


NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

M^a Teresa Álvarez Román





Servicio de Hematología y Hemoterapia

Madrid, 13 de Diciembre del 2012



VII
Jornadas Farmacéuticas
sobre el tratamiento de las
**COAGULOPATÍAS
CONGÉNITAS**
MADRID 12,13 Y 14 de Diciembre de 2012

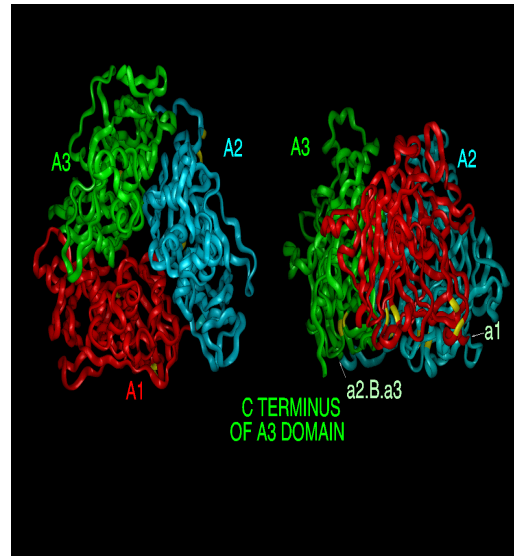
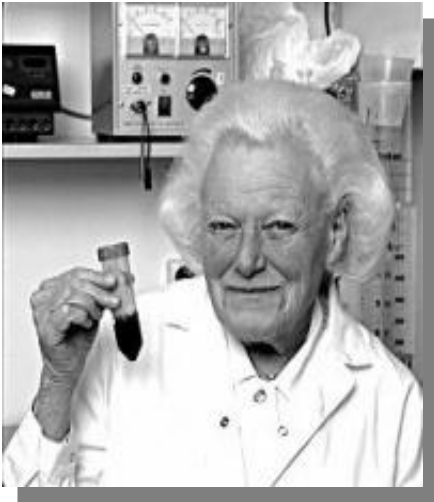
Solicitudes Créditos de Formación Continua, Sistema Nacional de Salud. Solicitado Reconocimiento de Interés Científico. M^o de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad

Organiza    Avalado  

Coordinadores
Servicio de Farmacia
Dr. J.A. Romero Garrido
Dra. A. Herrero Ambrosio
Servicio de Hematología
Dr. V. Jiménez Yuste

Subdirección Médica
Hospital Universitario La Paz
Dirección-Gerencia
Hospital Universitario La Paz

PASADO, PRESENTE Y FUTURO EN HEMOFILIA



EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO

Mitad años 1960

- Crioprecipitados

Década 1970

- Concentrados de FVIII plasmáticos de baja pureza
- Screening donantes VHB

Inicio década 1980

- Introducción del calor como método de inactivación

Mitad década 1980

- Screening donantes VIH
- Concentrados plasmáticos de pureza intermedia

Final década 1980

- Concentrados plasmáticos de alta pureza
- Introducción de técnica de cromatografía

Inicio década 1990

- FVIII recombinante
- Screening VHC

Final década 1990

- FIX recombinante
- Métodos de nanofiltración

Inicio década 2000

- Cambios en la manufacturación de FVIII recombinante

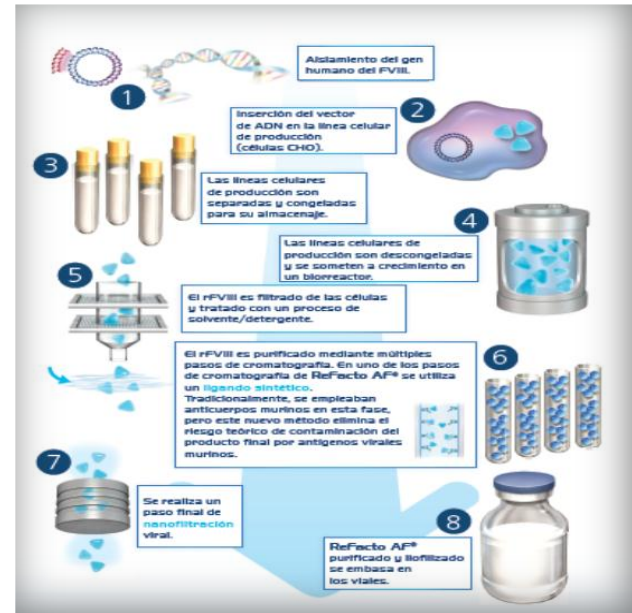
Finales década 2000

- Cambios en la reformulación de FIX recombinante

CONCENTRADOS DISPONIBLES



PLASMÁTICOS



RECOMBINANTES

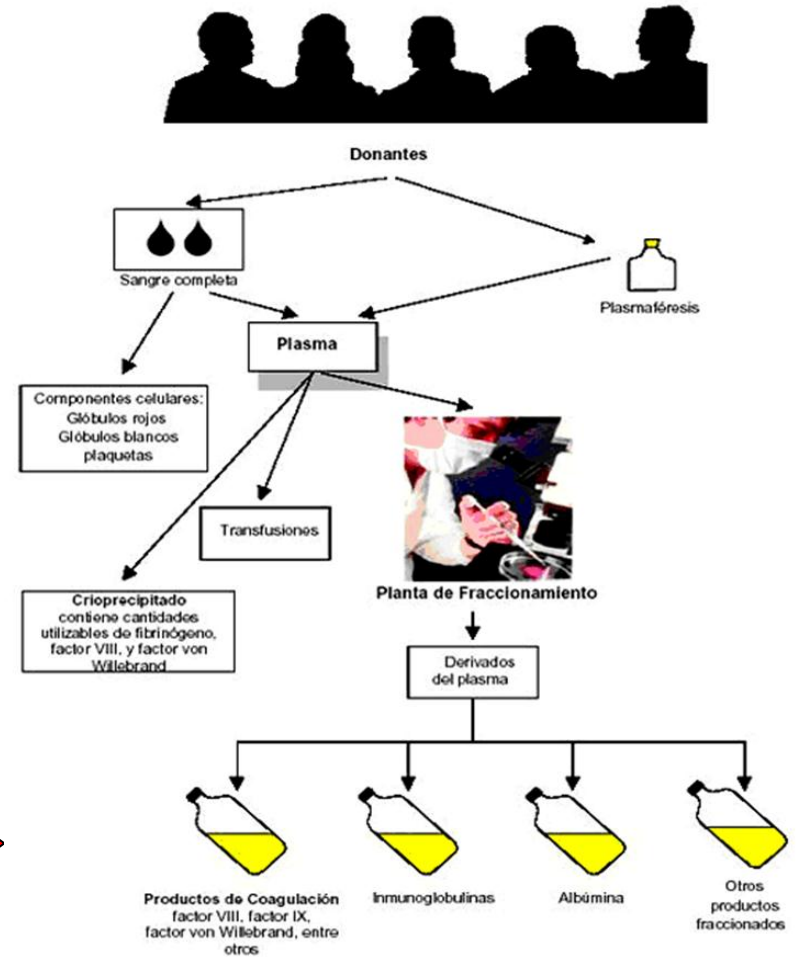
FVIII PLASMÁTICO

Selección adecuada de los donantes.

Técnicas sensibles para detección de enfermedades virales

Fraccionamiento

Técnicas de purificación e **inactivación viral**



PRESENTE: FVIII RECOMBINANTE

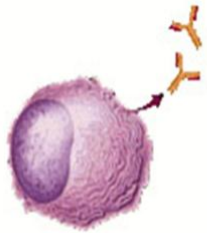
	Primera	Segunda	Tercera generación	
	Recombinante® (Baxter) ⁶	Kogenate® (Bayer) ⁷ Helixate® (CLS Behring) ⁸	Advate® (Baxter) ⁹	ReFacto AF® (Wyeth) ¹
Medio de cultivo	 Con albúmina	 Con albúmina	 Sin albúmina	 Sin albúmina
Proceso de purificación	 Con MAb murinos	 Con MAb murinos	 Con MAb murinos	 Sin MAb murinos
Formulación final	 Con albúmina	 Sin albúmina	 Sin albúmina	 Sin albúmina
Nanofiltración	 Sin nanofiltración	 Sin nanofiltración	 Sin nanofiltración	 Con nanofiltración

SITUACIÓN ACTUAL

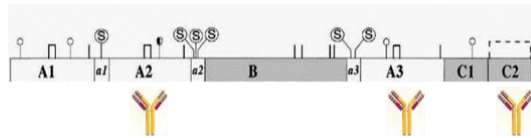
EFICACIA

SEGURIDAD

LIMITACIONES
ACTUALES



Célula Plasmática



Inhibidores

Infusiones frecuentes

Coste



Tratamiento de profilaxis



- 1 El tratamiento es continuado varias veces por semana. Suelen realizarse de 2 a 3,5 inyecciones por semana en días alternos.

BIOINGENIERIA DE FVIII

Aumento de eficiencia en la producción:

- ✓ FVIII con ausencia de dominio B (FVIII-BDD)
- ✓ Modificación en vías de secreción
 - Intrón 1 truncado
 - Interacción chaperonas RE
 - Transporte RE-Golgi

Disminución de la Antigenicidad:

- ✓ FVIIIr-BDD híbrido humano/porcino
- ✓ FVIIIr porcino
- ✓ Cultivo células humanas (HEK293F)

Aumento de la actividad funcional:

- ✓ IR8
- ✓ DBS-FVIII (puentes disulfuro A2-A3)

Aumento de la vida media:

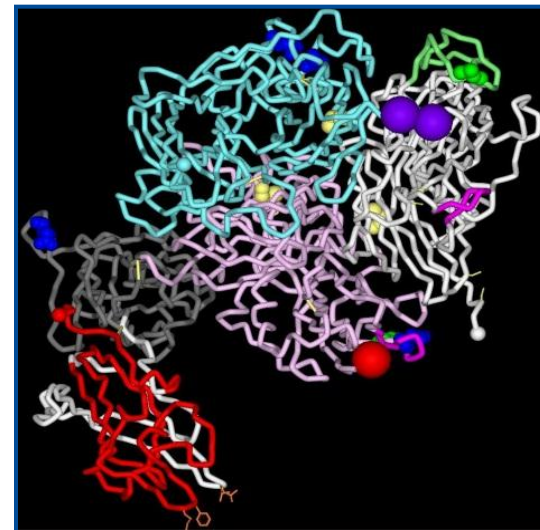
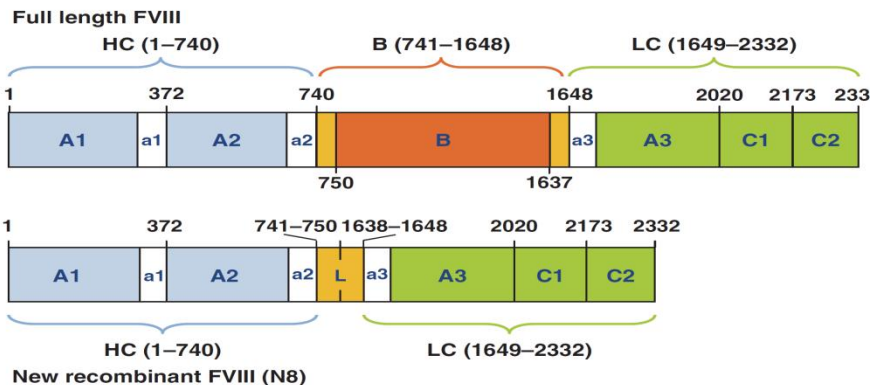
- ✓ Polímeros Hidrofílicos
 - Polietilenglicol-PEG
 - Polisacáridos-PSA (polisialic acid)
 - Liposomas-PEG
- ✓ Moléculas de Fusión
 - FVIII-Fc

TUROCTOCOG ALFA

FVIII con dominio B truncado, Turoctocog

Aumento de eficiencia en la producción:

- ✓ FVIII con ausencia de dominio B (FVIII-BDD)
- ✓ Modificación en vías de secreción
 - Intrón 1 truncado
 - Interacción chaperonas RE
 - Transporte RE-Golgi



PO 2228 Surgery with Turoctocog Alfa: Efficacy and Safety in Bleeding Prevention During Surgical Procedures - Results From the guardian™ Trials. 54th ASH Annual Meeting Atlanta GA 8-11 December 2012

rFVIII PORCINO

Disminución de la Antigenicidad:

- ✓ FVIIIr-BDD híbrido humano/porcino
- ✓ FVIIIr porcino
- ✓ Cultivo células humanas (HEK293F)

PO 2224 Recombinant B-Domain Deleted Porcine Factor VIII (OBI-1) Safety and Efficacy in the Treatment of Acquired Hemophilia A: Interim Results

54th. ASH Annual Meeting and Exposition. Atlanta, GA. Dec 8-11, 2012

CULTIVO DE CÉLULAS HUMANAS

EUROPEAN JOURNAL OF
Haematology

European Journal of Haematology

ORIGINAL ARTICLE

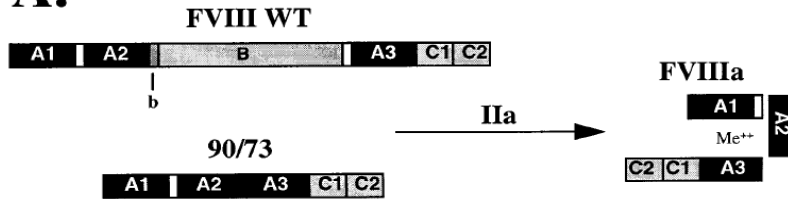
The first recombinant human coagulation factor VIII of human origin: human cell line and manufacturing characteristics

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

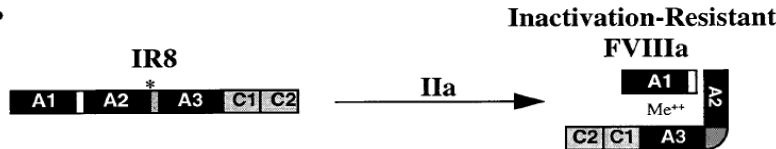
¹Octapharma, Munich, Germany*; ²Octapharma, Stockholm, Sweden; ³Octapharma, Frankfurt, Germany; ⁴Octapharma, Lachen, Switzerland

IR8

A.



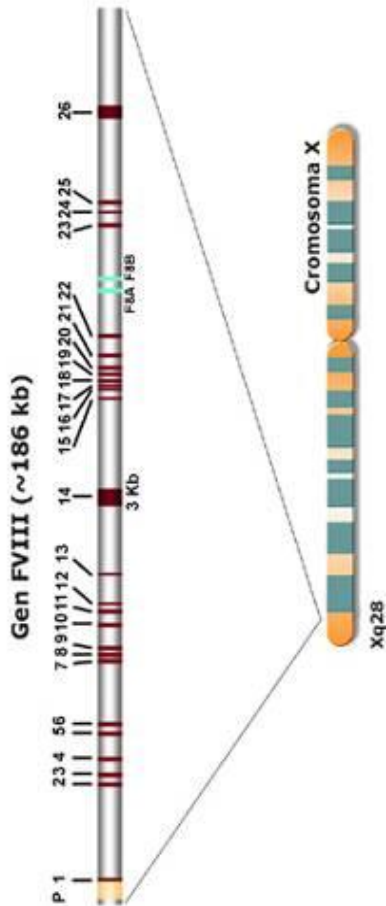
B.



Aumento de la actividad funcional:

- ✓ IR8
- ✓ DBS-FVIII (puentes disulfuro A2-A3)

- ✓ La molécula pierde los residuos 794-1689 del dominio A2.
- ✓ Más resistente a la proteólisis de trombina, FXa, FIXa y proteína C.



Human Factor VIII

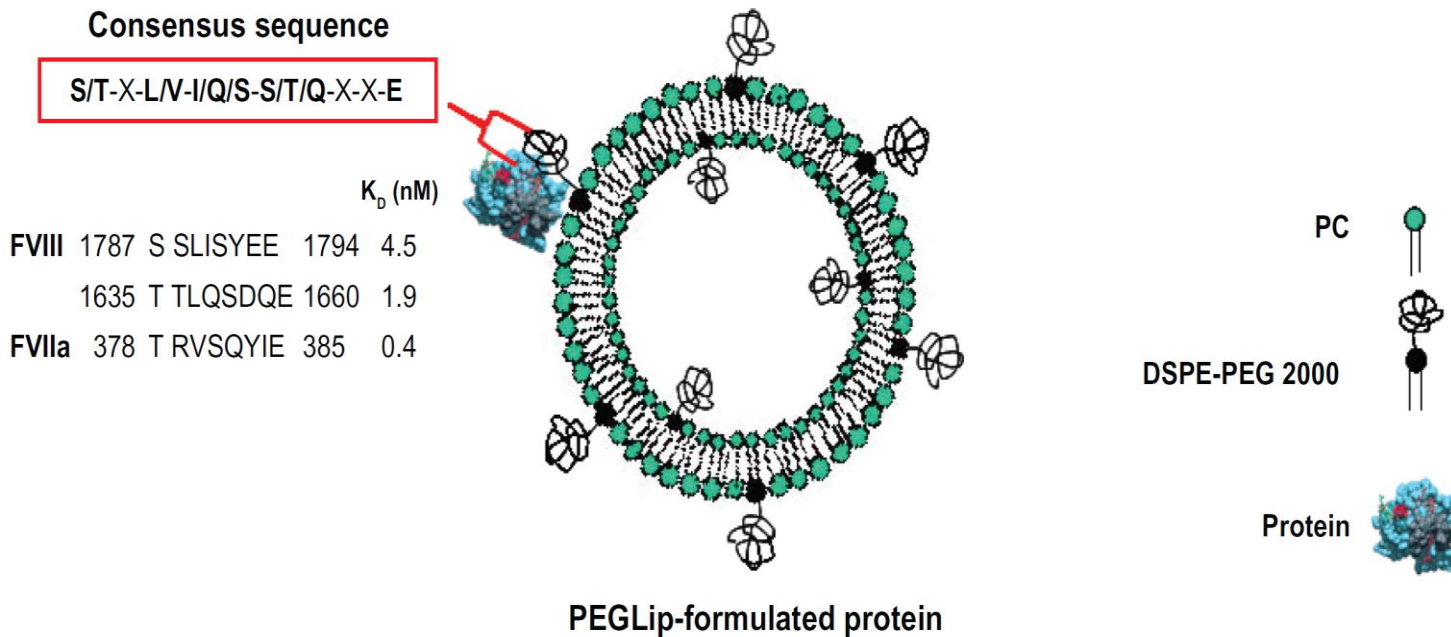


Aumento de la vida media:

- ✓ Polímeros Hidrofílicos
 - Liposomas-PEG
 - Polietilenglicol-PEG
 - Polisacáridos-PSA (polisialic acid)
- ✓ Moléculas de Fusión
 - FVIII-Fc

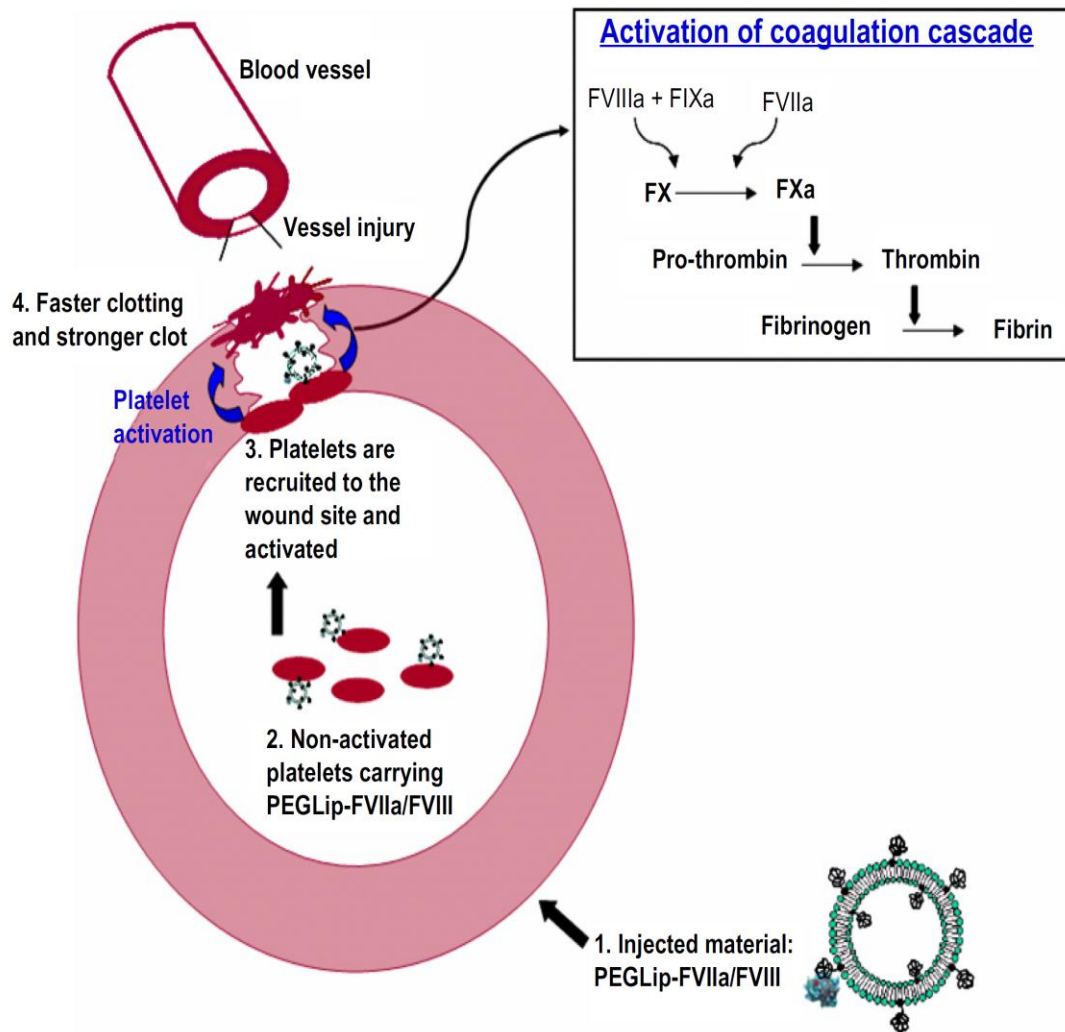
1. UNIÓN A LIPOSOMAS.
2. UNIÓN A POLÍMEROS DE PEG
3. UNIÓN A ÁCIDO POLISIÁLICO
4. UNIÓN A Fc DE INMUNOGLOBULINAS.

1. LIPOSOMAS PEGILADOS



No hay modificación de la proteína transportada (rFVIII ó rFVIIa) por lo que no aumenta la inmunogenicidad.

MECANISMO DE ACCIÓN PEGLip-FVIII

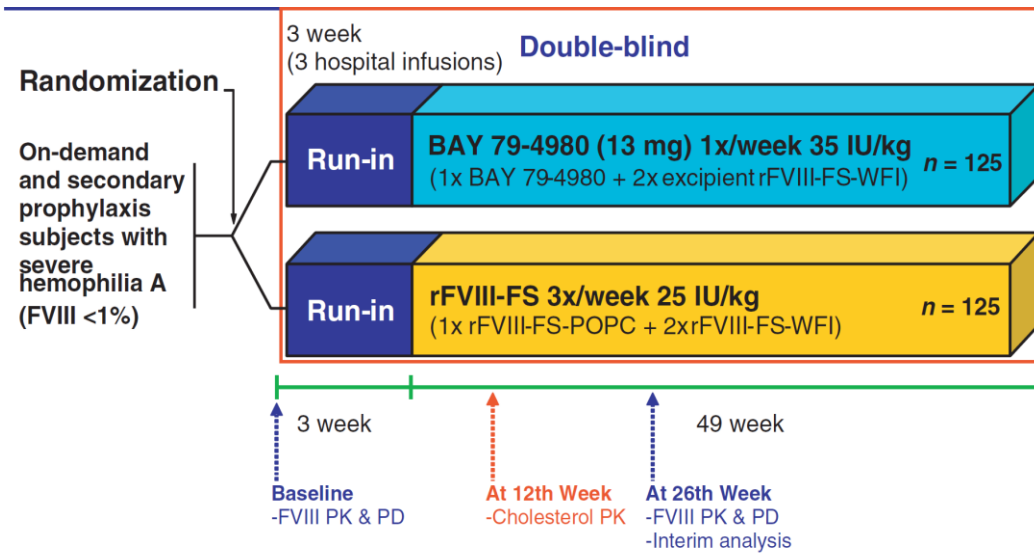


Hipótesis:

- ✓ Proceso de formación del coágulo más rápido y eficiente, debido a la alta afinidad de PEGlip-FVIII por las plaquetas inactivas.
- ✓ Interfiere su unión con el retículo endoplásmico, retrasando su eliminación.

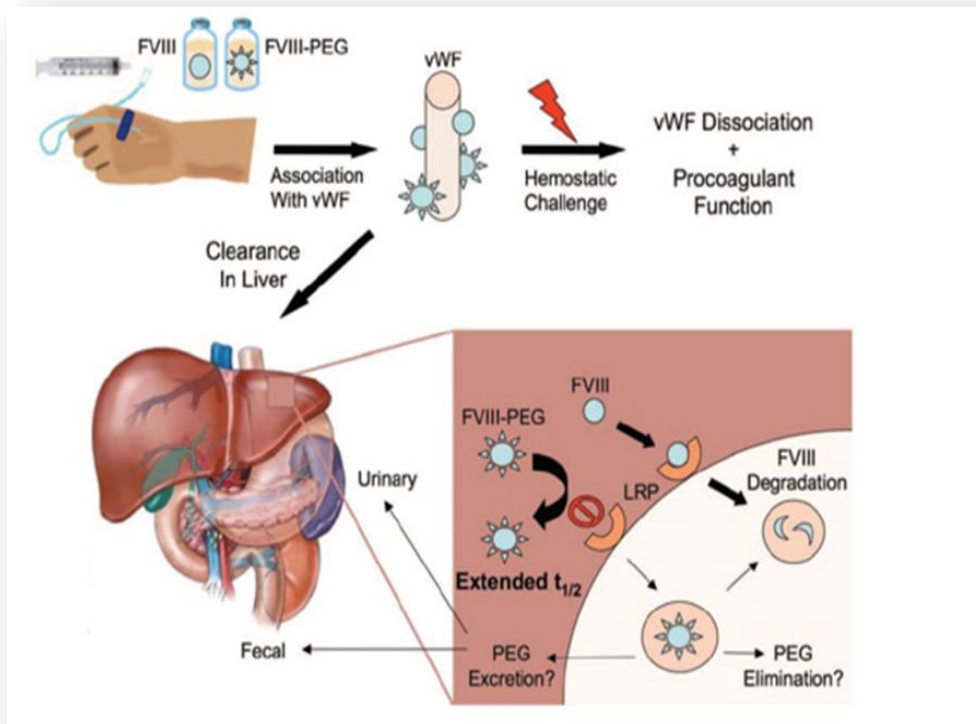
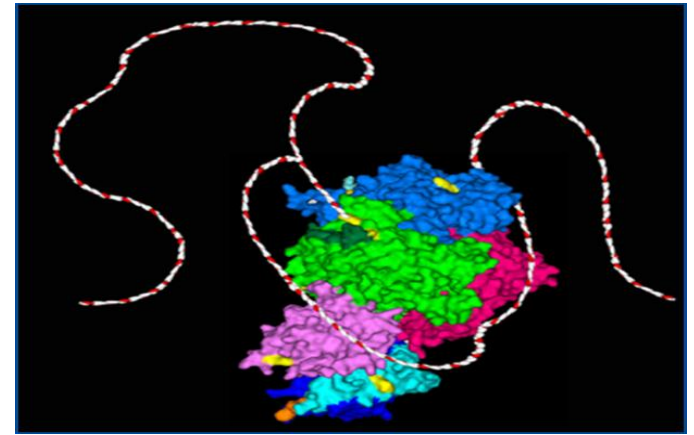
ENSAYOS CLÍNICOS PEGLIp-FVIII

- *Spira, J., et al., Prolonged bleeding-free period following prophylactic infusion of recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes. Blood, 2006. 108(12): p. 3668-73.*
- *Powell, J.S., et al., Safety and pharmacokinetics of a recombinant factor VIII with pegylated liposomes in severe hemophilia A. J Thromb Haemost, 2008. 6(2): p. 277-83.*
- *Di Minno, G., et al., Longer-acting factor VIII to overcome limitations in haemophilia management: the PEGylated liposomes formulation issue. Haemophilia, 2010. 16 Suppl 1: p. 2-6.*



BAY 79-4980 estudio doble ciego diseñado para demostrar la no inferioridad.

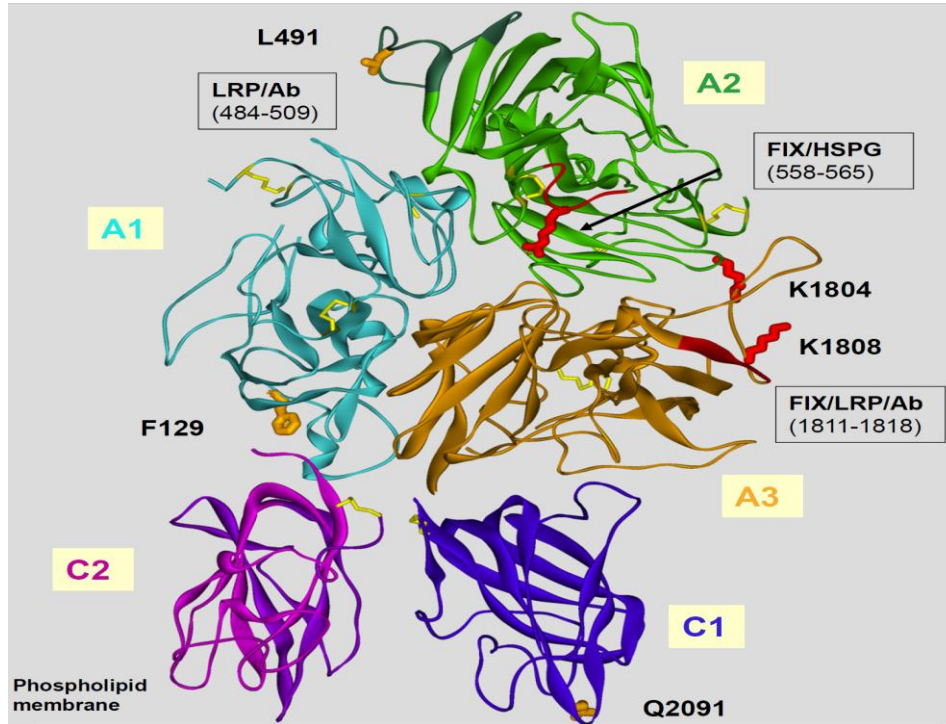
2. PEGILACIÓN DIRECTA DEL FVIII



Aumenta la vida media porque:

- ✓ Disminuye el ClCr.
- ✓ Reduce la interacción con receptores (LRP1 y LDLR) hepáticos.
- ✓ Protege de las proteasas.
- ✓ Reduce la producción de anticuerpos neutralizantes.

PEGILACIÓN “DIRIGIDA” DEL FVIII



- ✓ FVIII BDD modificado con más cisteínas en su superficie, unidas específicamente a polímeros de PEG por una reacción PEG-maleimida.
- ✓ Conserva su capacidad coagulante y de unión al FvW. Parámetros de eficacia y pKa eran superiores a la de rFVIII sin modificar.
- ✓ Se ha completado el fase I. Abierto fase II/III.

Mei B et al. Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. Blood 2010;116:270–9.

Coye TE et al. WFH congress 2012 oral speech, phase 1 study of a directly PEGylated rFVIII.

GLICOPEGILACIÓN

Haemophilia

The Official Journal of the World Federation of Hemophilia,
European Association for Haemophilia and Allied Disorders and
the Hemostasis & Thrombosis Research Society



Haemophilia (2012), 18, 941–947

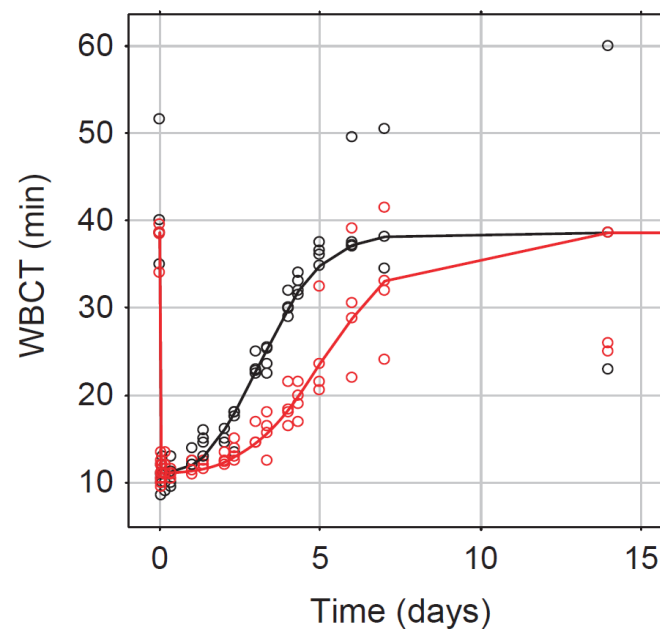
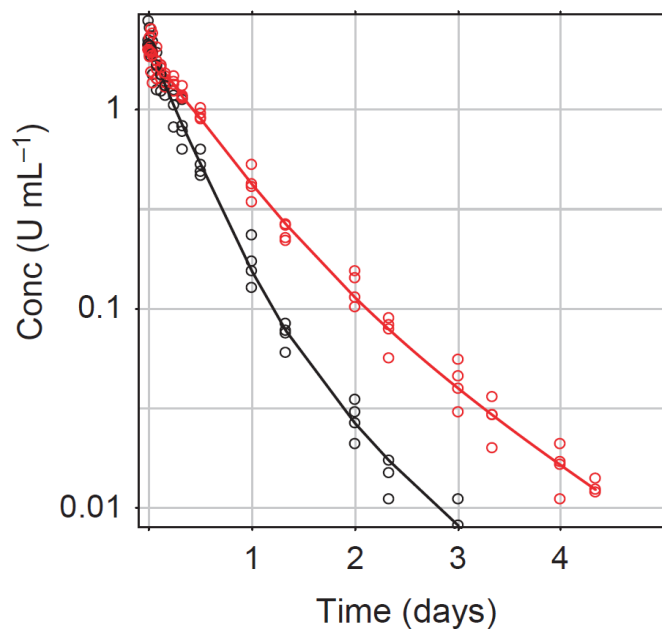
DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02896.x

ORIGINAL ARTICLE *Genetics*

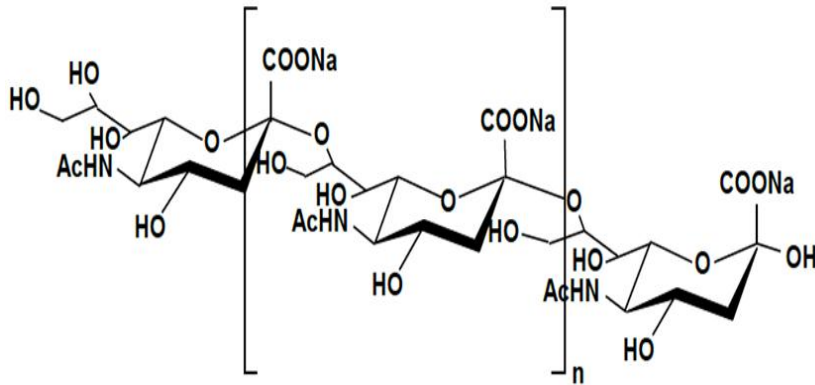
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of turoctocog alfa and N8-GP in haemophilia A dogs

H. AGERSØ,* H. R. STENNICKE,* H. PELZER,* E. N. OLSEN,* E. P. MERRICKS,†
N. A. DEFRIESS,† T. C. NICHOLS† and M. EZBAN*

*Biopharm Research Unit, Novo Nordisk A/S, Maaloev, Denmark; and †Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA



3. PSA: “POLISIALIZACIÓN”



PSA (ácido polisiálico) son polímeros lineales de ácido N-acetilneuraminico.

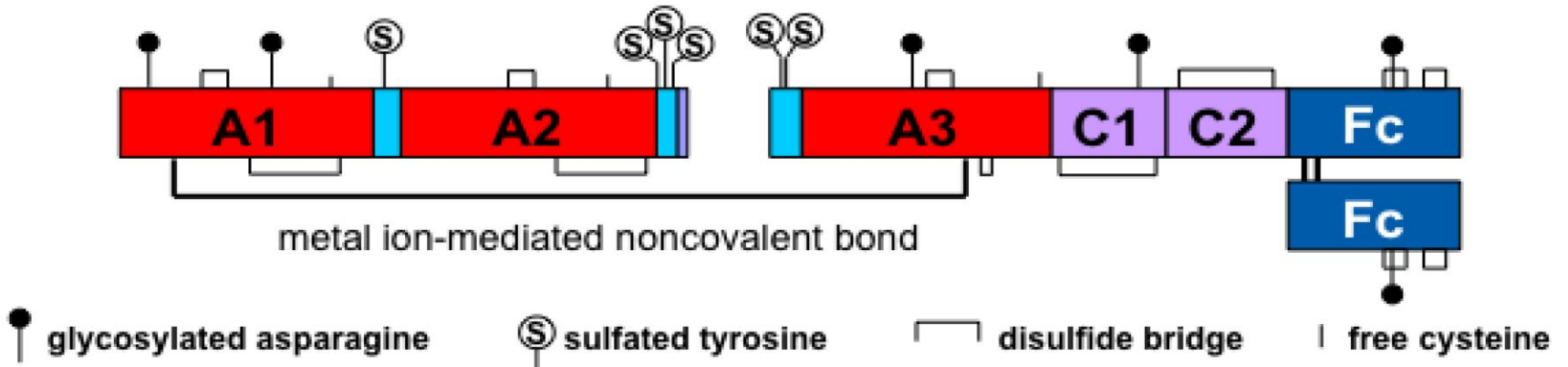
- ✓ Ampliamente distribuido en los tejidos de mamíferos.
- ✓ Biodegradable.
- ✓ Menos inmunógeno.

Estudios en animales demuestran que su $t_{1/2}$ es 4 veces mayor que la de rFVIII.

Gregoriadis, G., et al., Improving the therapeutic efficacy of peptides and proteins: a role for polysialic acids. Int J Pharm, 2005;300(1-2): 125-30.

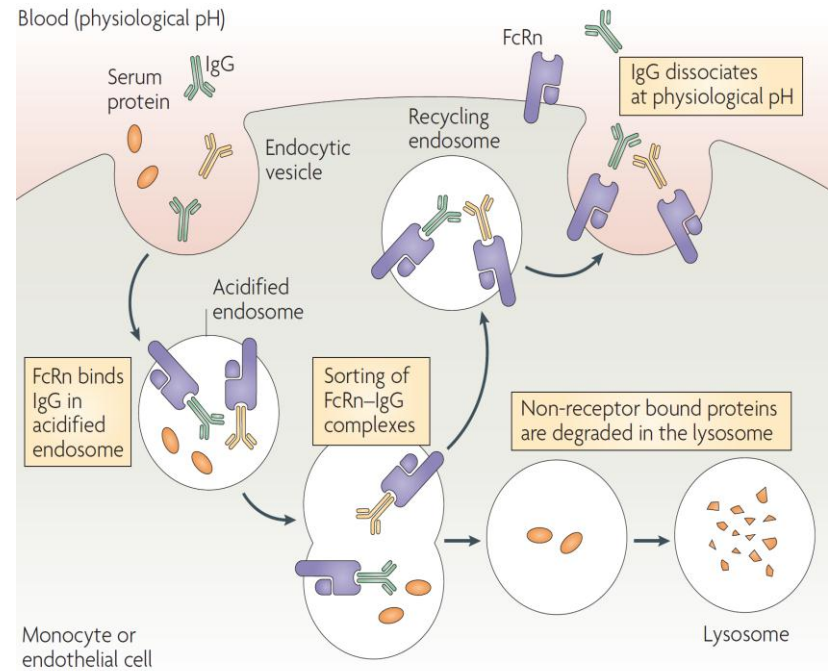
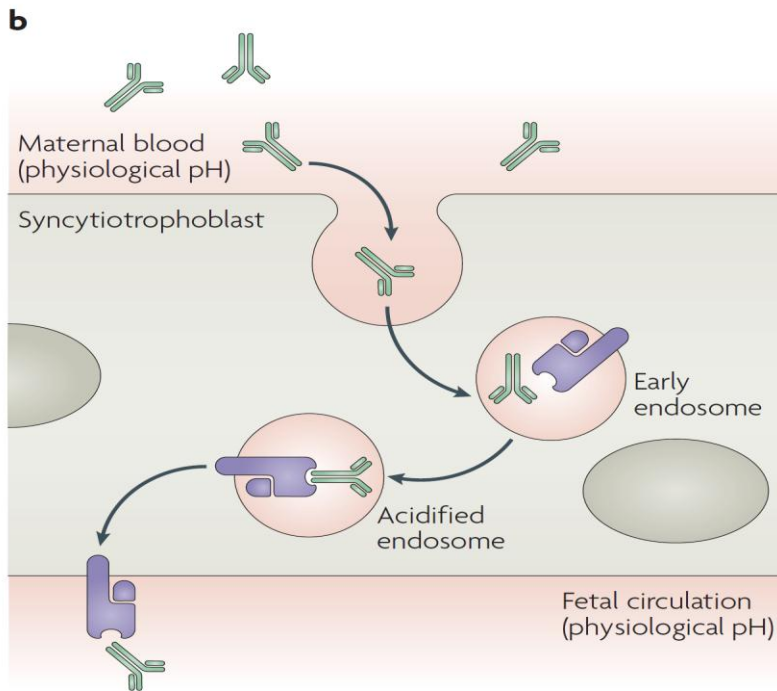
Fogarty, P.F., Biological rationale for new drugs in the bleeding disorders pipeline. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011:397-404.

4. rFVIII-Fc



- ✓ Proteína de fusión BDD FVIII unida a la Fc de la IgG1.
- ✓ Utilizado en otras moléculas biológicas como: etanercept, abatacept, belatacept, alefacept, rilonacept, romiplostim.
- ✓ Sitio de unión diferente, no afectando a la formación del complejo protrombinasa.

MECANISMO DE ACCIÓN rFVIII-Fc



ENSAYOS CLÍNICOS FVIII-Fc

Dumont JA et al. Prolonged activity of a recombinant factor VIII-Fc fusion protein in hemophilia A mice and dogs. Blood 2012;119:3024-30.

Estudio para comparar eficacia y seguridad con rFVIIIcFc, rDDB FVIII (Refacto®) y rFVIII (Advate®)

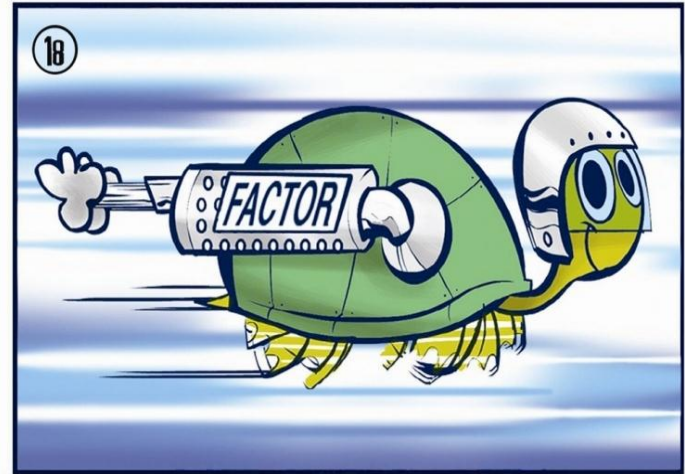
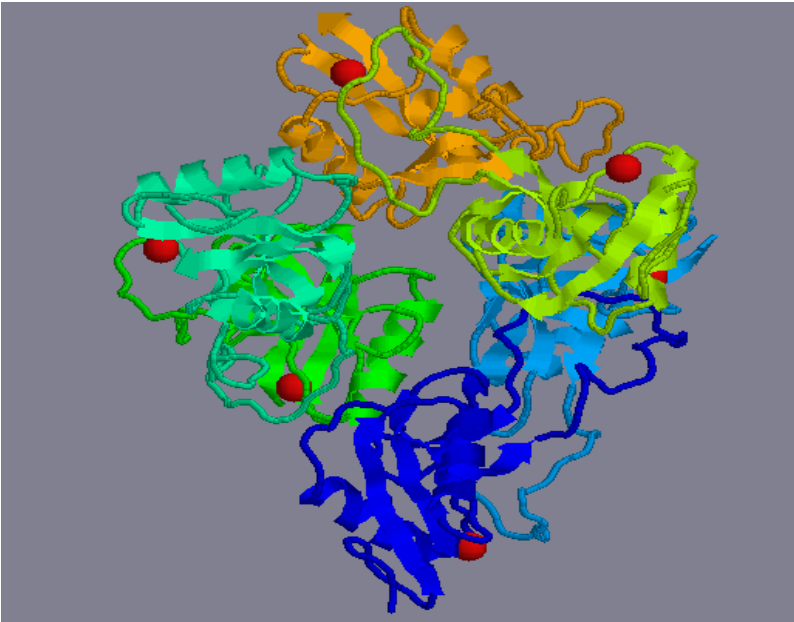
- ✓ Similar eficacia inmediata para prevenir el sangrado.
- ✓ Afinidad por el FcRn (murino, canino y humano) mediante SPR. A más afinidad mayor t_{1/2}.
- ✓ Por su t_{1/2} más prolongada (2 veces más), la eficacia total era mayor y tenía menos resangrado.
- ✓ Otras propiedades: Tolerancia inmune.

Powell JS et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. Blood 2012;119:3031-37

Primer estudio en humanos para investigar la seguridad y pKa de rFVIIIcFc.

- ✓ N: 16 PTPs recibieron una dosis de rFVIII (Advate®) a 25 ó 65 UI/kg seguido de la misma dosis de rFVIIIcFc.
- ✓ Los efectos adversos no fueron relacionados con el fármaco.
- ✓ No se han descrito desarrollo de inhibidores ni Ac contra rFVIIIcFc.
- ✓ **t_{1/2} de rFVIIIcFc de 1.5 a 1.7 veces mayor.**

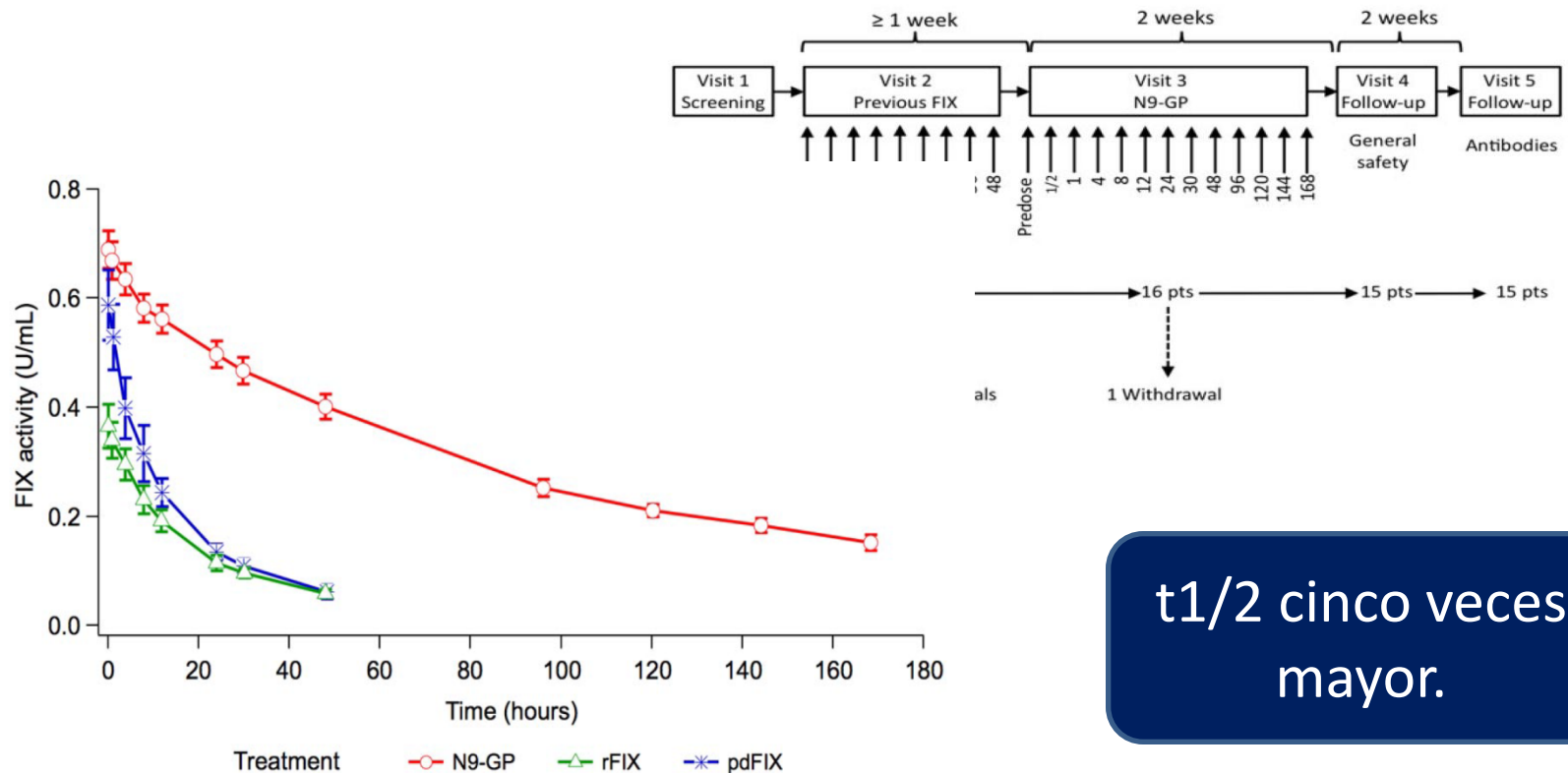
BIOINGENIERIA FIX



- A. GLICOPEGILACIÓN DIRECTA DE LA MOLÉCULA
- B. UNIÓN A LA Fc DE LAS INMUNOGLOBULINAS
- C. UNIÓN DE FIX A ALBÚMINA

Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B

Claude Negrier, Karin Knobe, Andreas Tiede, Paul Giangrande and Judi Møss

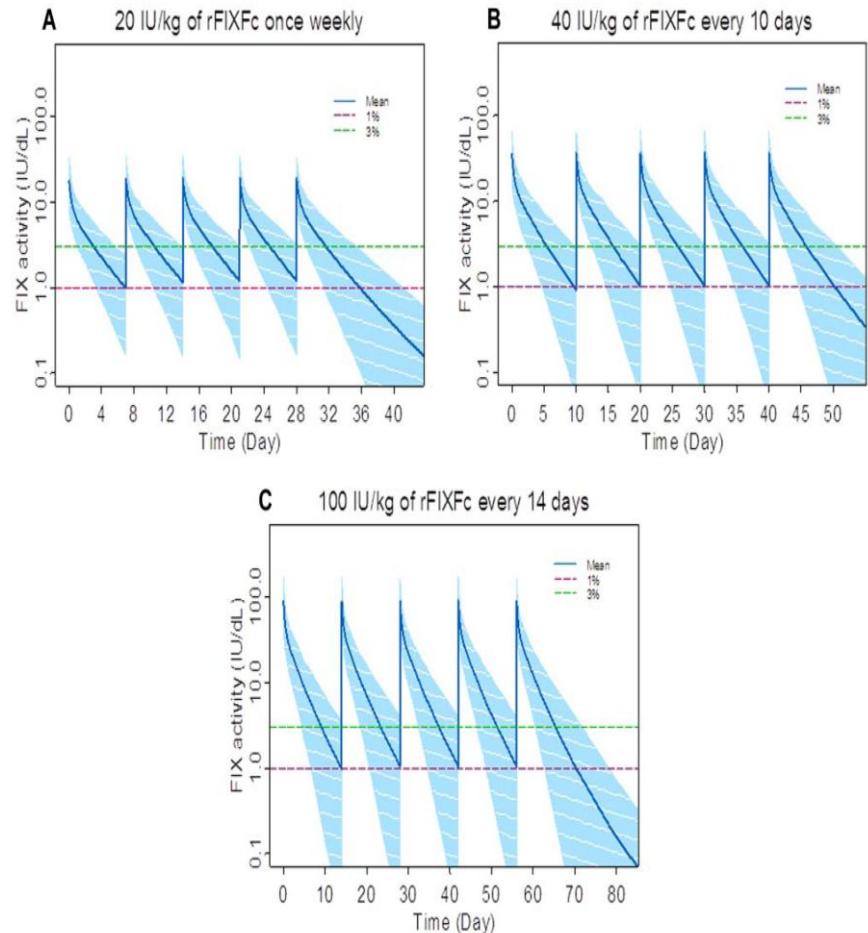


t1/2 cinco veces mayor.

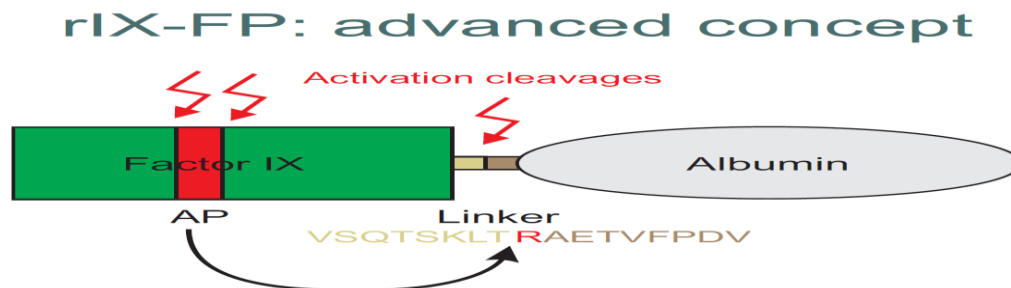
Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients

Amy D. Shapiro, Margaret V. Ragni, Leonard A. Valentino, Nigel S. Key, Neil C. Josephson, Jerry S. Powell, Gregory Cheng, Arthur R. Thompson, Jaya Goyal, Karen L. Tubridy, Robert T. Peters, Jennifer A. Dumont, Donald Ewart, Lian Li, Bengt Hallén, Peter Gozzi, Alan J. Bitonti, Haiyan Jiang, Alvin Luk and Glenn F. Pierce

- ✓ Fase 1/2a en PTPs. Multicéntrico.
- ✓ Objetivo:
 - SEGURIDAD con un seguimiento de 30 días.
 - pKa en los 11 pacientes que recibieron dosis de 25, 50 ó 100 UI/kg.
- ✓ No efectos adversos graves ni desarrollo de inhibidor.
- ✓ Los incrementos en la actividad del rFIXFc fueron dosis dependiente.
- ✓ **t_{1/2} tres veces mayor** que con el actual rFIX. Y mejor recuperación que con rFIX

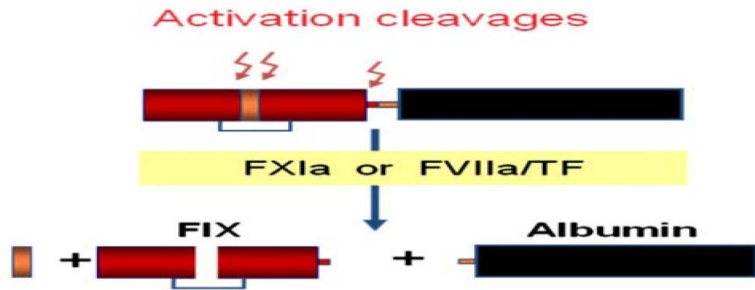


UNIÓN DE FIX A ALBÚMINA



Sample	In-vivo recovery (%)			Terminal half-life (h)		
	FIX ^{-/-} mice	Rats	Rabbits	FIX ^{-/-} mice	Rats	Rabbits
rFIX	39.1	27.6	46.7	12.85	5.13	9.14
pd FIX	n.t.	41.7 ^{c)}	n.t.	n.t.	4.43	n.t.
rIX-FP/nclI	n.t.	47.7 ^{c)}	n.t.	n.t.	14.8 ^{d)}	n.t.
rIX-FP/cII (HEK)	56.3 ^{a)}	38.0 ^{c)}	55.6 ^{n.s.}	15.01 ^{n.s.}	17.4 ^{c)}	29.6 ^{a)}
rIX-FP/cII (CHO)	n.t.	47.1 ^{c)}	73.4 ^{d)}	n.t.	24.1 ^{c)}	36.2 ^{a)}
rIX-FP/cI2	n.t.	49.3 ^{c)}	n.t.	n.t.	16.7 ^{d)}	n.t.
Ratio of rIX-FP/cII (HEK) to rFIX	1.44	1.38	1.19	1.17	3.39	3.24
Ratio of rIX-FP/cII (CHO) to rFIX	./.	1.71	1.57	./.	4.70	3.96

Metzner, H.J., et al., Genetic fusion to albumin improves the pharmacokinetic properties of factor IX. *Thromb Haemost*, 2009. 102(4): p. 634-44.



[Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein in Subjects With Hemophilia B.](#)

CO 47 Resultados de un ensayo clínico internacional de fase I (PROLONG-9FP), con una proteína recombinante de fusión entre factor IX de la coagulación y albúmina (rIX-FP), en pacientes con hemophilia B. **LIV Reunión Nacional de la SEHH y XXVIII Congreso Nacional de la SETH. Salamanca, 18-20 de octubre de 2012**

P1121 Efficacy, PK and Safety Results of a Phase I/II Clinical Trial of Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Patients with Haemophilia B (PROLONG - 9FP). **54th ASH Annual Meeting Atlanta GA 8-11 December 2012**

[A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin \(rIX-FP\) in Patients With Hemophilia B.](#)

Multicentrico.

Fase 2/3. En fase de reclutamiento.

rFVIIa



✓ MODIFICACIÓN DE LA MOLÉCULA

- rFVIIa análogo. Vatreptacog-alfa
- rFVIIa BAY 86-6150

✓ GLICOPEGILACIÓN

✓ UNIÓN A ALBÚMINA

ORIGINAL ARTICLE

Recombinant factor VIIa analog (vatreptacog alfa [activated]) for treatment of joint bleeds in hemophilia patients with inhibitors: a randomized controlled trial

ERICH V. DE PAULA,* KAAAN KAVAKLI,† JOHNNY MAHLANGU,‡ YASMIN AYOB,§ STEVEN R. LENTZ,¶ MASSIMO MORFINI,** LÁSZLÓ NEMES,†† SILVA Z. ŠALEK,‡‡ MIDORI SHIMA,§§ JERZY WINDYGA,¶¶ SILKE EHRENFORTH*** and AMPAIWAN CHUANSUMRIT††† FOR THE 1804 (ADEPT™1) INVESTIGATORS¹

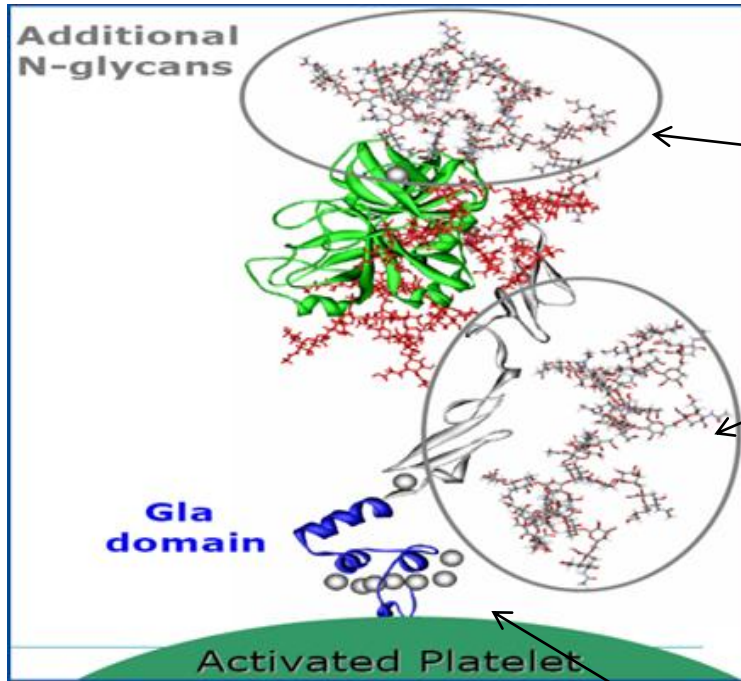
*Hematology and Hemotherapy Center, University of Campinas, São Paulo, Brazil; †Department of Hematology, Ege University Medical Faculty, Children's Hospital, Bornova, Izmir, Turkey; ‡Charlotte Maxeke Johannesburg, Academic Hospital, Haemophilia Comprehensive Care Centre, Johannesburg, South Africa; §National Blood Center, Kuala Lumpur, Malaysia; ¶University of Iowa, Iowa City, IA, USA; **Centro Emofilia, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze, Italy; ††National Hemophilia Center, State Health Center, Budapest, Hungary; ‡‡Division of Hematology, Clinical Hospital Center, Zagreb, Croatia; §§Nara Medical University Hospital, Nara, Japan; ¶¶Department of Disorders of Hemostasis and Internal Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland; ***Medical and Science, Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark; and †††Hematology-Oncology Division, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

To cite this article: De Paula EV, Kavakli K, Mahlangu J, Ayob Y, Lentz SR, Morfini M, Nemes L, Šalek SZ, Shima M, Windyga J, Ehrenforth S, Chuansumrit A, for the 1804 (adept™1) investigators. Recombinant factor VIIa analog (vatreptacog alfa [activated]) for treatment of joint bleeds in hemophilia patients with inhibitors: a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2012; **10**: 81–9.

- ✓ N: 51 pacientes (HG con inhibidor). 97 sangrados.
- ✓ Se evaluaron efectos adversos, inmunogenicidad, pKa y eficacia.
- ✓ Menos trombogénico.
- ✓ No anticuerpos frente al análogo.
- ✓ **Más eficaz** 98% para el análogo vs 90% para el rFVIIa.
- ✓ **Más rápido** en alcanzar buenas concentraciones pero más rápido en eliminarse.



rFVIIa. BAY 86-6150



Aumenta su vida media.

Cinco a diez veces más potente que el rFVIIa.

Aumenta su unión a plaquetas.

Mahlangu JN et al. "rFVIIa. BAY 86-6150. Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of the recombinant factor VIIa variant BAY 86-6150 in hemophilia" *J Thromb Haemost.* 2012 May;10(5):773-80.

GLICOPEGILACIÓN DE rFVIIa

Ghosh S, Sen P, Pendurthi UR, Rao LV. Activity and regulation of glycoPEGylated factor VIIa analogs. J Thromb Haemost. 2008;6(9):1525-1533.

Safety and efficacy of 3 different doses of long acting factor VII in haemophilia A or B patients with inhibitors. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00951405>.

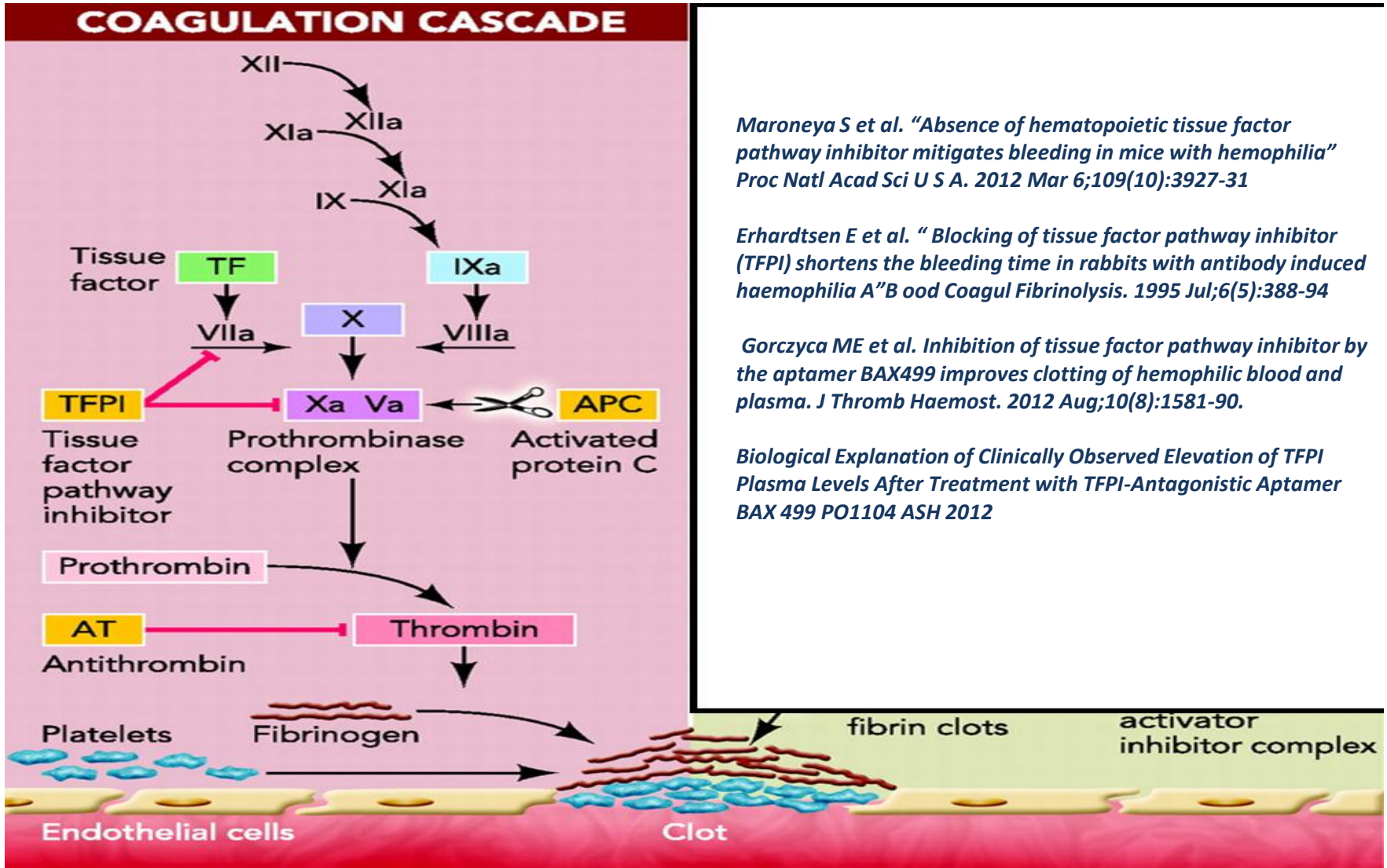
rFVIIa UNIDO A ALBÚMINA

Weimer T, Wormsbacher W, Kronthaler U, Lang W, Liebing U, Schulte S. Prolonged in-vivo half-life of factor VIIa by fusion to albumin. Thromb Haemost. 2008;99(4):659-667.

RESUMEN

Estrategia	Ventajas	Desventajas	Fase de desarrollo clínico
PEGylación	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizado anteriormente (IFNα, PEG-filgrastim, etc) • \uparrow t1/2 al disminuir el aclaramiento. • \downarrow inmunogenicidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos anti-PEG. • Acumulo de PEG en los tejidos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fase 1 (PEG-BDD-rFVIII, glycoPEG-rFIX) • Fase 2/3 (glycoPEG-rFVIIa)
Polisialización	<ul style="list-style-type: none"> • Ampliamente distribuido en tejidos de mamíferos. • Biodegradable. • \uparrowt1/2 al proteger el FVIII de las enzimas proteolíticas y disminuir el aclaramiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Podría interferir la actividad enzimática de las proteínas con las que se conjuga. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sólo en modelos animales (PSA-rFVIII)
Unión a la Fc de las inmunoglobulinas	<ul style="list-style-type: none"> • \uparrow t1/2 al FcRn en las células endoteliales. 	<ul style="list-style-type: none"> • No se han comunicado anticuerpos neutralizantes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fase I/II (rFVIII-Fc y rFIX-Fc).
Unión a albúmina	<ul style="list-style-type: none"> • \uparrow t1/2 al unirse a albúmina recombinante. 	<ul style="list-style-type: none"> • No se han descrito anticuerpos neutralizantes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos preclínicos (rFVIIa) y fase I/II (rFIX).
Cambios en la molécula	<ul style="list-style-type: none"> • \uparrow actividad hemostática. • \downarrow inactivación proteolítica 	<ul style="list-style-type: none"> • Posible trombogenicidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fase I (rFVIIa) y fase II (rFVIIa).

Anti-TFPI

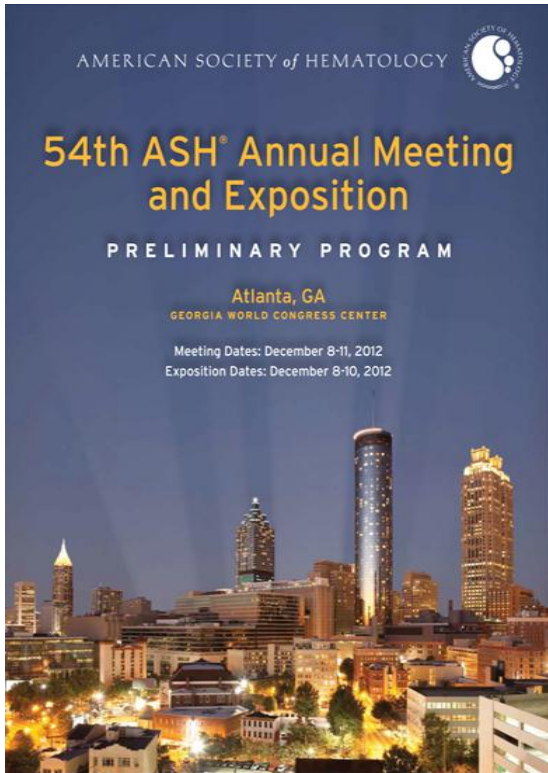


Maroneya S et al. "Absence of hematopoietic tissue factor pathway inhibitor mitigates bleeding in mice with hemophilia" *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Mar 6;109(10):3927-31

Erhardtson E et al. "Blocking of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) shortens the bleeding time in rabbits with antibody induced haemophilia A" *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1995 Jul;6(5):388-94

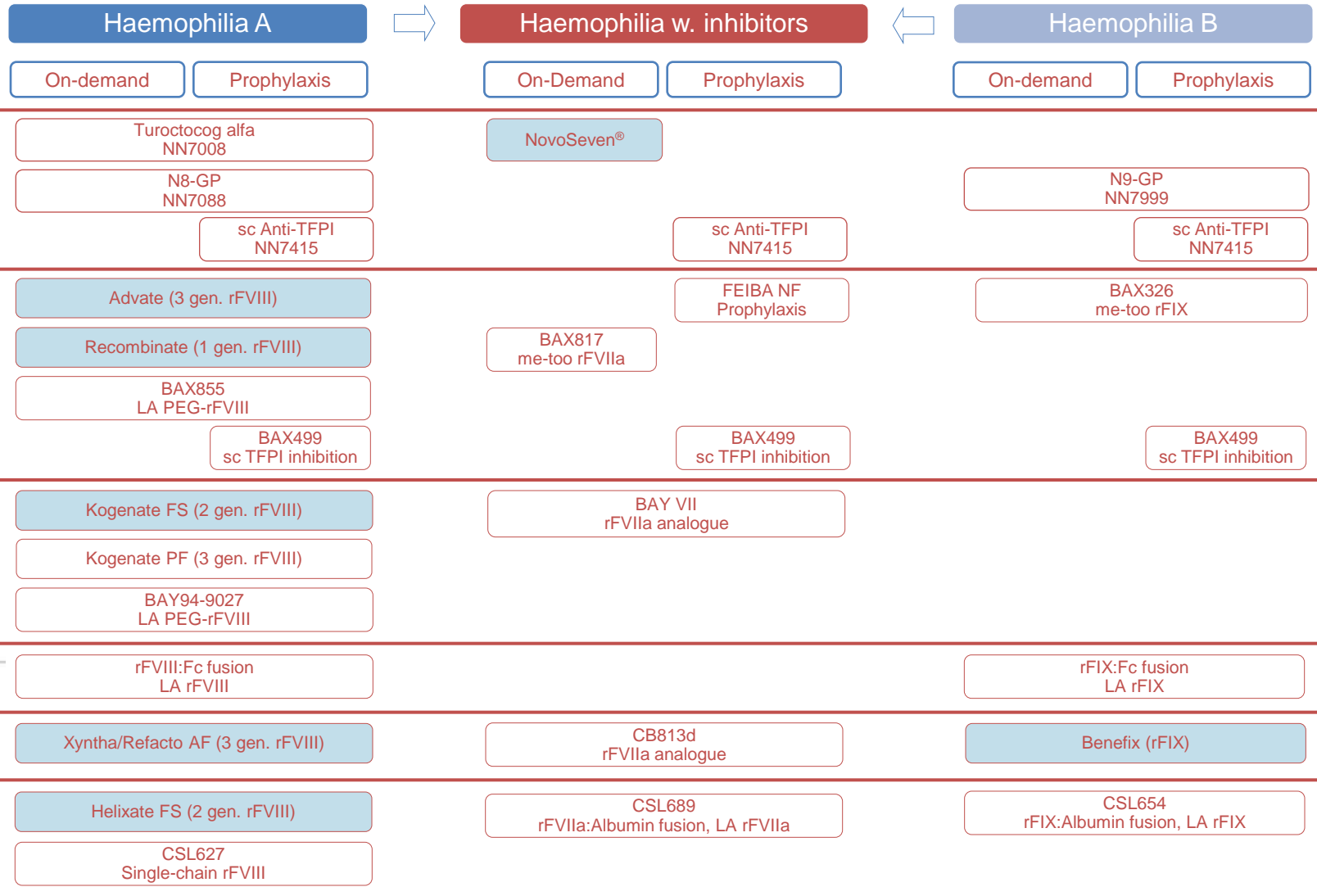
Gorczyca ME et al. Inhibition of tissue factor pathway inhibitor by the aptamer BAX499 improves clotting of hemophilic blood and plasma. *J Thromb Haemost.* 2012 Aug;10(8):1581-90.

Biological Explanation of Clinically Observed Elevation of TFPI Plasma Levels After Treatment with TFPI-Antagonistic Aptamer BAX 499 PO1104 ASH 2012



- ✓ PO 1113 **Ribavirin**-Induced Intracellular GTP Depletion Upregulates Factor VII Expression. Suzuki A et al. Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.
- ✓ CO 17 Superior in Vivo Hemostatic Properties of an Engineered **Factor Va Variant** for Hemophilia Mice. Annette Von Drygalski et al. University of California San Diego, San Diego, CA.
- ✓ PO 3370 **An RNAi Therapeutic Targeting Antithrombin** Increases Thrombin Generation in Nonhuman Primates. Akinc: Alnylam Pharmaceuticals.
- ✓ PO 1124 Reduced Antigenicity of **Recombinant Ovine Factor VIII** in Hemophilia A Inhibitor Patient Plasmas. Zakas PM. Emory University School of Medicine, Atlanta, GA.
- ✓ PO 2222 Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of BAX326, a **Novel Recombinant Factor IX**: A Prospective, Controlled, Multicenter Study in Previously Treated Patients with Severe (FIX Level < 1%) or Moderately Severe (FIX Level ≤ 2%) Hemophilia. Windyga BJ.
- ✓ PO 2225 IB1001, an **Investigational Recombinant Factor IX**, Pharmacokinetics in Pediatric Patients with Hemophilia B. Gomperts ED et al. (Inspiration Biopharmaceuticals Inc)

FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN

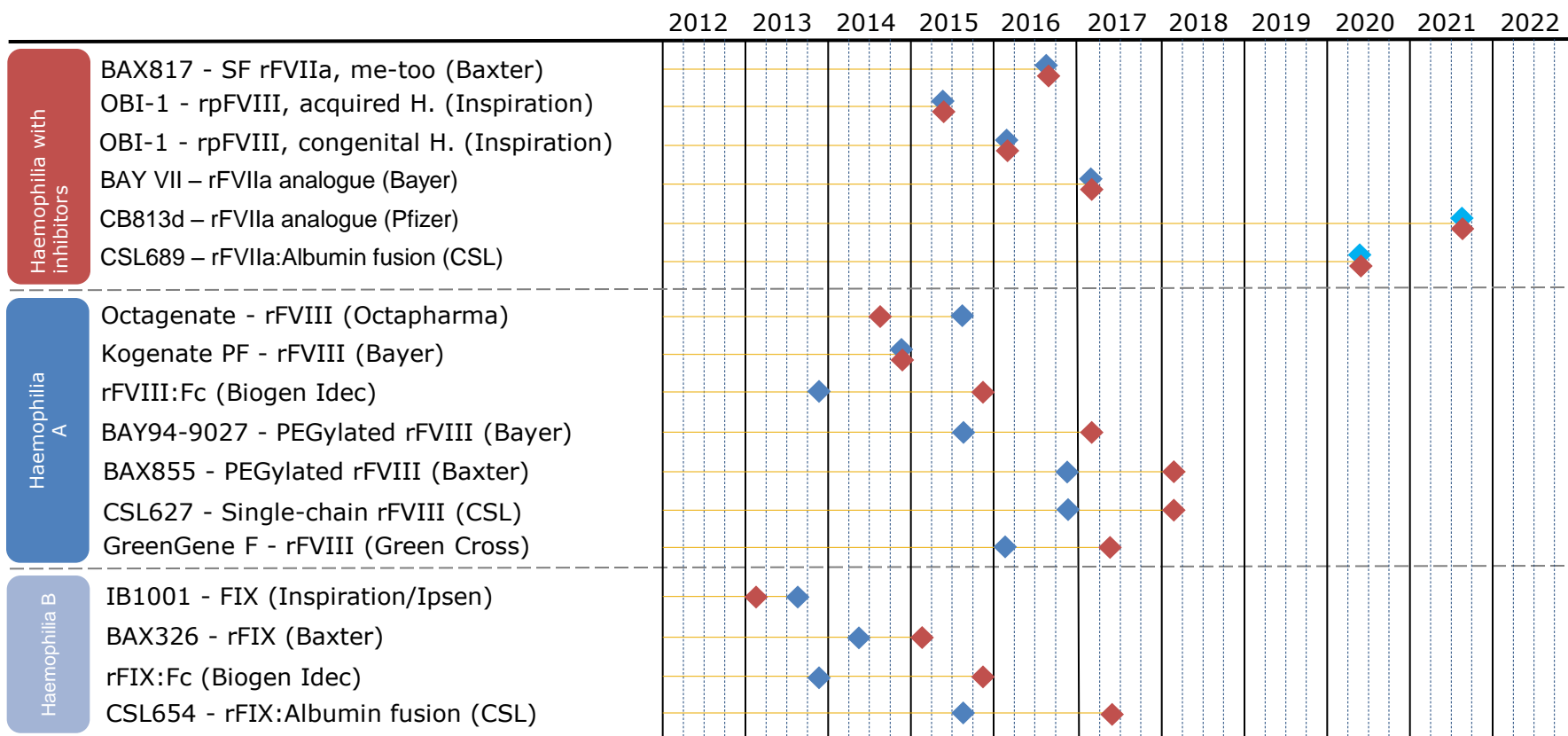


Launched

Clinical pipeline

LA: Long-acting, sc: subcutaneous

Un total de 14 lanzamientos dentro de los próximos 5 años



Potential launch times as assessed by Competitive Intelligence. The applied assumptions can be obtained from the responsible analysts.

No attrition rate applied

◆ US ◆ EU

Regulatory review time of 12 months (8 months for rFVIII:Fc & rFIX:Fc) is applied + 3 months to launch

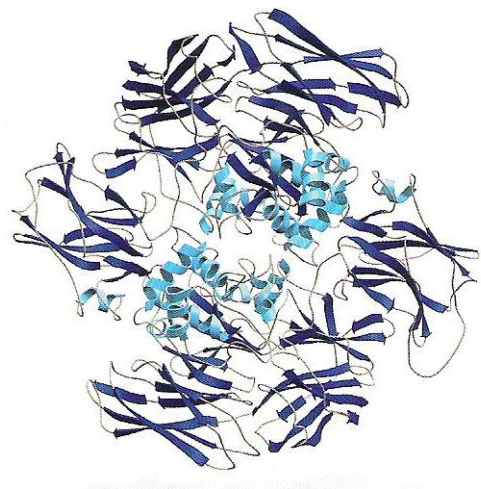
Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency

Aida Inbal,¹ Johannes Oldenburg,² Manuel Carcao,³ Anders Rosholm,⁴ Ramin Tehrani,⁵ and Diane Nugent⁶

¹Thrombosis and Hemostasis Unit, Rabin Medical Center, Petah Tikva and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ²Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, University Clinic, Bonn, Germany; ³Haematology/Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, ON; ⁴Biostatistics, Novo Nordisk A/S, Copenhagen, Denmark; ⁵Medical and Science, Haemostasis R&D Portfolio, Novo Nordisk A/S, Copenhagen, Denmark; ⁶Department of Hematology, Children's Hospital of Orange County/University of California, Irvine Medical School, Orange, CA

BLOOD, 31 MAY 2012 • VOLUME 119, NUMBER 22

- El primer rFXIII para pacientes con déficit congénito de la subunidad A del FXIII.
- Ya está finalizado el fase 3 con muy buenos resultados.
- Submission for a market authorisation was made in Feb 2011 in the US, and in May 2011 for the EU



rFvW:rFVIII



Turecek PL, Schrenk G, Rottensteiner H, Varadi K, Bevers E, Lenting P, Ilk N, Sleytr UB, Ehrlich HJ, Schwarz HP. Structure and function of a recombinant von Willebrand factor drug candidate. Semin Thromb Hemost. 2010 Jul;36(5):510-21.

Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) in the Treatment of Bleeding Episodes in Von Willebrand Disease (VWD)

CONCLUSIONES

- Múltiples fármacos a punto de ser comercializados
- Ensayos muy avanzados en fármacos con mayor vida media que favorecerán la adherencia a la profilaxis y el mejor desarrollo articular
- Más difícil resolver los problemas de inmunogenicidad y el elevado coste del Tº

**MUCHAS
GRACIAS**