



II JORNADA
**SOBRE FARMACOTERAPIAS
EN HEMOFILIA**

AVANCES EN LA TERAPIA SUSTITUTIVA EN HEMOFILIA

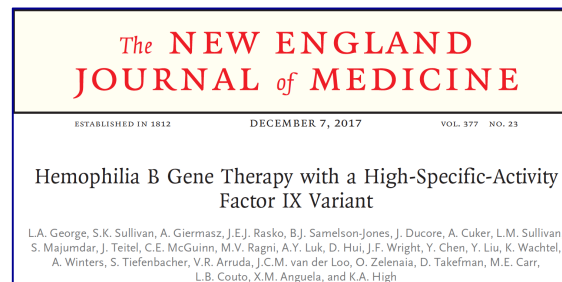
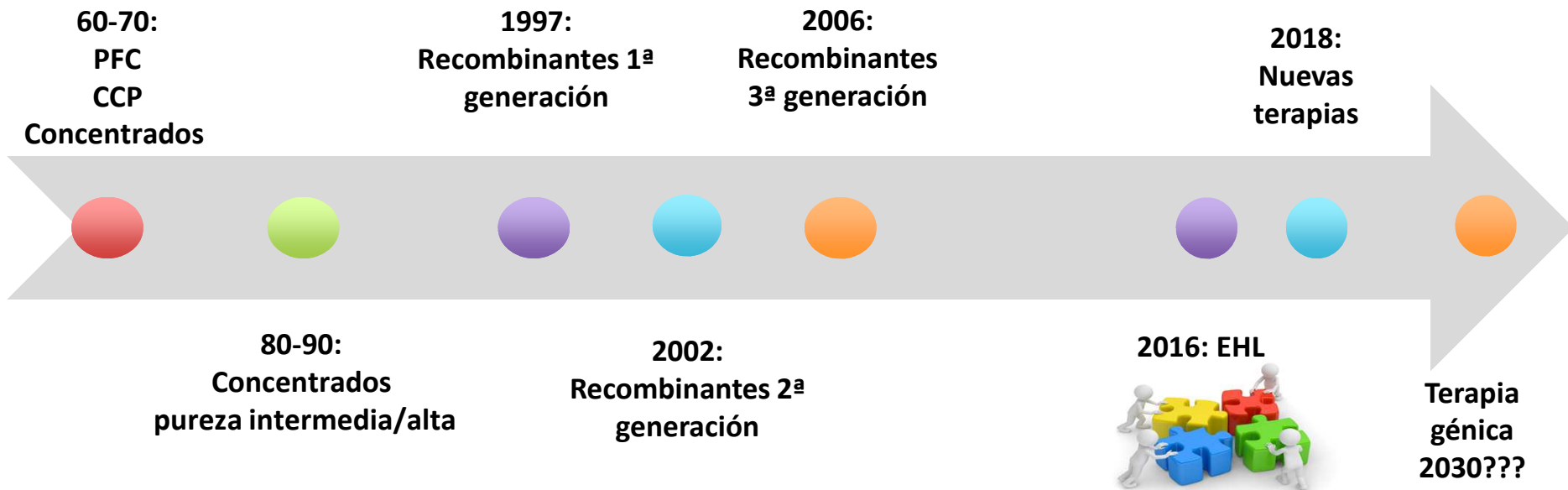
Dr. Ramiro Núñez
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

12 DE ABRIL 2018

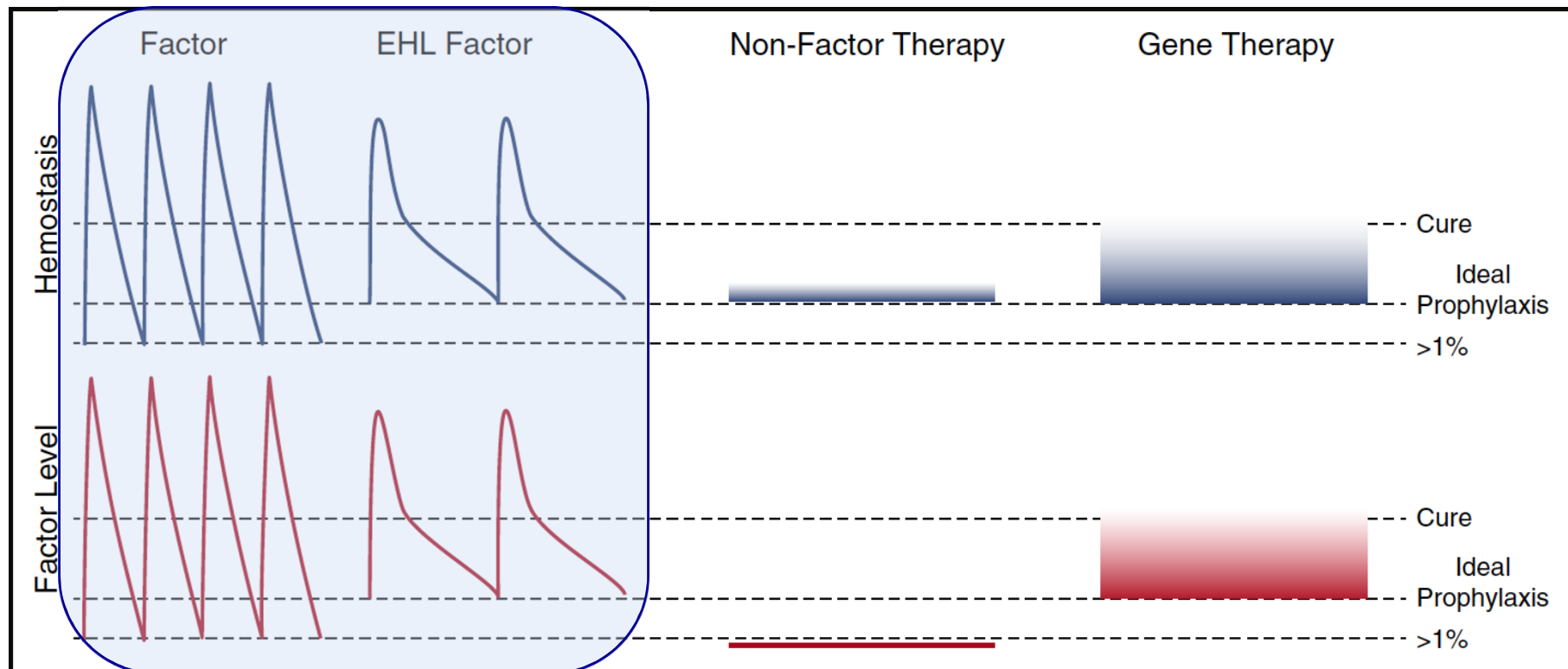
Terapia en hemofilia



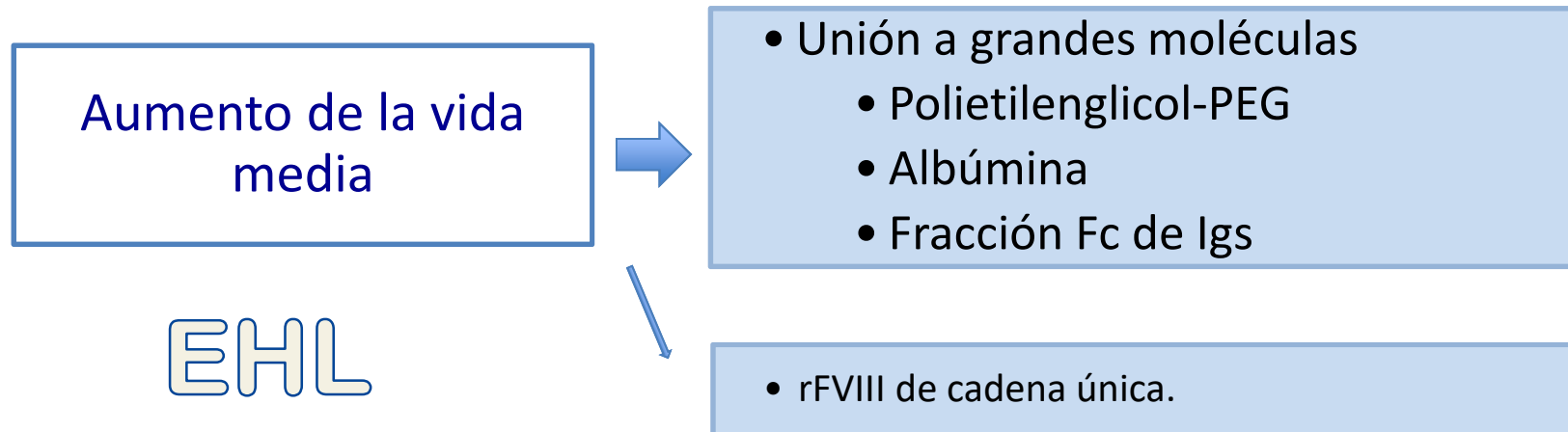
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



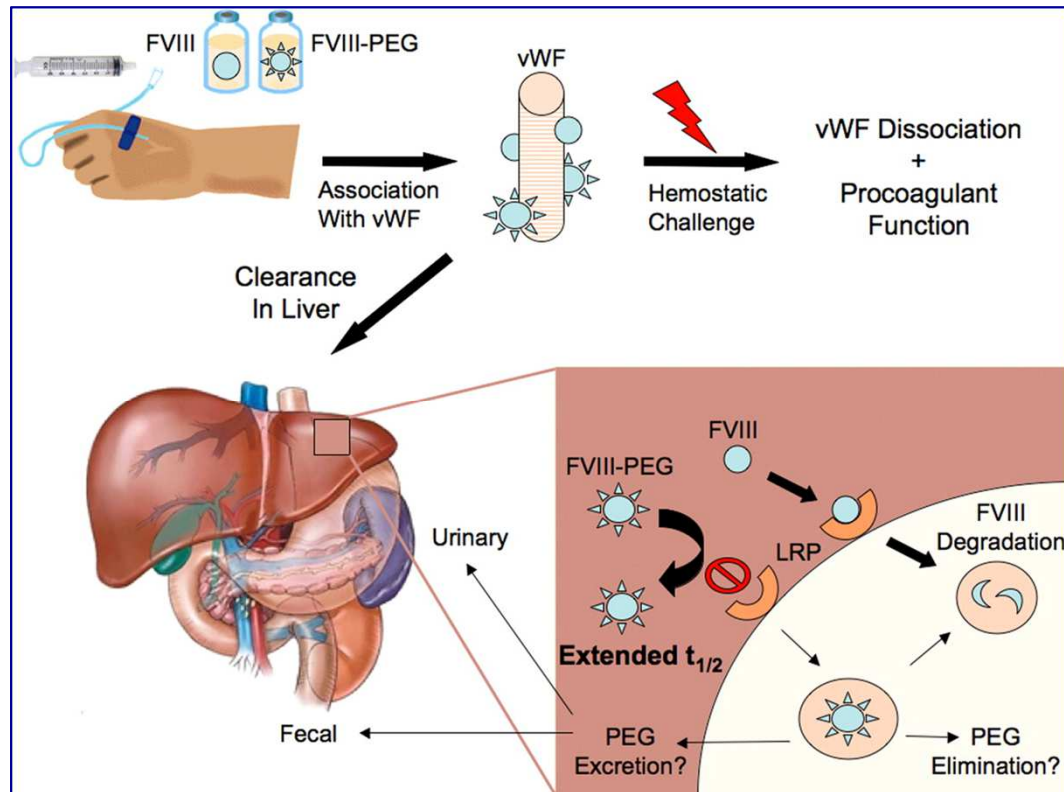
Terapia en hemofilia



Terapia sustitutiva en hemofilia

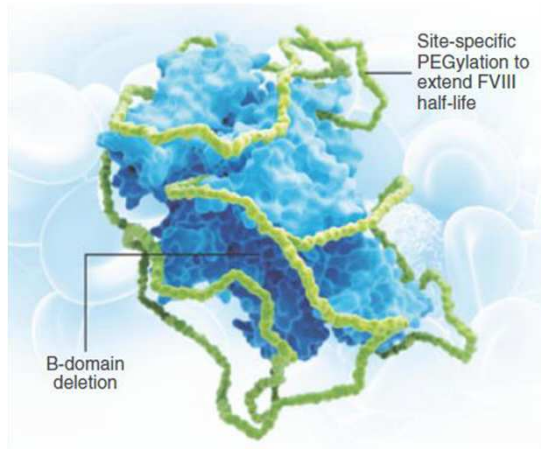


Aumento de la vida media: pegilación



- ✓ 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



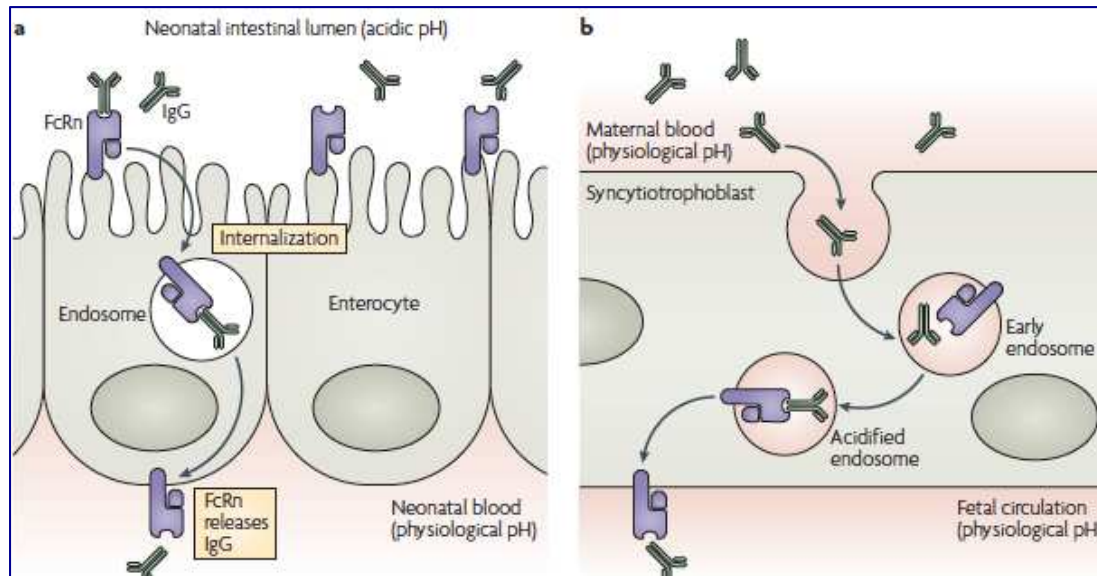
- Unión covalente de polietilenglicol (PEG) a una proteína
- El PEG son estructuras hidrofílicas lineales de polieterdiol de varios pesos moleculares

Pegilación aleatoria o “random”: unión a los residuos de lisina

Pegilación dirigida: a través de un sitio de unión específico a residuos de cisteínas libres

rFVIII-pegylated (Adynovate®) ⁴⁸	2015	Full-length rFVIII with 20 kDa non-specific pegylation
N8-GP ⁵¹	–	B-domain truncated rFVIII with 40 kDa site-specific pegylation
BAY 94-9027 ⁵⁴	–	BDD rFVIII with 60 kDa site-specific pegylation

Aumento de la vida media: fusión a Fc-IgG1

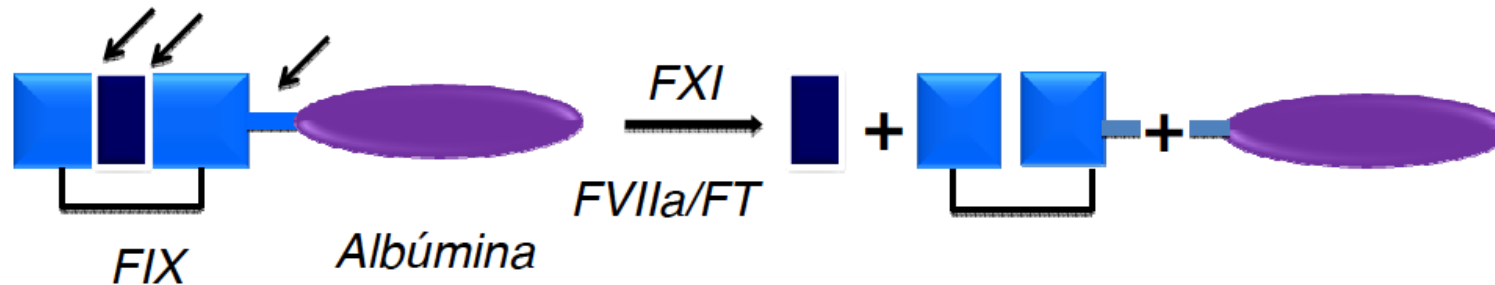


- Interacción con el receptor Fc neonatal.
- FcRn presente en células endoteliales, macrófagos, monocitos etc.
- La proteína es internalizada dentro de la célula endotelial por pinocitosis: endosoma.

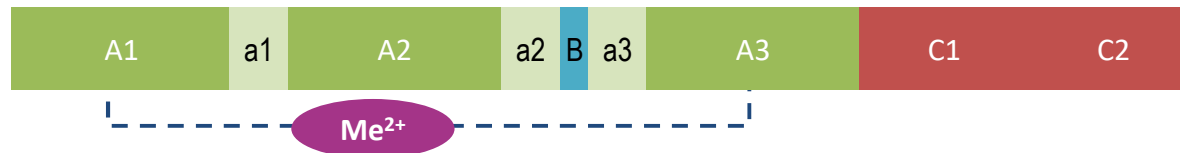
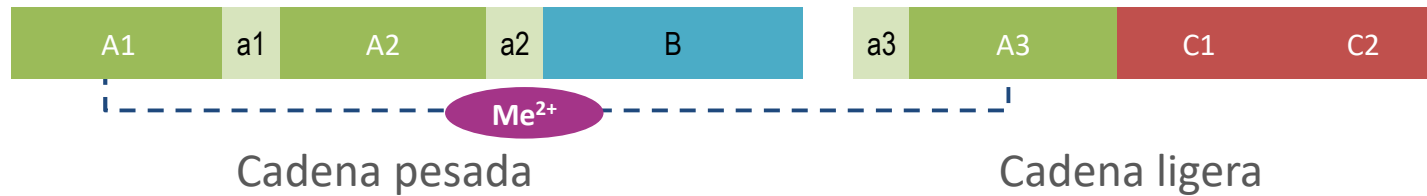
- El endosoma es acidificado para favorecer la unión de la proteína de fusión Fc al receptor FcRn y continuar su ciclo hacia la superficie celular.
- La proteína de fusión Fc es liberada a la circulación bajo condiciones de pH neutro.
- Las proteínas de fusión escapan de la degradación de los lisosomas.

Aumento vida media: unión a la albúmina

- 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



Aumento vida media: modificación de la molécula



FVIII cadena única

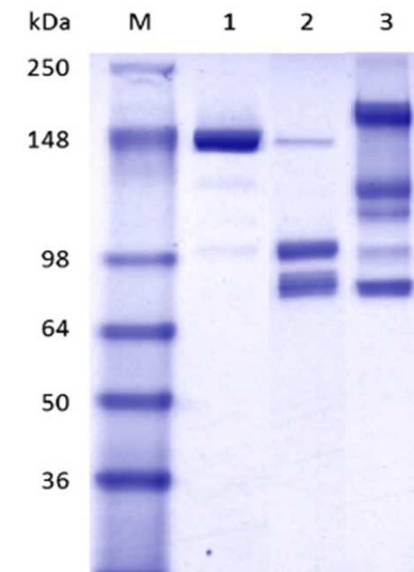
Mayor afinidad por el FvW proporciona:

- Protección frente a la degradación proteolítica.
- Retrasa el aclaramiento y permite una prolongación significativa de la exposición del FVIII.
- Potencial de menor inmunogenicidad.

Klamroth et al., Haemophilia 2016; 22(5): 730-738.

Schulte. Thromb Res 2013;131(Suppl 2):S2-6.

Zollner et al. Thromb Res 2013;132:280-7.



M Marcador de peso molecular
1. **AFSTYLA**[®]
2. rFVIII con depleción del dominio
3. rFVIII de molécula completa



Journal of Blood Medicine

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

REVIEW

Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches?

Journal of Blood Medicine 2017:8 67–73

Generation	Products	FVIII	Technology	Half-life*	Date of US FDA approval
Plasma derived	Antihemophilic factor (Hemofil M®, Koate-DVI®, Monarc-M®, Monoclote-P®)	Full length	Pooled human plasma	14.8–17.5 hours	1966 (Hemofil M), 1974 (Koate-DVI)
Plasma derived/VWF complex	Antihemophilic factor/VWF complex (Alphanate®, Humate-P®, Wilate®)	Full length with VWF	Pooled human plasma	12.2–17.9 hours	1978 (Alphanate), 1986 (Humate-P), August 2009 (Wilate)
Recombinant: first generation	Antihemophilic factor recombinant (Recombinate®)	Full length	BSA in culture and human albumin as stabilizer	14.6 ± 4.9 hours	December 1992
Recombinant: second generation	rFVIII-FS (Helixate®, Kogenate®)	Full length	Human plasma protein solution in culture	13.74 hours	June 2000
Recombinant: third generation	Antihemophilic factor recombinant (Advate®, Kovaltry®)	Full length	No human or animal protein added	12–14.2 hours	July 2003 (Advate), March 2016 (Kovaltry)
Recombinant: second generation	Moroctocog alfa (ReFacto®)	BDD	Human plasma protein solution in culture	14.5 ± 5.3 hours	March 2000
Recombinant: third generation	Moroctocog alfa (Xyntha®), Turoctocog alfa (Novoeight®)	BDD	No human or animal protein added	10.8–12 hours	February 2008 (Xyntha), October 2013 (Novoeight)
Recombinant: fourth generation	Simoctocog alfa (Nuwiq®)	BDD	HEK cells to allow human glycosylation	17.1 ± 11.2 hours	September 2015
Recombinant: third-generation EHL	Octocog alfa pegol (Adynovate®)	BDD-PEGylated	PEGylation to parent drug Advate	14.69 ± 3.79 hours	December 2016
Recombinant: fourth-generation EHL	rFVIII-Fc (Eloctate®)	BDD-rFVIII-Fc	HEK cells to allow human glycosylation	19.7 ± 2.3 hours	June 2014
Recombinant: third-generation EHL	rFVIII-SC (Afstyla®)	EHL single chain	No human or animal protein added	14.2 hours	May 2016



Aumento de la vida media: pegilación

BAY 94-9027, damactocog alfa pegol

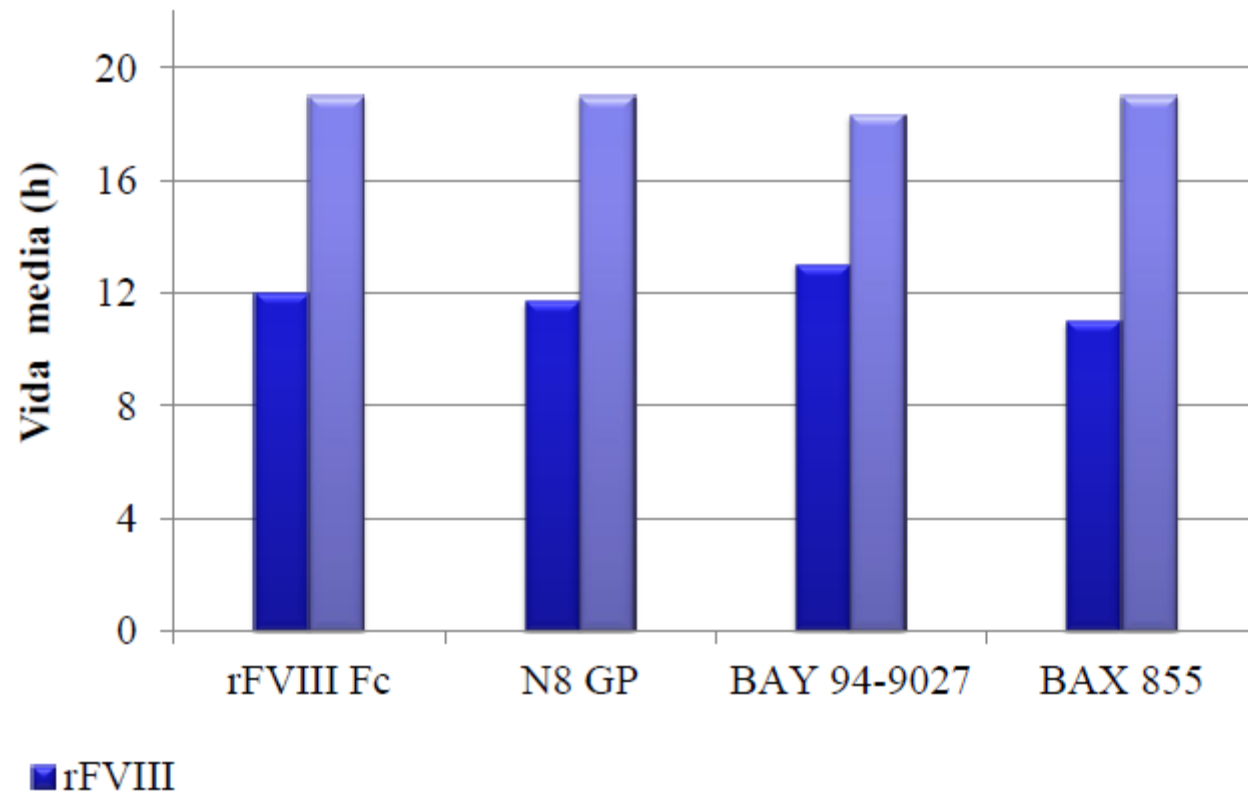
- Factor VIII BDD modificado con la introducción de un residuo de cisteína en el aminoácido 1804
- Conjugado con 60 kDa de PEG

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



EHL. Vida media

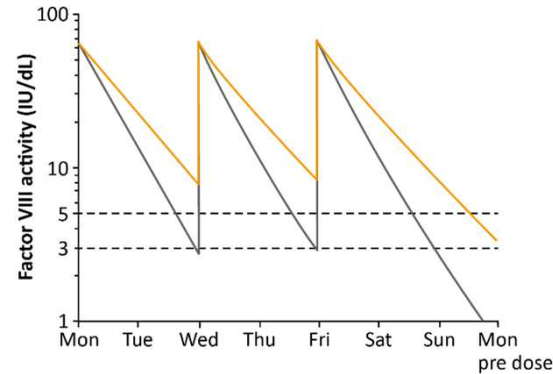


EHL. Distintos escenarios



Same weekly factor consumption, same number of injections

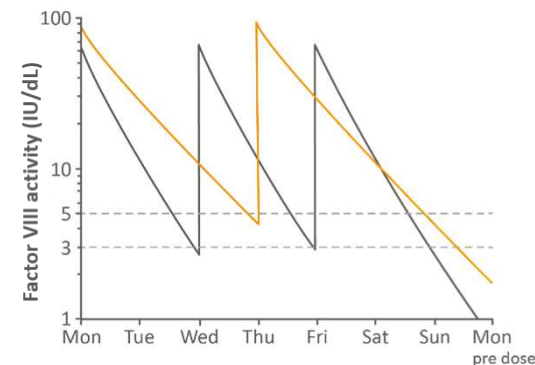
- **rFVIII Fc**
3 x 30 IU/kg per week (Mo, We, Fr)
- **rFVIII**
3 x 30 IU/kg per week (Mo, We, Fr)



Injections/week =
Weekly factor consumption =
Factor levels ↑↑↑

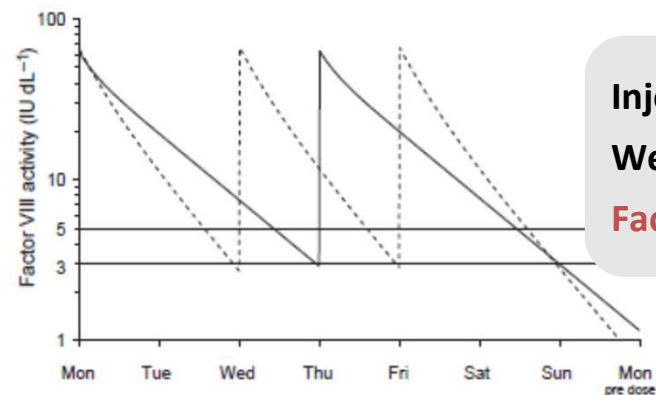
Same weekly factor consumption, with one less injection

- **rFVIII Fc**
2 x 45 IU/kg per week (Mo, Th)
- **rFVIII**
3 x 30 IU/kg per week (Mo, We, Fr)



Injections/week ↓
Weekly factor consumption =
Factor levels ↑

- rFVIII Fc**
2 x 30 IU/kg per week (Mo, Th)
- rFVIII**
3 x 30 IU/kg per week (Mo, We, Fr)



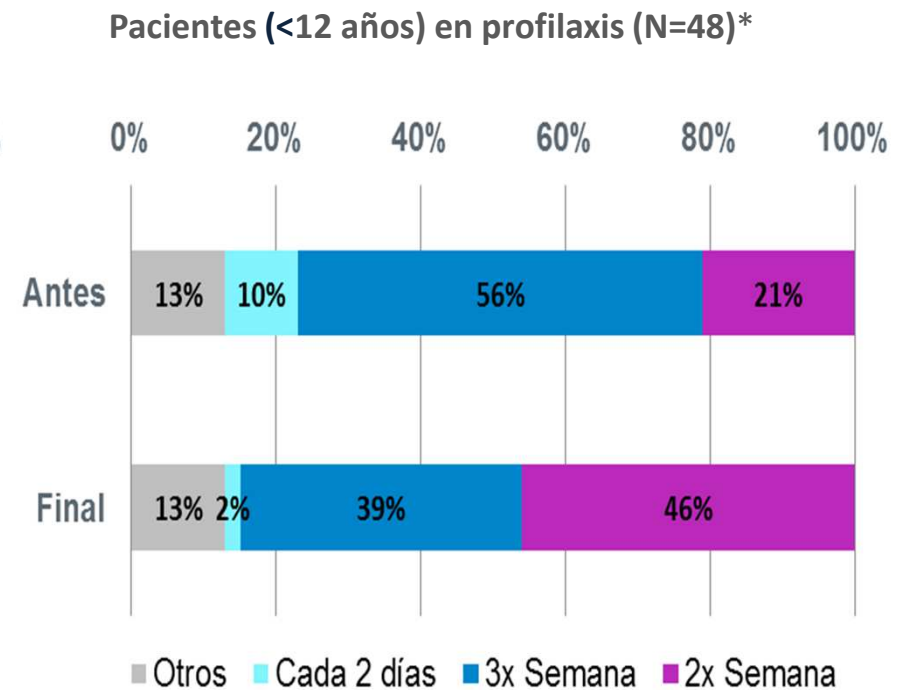
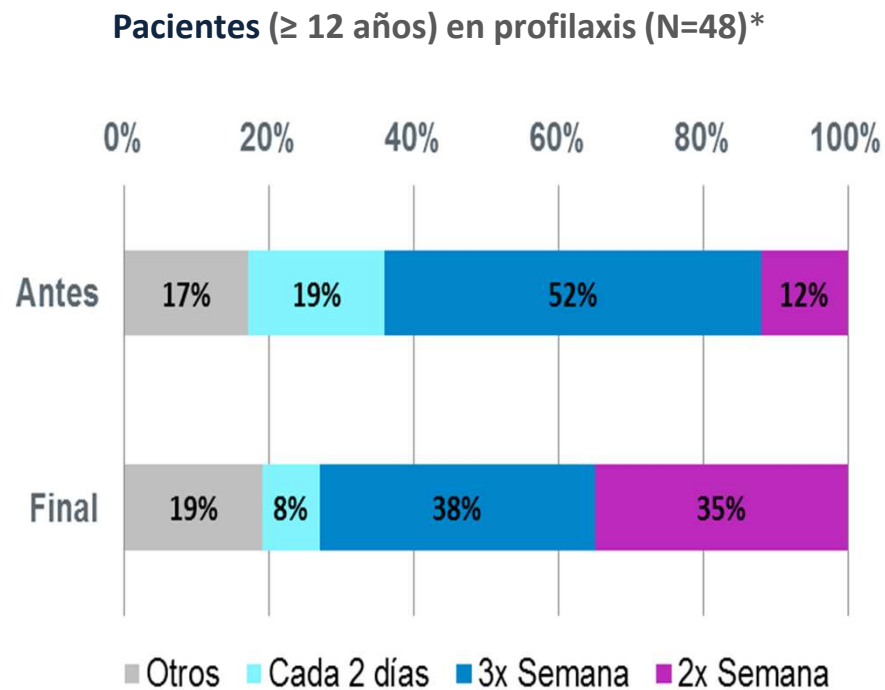
Injections/week ↓
Weekly factor consumption ↓
Factor levels =

Estudio ASPIRE y A-LONG

A-LONG injection frequency (end of study)	ASPIRE injection frequency						
	Every 3d n=28 (18.7%)	Twice weekly n=43 (28.7%)	Every 4d n=9 (6.0%)	Every 5d n=26 (17.3%)	Every 6d n=2 (1.3%)	Weekly n=33 (22.0%)	
Every 3d; n=35 (23.3%)	26	6	3	0	0	0	Lengthened n=28 (21.9%)
Twice weekly; n=33 (22.0%)	0	26	2	3	0	2	
Every 4d; n=4 (2.7%)	1	1	2	0	0	0	Did not change n=92 (71.9%)
Every 5d; n=37 (24.7%)	0	1	2	22	2	10	
—	—	—	—	—	—	—	Shortened n=8 (6.2%)
Weekly* n=19 (12.7%)	0	3	0	0	0	16	

61% de los pacientes: 2 veces / semana o mejor

Estudio AFFINITY



Mahlangu et al. Blood 2016

Stasyshyn O et al. J Thromb Haemost 2017

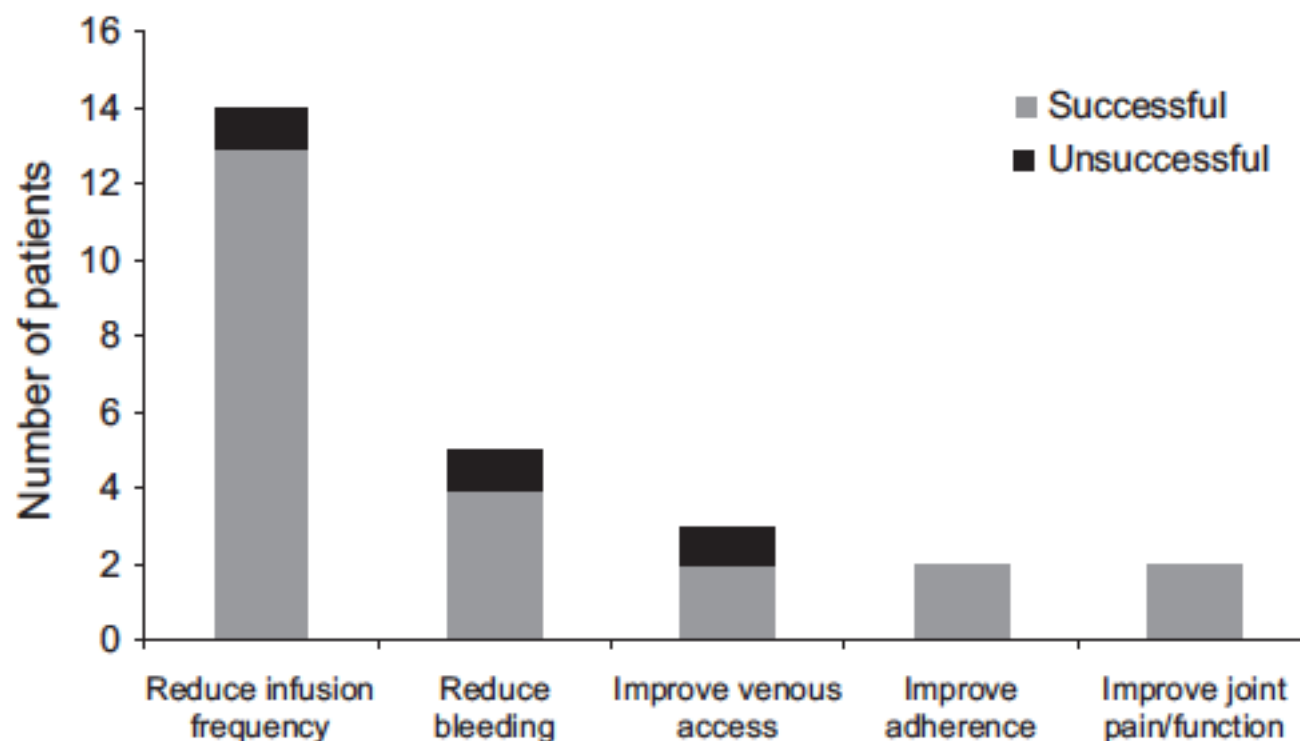
Razones para el cambio

ORIGINAL ARTICLE

WILEY Haemophilia



Real-world experience with use of Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A



Valoración
positiva o muy
positiva: 85%

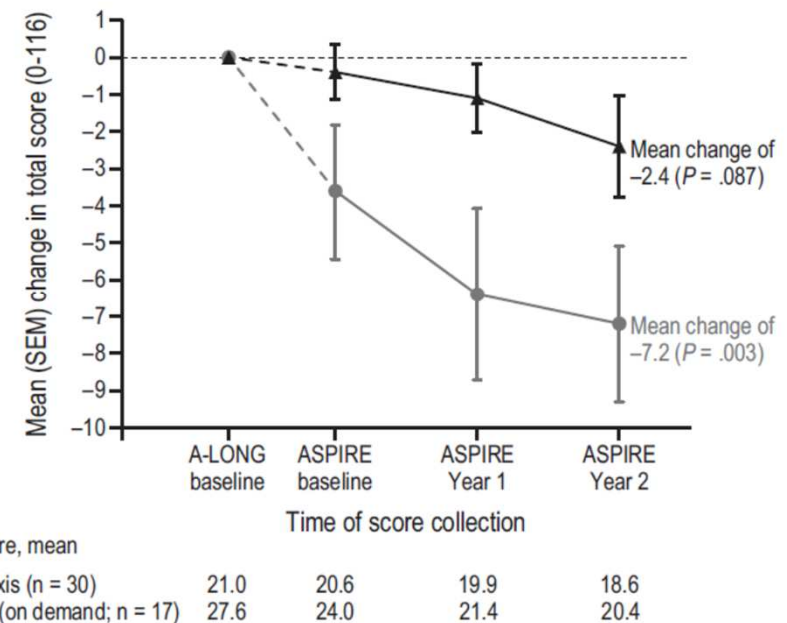
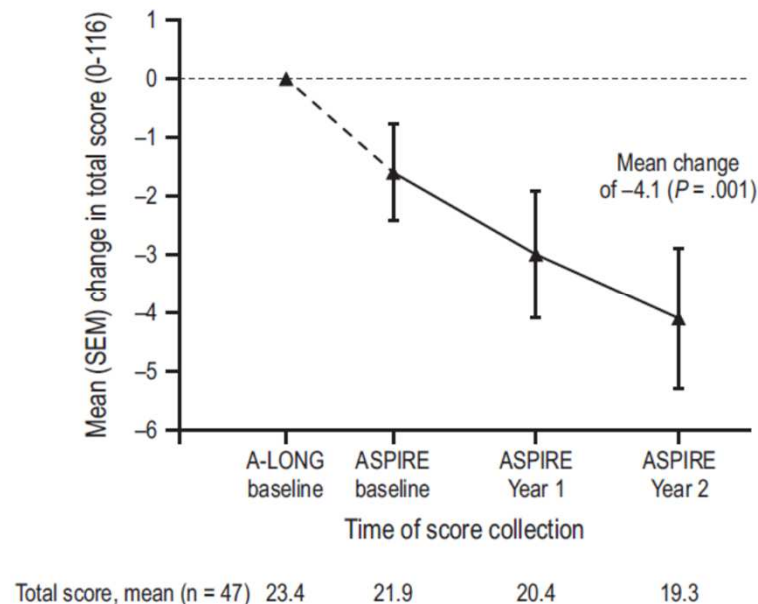
Consumo:
reducción 19%

EHL: control de sangrados

ORIGINAL ARTICLE

Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein

WILEY Haemophilia

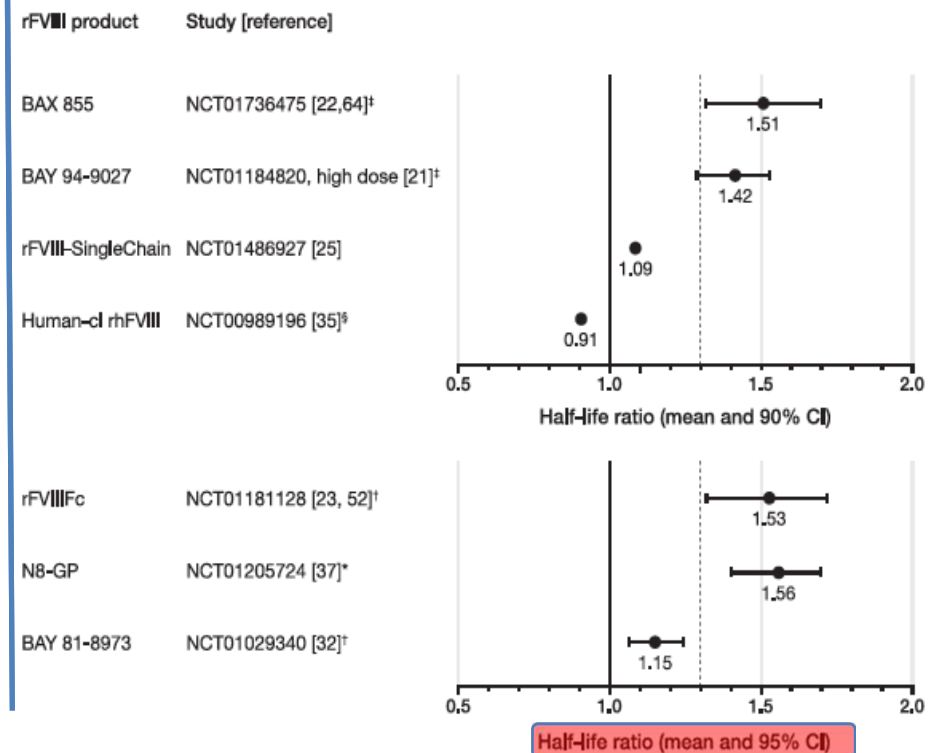
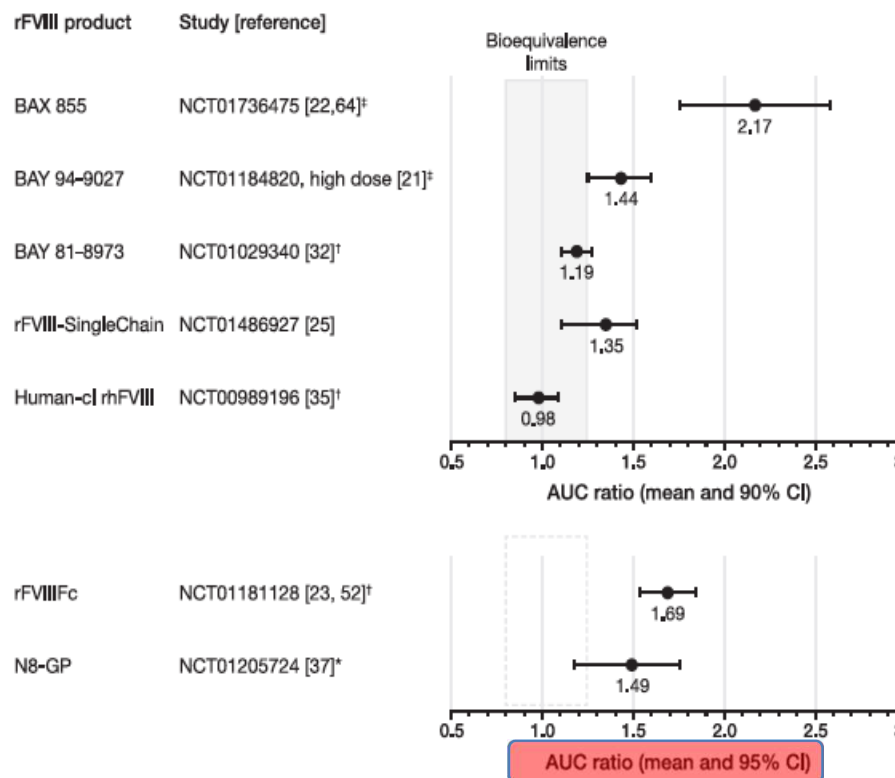




Defining extended half-life rFVIII—A critical review of the evidence

J. Mahlangu¹  | G. Young²  | C. Hermans³  | V. Blanchette⁴ |
E. Berntorp⁵ | E. Santagostino⁶

- ¿Diferencias entre productos estándar y EHL?
- Definición:
 - Diseñado con tecnología para extender su vida media biológica.
 - Demostrar diferencias de AUC con un comparador rFVIII estándar (cut-off: 1.25 o 125%).
 - Ratio de vida media: 1.3 o superior.



Conclusion: In this systematic review, a pragmatic definition of EHL rFVIII has been proposed that should provide better clarity in clinical discussions surrounding the appropriate use of rFVIII products. At present, only products using PEGylation or Fc fusion half-life extension technology meet the proposed criteria for definition of EHL rFVIII.

EHL. Inmunogenicidad

Proteínas de fusión Fc

Inducción de tolerancia antígeno-específica

Inducción de expansión de células immunoreguladoras T

Activación de epítopes reguladores T (Tregítopes)

Supresión de la respuesta inmune antígeno-específica

Albúmina

No inmunogénica, no se reconoce como proteína extraña

Expansión de las células T reguladoras

Proteínas pegiladas

Reducción del reconocimiento mediante mecanismos de defensa inmune

Reducción de la unión del complemento de fijación y el receptor Fc

Reducción de la inmunogenicidad de proteínas extrañas

EHL. Inmunogenicidad



ORIGINAL ARTICLE

WILEY Haemophilia 

Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors—A retrospective analysis

- ITI: 19 pacientes
 - 1ª línea: 4/7. Tiempo: 7.8 meses.
 - Rescate: 7/12. Tiempo: 3,3 meses.
 - 5/12: continúan en ITI (uno con reducción del título).

FIX-EHL

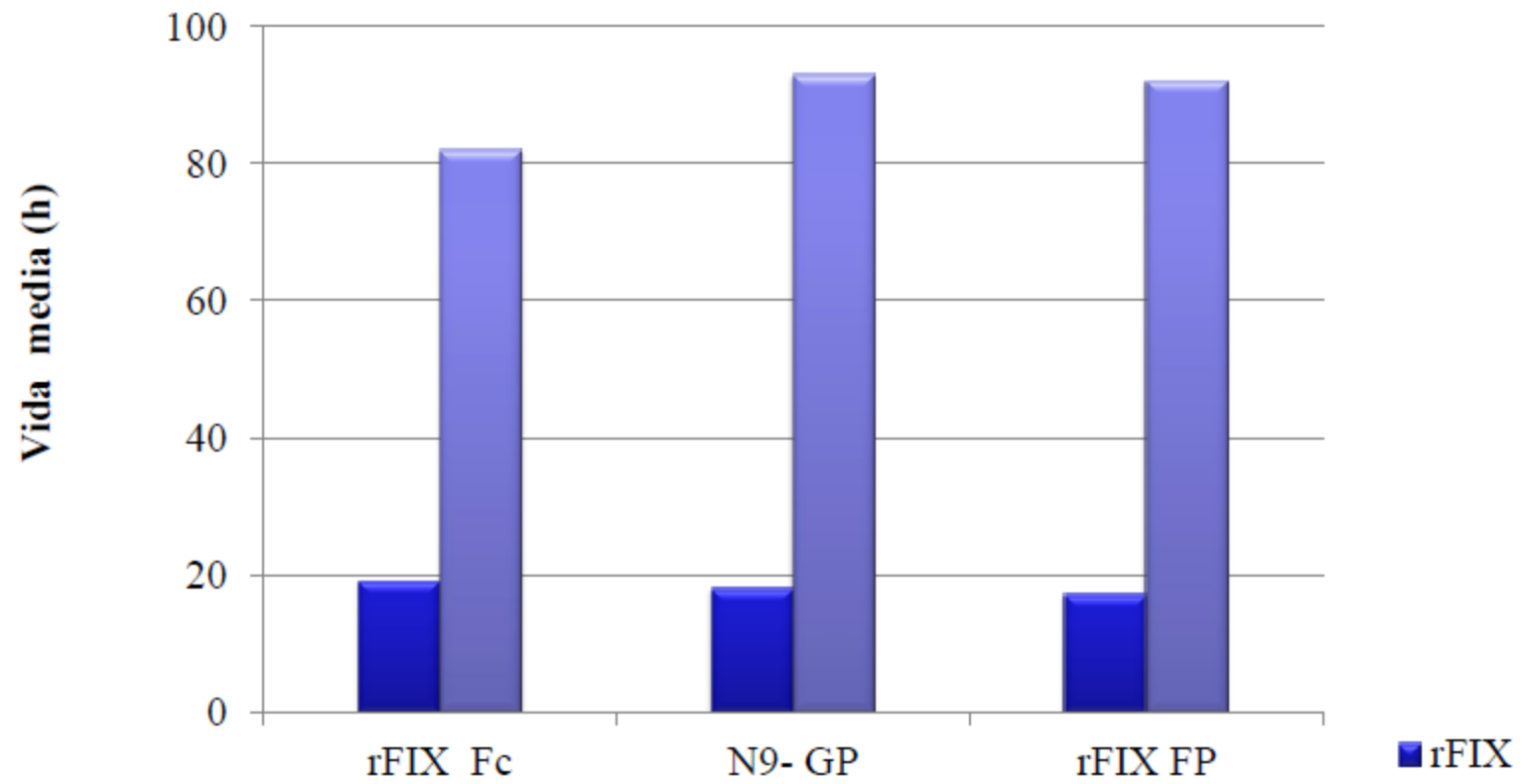


Eftrenonacog alfa (FIX-Fc, Alprolix) ⁹	IgG1-Fc fusion	Every 7-10 d
Albutrepenonacog alfa (FIX-FP, Idelvion) ¹⁰	Albumin fusion	Weekly to bimonthly
Nonacog β pegol (N9-GP, Rebinyn) ¹³	40-kDa site-specific pegylation	Weekly





FIX-EHL



INNOVACIÓN FARMACOLÓGICA

Recurso administrativo de FEDHEMO contra la Orden de Precios de Referencia

PUBLICADO EL 18 DE ENERO DE 2018 A LAS 9:00 POR SOMOS PACIENTES

Asociaciones, Hemofilia, Sanidad

COMENTAR



Me gusta 6



fedhemo

Federación Española de Hemofilia

Como explica Daniel-Aníbal García Diego, presidente de FEDHEMO, "continuamos denunciado que el sistema de precios de referencia

La [Federación Española de Hemofilia](#) (FEDHEMO), miembro de **Somos Pacientes**, ha interpuesto un recurso administrativo contra la **Orden de Precios de Referencia** (OPR) de 2017 y recuerda que el **Tribunal Supremo** (TS) estima que la **clasificación ATC 5** no es por sí misma una referencia válida para agrupar medicamentos en torno a conjuntos dentro de las OPR por lo que, en su opinión, el **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad** estaría incumpliendo la doctrina jurisprudencia del TS.

Hemofilia



NOTICIAS SOBRE LA ENFERMEDAD →



Abierta la inscripción en la 'Carrera por la Hemofilia 2018' de Ashemadrid

Publicado por [Somos Pacientes](#)



Taller de empleo y discapacidad de Ashemadrid, el miércoles en Madrid

Publicado por [Somos Pacientes](#)



Talleres de Ashemadrid para menores con hemofilia y sus familiares

Publicado por [Somos Pacientes](#)

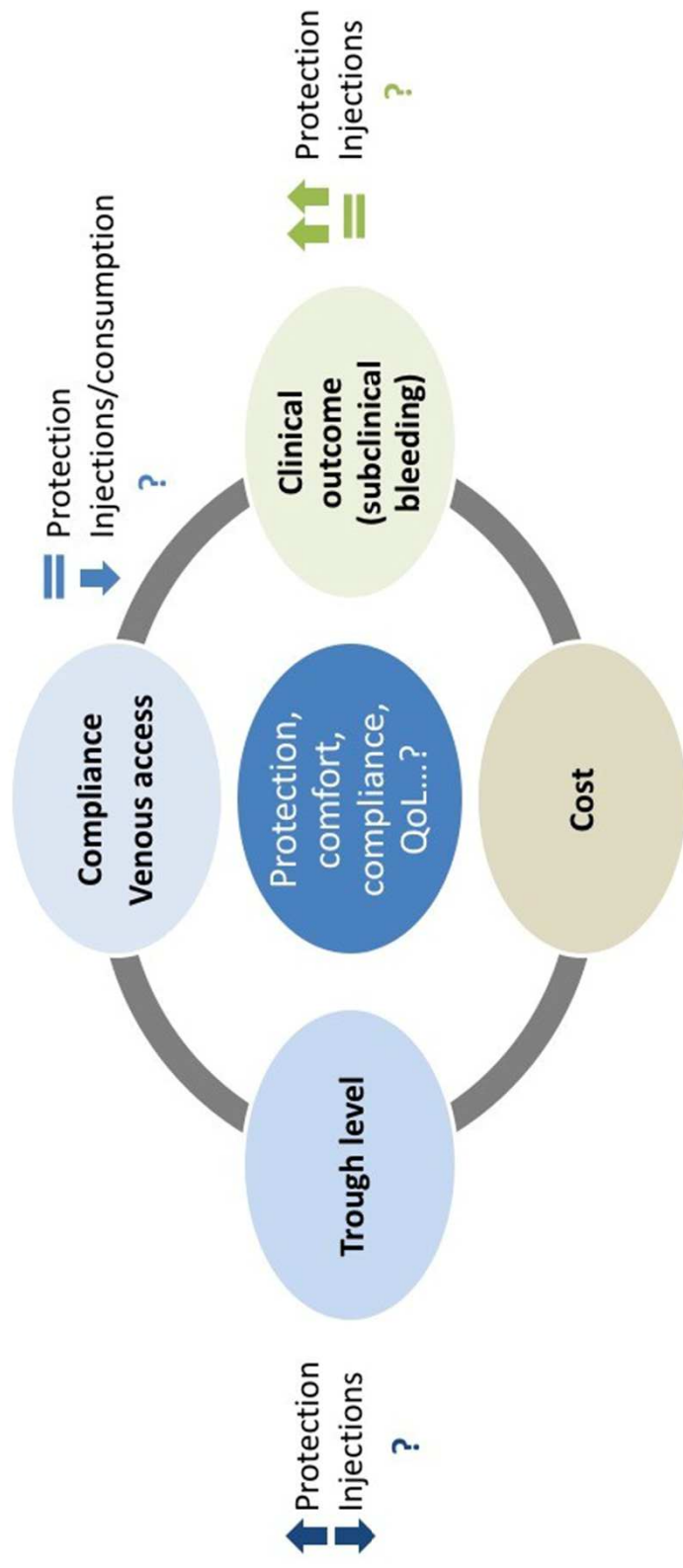


MAPA DE ASOCIACIONES →

Asociaciones de Hemofilia

EHL products in real life

Which goals? Which issues?





Muchas gracias