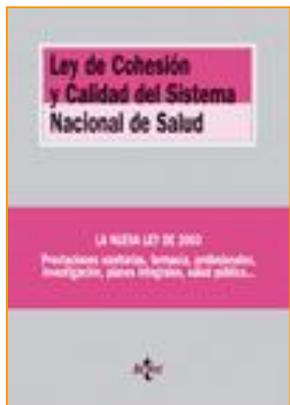


“El tratamiento farmacológico de la hemofilia está dirigido a prevenir o detener los episodios hemorrágicos y a reducir la morbimortalidad asociada, mejorando la calidad de vida de los pacientes”.

Como ocurre con otras áreas de la terapéutica, es posible mejorar los resultados del tratamiento en términos de efectividad clínica, seguridad de uso, coste-efectividad y conveniencia para el paciente. ¡Este es el desafío!

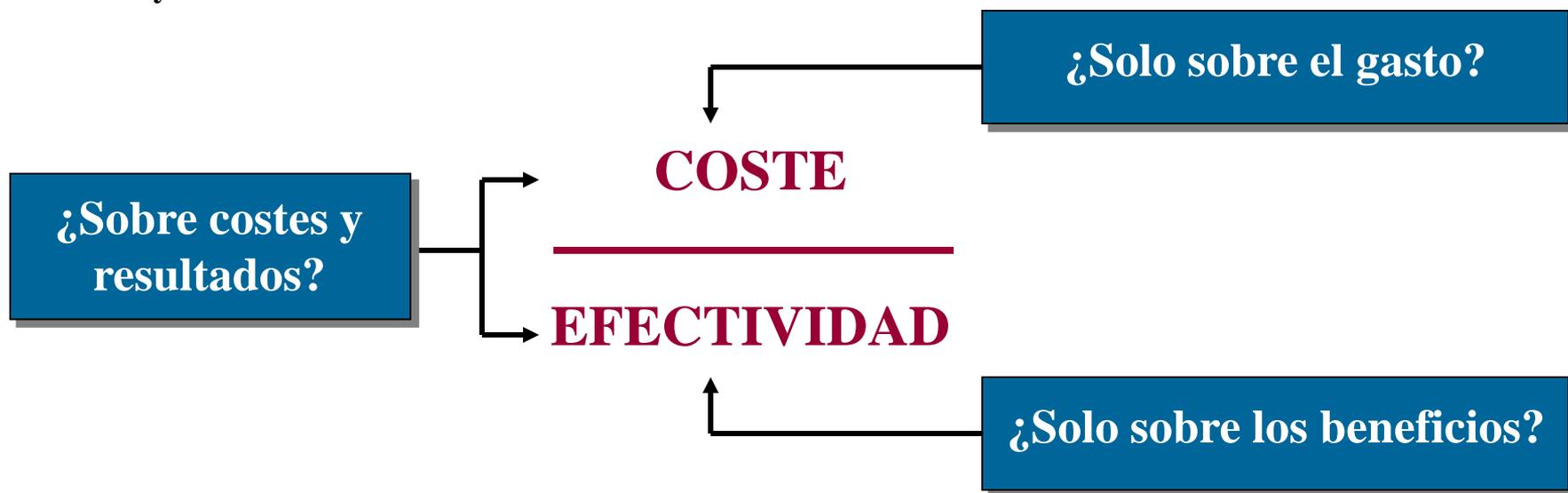


“Un sistema que produce sin obtener beneficios debe minimizar los costes para asegurar su sostenibilidad.”



...el criterio de eficiencia debe ser tenido en cuenta en la evaluación y selección de nuevas intervenciones y procedimientos.

Ley 16/2003 de 28 de Mayo de Cohesión y Calidad del SNS





Objetivos actuales de la terapia antihemofílica

- **Promover la disponibilidad de medicamentos (profilaxis).**
- **Potenciar la actividad procoagulante.**
- **Mejorar la estabilidad físico-química y biológica.**
- **Optimizar la dosificación con criterios farmacocinéticos.**
- **Mejorar el perfil farmacocinético.**
- **Reducir la inmunogenicidad.**
- **Mejorar el sistema de administración.**
- **Mejorar la eficiencia del tratamiento.**
- **Utilizar criterios PK para optimizar la posología**



Judith Pool

Hasta hace poco más de 50 años los pacientes hemofílicos solo podían ser tratados con sangre completa o plasma cuyo contenido en factor VIII ó IX era insuficiente para detener hemorragias graves.

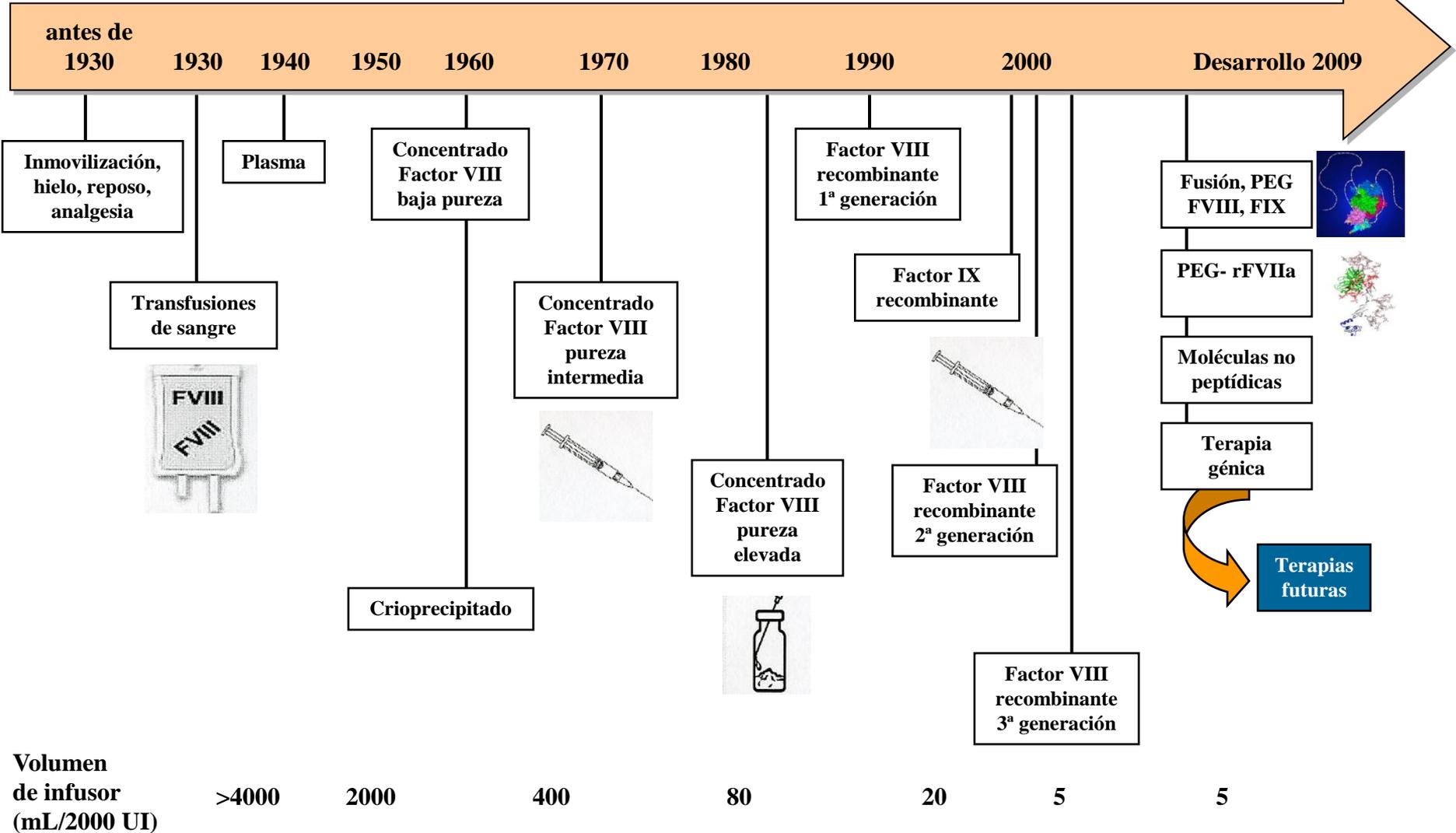
En 1964 Judith Pool, una fisióloga americana, encontró que en la fracción crioprecipitada del plasma contenía cantidades elevadas de factor VIII. Este descubrimiento fue publicado en la revista *Nature* en 1964 y en *N Engl J Med* en 1965.



Evolución del tratamiento de la hemofilia



Era recombinante



Volumen de infusor (mL/2000 UI)



ORIGINAL ARTICLE

The first recombinant human coagulation factor VIII of human origin: human cell line and manufacturing characteristics

Elisabeth Casademunt¹, Kristina Martinelle², Mats Jernberg², Stefan Winge², Maya Tiemeyer¹, Lothar Biesert³, Sigurd Knaub⁴, Olaf Walter⁴, Carola Schröder¹

¹Octapharma, Munich, Germany*; ²Octapharma, Stockholm, Sweden; ³Octapharma, Frankfurt, Germany; ⁴Octapharma, Lachen, Switzerland

Abstract

Introduction: Since the early 1990s, recombinant human clotting factor VIII (rhFVIII) produced in hamster cells has been available for haemophilia A treatment. However, the post-translational modifications of these proteins are not identical to those of native human FVIII, which may lead to immunogenic reactions and the development of inhibitors against rhFVIII. For the first time, rhFVIII produced in a human host cell line is available. *Aim:* We describe here the establishment of the first human production cell line for rhFVIII and the manufacturing process of this novel product. *Methods and results:* A human cell line expressing rhFVIII was derived from human embryonic kidney (HEK) 293 F cells transfected with an FVIII expression plasmid. No virus or virus-like particles could be detected following extensive testing. The stringently controlled production process is completely free from added materials of animal or human origin. Multistep purification employing a combination of filtration and chromatography steps ensures the efficient removal of impurities. Solvent/detergent treatment and a 20 nm pore size nanofiltration step, used for the first time in rhFVIII manufacturing, efficiently eliminate any hypothetically present viruses. In contrast to hamster cell-derived products, this rhFVIII product does not contain hamster-like epitopes, which might be expected to be immunogenic. *Conclusions:* HEK 293 F cells, whose parental cell line HEK 293 has been used by researchers for decades, are a suitable production cell line for rhFVIII and will help avoid immunogenic epitopes. A modern manufacturing process has been developed to ensure the highest level of purity and pathogen safety.



El mercado global del tratamiento farmacológico de la hemofilia alcanzó en 2011 los 7.800 millones de dólares. Se espera un incremento interanual del 8,9% para alcanzar, en 2017, los 12.500 millones de dólares. Este lento crecimiento es atribuido al retraso en el diagnóstico de la enfermedad y al alto coste de la terapia. La eficacia y seguridad de los tratamientos disponible puede verse mejorada en los próximos años.



Gasto en factores de coagulación en España

El gasto farmacéutico en la clase B2D en los últimos 12 meses asciende a 238 millones de euros

Presentando un decrecimiento del 2,8 % respecto el mismo periodo del año anterior

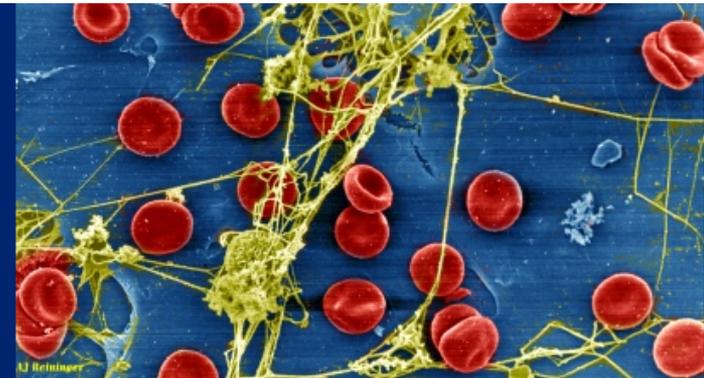
EMH			
ATC	EUR MAT/9/12	EUR MAT/9/12 %PPG	% CUOTA MAT/9/112
B2D COAGULACION DE LA SANGRE	238.253.858	-2,8%	100%
B2D1 FACTOR VIII	175.012.048	-4,4%	73%
B2D2 FACTORES II-VII-IX Y X	38.024.012	-2,1%	16%
B2D3 ANTI-INHIB-COAGUL.COMPL.	25.217.798	8,7%	11%

La clase B2D1 es la que más peso tiene con un 73% de cuota para los últimos 12 meses



ESCHQoL

European Study of Clinical, Health economic and Quality of Life outcomes in Haemophilia treatment



Project Description

Haemophilia is a rare congenital disease, with an estimated prevalence of 0.7 in 10,000 inhabitants. It is due to an hereditary defect of one clotting factor protein that induces spontaneous and post-traumatic bleedings.

The treatment of haemophilic patients with factor VIII/IX requires a substantial amount of economical and human resources. Haemophilia and it's treatment have an impact on quality of life of haemophilic patients and the every-day life of their families. Haemophilia care can be taken as an example for the socio-economic impact of biotechnologies.

The ESCHQoL Study is an European Study in Clinical, Health Economic and Quality of Life Outcomes in Haemophilia Treatment. In this prospective study - funded by the [European Commission](#) - 2040 patients will be investigated in 22 European countries.

By documenting the current situation of haemophilia care in Europe and evaluating future scenarios, this study will allow to identify areas where improvements, and consequently human and economic investments, should be performed.

**Haemophilia Care in Europe: The ESCHQoL.
N. Schramm et al. Haemophilia 2012; 18: 729-37.
II Wildbad Kreuth Meeting 2009: ; 2 UI per capita !**

- ★ Project
- Synopsis
- Partners
- Literature
- Project Results
- Links
- Communication Platform
- Impressum

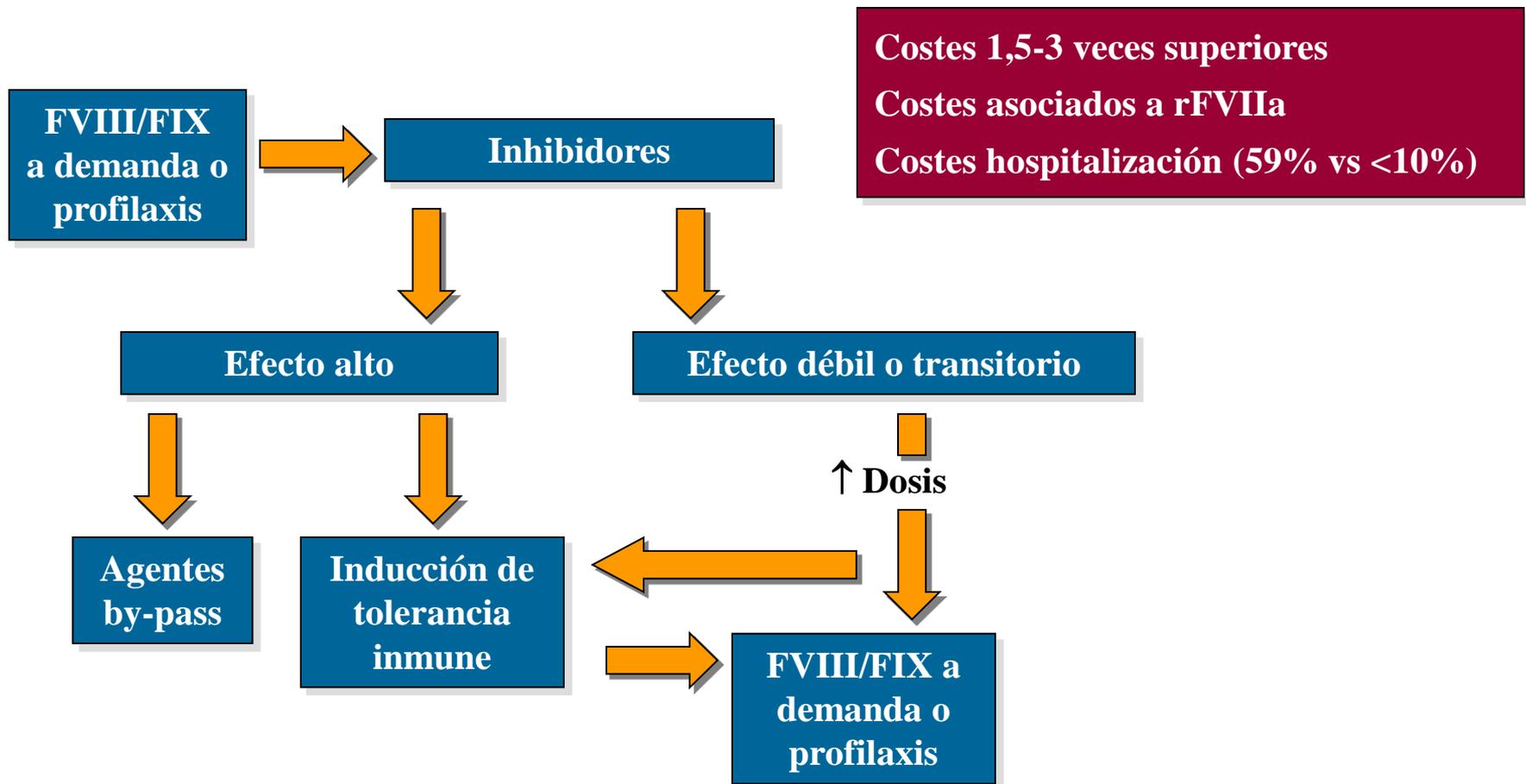


REVIEW ARTICLE

Cost of care of haemophilia with inhibitors

M. N. D. DI MINNO, G. DI MINNO, M. DI CAPUA, A. M. CERBONE and A. COPPOLA

Reference Centre for Hemophilia and Thrombosis, Department of Clinical and Experimental Medicine, "Federico II" University, Naples, Italy





¡Al menos el 75% de las personas con hemofilia en todo el mundo no tienen acceso a los tratamientos!

Pfizer Hemofilia donó en Noviembre de 2012 más de 35 millones de UI de Factor IX recombinante a la FMH destinada a pacientes con hemofilia B en países en vías de desarrollo.

World Hemophilia Day. 17 April 2012

¿Una buena noticia?



'Shangoul', como se llama esta cabra, nació en Enero de 2010 en Irán, primer país de Oriente Medio que ha desarrollado cabras transgénicas que producen leche con Factor IX para tratar la hemofilia B.

Las primeras “granjas farmacéuticas” fueron establecidas por *Pharmaceutical Proteins Ltd.* (PPL) en Escocia (1.500 ovejas), *Genzyme Transgenics* en EE.UU. (1.000 cabras), *Gene Pharming Europe* en Holanda (1.000 vacas), etc.

Factores de coagulación transgénicos, Factor Ixa, Factor VIII, Factor Xa, Fibrinógeno.

Guideline on quality of biological active substances produced by transgene expression in animals. (European Medicines Agency, 30 November 2012)



“La farmacocinética es una herramienta valiosa en la individualización de los tratamientos farmacológicos”

REVIEW

Importance of Pharmacokinetics in the Management of Hemophilia

Chris Barnes, MBBS, FRACP, FRCPA*

Hemophilia A and hemophilia B are caused by congenital deficiency of factor VIII and factor IX, respectively, and may lead to recurrent, spontaneous bleeding into the muscles and joints resulting in disabling arthropathy. Effective management is available in the form of prophylactic infusions of clotting factor concentrates which have been demonstrated to prevent bleeding episodes and greatly improve the quality of life of these patients. Prophylaxis is, however, expensive. Usual dosing regimens rely on weight based calculations but dosing with an understanding of an individual's pharmacokinetic response has been demonstrated to be more

effective in predicting clotting factor levels that protect against bleeding episodes. Standard pharmacokinetic studies require a prohibitive number of time sampling points but recent population or Bayesian pharmacokinetics can be used to provide an accurate estimation of an individual's pharmacokinetic response using a limited number of sampling time points. The use of population pharmacokinetics has the potential to greatly increase the use of pharmacokinetic dosing regimens and optimize the use of clotting factor concentrates in patients with hemophilia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:S27–S29. © 2012 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: hemophilia; pharmacokinetics; prophylaxis

***Pediatr Blood Cancer* 2013;60:S27–S29
(Epub 2012 Oct 25)**

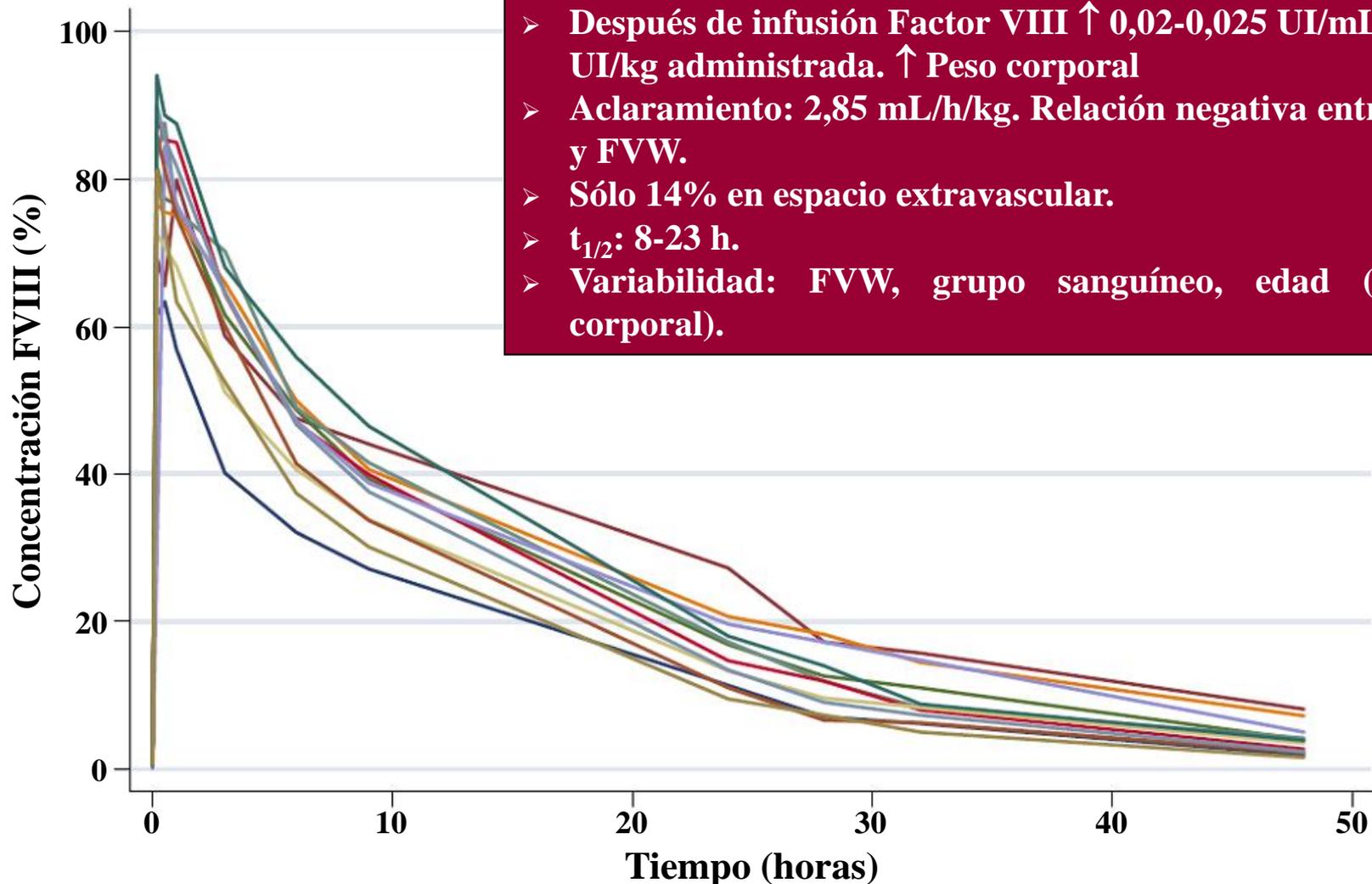


Características farmacocinéticas de las proteínas terapéuticas

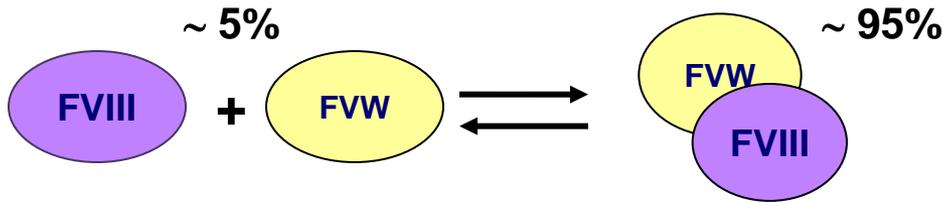
Las proteínas terapéuticas presentan una biodisponibilidad oral muy baja, dificultades para su distribución tisular y un rápido aclaramiento. Las proteínas recombinantes son degradadas por enzimas proteolíticas, pueden ser rápidamente excretadas a través del riñón, generan anticuerpos neutralizantes y presentan, con frecuencia, una semi-vida de eliminación corta.

Cuando se administran por vía subcutánea se produce, con frecuencia, el fenómeno de “*flip-flop*”.

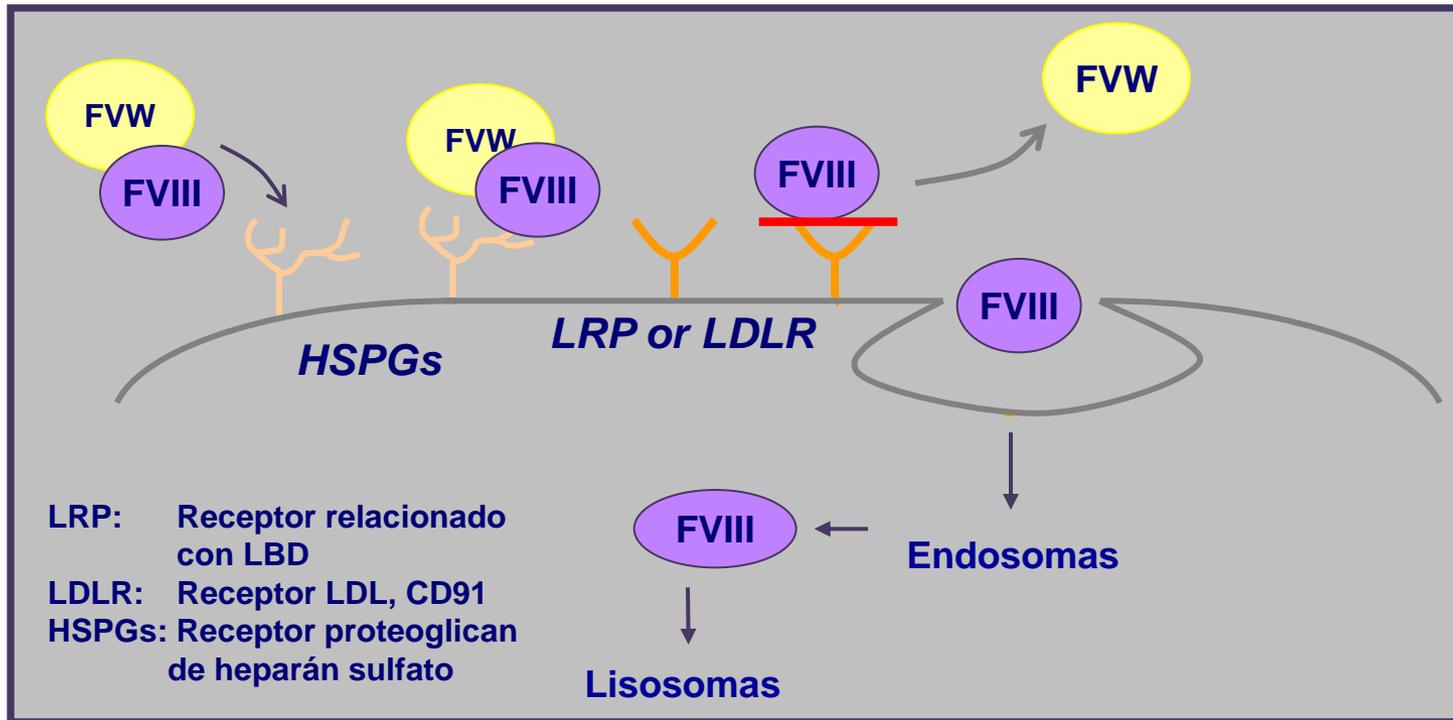
Farmacocinética de Factor VIII



¿Cómo se elimina del organismo el factor VIII?



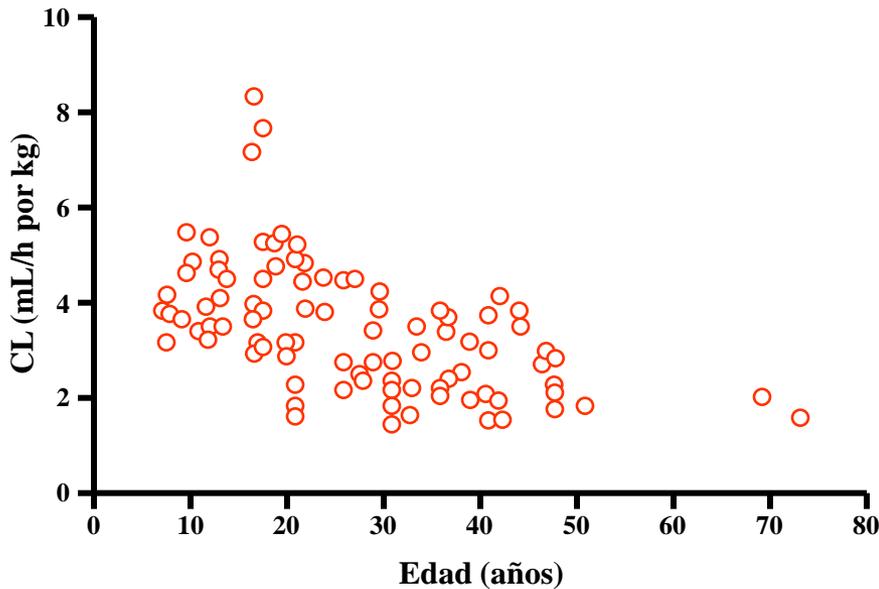
La formación del complejo FVIII-FVW es de importancia fisiológica para mantener unas concentraciones apropiados de FVIII en plasma



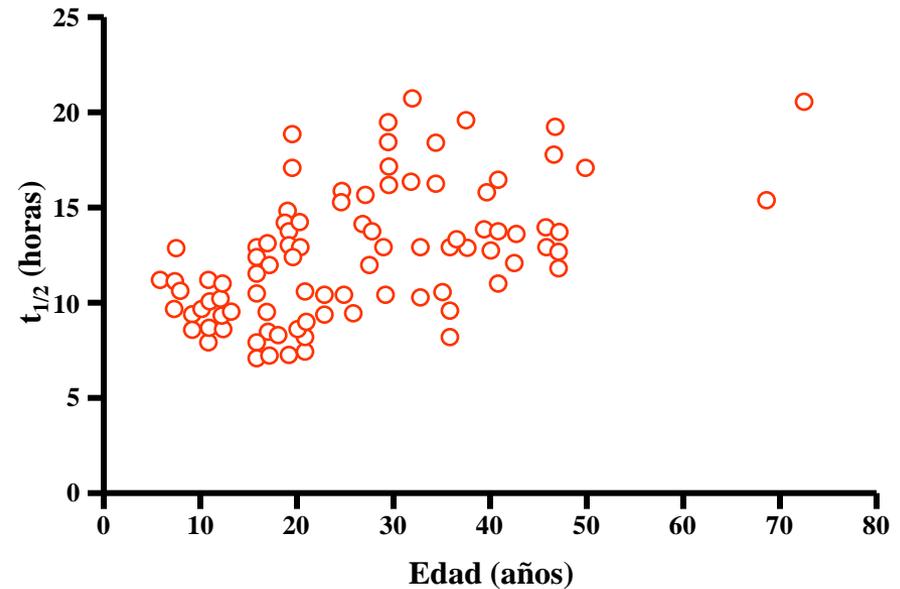


Variabilidad farmacocinética del Factor VIII (edad)

Aclaramiento

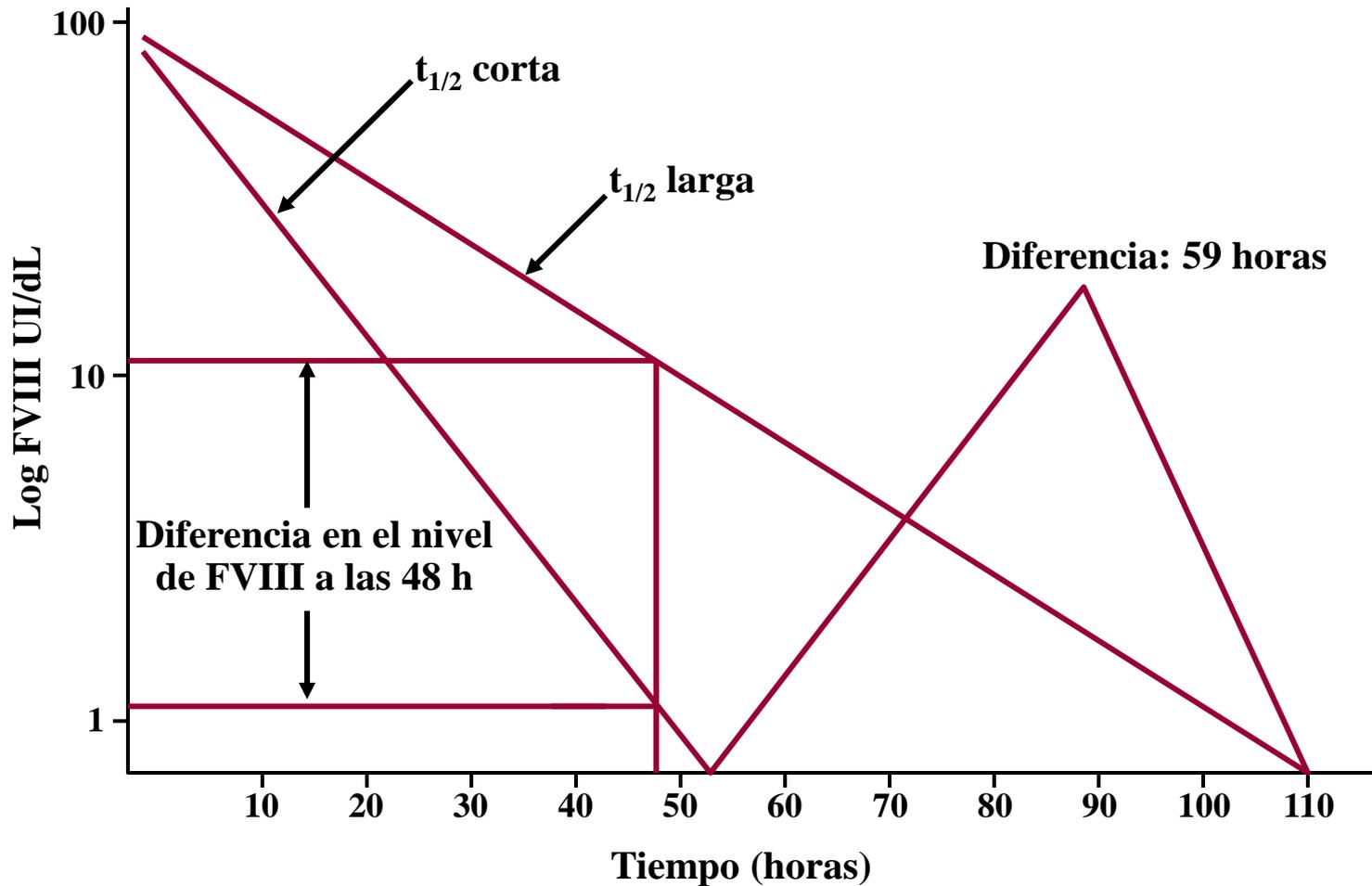


Semi-vida de eliminación



¡ La dosis óptima del Factor VIII en profilaxis no puede ser calculada sólo a partir del peso corporal y/o edad del paciente !

Consecuencia de la variabilidad en el aclaramiento del factor VIII





Posted on ISTH Website 21 March, 2001

Scientific and Standardization Committee Communication The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors

On behalf of the Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis

M. Lee, M. Morfini, S. Schulman, J. Ingerslev and the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis

F. Dosage

The goal in dosing the subject is to achieve a plasma concentration of the factor under study of about 1 u/mL (with the exception of Factor VIIa). Under these circumstances the dosages recommended are: Factor VIII – 25-50 u/kg, Factor IX – 50-75 u/kg. For recombinant Factor VIIa, 90 µg/kg is recommended based on clinical experience. For other factors, the dose will need to be titrated to achieve the concentration requirement.

The dose given in any instance should be based on the labelled potency of the product. To account for possible lot variability, more than one lot of product should be used in the study. These lots should be chosen at random from those available.

Since the infusion time may have an effect on the outcome (M. Morfini, unpublished data), it is recommended that the infusion be completed within 15 minutes of initiation.



Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens

P. W. COLLINS,* S. BJÖRKMAN,† K. FISCHER,‡ V. BLANCHETTE,§ M. OH,¶ P. SCHROTH,¶ S. FRITSCH,** K. CASEY,¶ G. SPOTTS¶ and B. M. EWENSTEIN¶

*University Hospital of Wales, Cardiff, UK; †Department of Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden;

‡Van Creveldkliniek, University Medical Center, Utrecht, the Netherlands; §Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; ¶Baxter Healthcare Corporation, Westlake Village, CA, USA; and **Baxter Innovations GmbH, Vienna, Austria

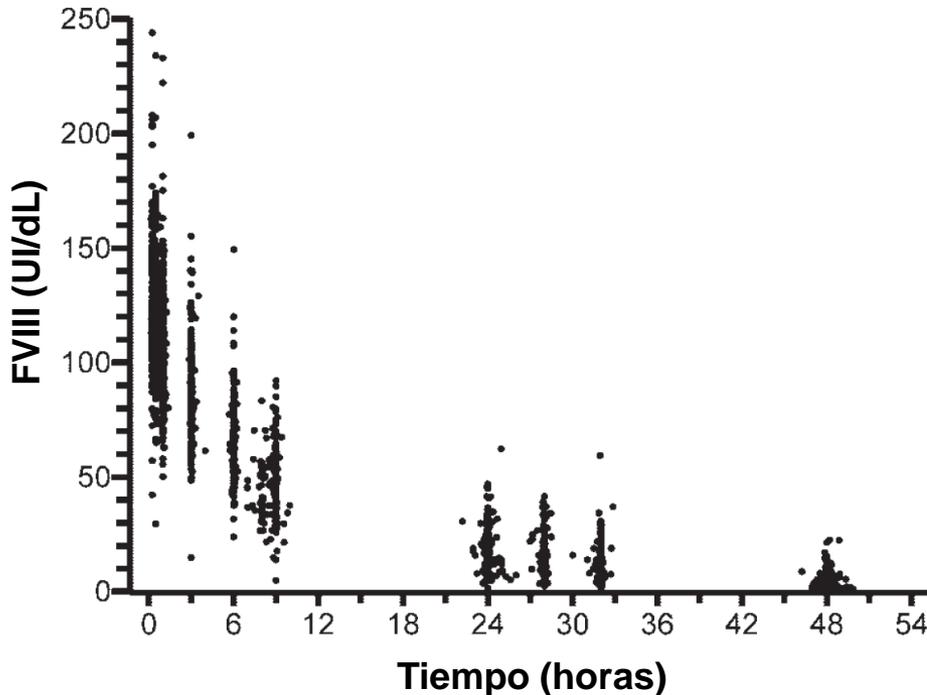
“En pacientes con hemofilia grave (Factor VIII < 1 UI/dL), niños y adultos, en profilaxis con Factor VIII el riesgo de hemartrosis se asocia con el tiempo por semana en el que el nivel sérico permanece inferior de 1 UI/dL. Por tanto, el nivel de 1 UI/dL es un valor crítico para la prevención de episodios hemorrágicos.

Estos parámetros dependen de la dosis administrada, del intervalo de dosificación y del perfil farmacocinético del Factor VIII en el paciente”

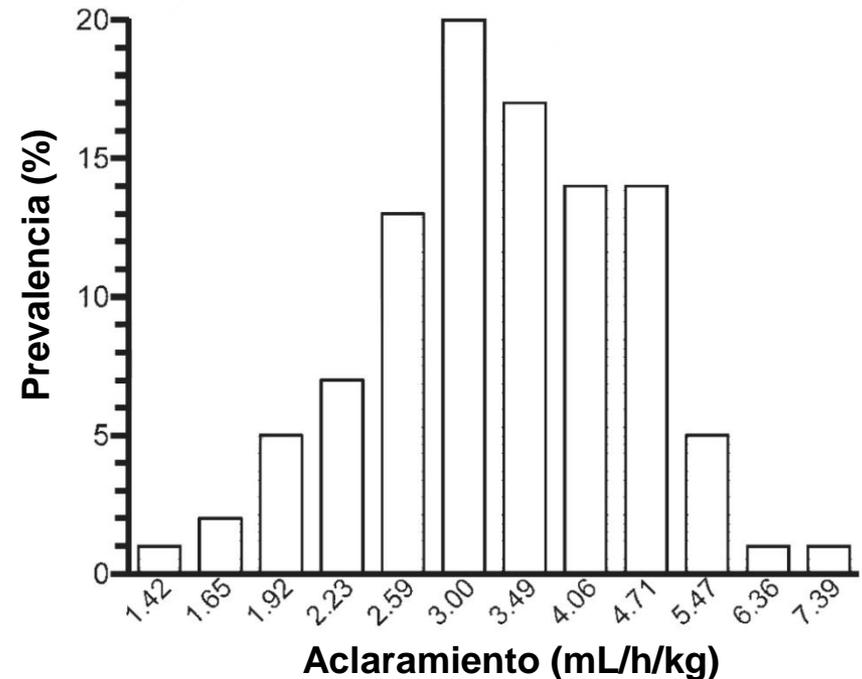


Farmacocinética poblacional de Factor VIII

n = 2035 determinaciones



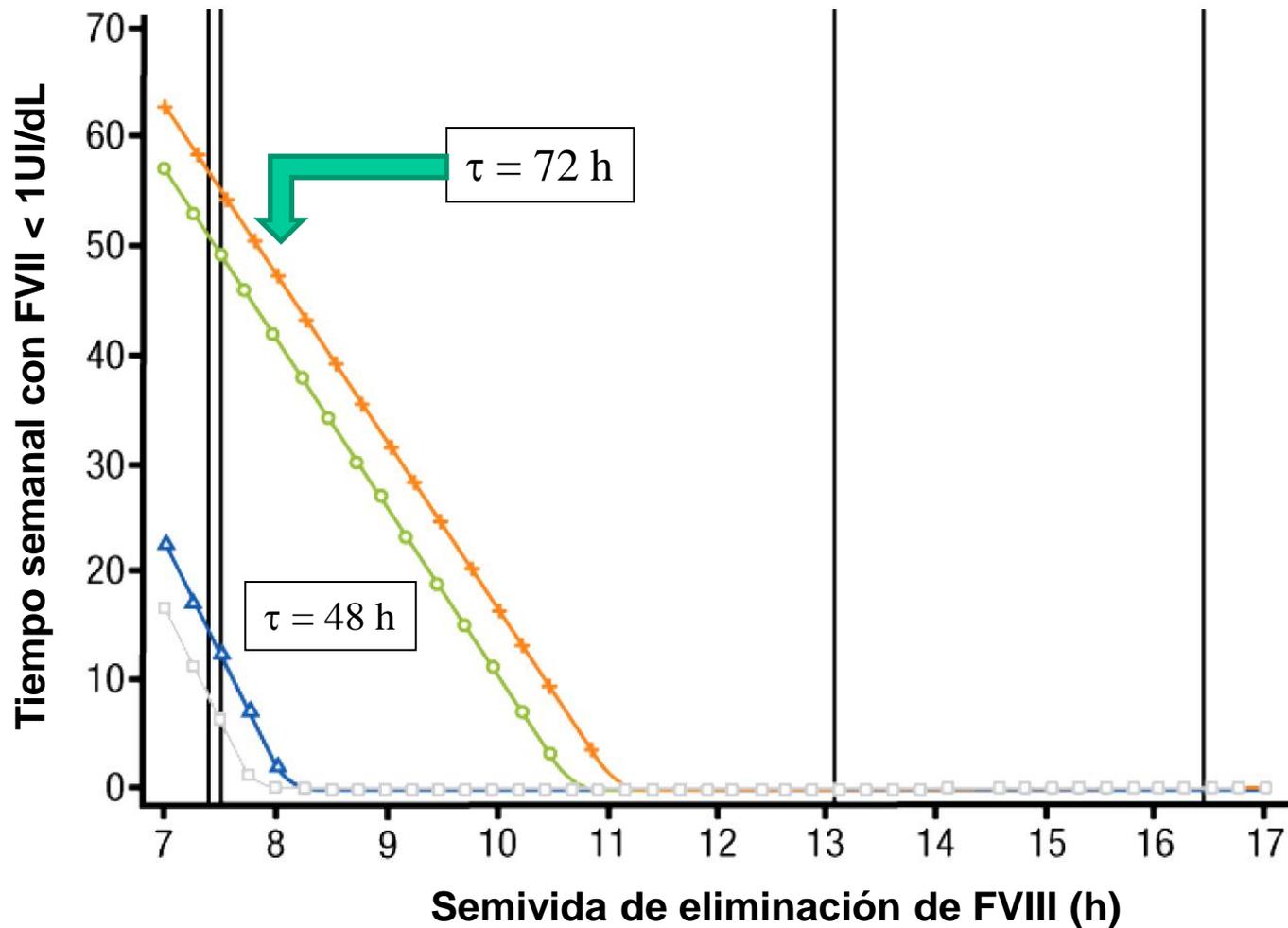
n = 100 pacientes



Esta información permite el cálculo de aclaramiento y del volumen de distribución en el paciente individual para implementarlos a la práctica clínica.

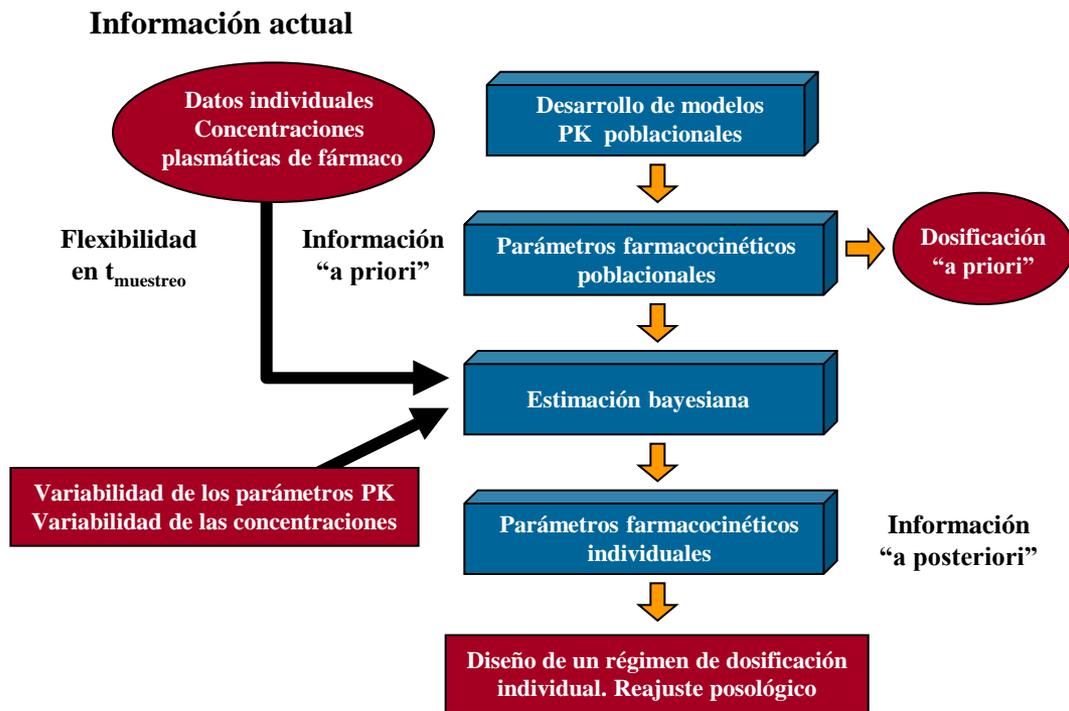


Efecto de la PK y la frecuencia de administración





Métodos bayesianos en la predicción de parámetros farmacocinéticos



“Limited blood sampling for pharmacokinetic dose tailoring of factor VIII in the prophylactic treatment of haemophilia A”

Hemophilia 2010; 16: 597-605

“Para predecir el futuro, necesitamos mirar al pasado”



International Society on Thrombosis and Haemostasis

Measurement of factor VIII pharmacokinetics in routine clinical practice

**S. Björkman and P. Collins, for the Project of Factor VIII/factor IX PK of The FVIII/factor IX
Scientific and Standardisation Committee of the International Society on
Thrombosis and Haemostasis**

CONCLUSION

Proof of concept has been presented for the use of sparse blood sampling and Bayesian analysis for measuring PK and using this information to dose tailor in prophylaxis. Validation of these methods for patients with inhibitors, or during surgery or bleeding, is lacking. The procedure could allow routine determination of individual PK in the clinic, potentially making prophylaxis more cost-effective.

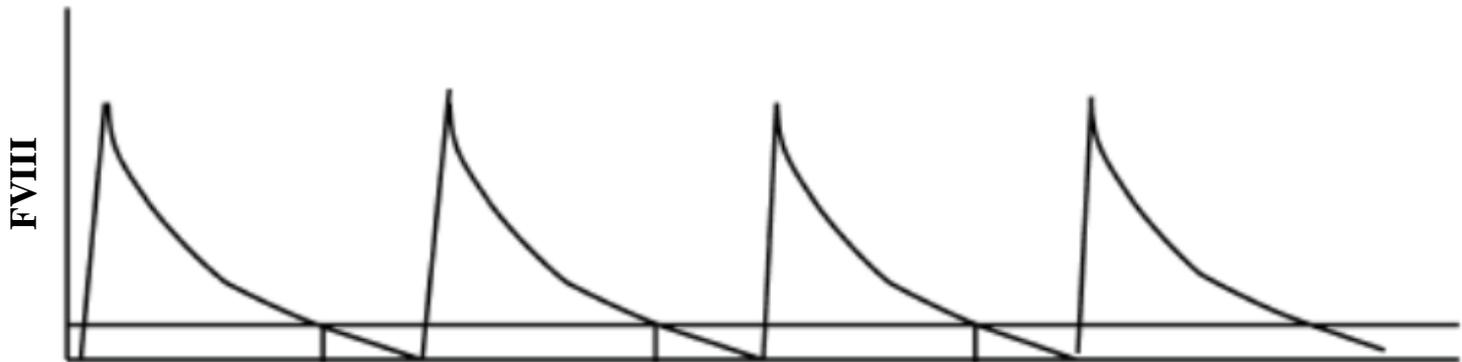


Riesgos de la profilaxis con factores de coagulación con semi-vida de eliminación corta

- Los factores de coagulación tienen valores elevados de aclaramiento plasmático ($t_{1/2} = 10-12$ horas).
- La profilaxis requiere frecuentes infusiones intravenosas (3 veces por semana): más de 180 infusiones por año.
- Un “*longer-acting factor*” permite reducir la frecuencia de infusión (objetivo reducir 50-100 por año).
 - Aumenta el tiempo de protección de hemorragias.
 - Mejora la adherencia a la profilaxis.
 - Reduce las necesidades de implantación de un catéter central.
 - Disminuye el consumo de factores.
 - Reduce el número de episodios hemorrágicos.

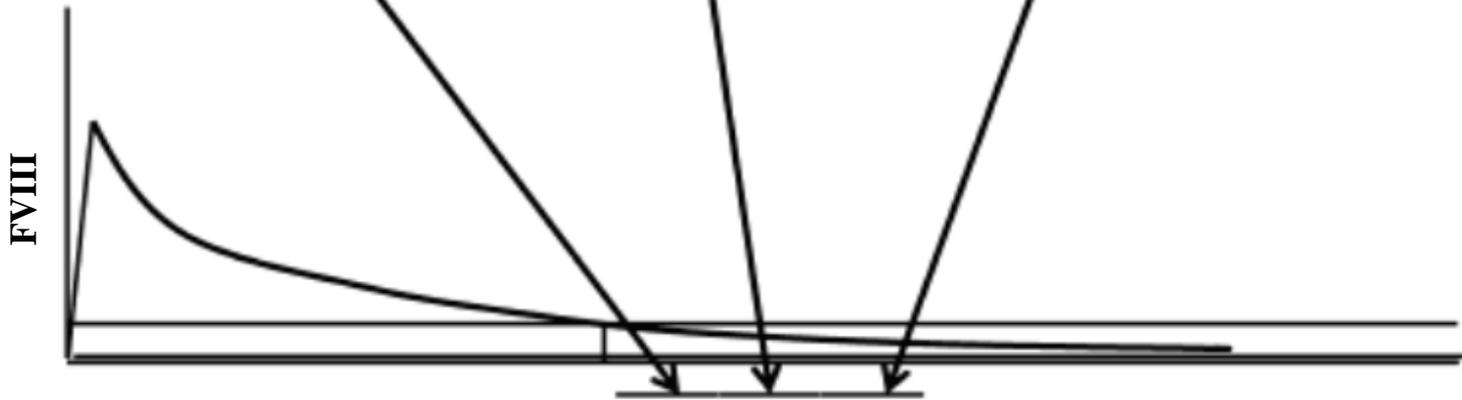
Riesgos potenciales asociados al uso de “*longer-acting factors*”

$t_{1/2}$ corta



$t_{1/2}$ larga

“*Longer-acting factors*”



Lunes Miércoles Jueves Sábado Domingo



La adherencia al tratamiento. Un factor crítico de la profilaxis en pacientes con hemofilia

La efectividad en el tratamiento de la hemofilia exige un balance entre el tratamiento correctamente establecido y una óptima adherencia.

La baja adherencia en la profilaxis limita la eficacia del tratamiento y reduce la prevención de los procesos hemorrágicos.

Se ha demostrado una asociación entre adherencia y calidad de vida relacionados con la salud (CVRS).

En profilaxis los pacientes con alta adherencia tiene menor frecuencia de procesos hemorrágicos.

La relación coste-efectividad de la profilaxis puede verse comprometida por una baja adherencia.



Factores identificados que pueden comprometer la adherencia en la profilaxis con factores de coagulación



Falta de conocimiento de los beneficios

Rechazo al tratamiento

Dificultades de acceso venoso

Escaso soporte familiar

Interferencia con los hábitos cotidianos

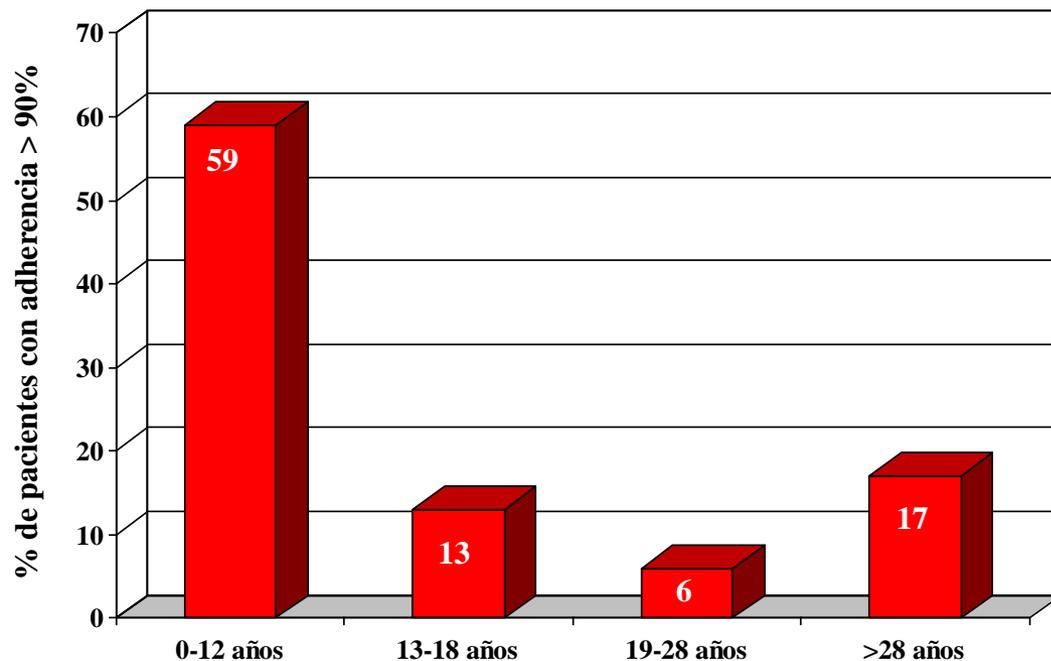
Rebelión juvenil

Falta de tiempo

Adherencia a la profilaxis

Geraghty S, 2006

La edad, un factor crítico para la adherencia



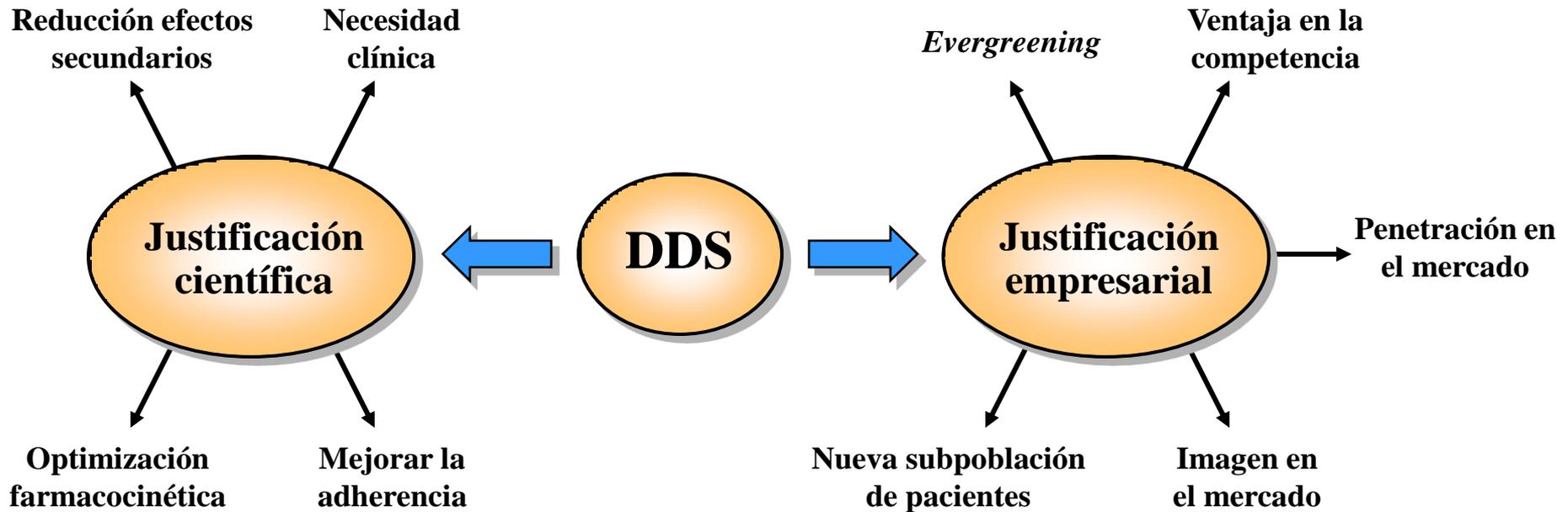
Khair K., 2010

VERITAS-Pro se ha validado para establecer la adherencia en la profilaxis de la hemofilia (*Haemophilia* 2010; 16: 247-55)



“Drug Delivery Systems”

Herramientas estratégicas



DDS: Drug Delivery Systems



“Las compañías innovadoras se resisten a la pérdida de exclusividad asociada a la expiración de las patentes”



Evergreening

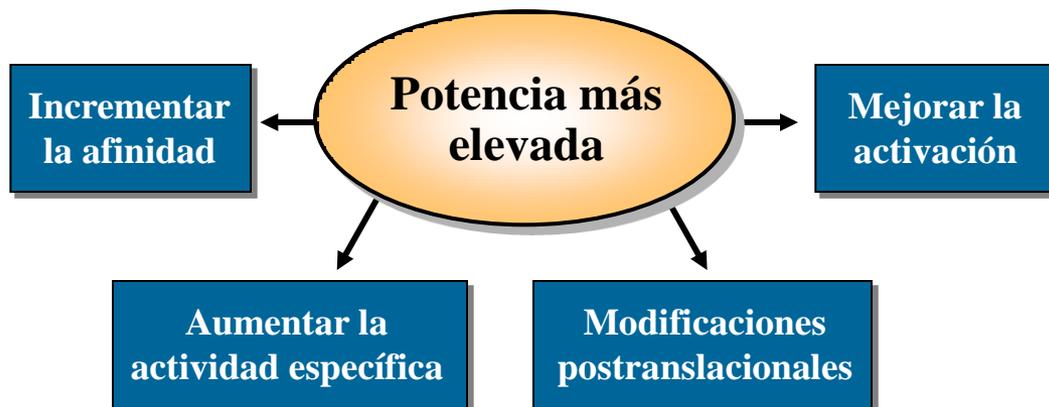
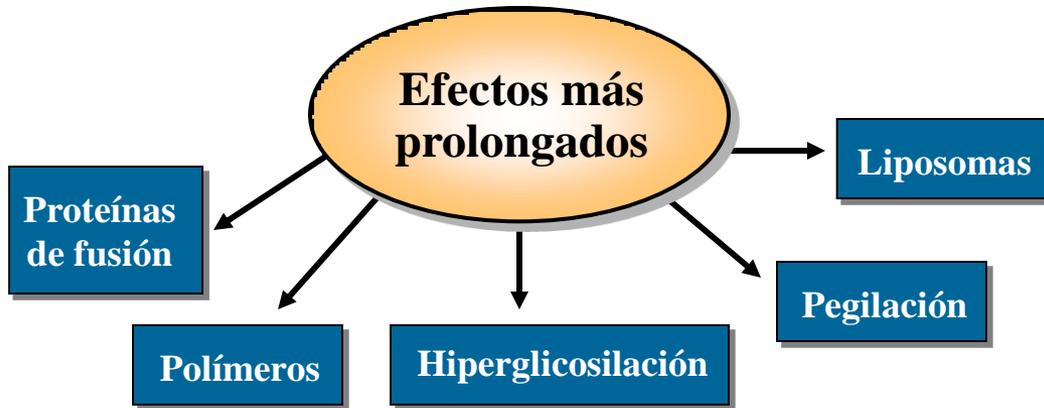
Evergreening of Pharmaceutical Market Protection

One form of evergreening occurs when the originator manufacturer “stockpiles” patent protection by obtaining separate 20-year patents on multiple attributes of a single product. But many other evergreening strategies exist ...

“El desarrollo de nuevas formulaciones de liberación modificada de principios activos con una expiración de patente próxima, es una práctica muy extendida”



Estrategias para mejorar los factores de coagulación





Estrategias para incrementar la semi-vida de eliminación

- 1. Fijación/encapsulación partículas (micro y nanopartículas).**
ej. liposomas.
- 2. Conjugación con un polímero hidrofílico.**
ej. PEGilación, conjugación ác. polisiálico.
- 3. Proteínas de fusión.**
ej. IgFc o fusiones con albúmina.
- 4. Variantes resistentes a la inactivación.**
ej. FVIII resistente APC.



Efectos de la pegilación de proteínas terapéuticas

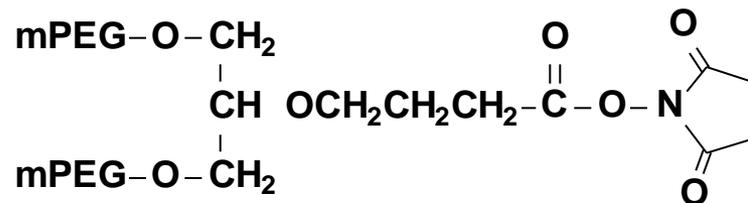
Conocidos

- Aumento de la solubilidad
- Descenso de la proteólisis
- Cambios en distribución y absorción
- Aclaramiento reducido ($t_{1/2} \uparrow$)
- Mayor estabilidad

Desconocidos

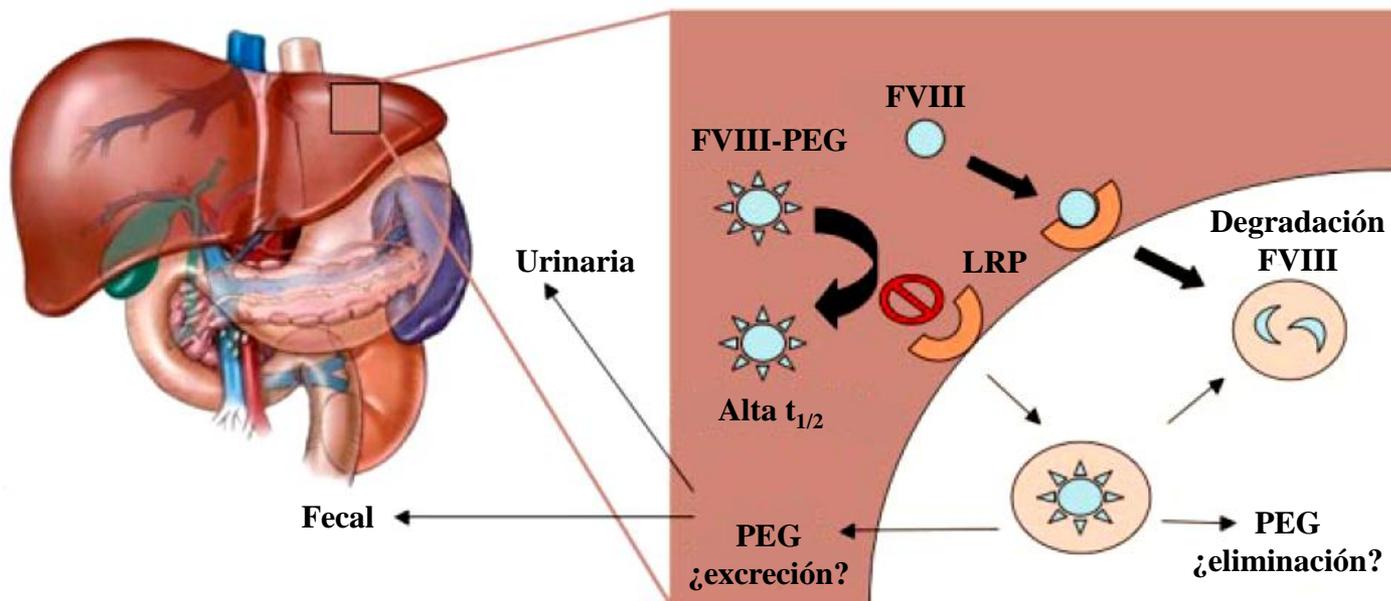
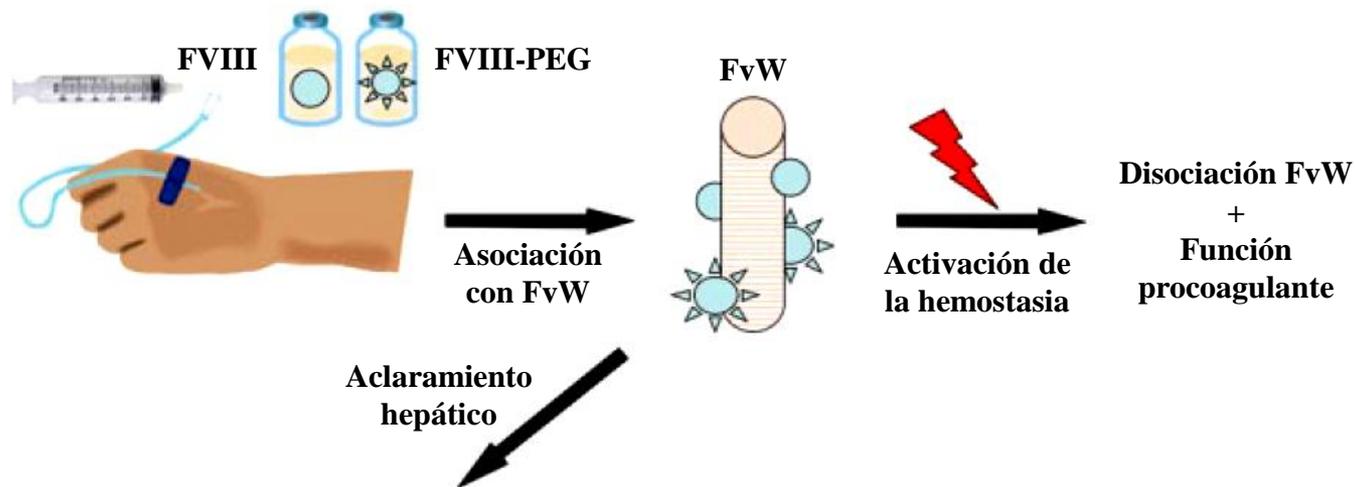
- Mecanismos de aclaramiento con PEG de alto peso molecular
- Efecto de la exposición prolongada
- Impacto en la inmunogenicidad

mPEG₂-SBA (succinimidil butirato)





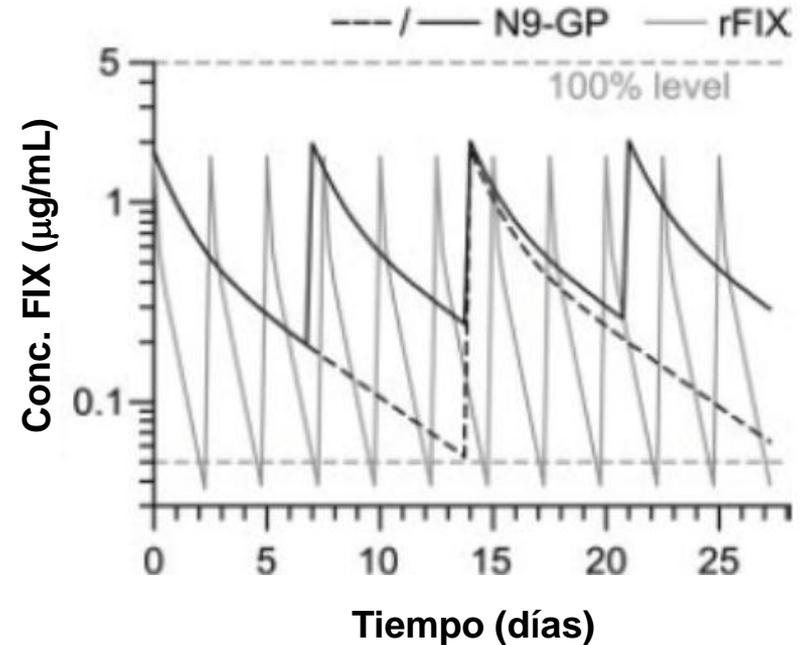
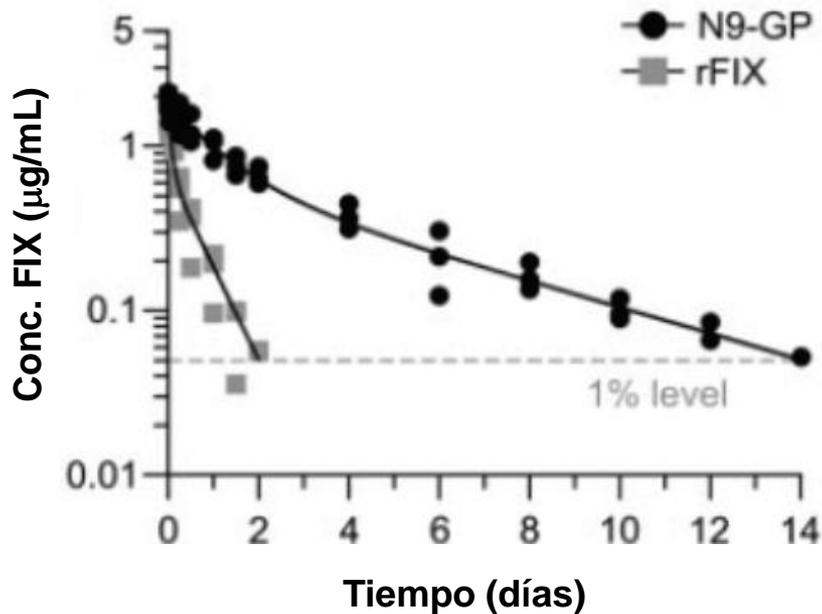
Farmacocinética de Factor VIII y Factor VIII pegilado





Farmacocinética Factor IX pegilado (N9-GP)

N9-GP ($t_{1/2} = 93$ h (FIX x 5))





European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

Document Date: London, 18 August 2008
Doc.Ref.: EMEA/COMP/204660/2008

COMMITTEE FOR ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS

PUBLIC SUMMARY OF POSITIVE OPINION FOR ORPHAN DESIGNATION OF pegylated recombinant factor VIIa for the treatment of haemophilia B

On 3 June 2008, orphan designation (EU/3/08/552) was granted by the European Commission to Novo Nordisk A/S, Denmark, for pegylated recombinant factor VIIa for the treatment of haemophilia B.

What treatments are available?

Several products containing factor IX are authorised for the treatment of haemophilia B in the European Union. These are used to replace the missing protein. However, not all patients with haemophilia B can benefit from these products because the immune system can react against them by producing inhibitors (antibodies) against factor IX.

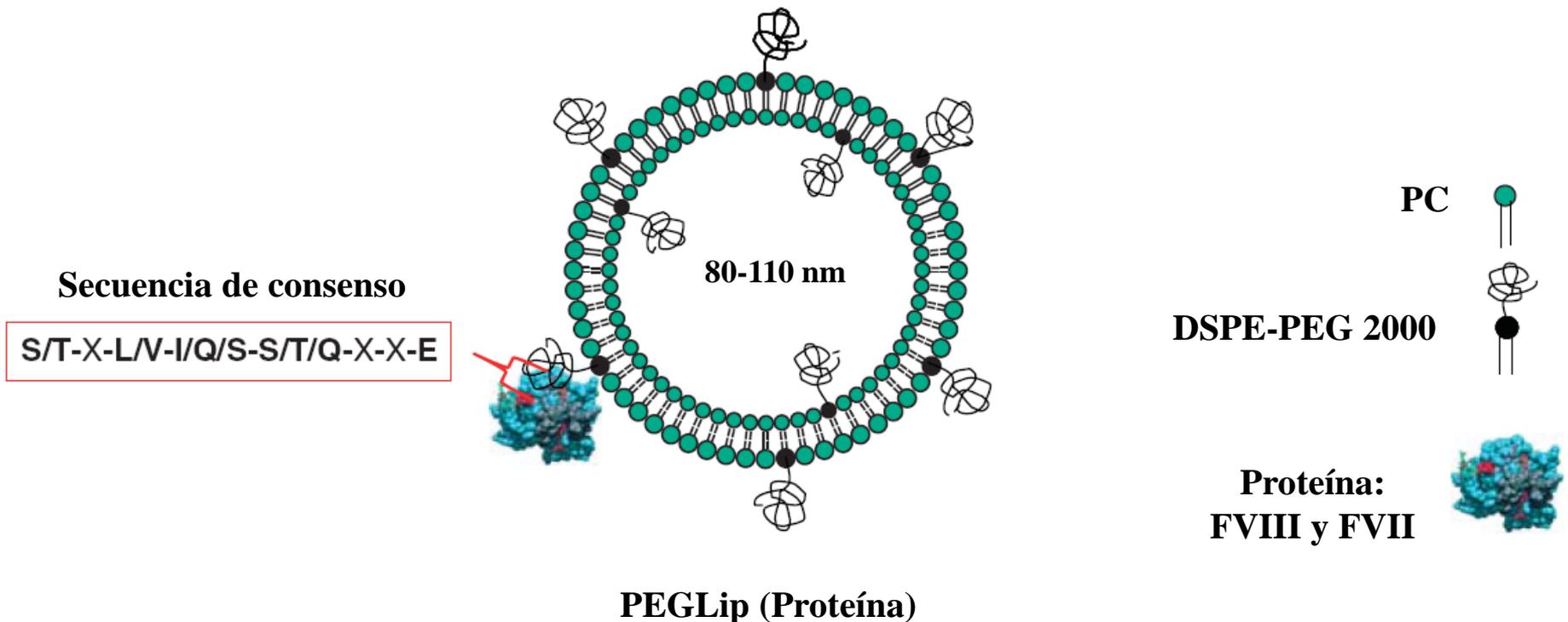
In these cases, other treatments need to be used, such as medicines containing other coagulation factors, either alone or in combination. These can include factor VIIa, which works by activating another factor called factor X to start the coagulation process. Factor VIIa acts directly on factor X, independently from factor IX, so medicines containing factor VIIa can be of use in patients who have developed inhibitors to factor IX.

The sponsor has submitted satisfactory documentation to justify its assumption that pegylated recombinant factor VIIa might be of benefit for the treatment of haemophilia B, because it might contribute to the care of the haemophilia B patients who have developed inhibitors against factor IX and it may possibly be given less often than the currently used treatment. This assumption will need to be confirmed at the time of marketing authorisation to maintain the orphan status.



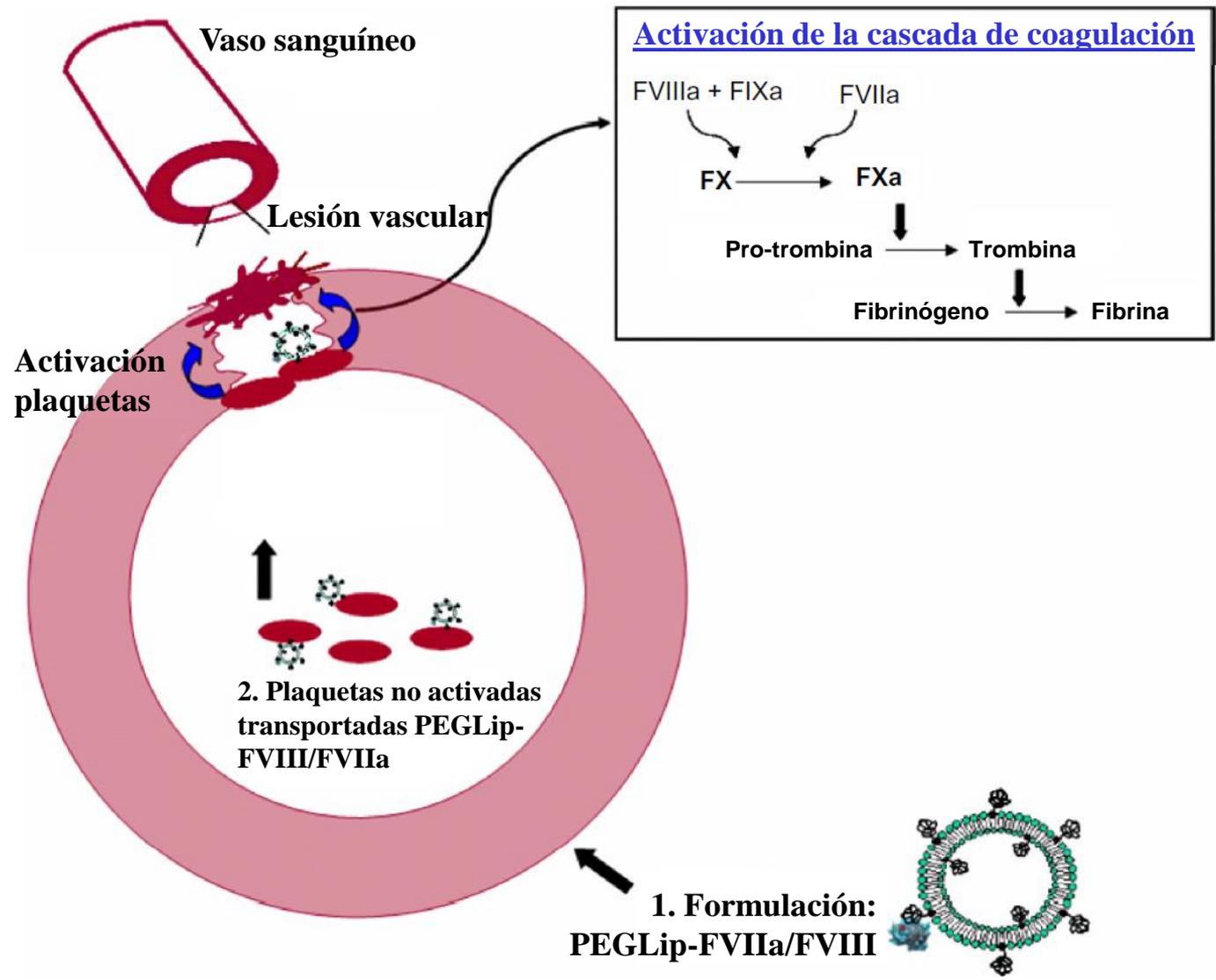
Liposomas pegilados de factores de coagulación

La modificación de la superficie de los liposomas con moléculas hidrofílicas como el PEG previene la adsorción de proteínas plasmáticas e interfiere con el reconocimiento y recaptación por el sistema reticuloendotelial.





Mecanismo de acción de PEGLip (FVIII y FVIIa)





ORIGINAL ARTICLE *Inhibitors*

Safety, pharmacokinetics and efficacy of factor VIIa formulated with PEGylated liposomes in haemophilia A patients with inhibitors to factor VIII – an open label, exploratory, cross-over, phase I/II study

J. SPIRA,* O. PLYUSHCH,† N. ZOZULYA,† R. YATUV,* I. DAYAN,* A. BLEICHER,*
M. ROBINSON* and M. BARU*

*Omri Laboratories Ltd., Nes Ziona, Israel; and †Center for Hematological Research, The Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

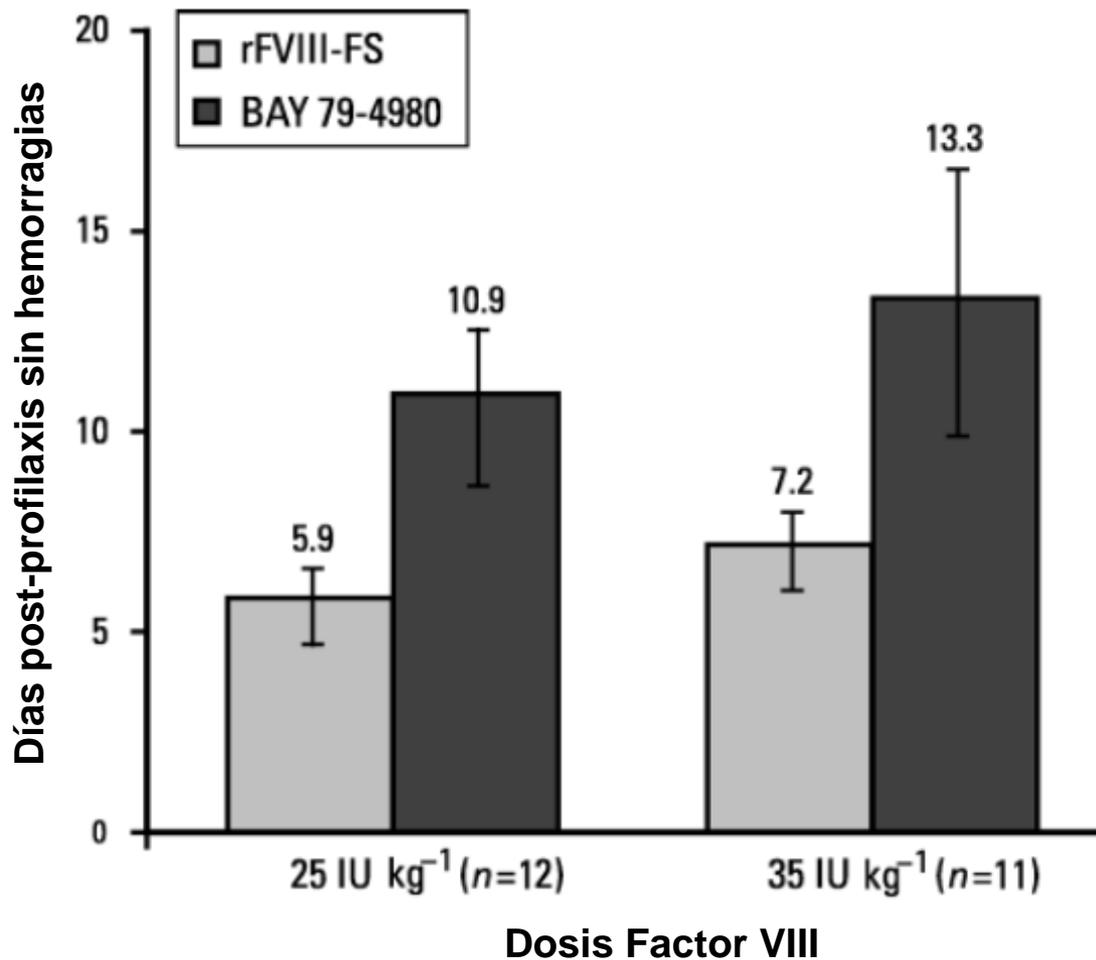
Summary. Recombinant activated factor VIIa (FVIIa) is a bypassing agent used to treat bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors to factor VIII (FVIII) and factor IX. The pharmacological effect of FVIIa is short-lived and therefore with the recommended dose of $90 \mu\text{g kg}^{-1}$, a bleeding episode is treated with multiple injections. A long-acting form of FVIIa that can ensure adequate haemostasis with a single infusion, without increasing the thrombotic risk, would therefore be beneficial. PEGylated liposomes (PEGLip) have been shown to bind FVIIa and to improve haemostatic efficacy in preclinical experiments. In the present phase I/II clinical trial, we assessed the safety and efficacy of PEGLip-formulated FVIIa in severe haemophilia A patients (FVIII $\leq 1\%$) with inhibitors to FVIII. Each patient received one prophylactic infusion of standard FVIIa and one prophylactic infusion of PEGLip-formulated FVIIa. The order of the infusions was randomized and the

two infusions were separated by a ten-day washout period. Efficacy assessed by thromboelastography revealed that PEGLip-FVIIa induced significantly shorter clotting times and produced higher clot firmnesses than standard FVIIa. Thrombin generation assays showed that PEGLip-FVIIa induced faster thrombin generation and higher peak levels of thrombin than standard FVIIa. These effects lasted up to 5 h postinfusion. Measurements of D-dimer, prothrombin fragment 1 + 2 and fibrinogen showed no significant differences between the PEGLip-FVIIa and standard FVIIa treatments. PEGLip-FVIIa therefore showed improved haemostatic efficacy without increased risk of thrombosis and may be further developed for the treatment for bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors.

Keywords: factor VIIa, long-acting, PEGylated liposomes



Resultados PEG-Lip-FVIII (vs FVIII KogenatoFS)



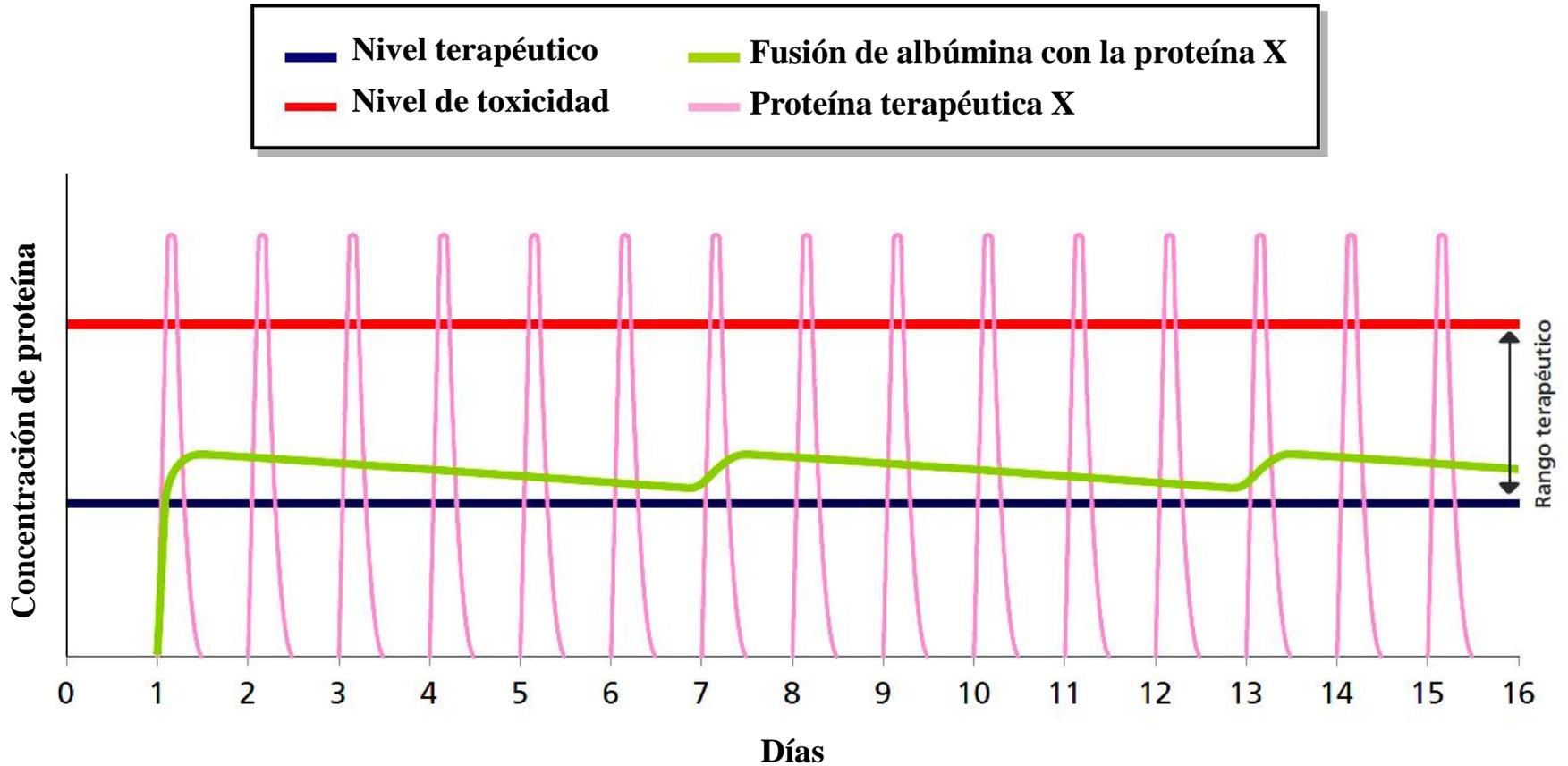


Desarrollo de proteínas de fusión Fc

- **Anticuerpos IgG presentan los valores elevados de $t_{1/2}$ del orden de semanas**
 - **Protección frente a la inactivación mediante interacción con FcRn**
 - **Interacción específica al dominio constante de IgG (Fc)**
- **Las proteínas de fusión con el dominio constante Fc presentan un aclaramiento reducido vía interacción FcRn.**
- **El Factor IX (FIX) o el Factor VIII (FVIII) conjugados tienen una larga semi-vida de eliminación. Requieren una dosificación menos frecuente para mantener la profilaxis**
 - **Mejora en el tratamiento de la hemofilia**
- **Biogen Idec ha desarrollado o mejorado la configuración de las proteínas de fusión Fc aplicando esta tecnología al FIX y FVIII**



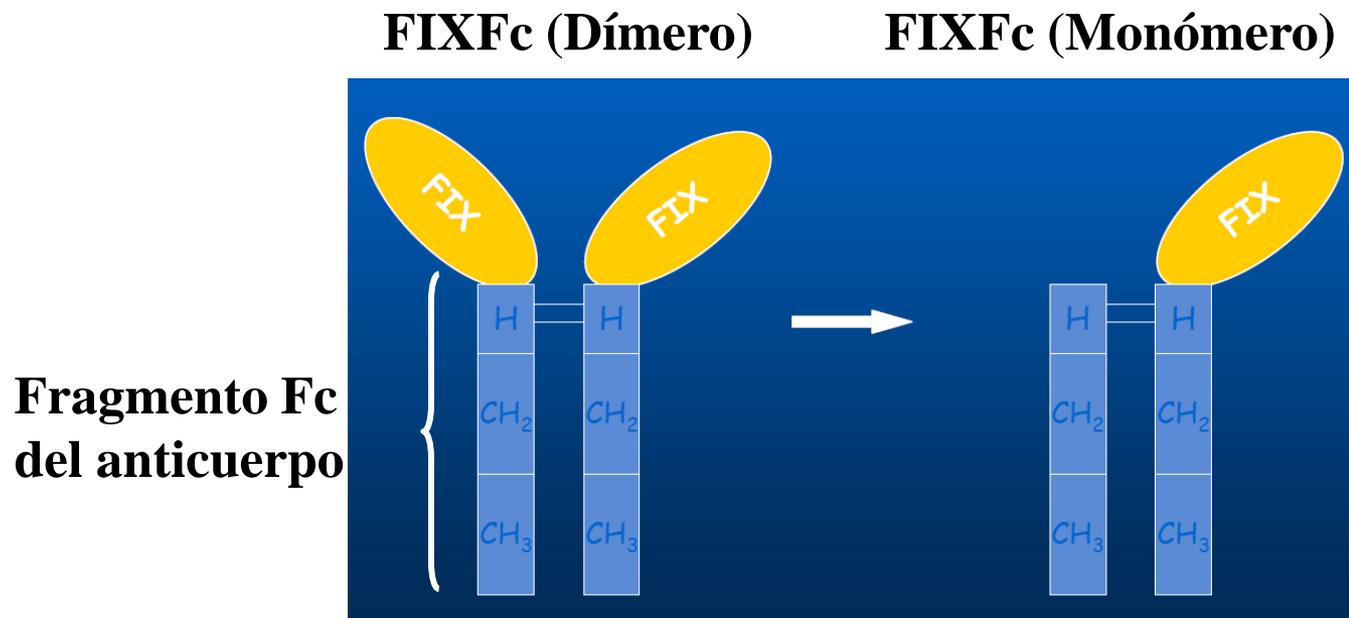
Optimización farmacocinética con proteínas de fusión





SynFusion[®]: estructura de proteínas de fusión Fc

SynFusion protege a la proteína de la degradación lisosomal uniéndose al receptor Fc neonatal produciéndose un reciclado endotelial y manteniendo un tiempo prolongado a la proteína en la circulación sistémica



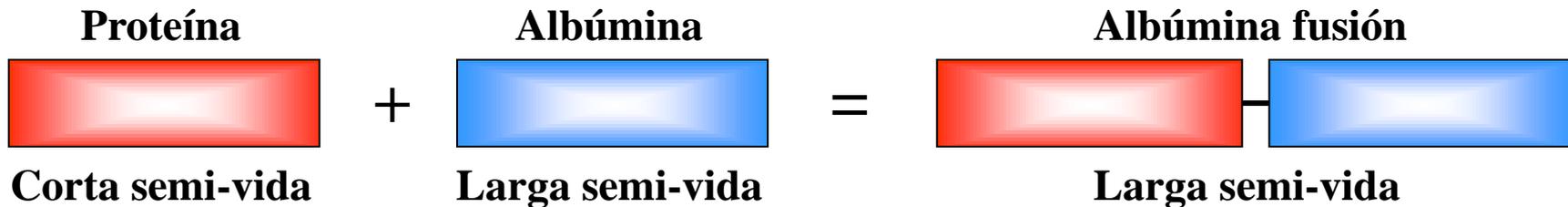
Proteína de fusión que une a una copia de la proteína a la región Fc de un anticuerpo (www.syntnx.com/synfusion.pht)



Albúmina como proteína de fusión

Ventajas

- Presente en la circulación a concentración elevada (42 g/L).
- Semi-vida de eliminación elevada (20 días).
- Estructura química conocida.
- Transportador natural sin actividad intrínseca.
- Tecnología de fusión muy eficiente.
- Baja inmunogenicidad.





Proteínas de fusión desarrolladas por CSL Behring

rIX-FP (CSL654)

- **Proteína de fusión recombinante (albúmina-Factor IX)**
 - **Fase I (PK) completa.**
 - **Fase I/II en desarrollo.**

rVIIa-FP (CSL689)

- **Proteína de fusión recombinante (albúmina-Factor VIIa)**
 - **Autorizado por la FDA y EMA como medicamento huérfano (16-02-12).**
 - **Iniciada Fase I. Farmacocinética y seguridad (30-03-2012).**

rVWF-FP (CSL650)

- **Proteína de fusión (albúmina-Factor VW)**
 - **Programa de investigación iniciado.**



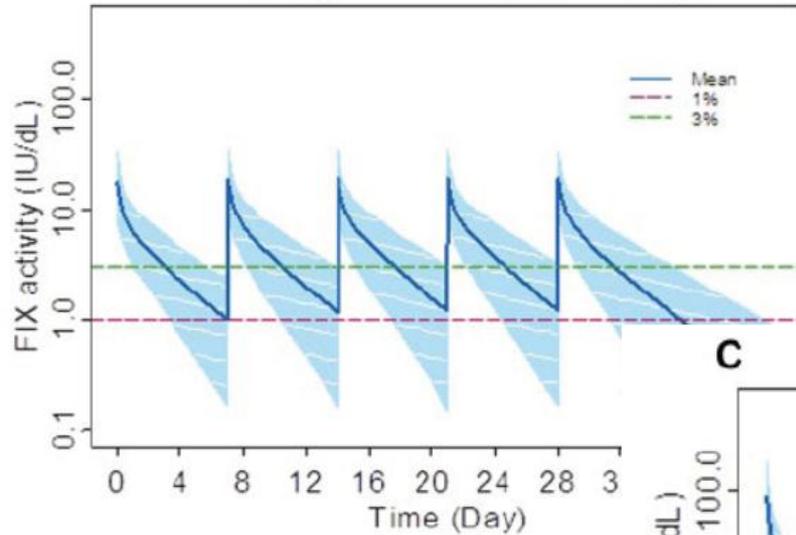
An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With **Hemophilia B**

- **El 10 de Enero de 2010 el primer paciente recibió el nuevo factor (Fase I).**
- **El 29 de Septiembre de 2012 se anunciaron los resultados positivos del estudio en fase 3 (n=123 pacientes).**
- **La semi-vida de eliminación 64 ± 15 horas. Mayor recuperación *versus* rFIX y no se detectaron efectos adversos.**

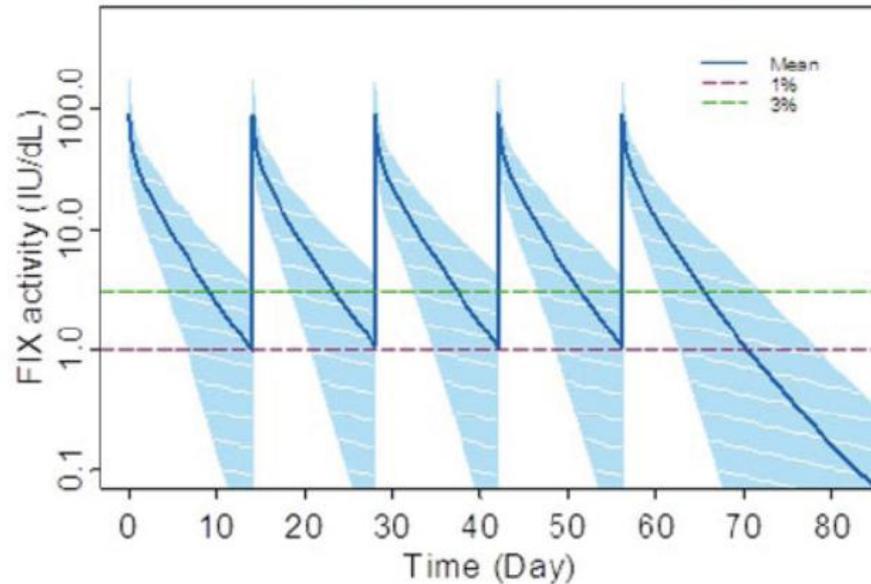


Farmacocinética en dosis múltiple (albúmina-Factor IX)

A 20 IU/kg of rFIXFc once weekly



C 100 IU/kg of rFIXFc every 14 days



Factores de coagulación en desarrollo (septiembre 2012)

Terapia de reemplazamiento	Estrategia	Impacto $t_{1/2}$	Factor	Ensayo clínico
Factor VIII	Indirecta			
	Liposomas pegilados	Ninguna	BAY79-4980 (Bayer)	Fase II
	Directa			
	Pegilación	N/A	N8-GP (Novo Nordisk) FAX855 (Baxter)	Fase III Fase I
	Fc Fusión	1,5- a 1,7-veces	BAY94-9027 (Bayer) rFVIIIIFc (Biogen Idec)	Fase I (completa) Fase III
Factor IX	Pegilación	5-veces	N9-GP (Novo Nordisk)	Fase III
	Fc Fusión	3-veces	rFIXFc (Biogen Idec)	Fase III
	Fusión albúmina	N/A	rIX-FP (CSL Behring)	Fase I
Factor VIIa	Pegilación	4,3-veces	N7-GP (Novo Nordisk)	Fase II (completa)
	Fusión albúmina	N/A	rVIIa-FP (CSL Behring)	Fase I (31/03/2012)

Moléculas no peptídicas con propiedades hemostáticas

Aptameros:

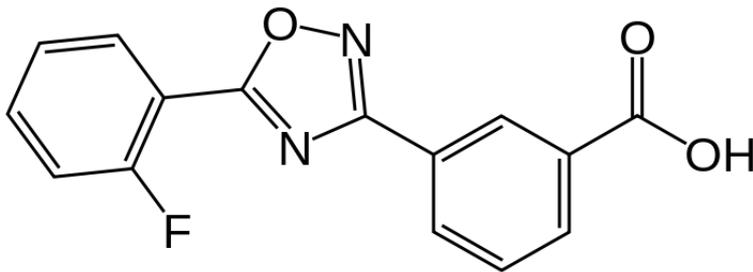
vía subcutánea. Reduce dependencia factores. Mejora la hemofilia en presencia de inhibidores. Resultados favorables en preclínica. La seguridad debe ser confirmada. ARC 19449 aptamero conjugado PEG Fase I/II (Archemix).

Fucoidanos:

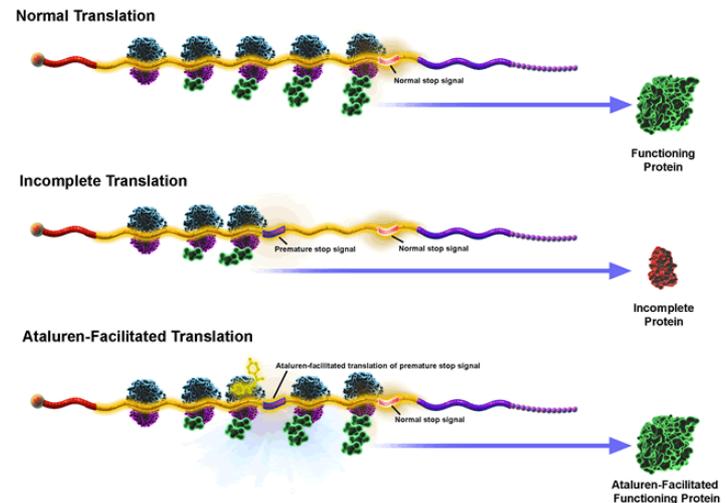
vía subcutánea/oral. Activación de las plaquetas. Reduce dependencia factores. Mejora la hemostasia.

Pequeñas moléculas:

vía oral. Reduce gravedad de hemofilia. Dirigido a pacientes con mutaciones antisentido. El ataluren ha completado la Fase II (PTC).



Ataluren





Winston Churchill

...al final de la batalla del Alamein

“Esto no es el final. Incluso no es el principio del final, pero quizás sea el final del principio”

Londres, 10 de Noviembre de 1942



*Muchas gracias por
vuestra atención*

*Solicitud de copias de esta presentación en:
adgh@usal.es*