

Estrategias en la Prevención de Inhibidores en Pacientes con Hemofilia

Nino Haya

Unidad de Hemostasia y Trombosis

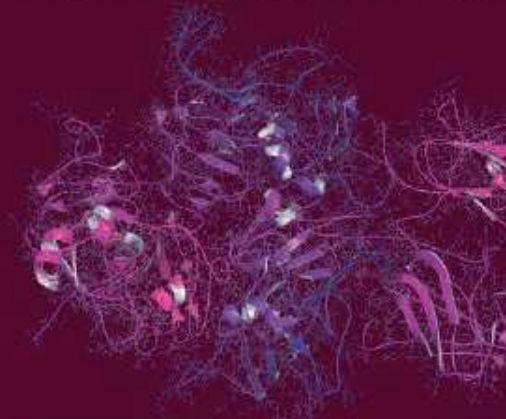
Servicio de Hematología

Hospital Universitari y Politècnic La Fe. Valencia

XII jornadas
farmacéuticas

**SOBRE EL TRATAMIENTO
DE LAS COAGULOPATÍAS
CONGÉNITAS**

29, 30 DE NOVIEMBRE y 1 DE DICIEMBRE



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

Solicitar los Créditos de Formación Continua. Sistema Nacional
Solicitado a Aval SEFH y SETH

ORGANIZA

CM Hospital Universitario La Paz
FARMACIA DE ESPECIALIDAD
FARMACIA DE ESPECIALIDAD

IdiPAZ
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
BIOMÉDICAS Y FARMACÉUTICAS

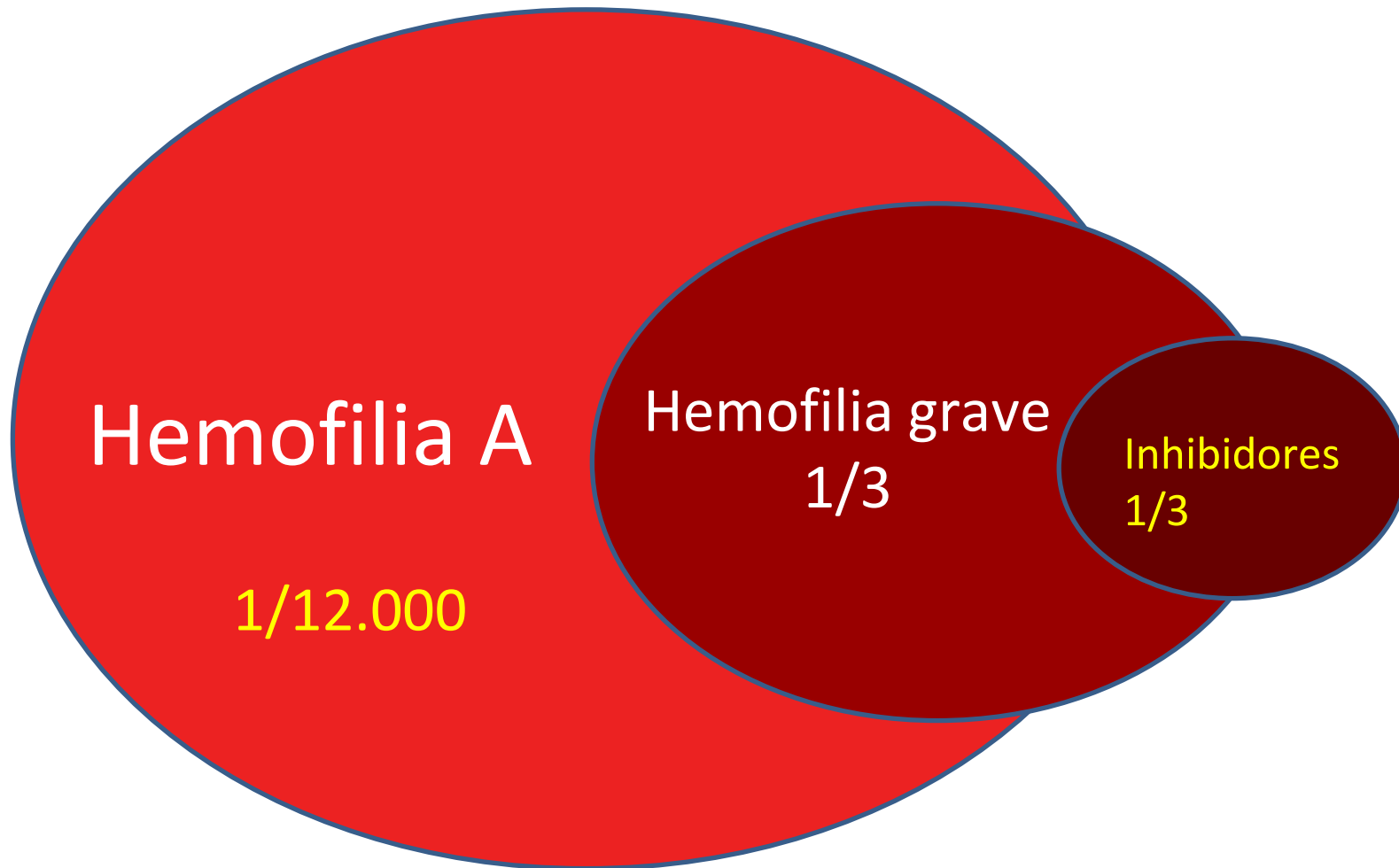


Guion

- Introducción, hemofilia e inhibidores
- Prevención de la aparición de inhibidores
 - ✓ Asesoramiento genético
 - ✓ Conocimiento de los factores genéticos
 - ✓ Actuación sobre los factores ambientales
 - ✓ Estrategia que hemos seguido
 - ✓ Líneas de investigación para aumentar tolerancia inmune
 - ✓ Nuevos productos



Epidemiología





Madrid 29/11/2017

XII Jornadas Farmaceuticas





Inhibidores en Hemofilia

- Aloanticuerpos
- Primeros años de vida
- Mayor gravedad de las hemorragias
- Mayor artropatía
- Calidad de vida
- Recursos económicos

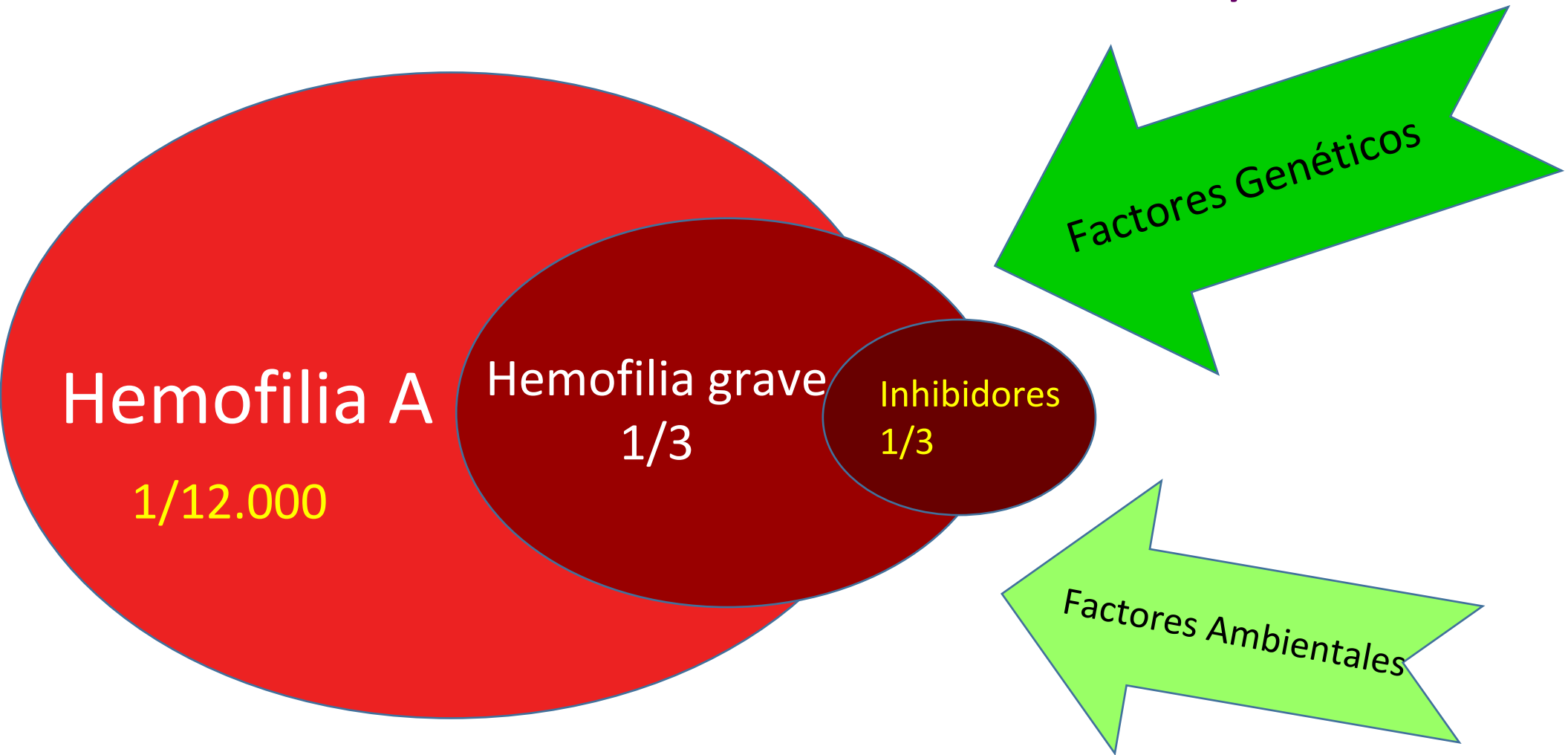


Cronograma en la Detección

- Cada 3-5 exposiciones
 - ✓ Antes de los 20 DE
- Cada 10 exposiciones
 - ✓ De 20 a 50 DE
- Cada 3-4 meses hasta la 100 DE
- Una vez al año después de 100 DE
- Antes de toda cirugía
- Ante la sospecha de falta de eficacia del tto



Acción sobre los Factores Influyentes





Objetivos del Tratamiento

Corto plazo

Tratar y prevenir los episodios hemorrágicos

- C FVIII a elevadas dosis, valores plasmáticos hemostáticos
- Productos Alternativos (*Baipás*)
 - APCC y rFVIIa

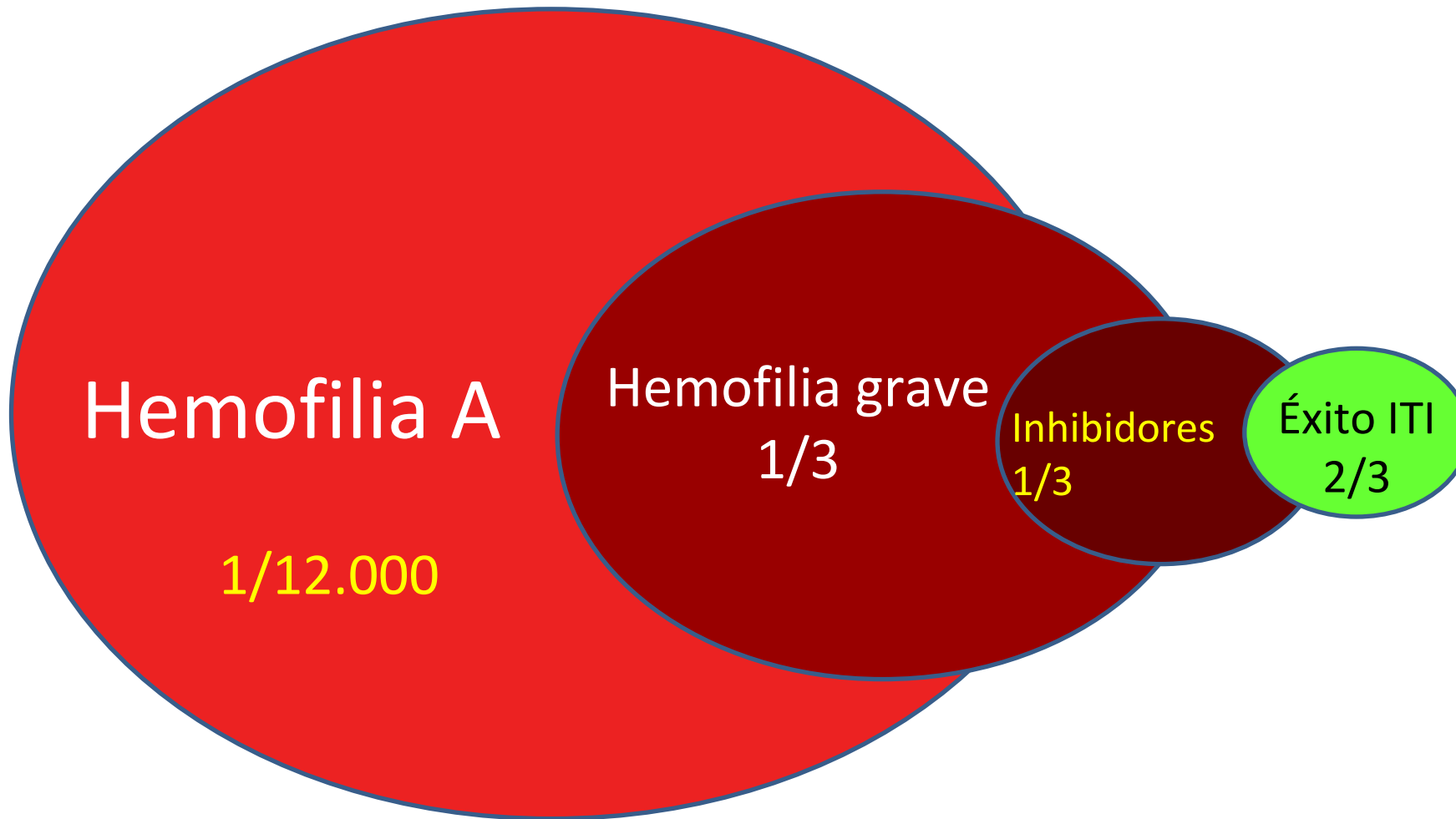
Largo plazo

Erradicar el inhibidor

- Inducción de la tolerancia inmunológica (ITI)
- Nos permitirá volver a los tratamientos sustitutivos a dosis habituales



Inhibidores en Hemofilia









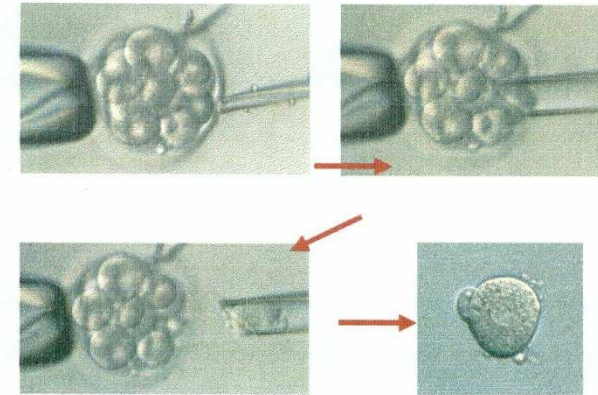
Prevención en la Aparición de Inhibidores



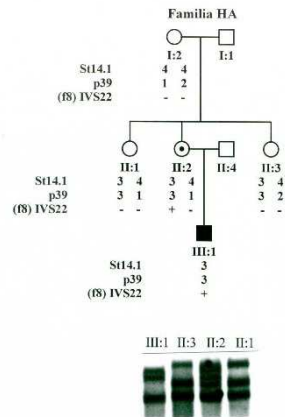
Prevención en la Aparición de Inhibidores

- Asesoramiento genético
- Conocimiento de los factores genéticos
- Actuación sobre los factores ambientales

Asesoramiento Genético

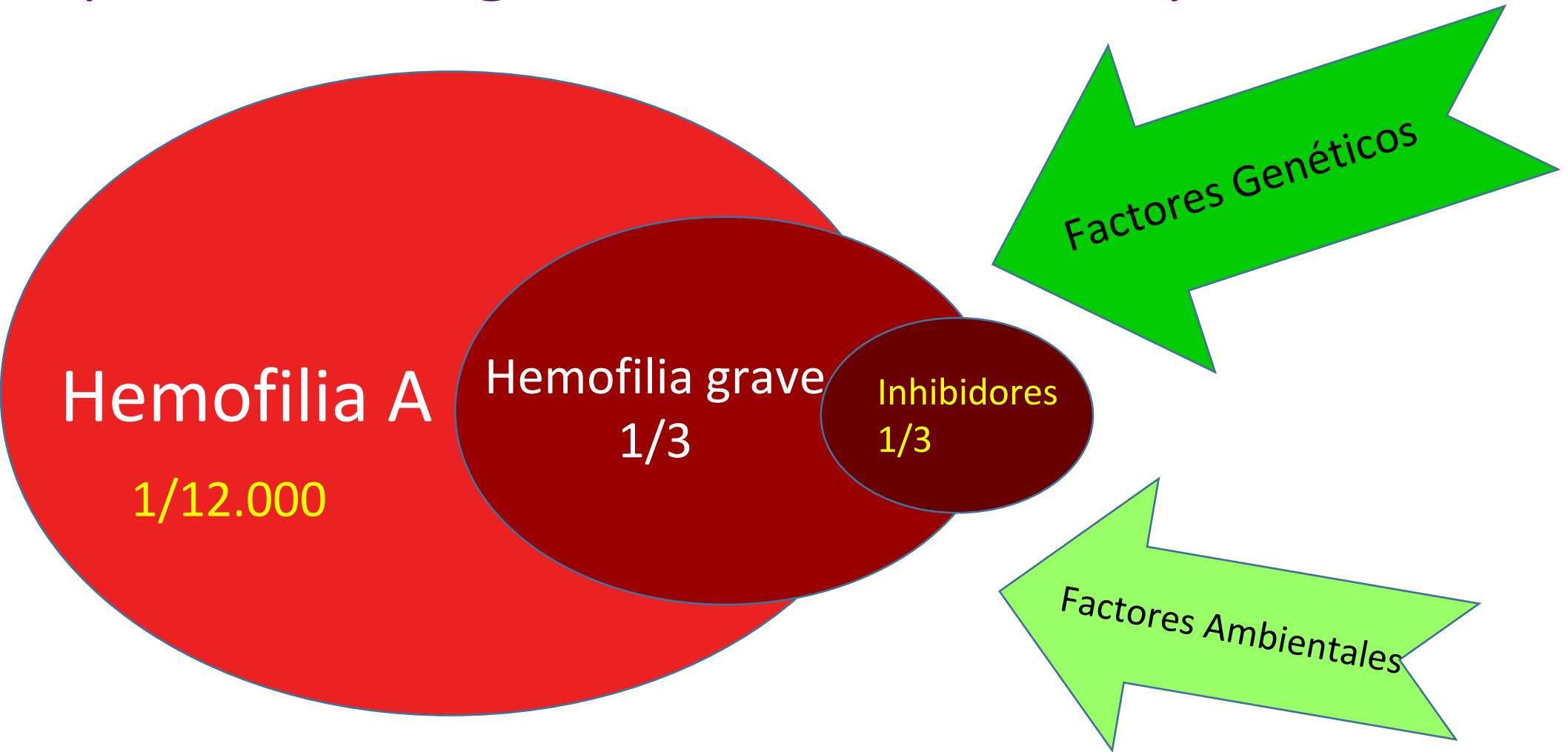


- Actuación previa a la gestación
 - ✓ Diagnóstico preimplantacional de sexo
 - ✓ Diagnóstico preimplantacional de enfermedad
- Actuación una vez hay embarazo
 - ✓ Diagnóstico de sexo fetal en sangre materna
 - ✓ Diagnóstico prenatal





Epidemiología: Factores Influyentes





Factores Genéticos

Agregación Familiar

- > 50% si hay hermano con inhibidor

Raza

- Afroamericanos

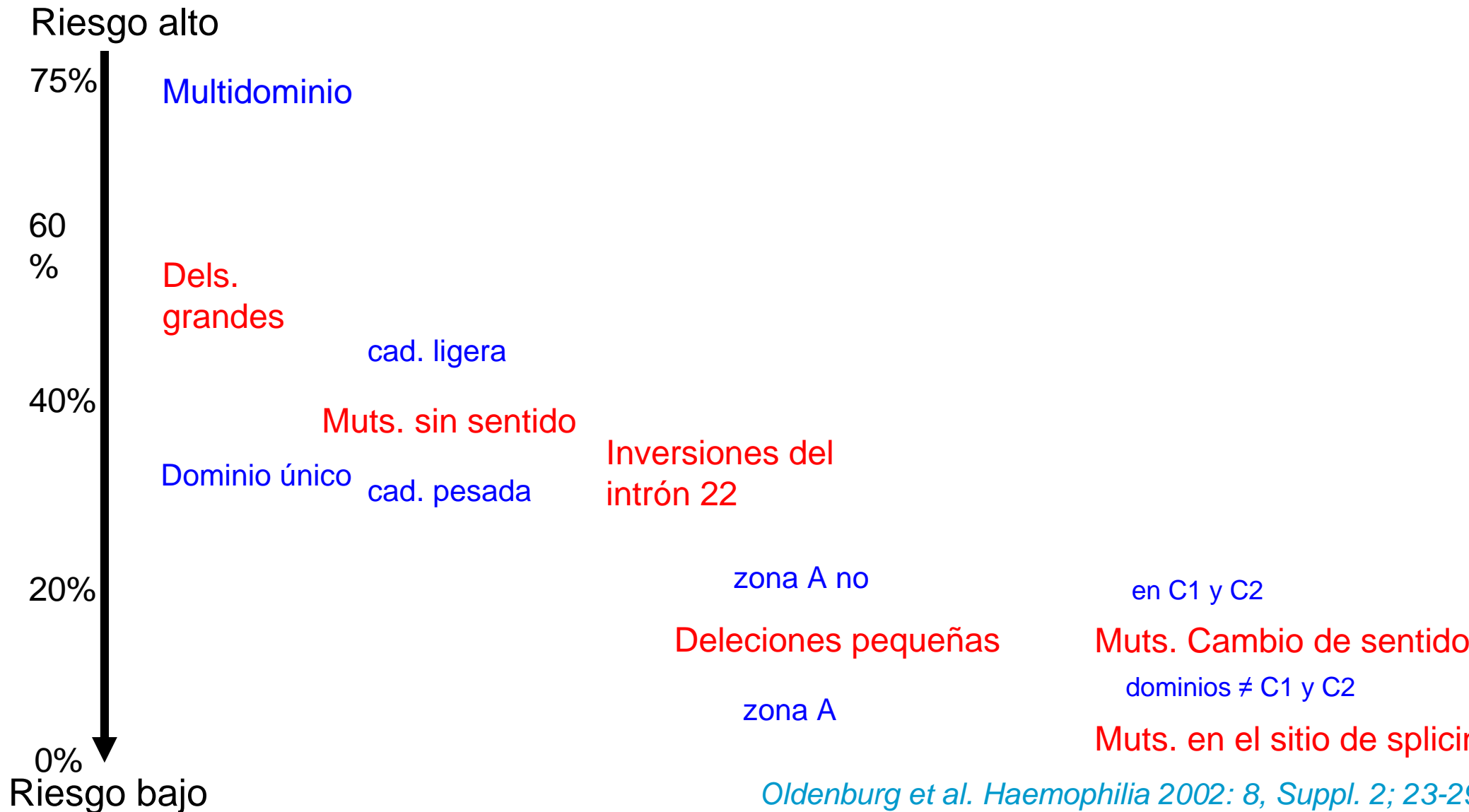
Otros factores endógenos

- HLA
- Polimorfismos IL 10
- Polimorfismos FNTA

Mutación Causal

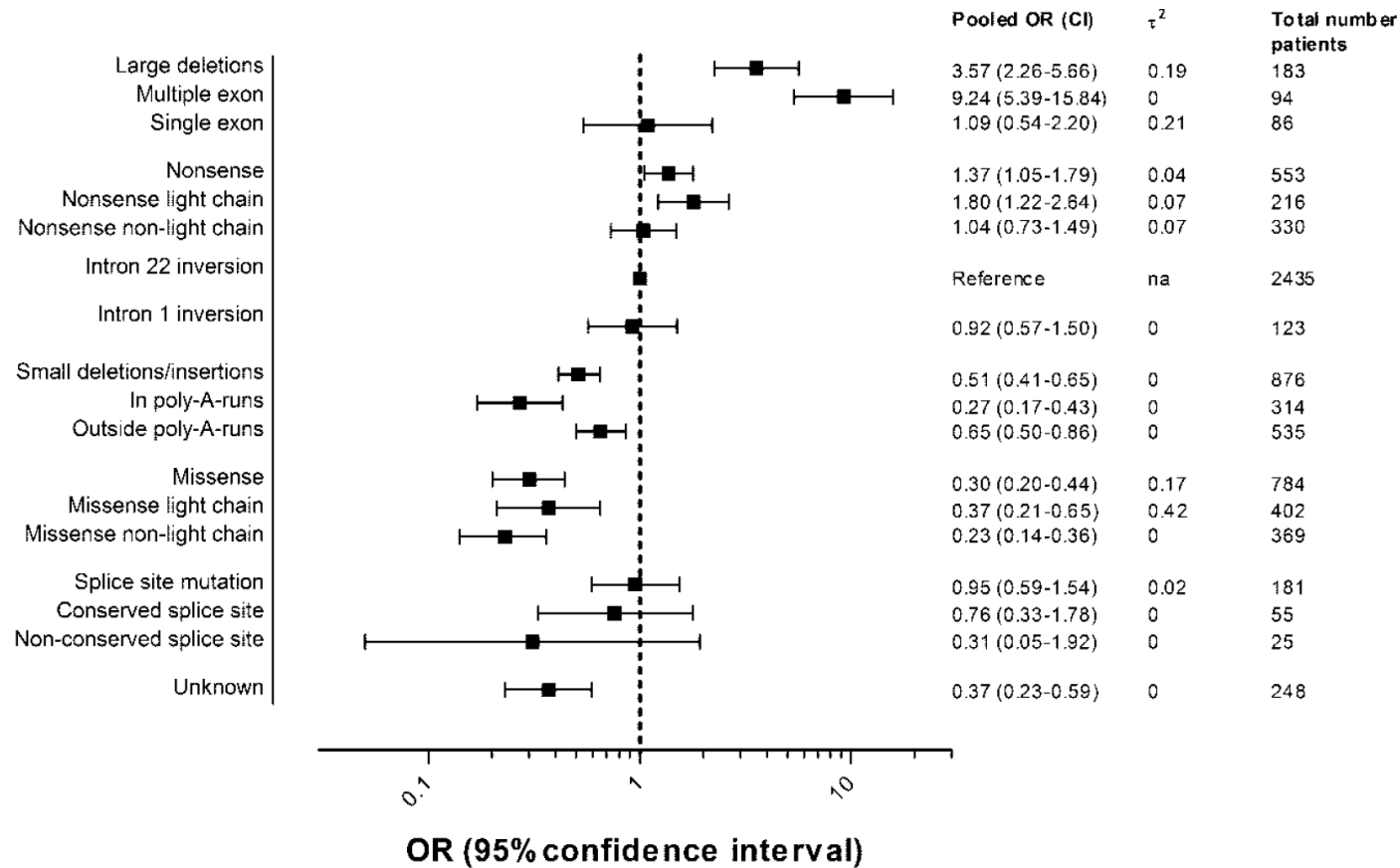
- Mutaciones nulas
- Mutaciones puntuales

Riesgo de Inhibidor: Mutación





Riesgo de Inhibidor: Mutación



Gouw SC, et al. Blood 2012 Mar 22;119(12):2922-3



Factores Ambientales

- Edad de primera exposición
- Infecciones y vacunación
- Extravasación del factor
- Infusión continua
- Administración del factor de forma intensiva
- Cirugías coincidiendo en las primeras administraciones
- Profilaxis
- Tipo de concentrado



Intensidad del Tratamiento con FVIII

Estudio Canal

- Estudio retrospectivo multicéntrico en 336 PUP
- Pacientes con FVIII < 2UI/dL, nacidos entre 1990-2000
- Ajustado por:
 - ✓ Valores de FVIII
 - ✓ Etnia
 - ✓ Tipo de mutación
 - ✓ Edad de primera exposición
 - ✓ Profilaxis
 - ✓ Tipo de concentrado

Gouw SC, et al. Blood 2007



Intensidad del Tratamiento con FVIII

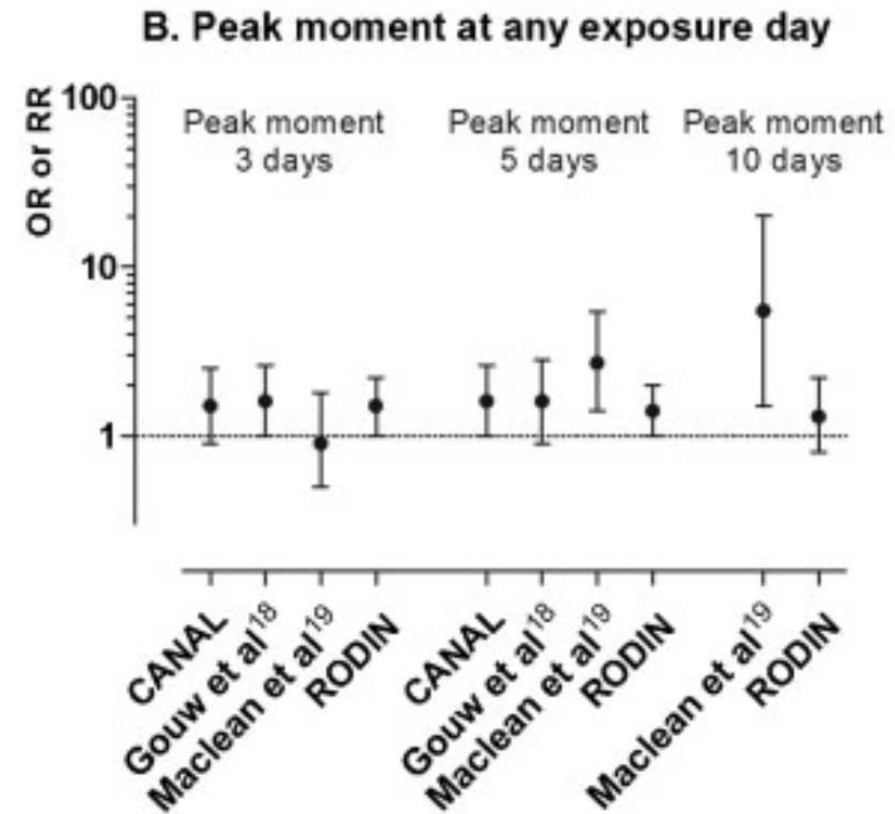
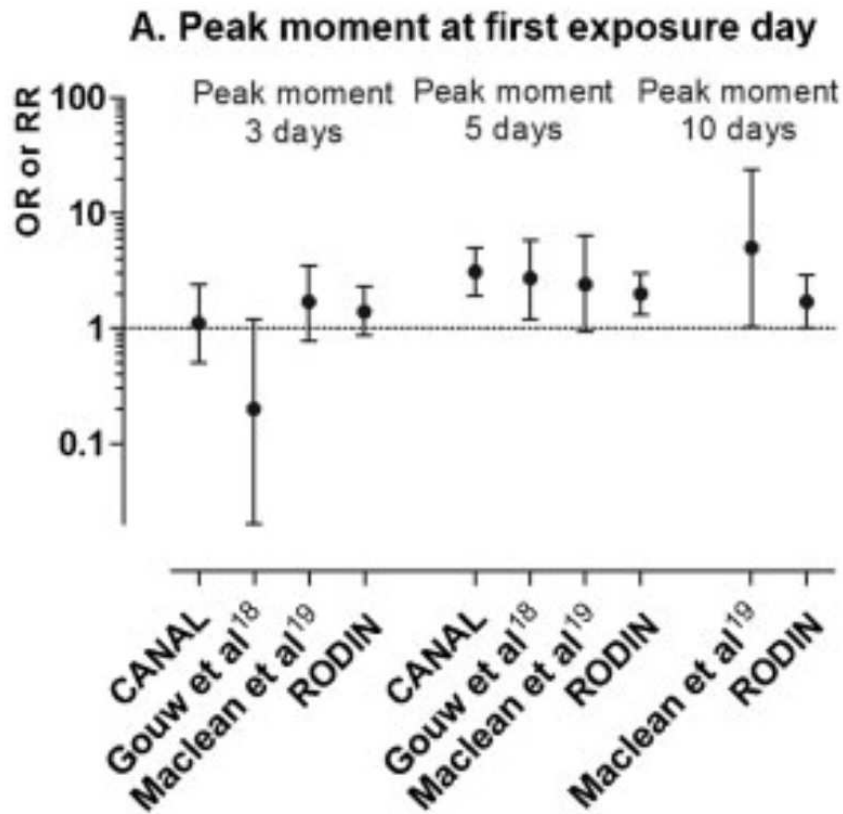
Estudio Canal

- En la **primera exposición** al FVIII hay + riesgo de inh
 - ✓ Si es **intensa** (≥ 5 días) RR 3.1 (95% CI, 1.9-5)
 - ✓ Si es **cirugía** RR 2.6 (95% CI, 1.3-5.1)
- Durante las **primeras 50 exposiciones**
 - ✓ Tratamiento intensivo de 3-5 días no es significativo
 - ❖ RR 1.5 (95% CI, 0.9-2.5)
 - ✓ **Dosis de factor >50UI/kg** RR 2.3 (95% CI, 1.2-4.7)
 - ✓ **La profilaxis efecto protector** RR 0.5 (95% CI, 0.2-0.9)

Gouw SC, et al. Blood 2007



Tratamiento Intensivo



[Gouw SC, et al. Blood 2007](#)

[Gouw SC, et al. J Thromb Haemost 2007 Jun 1;109\(11\):4648-54.](#)

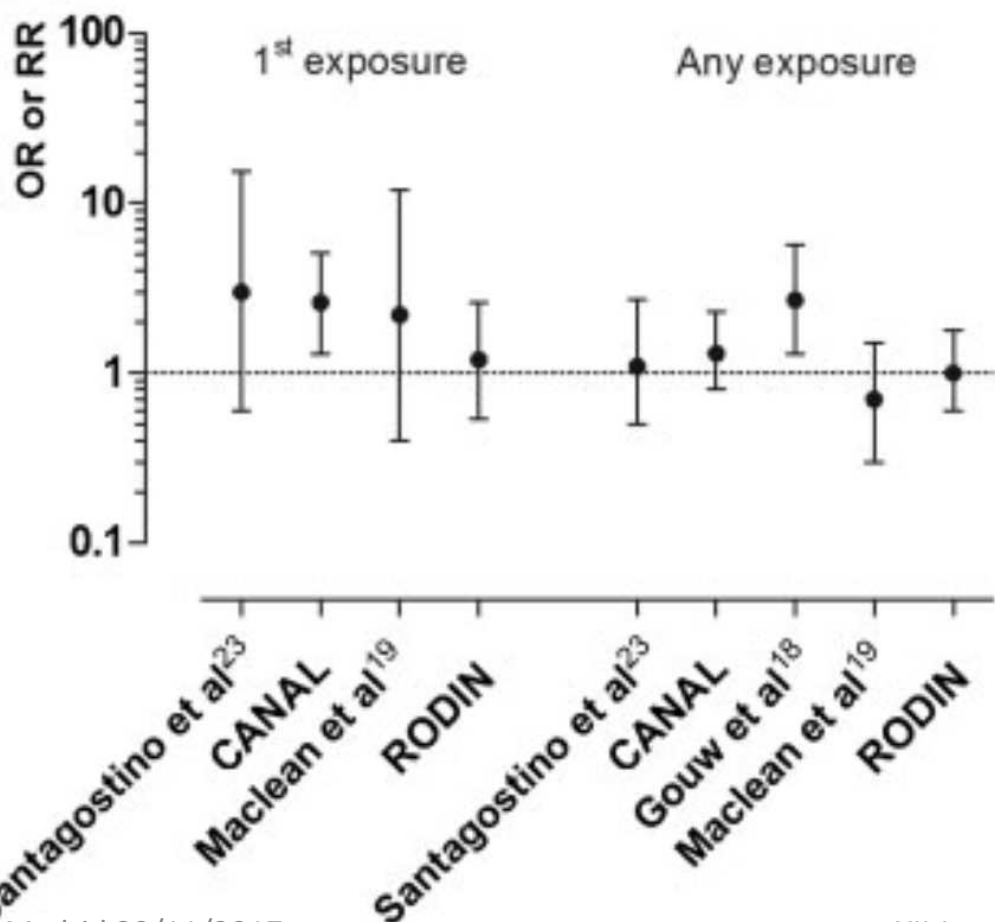
[Maclean PS, et al.. Haemophilia 2011 Mar;17\(2\):282-7.](#)

[Gouw SC, et al. Blood 2013 May 16;121\(20\):4046-55.](#)

Cirugía



C. Surgery at first and any exposure



Importante variabilidad

- Heterogeneidad en el tipo de cirugía
- Diferente grado de daño tisular
- Dosis de FVIII y duración del tto

Santagostino E, et al. *Br J Haematol* 2005 Aug;130(3):422-7

Gouw SC, et al. *Blood* 2007

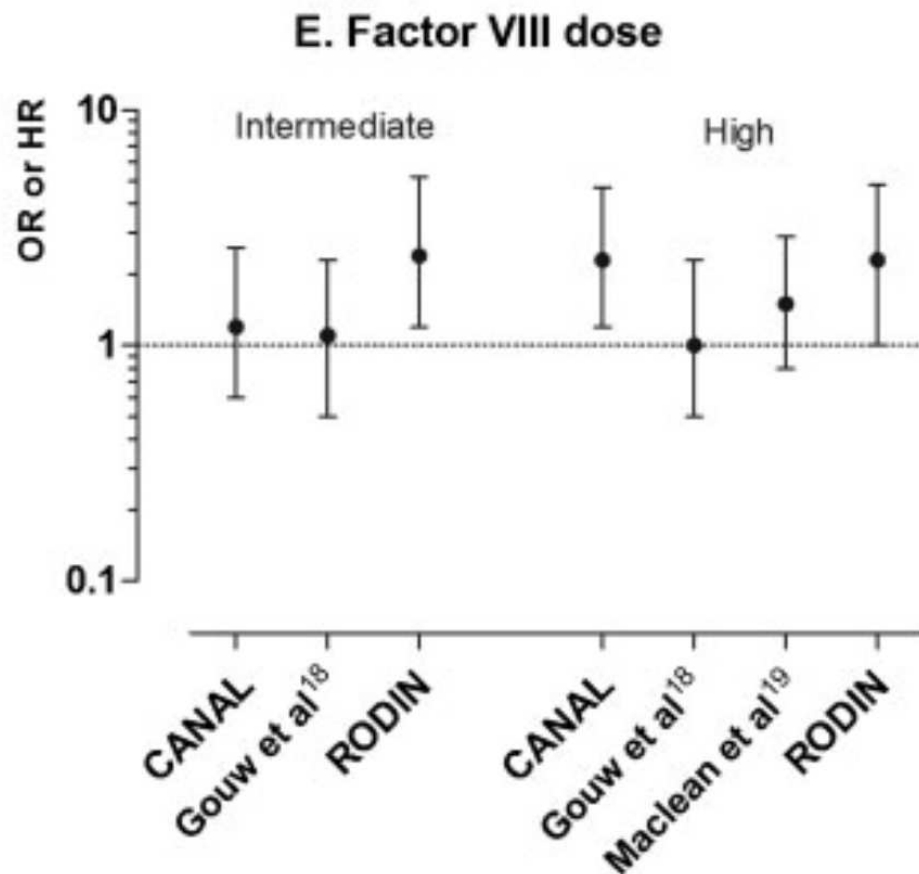
Gouw SC, et al. *J Thromb Haemost* 2007 Jun 1;109(11):464

Maclean PS, et al. *Haemophilia* 2011 Mar;17(2):282-7.

Gouw SC, et al. *Blood* 2013 May 16;121(20):4046-55.



Dosis de FVIII



➤ Estudio Canal

- ✓ >50 UI/kg RR 2.3 (95% CI, 1.2-4.7)

Gouw SC, et al. Blood 2007

➤ Estudio Rodin

- ✓ La dosis, asociación clara
- ✓ 35-50 UI/kg: RR 2.4 (95% CI, 1.2-5.2)
- ✓ >50UI/kg: RR 2.3 (95% CI, 1-4.8)

Gouw SC, et al. Blood 2013 May 16;121(20):4046-55

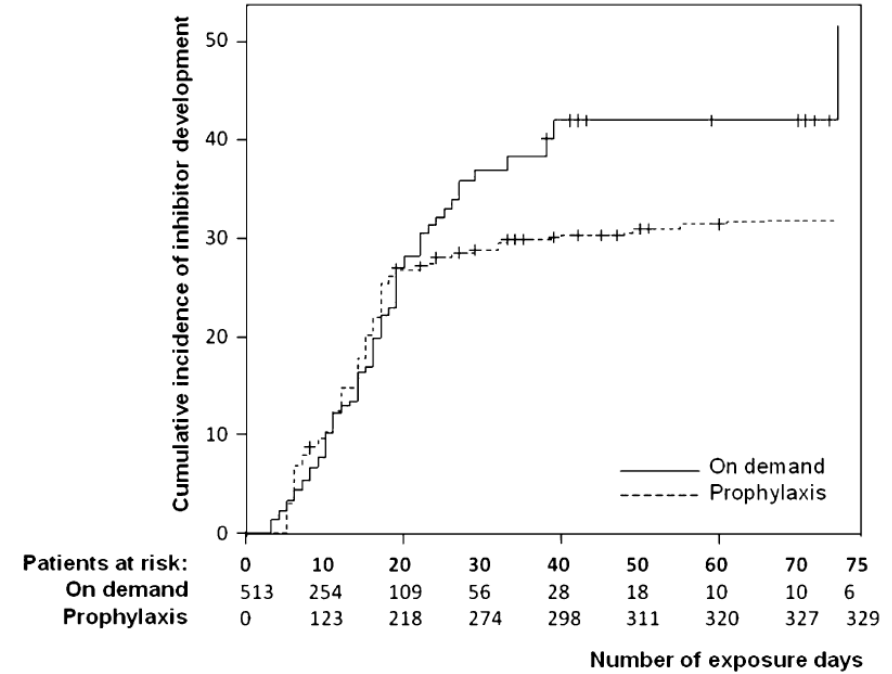
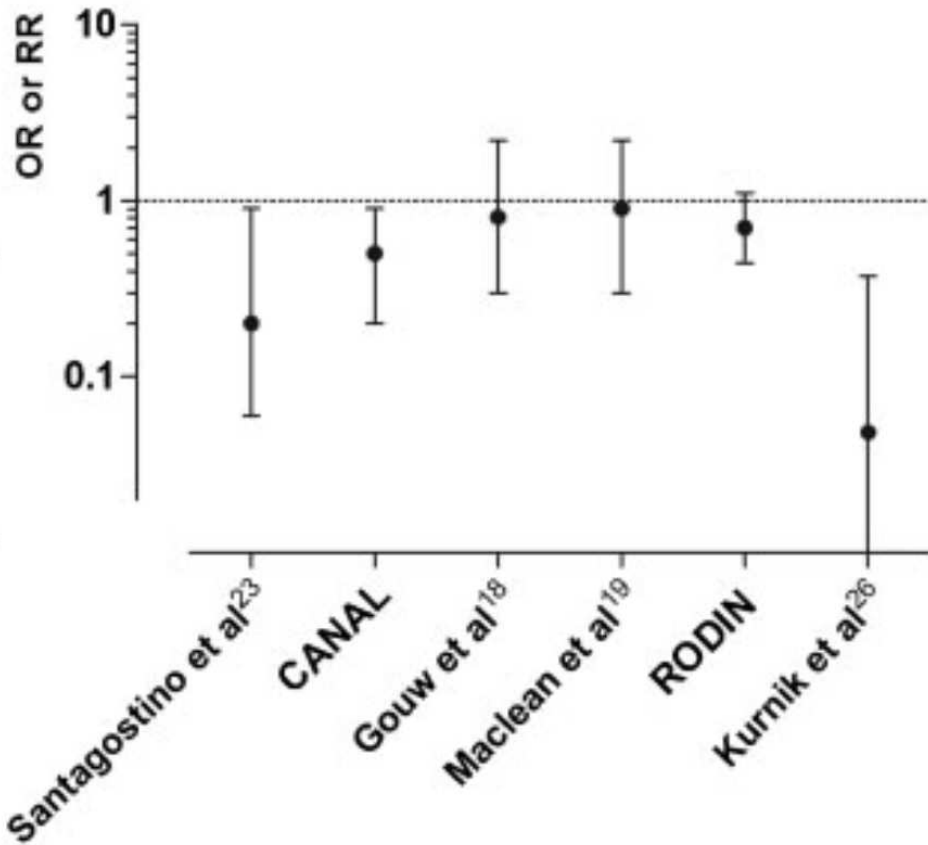
Gouw SC, et al. J Thromb Haemost 2007 Jun 1;109(11):2103-11

Maclean PS, et al.. Haemophilia 2011 Mar;17(2):282-9



Profilaxis

F. Profilaxis



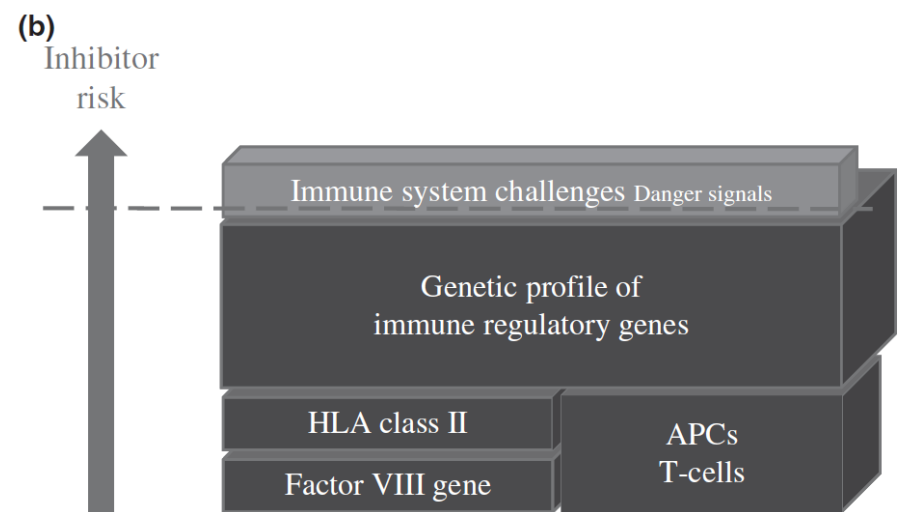
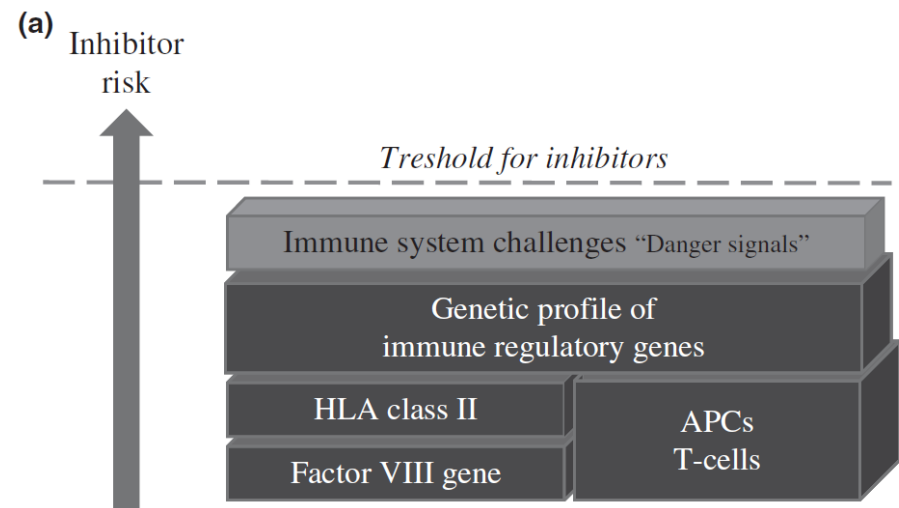
Estudio RODIN:

- Diferencia en los inh. de alto título
- La diferencia en la profilaxis se da después de los 20 DE

Santagostino E, et al. Br J Haematol 2005 Aug;130(3):422-7.
 SC, et al. Blood 2007
 SC, et al. J Thromb Haemost 2007 Jun 1;109(11):4648-54.
 van PS, et al.. Haemophilia 2011 Mar;17(2):282-7.
 SC, et al. Blood 2013 May 16;121(20):4046-55.



Modelo en Situación de Peligro



- Tratamiento intensivo, relacionado con **hemorragia grave o cirugía**
- Presencia de **inflamación y lesión tisular**
- Puede haber mayor riesgo de inhibidores
- Las células lesionadas liberarían señales de alarma que activarían a la célula presentadora de antígeno (CPA)
- CPA presentaría los Ag del FVIII a los linfocitos en situación de mayor estímulo
- Provoca una respuesta humoral por las células

Astermark J, et al. Haemophilia 2010 May;16(102):6



Estrategia a Seguir

- Inicio de la profilaxis a edades más tempranas
- Habitualmente al terminar la vacunación del 1^{er} año
 - ✓ Disminuir la probabilidad de eventos hemorrágicos
- Evitar la extravasación
- Demorar cirugía electiva

¿Qué concentrado de factor elijo?



Tipo de Concentrado pdFVIII/rFVIII

- Revisión sistemática del año 2003
 - ✓ Estudios prospectivos, el empleo de **un único producto plasmático** menor incidencia.
[Wight J, Paisley S. Haemophilia 2003 Jul;9\(4\):418-35.](#)
- Metaanálisis de 6 estudios de cohorte con 1259 HAG
 - ✓ Mayor incidencia con rFVIII. RR 2(95% IC, 1.5-2.6)
[Iorio A, et al. J Thromb Haemost 2010 Mar 16.](#)
- Revisión sistemática de 25 estudios prospectivos
 - ✓ 800 HA (<2 UI/dL)
 - ✓ No diferencias entre pdFVIII vs rFVIII
 - ✓ 21%, (95% CI, 14-30) vs 27%, (95% CI, 21-33)
[Franchini M, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2012 Jan;81\(1\):82-93.](#)



Tipo de Concentrado pdFVIII/rFVIII

➤ Menor incidencia con pdFVIII

Goudemand J, et al, Blood 2006 Jan 1;107(1):46-51.

➤ Similar incidencia pdFVIII/rFIII

- ✓ Estudio Canal
- ✓ Estudio Rodin

Gouw SC, et al, Blood 2007 Jun 1;109(11):4648-54.

Gouw SC, et al. Blood 2013 May 16;121(20):4046-55

SIPPET PROJECT

SIPPET PROJECT

SURVEY OF INHIBITORS IN PLASMA-PRODUCT EXPOSED TODDLERS



- Estudio **prospectivo multicéntrico aleatorizado**, < 6 años
- HAG previamente no tratados (o <5 DE otros)
- Seguimiento: 50 ED o aparición de inhibidor
- Pacientes incluidos 303
- Pacientes analizables: 251
- ✓ Mediana de días de exposición 22 (1-50)
- ✓ Pacientes sin inhibidores 70% con >20 DE
- ✓ **76 pacientes desarrollan inhibidor, 50 de alto título**
- ✓ **Incidencia acumulada: 35.4% (95% CI, 28.9-41.9)**

SIPPET PROJECT

SIPPET PROJECT

(SURVEY OF INHIBITORS IN PLASMA-PRODUCT EXPOSED TOOLERS)



- Incidencia acumulada: 35,4% (95% CI, 28.9-41.9)
- pdFVIII: 125, 29 inh+, 20 HR
 - ✓ Incidencia acumulada: 26.8% (95% CI, 18.4-35.2)
 - ❖ HR: Incidencia acumulada: 18,6% (95% CI, 11.2-26)
- rFVIII: 126, 47 inh+, 30 HR
 - ✓ Incidencia acumulada: 44.5% (95% CI, 34.7-54.3%)
 - ❖ HR: Incidencia acumulada: 28.4% (95% CI, 19.6-37.2)



THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

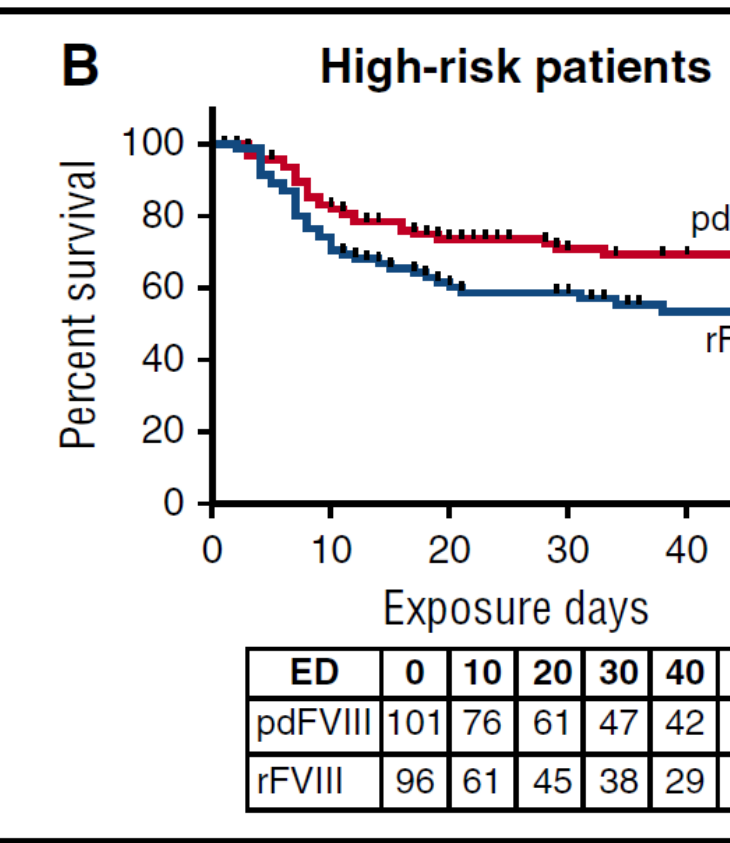
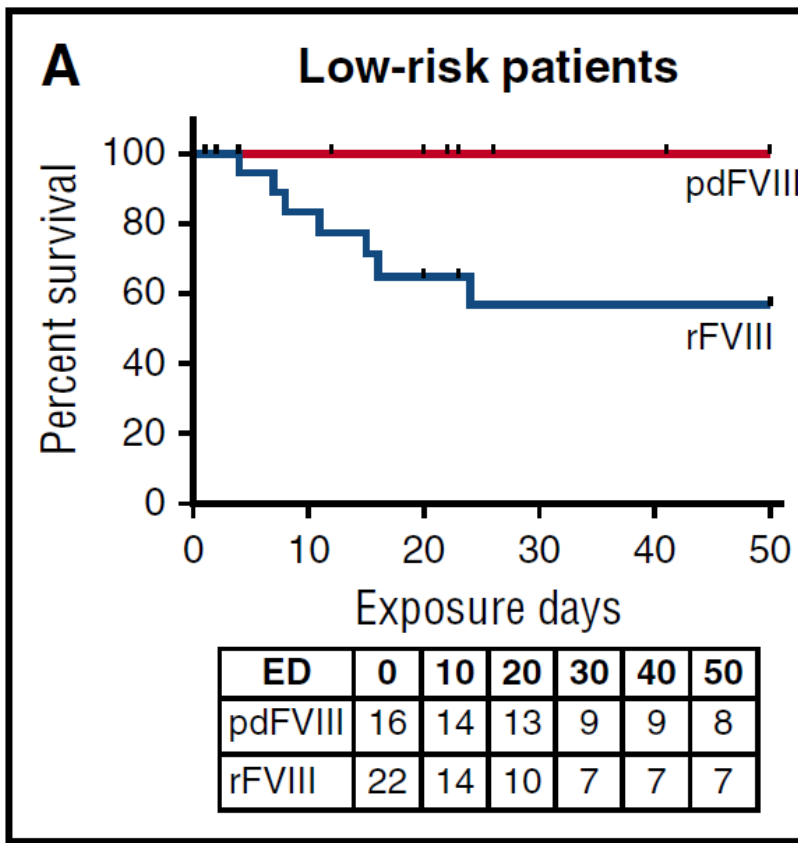
Genetic risk stratification to reduce inhibitor development in the early treatment of hemophilia A: a SIPPET analysis

van Rosendaal,^{1,2} Roberta Palla,^{2,3} Isabella Garagiola,^{2,3} Pier M. Mannucci,^{2,3} and Flora Peyvandi,²⁻⁴ for the SIPPET Group

¹Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ²Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, 'S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Foundation, Milan, Italy; ³Luigi Villa Foundation, Milan, Italy; and ⁴Department of Hematology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

Key Points
It has been suggested that rFVIII, which is more immunogenic than plasma-derived FVIII (pdFVIII), can be safely used in low-risk patients.
Among 235 participants in a randomized trial, genetic risk stratification did not identify a low-risk group for treatment with rFVIII.

A recent randomized trial, the Survey of Inhibitor Development in Hemophilia A (SIPPET), showed a higher risk of inhibitor development with plasma-derived concentrates (pdFVIII) than with recombinant FVIII (rFVIII). Genetic risk stratification by F8 mutation does not identify a low-risk group for treatment with rFVIII, as relates to immunogenicity. The trial is registered in the Clinical Trial Database (EudraCT) as #2009-011186-4 (*Blood*. 2017;130(15):1757-1759)





Diferente Incidencia en Concentrados de Origen Recombinantes

Estudio Rodin

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A

Samantha C. Gouw, M.D., Ph.D., Johanna G. van der Bom, M.D., Ph.D., Rolf Ljung, M.D., Ph.D., Carmen Escuriola, M.D., Ana R. Cid, M.D., Ségolène Claeysens-Donadel, M.D., Christel van Geet, M.D., Ph.D., Gili Kenet, M.D., Anne Mäkipernaa, M.D., Ph.D., Angelo Claudio Molinari, M.D., Wolfgang Muntean, M.D., Rainer Kobelt, M.D., George Rivard, M.D., Elena Santagostino, M.D., Ph.D., Angela Thomas, M.D., Ph.D., and H. Marijke van den Berg, M.D., Ph.D., for the PedNet and RODIN Study Group*

- 574 pacientes nacidos entre 2000 y 2010
- Recopilación información hasta 75 DE
- Incidencia aculada 32.4% 177/574
- Altos respondedores 22.4%
- No diferencias entre pdFVIII y rFVIII
- **Mayor incidencia en rFVIII de 2ª generación de molécula completa**
- ✓ Razón de Riesgo 1,6 (95% IC, 1,08-2,77)

Gouw SC, et al. N Engl J Med 2013 Jan17;368(3):231-9.



ORIGINAL ARTICLE

Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A

Estudio Rodin

Table 2. Risk of Inhibitor Development, According to the Type of Factor VIII Product.*

Product	Any Inhibitor Development					High-Titer Inhibitor Development				
	No. of Exposure Days	Unadjusted Hazard Ratio	P Value	Adjusted Hazard Ratio†	P Value	No. of Exposure Days	Unadjusted Hazard Ratio	P Value	Adjusted Hazard Ratio†	P Value
All recombinant vs. all plasma-derived products										
Recombinant	25,661	1.00	NA	1.00	NA	25,661	1.00	NA	1.00	NA
Plasma-derived	4,018	1.14 (0.75–1.72)	0.54	0.96 (0.62–1.49)	0.87	4,018	1.24 (0.75–2.03)	0.40	0.95 (0.56–1.61)	0.85
Specific products										
Recombinant‡										
Third-generation full-length	9,297	1.00	NA	1.00	NA	9,297	1.00	NA	1.00	NA
Second-generation full-length	9,143	1.37 (0.93–2.01)	0.11	1.60 (1.08–2.37)	0.02	9,143	1.47 (0.91–2.38)	0.12	1.79 (1.09–2.94)	0.02
First-generation full-length§	2,464	1.12 (0.61–2.04)	0.72	0.99 (0.53–1.83)	0.96	2,464	1.44 (0.71–2.90)	0.31	1.26 (0.61–2.61)	0.53
Second-generation B-domain–deleted	4,491	1.00 (0.60–1.65)	0.99	1.01 (0.60–1.70)	0.97	4,491	0.93 (0.48–1.79)	0.82	0.97 (0.49–1.91)	0.92
Plasma-derived	4,018	1.31 (0.81–2.11)	0.27	1.16 (0.70–1.92)	0.56	4,018	1.51 (0.84–2.71)	0.17	1.23 (0.67–2.28)	0.51

Gouw SC, et al. N Engl J Med 2013 Jan 17;368(3):231-9.



Diferente Incidencia en Concentrados de Origen Recombinantes

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011

P. W. Collins,¹ Benedict P. Palmer,² Elizabeth A. Chalmers,³ Daniel P. Hart,⁴ Ri Liesner,⁵ Savita Rangarajan,⁶ The Talks,⁷ Michael Williams,⁸ and Charles R. M. Hay,⁹ on behalf of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization

¹Department of Haematology, University Hospital of Wales, School of Medicine, Cardiff, United Kingdom; ²The UK National Haemophilia Database, London, United Kingdom; ³Department of Haematology, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, United Kingdom; ⁴The Haemophilia Centre, The London Hospital, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, United Kingdom; ⁵The Haemophilia Centre, Great Ormond Street Hospital for Children National Health Service Foundation Trust, London, United Kingdom; ⁶The Centre for Haemophilia, Guys and St. Thomas's Hospital, London and the Haemophilia, Haemostasis and Thrombosis Centre, Hampshire Hospitals Foundation Trust, Basingstoke, United Kingdom; ⁷Department of Haematology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; ⁸Department of Haematology, Birmingham Children's Hospital National Health Service Foundation Trust, Birmingham, United Kingdom; and ⁹Department of Haematology, Manchester University, Manchester Royal Infirmary, Manchester, United Kingdom

Registros Británico y Francés

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A

Thierry Calvez,^{1,2} Hervé Chambost,^{3,4} Ségolène Claeysens-Donadel,⁵ Roseline d'Oiron,⁶ Véronique Goulet,⁷ Benoît Guillet,⁸ Virginie Héritier,⁷ Vanessa Milien,³ Chantal Rothschild,⁹ Valérie Roussel-Robert,¹⁰ Christine Vinciguerra,¹¹ and Jenny Goudemand,¹² for the FranceCoag Network

¹Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie Paris 06, Unité Mixte de Recherche en Santé 1136, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Paris, France; ²INSERM, Unité Mixte de Recherche en Santé 1136, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Paris, France; ³Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, La Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France; ⁴INSERM, Unité Mixte de Recherche 1062, Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université, Marseille, France; ⁵Centre Régional d'Hémophilie, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France; ⁶Centre Régional d'Hémophilie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, France; ⁷French Institute for Public Health Surveillance, Saint-Maurice, France; ⁸Centre Régional de Traitement des Maladies Hémostatiques de Rennes-Bretagne, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes et Rennes 1 Université, Faculté de Médecine, Rennes, France; ⁹Centre Régional d'Hémophilie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre Hospitalier Universitaire de Necker, Paris, France; ¹⁰Centre Régional d'Hémophilie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre Hospitalier Universitaire de Cochin, Paris, France; ¹¹Service d'Hématologie Biologique, Hospices Civils de Lyon, Equipe d'Accueil Mixte 4174, Université de Lyon, Lyon, France; ¹²Service d'Hématologie et de Transfusion, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Université Lille 2, Equipe d'Accueil 2693, Faculté de Médecine, Lille, France

Collins PW, et al. Blood 2014 Nov 27;124(23):3389-9

Calvez T, et al. Blood 2014 Nov 27;124(23):3398-408



CAL TRIALS AND OBSERVATIONS

or VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011

V. Collins,¹ Benedict P. Palmer,² Elizabeth A. Chalmers,³ Daniel P. Hart,⁴ Ri Liesner,⁵ Savita Rangarajan,⁶ the Talks,⁷ Michael Williams,⁸ and Charles R. M. Hay,⁹ on behalf of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization

- PUP 2000 a 2011: 407 HAG
- Inhibidores en 29% (118/407)
 - ✓ Altos Respondedores: 60
 - ✓ Bajos Respondedores: 58

Table 3. Association of brand of rFVIII with the risk of inhibitor development

	n	All inhibitor development					High-titer inhibitor development				
		Events n (%) [95% CI]	Unadjusted HR (95% CI)	P	Adjusted HR (95% CI)	P	Events n (%)	Unadjusted HR (95% CI)	P	Adjusted HR (95% CI)	P
All patients (n = 407)											
Advate	172	42 (24.4) [18.6-31.4]	1.00	Ref	1.00	Ref	19 (11.1) [7.2-16.6]	1.00	Ref	1.00	NA
Kogenate Bayer/Helixate NexGen	128	45 (35.2) [27.4-43.8]	1.63 (1.07-2.48)	.02	1.75 (1.11-2.76)	.02	25 (19.5) [13.6-27.2]	1.97 (1.09-3.59)	.03	2.14 (1.12-4.10)	.02
Refacto	52	12 (23.1) [13.7-36.1]	0.93 (0.49-1.77)	.83	0.79 (0.36-1.73)	.55	10 (19.2) [10.8-31.9]	1.70 (0.79-3.65)	.18	1.52 (0.57-4.04)	.40
Refacto AF	44	15 (34.1) [21.9-48.9]	1.95 (1.08-3.52)	.03	2.63 (1.26-5.47)	.01	3 (6.8) [2.3-18.2]	0.87 (0.26-2.94)	.82	1.28 (0.33-5.00)	.72
Recombinant	11	4 (36.4) [15.2-64.6]	2.19 (0.78-6.11)	.14	1.95 (0.62-6.20)	.26	3 (27.3) [9.7-56.6]	3.54 (1.05-12.00)	.04	3.68 (0.88-15.35)	.07
Patients not included in RODIN											
Advate	124	29 (23.4) [16.8-31.6]	1.00	Ref	1.00	Ref	14 (11.3) [6.8-18.1]	1.00	Ref	1.00	Ref
Kogenate Bayer/Helixate NexGen	107	35 (32.7) [24.6-42.1]	1.60 (0.98-2.62)	.06	1.64 (0.94-2.87)	.08	19 (17.8) [11.7-26.1]	1.77 (0.89-3.54)	.11	2.00 (0.93-4.34)	.08
Patients included in RODIN											
Advate	48	13 (27.1) [16.6-41.0]	1.00	Ref	1.00	Ref	5 (10.4) [4.5-22.2]	1.00	Ref	1.00	Ref
Kogenate Bayer/Helixate NexGen	21	10 (47.6) [28.3-67.6]	2.01 (0.88-4.59)	.10	3.58 (1.25-10.27)	.02	6 (28.6) [13.8-50.0]	3.17 (0.97-10.40)	.06	2.90 (0.49-17.13)	.24

Data are adjusted for ethnic group, age at first exposure to factor VIII, year of first factor VIII exposure, center of first treatment, FH of hemophilia, FH of inhibitors, intensive treatment at first treatment, and FVIII genotype (adjusted for high/low risk as defined in "Methods"). Missing data have been imputed by multiple logistic regression models. Where subjects have been subdivided into RODIN and non-RODIN groups, only Advate and Kogenate Bayer/Helixate NexGen have been reported because of limited numbers.

Ref, reference group.

ombinant factor VIII products and inhibitor development in iously untreated boys with severe hemophilia A

Calvez,^{1,2} Hervé Chambost,^{3,4} Ségolène Claeysens-Donadel,⁵ Roseline d'Oiron,⁶ Véronique Goulet,⁷
Guillet,⁸ Virginie Héritier,⁷ Vanessa Milien,³ Chantal Rothschild,⁹ Valérie Roussel-Robert,¹⁰ Christine Vinciguerra,¹¹
ny Goudemand,¹² for the FranceCoag Network

- Desde 1994 registro prospectivo
 - ✓ 741 HAG nacidos entre 1991-2013
- Subgrupo de 303 HAG
 - ✓ 274 con un único producto
- Se han excluido 50 pacientes de RODIN
- Inhibidores en 37,6% (114/303)
 - ✓ HR 20,8% 63/303
- Con el análisis multivariable no hay diferencias





Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A

erry Calvez,^{1,2} Hervé Chambost,^{3,4} Ségolène Claeysens-Donadel,⁵ Roseline d'Oiron,⁶ Véronique Goulet,⁷ hoît Guillet,⁸ Virginie Héritier,⁷ Vanessa Milien,³ Chantal Rothschild,⁹ Valérie Roussel-Robert,¹⁰ Christine Vinciguerra,¹¹ Jenny Goudemand,¹² for the FranceCoag Network

Table 4. Inhibitor risk according to the type of recombinant FVIII (rFVIII) product (primary analysis)

	No. of EDs	Unadjusted analysis			Multivariate analysis		
		Crude HR	95% CI	P	Adjusted HR	95% CI	P
All inhibitors				.025*			.221*
Product E	4995	1.00			1.00		
Product D	4749	1.61	1.04-2.47	.031	1.55	0.97-2.49	.069
Product A	2074	0.69	0.34-1.40	.300	0.97	0.40-2.37	.952
Product C	1412	0.93	0.43-2.02	.864	1.20	0.47-3.08	.705
High-titer inhibitors				.489*			.547*
Product E	4995	1.00			1.00		
Product D	4749	1.42	0.79-2.52	.240	1.56	0.82-2.98	.177
Product A	2074	0.83	0.35-1.97	.673	1.87	0.59-5.89	.286
Product C	1412	1.02	0.38-2.74	.963	1.94	0.54-6.91	.307
Inhibitors subsequently treated with a bypassing agent and/or ITI				.019*			.165*
Product E	4995	1.00			1.00		
Product D	4749	1.61	1.01-2.56	.046	1.58	0.94-2.64	.082
Product A	2074	0.49	0.20-1.17	.108	0.81	0.28-2.35	.705
Product C	1412	1.11	0.50-2.43	.799	1.67	0.62-4.51	.311

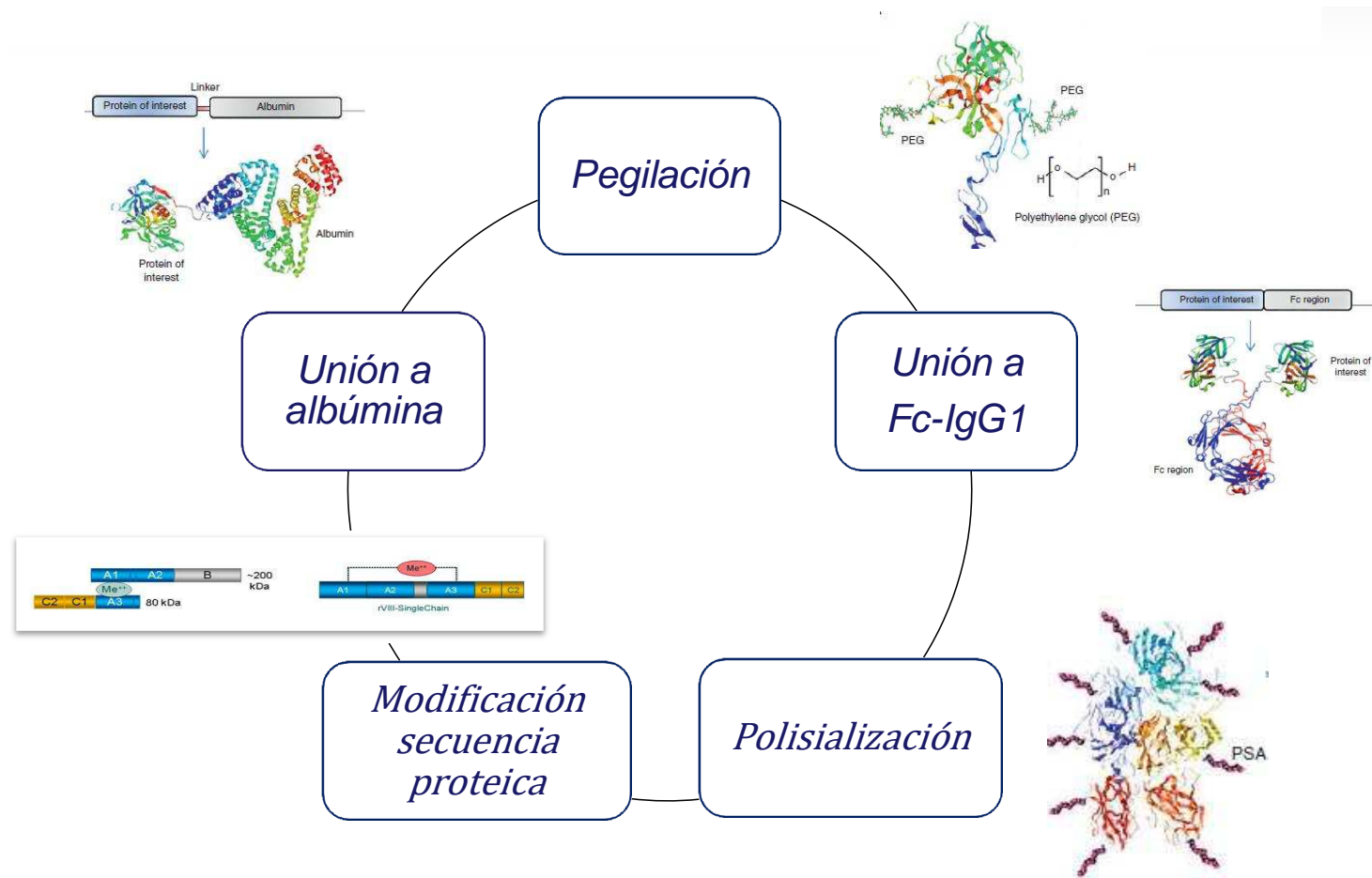


rFVIII de Célula Humana

Nuwiq®

- Línea celular humana
- rFVIII con deleción del dominio B
- Modificaciones postraslacionales: plena sulfatación
- Ausencia de algunos epitopos carbohidratados
- Ensayo en PUP: 110 pacientes incluidos
 - ✓ Análisis preliminar, mayo/16
 - ✓ ≥ 20 DE: 66 pacientes
 - ✓ Inhibidores 20,8%
 - ❖ Alto título: 12,4%

Estrategias para prolongar la v/m



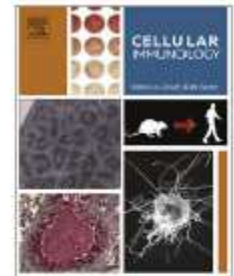


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Cellular Immunology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ycimm



Research paper

Recombinant factor VIII Fc (rFVIII Fc) fusion protein reduces immunogenicity and induces tolerance in hemophilia A mice



Sriram Krishnamoorthy^{a,*}, Tongyao Liu^a, Douglas Drager^a, Susannah Patarroyo-White^a, Ekta Seth Chhabra^a, Robert Peters^a, Neil Josephson^b, David Lillicrap^c, Richard S. Blumberg^d, Glenn F. Pierce^a, Haiyan Jiang^{a,*}

^a Hematology Research, Biogen, 115 Broadway, Cambridge, MA 02142, United States

^b Division of Hematology, University of Washington School of Medicine, Puget Sound Blood Center, Seattle, WA 98104, United States

^c Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University, Kingston, Canada

^d Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States



Factores de vida media larga

- rFVIII Fc. Estudios experimentales con ratones
- Menor inmunogenicidad
 - ✓ Propiedades inmunomoduladoras de proteínas de fusión que contienen Fc
 - ✓ Mayor porcentaje de células T reguladoras (CD4 + CD25 + Foxp3 +)
 - ❖ Epítopos de la de la Fc de IGg1
 - ✓ Menor porcentaje de células T esplénicas proinflamatorias
 - ✓ Regulación positiva de citocinas tolerogénicas



Factores de vida media larga

Table I. Studies of factor VIII molecules.

Product	Company	Technology	Cell line	Subjects	Mean $t_{1/2}$ (h)	References
ELOCTATE	Biogen Idec	Fusion with Fc fragment of IgG1	HEK293H	Mice, dogs Human, $n = 19$ Human, $n = 28$	13.7 18.8 19	Dumont <i>et al</i> (2012) Powell <i>et al</i> (2012b) Mahlangu <i>et al</i> (2014)
Bay 94-9027	Bayer Healthcare	Site-specific pegylation	BHK	Mice, rabbits	18.2	Mei <i>et al</i> (2010)
Bax 85						
N8-GP		40 kDa PEG-modified sialic acid		Dogs Human, $n = 26$	16 19	Agersø <i>et al</i> (2012) Tiede <i>et al</i> (2013)
Bay 79-4980	Bayer Healthcare	PEG liposome with standard rFVIII	BHK	Mice Human, $n = 26$	8.8 10.8	Pan <i>et al</i> (2009) Powell <i>et al</i> (2008)

No disponemos de datos en PUPs

BHK, baby hamster kidney; CHO, Chinese hamster ovary; HEK293H, human embryonic kidney 293 cells.

*http://www.baxter.com/press_room/press_releases/2014/08_21_14_bax855.html.

Table II. Studies of factor IX molecules.

Product	Company	Technology	Cell line	Subjects	Mean $t_{1/2}$ (h)	References
rIX-FP	CSL Behring	Fusion to recombinant albumin	CHO	Dogs, monkeys Human, $n = 25$ Human, $n = 17$	42.2 (monkeys) ~92 95	Nolte <i>et al</i> (2012) Shapiro <i>et al</i> (2012) Lissitchkov <i>et al</i> (2013)
Alprolix	Biogen Idec	Fusion with Fc fragment of IgG1	HEK293H	Mice, dogs, monkey Human, $n = 14$ Human, $n = 22$	47 (monkeys) 56.7 82.1	Peters <i>et al</i> (2010) Shapiro <i>et al</i> (2012) Powell <i>et al</i> (2013)
N9-GP	Novo-Nordisk	Site-specific pegylation 40 kDa-PEG	CHO	Mice, dogs, mini-pig Human, $n = 15$	76 (mini-pig) 93	Østergaard <i>et al</i> (2011) Negrier <i>et al</i> (2011)



Líneas de investigación

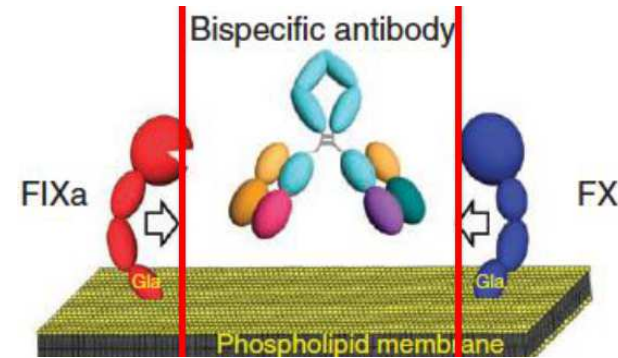
- Inducción de tolerancia por paso transplacentario de proteínas de fusión Fc
- Inducción de tolerancia oral mediante plantas transgénicas con proteínas bioencapsuladas (*cholera toxin subunit B* [CTB]-proteína)



Tratamiento no Sustitutivo

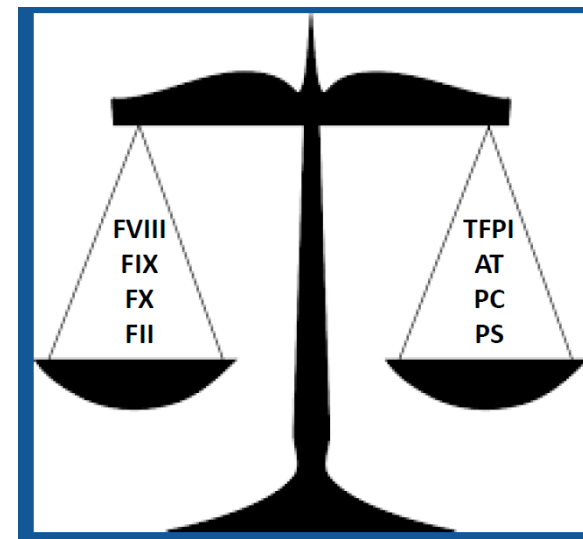
➤ Mimetismo del FVIII

- ✓ Emicizumab: fase III



➤ Rebanlanceo del sistema de la coagulación

- ✓ Concizumab: fase II
- ✓ Fitusiran: fase III





Resumen

- Importancia de los inhibidores
- Factores Genéticos: **Asesoramiento genético**
- Factores ambientales
 - ✓ En el periodo de las primeras 50 DE
 - ❖ Intentar evitar la exposición intensiva antes de 50 DE
 - ❖ **PROFILAXIS TEMPRANA**
 - ❖ Intentar evitar la exposición en momentos de alerta del sistema inmune
 - ❖ Retrasar cirugías electivas
 - ❖ **Selección del producto recombinante?**
 - ❖ **Elección de pdFVIII/VW en la primeras 50-100 ED**
- Llegada de nuevos productos
 - ❖ **Puede haber cambios sustanciales**