

EXPERIENCIA CON LOS NUEVOS FACTORES DE COAGULACIÓN

Dra. Mónica Martín Salces
Servicio de Hematología

PASADO, PRESENTE Y FUTURO



PASADO, PRESENTE Y FUTURO



TRATAMIENTO ACTUAL EN HEMOFILIA

EFICACIA

SEGURIDAD

LIMITACIONES ACTUALES

Inhibidores

Infusiones frecuentes

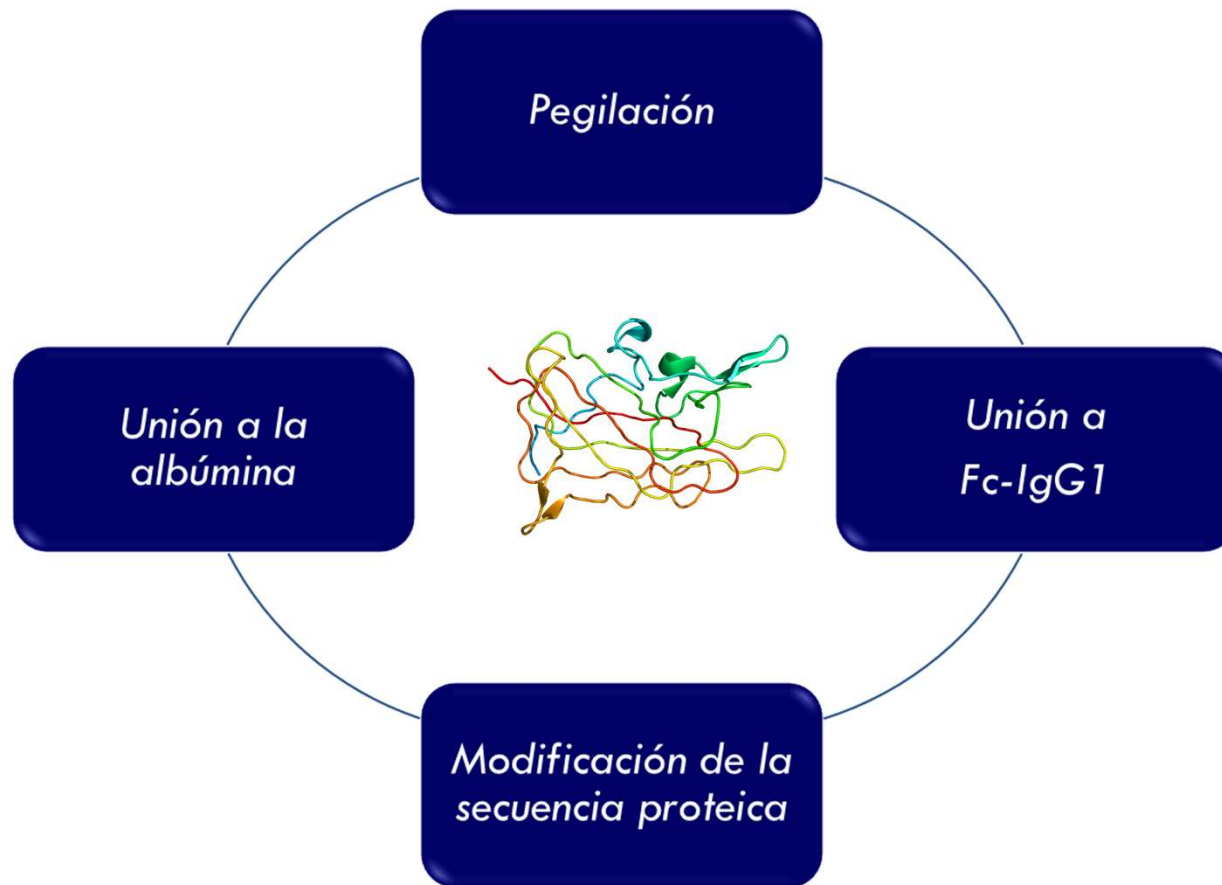
Coste

NUEVOS TRATAMIENTOS EN HEMOFILIA

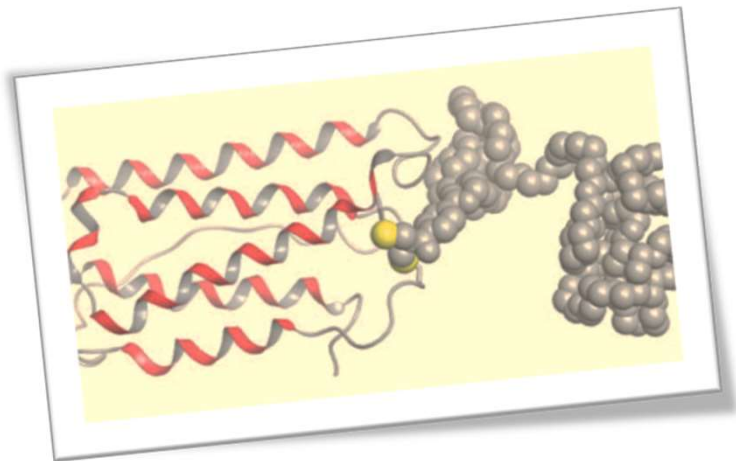
TERAPIAS SUSTITUTIVAS (EHL)

TERAPIAS NO SUSTITUTIVAS

MÉTODOS PARA PROLONGAR LA VIDA MEDIA



AUMENTO DE LA VIDA MEDIA: PEGILACIÓN



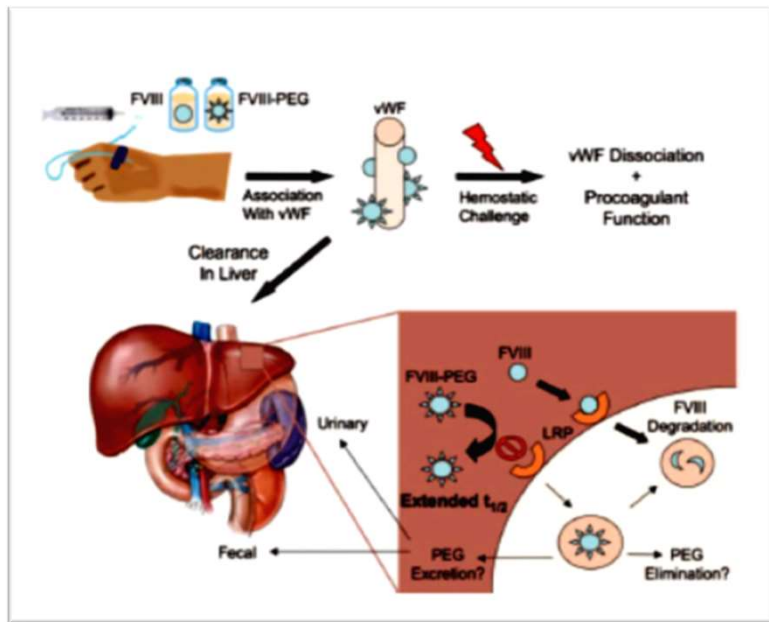
Unión covalente de polietilenglicol (PEG) a una proteína

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

PEGILACIÓN ALEATORIA O “RANDOM”: unión a los residuos de lisina

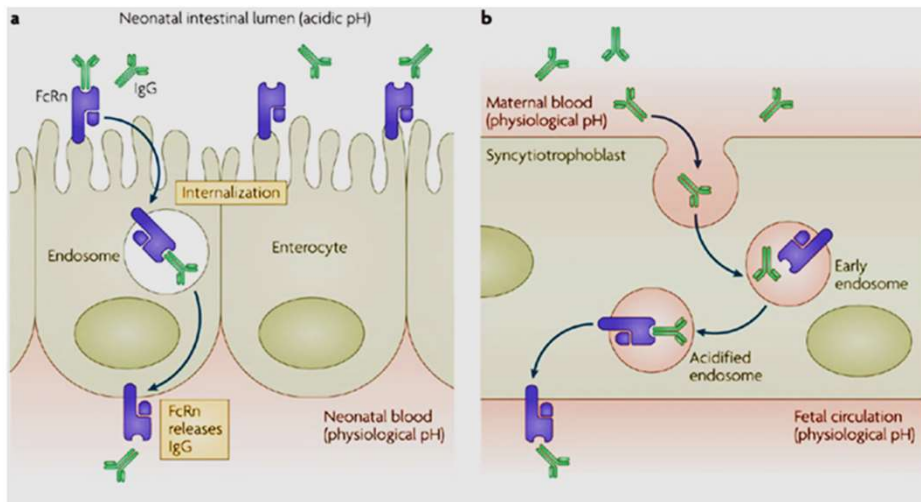
PEGILACIÓN DIRIGIDA: a través de un sitio de unión específico a residuos de cisteína libres o a través de ingeniería proteica

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: UNIÓN A Fc-IgG1

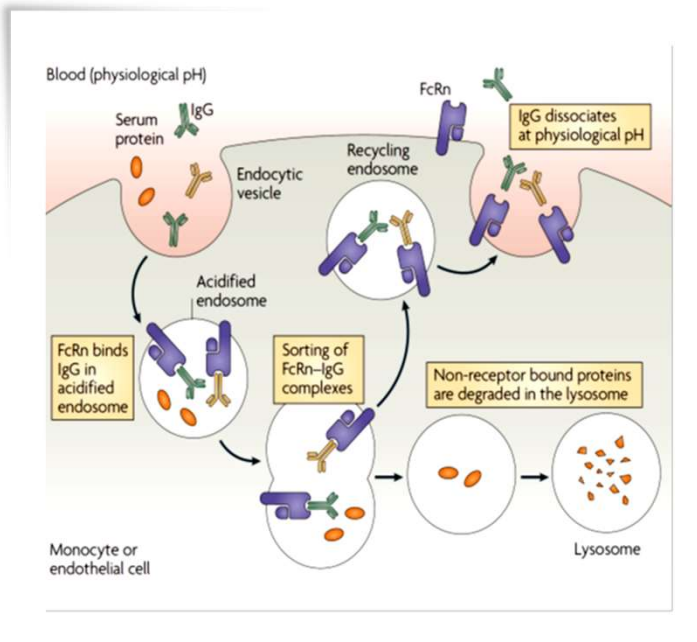


- Interacción con el receptor Fc neonatal
- FcRn presente en células endoteliales, monocitos, macrófagos etc.
- La proteína es internalizada dentro de la célula endotelial por pinocitosis: endosoma

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; 4:1015-28

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; 4:1015-28

CONCENTRADOS DE FVIII DE VIDA MEDIA LARGA

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

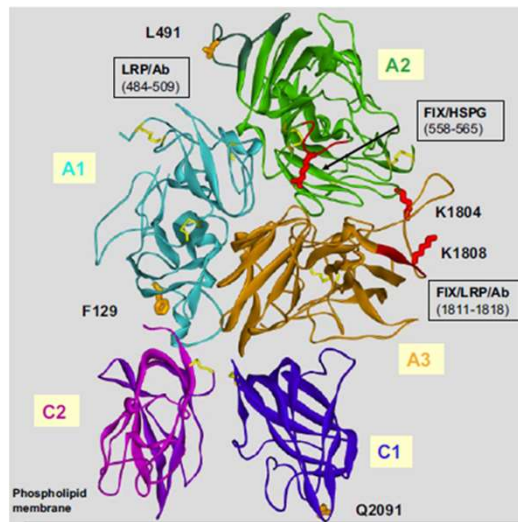
FVIII (N8-GP, turoctocog alfa pegol), 40 kDa

FVIII (BAX855, rurioctocog alfa pegol), 20 kDa

FVIII (rFVIIIIfc, efmoroctocog alfa)

rFVIII-Single Chain (lonoctocog alfa)

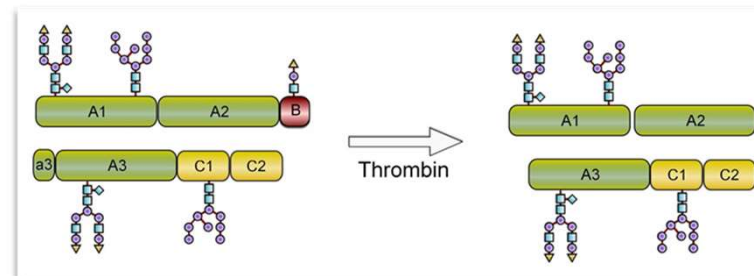
BAY 94-9027, DAMACTOCOG ALFA PEGOL



- *Factor VIII BDD modificado con la introducción de un residuo de cisteína en el aminoácido 1804*
- *Conjugado con 60 kDa de PEG en el dominio A3*
- *Vida media: 19 h*

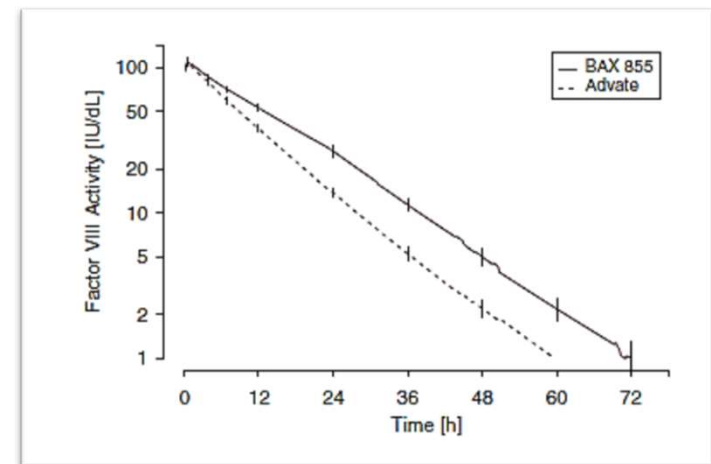
N8-GP, TUROCTOCOG ALFA PEGOL

- 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
- Vida media: 19 horas



BAX 855, RURIOCTOCOG ALFA PEGOL

- 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



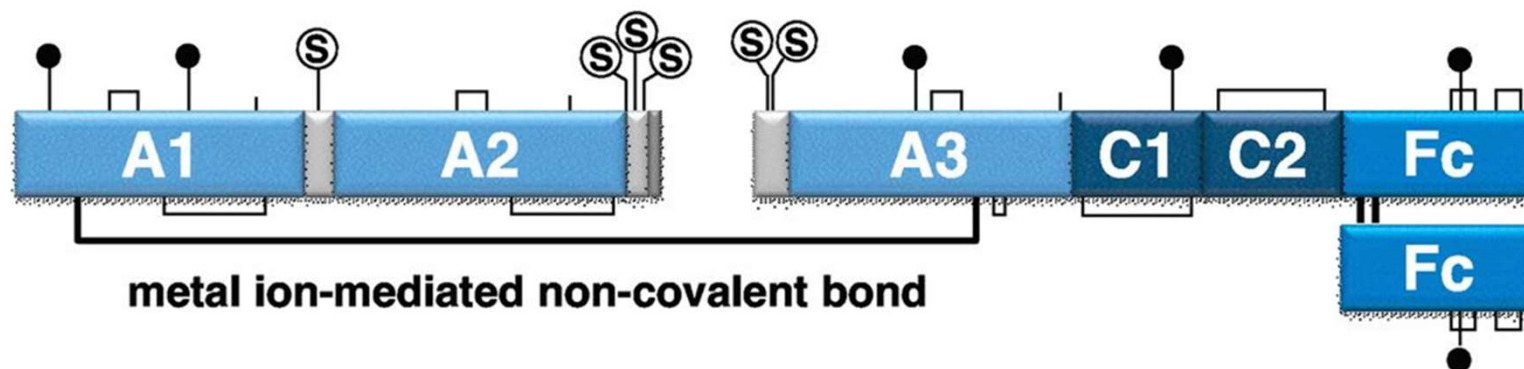
$T^{1/2}$ 1.4-1.5 veces mayor que Advate®

FVIII PEGILADO: RESULTADOS EN PROFILAXIS

PRODUCTO	ENSAYO FASE 3 (PTP)	ABR	APROBACIÓN
BAY94-9027	30-40 UI/kg (2v/s) 45-60 UI/kg/5d 60 UI/kg/7d	1.9-4.1 1.9 0.96	FDA 2018 (Jivi ®)
N8-GP	12-65 años: 50 UI/kg cada 4 días <12 años: 50-75 UI/kg (2v/s)	1.33 1.95	
BAX855	12-65 años: 45 ± 5 UI/kg (2v/s) <12 años: 50 ± 10 UI/kg (2v/s)	1.9 3.04	EMA 2017 (Adynovi ®)

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

rFVIII_{Fc}, EFMOROCTOCOG ALFA



● glycosylated asparagine Ⓢ sulfated tyrosine — disulfide bridge | free cysteine

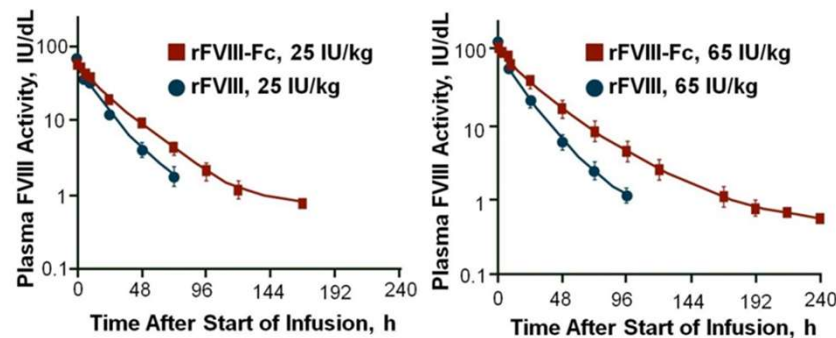
rFVIII-Fc, EFMOROCTOCOG ALFA

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

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



2014;123(3): 317-325

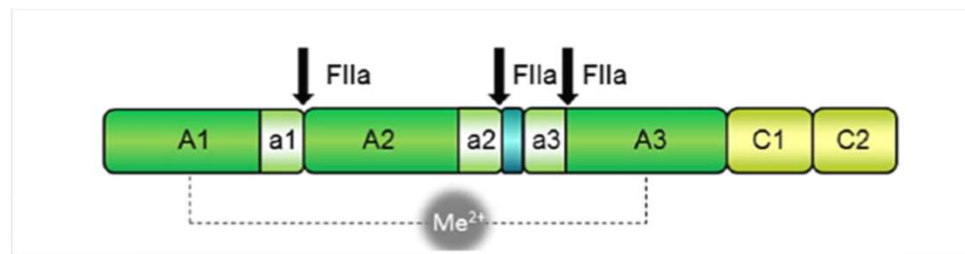


- Vida media de 19 h
- $T^{1/2}$ 1.7 veces superior al rFVIII
- Tiempo 1% tras dosis 50 UI/kg: 4.9 días (3.3 días rFVIII)
- Profilaxis 25-65 UI/kg/3-5 días: ABR: 1.6

MODIFICACIÓN DE LA SECUENCIA PROTEICA

FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA ÚNICA (Lonoctocog alfa)

- Factor VIII 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



Zollner, SB. *Thrombosis Research* 2013;132: 280-287
Mahlangu J. *Haemophilia* 2016; 128: 630-637



LONOCOTOCOG ALFA (rFVIII-Single-Chain): PROFILAXIS



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; §Brookshire 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**

CONCENTRADOS DE FVIII DE VIDA MEDIA LARGA

Producto	Línea celular	$T_{1/2}$ (h)	Mejora $t_{1/2}$	Aprobación	Ensayo PUPs
Bay-94-9027	BHK	19	1.5-1.6 veces	FDA 2018 (Jivi®)	NO
BAX855	CHO	14.7 ± 3.8	1.4 veces	EMA 2017 (Adynovi®)	En desarrollo (NCT02615691)
N8-GP	CHO	19	1.5-1.6 veces	NO	En desarrollo (NCT02137850)
rFVIII-Fc	HEK293H	19.7 ± 2.3	1.5 veces	EMA 2015 (Elocta®)	En desarrollo (NCT02234323)
rFVIII Single Chain	CHO	14.2 ± 3.7	1.4 veces	EMA 2016 (Afstyla®)	En desarrollo (NCT02172950)



DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS CONCENTRADOS DE FVIII DE VIDA MEDIA EXTENDIDA

Accepted: 20 January 2018

DOI: 10.1111/hae.13438

REVIEW ARTICLE

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

1. Diseñarse siguiendo una tecnología destinada a prolongar su vida media
2. Ausencia de cumplimiento de parámetros de bioequivalencia con un comparador FVIIIr estándar – por encima del límite de FDA/EMA del 125% para IC del 90% para el ratio del AUC
3. Ratio de extensión de semivida plasmática cercano al límite biológico impuesto por el FVW (1.4) y un ratio de aclaramiento reducido medido en un estudio cruzado de PK con un comparador

EN LA ACTUALIDAD SOLO LOS PRODUCTOS CON MOLÉCULAS DE FUSIÓN O PEGILACIÓN CUMPLEN LOS CRITERIOS PROPUESTOS DE EHL

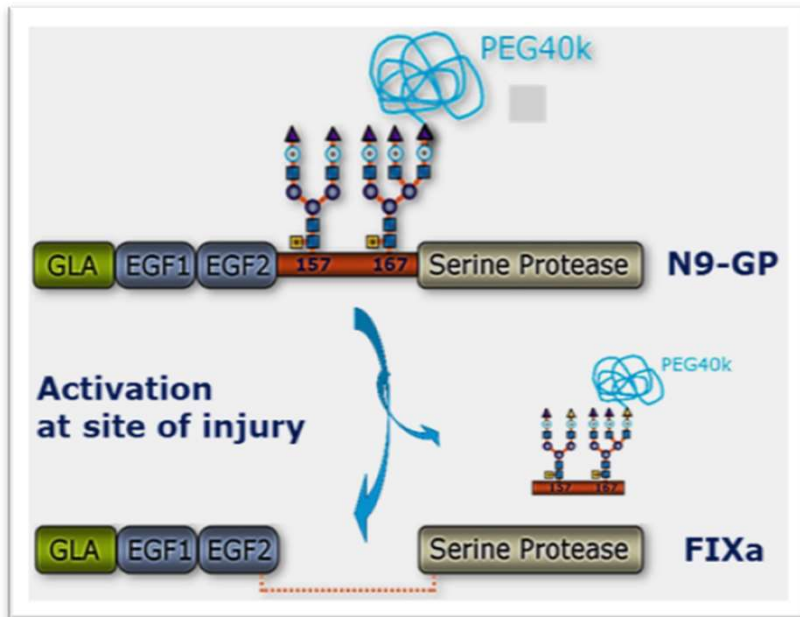
CONCENTRADOS DE FIX DE VIDA MEDIA LARGA

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

FIX (rFIXFc, eftrenonacog alfa)

FIX (rFIX-FP, albutrepenonacog alfa)

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

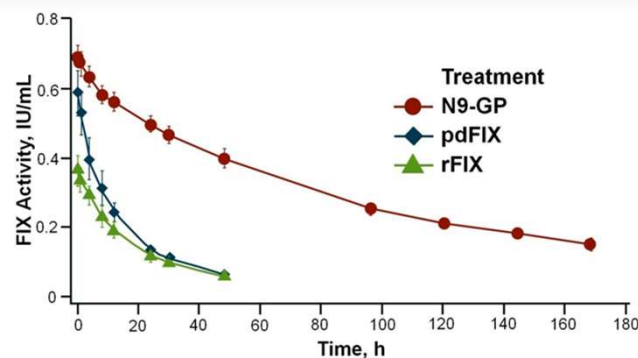
N9-GP, NONACOG BETA PEGOL



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,¹ Karin Knobe,² Andreas Tiede,³ Paul Giangrande,⁴ and Judi Möss⁵



- 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



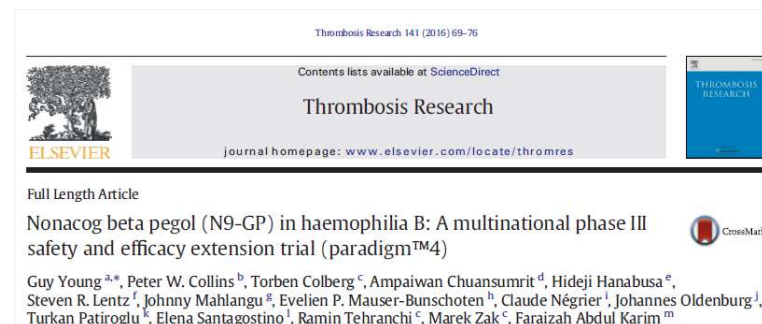
N9-GP, NONACOG BETA PEGOL

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

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

Peter W. Collins,¹ Guy Young,² Karin Knobe,³ Faraizah Abdul Karim,⁴ Pantep Angchaisuksiri,⁵ Claus Banner,⁶ Türkiz Gürsel,⁷ Johnny Mahlangu,⁸ Tadashi Matsushita,⁹ Eveline P. Mauser-Bunschoten,¹⁰ Johannes Oldenburg,¹¹ Christopher E. Walsh,¹² and Claude Négrier,¹³ for the paradigm 2 Investigators

(*Blood*. 2014;124(26):3880-3886)



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

rFIXFc, EFTRENONACOG ALFA

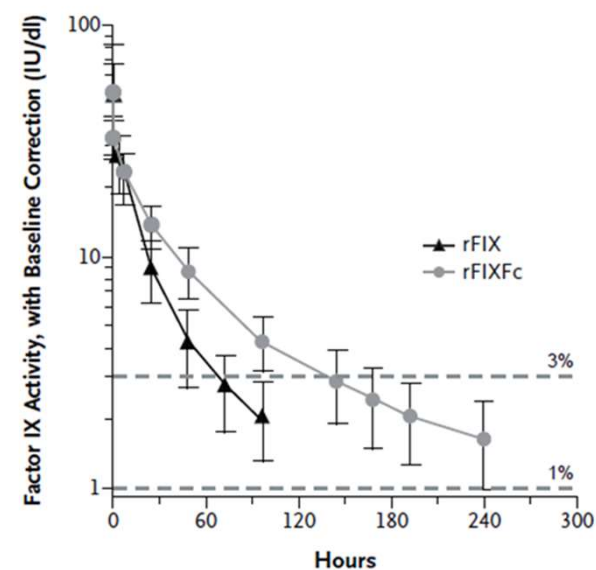
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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



2013;369: 2313-23



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

rFIXFc, EFTRENONACOG ALFA

Effect of Sampling Duration on Pharmacokinetic (PK) Parameters of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Phase 3 B-LONG Study

Berntorp E,^{1,*} Mei B,² Lethagen S,^{3,4} Li S²

¹Lund University, Centre for Thrombosis and Haemostasis, Skane University Hospital, Malmö, Sweden; ²Biogen, Cambridge, MA, USA; ³Sobi, Stockholm, Sweden; ⁴Copenhagen University, Copenhagen, Denmark

P040

9th Annual Congress
of the European
Association for
Haemophilia and Allied
Disorders (EAHAD)
3-5 February 2016
Malmö, Sweden

*Presenting author.

CONCLUSIONS

- The PK sampling duration can affect rFIXFc half-life, clearance, and AUC/dose estimates derived from compartmental analysis or NCA, which is consistent with observations in other available FIX products
- The estimated terminal half-life of rFIXFc was determined to be up to 101 hours with an extended PK sampling schedule
 - In studies utilising 72-hour sampling for rFIX,^{10,11} half-life estimates were longer than those reported for 48-hour sampling durations, providing further evidence that longer sampling times result in longer half-life estimations
- PK parameters are one of many characteristics, including bleeding phenotype and treatment response, for consideration in clinical decision making

Vida media: 101 horas

rFIXFc, EFTRENONACOG ALFA

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

K. John Pasi¹; Kathelijin Fischer²; Margaret Ragni³; Beatrice Nolan⁴; David J. Perry⁵; Roshni Kulkarni⁶; Margareth Ozelo⁷; Johnny Mahlangu⁸; Amy D. Shapiro⁹; Ross I. Baker¹⁰; Carolyn M. Bennett¹¹; Christopher Barnes¹²; Johannes Oldenburg¹³; Tadashi Matsushita¹⁴; Huixing Yuan¹⁵; Alejandra Ramirez-Santiago¹⁵; Glenn F. Pierce¹⁵; Geoffrey Allen¹⁵; Baisong Mei¹⁵

Thromb Haemost 2017; 117: 508–518



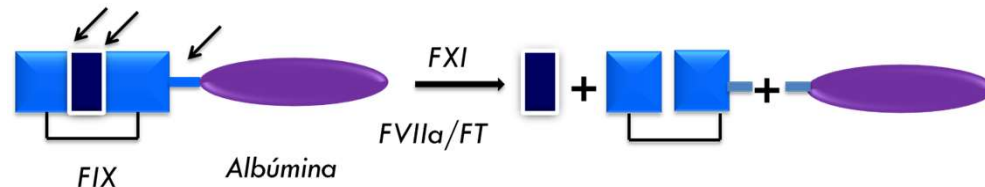
Parent study	B-YOND treatment group		
	Weekly prophylaxis	Individualised prophylaxis	Modified prophylaxis
B-LONG	N = 50	N = 30	N = 13 ^a
Average dosing interval (days), median (IQR)	7.0 (7.0–7.0)	13.7 (10.1–14.0)	6.9 (4.9–7.0)
Average weekly prophylactic dose (IU/kg), median (IQR) ^b	49.5 (39.9–62.8)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

- *Profilaxis semanal: 20-100 UI/kg/sem*
- *Profilaxis: 100 UI/kg/8-16 días*
- *Profilaxis personalizada*

AUMENTO VIDA MEDIA DEL FIX: UNIÓN A LA ALBÚMINA

rIX-FP, albutrepenonacog alfa

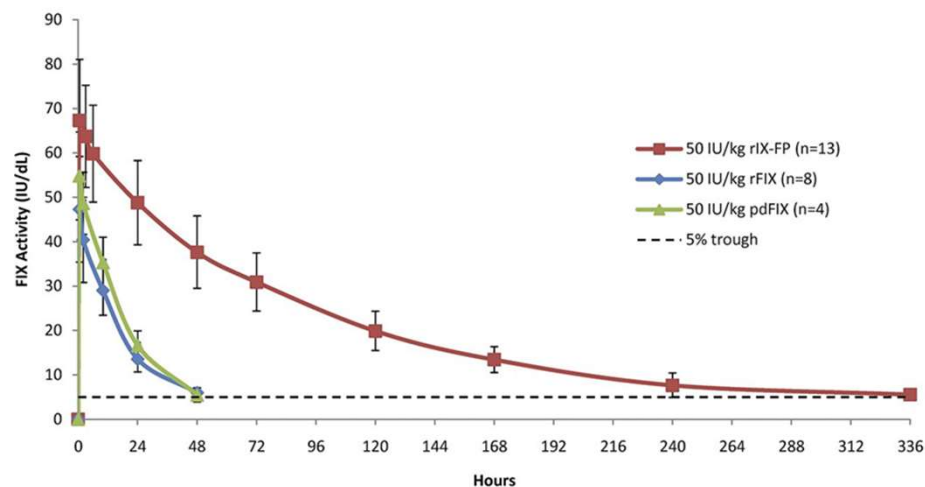
- La albúmina se une al factor FIX en su porción C-terminal
- Mediante una zona de unión que contiene una secuencia escindible idéntica a la región de activación del FIX
- Tras la activación de la proteína de fusión, la albúmina y el péptido de unión son escindidos formando una molécula activa de FIX



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

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 Kenet¹, Hervé Chambon², Christoph Malin³, Thierry Lambert⁴, Susan Hallmeier⁵, Tatiana Chernova⁶, Maria Elisa Mancuso⁷, Julie Curtin⁸, Christine Voigt⁹, Yanyan Li¹⁰, Iris Jacobs¹¹, Elena Santagostino¹², the PROLONG-9FP Investigator Study Group^{*}

¹The Israel National Hemophilia Center, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Sector Medical School, Tel Aviv University, Israel; ²Pharmaceutical Research Department, Children Hospital Le Tremere, APHM, Aix Marseille University, Marseille, France; ³Department of Pediatrics, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁴Centre de Traitement des Hémophilies, Hôpital Einstein, Paris, France; ⁵COE Coagulation Research Centre GmbH, Dülmen, Germany; ⁶Kron Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kron, Russia; ⁷Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ⁸Children's Hospital at Westmead, Sydney Children's Hospital Network, Sydney, Australia; ⁹Department of Pediatrics and Child Health, University of Sydney, Australia; ¹⁰CSL Behring, CRO, King of Prussia, 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/h/kg, 6.4-fold slower than previous FIX treatment. The median [Q1, Q3] annualised 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: 92% 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, Sector Medical School, Tel Aviv University, Israel
Tel: +972 3 5320760; Fax: +972 3 5321896
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 23, 2016
First published online: September 1, 2016
http://dx.doi.org/10.1160/TH16-03-0179
Thromb Haemostasis 2016; 116: 609–648



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 Alvarez-Roman, Christine Voigt, Nicole Blackman and Iris Jacobs

La profilaxis administrada cada 1 o 2 semanas 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 ^a (95% CI)
59 adolescents and adults aged ≥12–65 years			
PRX q7d (19)	44.1	0.85 (0.00–2.90)	1.91 (1.09–3.36)
PRX q7d → PRX q10d ^b (14)	92.9	0.00 (0.00–0.50)	0.31 (0.14–0.70)
PRX q7d → PRX q14d (39)	70.1	0.00 (0.00–1.24)	0.88 (0.47–1.65)
PRX q14d → PRX q21d ^c (10)	63.1	0.00 (0.00–0.00)	0.45 (0.07–2.98)
24 children aged <12 years			
PRX q7d (20)	59.3	0.00 (0.00–0.56)	0.70 (0.30–1.60)
PRX q7d → PRX q10d ^c (6)	71.6	0.00 (0.00–3.06)	2.12 (0.56–8.02)
PRX q7d → PRX q14d ^c (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*

CONCENTRADOS DE FIX DE VIDA MEDIA LARGA

<i>Producto</i>	<i>Línea celular</i>	<i>T_{1/2} (h)</i>	<i>Mejora t_{1/2}</i>	<i>Aprobación</i>	<i>Ensayo PUPs</i>
N9-GP	CHO	93	5 veces	EMA 2017 (Refixia®)	En desarrollo (NCT02141074)
rFIX-Fc	HEK293H	82-101	3-5 veces	EMA 2016 (Alprolix®)	En desarrollo (NCT02234310)
rFIX-FP	CHO	102	5 veces	EMA 2016 (Idelvion®)	NO

CONCENTRADOS DE VIDA MEDIA LARGA



¿ QUÉ CAMBIOS NOS APORTARÁN LOS CONCENTRADOS DE VIDA MEDIA LARGA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ?

- ✓ *¿ Se reducirá el número de infusiones ?*
- ✓ *¿ Serán más eficaces ?*
- ✓ *¿ Desarrollo de inhibidores ?*

FACTORES DE VIDA MEDIA LARGA

¿SE REDUCIRÁ EL NÚMERO DE INFUSIONES EN HEMOFILIA A?



FACTORES DE VIDA MEDIA LARGA

¿SE REDUCIRÁ EL NÚMERO DE INFUSIONES EN HEMOFILIA B?



FACTORES DE VIDA MEDIA LARGA

¿SERÁN MÁS EFICACES EN HEMOFILIA A?

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

Producto	Profilaxis (ABR)	Cero sangrados (%)	Demanda: 1 infusión para detener la hemorragia
Bay-94-9027	2.87	25	91%
BAX855	1.33	40	84%
N8-GP	1.9	38	96%
rFVIII-Fc	1.6-1.96	46	87-93%
rFVIII-Single Chain	1.14	43	93.5%

FACTORES DE VIDA MEDIA LARGA

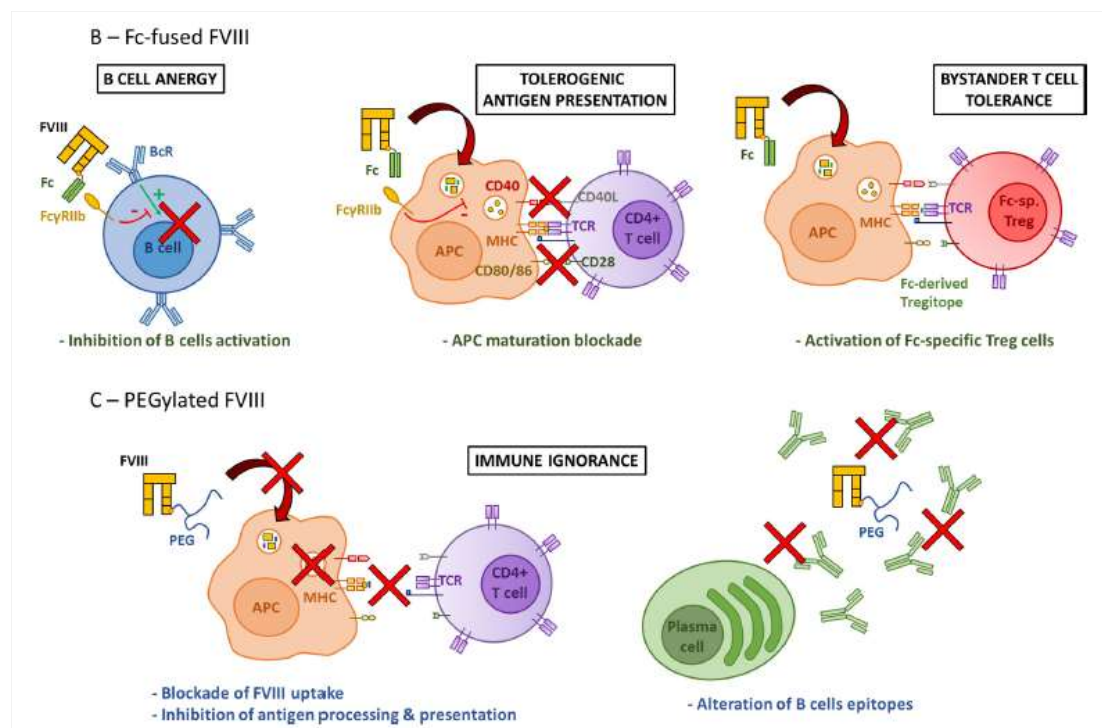
¿SERÁN MÁS EFICACES EN HEMOFILIA B?

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

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

FACTORES DE VIDA MEDIA LARGA

¿DESARROLLO DE INHIBIDORES?





FACTORES DE VIDA MEDIA LARGA

¿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

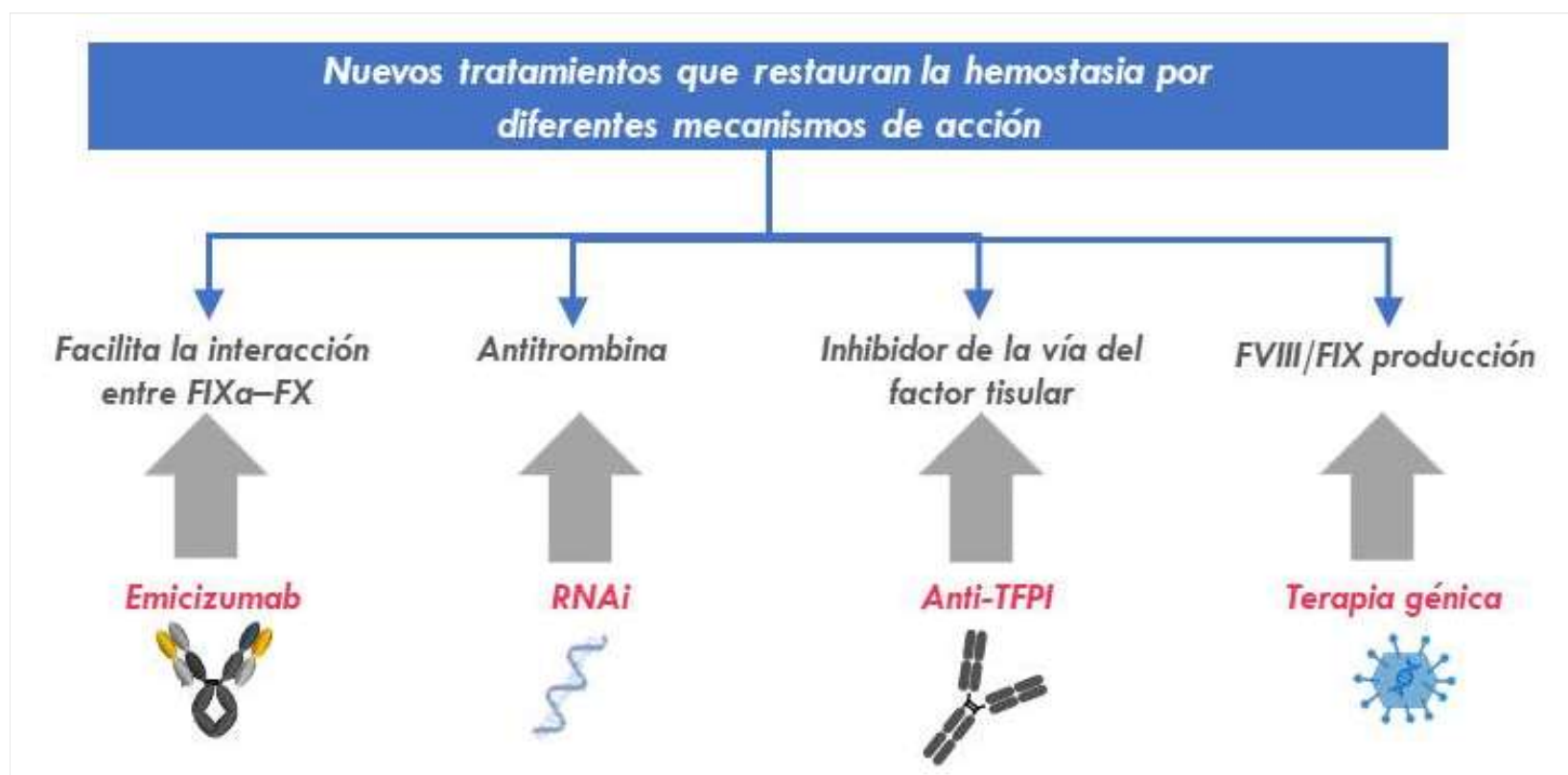
- ✓ *AFSTYLA™ presentaba menos epítopes capaces de generar respuesta inmune que FL-rFVIII y BDD-rFVIII*
- ✓ *La captación de AFSTYLA™ por las células dendríticas era menor, debido a su fuerte unión al FVW*

NUEVOS TRATAMIENTOS EN HEMOFILIA

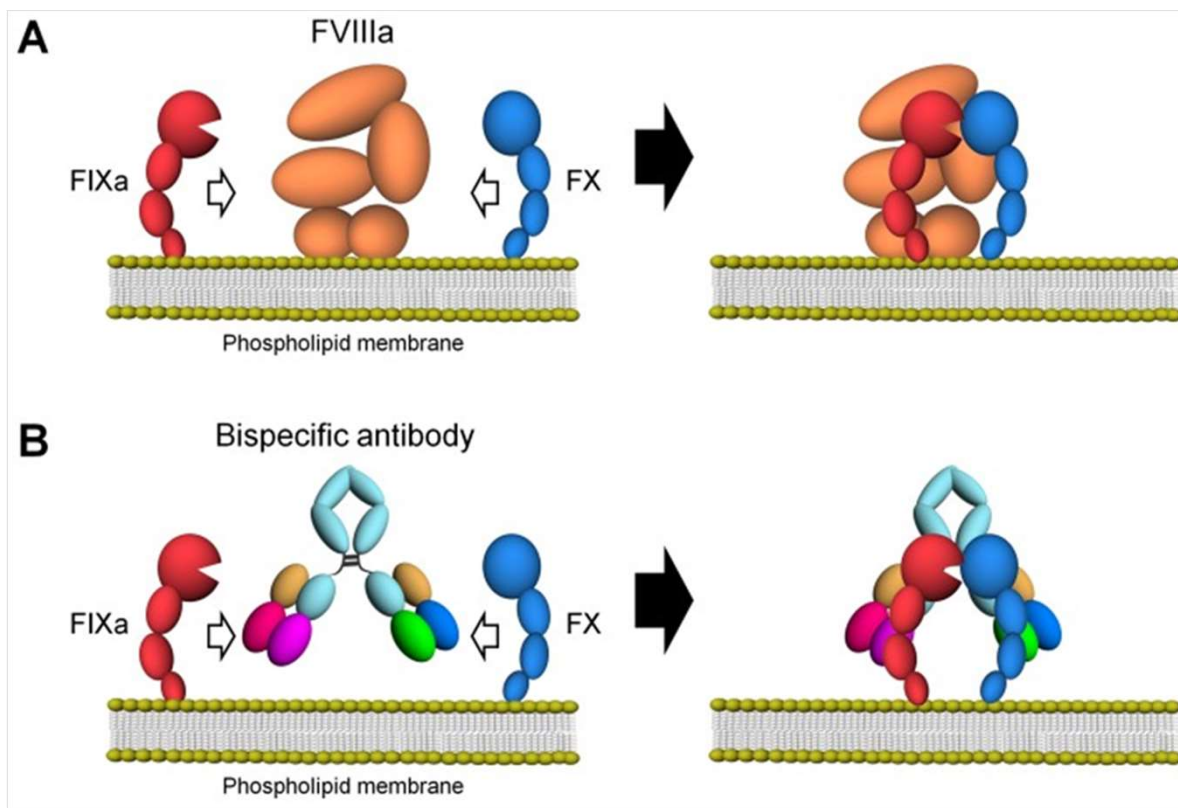
TERAPIAS SUSTITUTIVAS (EHL)

TERAPIAS NO SUSTITUTIVAS

TRATAMIENTOS CON OTRAS DIANAS TERAPÉUTICAS



ANTICUERPO ACE910 (EMICIZUMAB)



ANTICUERPO ACE910 (EMICIZUMAB)

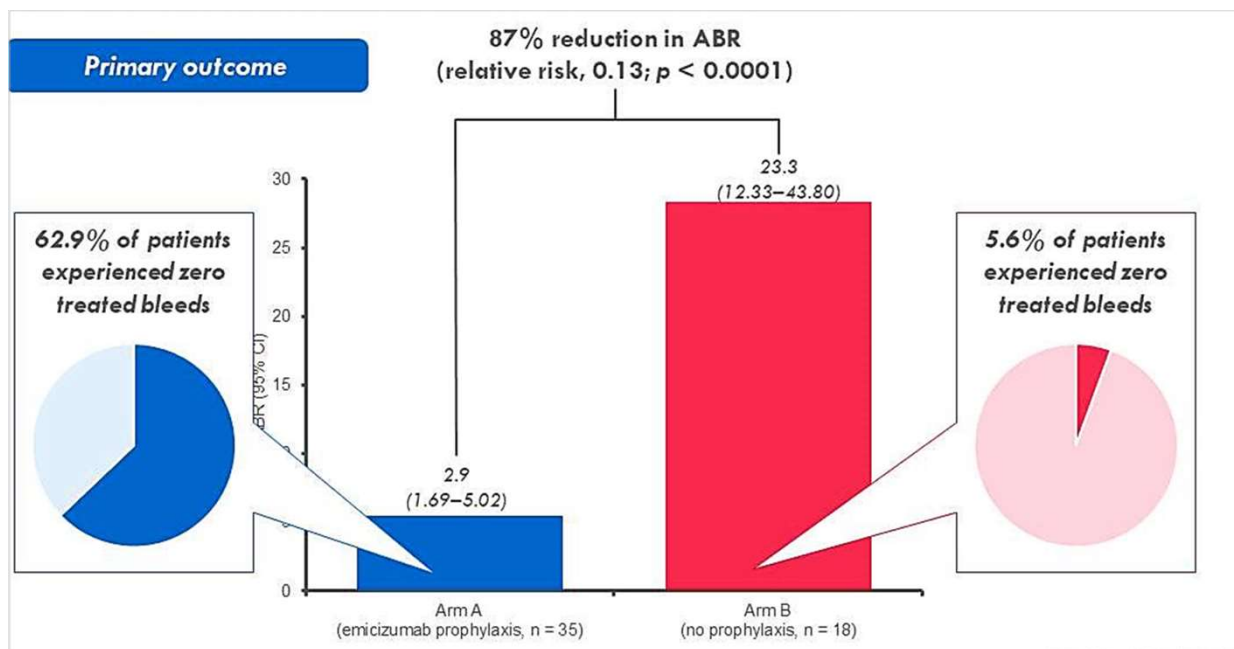


Hemofilia A con o sin inhibidor

Buena disponibilidad por vía subcutánea

Vida media: 4-5 semanas

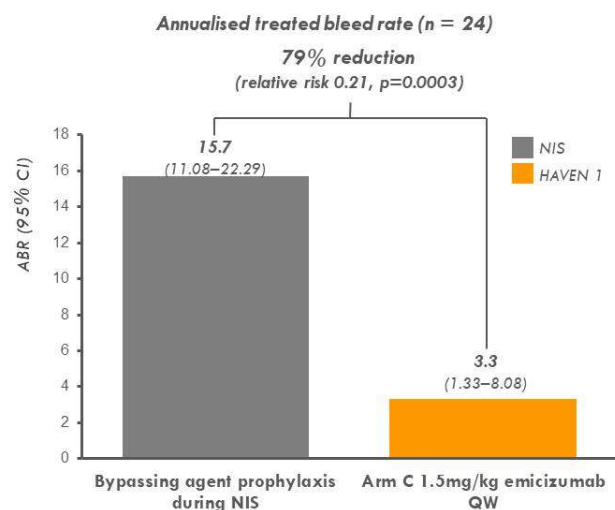
HAVEN 1: HEMOFILIA A CON INHIBIDOR



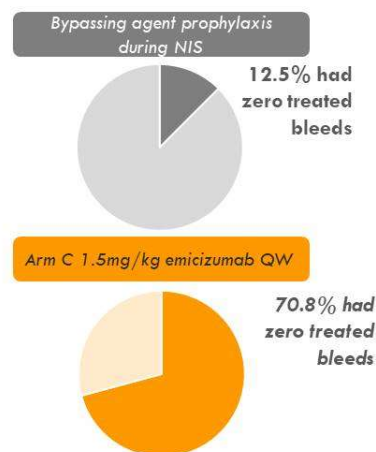
Reducción de los episodios de sangrado en un 87% con emicizumab

HAVEN 1: HEMOFILIA A CON INHIBIDOR

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



Patients with zero treated bleeds



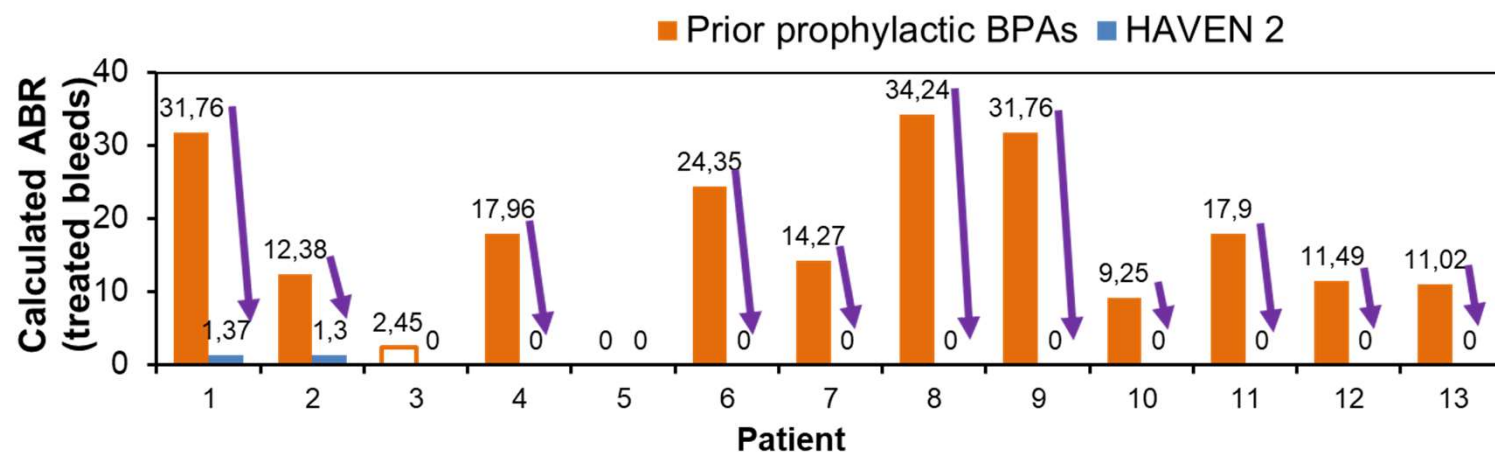
Reducción de la ABR en un 79% mientras estaban en profilaxis con emicizumab en comparación con la profilaxis con agentes bypass

HAVEN 2: PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INHIBIDOR

Reducción del ABR un 99% con emicizumab frente a la profilaxis con BPA

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 Young¹, Johannes Oldenburg², Ri Liesner³, Victor Jiménez-Yuste⁴,
María Elisa Mancuso⁵, Tiffany Chang⁶, Marianne Uguen⁷,
Christophe Dhalluin⁷, Christophe Schmitt⁷, Sabine Fuerst-Recktenwald⁷,
Midori Shima⁸, Rebecca Kruse-Jarres⁹



Number of treated bleeds (prior BPAs/HAVEN 2)	10	1	4	1	1	0	6	0	0	0	8	0	5	0	12	0	12	0	2	0	5	0	5	0	7	0
Follow-up (days) (prior BPAs/HAVEN 2)	115	267	118	281	149	291	122	291	61	291	120	278	128	277	128	277	138	277	79	259	102	259	159	242	232	106



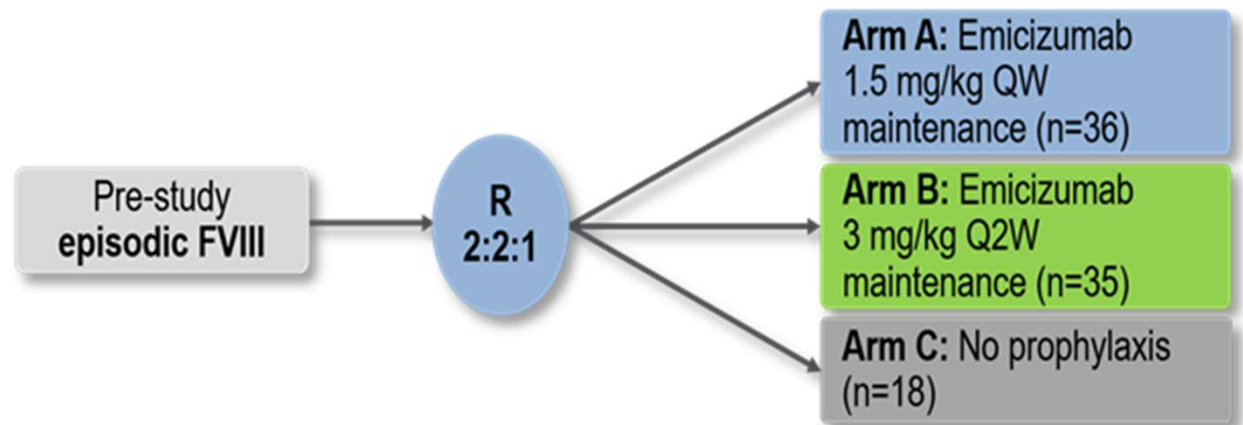
HAVEN 3: HEMOFILIA A SIN INHIBIDOR

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 30, 2018 VOL. 379 NO. 9

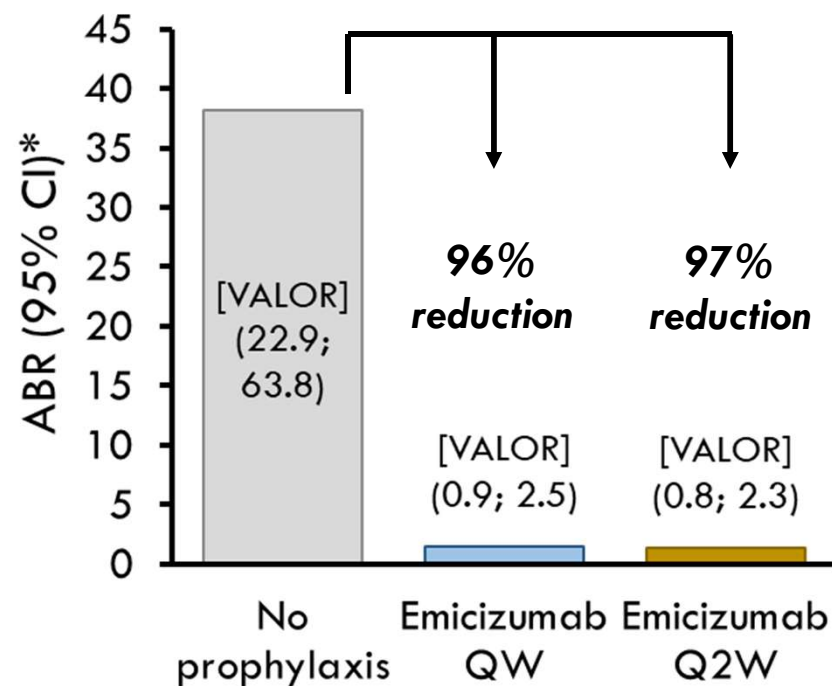
Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors

J. Mahlangu, J. Oldenburg, I. Paz-Priel, C. Negrier, M. Niggli, M.E. Mancuso, C. Schmitt, V. Jiménez-Yuste, C. Kempton, C. Dhalluin, M.U. Callaghan, W. Bujan, M. Shima, J.I. Adamkewicz, E. Asikanius, G.G. Levy, and R. Kruse-Jarres



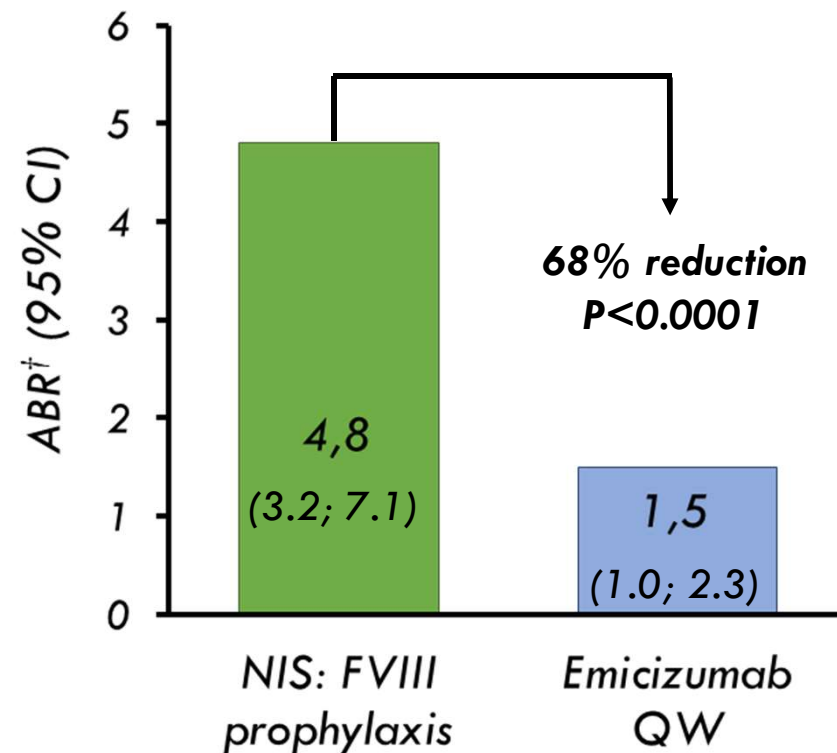
HAVEN 3: HEMOFILIA A SIN INHIBIDOR

Endpoint	Arm A: Emicizumab 1.5 mg/kg QW n=36	Arm B: Emicizumab 3 mg/kg Q2W n=35	Arm C: No prophylaxis n=18
Median efficacy period, weeks (min-max)	29.6 (17.3-49.6)	31.3 (7.3-50.6)	24.0 (14.4-25.0)
ABR, model based* (95% CI)	1.5 (0.9; 2.5)	1.3 (0.8; 2.3)	38.2 (22.9; 63.8)
Patients with zero bleeds, % (95% CI)	55.6 (38.1; 72.1)	60.0 (42.1; 76.1)	0.0 (0.0; 18.5)



HAVEN 3: HEMOFILIA A SIN INHIBIDOR

Endpoint	Arm D: Emicizumab 1.5 mg/kg QW n=48*	NIS: FVIII prophylaxis n=48
Duration of efficacy period, median (min-max), weeks	33.7 (20.1–48.6)	30.1 (5.0–45.1)
ABR, model based (95% CI) [†]	1.5 (1.0; 2.3)	4.8 (3.2; 7.1)
Patients with zero bleeds, % (95% CI)	54.2 (39.2; 68.6)	39.6 (25.8; 54.7)



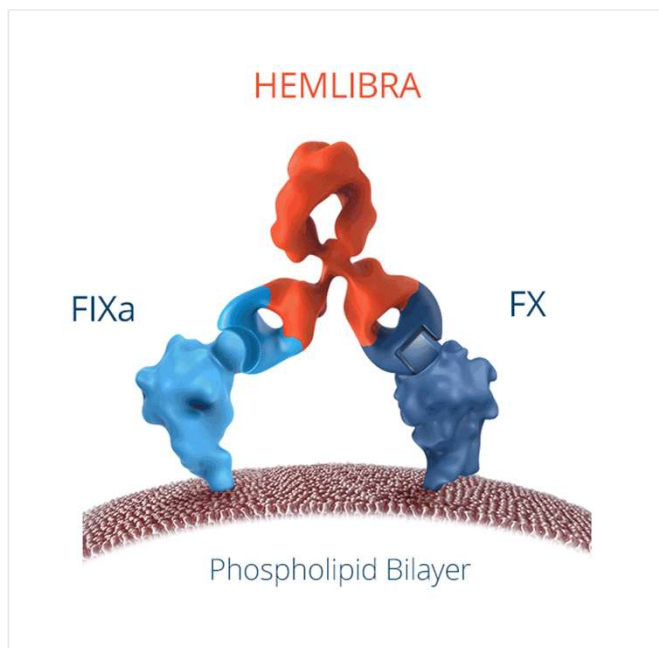
EVENTOS ADVERSOS GRAVES

3 MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS Y 2 EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS



- ✓ *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 tratamiento con emicizumab*

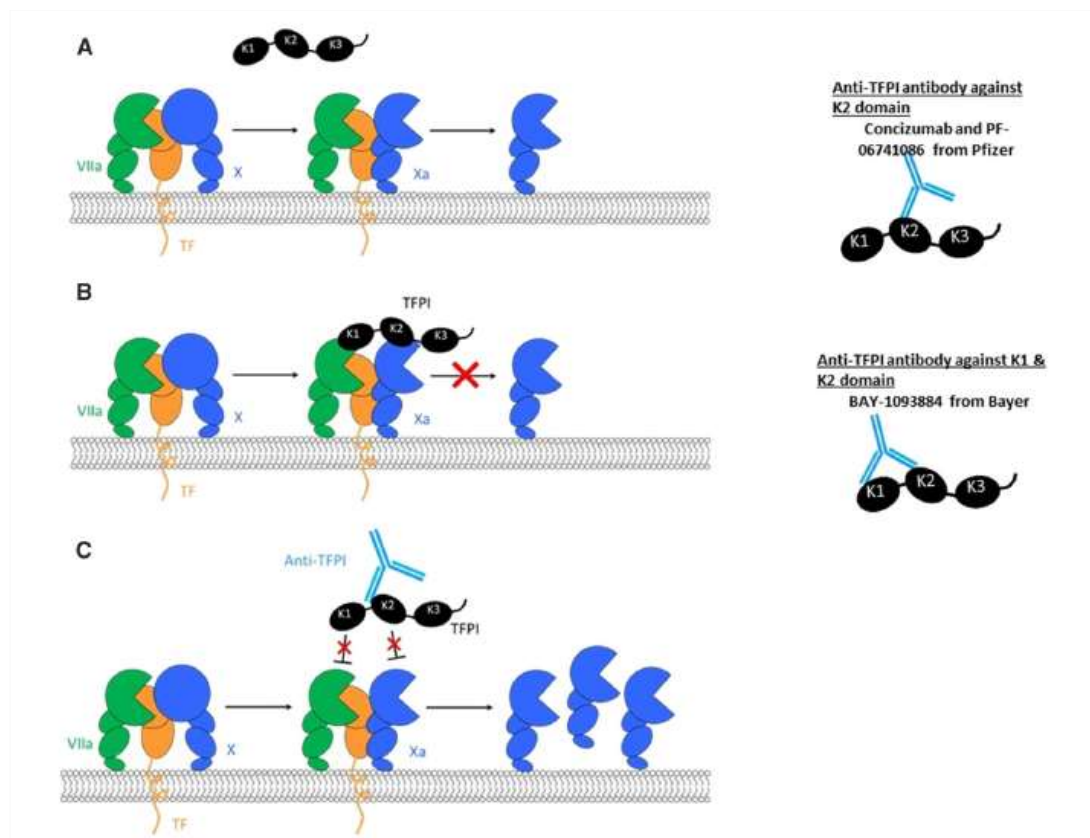
EMICIZUMAB: HEMLIBRA®



EMICIZUMAB HA SIDO APROVADO:

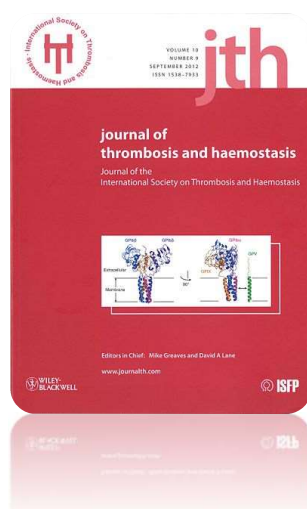
- ✓ **FDA Noviembre 2017:** profilaxis en pacientes adultos/pediátricos con **hemofilia A con inhibidor**
- ✓ **EMA Enero 2018:** pacientes con hemofilia A **con inhibidor**
- ✓ **FDA Octubre 2018:** pacientes con hemofilia A **sin inhibidor**

MOLÉCULAS ANTI-TFPI





CONCIZUMAB: ENSAYO FASE 1B



Journal of Thrombosis and Haemostasis, 16: 1–12

DOI: 10.1111/jth.14272

ORIGINAL ARTICLE

A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A

H. EICHLER,* P. ANGCHAIKUSIRI,† K. KAVAKLI,‡ P. KNOEBL,§ J. WINDYGA,¶
V. JIMÉNEZ-YUSTE,** A. HYSANI,†† U. FRIEDRICH†† and P. CHOWDARY‡‡

*Institute of Clinical Hemostaseology and Transfusion Medicine, Saarland University and University Hospital, Homburg/Saar, Germany;

†Division of Hematology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand; ‡Department of

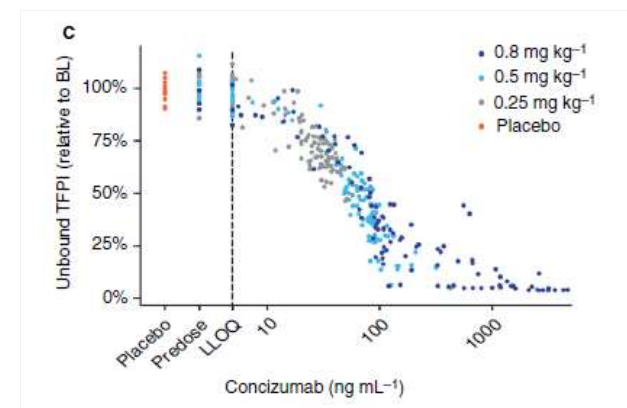
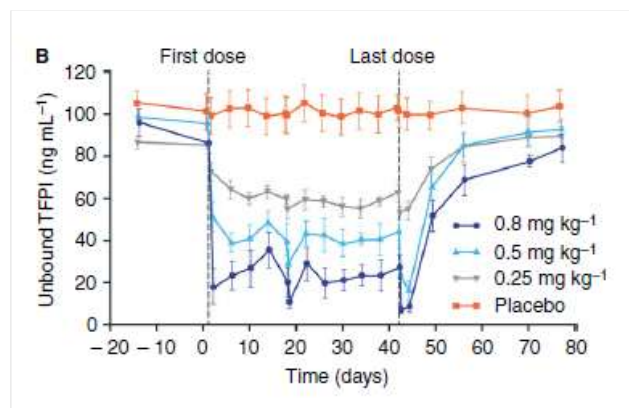
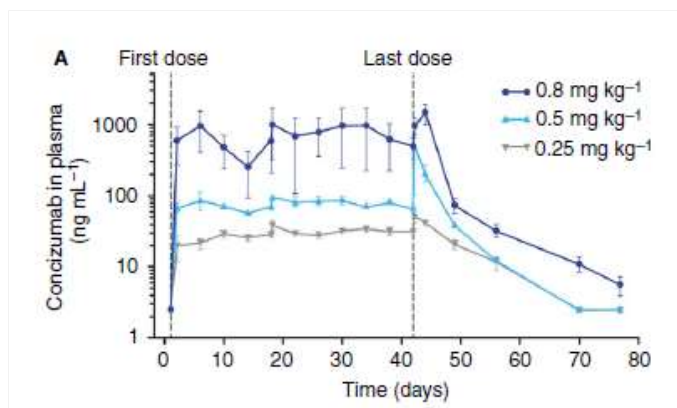
Hematology, Ege University Children's Hospital, Izmir, Turkey; §Department of Medicine 1, Division of Hematology and Hemostasis, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ¶Department of Disorders of Hemostasis and Internal Medicine, Institute of Hematology and

Transfusion Medicine, Warsaw, Poland; **Hematology Department, La Paz University Hospital, Madrid, Spain; ††Research and Development, Novo Nordisk A/S, Copenhagen, Denmark; and ‡‡Katharine Dormandy Haemophilia Centre and Thrombosis Unit, Royal Free London NHS

Foundation Trust, London, UK

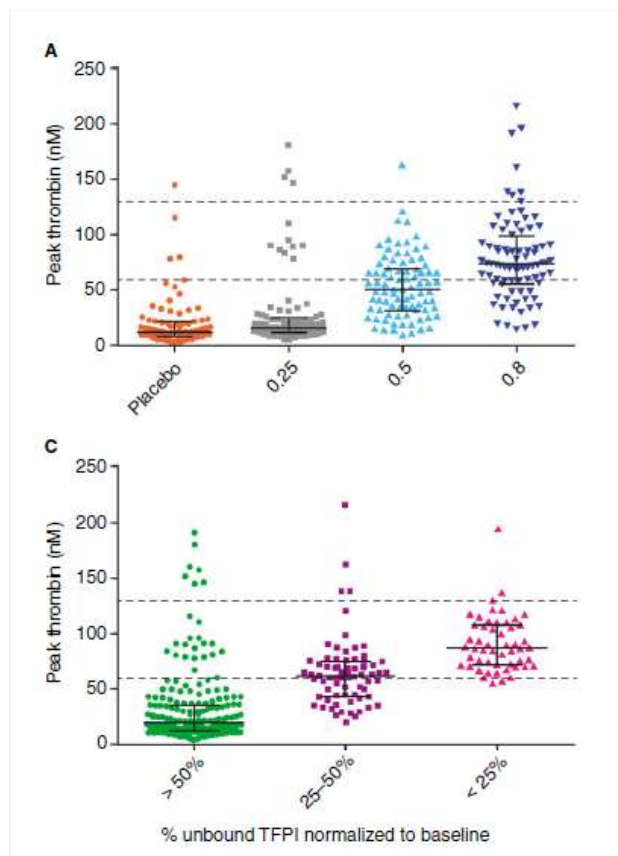
To cite this article: Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, Knoebel P, Windyga J, Jiménez-Yuste V, Hyseni A, Friedrich U, Chowdary P. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2018; <https://doi.org/10.1111/jth.14272>.

CONCIZUMAB: ENSAYO FASE 1B



- ✓ *Farmacocinética de concizumab no lineal*
- ✓ *Disminución de los niveles y actividad residual de TFPI, dosis dependiente*

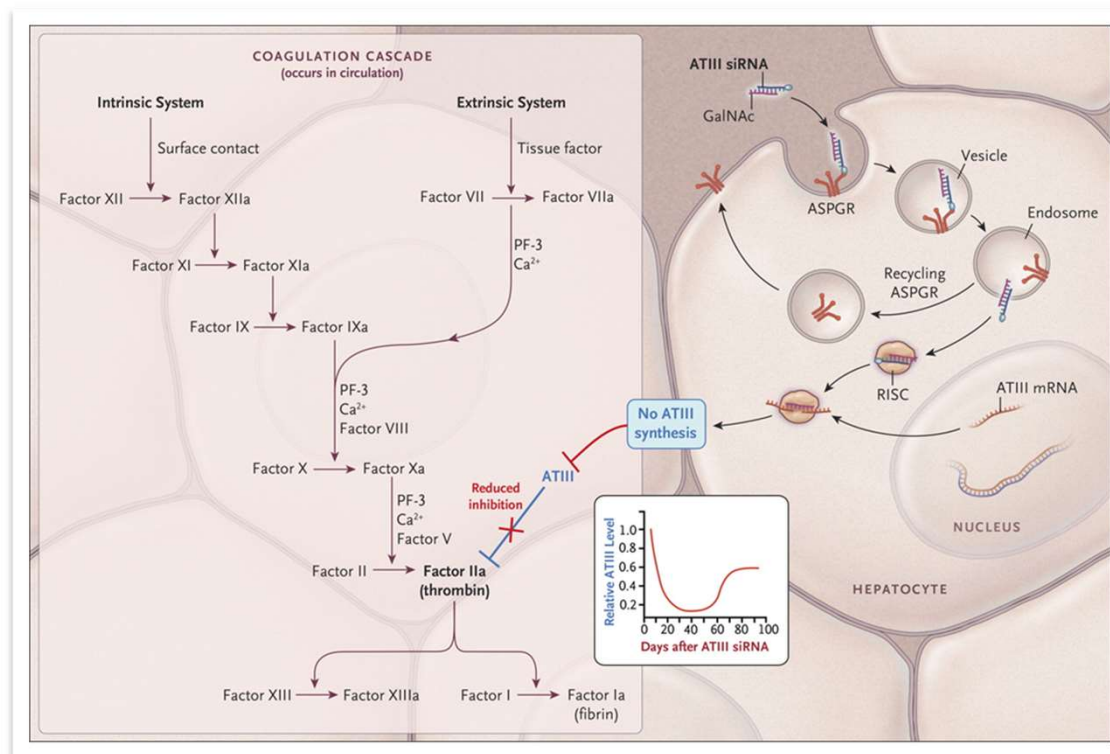
CONCIZUMAB: ENSAYO FASE 1B



- ✓ La generación de trombina aumenta con la dosis de concizumab
- ✓ El pico de trombina generado es mayor cuanto menor es la actividad residual de TFPI
- ✓ Menor número de sangrados en los pacientes que recibieron la dosis más elevada de concizumab

ALN-AT3, FITUSIRÁN

Es una molécula de RNA de interferencia que silencia los genes asociados a la producción de antitrombina por los hepatocitos



ALN-AT3, FITUSIRÁN

Ensayo	Pacientes	Dosis	Reducción de AT (%)	ABR	Efectos adversos
Fase I (001)	HA, HB (N=30)	0.015-0.075 mg/kg/s 0.225-1.8 mg/kg/mes	70-89	-	Reacción local
Fase II (002)	HA, HB (N=33) HA-I, HB-I	50 mg/mes 80 mg/mes	78-88	1.7	Reacción local Elevación transaminasas Trombosis seno cavernoso
Fase III (003)	HA-I; HB-I (N=54) A demanda	80 mg/mes 80 mg/mes	-	-	-
Fase III (004)	HA, HB (N=120) Profilaxis				

ALN-AT3, FITUSIRÁN

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

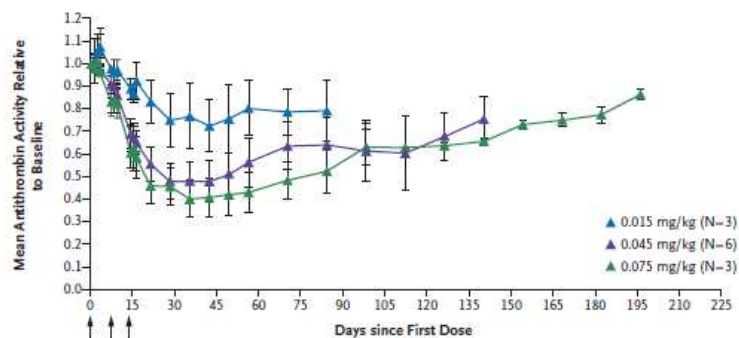
Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy

K.J. Pasi, S. Rangarajan, P. Georgiev, T. Mant, M.D. Creagh, T. Lissitchkov, D. Bevan, S. Austin, C.R. Hay, I. Hegemann, R. Kazmi, P. Chowdary, L. Gercheva-Kyuchukova, V. Mamonov, M. Timofeeva, C.-H. Soh, P. Garg, A. Vaishnaw, A. Akinc, B. Sørensen, and M.V. Ragni

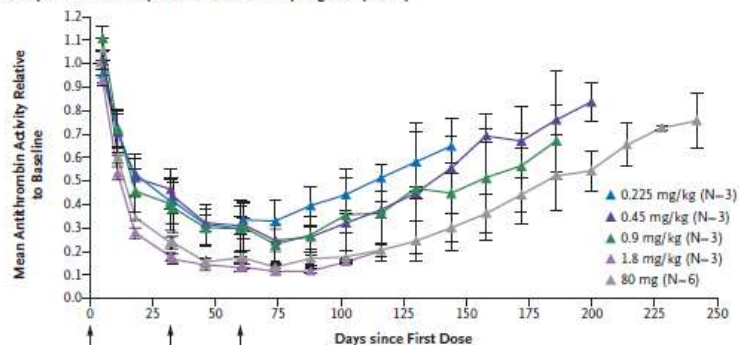
N Engl J Med 2017; 377:819-28

ALN-AT3, FITUSIRÁN

B Participants with Hemophilia on Once-Weekly Regimen (Part B)

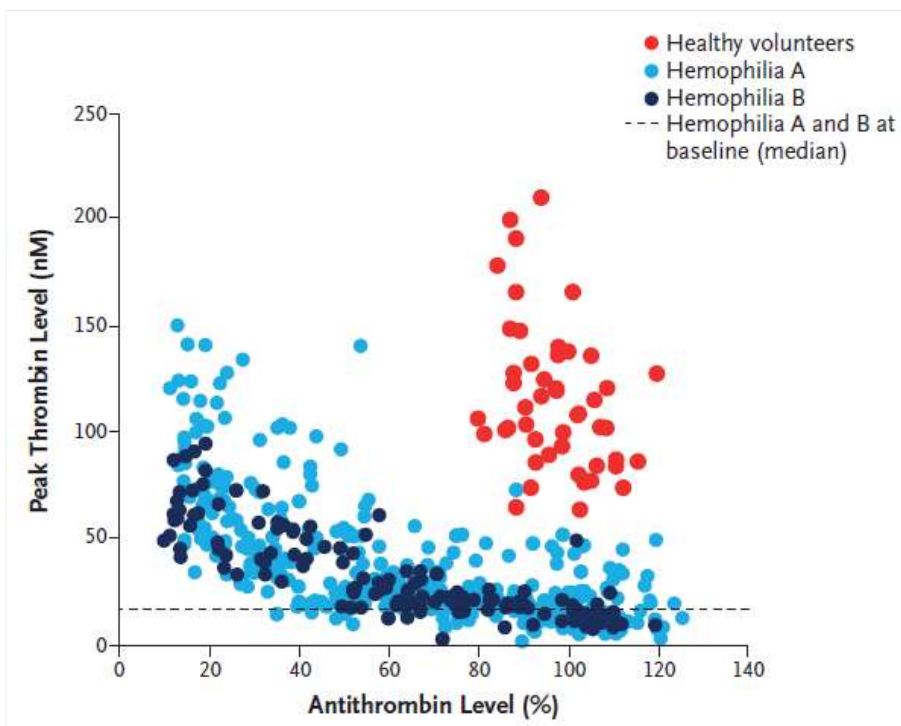


C Participants with Hemophilia on Once-Monthly Regimen (Part C)



- Reducción de la síntesis de AT es dosis dependiente
- Semanal: dosis **0.075 mg/kg** disminución de AT **61%**
- Mensual: dosis **0.225 mg/kg** disminución de AT **70%**; dosis **1.8 mg/kg** disminución **89%**
- Dosis fija mensual: **80 mg**, disminución **87%**

ALN-AT3, FITUSIRÁN



Cuanto menores son los niveles de AT mayor es la generación de trombina

Una reducción de los niveles de AT >75% produce un pico de trombina similar a los voluntarios sanos

ALN-AT3, FITUSIRÁN

- **EFICACIA:** ensayo en fase II (33 pacientes, 14 con inhibidor)
 - ✓ Pacientes sin inhibidor en profilaxis: prefitusirán ABR: 2; fitusirán ABR: 1.7
 - ✓ Pacientes con inhibidor: prefitusirán ABR: 38; fitusirán ABR: 0
 - ✓ Disminución de AT 80%, ABR: 1

- **EVENTOS ADVERSOS:** toxicidad hepática, trombosis en seno cavernoso



CONSIDERACIONES FINALES

- *Los concentrados de factor de vida media larga son más eficaces: mayor AUC y niveles valle más altos*
- *EHL: profilaxis más eficaz y aumento de la adherencia*
- *Ventajas de las nuevas moléculas (emicizumab, concizumab y fitusirán): administración SC, mayor vida media, mayor número de indicaciones*
- *Precaución: eventos tromboembólicos*
- *Presente y futuro prometedor en el tratamiento de los pacientes con hemofilia*