



Hospital Universitario La Paz



# ***NUEVOS FACTORES DE COAGULACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS***

*Dra. Mónica Martín Salces*

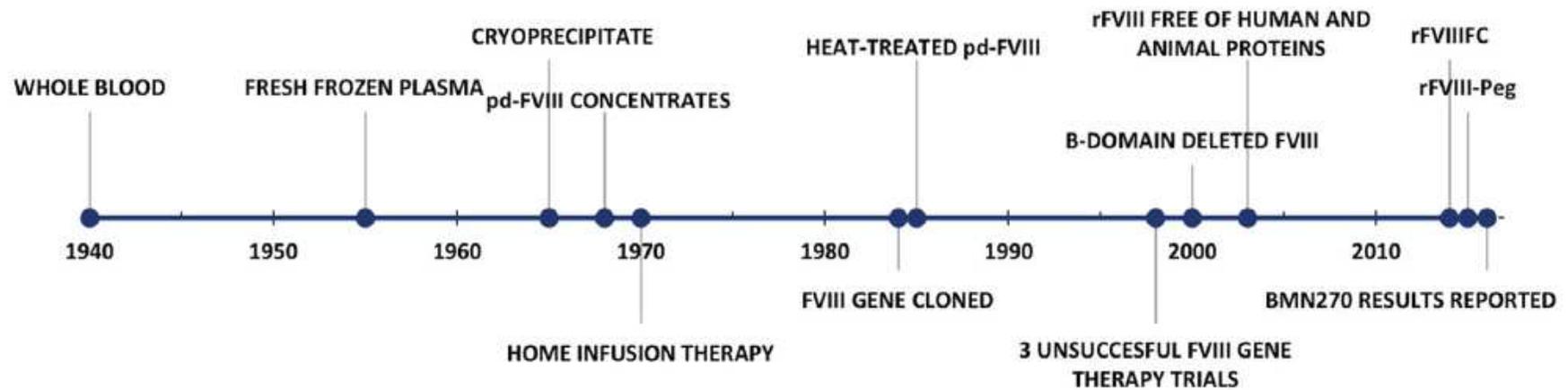
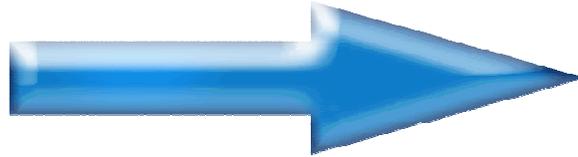
# INTRODUCCIÓN



**Soren Kierkegaard (1813-1855)**

*“La vida sólo puede ser entendida mirando ha atrás, pero ha de ser vivida mirando hacia delante”.*

# EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO



# ***TRATAMIENTO ACTUAL***

***EFICACIA***

***SEGURIDAD***

***LIMITACIONES  
ACTUALES***

***Inhibidores***

***Infusiones frecuentes***

***Coste***

# ***FUTURO: TRATAMIENTOS EN COAGULOPATÍAS***

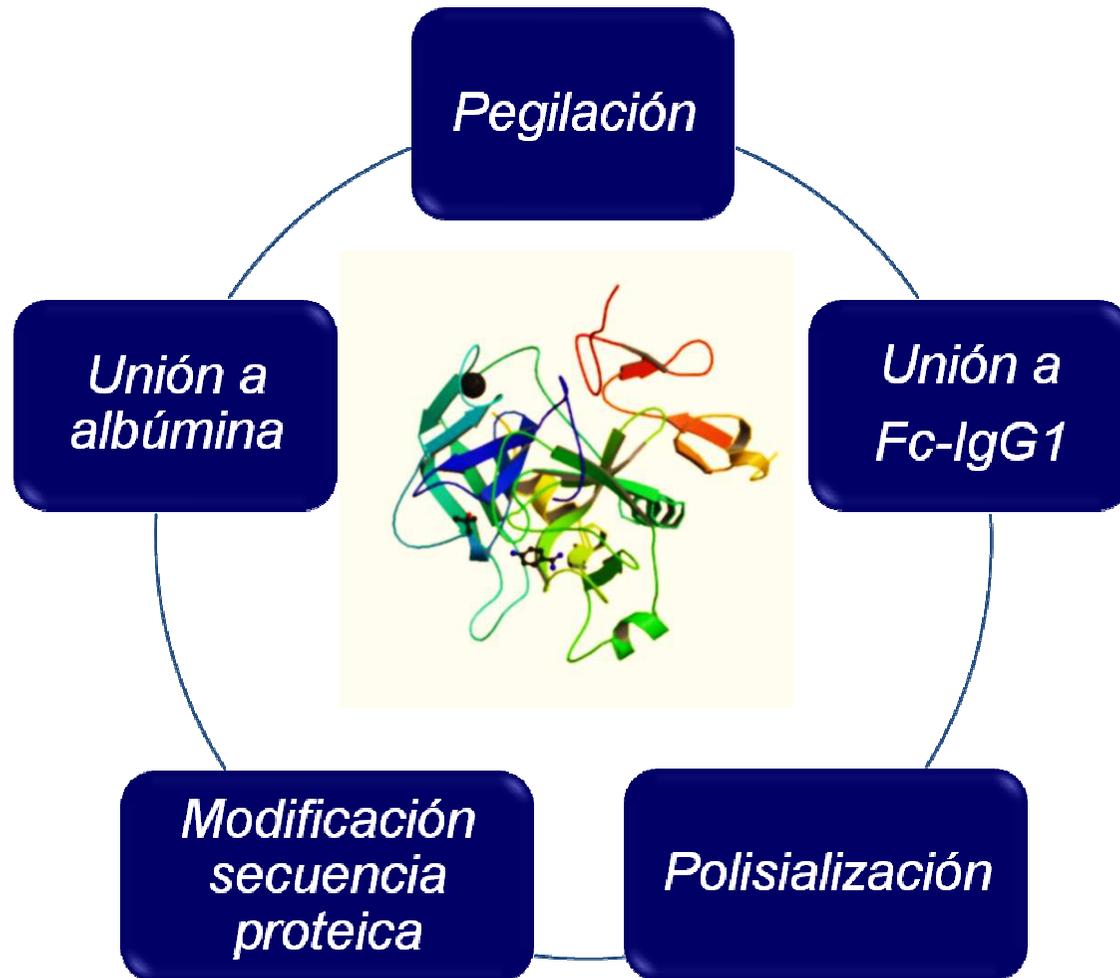


# ***NUEVOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN***

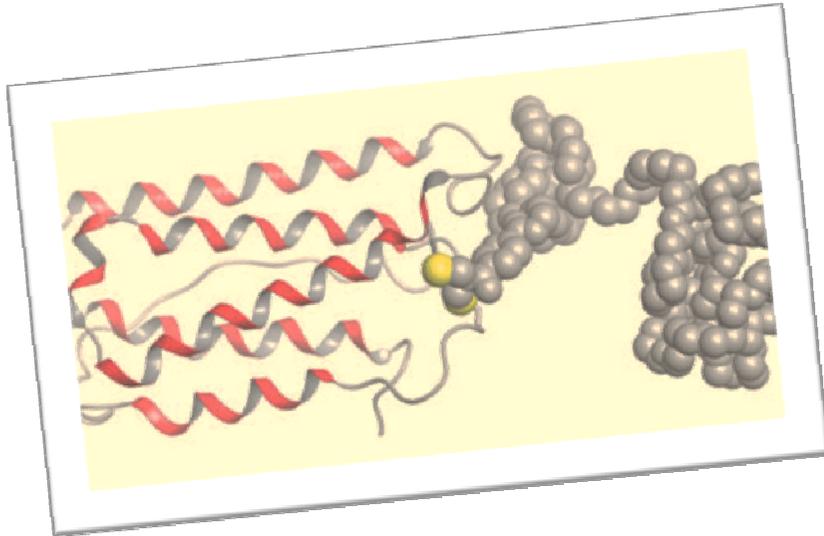
***TERAPIAS  
SUSTITUTIVAS (EHL)***

***TERAPIAS NO  
SUSTITUTIVAS***

# *MÉTODOS PARA PROLONGAR LA VIDA MEDIA*



## **AUMENTO DE LA VIDA MEDIA: PEGILACIÓN**



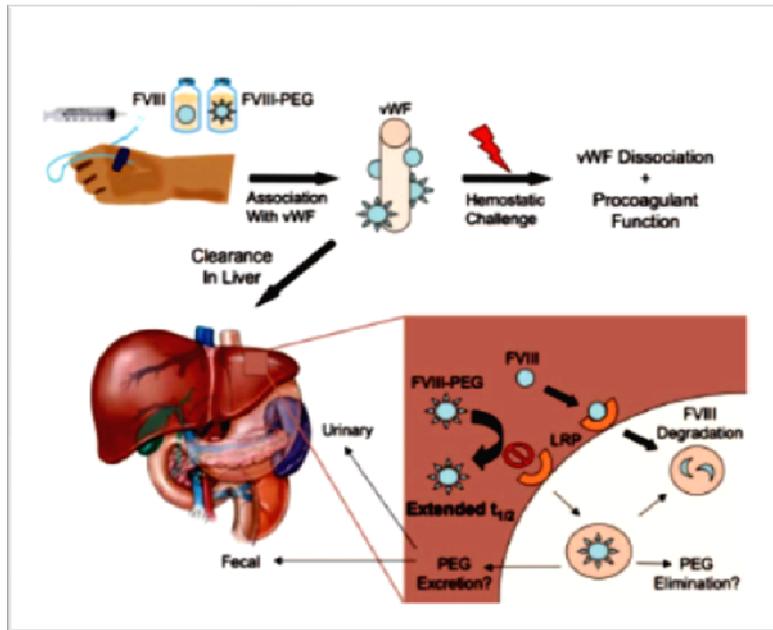
***Unión covalente de polietilenglicol (PEG) a una proteína***

***El PEG son estructuras hidrofílicas lineales de polieterdiol de varios pesos moleculares***

***PEGILACIÓN ALEATORIA O "RANDOM":*** unión a los residuos de lisina

***PEGILACIÓN DIRIGIDA:*** a través de un sitio de unión específico a residuos de cisteína libres o a través de ingeniería proteica

# AUMENTO DE LA VIDA MEDIA: PEGILACIÓN



- *Aumento del tamaño de la proteína*
- *Disminuye su filtración glomerular*
- *Reduce la interacción con receptores (LRP1 y LDLR) hepáticos*
- *Protege de las proteasas*
- *Aumento de la vida media*

# ***AUMENTO DE LA VIDA MEDIA: PEGILACIÓN***

*Unión del FVIII/FIX a una molécula de PEG de 20-60 kDa*

*FVIII (BAY 94-9027, damactocog alfa pegol), 60 kDa*

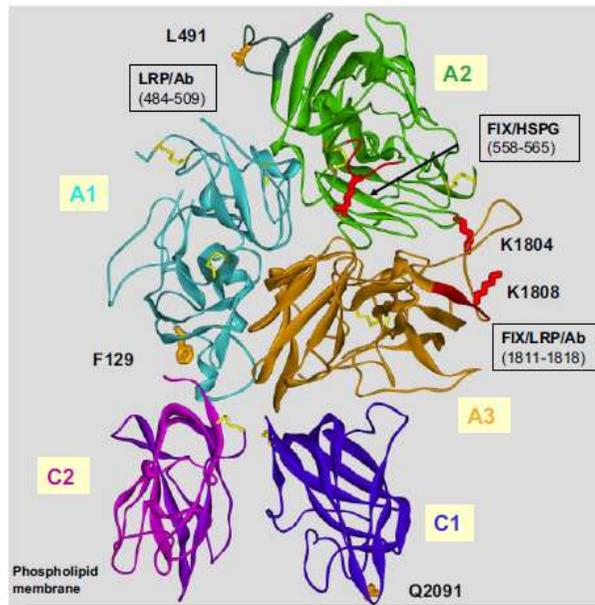
*FVIII (N8-GP, turoctocog alfa pegol), 40 kDa*

*FVIII (BAX855, rurioctocog alfa pegol), 20 kDa*

*FIX (N9-GP, nonacog beta pegol), 40 kDa*

## AUMENTO VIDA MEDIA DEL FVIII: PEGILACIÓN DIRIGIDA

### BAY 94-9027, *damactocog* alfa pegol

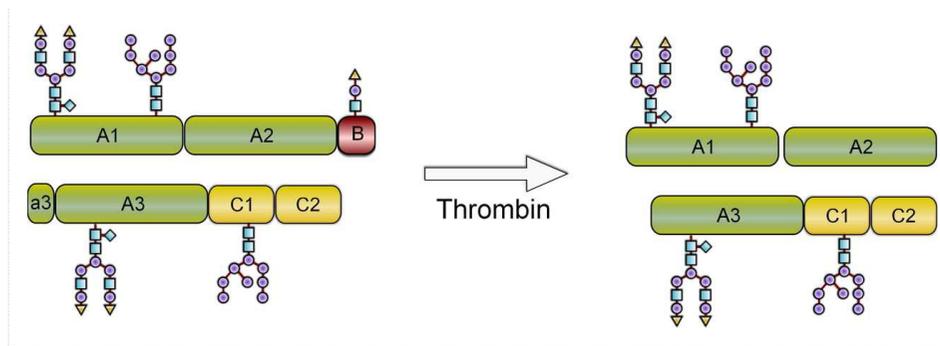


- *Factor VIII BDD* modificado con la introducción de un residuo de cisteína en el aminoácido 1804
- Conjugado con 60 kDa de PEG

## AUMENTO VIDA MEDIA DEL FVIII: PEGILACIÓN DIRIGIDA

### N8-GP, turoctocog alfa pegol

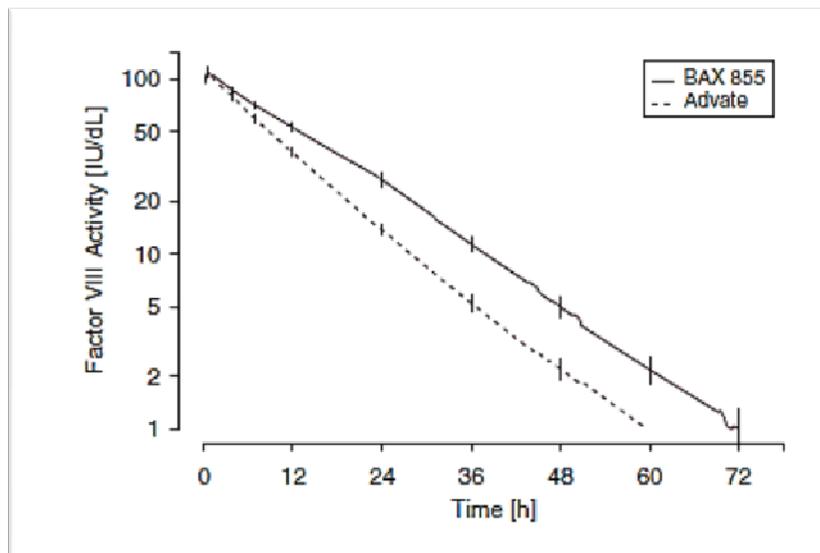
- FVIIIr pegilado con una molécula de 40 kDa de PEG
- El PEG se une a una secuencia de 21 aminoácidos del dominio B
- Durante la activación por la trombina el dominio B es escindido y permite la formación de FVIII activado



## AUMENTO VIDA MEDIA DEL FVIII: PEGILACIÓN “ALEATORIA”

### BAX855, ruriotocog alfa pegado

- Molécula completa de FVIIIr a la que se unen dos moléculas de PEG de 20 kDa
- Unión a lisinas expuestas en la superficie del dominio B



*$t^{1/2}$  1,3-1,5 veces mayor que Advate®*

## **AUMENTO VIDA MEDIA DEL FVIII: PEGILACIÓN**

<b>PRODUCTO</b>	<b>VIDA MEDIA (h) (rango)</b>	<b>ACLARAMIENTO O (mL/h/kg)</b>	<b>TIEMPO a 1% DOSIS 50 UI/kg (días)</b>
<b>BAY94-9027</b>	19 (13.7-28.1)	1.4	5
<b>N8-GP</b>	19 (11.6-27.3)	1.4	6.5
<b>BAX855</b>	14-16	2.47	4

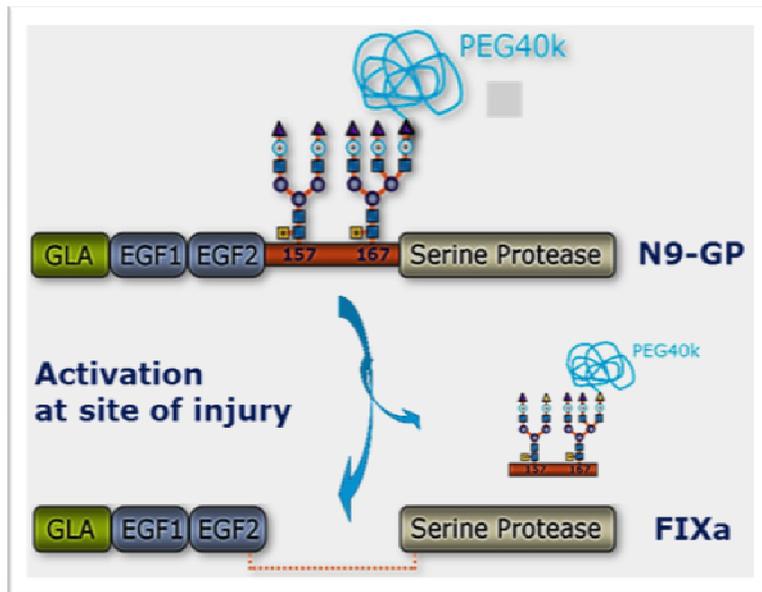
## **FVIII PEGILADO: RESULTADOS EN PROFILAXIS**

<b>PRODUCTO</b>	<b>ENSAYO FASE 3 (PTP)</b>	<b>ABR</b>	<b>APROBACIÓN</b>
<b>BAY94-9027</b>	30-40 UI/kg (2v/s) 45-60 UI/kg/5d 60 UI/kg/7d	1.9-4.1 1.9 0.96	
<b>N8-GP</b>	12-65 años: 50 UI/kg cada 4 días <12 años: 50-75 UI/kg (2v/s)	1.33 1.95	
<b>BAX855</b>	12-65 años: 45 ± 5 UI/kg (2v/s) <12 años: 50 ± 10 UI/kg (2v/s)	1.9 3.04	<b>EMA 2017 (Adynovi®)</b>

Reding MT. . J Thromb Haemost. 2017 Mar;15(3):411-19  
 Meunier S. Thromb Haemost. 2017 Aug;117(9):1705-1713  
 Mullins ES. Haemophilia 2017 Mar; 23(2): 238-46

# AUMENTO VIDA MEDIA DEL FIX: PEGILACIÓN DIRIGIDA

## N9-GP, nonacog beta pegol



- Es un FIXr en el que una molécula de PEG de 40 kDa se une al péptido de activación
- Cuando el N9-GP es activado por el FXIa, el péptido de activación es escindido dejando la forma completa de la molécula de FIXa

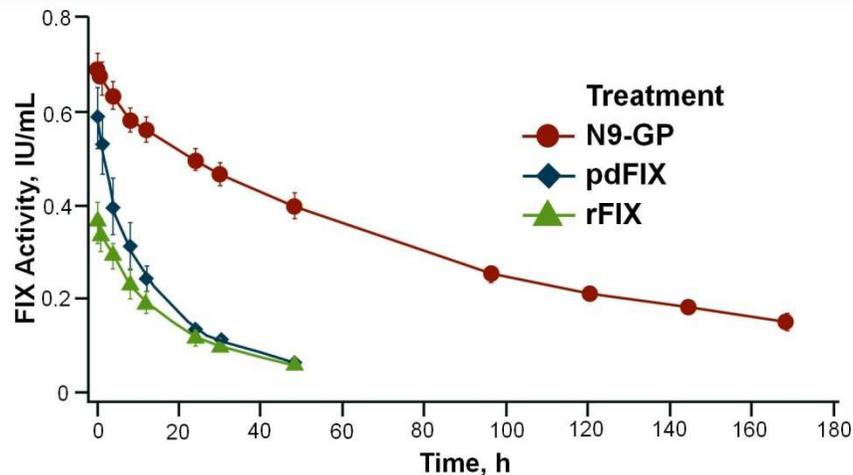
# N9-GP, NONACOG BETA PEGOL



2011,;118(10):2695-2701

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

Claude Negrier,<sup>1</sup> Karin Knobe,<sup>2</sup> Andreas Tiede,<sup>3</sup> Paul Giangrande,<sup>4</sup> and Judi Møss<sup>5</sup>



- *Vida media de 93 h*
- *$t^{1/2}$  5 veces superior al FIX*
- *Recuperación 94% y 20% superior al FIXr y FIXp*
- *Tiempo 1% tras dosis 50 UI/kg: 22 días*

# ***N9-GP, NONACOG BETA PEGOL***

## **CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS**

### **Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial**

Peter W. Collins,<sup>1</sup> Guy Young,<sup>2</sup> Karin Knobe,<sup>3</sup> Faraizah Abdul Karim,<sup>4</sup> Pantep Angchaisuksiri,<sup>5</sup> Claus Banner,<sup>6</sup> Türkiz Gürsel,<sup>7</sup> Johnny Mahlangu,<sup>8</sup> Tadashi Matsushita,<sup>9</sup> Eveline P. Mauser-Bunschoten,<sup>10</sup> Johannes Oldenburg,<sup>11</sup> Christopher E. Walsh,<sup>12</sup> and Claude Negrier,<sup>13</sup> for the paradigm 2 Investigators (*Blood*. 2014;124(26):3880-3886)

<b><i>Profilaxis</i></b> 40 UI/kg cada 7 d	• <i>ABR: 1,04</i>
<b><i>Profilaxis</i></b> 10 UI/kg cada 7 d	• <i>ABR: 2,93</i>
<b><i>Demanda</i></b>	• <i>ABR: 15,58</i>

# ***N9-GP, NONACOG BETA PEGOL***



EMA/212538/2017  
EMEA/H/C/004178

[Resumen del EPAR para el público general](#)

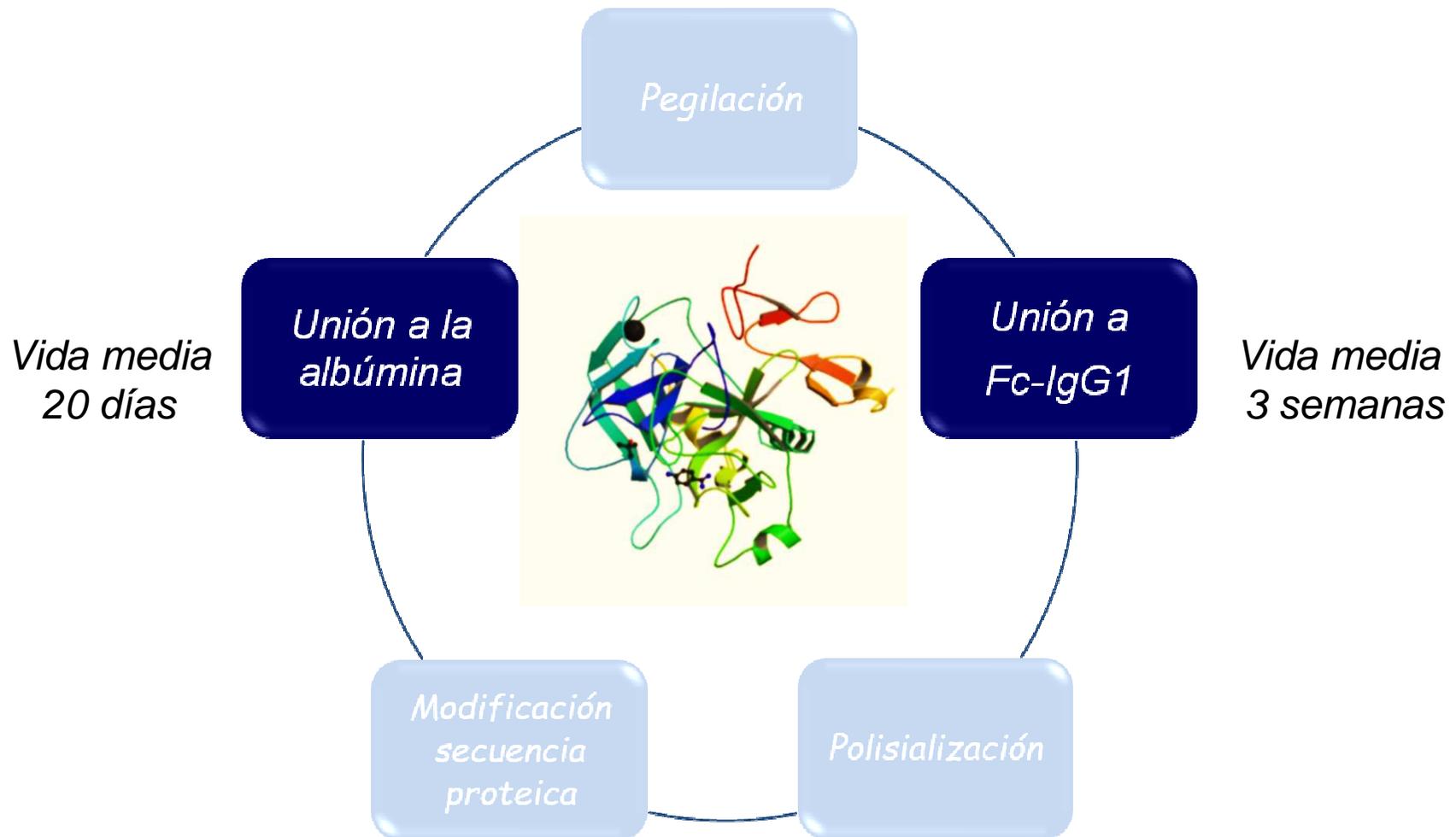
---

## **Refixia**

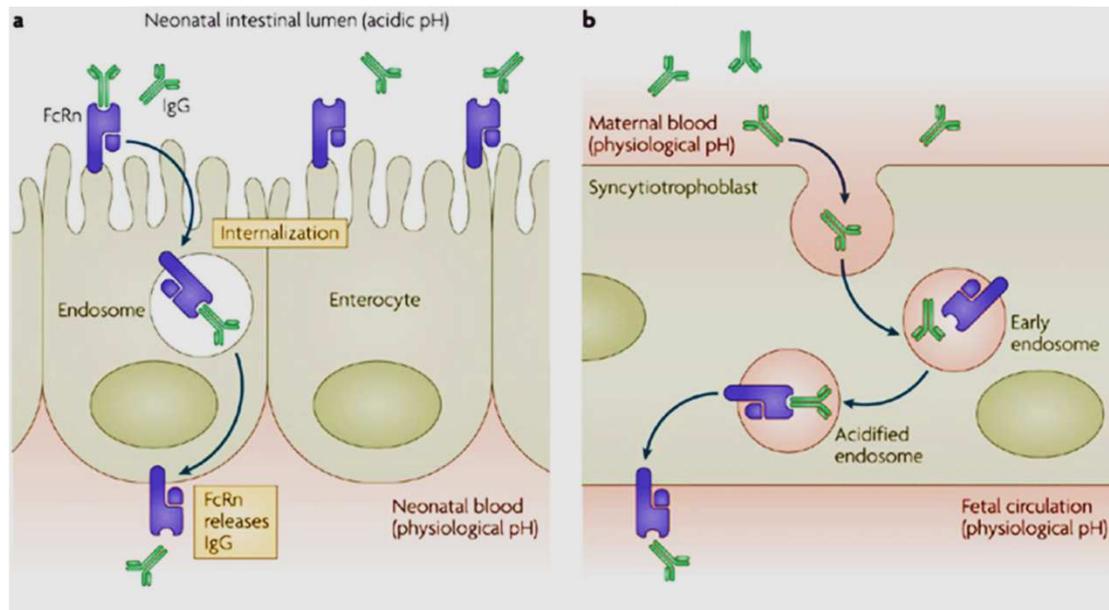
nonacog beta pegol

El presente documento resume el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) para Refixia. En él se explica cómo la Agencia ha evaluado el medicamento y ha emitido un dictamen favorable a la autorización de comercialización en la UE y sus condiciones de uso. No está destinado a proporcionar consejos prácticos sobre cómo utilizar Refixia.

# MÉTODOS PARA PROLONGAR LA VIDA MEDIA



# AUMENTO DE LA VIDA MEDIA: UNIÓN A Fc-IgG1

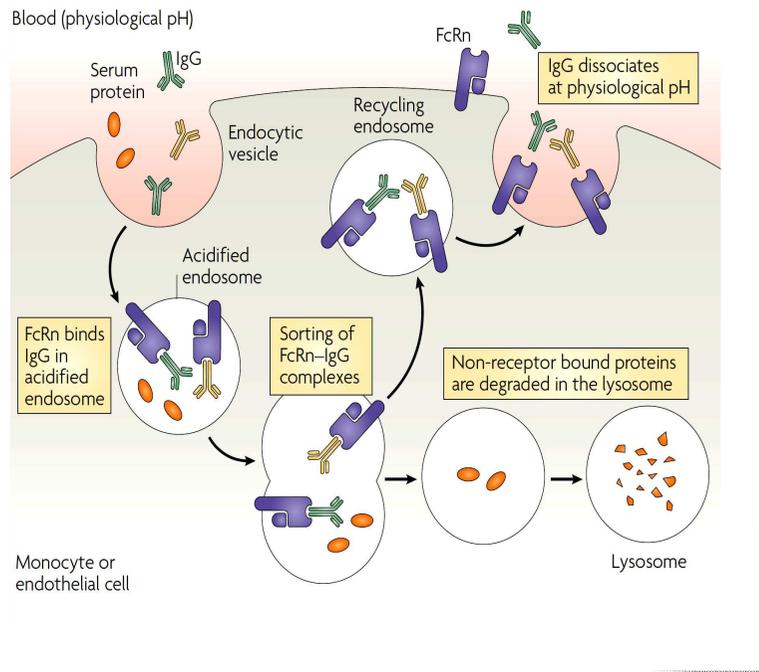


- *Interacción con el receptor Fc neonatal*
- *FcRn presente en células endoteliales, macrófagos, monocitos etc.*
- *La proteína es internalizada dentro de la célula endotelial por pinocitosis: endosoma*

Roopenian DC et al. "FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age". *Nature Reviews Immunology* 2007; 7, 715-25

Czajkowsky DM et al. "Fc-fusion proteins: new developments and future perspectives". *EMBO molecular medicine*. 2012; 4:101

# AUMENTO DE LA VIDA MEDIA: UNIÓN A Fc-IgG1



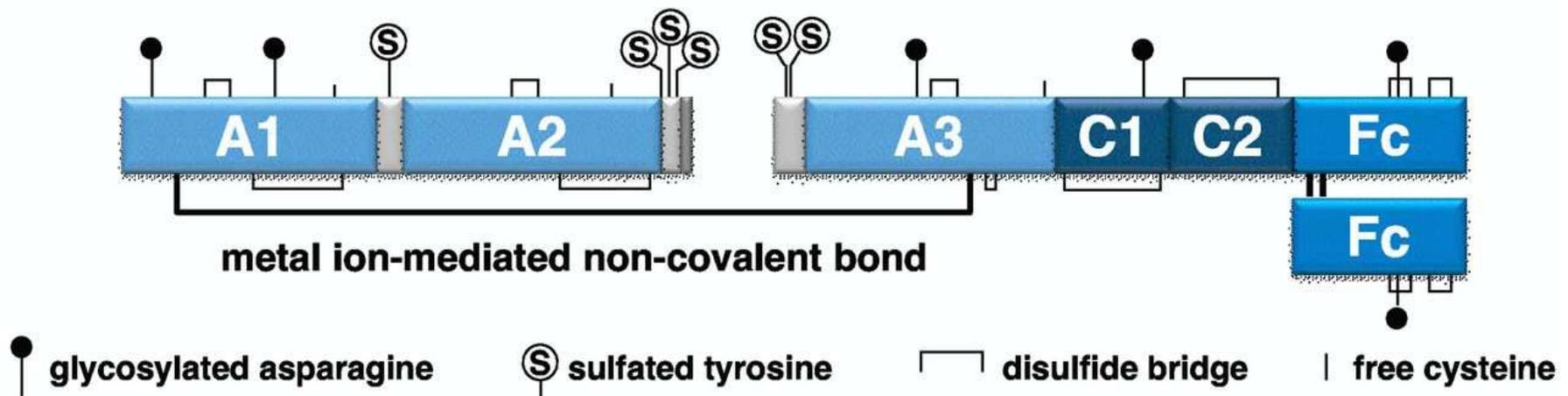
- *El endosoma es acidificado para favorecer la unión de la proteína de fusión Fc al receptor FcRn y continuar su ciclo hacia la superficie celular*
- *La proteína de fusión Fc es liberada a la circulación bajo condiciones de pH neutro*
- *Las proteínas de fusión escapan de la degradación de los lisosomas*

Roopenian DC et al. "FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age". *Nature Reviews Immunology* 2007; 7: 715-25

Czajkowsky DM et al. "Fc-fusion proteins: new developments and future perspectives". *EMBO molecular medicine*. 2012; 4:101

# AUMENTO VIDA MEDIA DEL FVIII: UNIÓN A Fc-IgG1

*rFVIII-Fc, efmoroctocog  
alfa*



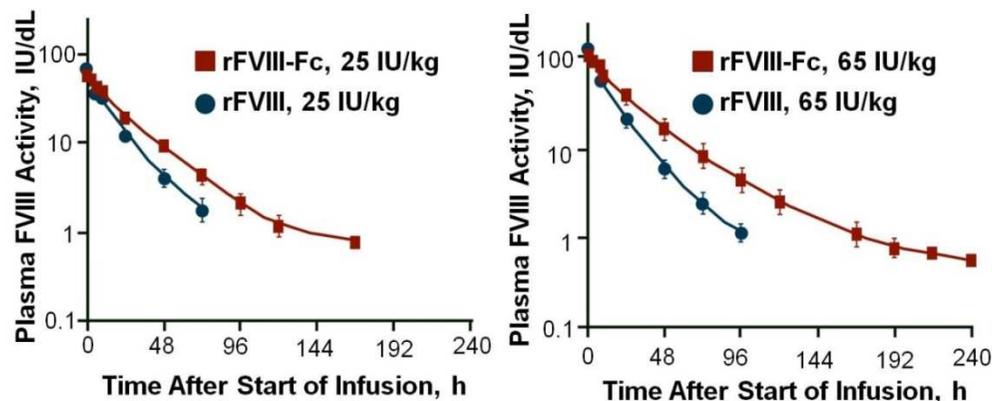
# *rFVIII<sub>Fc</sub>, EFMOROCTOCOG ALFA*



2014,;123(3): 317-325

## Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A

Johnny Mahlangu,<sup>1</sup> Jerry S. Powell,<sup>2</sup> Margaret V. Ragni,<sup>3</sup> Pratima Chowdary,<sup>4</sup> Neil C. Josephson,<sup>5</sup> Ingrid Pabinger,<sup>6</sup> Hideji Hanabusa,<sup>7</sup> Naresh Gupta,<sup>8</sup> Roshni Kulkarni,<sup>9</sup> Patrick Fogarty,<sup>10</sup> David Perry,<sup>11</sup> Amy Shapiro,<sup>12</sup> K. John Pasi,<sup>13</sup> Shashikant Apte,<sup>14</sup> Ivan Nestorov,<sup>15</sup> Haiyan Jiang,<sup>15</sup> Shuanglian Li,<sup>15</sup> Srividya Neelakantan,<sup>15</sup> Lynda M. Cristiano,<sup>15</sup> Jaya Goyal,<sup>15</sup> Jurg M. Sommer,<sup>15</sup> Jennifer A. Dumont,<sup>15</sup> Nigel Dodd,<sup>15</sup> Karen Nugent,<sup>15</sup> Gloria Vigliani,<sup>15</sup> Alvin Luk,<sup>15</sup> Aoife Brennan,<sup>15</sup> and Glenn F. Pierce,<sup>15</sup> for the A-LONG Investigators



- *Vida media de 19 h*
  - *t<sub>1/2</sub> 1,7 veces superior al rFVIII*
  - *Tiempo 1% tras dosis 50 UI/kg: 4.9 días (3.3 días rFVIII)*
  - *Profilaxis 25-65 UI/kg/3-5 días*
- ✓ *ABR: 1.6*

# *rFVIII<sub>Fc</sub>, EFMOROCTOCOG ALFA*



EMA/660642/2015  
EMA/H/C/003964

Resumen del EPAR para el público general

Elocta

efmoroctocog alfa

El presente documento resume el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de Elocta. En él se explica cómo la Agencia ha evaluado dicho medicamento y emitido un dictamen favorable a la autorización de comercialización en la UE y sus condiciones de uso. No está destinado a proporcionar consejos prácticos sobre cómo utilizar Elocta.



**ELOCTA<sup>®</sup>** ▼  
efmoroctocog alfa  
(recombinant human coagulation factor VIII,  
Fc fusion protein)

# AUMENTO VIDA MEDIA FIX: UNIÓN A Fc-IgG1

*rFIXFc, eftrenonacog  
alfa*

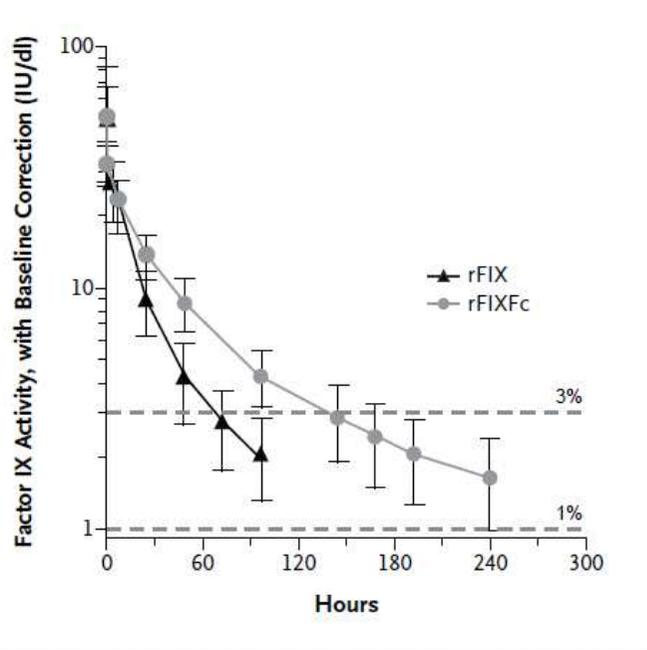


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

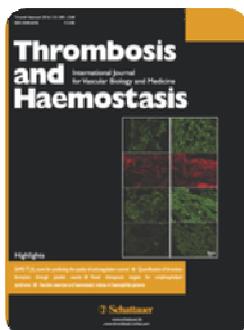
2013;369: 2313-23

Phase 3 Study of Recombinant Factor IX  
Fc Fusion Protein in Hemophilia B



- *Vida media: 82.1 h*
- *Tiempo 1% tras dosis 50 UI/kg: 11.2 días*

# rFIXFc, EFTRENONACOG ALFA



Thromb Haemost 2017; 117: 508–518

## Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B

K. John Pasi<sup>1</sup>; Kathelijin Fischer<sup>2</sup>; Margaret Ragni<sup>3</sup>; Beatrice Nolan<sup>4</sup>; David J. Perry<sup>5</sup>; Roshni Kulkarni<sup>6</sup>; Margareth Ozelo<sup>7</sup>; Johnny Mahlangu<sup>8</sup>; Amy D. Shapiro<sup>9</sup>; Ross I. Baker<sup>10</sup>; Carolyn M. Bennett<sup>11</sup>; Christopher Barnes<sup>12</sup>; Johannes Oldenburg<sup>13</sup>; Tadashi Matsushita<sup>14</sup>; Huixing Yuan<sup>15</sup>; Alejandra Ramirez-Santiago<sup>15</sup>; Glenn F. Pierce<sup>15</sup>; Geoffrey Allen<sup>15</sup>; Baisong Mei<sup>15</sup>

Parent study	B-YOND treatment group		
	Weekly prophylaxis	Individualised prophylaxis	Modified prophylaxis
B-LONG	N = 50	N = 30	N = 13 <sup>a</sup>
Average dosing interval (days), median (IQR)	7.0 (7.0–7.0)	13.7 (10.1–14.0)	6.9 (4.9–7.0)
Average weekly prophylactic dose (IU/kg), median (IQR) <sup>b</sup>	49.5 (39.9–62.8)	50.2 (48.2–61.5)	61.7 (41.5–81.8)
Kids B-LONG			
<6 years of age cohort	N = 9	–	–
Average dosing interval (days), median (IQR)	7.0 (7.0–7.0)	–	–
Average weekly prophylactic dose (IU/kg), median (IQR) <sup>b</sup>	64.4 (52.3–66.5)	–	–
6 to <12 years of age cohort	N = 10	N = 5	N = 1 <sup>c</sup>
Average dosing interval (days), median (IQR)	7.0 (7.0–7.0)	10.0 (10.0–10.8)	4.1
Average weekly prophylactic dose (IU/kg), median (IQR) <sup>b</sup>	63.1 (59.7–64.7)	66.6 (63.3–69.5)	157.9

- 20-100 UI/kg/semanal
- 100 UI/kg/8-16 días
- Personalizada

# *rFIXFc, EFTRENONACOG ALFA*



EMA/171272/2016  
EMA/H/C/004142

[Resumen del EPAR para el público general](#)

---

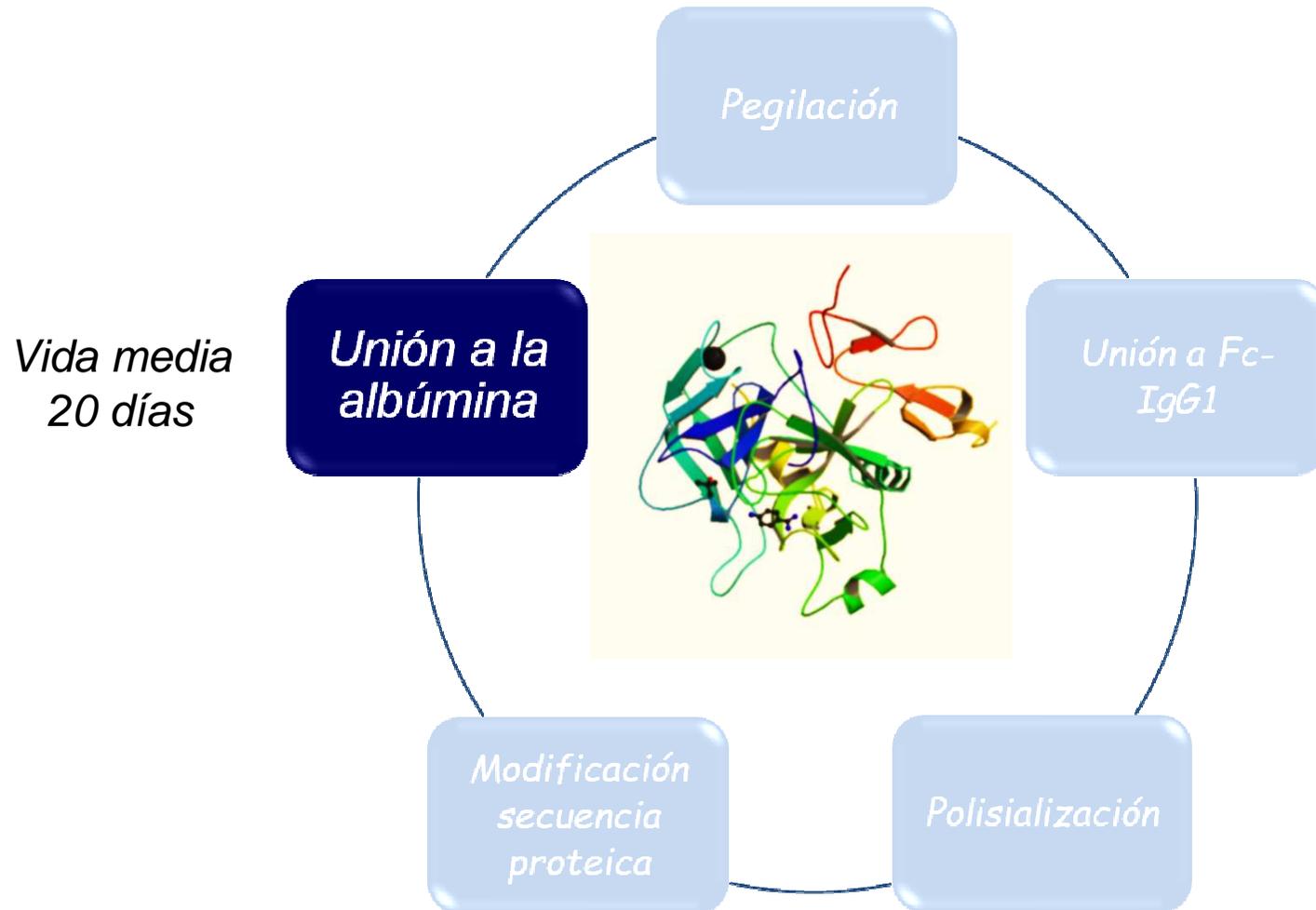
**Alprolix**

eftrenonacog alfa

El presente documento resume el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de Alprolix. En él se explica cómo la Agencia ha evaluado dicho medicamento y emitido un dictamen favorable a la autorización de comercialización en la UE y sus condiciones de uso. No está destinado a proporcionar consejos prácticos sobre cómo utilizar Alprolix.

 **ALPROLIX™**  
[Coagulation Factor IX  
(Recombinant), Fc Fusion Protein]

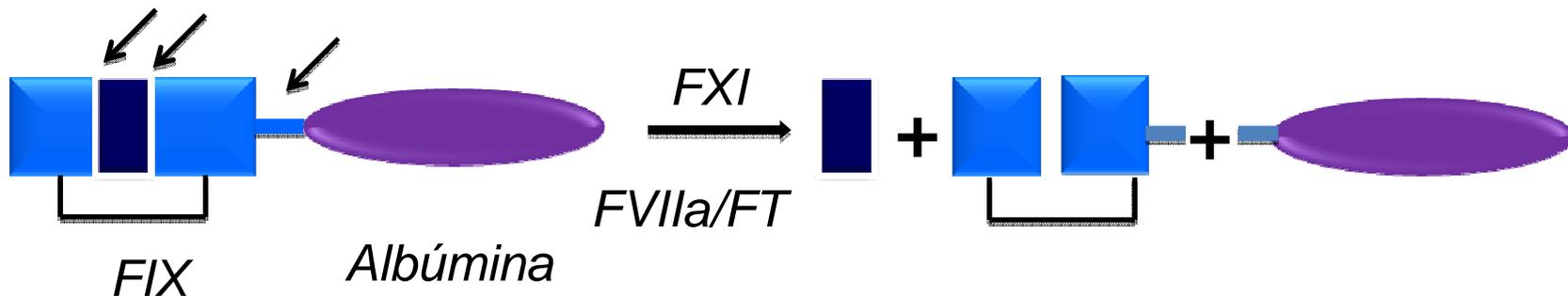
# MÉTODOS PARA PROLONGAR LA VIDA MEDIA



## AUMENTO VIDA MEDIA DEL FIX: UNIÓN A LA ALBÚMINA

*rIX-FP, albutrepenonacog  
alfa*

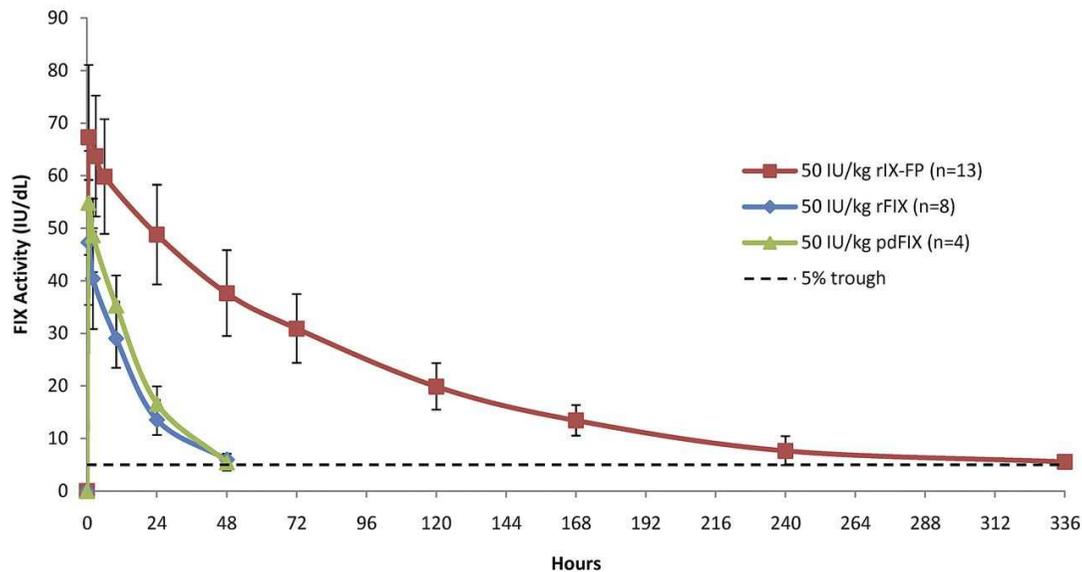
- *La albúmina se une al factor FIX en su porción C-terminal*
- *Mediante una zona de unión que contiene una secuencia escindible idéntica a la región de activación del FIX*
- *Tras la activación de la proteína de fusión, la albúmina y el péptido de unión son escindidos formando una molécula activa de FIX*



# rIX-FP, ALBUTREPENONACOG ALFA

Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients

Blood 2012; 120: 2405-11



- *Vida media 91,57 h*
- *$t^{1/2}$  5,3 veces superior al rFIX*
- *Recuperación 44% mayor que el rFIX*
- *Recuperación 29% mayor que el pFIX*

# rIX-FP, ALBUTREPENONACOG ALFA



blood®

2016 127: 1761-1769  
doi:10.1182/blood-2015-09-669234 originally published  
online January 11, 2016

## Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial

Elena Santagostino, Uri Martinowitz, Toshko Lissitchkov, Brigitte Pan-Petes, Hideji Hanabusa, Johannes Oldenburg, Lisa Boggio, Claude Negrier, Ingrid Pabinger, Mario von Depka Prondzinski, Carmen Altisent, Giancarlo Castaman, Koji Yamamoto, Maria-Teresa Álvarez-Roman, Christine Voigt, Nicole Blackman and Iris Jacobs

Coagulation and Fibrinolysis

61

### Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children

Results of a phase 3 trial

Gill Kenet<sup>1</sup>, Hervé Chambost<sup>2</sup>, Christoph Moik<sup>3</sup>, Thierry Lambert<sup>4</sup>, Susan Hallmeier<sup>5</sup>, Tatiana Chernova<sup>6</sup>, Maria Elisa Mancuso<sup>7</sup>, Julia Curtin<sup>8</sup>, Christine Voigt<sup>9</sup>, Yanyan Li<sup>10</sup>, Iris Jacobs<sup>11</sup>, Elena Santagostino<sup>12</sup>, the PROLONG-9FP Investigator Study Group\*

<sup>1</sup>The Israel National Hemophilia Center, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Sackler Medical School, Tel Aviv University, Israel; <sup>2</sup>Paediatric Hematology Oncology Department, Children Hospital La Timone, APHM, Aix Marseille University, Marseille, France; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; <sup>4</sup>Centre de traitement des hémophilies, Hôpital Sainte-Justine, France; <sup>5</sup>Coagulation Research Centre Götting, Götting, Germany; <sup>6</sup>Korea Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Inje, Korea; <sup>7</sup>Maggioli Hospital Hemophilia and Thrombosis Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; <sup>8</sup>Children's Hospital at Westmead, Sydney Children's Hospital Network, Sydney, Australia; <sup>9</sup>Discipline of Paediatrics and Child Health, University of Sydney, Australia; <sup>10</sup>CU, Beijing, CID, City of Peking, Pennsylvania, USA

#### Summary

A global phase 3 study evaluated the pharmacokinetics, efficacy and safety of a recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in 27 previously treated male children (1–11 years) with severe and moderately severe haemophilia B (factor IX [FIX] activity <2 IU/dL). All patients received routine prophylaxis once every seven days for up to 77 weeks, and treated any bleeding episodes on-demand. The mean terminal half-life of rIX-FP was 91.4 hours (n), 4.3-fold longer than previous FIX treatment and clearance was 1.11 mL/kg, 6.4-fold slower than previous FIX treatment. The median (Q1, Q3) annualized spontaneous bleeding rate was 0.00 (0.00, 0.91) and was similar between the <6 years and ≥6 years age groups, with a weekly median prophylactic dose of 46 IU/kg. In addition, patients maintained a median trough level of 13.4 IU/dL FIX activity on weekly prophylaxis. Overall, 97.2% of bleeding episodes were

successfully treated with one or two injections of rIX-FP (95% CI: 82% to 99%), 88.7% with one injection, and 96% of the treatments were rated effective (excellent or good) by the investigator. No patient developed FIX inhibitors and no safety concerns were identified. These results indicate that rIX-FP is safe and effective for preventing and treating bleeding episodes in children with haemophilia B with weekly prophylaxis. Routine prophylaxis with rIX-FP at treatment intervals of up to 14 days are currently being investigated in children with severe and moderately severe haemophilia B. ClinicalTrials.gov (NCT01662531)

#### Keywords

Haemophilia B, factor IX, on-demand treatment, prophylactic regimen, rIX-FP

#### Correspondence to:

Gill Kenet  
The Israel National Hemophilia Center, Sheba Medical Center  
Tel Hashomer, Sackler Medical School, Tel Aviv University, Israel  
Tel: +972 3 5329262; Fax: +972 3 5351806  
E-mail: gill.kenet@sheba.health.gov.il

\* Members of the PROLONG-9FP Investigator Study Group are listed in the Appendix.

#### Financial support:

This study was sponsored by CSL Behring, Marburg, Germany. Editorial assistance was provided by Meridian HealthComms, funded by CSL Behring.

Received: March 3, 2016  
Accepted after minor revision: May 21, 2016  
First published online: September 1, 2016  
http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-09-669234  
© 2016 American Society of Hematology

**La profilaxis administrada cada 1 o 2 semana reduce significativamente el número de episodios hemorrágicos**

# rIX-FP, ALBUTREPENONACOG ALFA

## ESTUDIO DE EXTENSIÓN FASE 3b (ensayo 3003)

Table 3 Efficacy of rIX-FP prophylaxis in controlling bleeding in an open-label phase 3b extension study (trial 3003) in previously treated male patients with moderately severe to severe haemophilia B (defined as factor IX  $\leq 2\%$  IU/dL) [27]

Treatment regimen (no. of patients)	Median weeks on treatment	Annualized spontaneous bleeding rates	
		Median (IQR)	Modeled <sup>a</sup> (95% CI)
<b>59 adolescents and adults aged <math>\geq 12</math>–65 years</b>			
PRX q7d (19)	44.1	0.85 (0.00–2.90)	1.91 (1.09–3.36)
PRX q7d $\rightarrow$ PRX q10d <sup>b</sup> (14)	92.9	0.00 (0.00–0.50)	0.31 (0.14–0.70)
PRX q7d $\rightarrow$ PRX q14d (39)	70.1	0.00 (0.00–1.24)	0.88 (0.47–1.65)
PRX q14d $\rightarrow$ PRX q21d <sup>c</sup> (10)	63.1	0.00 (0.00–0.00)	0.45 (0.07–2.98)
<b>24 children aged &lt;12 years</b>			
PRX q7d (20)	59.3	0.00 (0.00–0.56)	0.70 (0.30–1.60)
PRX q7d $\rightarrow$ PRX q10d <sup>e</sup> (6)	71.6	0.00 (0.00–3.06)	2.12 (0.56–8.02)
PRX q7d $\rightarrow$ PRX q14d <sup>e</sup> (8)	69.0	1.16 (0.00–2.63)	1.19 (0.56–2.54)

- *Adultos/adolescentes: 45 de 52 pacientes (86.5%) cambiaron de profilaxis semanal a cada 10 o 14 días*
- *10 pacientes adultos cambiaron el intervalo de cada 14 días a cada 21 días*
- *14 niños cambiaron de una profilaxis semanal a cada 10-14 días*

# *rIX-FP, ALBUTREPENONACOG ALFA*



EMA/196132/2016  
EMA/H/C/003955

[Resumen del EPAR para el público general](#)

**Idelvion**

albutrepenonacog alfa

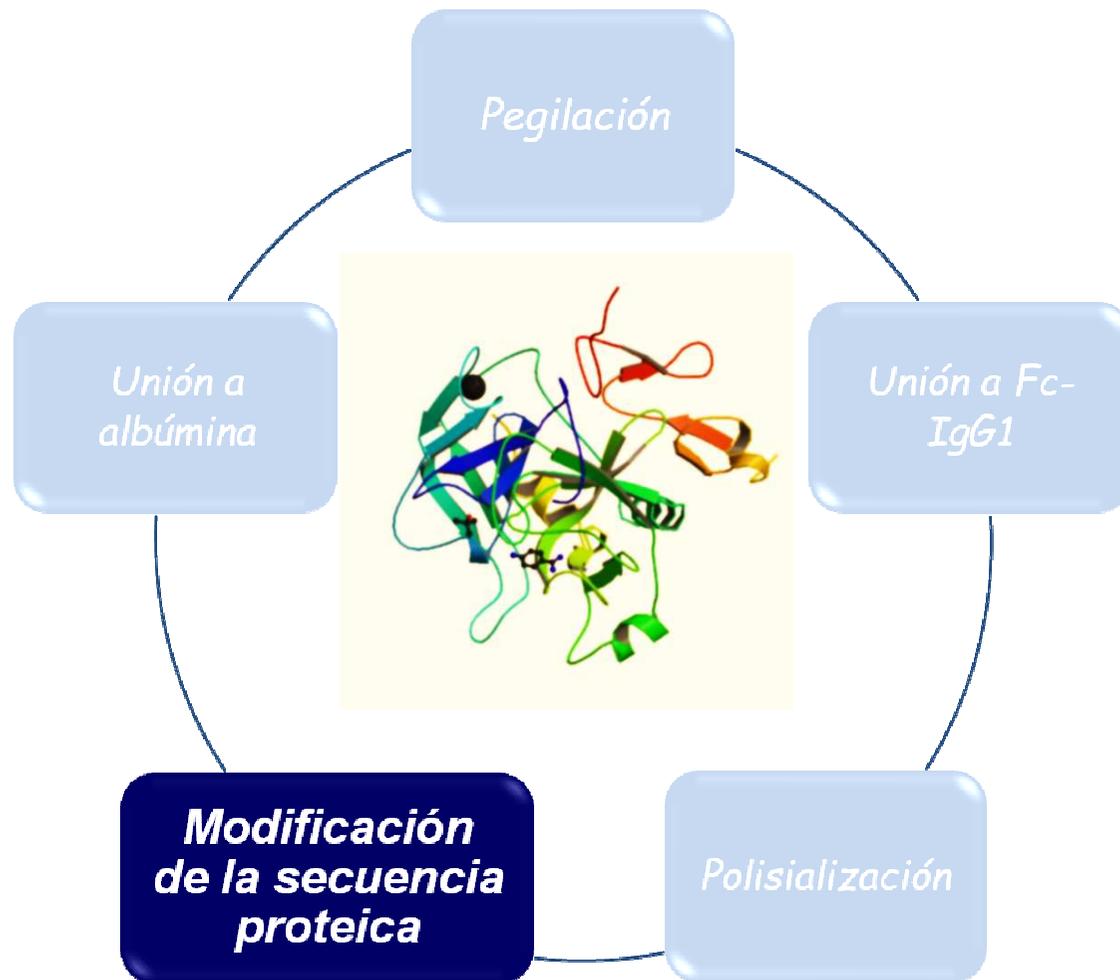
El presente documento resume el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de Idelvion. En él se explica cómo la Agencia ha evaluado dicho medicamento y emitido un dictamen favorable a la autorización de comercialización en la UE y sus condiciones de uso. No está destinado a proporcionar consejos prácticos sobre cómo utilizar Idelvion.



**IDELVION®**  
Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein



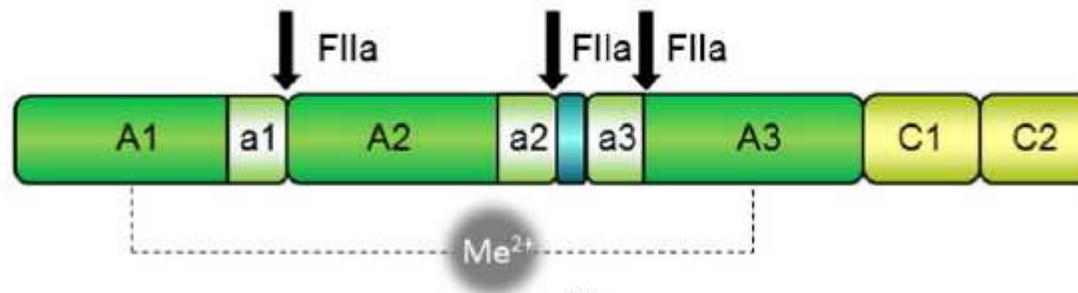
# MÉTODOS PARA PROLONGAR LA VIDA MEDIA



# MODIFICACIÓN DE LA SECUENCIA PROTEICA

## FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA ÚNICA (Lonoctocog alfa)

- *FVIII sin dominio B*
- *Unión covalente entre cadena pesada y ligera que hace que circule como una sola cadena (single-chain FVIII, CSL627)*
- *Aumenta su unión al FVW*
- *Vida media 14.5 h; 1,4 veces superior al rFVIII*



# LONDOCTOCOG ALFA (rFVIII-Single-Chain): PROFILAXIS



**blood**<sup>®</sup>

2016 128: 630-637  
doi:10.1182/blood-2016-01-687434 originally published  
online June 21, 2016

## Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A

Johnny Mahlangu, Kazimierz Kuliczowski, Faraizah Abdul Karim, Oleksandra Stasyshyn, Marina V. Kosinova, Lynda Mae Lepatan, Aleksander Skotnicki, Lisa N. Boggio, Robert Klamroth, Johannes Oldenburg, Andrzej Hellmann, Elena Santagostino, Ross I. Baker, Kathelijn Fischer, Joan C. Gill, Stephanie P'Ng, Pratima Chowdary, Miguel A. Escobar, Claudia Djambas Khayat, Luminita Rusen, Debra Bensen-Kennedy, Nicole Blackman, Tharin Limsakun, Alex Veldman, Katie St. Ledger, Ingrid Pabinger and for the AFFINITY Investigators

- **Profilaxis <12 años: 30-50 UI/kg, 2 o 3 días en semana**

*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15: 636-644

DOI: 10.1111/jth.13647

### ORIGINAL ARTICLE

## Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial

O. STASYSHYN,\* C. DJAMBAS KHAYAT,† G. IOSAVA,‡ J. ONG,§ F. ABDUL KARIM,¶ K. FISCHER,\*\* A. VELDMAN,†† N. BLACKMAN,‡‡ K. ST. LEDGER‡‡ and I. PABINGER§§

\*Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine; †Lebanon Department of Pediatrics, Hotel Dieu de France Hospital, Beirut, Lebanon; ‡JSC Scientific-Research Institute of Hematology and Transfusiology, Tbilisi, Georgia; §Brockenshire Integrated Health Ministries, Inc., Davao, Philippines; ¶Hemophilia Clinic, National Blood Centre, Kuala Lumpur, Malaysia; \*\*Van Creveldkliniek, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands; ††Clinical R&D, CSL Behring, Marburg, Germany; ‡‡Clinical R&D, CSL Behring, King of Prussia, PA, USA; and §§Clinical Division of Haematology and Haemostaseology, Department of Medicine I, Medical University Vienna, Vienna, Austria

**To cite this article:** Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, Veldman A, Blackman N, St. Ledger K, Pabinger I. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 636-44.

- **Profilaxis >12 años: 20-50 UI/kg 2 o 3 días en semana**

# LONOCOCTOCOG ALFA (rFVIII-Single-Chain)



EMA/753310/2016  
EMA/H/C/004075

[Resumen del EPAR para el público general](#)

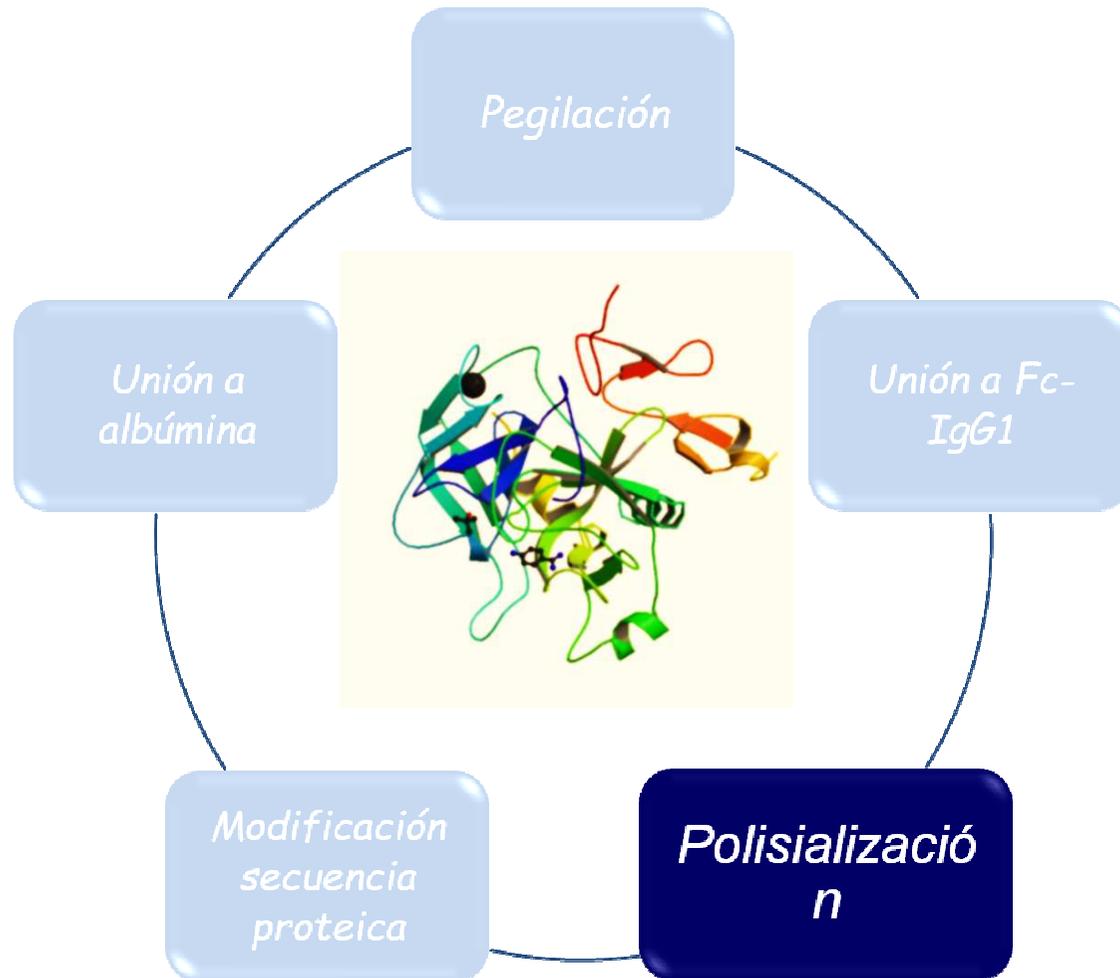
## Afstyla

lonococog alfa

El presente documento resume el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de Afstyla. En él se explica cómo la Agencia ha evaluado el medicamento y ha emitido un dictamen favorable a la autorización de comercialización en la UE y sus condiciones de uso. No está destinado a proporcionar consejos prácticos sobre cómo utilizar Afstyla.



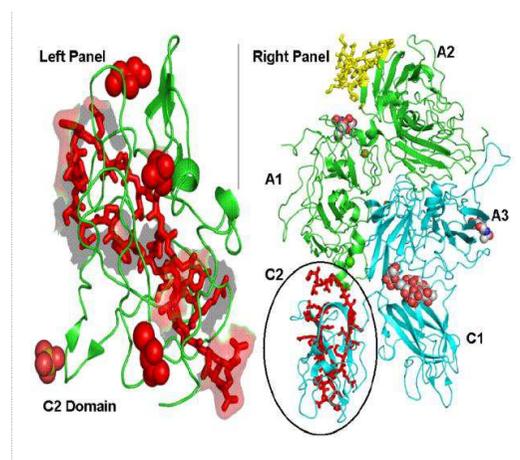
# MÉTODOS PARA PROLONGAR LA VIDA MEDIA



## AUMENTO DE LA VIDA MEDIA: UNIÓN AL ÁCIDO POLISIÁLICO

### BAX826, octocog alfa

- El ácido polisiálico (PSA) son polímeros lineales de ácido N-acetilneuramínico
- Su unión al FVIII reduce la unión a los receptores LRP1 y se disminuye así la degradación enzimática de la proteína
- Estudio en animales demuestran que su vida media es 4 veces mayor que la de rFVIII
- Finalizado el ensayo clínico en fase 1 (pacientes hemofilia A grave)



Pisal DS et al. *Thromb Haemost.* 2010;104:1073-1077  
Knobe K et al. *J Therapeutic advances in hematology* 2012; 3:165-175

## AUMENTO VIDA MEDIA DEL FVIII: RESUMEN

$T_{1/2}$  14-19h; 1.4-1.6 veces

Producto	Vida media (h) (rango)	Mejora $t_{1/2}$	Línea celular	Estado actual
<b>BAY94-9027</b>	18.4 (13.7-28.1)	1.6	BHK	Fase III
<b>N8-GP</b>	19 (11.6-27.3)	1.6	CHO	Fase III
<b>Adynovi® (BAX855)</b>	14.3-16.0	1.5	CHO	Aprobado por EMA 2017
<b>Elocta® (rFVIII-Fc)</b>	18.8 (14.3-24.5)	1.5	HEK293H	Aprobado por EMA 2015
<b>BAX826 (rFVIII-PSA)</b>	-	-	CHO	Fase I finalizada
<b>Afstyla® (rFVIII-single chain)</b>	14.5	1.4	CHO	Aprobado por EMA en 2016

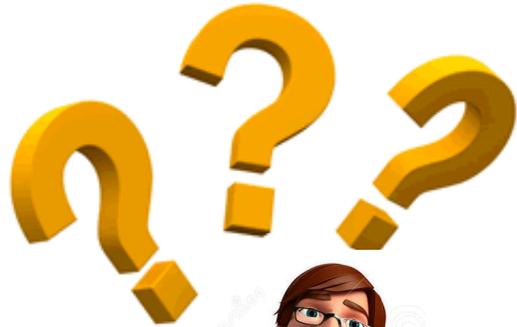
## AUMENTO VIDA MEDIA DEL FIX: RESUMEN

$T_{1/2}$  82-93h; 4-5 veces

Producto	Vida media (h) (rango)	Mejora $t_{1/2}$	Línea celular	Estado actual
<b>Refixia® (N9-GP)</b>	93 (85-111)	5	CHO	Aprobado por EMA 2017
<b>Alprolix® (rFIX-Fc)</b>	82.1 (71.4-94.5)	3-5	HEK293H	Aprobado por EMA 2016
<b>Idelvion® (rFIX-FP)</b>	92-95	5	CHO	Aprobado por EMA 2016

# ***FACTORES DE VIDA MEDIA PROLONGADA***

***¿QUÉ CAMBIOS NOS APORTARÁN LOS FACTORES DE VIDA MEDIA PROLONGADA EN LA PRÁCTICA***



- 1) ¿Se reducirá el nº de infusiones?***
- 2) ¿Serán más eficaces?***
- 3) ¿Desarrollo de inhibidores?***

# FACTORES DE VIDA MEDIA PROLONGADA

¿SE REDUCIRÁ EL NÚMERO DE INFUSIONES EN HEMC



# FACTORES DE VIDA MEDIA PROLONGADA

¿SE REDUCIRÁ EL NÚMERO DE INFUSIONES EN HEMC



# FACTORES DE VIDA MEDIA PROLONGADA

## ¿SERÁN MÁS EFICACES EN HEMOFILIA A?

*Mayor AUC, menos sangrados subclínicos. Mayores niveles valle, menos sangrados*

<b>Producto</b>	<b>Profilaxis (ABR)</b>	<b>Cero sangrados (%)</b>	<b>Demanda: 1 infusión para detener la hemorragia</b>
<b>BAY94-9027</b>	2.87	25	91%
<b>N8-GP</b>	1.33	40	84%
<b>Adynovi® (BAX855)</b>	1.9	38	96%
<b>Elocta® (rFVIII-Fc)</b>	1.6-1.96	46	87-93%
<b>Afstyla® (rFVIII-single chain)</b>	1.14	43	93.5%

# FACTORES DE VIDA MEDIA PROLONGADA

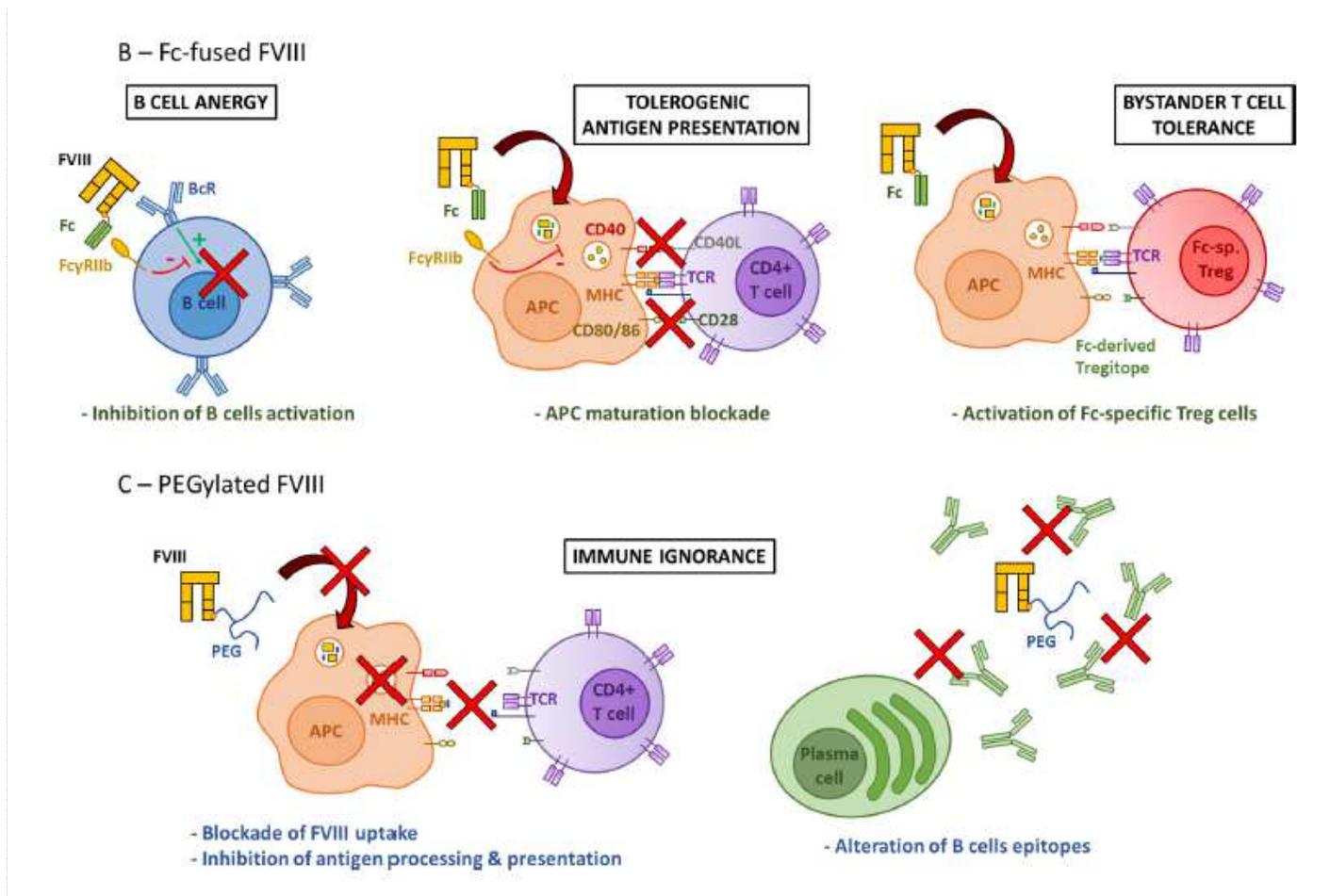
## ¿SERÁN MÁS EFICACES EN HEMOFILIA B?

*Mayor AUC, menos sangrados subclínicos. Mayores niveles valle, menos sangrados*

<b>Producto</b>	<b>Profilaxis (ABR)</b>	<b>Cero sangrados (%)</b>	<b>Demanda: 1 infusión para detener la hemorragia</b>
<b>Refixia® (N9-GP)</b>	1-2.9	-	86%
<b>Alprolix® (rFIX-Fc)</b>	2	33%	90%
<b>Idelvion® (rFIX-FP)</b>	0	-	94%

# FACTORES DE VIDA MEDIA PROLONGADA

## ¿DESARROLLO DE INHIBIDORES?



# ***FACTORES DE VIDA MEDIA PROLONGADA***

## ***¿DESARROLLO DE INHIBIDORES?***

Profiling and Comparing the Immunogenicity of a Novel Single-Chain FVIII Molecule (rVIII-SingleChain) for the Treatment of Hemophilia a

Eugene Maraskovsky, Anne Verhagen, Huy Huynh, Adriana Baz Morelli, Stefan Schmidbauer, Sabine Zollner, Jerry S. Powell, Katie St Ledger, Alex Veldman, and Marco Hofmann

Blood 2016 128:4960;

### ***Perfil de inmunogenicidad:***

- AFSTYLA™ presentaba menos epítopes capaces de generar respuesta inmune que FL-rFVIII y BDD-rFVIII
- La captación de AFSTYLA™ por las células dendríticas era menor, debido a su fuerte unión al FVW

***FACTORES DE VIDA MEDIA LARGA  
PARA HEMOFILIA CON INHIBIDOR***

## ***rFVIIa DE VIDA MEDIA LARGA***

<b>PRODUCTO</b>	<b>MECANISMO</b>	<b>VIDA MEDIA</b>	<b>ENSAYO CLÍNICO</b>
<b><i>rFVIIa-FP (CSL689)</i></b>	<i>Unión a la albúmina por péptido de unión glicina/serina entre el aa 406 del rFVIIa y el aa 585 de la albúmina</i>	<i>8.5 h (3-4 veces rFVIIa)</i>	<i>Fase 2/3</i>
<b><i>rFVIIa-CTP (MOD-5014)</i></b>	<i>Unión al péptido carboxi terminal de la gonadotropina coriónica</i>	<i>3-4 veces rFVIIa</i>	<i>Fase 1/2a</i>
<b><i>rFVIIa-Fc</i></b>	<i>Unión a la Fc de IgG</i>	<i>5.5 veces rFVIIa</i>	<i>Preclínico</i>

- Weimer T et al. Prolonged in vivo half life of factor VIIa by fusion to albumin. *Thromb Haemost.* 2008;99:659-667
- Hart G et al. Factor VIIa-CTP, a Novel Long-Acting Coagulation Factor, Displays a Prolonged Hemostatic Effect and Augmented Pharmacokinetics and pharmacodynamics Following IV and SC Administration in Hemophilic Animal Models. *Blood* 2012. Abstract 1114
- Salas J et al. Enhanced Pharmacokinetics of Factor VIIa as a Monomeric Fc Fusion. *Thromb Res* 2015; 135:970-6

***ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO NO  
BASADAS EN LA REPOSICIÓN DE FACTOR***

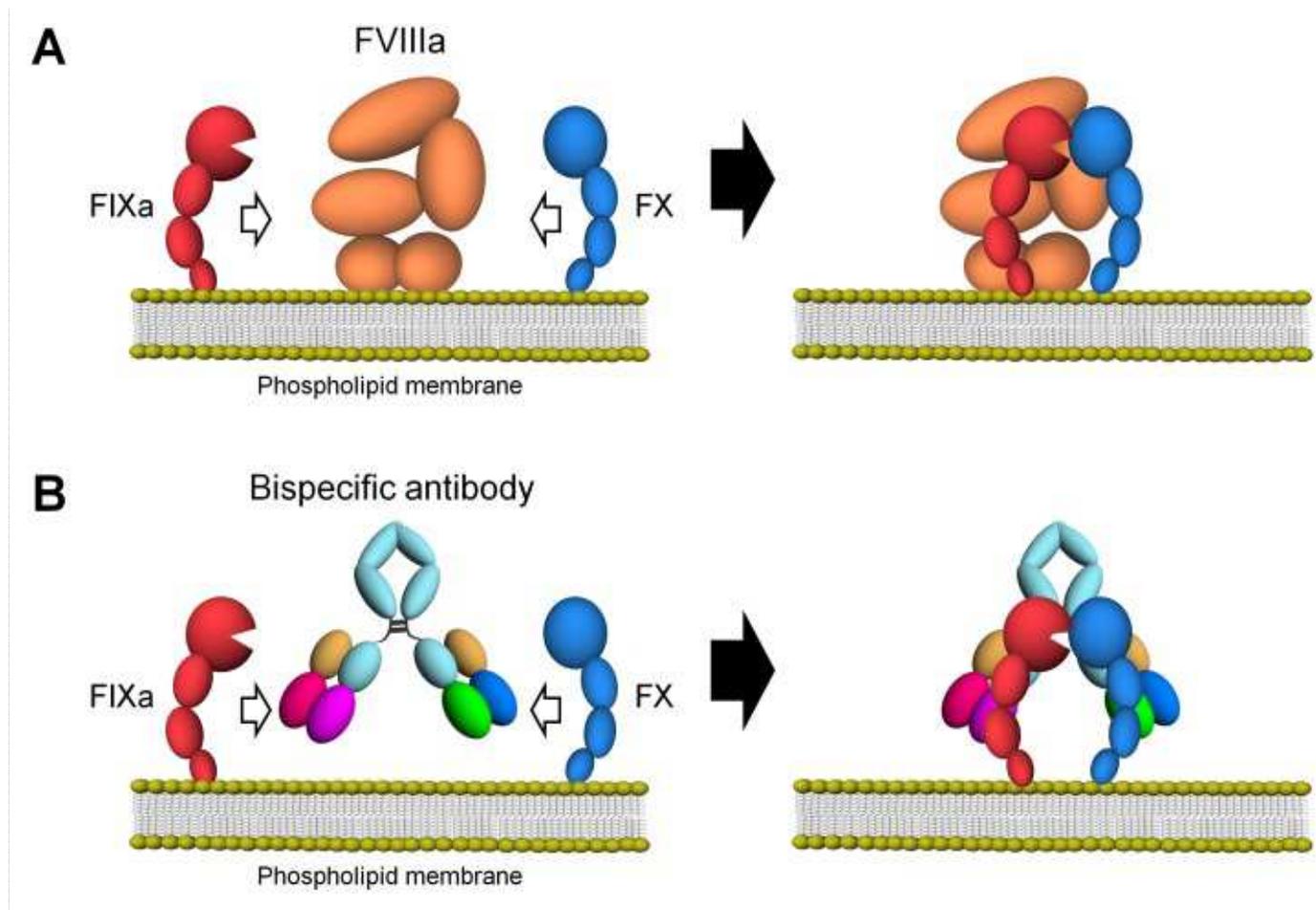
# ***TERAPIAS NO SUSTITUTIVAS***

***ACE910, EMICIZUMAB***

***ANTICUERPO  
MONOCLONAL CONTRA  
TFPI***

***ALN-AT3, FITUSIRAN***

# ANTICUERPO ACE910 (EMICIZUMAB)



*Kitazawa T. et al. Nat Med 2012; 18:1570-4*  
*Uchida N. et al. Blood 2016; 127:1633-41*

# EMICIZUMAB: ENSAYOS CLÍNICOS FASE 3

## **HAVEN 1 (NCT02622321)**

Estudio multicéntrico, randomizado, abierto, que evalúa eficacia, seguridad y farmacocinética de Emicizumab en pacientes con **hemofilia A e inhibidor >12 años**.

Administración: **semanal**. Emicizumab 3 mg/kg/s (4 dosis), seguido de 1,5 mg/kg/s

## **HAVEN 2 (NCT02795767)**

Estudio multicéntrico, de brazo único, abierto que evalúa eficacia, seguridad y farmacocinética de Emicizumab **en pacientes pediátricos <12 años con hemofilia A e inhibidor**.

- Cohorte A: Emicizumab 3 mg/kg/s (4 dosis), seguido de 1.5 mg/kg/s
- Cohorte B: Emicizumab 3 mg/kg/s (4 dosis), seguido de 3.0 mg/kg/2 s
- Cohorte C: Emicizumab 3 mg/kg/s (4 dosis), seguido de 6.0 mg/kg/4 s

## **HAVEN 3 (NCT02847637)**

Estudio multicéntrico, randomizado, abierto, en pacientes con **hemofilia A grave sin inhibidor >12 años**. Evalúa eficacia, seguridad y farmacocinética de dos regímenes profilácticos con Emicizumab.

- Emicizumab 3 mg/kg/s (4 dosis), seguido de 1.5 mg/kg/s
- Emicizumab 3 mg/kg/s (4 dosis), seguido de 3.0 mg/kg/2s

# EMICIZUMAB: ENSAYOS CLÍNICOS FASE 3

## **HAVEN 4 (NCT03020160)**

Estudio multicéntrico, abierto, no randomizado, que evalúa eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de Emicizumab administrado cada 4 semanas en **pacientes con hemofilia A grave o hemofilia A con inhibidor  $\geq$  12 años.**

Administración: Emicizumab 3 mg/kg/s (4 dosis), seguido de 6,0 mg/kg/4s

## **HAVEN 5 (NCT03315455) NO ABIERTO**

Estudio multicéntrico, abierto, randomizado, que evalúa eficacia, seguridad y farmacocinética de Emicizumab **en pacientes con hemofilia A grave o hemofilia A con inhibidor  $\geq$  12 años.**

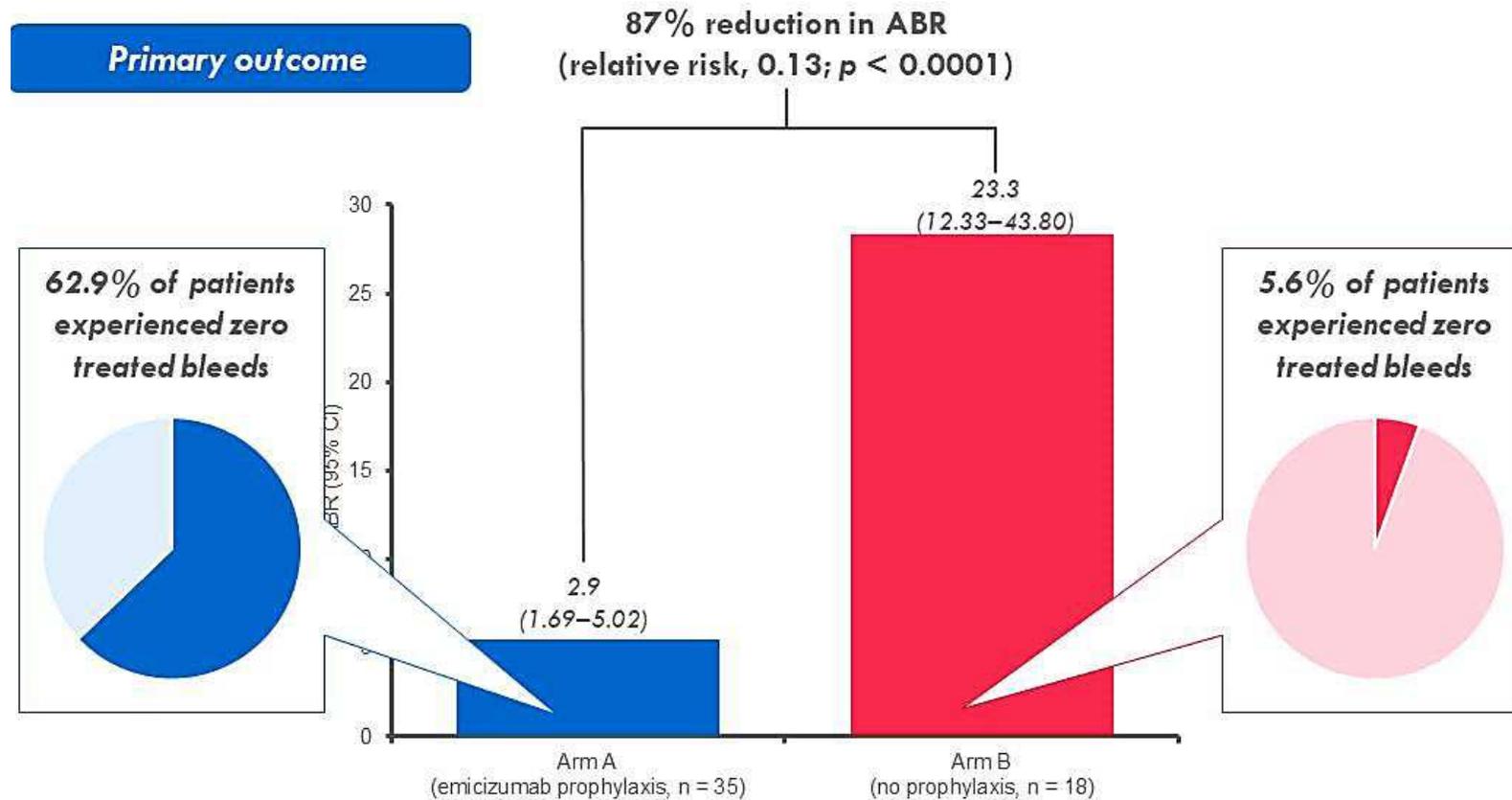
- Cohorte A: Emicizumab 3 mg/kg/s (4 dosis), seguido de 1.5 mg/kg/s
- Cohorte B: Emicizumab 3 mg/kg/s (4 dosis), seguido de 6.0 mg/kg/4 s

## **STASEY (NCT03191799)**

Estudio multicéntrico, fase 3b, abierto, de brazo único que evalúa la seguridad y tolerabilidad de emicizumab en pacientes con **hemofilia A con inhibidor  $\geq$ 12 años.**

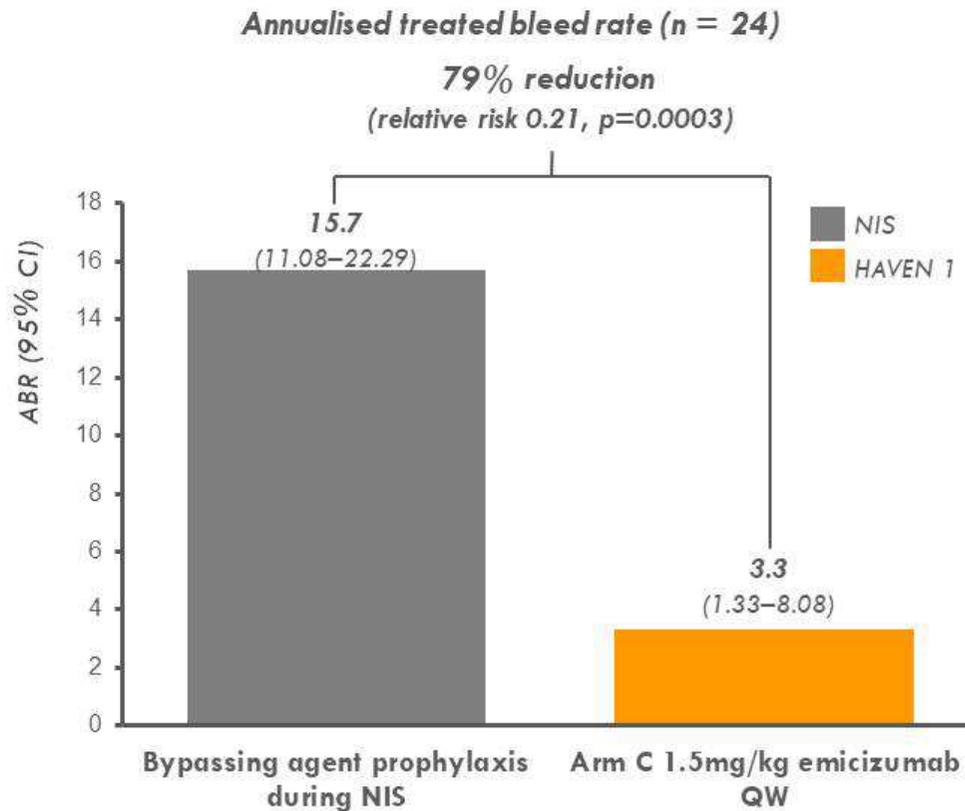
- Emicizumab 3 mg/kg/s (4 dosis), seguido de 1.5 mg/kg/s

# EMICIZUMAB: RESULTADOS HAVEN 1

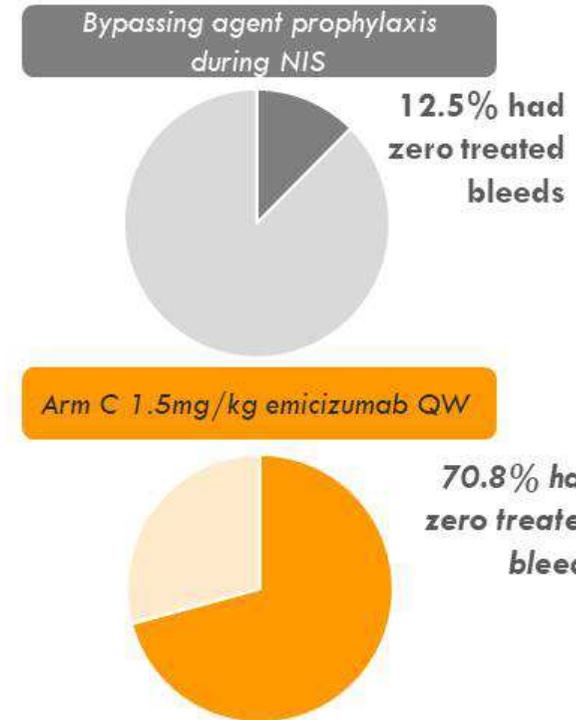


# EMICIZUMAB: RESULTADOS HAVEN 1

## Intra-patient comparison of ABR with emicizumab vs previous bypassing agent prophylaxis



### Patients with zero treated bleeds



# ***EMICIZUMAB: RESULTADOS HAVEN 1***

## ***EVENTOS ADVERSOS: 3 MAT Y 2 EVENTOS TROMBOEMB***

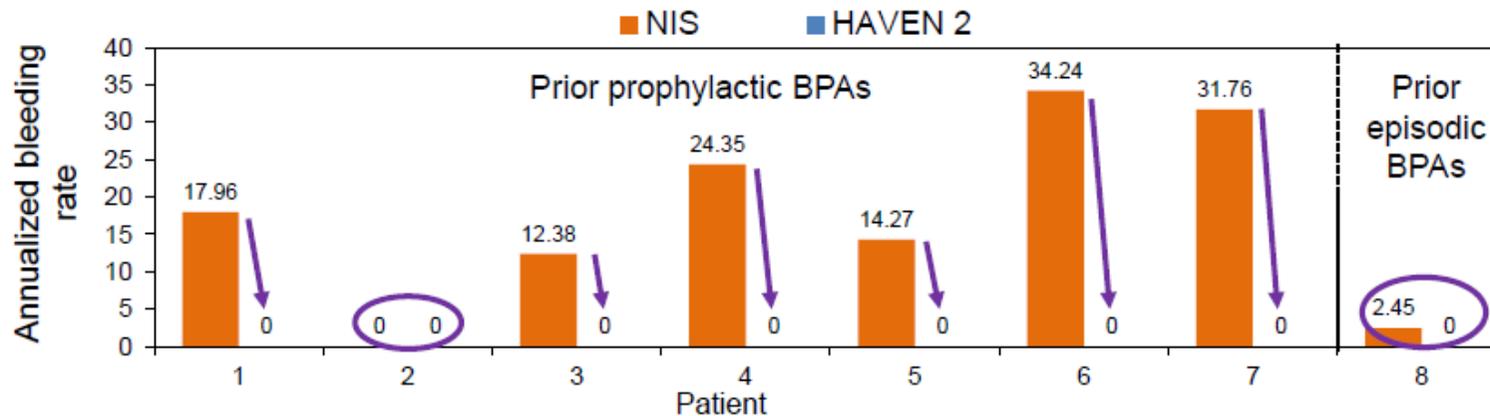
- *Los 5 pacientes habían recibido dosis altas de CCPA*
- *Estudios realizados in vitro han observado que la trombina generada es significativamente superior cuando se administra emicizumab+CCPA que cuando se administra emicizumab+rFVIIa*
- *Se recomienda evitar el uso de CCPA en pacientes que sangren durante el uso de emicizumab*



# EMICIZUMAB: RESULTADOS HAVEN 2

HAVEN 2: Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-weekly prophylactic emicizumab (ACE910) in pediatric patients (<12 years) with hemophilia A with inhibitors: interim analysis of single-arm, multicenter, open-label, phase 3 study

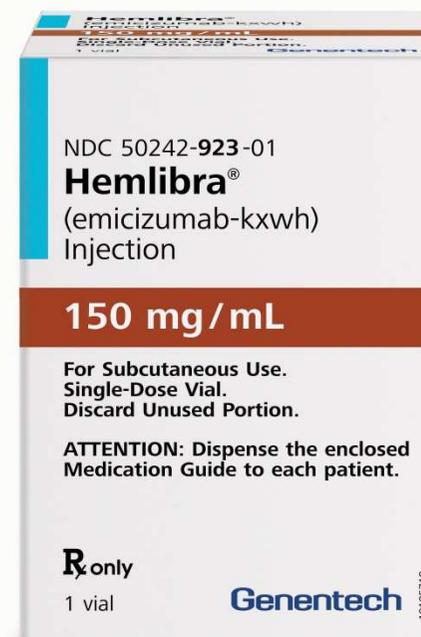
Guy Young<sup>1</sup>, Johannes Oldenburg<sup>2</sup>, Ri Liesner<sup>3</sup>, Victor Jiménez-Yuste<sup>4</sup>, Maria Elisa Mancuso<sup>5</sup>, Tiffany Chang<sup>6</sup>, Marianne Uguen<sup>7</sup>, Christophe Dhalluin<sup>7</sup>, Christophe Schmitt<sup>7</sup>, Sabine Fuerst-Recktenwald<sup>7</sup>, Midori Shima<sup>8</sup>, Rebecca Kruse-Jarres<sup>9</sup>



No. of treated bleeds (NIS/HAVEN 2)	6	0	0	0	4	0	8	0	5	0	12	0	12	0	1	0
Follow-up (days) (NIS/HAVEN 2)	122	99	61	99	118	89	120	86	128	85	128	85	138	85	149	99

# EMICIZUMAB

November 16, 2017 -- The U.S. Food and Drug Administration today approved **Hemlibra** (emicizumab-kxwh) to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adult and pediatric patients with hemophilia A who have developed antibodies called Factor VIII (FVIII) inhibitors.





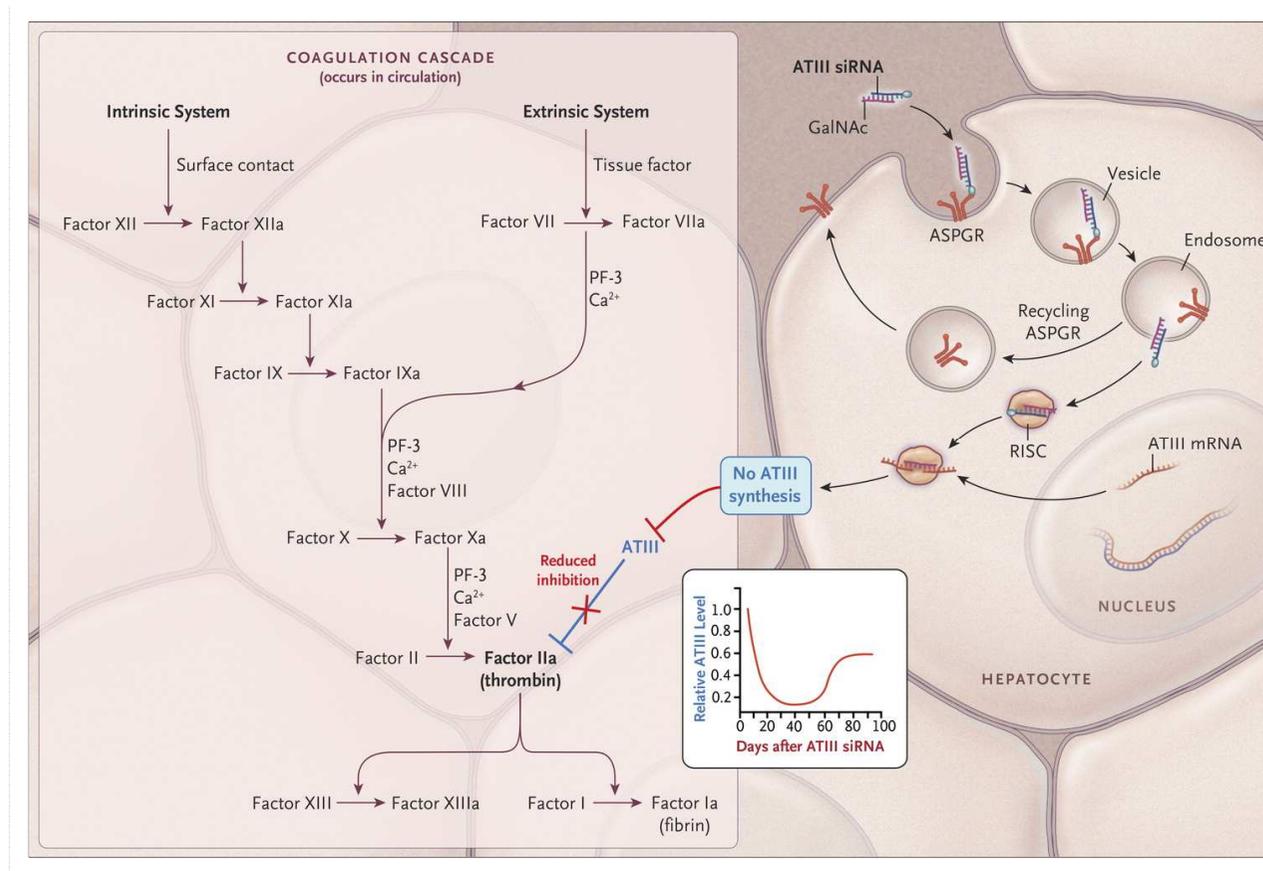
# MOLÉCULAS ANTI-TFPI

<b>Producto</b>	<b>Laboratorio</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Ensayo clínico</b>
<b>NN7415 (Concizumab)</b>	<i>Novo Nordisk</i>	<i>Anticuerpo monoclonal contra TFPI (dominio 2)</i>	<i>Fase 2: HA sin inhibidor; HA y HB con inhibidor</i>
<b>BAY 1093884</b>	<i>Bayer</i>	<i>Anticuerpo monoclonal contra TFPI</i>	<i>Fase 1 (HAG y HBG con/sin inhibidor)</i>
<b>PF-06741086</b>	<i>Pfizer</i>	<i>Anticuerpo monoclonal contra TFPI</i>	<i>Fase 2 (HAG y HBG)</i>

- *Chowdary P. et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia A: a randomized first human dose trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2015;13:743-754.*

# ALN-AT3 (FITUSIRAN)

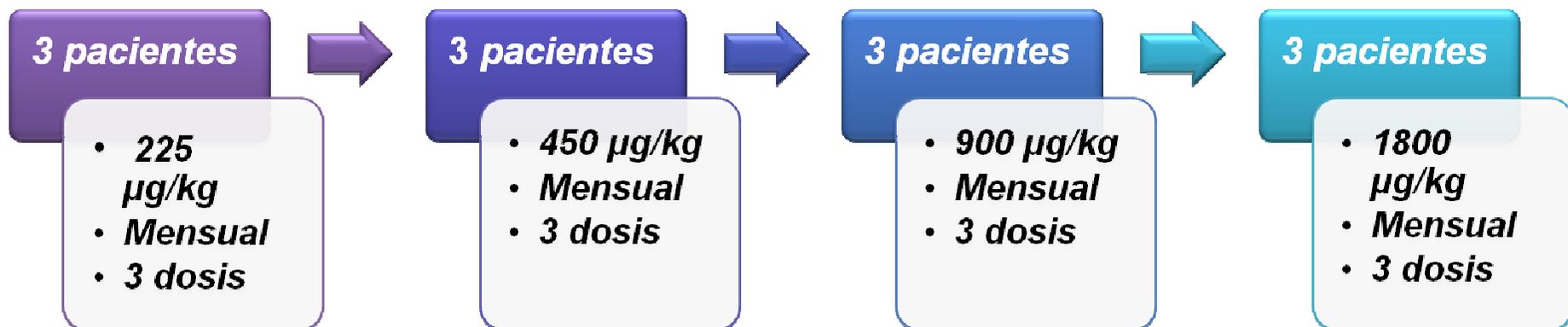
*ALN-AT3 es una molécula de RNA de interferencia que silencia los genes asociados a la producción de antitrombina por los hepatocitos*



# ALN-AT3: ENSAYO FASE I/II

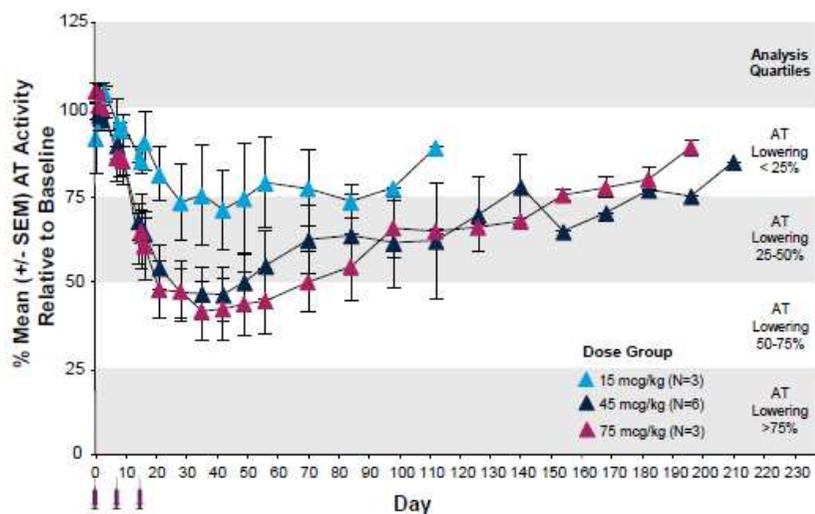


## ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA: HA y HB MODERADA/GRAVE



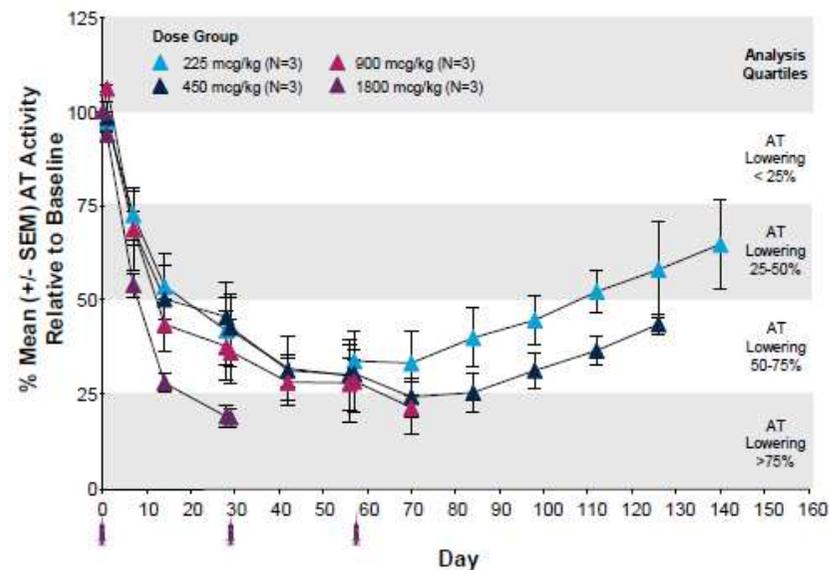
# ALN-AT3: EFECTO EN ACTIVIDAD DE AT

## ADMINISTRACIÓN SEMANAL



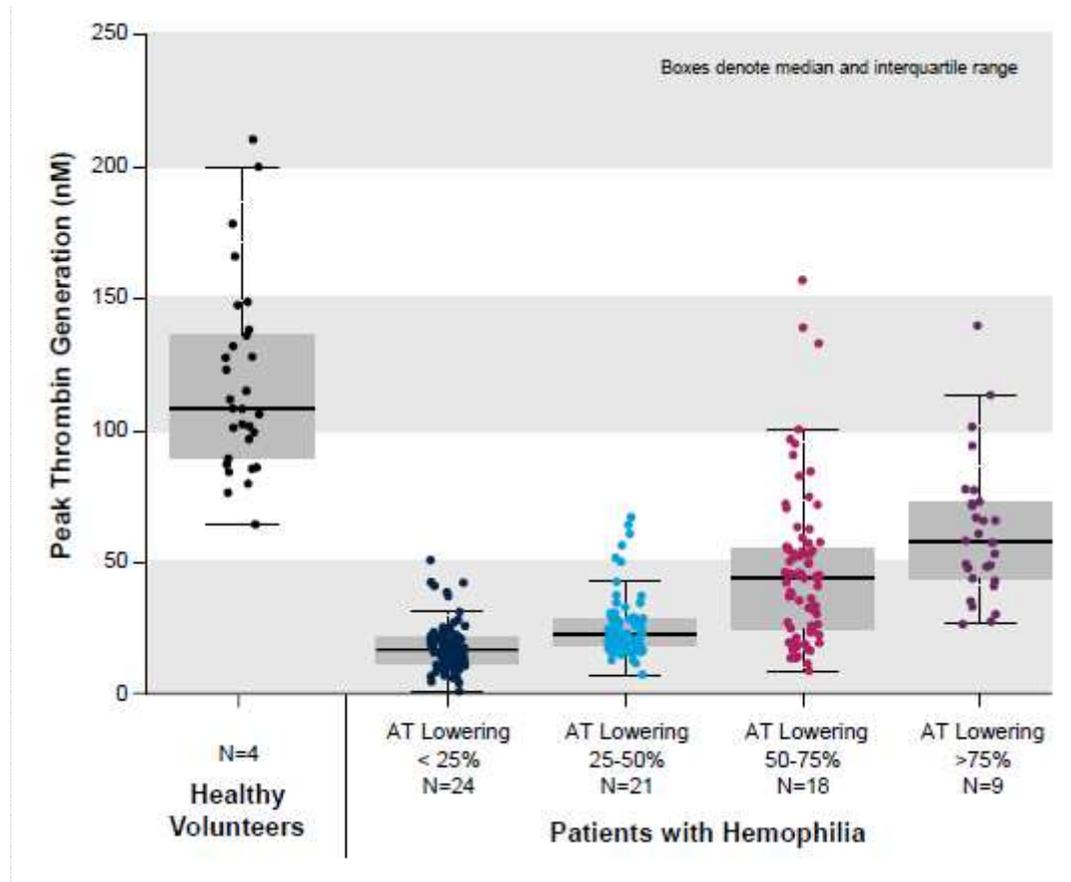
	Mean Max AT Lowering ± SEM	Max AT Lowering
15 mcg/kg (N=3)	29 ± 12%	53%
45 mcg/kg (N=6)	55 ± 9%	86%
75 mcg/kg (N=3)	61 ± 8%	74%

## ADMINISTRACIÓN MENSUAL



	Mean Max AT Lowering ± SEM	Max AT Lowering
225 mcg/kg (N=3)	70 ± 9%	80%
450 mcg/kg (N=3)	77 ± 5%	85%
900 mcg/kg (N=3)	78 ± 7%	88%
1800 mcg/kg (N=3)	79 ± 3%	84%

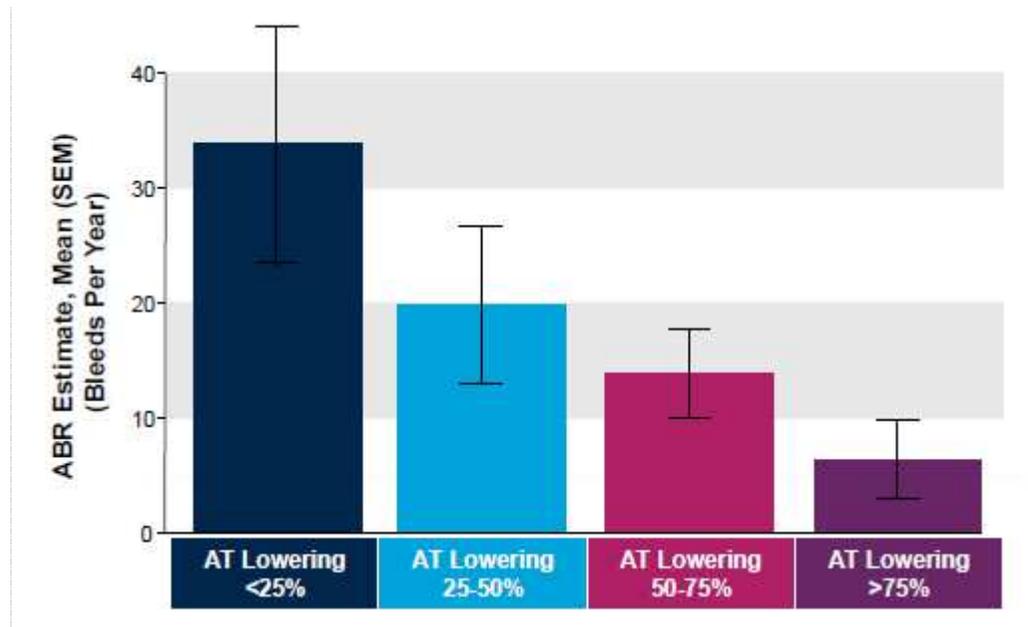
# ALN-AT3: EFECTO EN GENERACIÓN DE TROMBINA



	Peak Thrombin Generation, nM (Mean ± SD)	% Increase in Peak Thrombin Generation (Mean ± SD)
AT Lowering <25%	18 ± 9	20 ± 72%
AT Lowering 25-50%	26 ± 12	48 ± 61%
AT Lowering 50-75%	47 ± 29	218 ± 272%
AT Lowering >75%	62 ± 27**	285 ± 165%**

\*\*p < 0.001, compared with AT lowering less than 25%

## ALN-AT3: TASA ANUAL DE SANGRADO (ABR)



Patients <sup>†</sup>	24	21	18	9
Cumulative Days	602	838	862	304
Cumulative Bleeds	43	34	35	3
ABR <sup>‡</sup> , Mean (SEM)	34 ± 10	20 ± 7	14 ± 4	6 ± 3
ABR, Median	13	11	10	0

# *ALN-AT3: FITUSIRAN*



[SOCIAL CLIPS](#)

[WHAT IS HEMOPHILIA?](#)

[SYMPTOMS](#)

[CAUSES](#)

[TESTING](#)

[TREATMENTS](#)

[EXPERIMENTAL](#)

## Alnylam Suspends All Trials of Fitusiran After Hemophilia A Patient Dies in Phase 2 Study

SEPTEMBER 11, 2017



BY ALICE MELÃO IN NEWS.

# CONSIDERACIONES FINALES

- *Concentrados actuales seguros y eficaces*
- *Persisten las limitaciones en los concentrados actuales*
- *Se van a producir cambios importante en los tratamientos*
- *Factores de vida media prolongada:*
  - ✓ *Menor nº de infusiones*
  - ✓ *Menor necesidad de catéteres venosos centrales*
  - ✓ *Mejor adherencia al tratamiento profiláctico*
  - ✓ *Mayor protección de las articulaciones*
- *Desarrollo de otras moléculas: Emicizumab, antiTFPI, ALN-AT3*
  - ✓ *Administración SC, mayor vida media y posiblemente aumento de la eficacia*
- *Nuevos retos, debates y dudas*