XIII jornadas farmacéuticas

SOBRE EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE HEMOFÍLICO Y COMPLICACIONES ASOCIADAS

# Nuevas Dianas y Opciones Terapéuticas en la Hemostasia

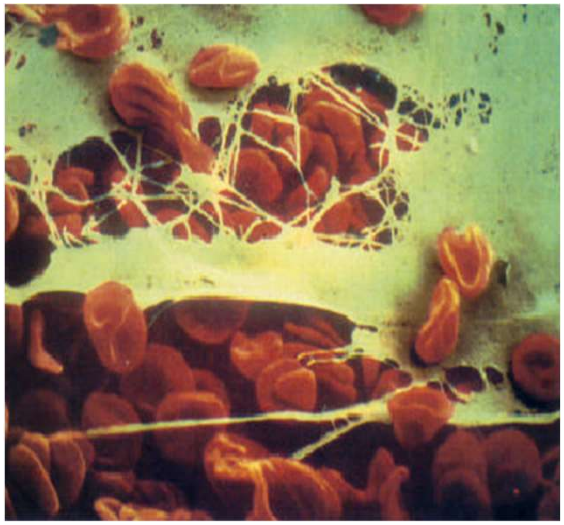
Dr. Ramiro Núñez
HUVR. Sevilla

Madrid 28 de Noviembre. 2018

# Concepto de hemostasia

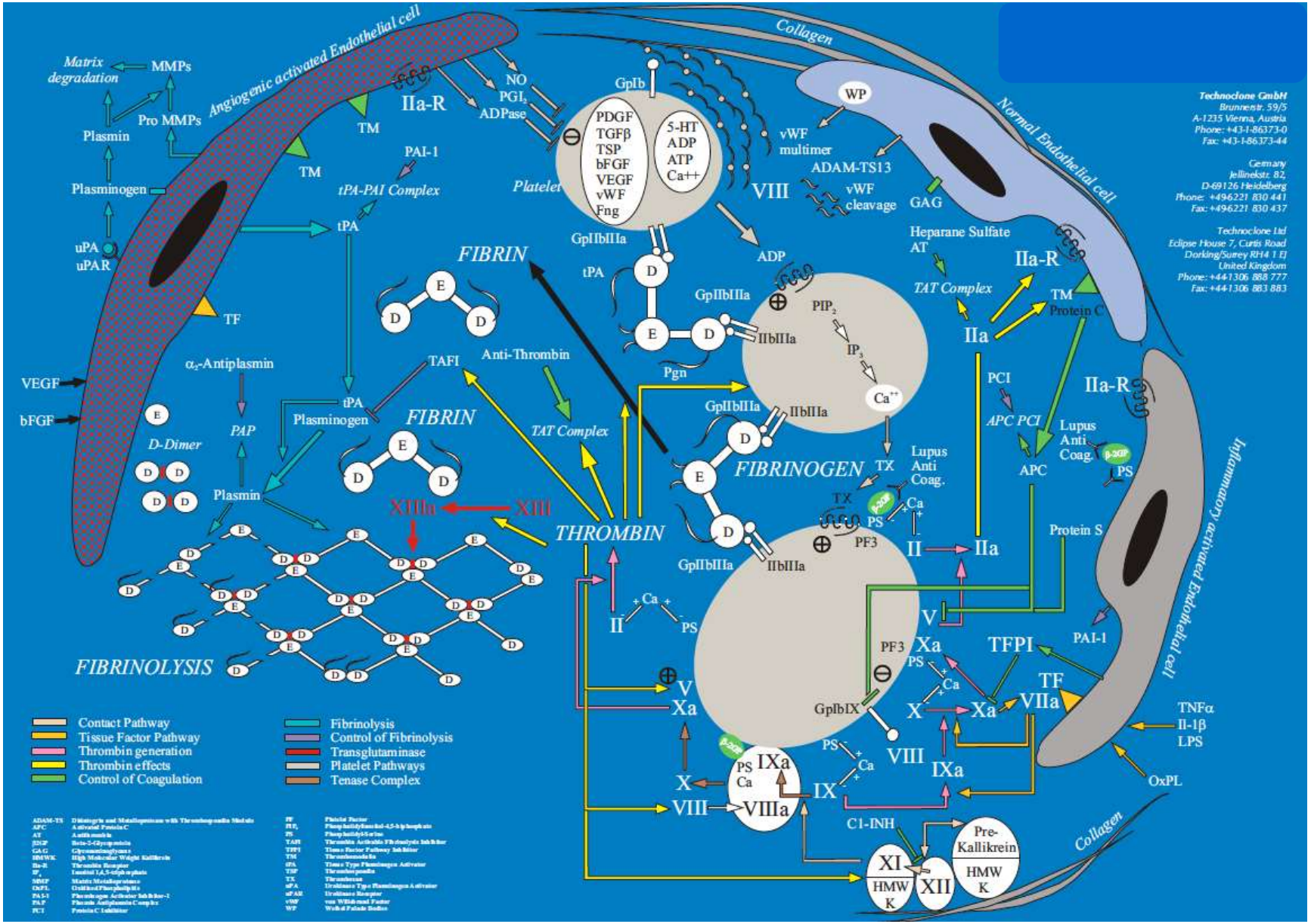
Mecanismo de defensa constituido por un conjunto organizado de interacciones entre células y vasos sanguíneos, proteínas plasmáticas y sustancias de muy bajo peso molecular cuya función es:

- Prevenir la pérdida de sangre de los vasos intactos.
- Detener hemorragia de vasos lesionados.
- Mantener flujo sanguíneo.
- Interacción con otros sistemas biológicos: reparación de tejidos y vasos lesionados, defensa frente a microorganismos.

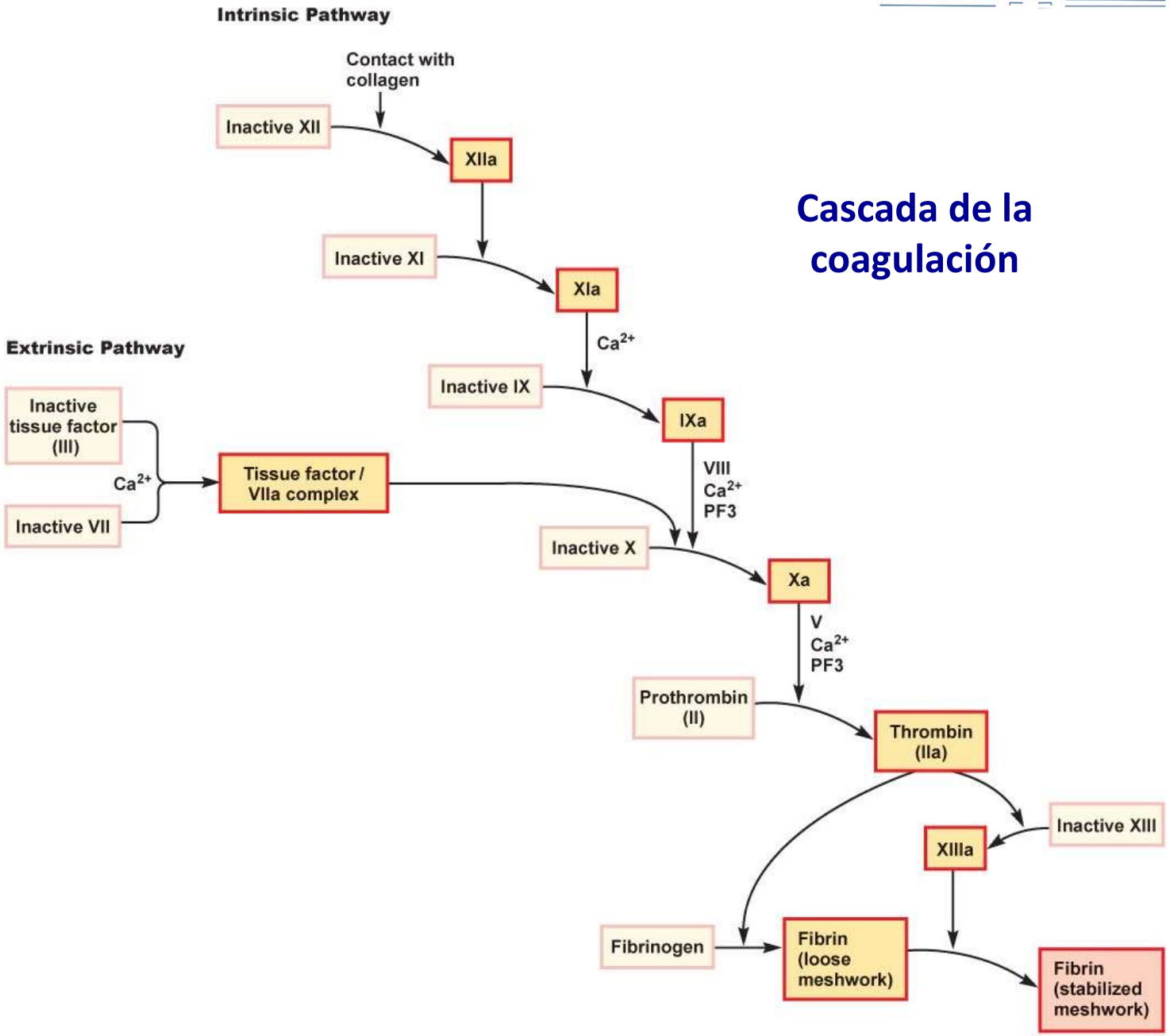


**Eficacia + Inocuidad: rápida, localizada y poco extensa.**

# Hemostasia: proceso integrado complejo

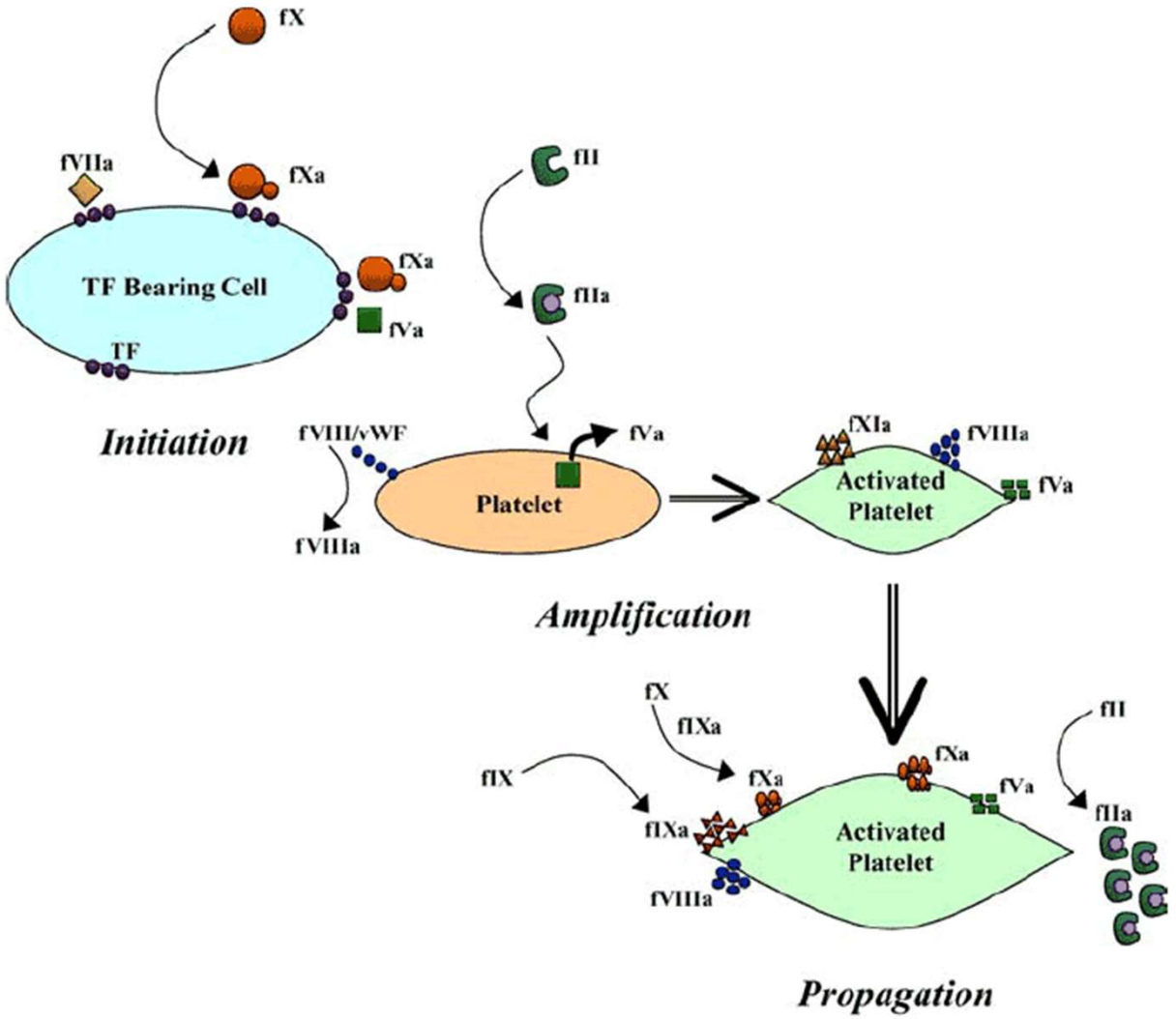


# Cascada de la coagulación




© 2011 Pearson Education, Inc.

# Modelo celular de la hemostasia



## MIÉRCOLES, 28

08,30 Entrega de Documentación

09,00 - 09,30 Inauguración de las Jornadas
Dr. R. Pérez-Santamarina Feijoo
Dra. Y. Fuentes Rodriguez
Dra. A. Herrero Ambrosio
Dr. J.A. Romero Garrido
Dr. V. Jiménez Yuste

09,30 - 12,00 MESA REDONDA:
Hemostasia. De los nuevos conceptos a la aplicación clínica
*Modera:* Dr. J. A. Romero Garrido

El Proceso Fisiológico de la Hemostasia
Dr. J. A. Romero Garrido

Nuevas Dianas y Opciones Terapéuticas en la Hemostasia
Dr. R. Núñez Vázquez

Características Técnicas y Farmacocinéticas de los Concentrados de Factor de la Coagulación
Dr. B. Montoro Ronsano

Debate

12,00 - 12,30 Pausa - Café

12,30 - 15,00 MESA REDONDA:
Manejo clínico del paciente con Coagulopatía Congénita
*Modera:* Dr. V. Jiménez Yuste

Parámetros Diagnósticos y de Tratamiento en las Coagulopatías Congénitas
Dra. M. T. Álvarez Román

Experiencia con los nuevos factores de coagulación
Dra. M. Martín Salces

Manejo Hemostático en Cirugías de Pacientes con Hemofilia
Dr. Santiago Bonanad Boix

Debate

15,00 - 16,30 Almuerzo de Trabajo

16,30 - 18,00 MESA REDONDA:
Estrategias en el manejo de las complicaciones de las Coagulopatías Congénitas
*Modera:* Dr. J. A. Romero Garrido

Estrategias en la prevención de Inhibidores en pacientes con Hemofilia
Dr. Saturnino Haya Gualta

Estrategias de tratamiento en pacientes con V. Willebrand
Dr. Francisco Javier Batlle Fonrodona

Nuevas estrategias en el Tratamiento de pacientes con Inhibidor
Dr. V. Jiménez Yuste

Debate

18,00 - 19,00 Actividades del Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados de la SEFH: GEMEH.
Dr. J.B. Montoro Ronsano
Dr. J.A. Romero Garrido

## JUEVES, 29

09,30 - 12,00 MESA REDONDA:
Tratamiento de soporte en el paciente con coagulopatías
*Modera:* Dra. Yolanda Fuentes Rodriguez

Cirugía Ortopédica en Personas con Hemofilia
Dr. C. Rodríguez-Merchán

Rehabilitación del Paciente Hemofílico
Dra. H. De la Corte Rodríguez

Apoyo Psicológico al Paciente Hemofílico
Dra. Marta Torrijos Zarcero

Implicación de Enfermería en el tratamiento de la Hemofilia
Dª Argentina Sánchez Martín

Debate

12,00 - 12,30 Pausa - Café

12,30 - 15,00 MESA REDONDA:
Impacto del Tratamiento de las Coagulopatías Congénitas en la Gestión del Servicio de Farmacia.

Comunidades Autónomas
*Modera:* Dra. A. Herrero Ambrosio
Comunidad Valenciana: Dr. J. L. Poveda Andrés
Cataluña: Dra. María Queralt Gorgas
Andalucía: Dr. F. J. Bautista Paloma
Comunidad de Madrid: Dr. J. A. Romero Garrido

Debate

15,00 - 16,30 Almuerzo de trabajo

16,30 - 18,00 MESA REDONDA:
Patologías asociadas en pacientes hemofílicos
*Modera:* Dr. Luis González del Valle

Paciente hemofílico con VIH y coinfectados VHC
Dr. Pte. de Confirmar. Servicio de Medicina Interna. HULP.

El paciente hemofílico con otras complicaciones oncohematológicas
Dr. Pte. De confirmar.-Servicio de Hematología.-HULP

Pacientes con sangrado masivo y/o crítico
Dr. Manuel Quintana Díaz

Debate

## VIERNES, 30

09,30 - 10,30 CONFERENCIA MAGISTRAL:
Historia y evolución de la hemofilia
Dra. Carmen Altisent Roca

Introducción y presentación:
Dr. Victor Jimenez Yuste.

10,30 - 11,00 Pausa - Café

11,00 - 13,00 MESA REDONDA:
Procesos de gestión para la aprobación, comercialización y financiación de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la hemofilia
*Moderan:* Dr. Rafael. Pérez-Santamarina Feijoó
Director-Gerente Hospital Univ. La Paz
Dr. Jose Muñoz y Ramón
Director-Médico Hospital Univ. La Paz

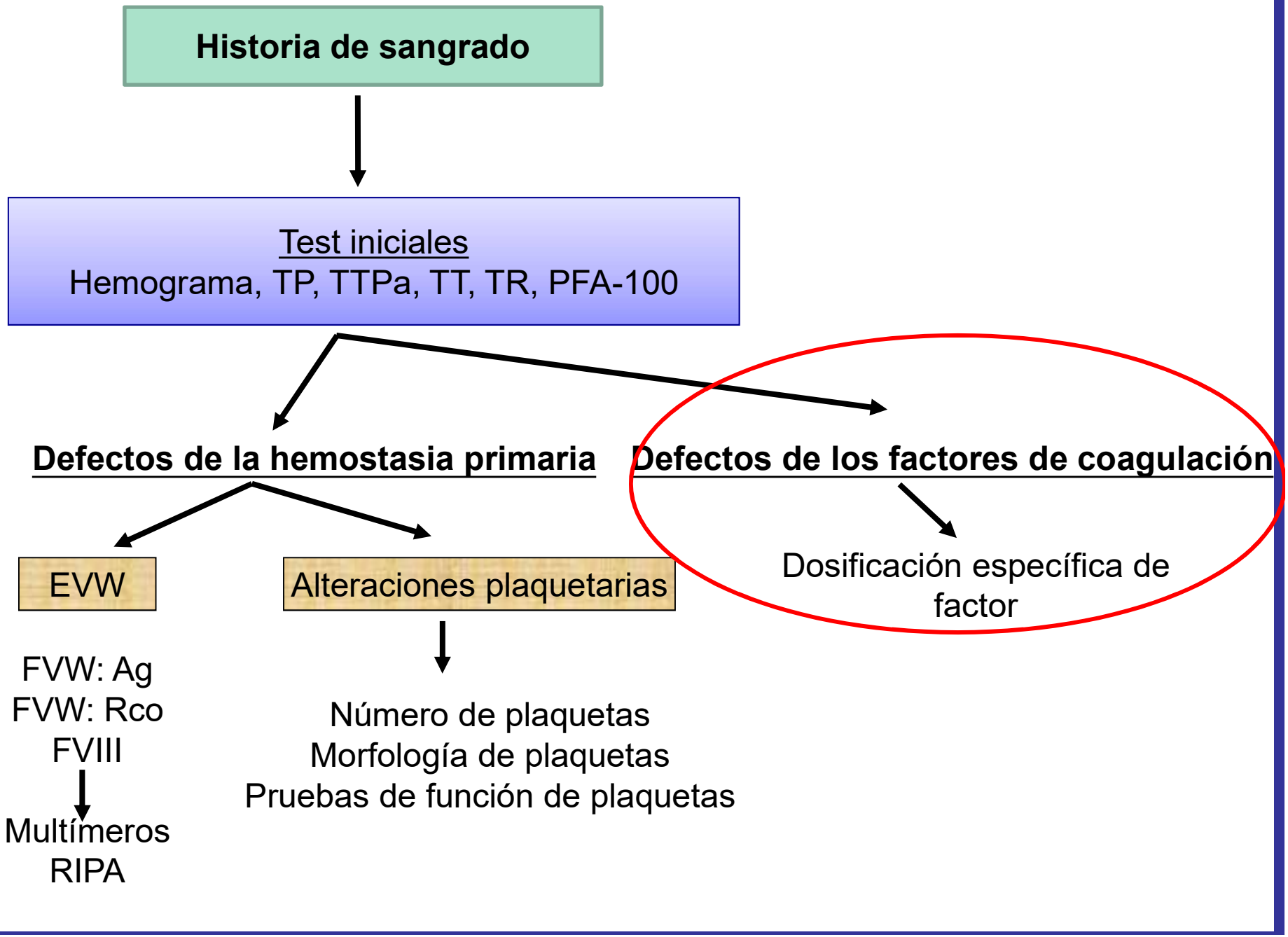
Dr. Pendiente de Determinar
Agencia Europea del Medicamento

Dr. Pendiente de Determinar
Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad

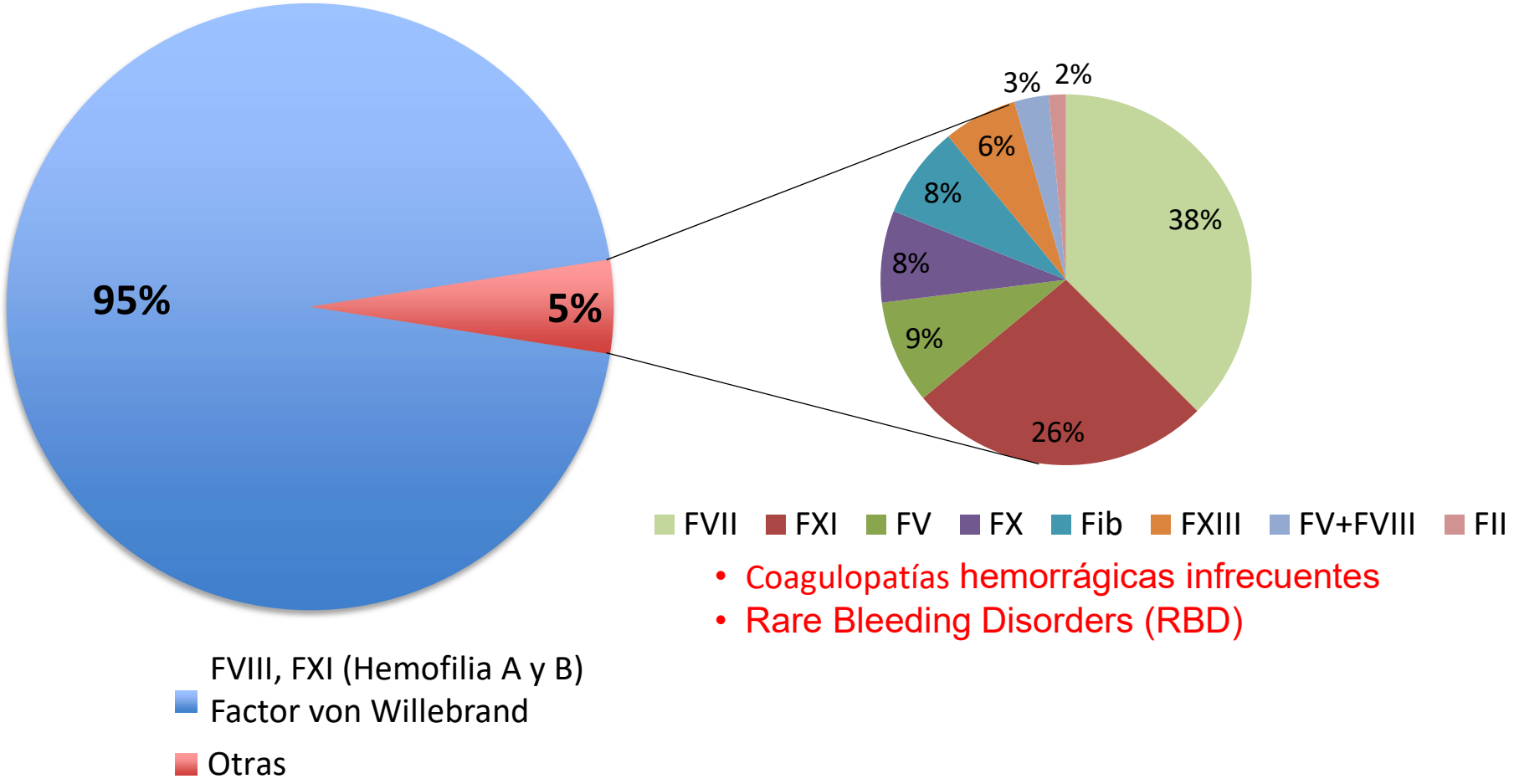
Dra. María José Calvo Alcántara.
Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid

Debate

13,00 - 14,00 Conclusiones y Clausura de las Jornadas.
Entrega de Diplomas

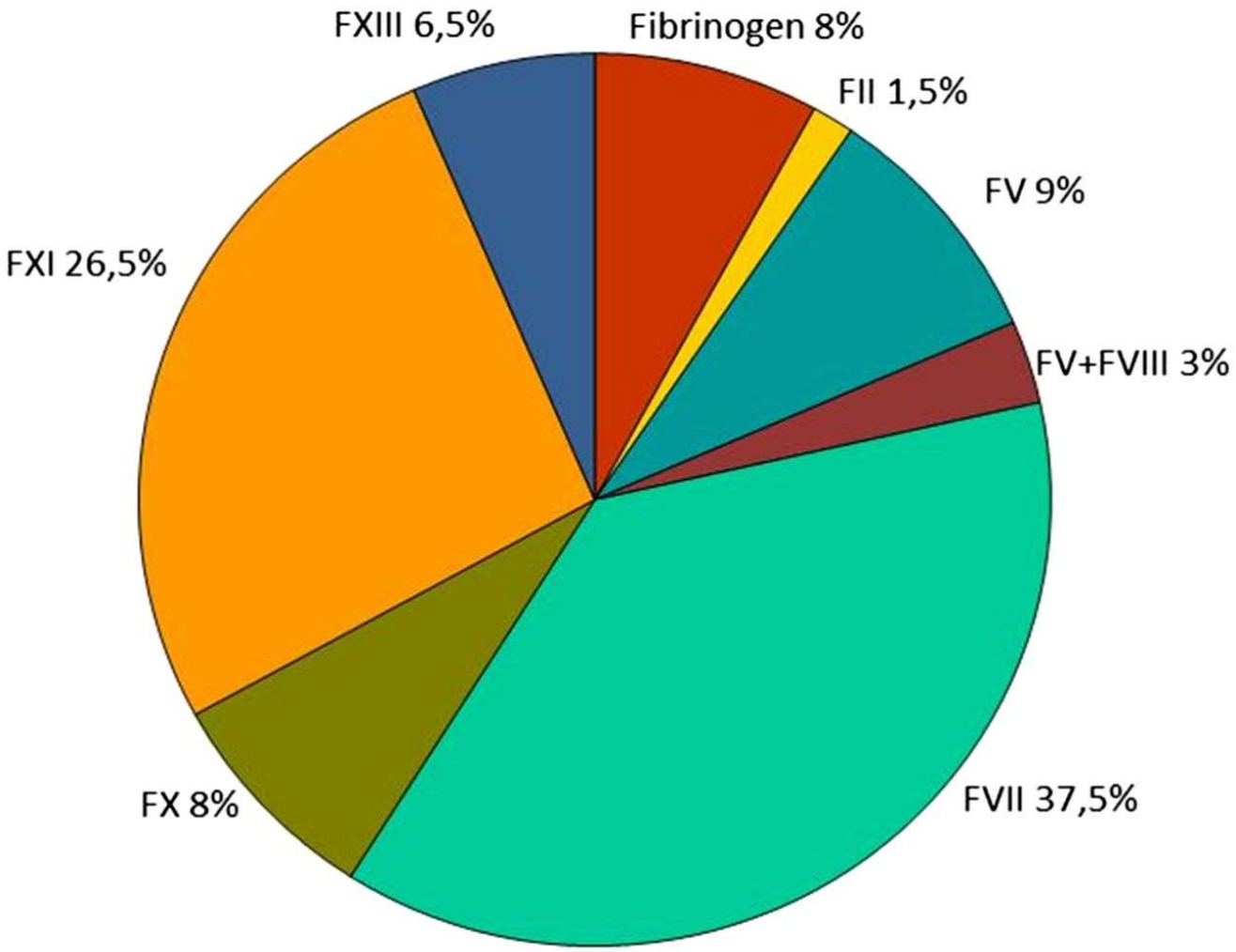

Historia de sangrado
Test iniciales
Hemograma, TP, TTPa, TT, TR, PFA-100
Defectos de la hemostasia primaria
Defectos de los factores de coagulación
EVW
Alteraciones plaquetarias
Dosificación específica de factor
FVW: Ag
FVW: Rco
FVIII
Multímeros
RIPA
Número de plaquetas
Morfología de plaquetas
Pruebas de función de plaquetas

# Enfermedades congénitas hemorrágicas de la coagulación




- Coagulopatías hemorrágicas infrecuentes
- Rare Bleeding Disorders (RBD)

# Distribución de las RBDs. Registros WFH y EN-RBD




Roberta Palla et al. Blood 2015;125:2052-2061

blood

# Registros

- European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD; Peyvandi et al, 2012a),
- North American Rare Bleeding Disorders Registry (Acharya et al, 2004)
- Several disease-specific registries (Herrmann et al, 2006, 2009; Ivaskevicius et al, 2007; Bernardi et al, 2009).

# Prevalencia

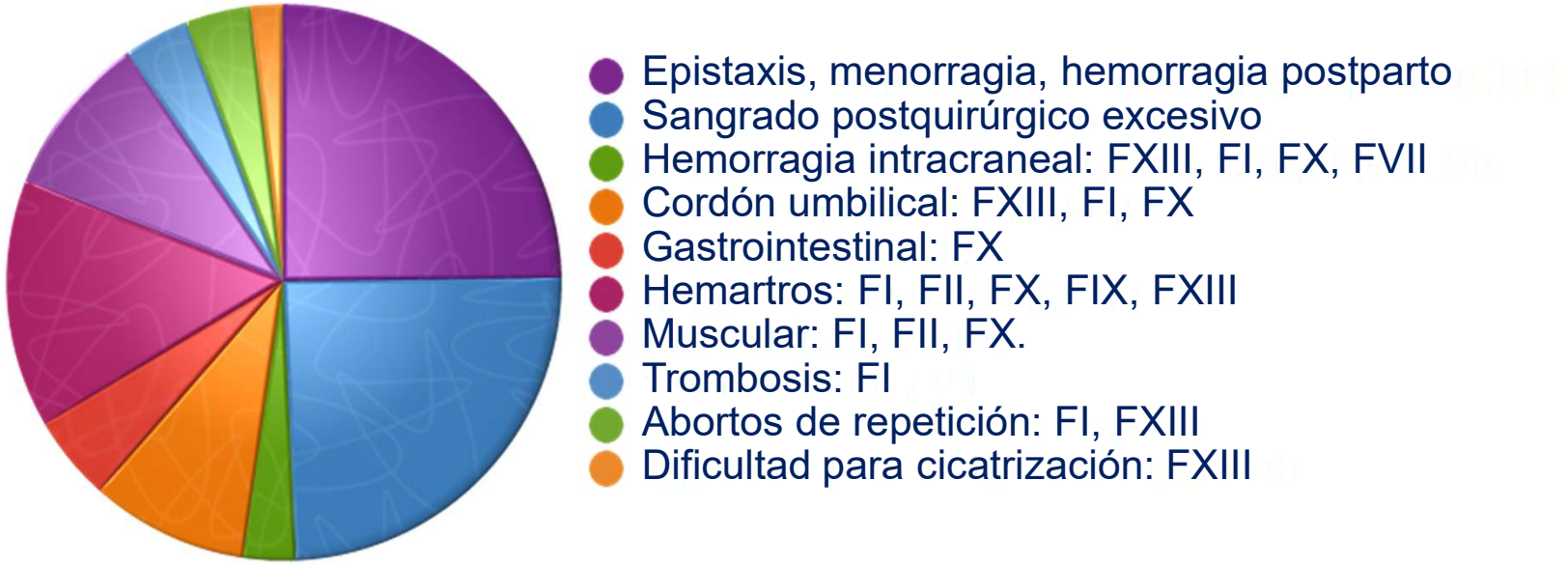
| Disorder | Worldwide prevalence | Gene(s) involved |
|---|---|---|
| Fibrinogen deficiency (F1D) | 1:1 million (AR)<br>Unknown (AD) | *FGA*, *FGB*, *FGB* |
| Prothrombin deficiency (F2D) | 1:2 million | *F2* |
| Factor V deficiency (F5D) | 1:1 million | *F5* |
| Factor VII deficiency (F7D) | 1:0·5 million | *F7* |
| Factor X deficiency (F10D) | 1:1 million | *F10* |
| Factor XI deficiency (F11D) | 1:1 million (AR) | *F11* |
| Factor XIII deficiency (F13D) | 1:2 million | *F13A*, *F13B* |
| Factor V + VIII deficiency (F5F8D) | 1:1 million | *LMAN*, *MCDF2* |
| Vitamin K dependent coagulation factor deficiency (VKDCFD) | 1:1 million | *GGCX*, *VKORC1* |

AR, autosomal recessive; AD, autosomal dominant.

| | |
|---|---|
| Hemofilia A (déficit FVIII) | 1x 5.000 varones |
| Hemofilia B (deficit FIX) | 1x 30.000 varones |

# Manifestaciones clínicas

- Amplia variedad de síntomas, de leves a graves.
- Asociación variable entre el nivel de actividad del factor deficitario y el riesgo de sangrado.



# Fenotipo clínico y de laboratorio

OFFICIAL COMMUNICATION OF THE SSC

## Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity

F. PEYVANDI,* D. DI MICHELE,† P. H. B. BOLTON-MAGGS,‡ C. A. LEE,§ A. TRIPODI¶ and A. SRIVASTAVA** FOR THE PROJECT ON CONSENSUS DEFINITIONS IN RARE BLEEEDING DISORDERS OF THE FACTOR VIII/FACTOR IX SCIENTIFIC AND STANDARDISATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS

**Table 3** Proposal of the project on RBDs

| Coagulant factor | Laboratory phenotype | | |
|---|---|---|---|
| | Coagulant activity | | |
| | Severe | Moderate | Mild |
| Fibrinogen | Undetectable clot | 0.1–1g $L^{-1}$ | > 1 g $L^{-1}$ |
| FII | Undetectable activity | ≤ 10% | > 10% |
| FV | Undetectable activity | < 10% | ≥ 10% |
| FV + FVIII | < 20% | 20–40% | > 40% |
| FVII | < 10% | 10–20% | > 20% |
| FX | < 10% | 10–40% | > 40% |
| FXIII | Undetectable activity | < 30% | ≥ 30% |

1 Fibrinogen, FII, FX and FXIII deficiencies are RBDs with a *strong association* between clinical severity and coagulant activity level, with a few exceptions.

2 FV and FVII deficiencies are RBDs with a *poor association* between clinical severity and coagulant activity level.

3 FXI deficiency shows *no association* between clinical severity and coagulant activity level, both when undetectable or moderately reduced (< 20%).

4 Compound FV + FVIII deficiency is mainly associated with mild or moderate clinical symptoms and patients rarely experience severe bleeding.

J Thromb Haemost 2012; 10: 1938–43

# Opciones terapéuticas

- **Tratamiento sustitutivo**
  - Plasma Fresco Congelado (PFC).
  - Crioprecipitado (no utilizado en la UE).
  - Concentrados de Complejo Protrombínico (CCP).
  - Concentrados específicos:
    - Derivados del plasma: Fibrinógeno, FVII, FX, FXI y FXIII.
    - Recombinantes: FVIIa y FXIIIA2.

- **Terapias adyuvantes**
  - Antifibrinolíticos.
  - Desmopresina.
  - Estrógenos/ progesterona.
  - Trombina/fibrina tópicas.

# Opciones terapéuticas

- **Tratamiento sustitutivo**
  - Plasma Fresco Congelado (PFC).
  - Crioprecipitado (no utilizado en la UE).
  - Concentrados de Complejo Protrombínico (CCP).
  - Concentrados específicos:
    - **Derivados del plasma: Fibrinógeno, FVII, FX, FXI y FXIII.**
    - **Recombinantes: FVIIa y FXIIIA2.**

- **Terapias adyuvantes**
  - Antifibrinolíticos.
  - Desmopresina.
  - Estrógenos/ progesterona.
  - Trombina/fibrina tópicas.

# Deficiencia FVII

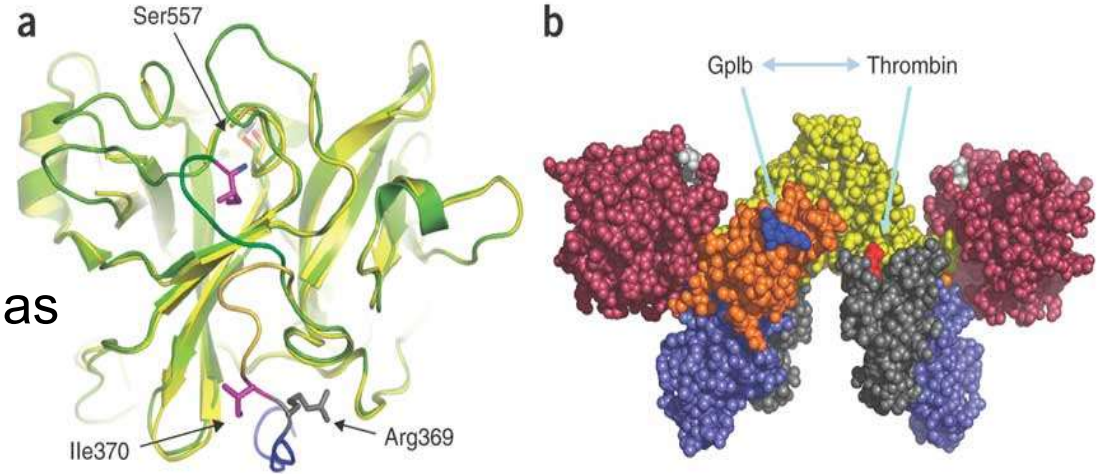
- Fase de inicio: Unión FT-FVIIa.
- FVII vida media 3-5 h.
- Nivel hemostático 10-20%

| | Potencia (UI/mL) | Demanda | Profilaxis |
|---|---|---|---|
| PFC | 1 | 15-20 ml/kg<br>+ 5 ml/12 h | -- |
| PCCs | 5-10 | 50 U Kg<br>+ 10-20 U/kg/8 h | -- |
| pdFVII* | 20-40 | 30-40 U/kg/6-24 h | -- |
| **rFVIIa** | **>25000** | **20-30 µg/Kg/4-6 h** | **20 µg/Kg/2-3xsem** |

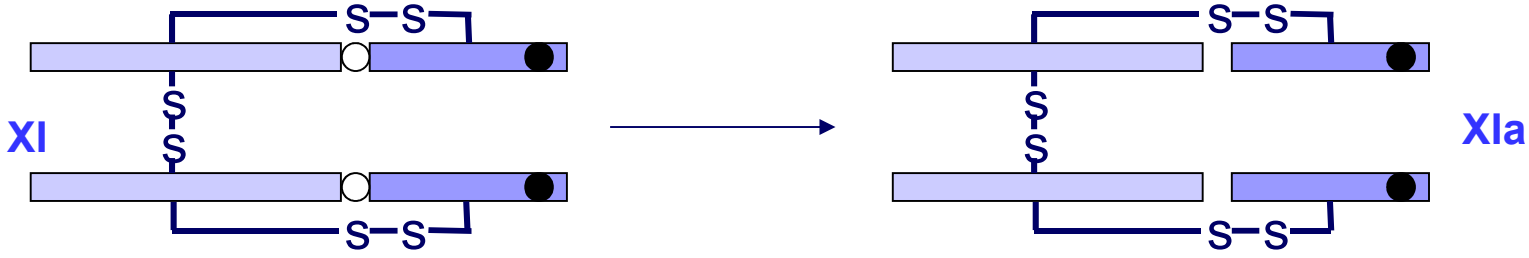
*No comercializado en España.

rFVIIa en hemofilia + inhibidor: 90-120 µg/Kg/2-3 h

# Deficiencia FXI




- Hemofilia C (1953).
- Síntesis hepática.
- Glicoproteína de dos cadenas idénticas (160 kD).
- **Vida media 48 h.**
- Función importante en amplificación de coagulación. Inhibición fibrinolisis.



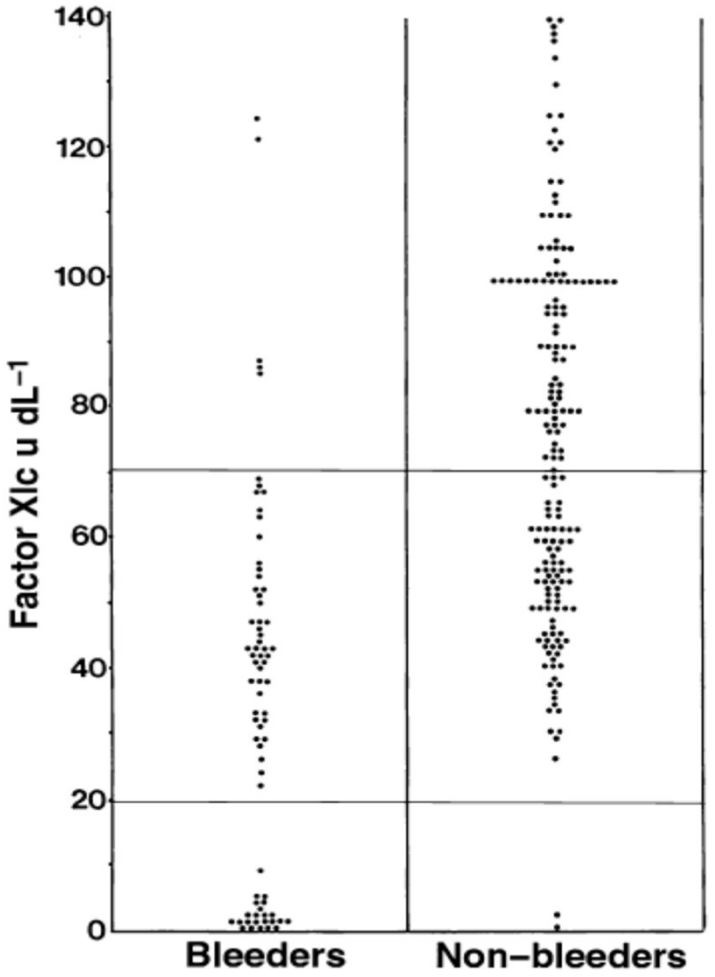
# Deficiencia FXI

- Clínica: HETEROGÉNEA.
- FXI > 20%: fenotipo muy variable.

Pobre correlación con la actividad basal del FXI

Las decisiones terapéuticas deben individualizarse siempre en función del fenotipo hemorrágico del paciente

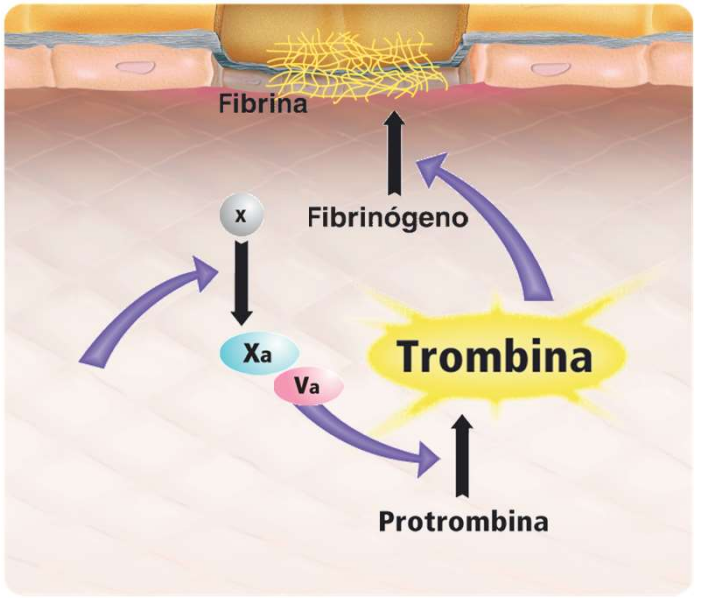
- Episodios leves: pueden no requerir tratamiento.
  - Antifibrinolíticos (no en hematurias).
- PFC:
  - Carga: 15-20 mL/kg.
  - Mantenimiento: 3-6 mL/kg cada 24 horas.
- Concentrados de FXI
  - Hemoleven. LFB, Francia
  - 10-15 UI/kg cada 24-48 h.




*Haemophilia* (2008), 14, 1183–1189

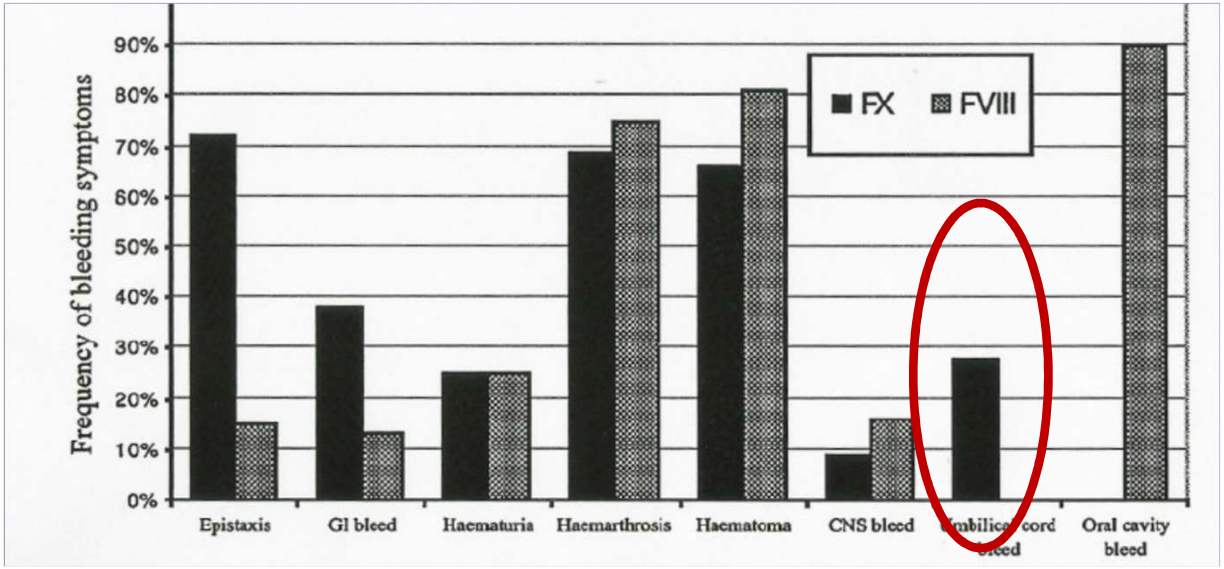
# Deficiencia FX.

- Descrita familias Stuart y Power 1956-57.
- Síntesis hepática (vit. K dependiente).
- Activador fisiológico de protrombina.
- Junto con el FV (complejo protrombinasa).
- **Vida media 40 h.**



# Deficiencia FX. Clínica

- Síntomas graves infrecuentes con niveles > 2%.
- Hemartros, tejidos blandos, gastrointestinal, hematuria, epistaxis, SNC.
- Sangrado de cordón umbilical (28%).




**Los pacientes con deficiencia grave: síntomas más severos de todas las coagulopatías infrecuentes**

Uprichard and Perrier. Blood review 2002. 16:99-110. Menegatti and Peyvandi. Semin Thromb Hemost. 2009. 35:407

# Deficiencia FX. Tratamiento

| | Demanda | Profilaxis |
|---|---|---|
| PFC | 15-20 ml/kg<br>+ 10 ml/24-48 h | - |
| CCP | 30 U/Kg/48 h | - |
| FX-dp | 10-20 U/kg/48 h | 10-15 U/Kg/semana |

FX vida media 40 h

Nivel hemostático 10-20%

# Deficiencia FX. Productos

- **Factor X P Behring (CSL, Marburg, Alemania).**
  - Inactivación viral: pasteurización a 60º, 10 h.
  - Contenido:
    - Factor X: 30-60 UI/mL.
    - Factor IX: 30 UI/mL.
  - Indicación:
    - Hemofilia B.
    - Otras deficiencias: FX.
  - Presentación: Factor IX P Behring 600 U.I.
- **pdFX; (Bio Products Laboratory, Elstree, UK).** Marzo-2016.
  - S/D, calor, filtración.

# Deficiencia FV

**Review article**

Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde

Kenneth G. Mann and Michael Kalafatis

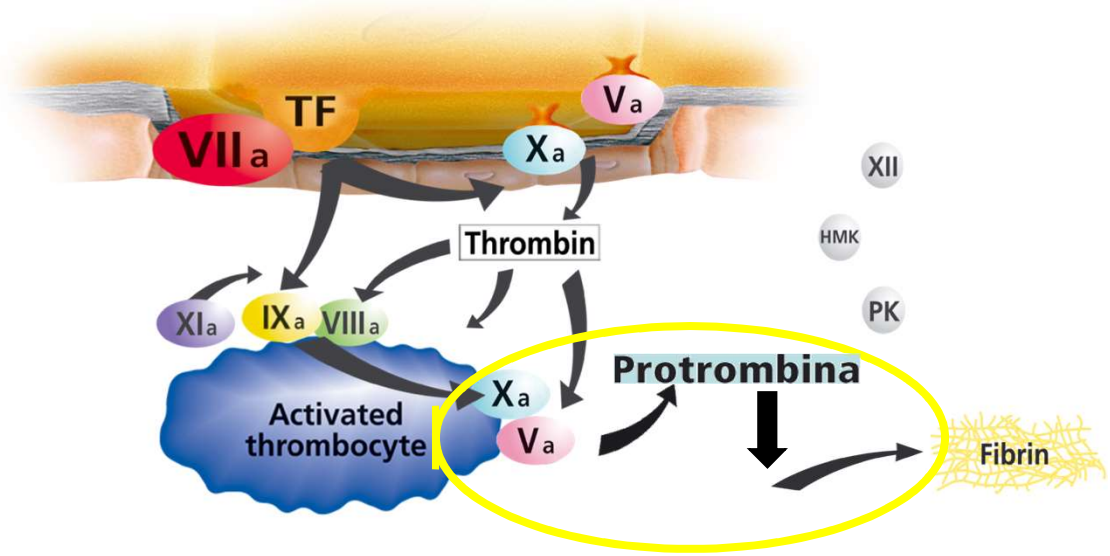
Se requiere para un buen funcionamiento de la hemostasia

Fuente potencial de patologías hemorrágicas y trombóticas

Blood. 2003 (1):20-3

# Deficiencia FV

- Sintesis hepática y megacariocitica.
- **Vida media 15-30 h.**
- 75% circula en la sangre. 25 % almacenado en las plaquetas.
- FV actúa como cofactor no enzimático del FXa para convertir la protrombina en trombina.



# Deficiencia FV

- **No existe concentrado específico.**
- **PFC: opción terapéutica principal.**
  - Objetivo: FV 20%.
  - Vida media 36 h:
    - Dosis inicial 15-20 ml/kg.

      Mantenimiento 10 ml/kg cada 24 h (12 h episodios graves).

      Potenciales reacciones alérgicas, infecciones, sobrecarga de volumen.
  - Profilaxis: 15-20 ml/kg cada 48/72 h tras HIC.
- Plaquetas.
- rFVIIa.

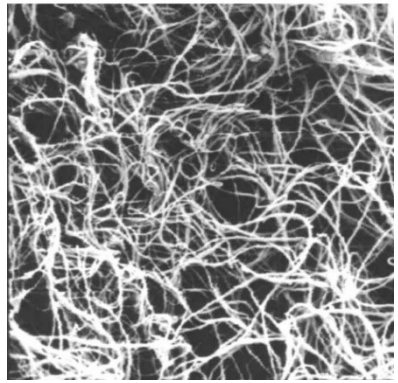
# Deficiencia FII. Tratamiento

- FII: Sustrato FXa+FV+Ca
- Vida media: 3-4 d.
- Nivel hemostático: 20%

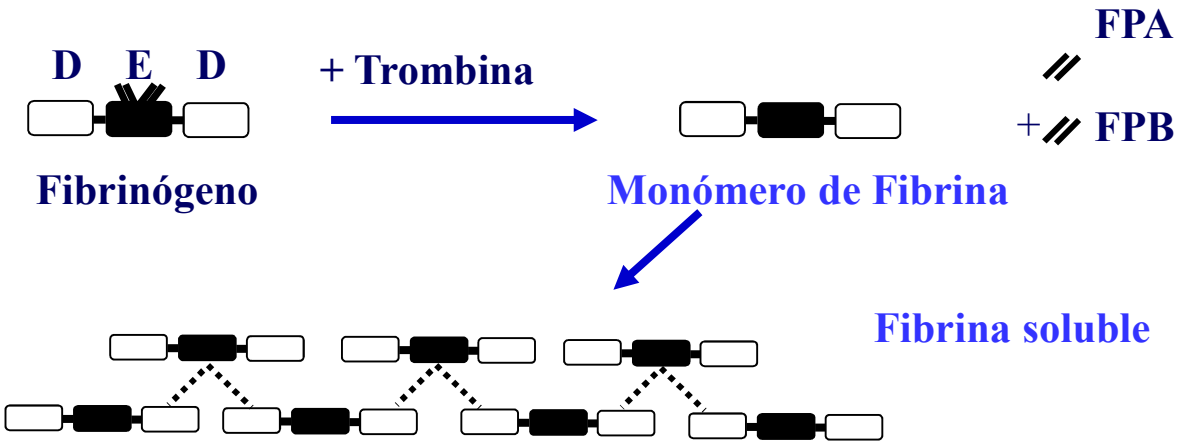
| | Demanda | Profilaxis |
|---|---|---|
| PFC | 15-25 ml/kg/24-48 h | |
| **CCPs** | **30 U/kg/48 h** | **15-25 U/kg/semana** |

Lobel J. Pediatr Hematol Oncol 2004;26(8):480-3
Todd T. Haemophilia (2010), 16, 569–583.

# Deficiencia Fibrinógeno



- Autosómica recesiva. Disfibrinogenemia: AD
- Síntesis hepática.
- Paso final: formación de fibrina. Agregación plaquetaria.
- **Vida media: 4 días.**



# Deficiencia Fibrinógeno. Clínica

- Periodo neonatal: **cordón umbilical (75%)**.
- Infancia: **HIC** causa de muerte (10%).
- Hemartros 20%-54%.
- Hematomas, mucosas, gastrointestinal, genitourionario
- Rotura esplénica espontánea.
- Mujeres: abortos espontáneos precoces, metrorragias, h. postparto.
- Mala cicatrización de heridas, dehiscencia de suturas.
- **Trombosis arterial o venosa** (28% disfibrinogenemia).

# Deficiencia Fibrinógeno. Tratamiento

| | Demanda | Profilaxis |
|---|---|---|
| **PFC** | 15-20 ml/kg | -- |
| **Crioprecipitado*** | 1 bolsa/10 kg | -- |
| **Fibrinógeno** | **30-50 U/kg/6-24 h** | **20-30 mg/kg/1-2 sem.** |

Niveles hemostáticos: 50-100 mg/dl

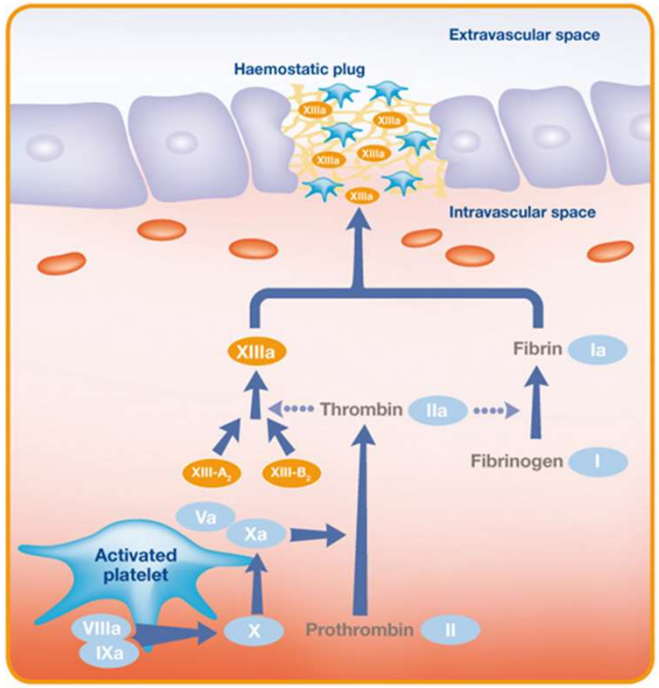
Riesgo de complicaciones trombóticas.

*150 mg de fibrinógeno por bolsa.

# Deficiencia Fibrinógeno. Tratamiento

- **Riastap**. CSL Behring Marburg, Alemania.
- Inactivación: pasteurización, 60º C, 20 h.
- Adición de albúmina
- Indicaciones:
  - Tratamiento y profilaxis de diátesis hemorrágica afibrinogenemia congénita y adquirida (dis-hipofibrinogenemia).

# Deficiencia FXIII




- Heterotretámero
  - 2 cadenas α (cromosoma 6).
  - 2 cadenas β (cromosoma 1).
- **Vida media: 7-10 días**
- Une y estabiliza los monómeros de fibrina.
- Deficiencia FXIII-A: tipo I (cuantitativa), tipo II.
- Deficiencia FXIII-B (<5%).
- **FXIII > 3-10 UI/dL**: suficiente para evitar diátesis espontáneas.
- Manifestaciones precoces, con sangrado de **cordón umbilical (80%**).
  **HIC: (30%)**, principal causa de muerte y discapacidad.

# Deficiencia FXIII

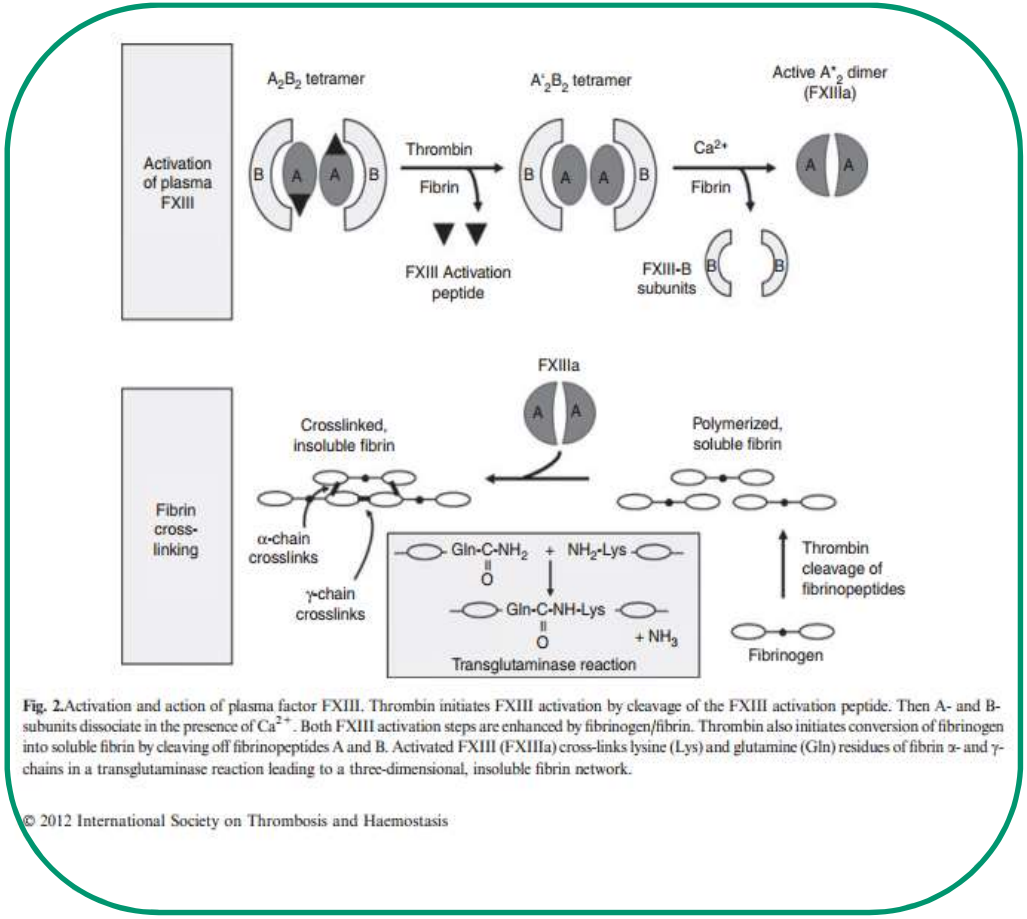



Fig. 2.Activation and action of plasma factor FXIII. Thrombin initiates FXIII activation by cleavage of the FXIII activation peptide. Then A- and B-subunits dissociate in the presence of $Ca^{2+}$. Both FXIII activation steps are enhanced by fibrinogen/fibrin. Thrombin also initiates conversion of fibrinogen into soluble fibrin by cleaving off fibrinopeptides A and B. Activated FXIII (FXIIIa) cross-links lysine (Lys) and glutamine (Gln) residues of fibrin α- and γ-chains in a transglutaminase reaction leading to a three-dimensional, insoluble fibrin network.

© 2012 International Society on Thrombosis and Haemostasis

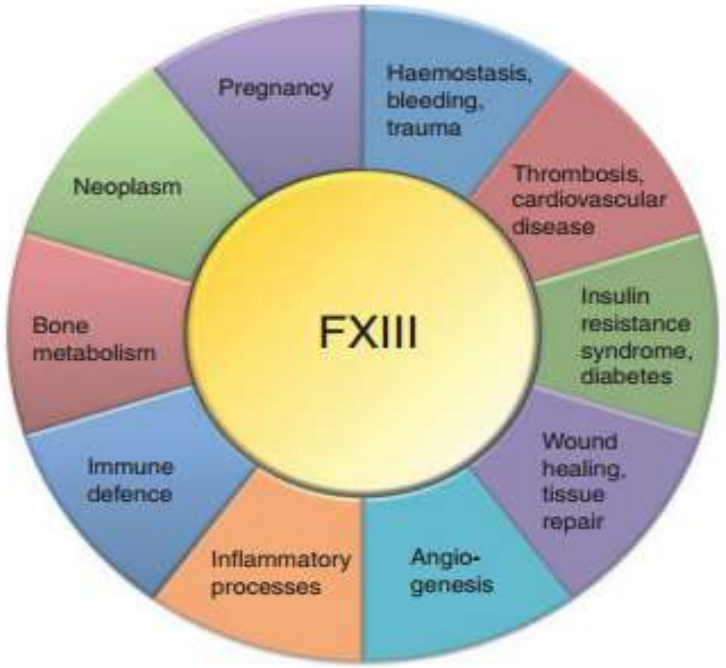



Fig. 3. Diversity of factor FXIII functions. As a result of its multiple functions, FXIII is involved in many different physiological and patho-physiological processes and hence FXIII is of interest in different areas of biology and medicine.

**Mala cicatrización de heridas. Abortos espontáneos recurrentes. Infertilidad.**

Schroeder V, Kohler HP. New developments in the area of factor XIII. J Thromb Haemost 2013; 11 (2): 234-44.

# Deficiencia FXIII. Tratamiento

| | Demanda | Profilaxis |
|---|---|---|
| PFC | 10 ml/kg | -- |
| pdFXIII* | 20-40 U/kg | 10 U/kg/4 sem |
| rFXIII-A** | - | 35 U/Kg/4 sem |

***Fibrogammin P 250**. CSL Behring Marburg, Alemania

****Novothirteen:** Novonordisk.

# Deficiencia FXIII

Sangrado cordón umbilical/sangrado diferido + estudio básico de coagulación normal.

FACTOR XIII

Riesgo de hemorragia intracraneal

Profilaxis exigible

Contents lists available at ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

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

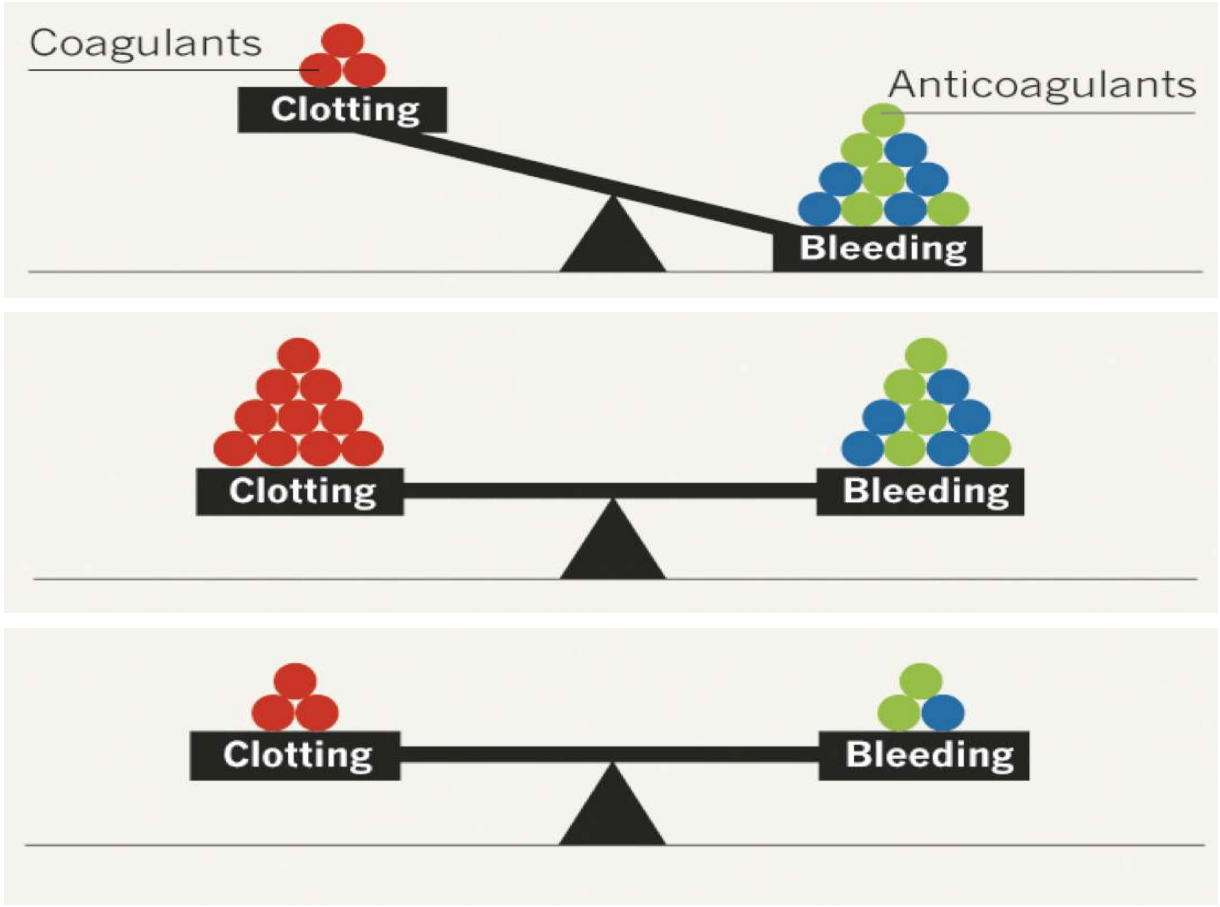
# Management of rare coagulation disorders in 2018

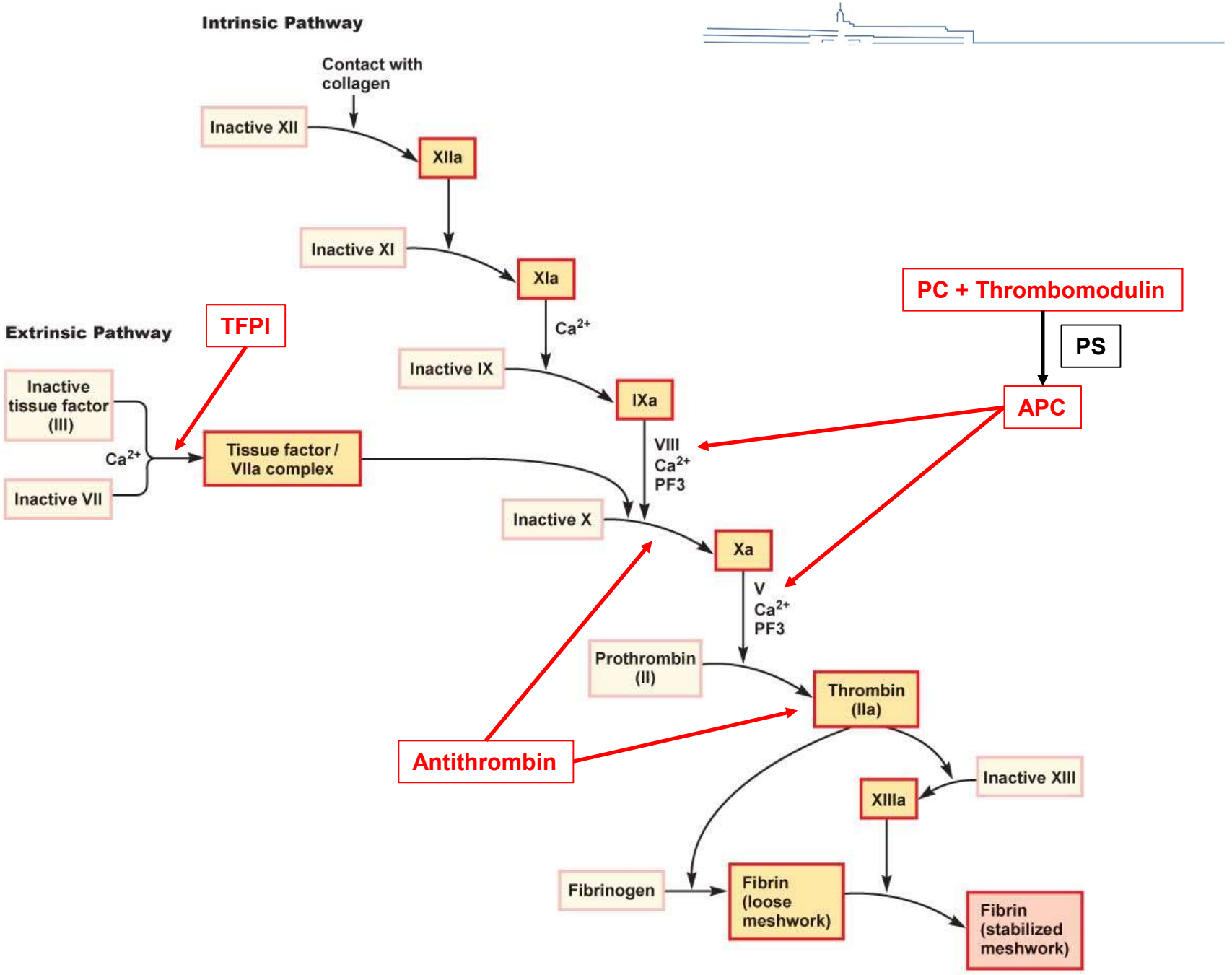
Shilpa Jain[a,*], Suchitra S. Acharya[b]

[a] Division of Pediatric Hematology-Oncology, Women and Children's Hospital of Buffalo and Hemophilia Center of Western New York, Buffalo, NY, 14209, United States
[b] Bleeding Disorders and Thrombosis Program, Cohen Children's Medical Center of New York and Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, United States

| Deficient factor and disease severity [27] | Plasma half-life | Recommended trough levels [17,24] | Incremental recovery, (Median) [24] | On-demand dosages [2,24] |
|---|---|---|---|---|
| **Fibrinogen (FI)**<br>A-fibrinogenemia (fib) - absent<br>Severe hypo-fib - < 0.5 g/L<br>Hypo-fib-0.5–1.5 g/L<br>Dys-fib- antigen:activity ratio < 0.7 | 2–4 days | Minor bleeding: 1 g/L<br>Major bleeding: 1.5 g/L | 0.017 g/L per mg/kg | pd-FI (50–100 mg/kg)<br>Cryoprecipitate (15–20 ml/kg)<br>SD-FFP (15–30 ml/kg) |
| **Prothrombin (FII)**<br>Severe: undetectable<br>Moderate: < 10%<br>Mild: > 10% | 3–4 days | Minor bleeding: > 10%<br>Major bleeding: > 20% | PCC: 2 IU/dL per IU/kg<br>FFP: ~2IU/dL per IU/kg | pd-PCC (20–40 IU/kg)<br>SD-FFP (15–25 ml/kg) |
| **FV**<br>Severe: undetectable<br>Moderate: < 10%<br>Mild: > 10% | 36 h | Minor bleeding: 10%<br>Major bleeding: > 15-20% | ~1 IU/dL per IU/kg | SD-FFP (15–25 ml/kg) |
| **FVII**<br>Severe: < 10%<br>Moderate: 10-20%<br>Mild: > 20% | 4–6 h | > 20% | 0.44 IU/dL per IU/kg | rFVIIa (15–30 mcg/kg)<br>pd-PCC (20–30 IU/kg) |
| **FX**<br>Severe: < 10%<br>Moderate: 10–40%<br>Mild: > 40% | 40–60 h | Minor bleeding: 20%<br>Major bleeding: > 40% | pd-FX: 2.08 IU/dL per IU/kg<br>PCC: 1.7–2 IU/dL per IU/kg | pd-FX (20-30 IU/kg)<br>pd-PCC (20–30 IU/kg)<br>SD-FFP (10–20 ml/kg) |
| **FXI**<br>Weak clinical-lab correlation | 40–70 h | 15-20% | pd-FXI: 2 IU/dL per IU/kg | SD-FFP (15-20 ml/kg) pd-FXI (15-20 IU/kg)[a] |
| **FXIII**<br>Severe: undetectable<br>Moderate: 30%<br>Mild: > 30% | 11–14 days | 30% | pd-FXIII: 2 IU/dL per IU/kg [75]<br>r-FXIII-A: 1.7 IU/dL per IU/kg | pd- FXIII (20-40 IU/kg)<br>r-FXIII-A (35 IU/kg)<br>Cryoprecipitate (2-3 bags)<br>SD-FFP (3 ml/kg) |
| **FV + FVIII**<br>Severe: < 20%<br>Moderate: 10–40%<br>Mild: > 40% | 36 h (FV)<br>10–12 h (FVIII) | Major bleeding:<br>FVIII > 40%<br>FV > 15-20% | | r-FVIII (25–40 IU/kg)<br>SD-FFP (15–25 ml/kg) |
| **VKCFD (FII, FVII, FIX, FX)**<br>Weak clinical-lab correlation | As for each factor | No data available | | - Vitamin K (10 mg) IV or SC for minor bleeding<br>- pd-PCC (20–30 IU/kg) with Vitamin K (5–20 mg) for severe bleeding or major surgery<br>- SD-FFP (15–25 ml/kg) |

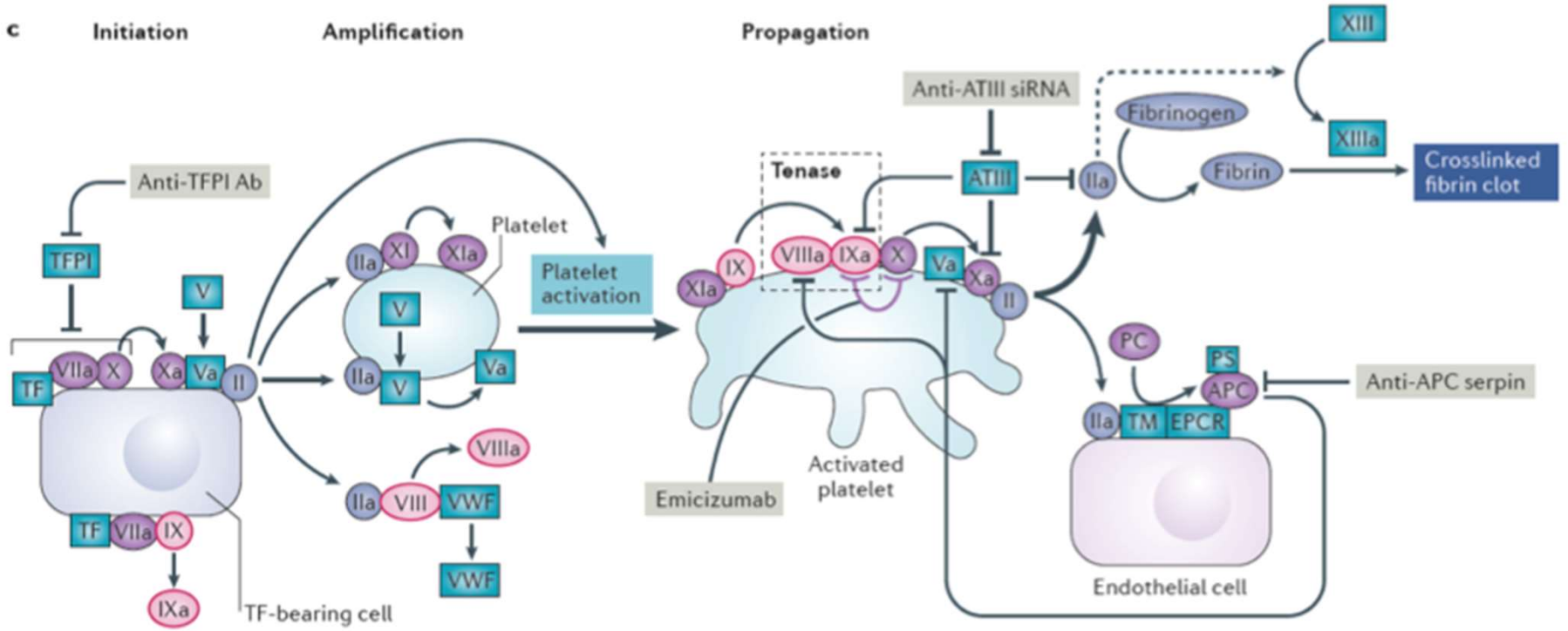
# Nuevas dianas


Coagulants
Clotting
Anticoagulants
Bleeding
Clotting
Bleeding
Clotting
Bleeding




© 2011 Pearson Education, Inc.

# Nuevas dianas



# Nuevas dianas

| Objective | Target | Product | Mechanism | Status |
|---|---|---|---|---|
| Improve thrombin generation by the suppression of anticoagulant pathways | APC | Peptide inhibitors (e.g. PNASN1) | Elimination of PC pathway effect on thrombin generation | *In vitro* experiments using haemophilic plasma |
| | | RNA aptamer (APC99) | Inhibition of enzymatic activity of APC | *In vitro* experiments using haemophilic plasma |
| | | ssDNA aptamer (HS02) | Inhibition of anticoagulant functions of APC and augmentation of its reactivity to protein C inhibitor | *In vitro* experiments using haemophilic plasma |
| | AT | ALN-AT3 | siRNA-mediated suppression of liver production of AT specific mRNA | Phase 1 clinical trial<br>Part A completed<br>Part B ongoing |
| | TFPI | Fucoidan (AV513) | Specific blockade of extrinsic pathway downregulator | Experiments in haemophilic dogs, mice |
| | | Mab2021 | Inhibition of FXa amidolytic activity and inhibition of combined FXa activity and FX activation by TF/FVIIa | Preclinical and clinical trials |
| | | DNA aptamers (BAX499 or ARC19499) | Inhibition of both TF/FVIIa and FXa | Premature termination of Phase 1 clinical trial |
| | | Fusion peptide inhibitors (FP) | TFPI antagonists | *In vitro* studies |

Haemophilia (2014), 1–10

| Objective | Target | Product | Mechanism | Status |
|---|---|---|---|---|
| Alternate by-passing agents | FX | FXa+ Phospholipids | Bypasses FVIII | Experiments in haemophilic mice |
| | *F10* | FXa variants (FXaI16L), FXa (V17A) | Inhibits the normal conformational change required for protease formation | Animal experiments |
| | MC710 | Highly purified FVIIa and FX (protein weight ratio 1:10) | Increased half-life due to the increased half-life of substrate, i.e. FX | Phase 1 and Phase 2 clinical trials |
| | FV | FVa | Introduction of a disulphide bond between His609Cys-Glu1691Cys of FV between A2 and A3 domains to augment FVa cofactor activity | Experiments in haemophilic mice |
| | *F5* | $^{super}$FVa | Introduction of mutations at Arg506/306/679Gln in addition to disulphide bonds between A2 and A3 domains to improve its biological stability | Experiments in haemophilic mice |
| | FIX | FIXa mab (224AE3) | Increased catalytic activity of the FVIIIa-FIXa-$Ca^{2+}$-phospholipid complex | *In vitro* experiments using haemophilic plasma |
| | FIX/FX | Bispecific antibody to FIXa and FX (hBS23, ACE910) | Mimic FVIIIa | Experiments in non-primate and primate models |
| | FIX/FX | Bispecific antibody to FIXa and FX (ACE910) | Mimic FVIIIa | Phase 1 clinical trial |
| | *F9* | FVIII independent FX activation | Introduction of mutations at V181I/K265T/I383V | Experiments in haemophilic mice |
| | FXIII | FXIII or in combination with rFVIIa | Improved clot stability | *In vitro* experiments |
| | *Microparticles* | Chimera of p-selectin and immunoglobulin (P-Sel-Ig) | Interaction of P-Sel-Ig with PSGL-1 results in release of TF bearing MPs | Experiments in haemophilic mice |

# Tratamientos disruptivos en hemofilia

| Promotor | Clase | Nombre | Mecanismo de acción | Fase |
|---|---|---|---|---|
| NovoNordisk | Anti-TFPI | NN-7415 (concizumab) | Anticuerpo anti-TFPI para disminuir el TFPI | Fase III |
| Alnylam | iRNA-AT | ALN-AT3 (fitusiran) | RNAi terapéutico con diana en la antitrombina | Fase II |
| Roche | Anticuerpo mimético del FVIII | ACE910 (emicizumab) | Anticuerpo bivalente unido a FIXa y FX para “sustituir” la actividad del cofactor de FVIII | Aprobado FDA y EMA |

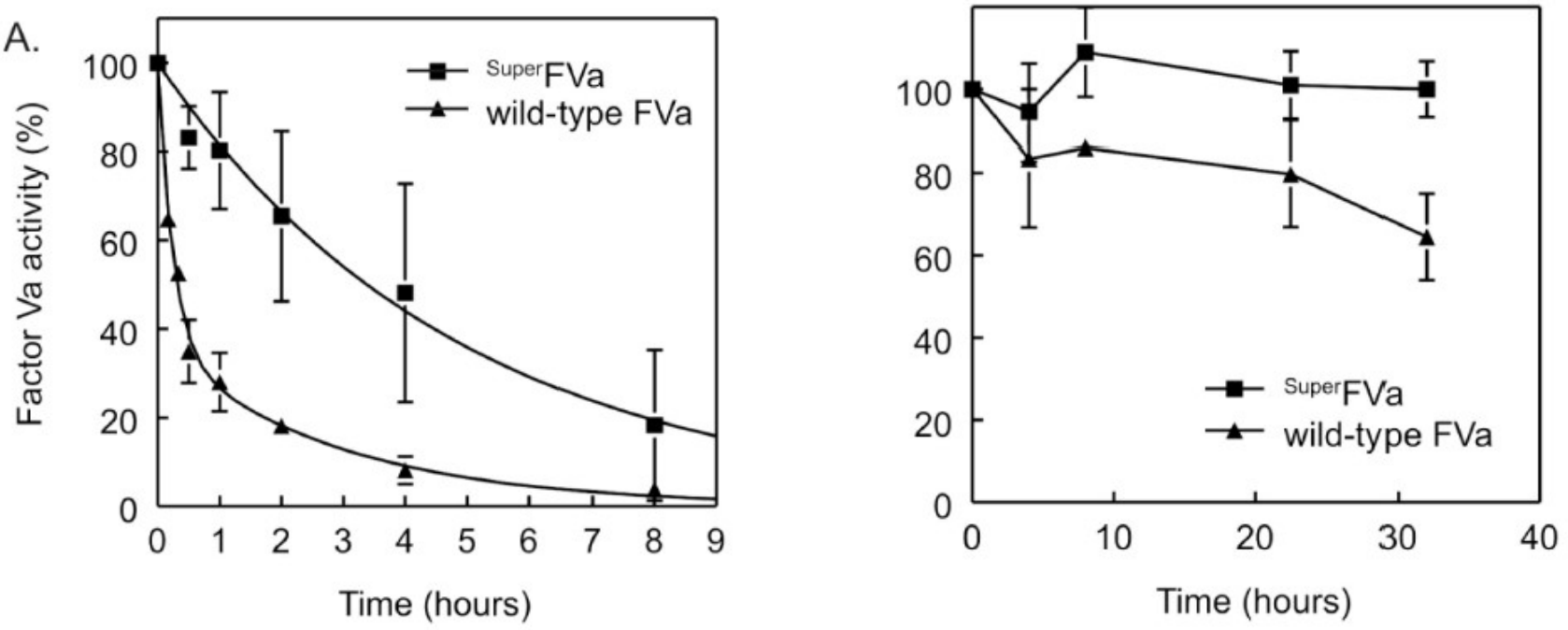
# Tratamientos disruptivos en hemofilia

| Product (generic name) | Manufacturer | Mechanism of action | Clinical trial status | Reference |
|---|---|---|---|---|
| ACE 910 (emicizumab) | Chugai/ Hoffman-La Roche (Basel, Switzerland) | Humanized bispecific monoclonal antibody, mimics FVIII | Phase III | Shima *et al.*,[81] Uchida *et al.*,[82] Oldenburg *et al.*[83] |
| NN-7415 (concizumab) | Novo Nordisk (Copenhagen, Denmark) | Humanized monoclonal antibody against TFPI | Phase I | Mancuso and Santagostino,[44] Chowdary *et al.*[84] |
| BAY 1093884 | Bayer (Berlin, Germany) | Humanized monoclonal antibody against TFPI | Phase I | Monahan *et al.*,[85] Gu *et al.*[86] |
| ALT-AT3 (fitusiran) | Alnylam (Cambridge, Germany) | siRNA against AT3 | Phase I/II | Sehgal *et al.*,[87] Pasi *et al.*,[88] Monahan,[89] Pasi *et al.*[90] |

Ther Adv Hematol. 2018, Vol. 9(2) 49–61

# Safety, stability and pharmacokinetic properties of superFactor Va, a novel engineered coagulation factor V for treatment of severe bleeding

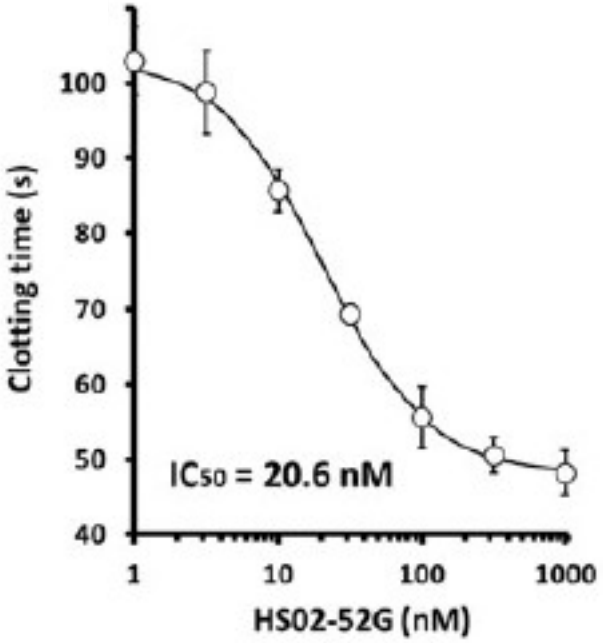
Andrew J. Gale[1,6], Vikas Bhat[1], Jean-Luc Pellequer[2,3,4], John H. Griffin[1,5], Laurent Mosnier[1], and Annette von Drygalski[1,5]

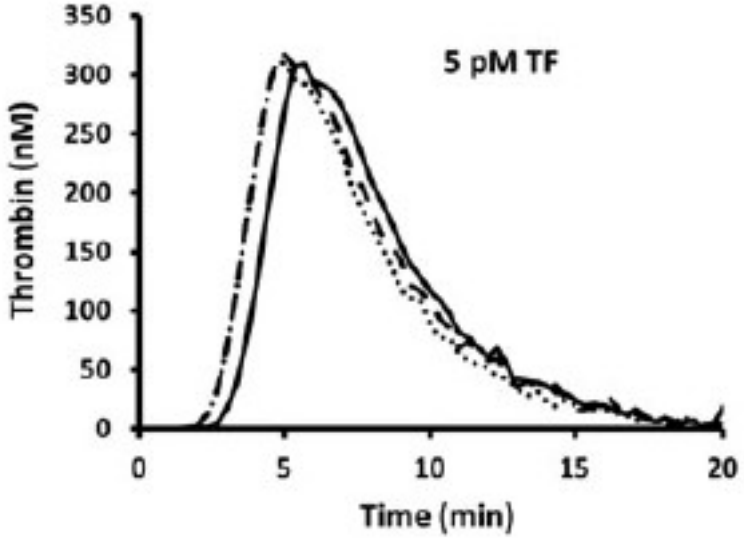



Pharm Res. 2016 June ; 33(6): 1517–1526

# *In Vitro* Evaluation of Aptamer-Based Reversible Inhibition of Anticoagulant Activated Protein C as a Novel Supportive Hemostatic Approach

Nasim Shahidi Hamedani,[1,*] Heiko Rühl,[1,*] Julia Janina Zimmermann,[1] Tim Heiseler,[2] Johannes Oldenburg,[1] Günter Mayer,[3] Bernd Pötzsch,[1] and Jens Müller[1]




Nucleic Acid Ther 2016; 26: 355–362

# Comentarios

- Baja prevalencia: 1 en 500.000 a 2.000.000 individuos.
- La mayoría se heredan de forma AR.
- Heterogeneidad genética y clínica. Sintomatología variable.
- Tratamientos individualizados en función de los antecedentes hemorrágicos familiares y personales
- Tratamiento específico.
- Utilidad de registros y colaboración internacional.
- Terapias disruptivas y nuevas dianas terapéuticas muy prometedoras.

# Deficiencia FV y VIII

- Descenso concomitante de FV y VIII con niveles 5-20%.
- Asociado a la mutación del LMAN1 y MCFD2 (proteína transportadora intracelular de ambos factores)
- Prevalencia 1/2.000.000
- Clínica normalmente leve con predominio de sangrado mucocutaneo, postraumatismos o quirúrgico
- Niveles hemostáticos: 10-15%?

Zheng C, Zhang B. Combined deficiency of coagulation factors V and VIII: an update. Semin Thromb Hemost. 2013;39(6):613-620.

# Muchas gracias