

Factores de vida media extendida (EHL): ¿se cumple la expectativa?



Dr. José Luis Poveda Andrés

Director del Área Clínica del Medicamento del HUP La Fe

Twitter: @joseluis_pa

Factores de vida media extendida (EHL): ¿se cumple la expectativa?

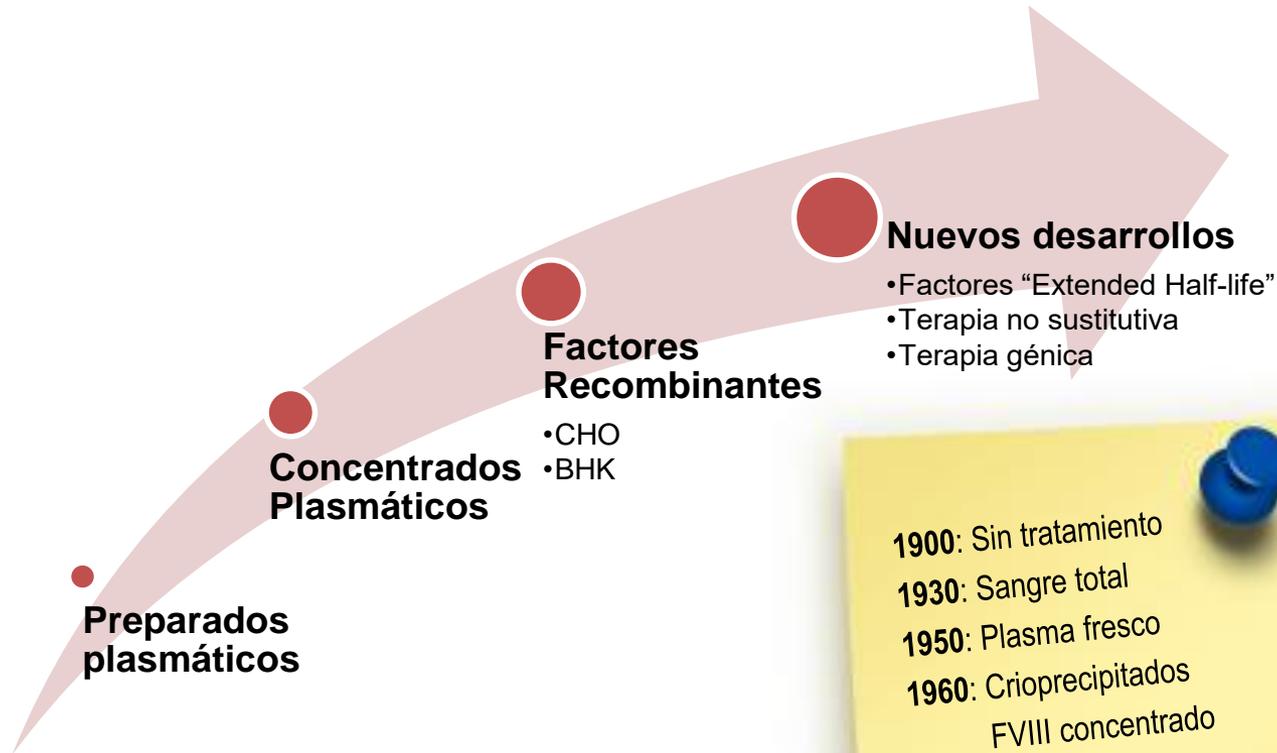


Dr. Juan Eduardo Megías Vericat

Farmacéutico especialista del HUP La Fe

Twitter: @juanemegias

Cronología del desarrollo de factores sustitutivos



1900: Sin tratamiento

1930: Sangre total

1950: Plasma fresco

1960: Crioprecipitados

FVIII concentrado

1980: **Inactivación vírica**

Concentrados de alta pureza

1990: Recombinantes de 1ª generación

2000: Recombinantes de 2ª generación

Recombinantes de 3ª generación

Ensayos clínicos en terapia génica

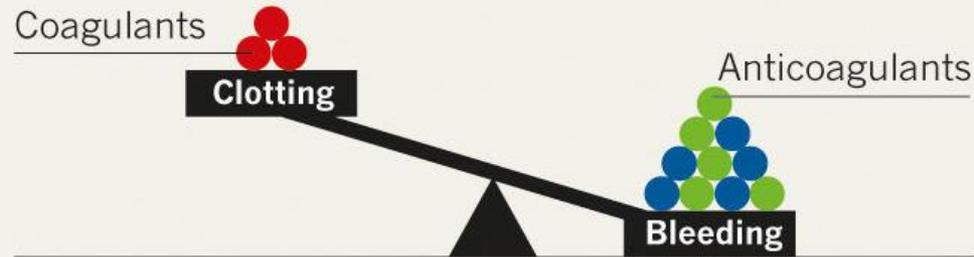
2010: Nuevas moléculas de factores de coagulación

2016: Cambio de concepto: Nuevas estrategias

Actualidad: Tratamiento sustitutivo

HAEMOPHILIA

People with haemophilia do not produce enough factor VIII or factor IX, proteins that play a crucial part in clotting.



FACTOR REPLACEMENT TREATMENT

To prevent and staunch bleeding, physicians typically give patients with haemophilia infusions of the factors they lack. Adding these extra factors restores the balance between bleeding and clotting.

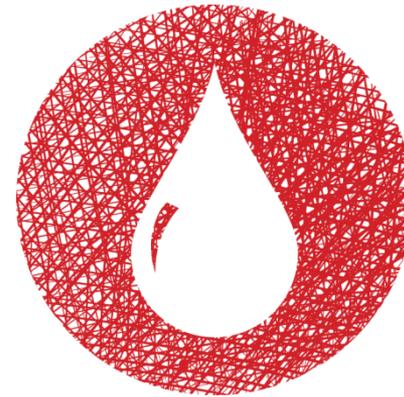


Terapia sustitutiva

↑FVIII

↑FIX

Clasificación en función de la gravedad



Grado	FVIII:C	Hemorragias	Inicio
Grave (50%)	< 1 % (UI/dl)	Espontáneas	Primera infancia (incluso parto)
Moderada (15%)	1-5 % (UI/dl)	A veces espontáneas Post-traumatismos menores	Infancia – adolescencia
Leve (35%)	5-40 % (UI/dl)	Post-traumatismos graves Postquirúrgicas	A veces desapercibidos hasta la edad adulta

En las hemofilias **moderadas o graves** se recomienda en **tratamiento sustitutivo**

Modalidades de tratamiento

A demanda

Leves/moderadas
sin fenotipo hemorrágico

En caso de
hemorragia

Previo a cirugía
o intervenciones
invasivas

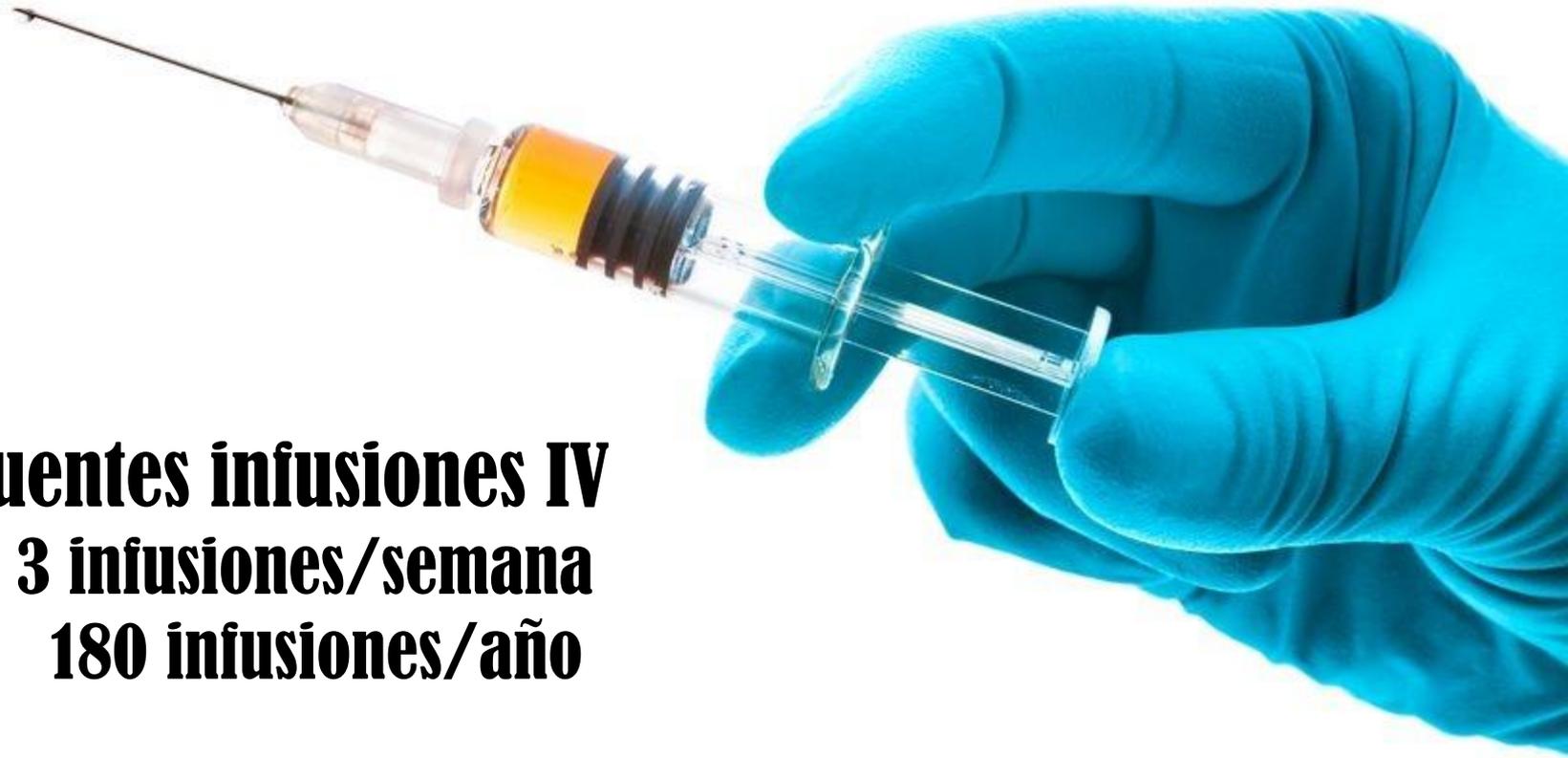
Profilaxis

Graves/moderadas
con fenotipo hemorrágico

Mantener nivel
FC >1%

Administración
2-3 veces/semana

Semivida plasmática media 10-12 h



Frecuentes infusiones IV
3 infusiones/semana
180 infusiones/año

Factores vida media extendida (EHL)



¿Cómo se definen los factores de vida media extendida (EHL)?



1, MAHLANGU, J, et al, (2018), Defining extended half-life rFVIII – A critical review of the evidence, Haemophilia, 24(3):348-358;

¿Cómo se define EHL?

REVIEW ARTICLE

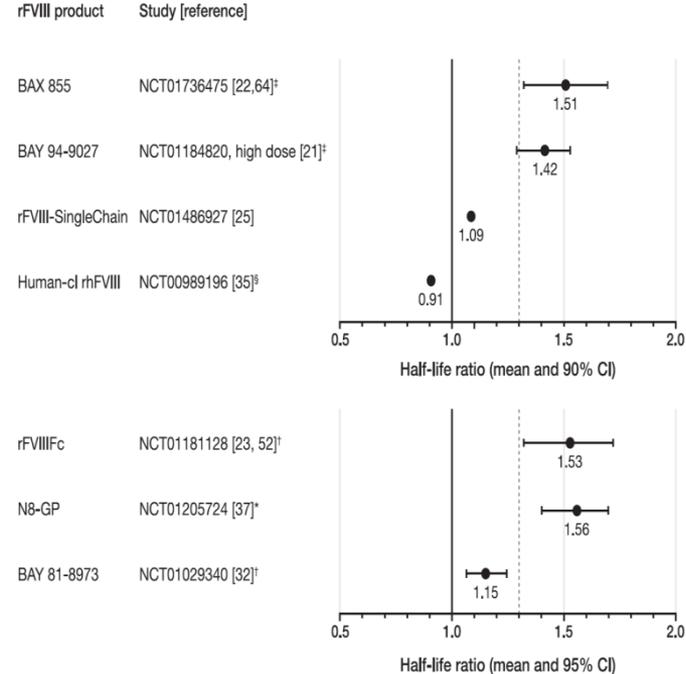
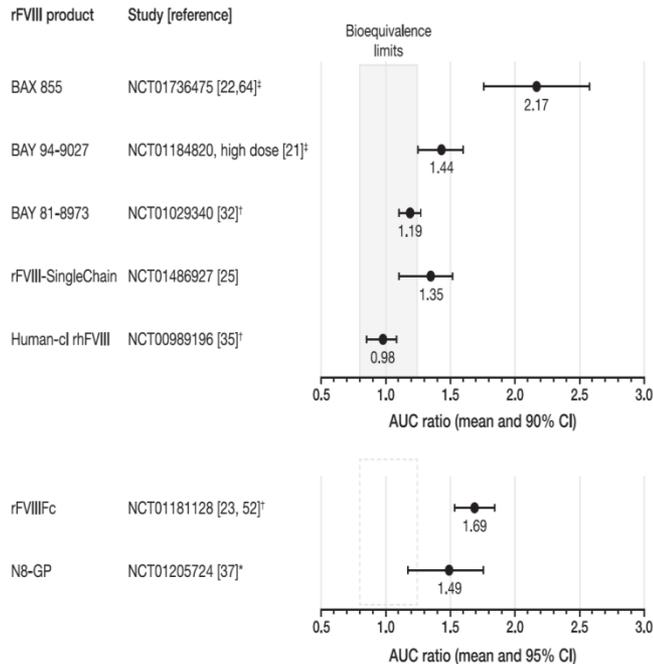
WILEY Haemophilia 

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

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

- Diseñado con tecnología para extender su vida media biológica
- Demostrar diferencias de AUC con un comparador rFVIII estándar (1,25)
- Ratio de vida media: 1,3 o superior

¿Cómo se define EHL?



Hasta la fecha sólo los FVIII obtenidos por pegilación (Adynovi[®], Jivi[®] y N8GP) o fusión a Fc (Elocta[®]) cumplen con los criterios para ser considerados «*extended half-life*»

Ventajas teóricas de los **EHL** vs **SHL**

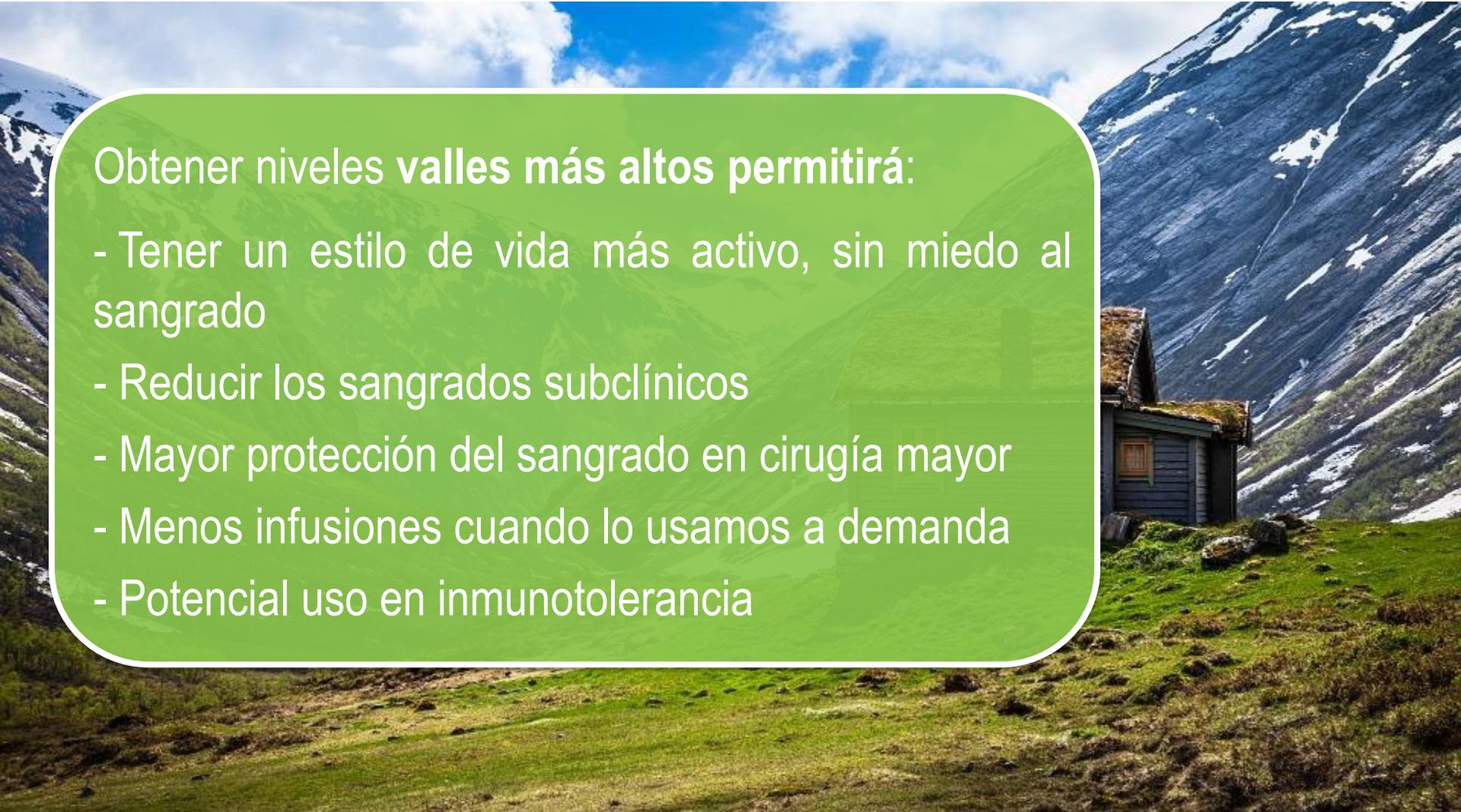
- Aumenta la protección frente a hemorragias
- Reduce nº sangrados
- Mejora la adherencia
- Disminuye el consumo
- Reducir el coste
- ¿Menor inmunogenicidad?



Ventajas en PK de los **EHL** vs **SHL**

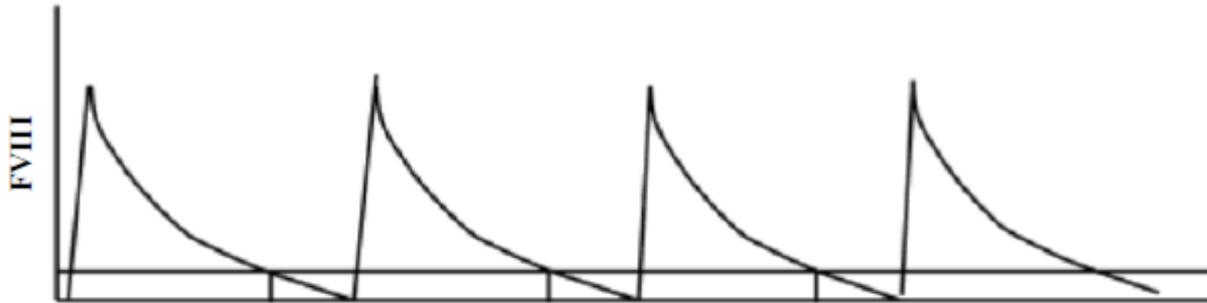
Obtener niveles valles más altos permitirá:

- Tener un estilo de vida más activo, sin miedo al sangrado
- Reducir los sangrados subclínicos
- Mayor protección del sangrado en cirugía mayor
- Menos infusiones cuando lo usamos a demanda
- Potencial uso en inmunotolerancia



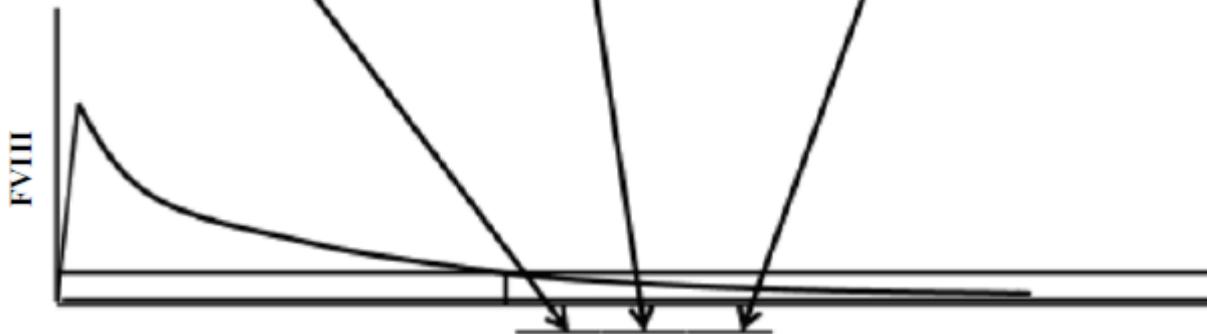
Riesgos potenciales de los “EHL”

$t_{1/2}$ corta



$t_{1/2}$ larga

“Longer-acting factors”



Lunes

Miércoles

Jueves

Sábado

Domingo

Collins, Haemophilia 2011; 17: 2-10



EHL de FVIII disponibles y en desarrollo

Nombre comercial	Tipo de FC	Laboratorio	$t_{1/2}$ (h)*	Estado
Elocta ^{®1}	rFVIII-Fc	Sobi	19	Disponible
Adynovi ^{®2}	PEG-FVIII	Takeda	14,3	Disponible
N8-GP ³	GlycoPEG-FVIII	Novo Nordisk	18,4	En evaluación por la FDA
Jivi ^{®4} (BAY94-9027)	PEG-FVIII	Bayer	19	Disponible
Afstyla ^{®5} (rVIII-SingleChain)	Single Chain FVIII	CSL Behring	14,5	Disponible

* Los datos de PK no son comparables por pertenecer a ensayos diferentes con distintos criterios de selección

** Afstyla[®] no cumple el criterio de $t_{1/2}$ y no puede considerarse EHL

1- Mahlangu et al, Blood 2014; 123:317–25;

2- Konkle et al, Blood 2015; 126:9;

3- Tiede A et al, J Thromb Haemost, 2013;11:670-678,

4- Coyle TE et al, J Thromb Haemost, 2014;12:488-496,

5- Klamroth et al, Haemophilia 2016; 22: 730–738;



EHL de FIX en desarrollo

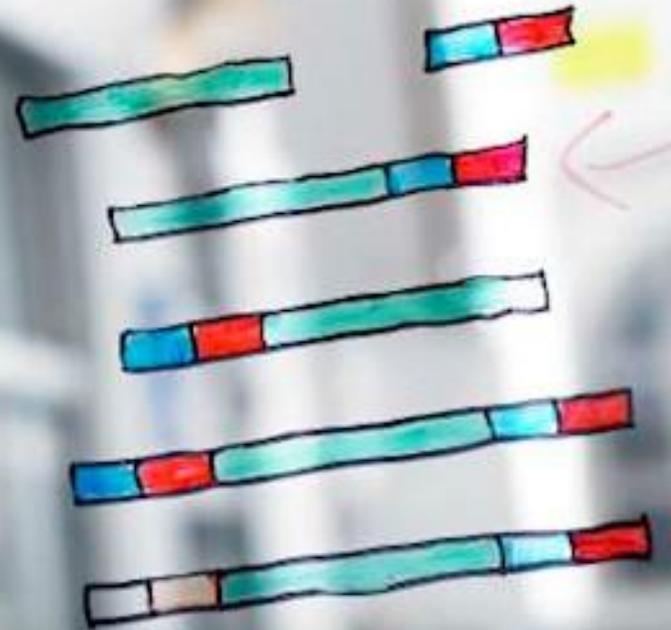
Nombre comercial	Tipo de FC	Laboratorio	t _{1/2} (h)	Estado
Alprolix®	rFIX-Fc	Biogen (Sobi)	82,1	Disponible*
Refixia®	GlycoPEG-FIX	Novo Nordisk	93	Disponible*
Idelvion®	rFIX-FP (albúmina)	CSL Behring	101,7	Disponible*

*La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación

EHL de FVIIa en desarrollo

Nombre comercial	Tipo de FC	Laboratorio	t _{1/2} (h)	Estado
CSL689	rFVIIa-FP (albúmina)	CSL Behring	Sin datos	Fase II/III
MOD-5014	rFVIIa-CTP	Opko	Sin datos	Fase I/II

Estrategias para aumentar la semivida plasmática



Estrategias para **aumentar** la semivida plasmática

1) Recubrir la proteína de material que prevenga la proteólisis



Estrategias para **aumentar** la semivida plasmática

**2) Cambiar la estructura de la molécula
para hacerla **más estable****

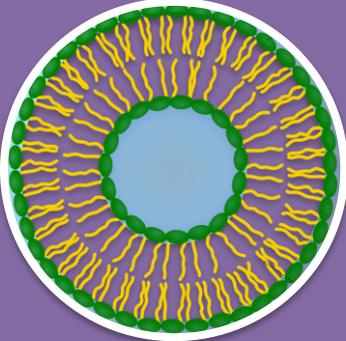


Estrategias para **aumentar** la semivida plasmática

3) Prevenir el proceso natural de **captura** del FVIII en el hígado

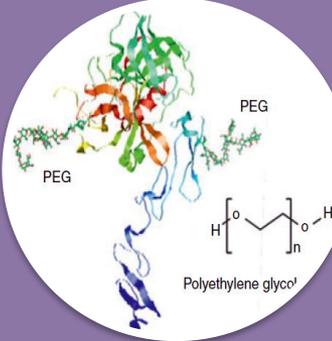


Estrategias para **aumentar** la semivida plasmática



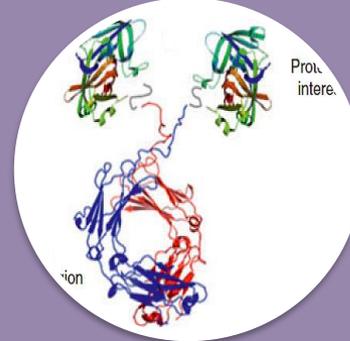
Fijación o encapsulación partículas

EJ, Liposomas



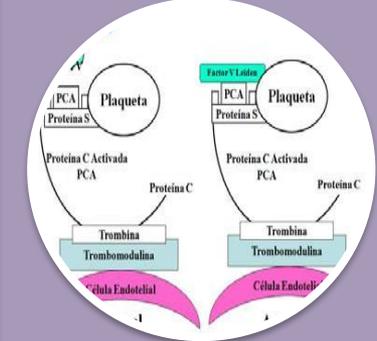
Conjugación con polímeros hidrofílicos

EJ, PEGilación, polisialización



Proteínas de fusión

EJ, IgFc o fusión con albúmina

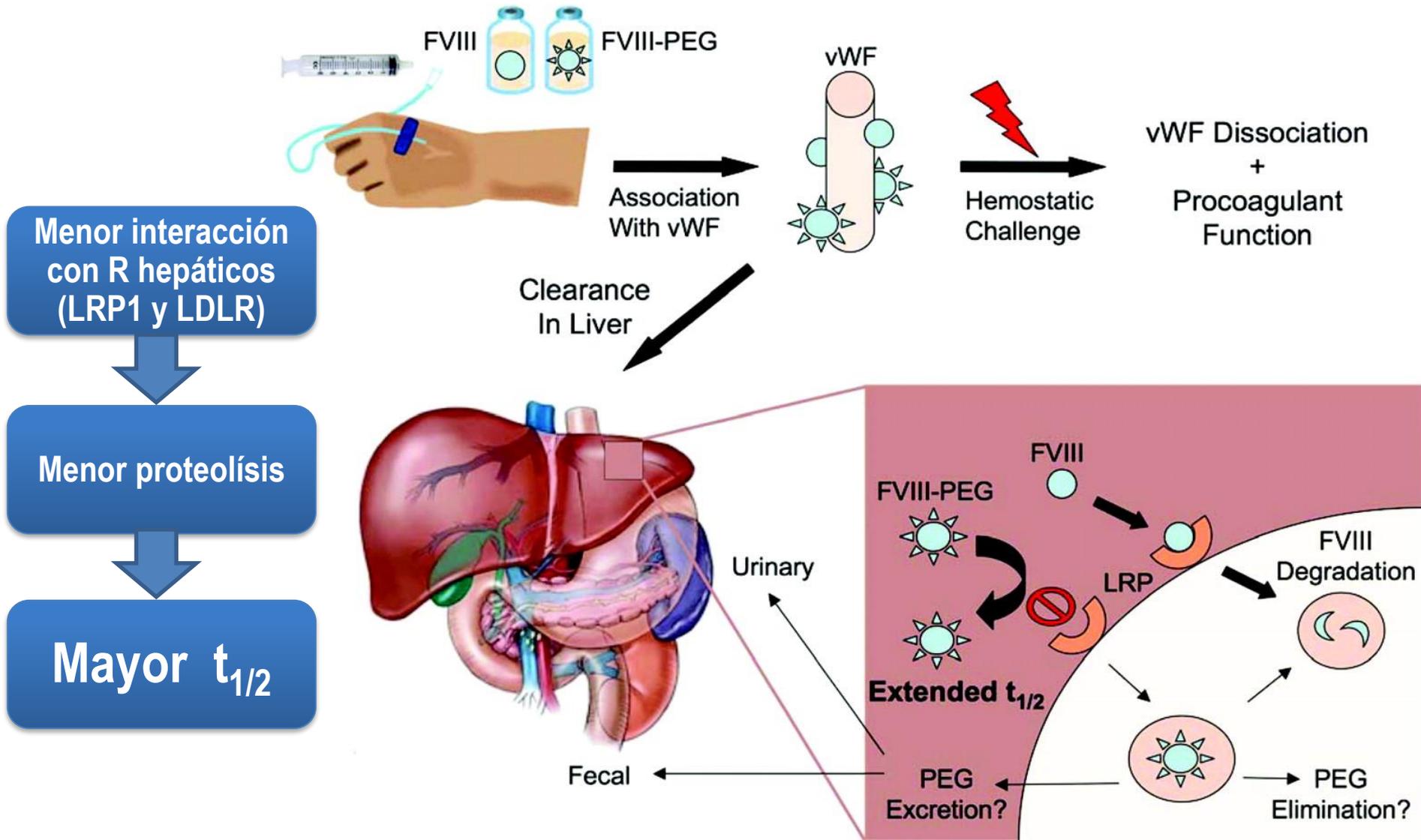


Variantes resistentes a la inactivación

EJ, FVIII resistente APC



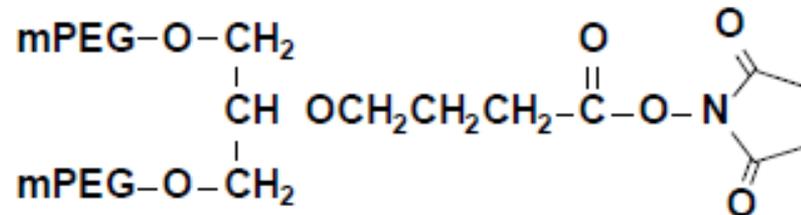
Efectos de la **PEGilación** de proteínas



EHL PEGilados en desarrollo

Tecnología	Molécula	Producto	Vida media	Administración	Estado
Pegilación	FVIII	Jivi® (BAY94-9027)	1,5-1,6 x	Intravenosa	Disponible
		N8-GP			En evaluación por la FDA
		Adynovi® (BAX 855)			Disponible
	FIX	N9-GP	6x		Disponible*

mPEG₂-SBA (succinimidil butirato)



Influencia del tamaño del PEG

- Múltiples **factores influyen en la ocurrencia de vacuolización** asociada a PEG^{2,3}

PESO MOLECULAR
PEG

DOSIS PEG

- El **grupo de trabajo de seguridad del CHMP de la EMA**, en respuesta al Comité Pediátrico sobre el uso de medicamentos PEGilados en población pediátrica, discutió el **riesgo de vacuolización celular endodimal causada por PEG y lo relacionó con**^{1,4}:

PEG ≥ 40 kDa

EXPOSICIÓN MENSUAL
A PEG $\geq 0,4$ $\mu\text{mol/kg/mes}$

ADYNOVI: EL TAMAÑO DEL PEG (20 KDA) PERMITE LA ELIMINACIÓN COMPLETA POR EL ORGANISMO SIN NINGÚN RIESGO DE ACUMULACIÓN¹

DUDAS SOBRE LA TOXICIDAD DE JIVI (60 KDA; 2 CADENAS 30 KDA) Y N8-GP (40 KDA)

1- STIDL R, et al, (2016), Haemophilia, 22:54-64, 2- TURECEK PL, et al, (2016), J Pharm Sci, 105(2):460-475, 3- IVENS IA, et al, (2015), Toxicologic Pathology, 43: 959-983,; 4- Safety Working Party's Response to PDCO Regarding the use of PEGylated drug products in the pediatric population

Influencia del tamaño del PEG

La exposición a PEG con ADYNOVI® en profilaxis con una dosis bisemanal de 80UI/Kg es de: **0,0038** $\mu\text{mol/Kg/mes}^{*1}$

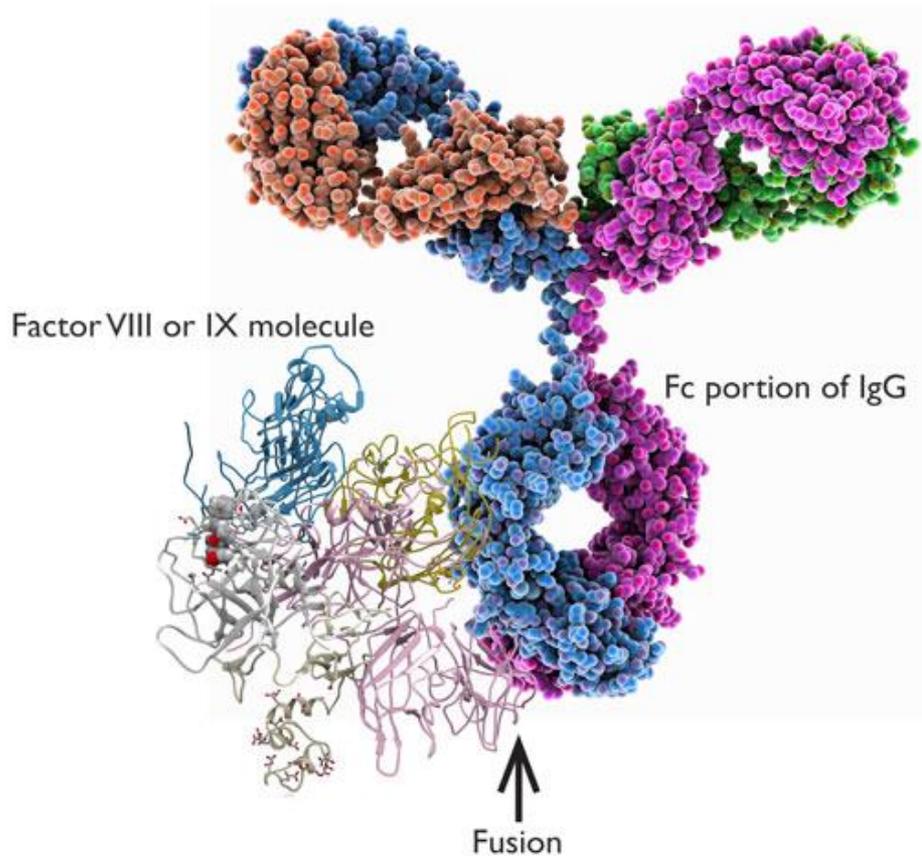
MÁS DE 100 VECES MENOR QUE EL LÍMITE DE RIESGO DE VACUOLIZACIÓN ESTABLECIDO POR EL GRUPO DE TRABAJO DE SEGURIDAD DEL CHMP DE LA EMA
 $0,4\mu\text{mol/kg/mes}^1$

Actualmente la indicación aprobada es sólo en **pacientes ≥ 12 años**

La **EMA** está reevaluando el EC en **pediatría²** para decidir si la amplia también a **<12 años**

1. STIDL R, et al, (2016), Haemophilia, 22:54-64,
2. BRAND B, et al, (2016) Haemophilia, 22(4):e251-8,

Proteínas de fusión: Unión Fc-IgG₁



- Interacción con el receptor Fc neonatal (FcRn)
- FcRn presente en células endoteliales, macrófagos, monocitos, etc,
- Las proteínas de fusión escapan de la degradación de los lisosomas

3) rFVIII Fc inalterado se reintroduce en la circulación



→ FcRn cycling pathway

→ Lysosomal degradation pathway

Proteínas de fusión: Unión con albúmina

Presente en la circulación a concentración elevada

Semivida de eliminación elevada (20 días)

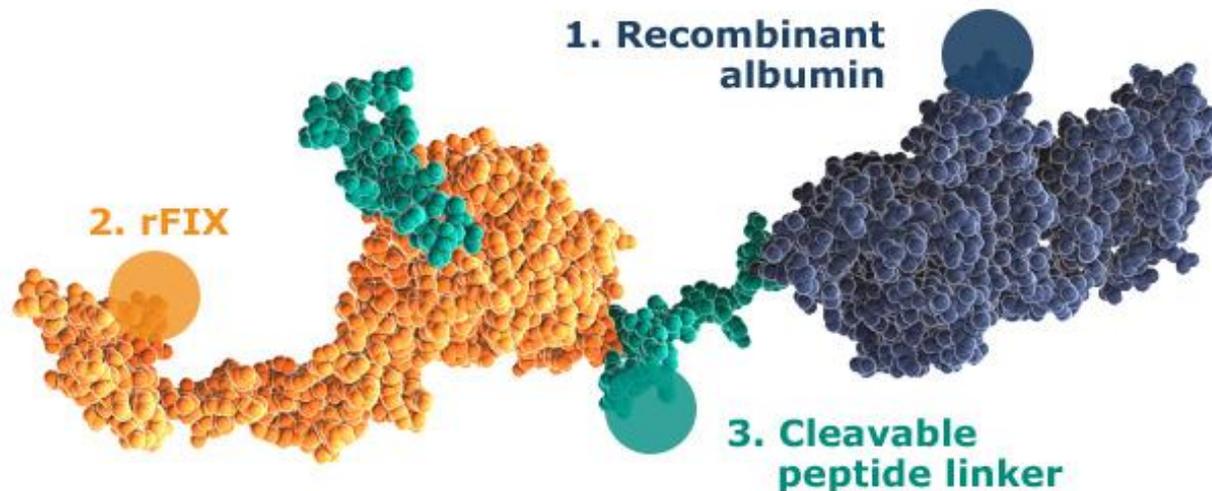
Estructura química conocida

Transportador natural sin actividad intrínseca

Tecnología de fusión muy eficiente

Baja inmunogenicidad

Es la tecnología empleada en Idelvion®

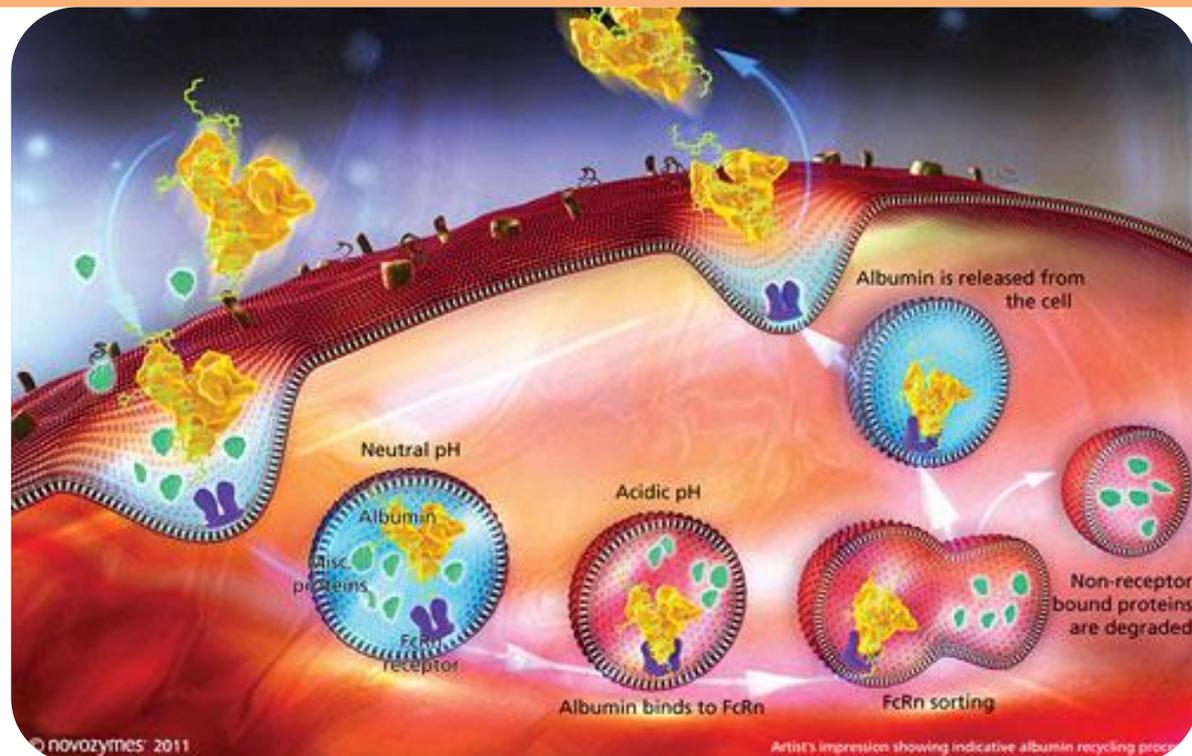


Proteínas de fusión: Unión con albúmina

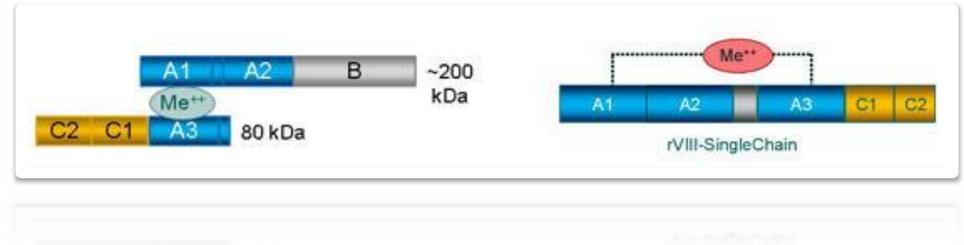
La albúmina se une al factor FIX en su porción C-terminal

La zona de unión contiene una secuencia escindible idéntica a la región de activación del FIX

Tras la activación, la albúmina y el péptido de unión son escindidos formando una molécula activa de FIX



Modificación de la secuencia proteica



FVIII sin dominio β

Unión covalente entre cadena pesada y ligera que hace que circule como una sola cadena (single-chain FVIII, CSL627)

Aumenta su unión al FVW

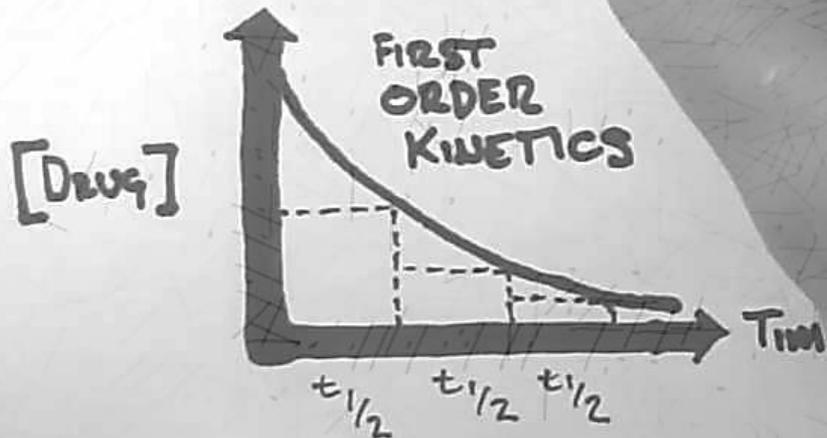


¿Qué diferencias de **semivida** hay entre los distintos EHL?

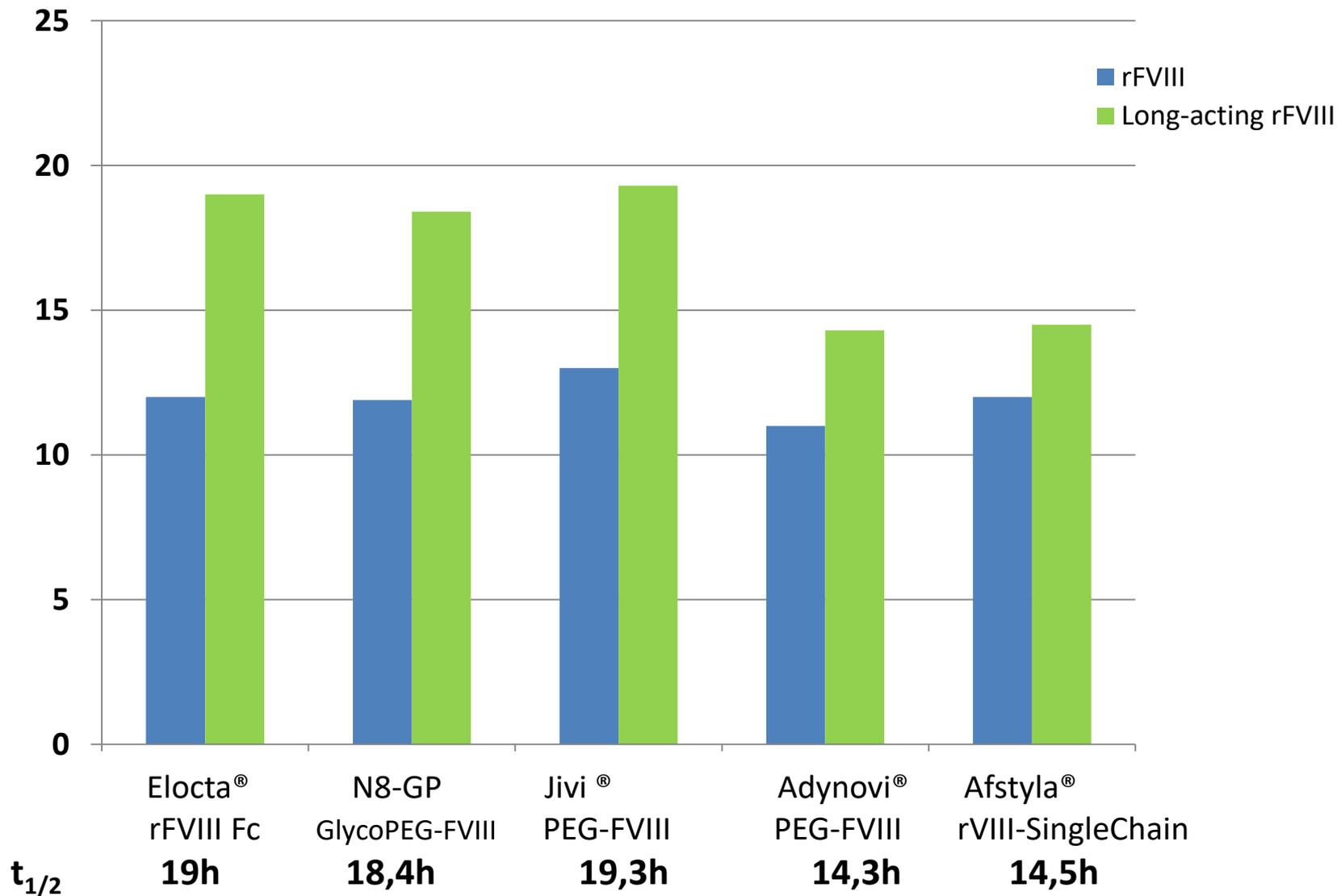
EXCRETION



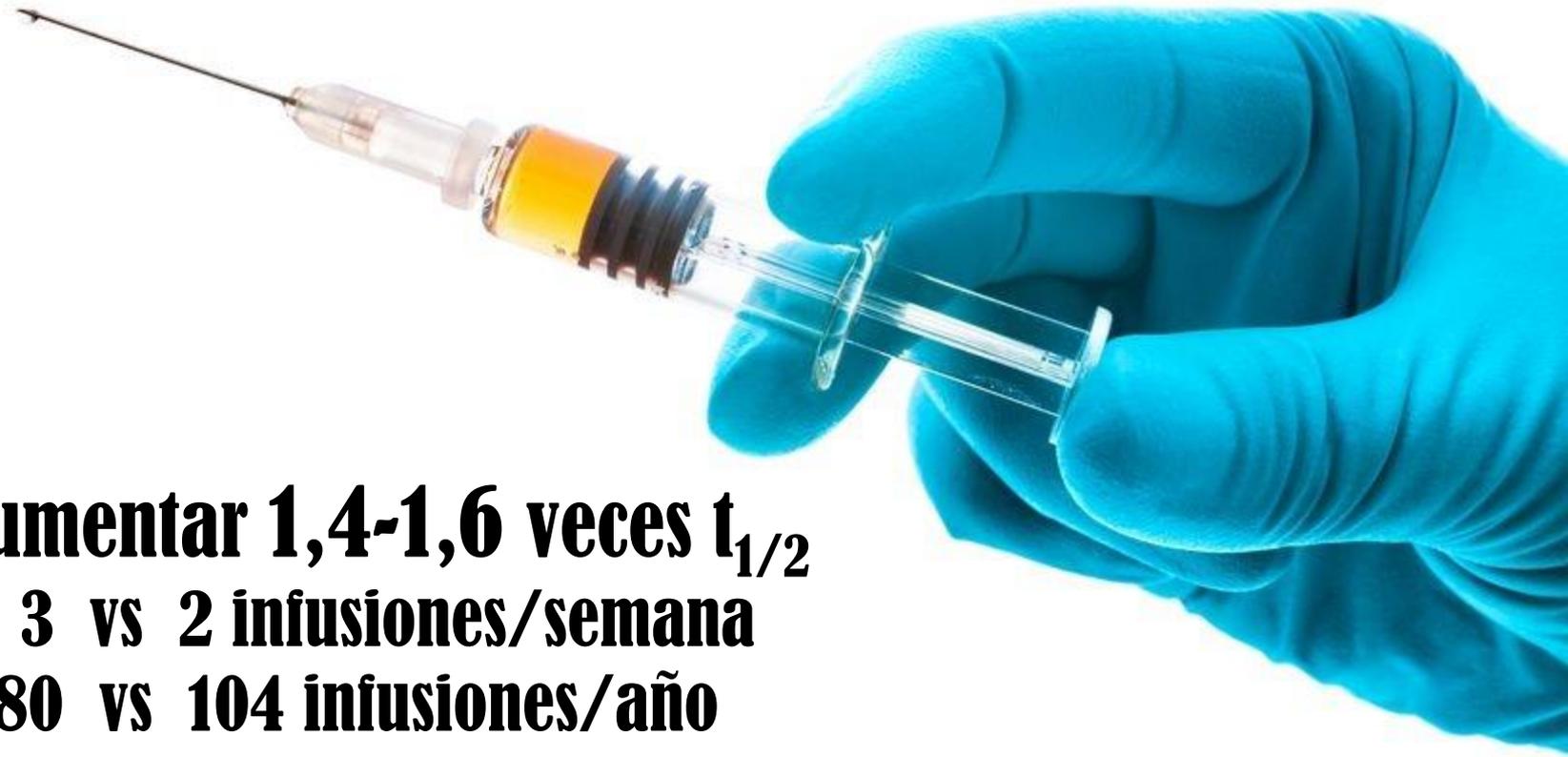
$$\text{CLEARANCE} = \frac{C_u}{C_p}$$



¿Qué diferencias de **semivida** hay entre los distintos EHL de FVIII?



Disminuyen el **número** de infusiones



**Al aumentar 1,4-1,6 veces $t_{1/2}$
3 vs 2 infusiones/semana
180 vs 104 infusiones/año**

PK: EHL vs FVIII comparador (Advate)

EHL	$t_{1/2}$ EHL	$t_{1/2}$ Advate	Ratio $t_{1/2}$	AUC _{EHL}	AUC _{Advate}	Ratio AUC
Elocta ¹	19,0	12,4	1,53	51,2	32,9	1,56
Adynovi ²	14,3	10,4	1,38	2073	1168	1,77
Afstyla ³	14,5	13,3	0,92	2090	1550	1,35

*AUC (Área bajo la curva) normalizado por la dosis

Los datos de PK no son comparables por pertenecer a ensayos diferentes con distintos criterios de selección, Las estimaciones las ha hecho el ponente en base a los estudios pivotaes, no se han analizado estudios posteriores

1- Mahlangu et al, Blood 2014; 123:317–25;

2- Konkle et al, Blood 2015; 126:9;

3- Klamroth et al, Haemophilia 2016; 22: 730–738;

No se incluye Jivi, porque emplea Kogenate FS® como comparador

¿Qué efectividad tienen los EHL de FVIII?



PROFILAXIS

	Elocta	Afstyla	Adinovy	Jivi
ABR	1,6	1,14	1,9	2,09
Cero sangrados	45%	43%	40%	38%

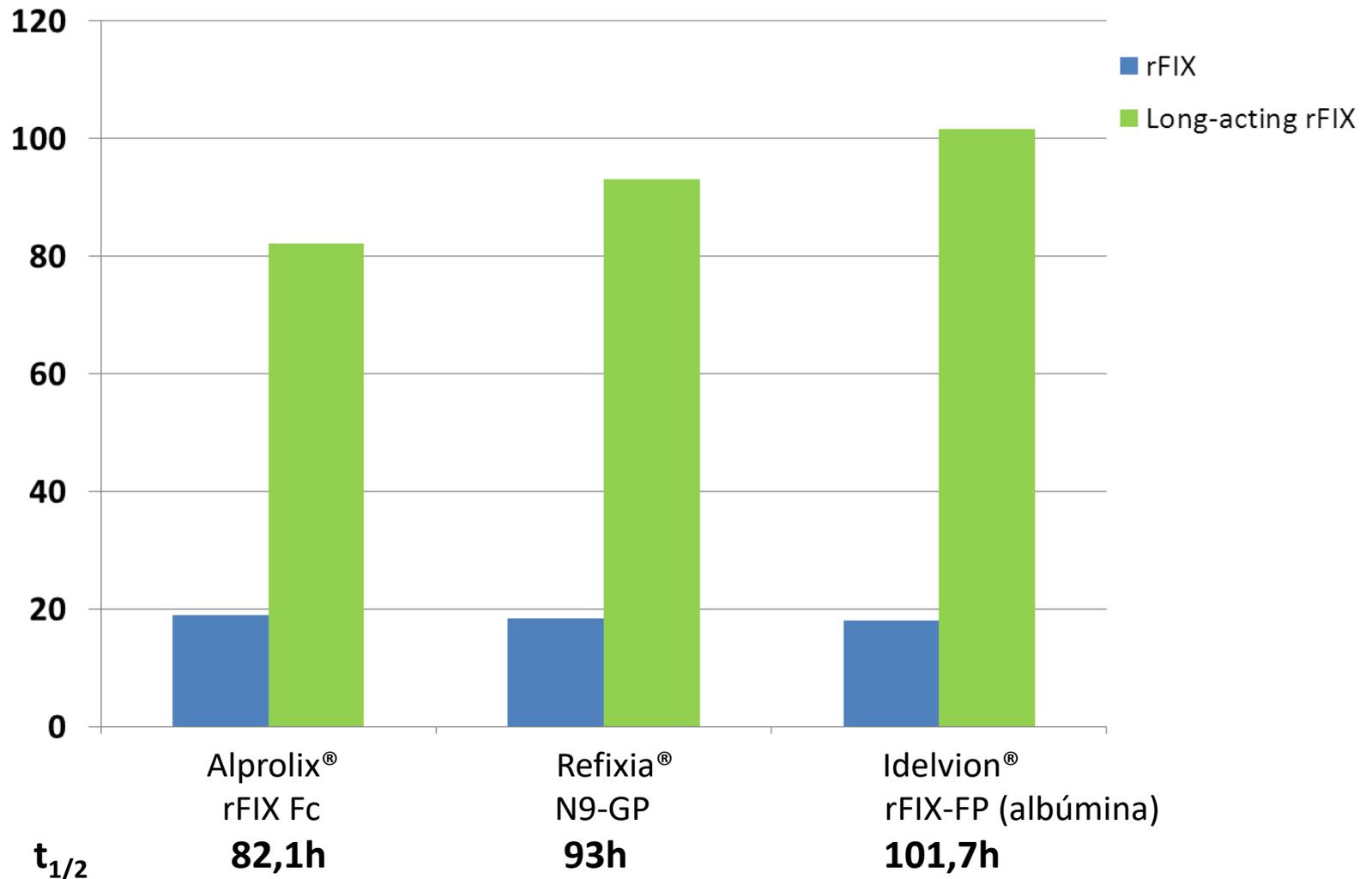
A DEMANDA

	Elocta	Afstyla	Adinovy	Jivi
Cese sangrado tras 1-2 infus	97,7%	93,5%	95,9%	90,6%

CIRUGIA

	Elocta N= 8	Afstyla N= 16	Adinovy N= 15	Jivi N=20
Excelente	88% (12% buena)	94%	62% (38% buena)	100% Buena o excelente

¿Qué diferencias de **semivida** hay entre los distintos EHL de FIX?



¿Qué **efectividad** tienen los EHL de FIX?

	rFIXFc		rFIX-FP		N9-GP	
Dose, IU kg ⁻¹	50 IU kg ⁻¹	100 IU kg ⁻¹	40 IU kg	75 IU kg ⁻¹	10 IU kg ⁻¹	40 IU kg ⁻¹
Dosing frequency, days	Every 7 days	Every 10 days	Every 7 days	Every 14 days	Every 7 days	Every 7 days
Number of participants	61	26	40	21	30	29
Annualized bleeding rate, median (IQR)	3.0 (1.0, 4.4)	1.4 (0.0, 3.4)	0.0 (0.0, 1.87)	1.08 (0.0, 2.7)	2.93 (0.9, 6.0)	1.0 (0.0, 4.0)
Number of injections required for bleed resolution	1-2		1-2		1-2	
Overall Haemostatic efficacy of products, %	97.2		96.7		97.1	

Young G et al, Haemophilia 2016, 22 (Suppl, 5), 25-30

Disminuyen el **número** de infusiones

**Al aumentar 3,8 veces $t_{1/2}$
2 infusiones/semana vs 1 infusiones/semana-10 días
104 vs 18-36 infusiones/año**



¿Cuáles serían los pacientes **diana**?



Niños en
profilaxis
(evitar accesos
venosos
centrales)

Mal control
sangrados
($t_{1/2}$ corta)

Pocos
sangrados y
malos accesos
venosos

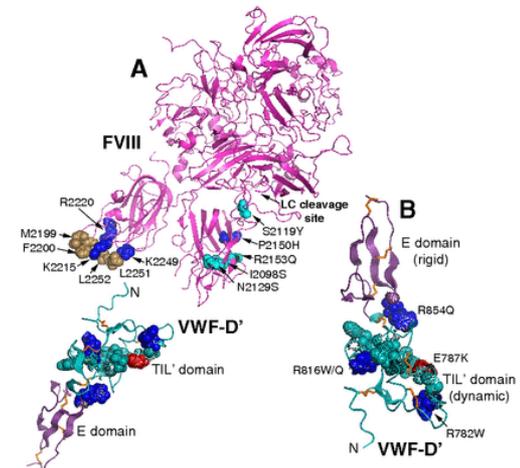
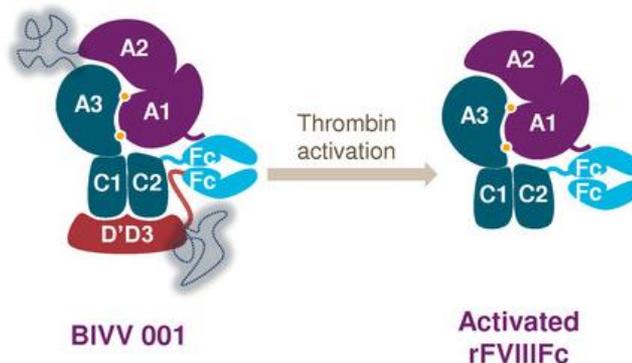
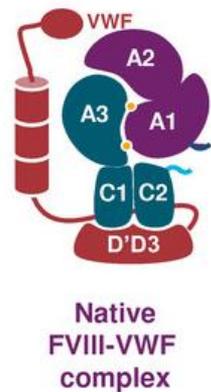
Pacientes muy
activos



**¿Qué hay de
nuevo viejo?**

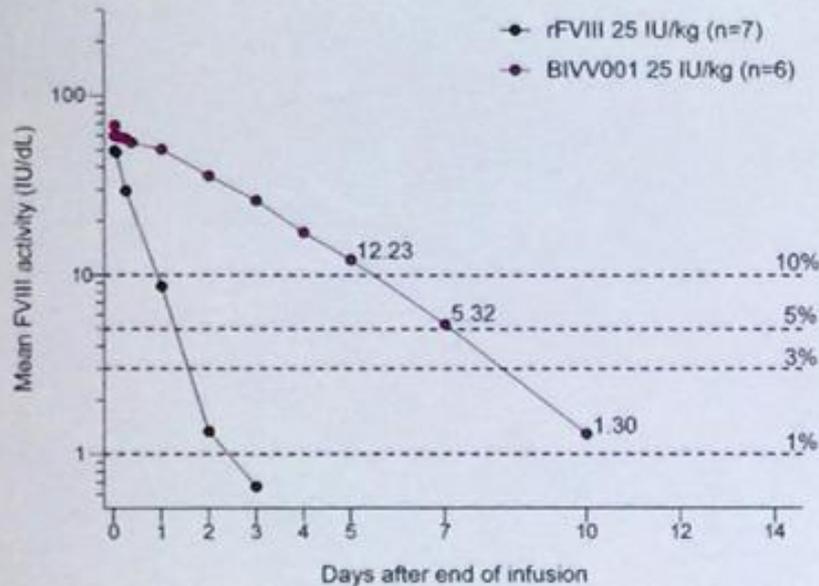
Los Nuevos EHL FVIII: Estrategia XTEN

- **BIVV 001: rFVIIIIFc-VWF-XTEN**
- Proteína de fusión:
 - **Dominios D'D3 del FVW:** Estabilidad y protección, evade limitaciones de Vm del FVW endógeno
 - **Polipéptidos XTEN:** Mejoran la PK y se degradan de forma natural
 - **rFVIII fusionado con Fc dimérica,** mantiene la liberación de FVIII del FVW activada por trombina



Los Nuevos EHL FVIII: Estrategia XTEN

Single 25 IU/kg Dose of BIVV001 Extends FVIII $t_{1/2}$ to 38 Hours



PK Parameter	BIVV001 (n=6) ^a	rFVIII (n=7) ^a	Mean Ratio ^b
$t_{1/2}$ (h)	37.56 [31.59–45.03]	9.12 [4.95–17.37]	4.13 [2.94, 5.79] P < 0.001
C_{max} (IU/dL)	66.17 [35.30–92.80]	51.80 [39.50–68.40]	1.35 [1.04, 1.77] P = 0.032
AUC_{0-inf} (h x IU/dL)	4413 [2511–6275]	638 [352–775]	7.00 [5.78, 8.48] P < 0.001
MRT (h)	56.90 [46.29–68.34]	12.54 [7.26–16.04]	4.54 [3.64, 5.66] P < 0.001
CL (mL/h/kg)	0.56 [0.40–0.99]	3.91 [3.21–7.01]	0.14 [0.12, 0.17] P < 0.001
IR (IU/dL per IU/kg)	2.65 [1.41–3.71]	2.00 [1.36–2.74]	1.36 [0.98, 1.89] P = 0.063

^aValues are geometric means [range]

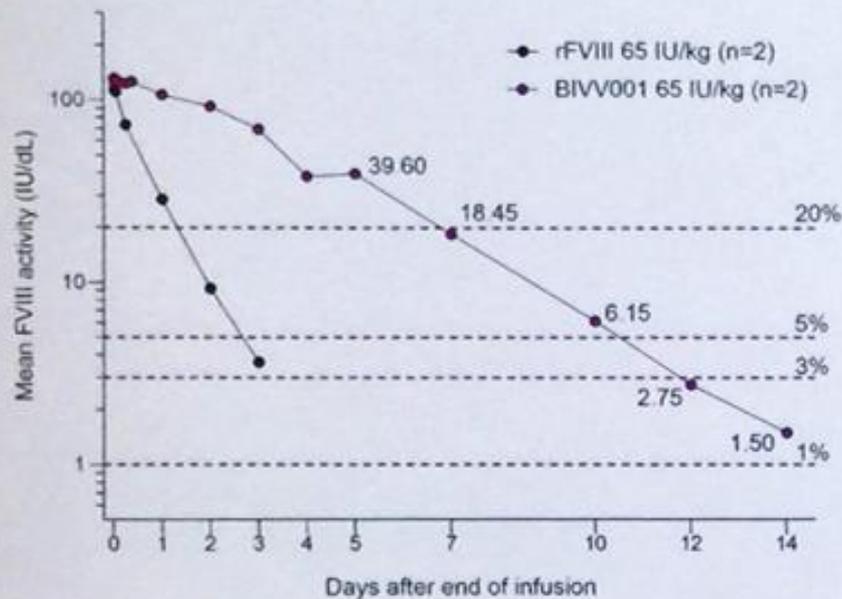
FVIII activity determined by the one-stage clotting assay

^bValues are mean ratio [95% confidence intervals]

The average FVIII activity post infusion at 5 days was 12% and at 7 days was 5%

Los Nuevos EHL FVIII: Estrategia XTEN

Single 65 IU/kg Dose of BIVV001 Extends FVIII $t_{1/2}$ to 44 Hours



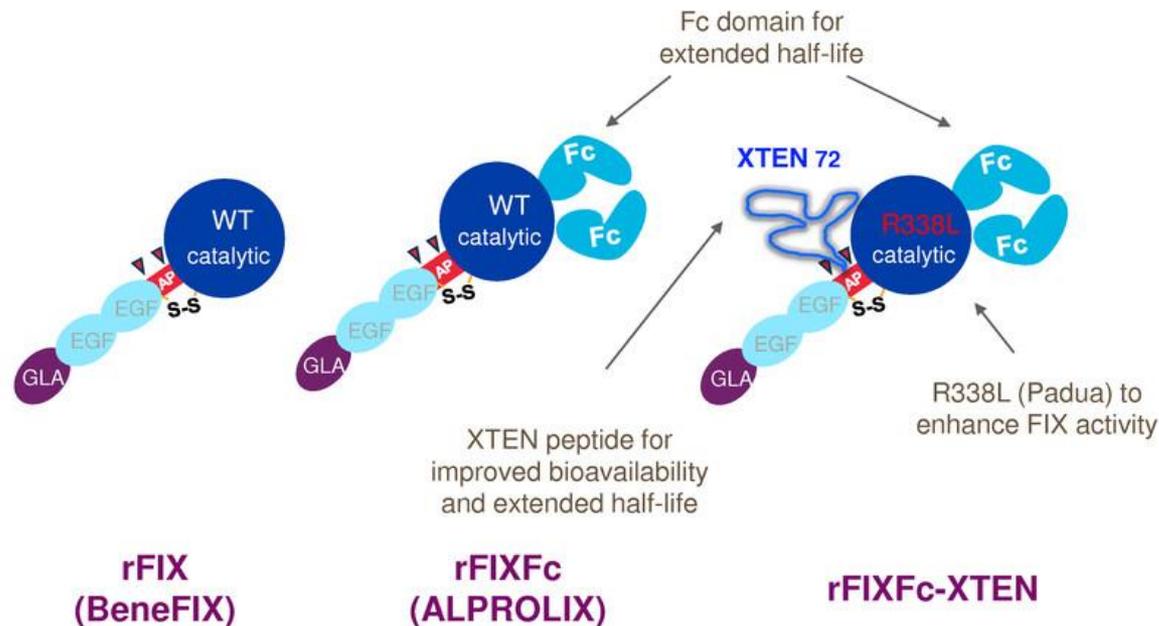
The average FVIII activity post infusion at 5 days was 40% and at 7 days was 18%

PK parameter	BIVV001 (n=2)	rFVIII (n=2)
$t_{1/2}$ (h)	43.76 [42.05–45.55]	16.98 [16.15–17.84]
C_{max} (IU/dL)	132.10 [117.2–148.9]	114.55 [93.4–140.5]
AUC_{0-inf} (h x IU/dL)	11894 [9442–14982]	1958 [1527–2510]
MRT (h)	73.13 [71.77–74.51]	17.75 [16.63–18.95]
CL (mL/h/kg)	0.55 [0.43–0.69]	3.30 [2.57–4.23]
IR (IU/dL per IU/kg)	2.02 [1.80–2.27]	1.74 [1.42–2.14]

Values are geometric means [range]
FVIII activity determined by the one-stage clotting assay

Los Nuevos EHL FIX: Estrategia **XTEN**

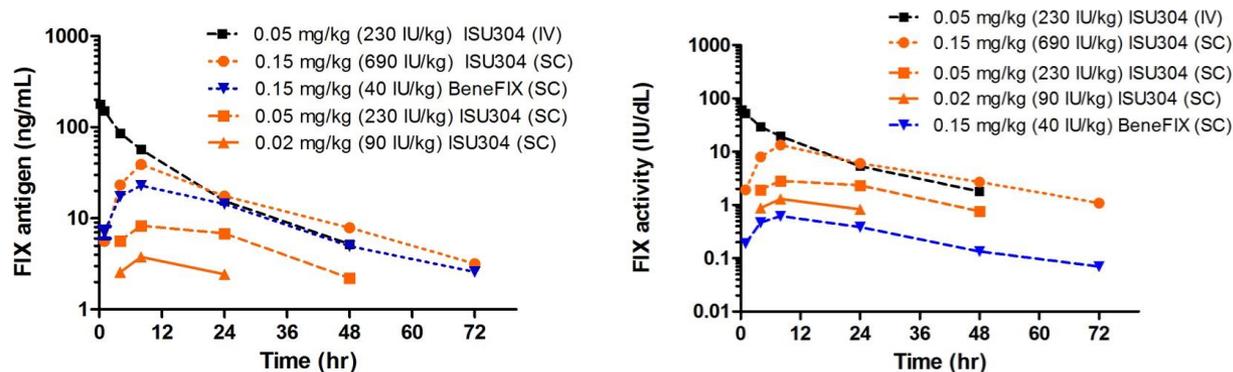
- **BIVV 002: rFIXFc-XTEN**
- Proteína de fusión que libera el dominio AP y el XTEN con la activación del FIX, dejando una molécula activa FIXFc \approx idéntica (salvo R388L [Padua])



Estrategia de vía **subcutánea FIX**

- **CB2679d/ISU304**
- Mayor resistencia a antitrombina, aumento afinidad por FVIIIa y mayor actividad catalítica que wt-FIX
- Potencia in vitro 20x / Duración actividad APTT 8x

BLOOD LEVELS OF FIX ANTIGEN AND PREDICTED ACTIVITY AFTER IV OR SUBCUTANEOUS FIX ADMINISTRATION IN NORMAL MICE
[CALCULATED FROM ANTIGEN/ACTIVITY RATIO IN HEMOPHILIA B MICE]



- Dose dependent increase in antigen and activity levels
- Subcutaneous activity can equate to IV-administered activity

ASH 2016. #1389. Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered CB2679d/ISU304 in Wild-Type and Hemophilia B Mice. Hong SB, et al. (ISU Abxis; Catalyst Biosciences)

Estrategia de vía **subcutánea FVIII**



Michael Makris

@ProfMakris



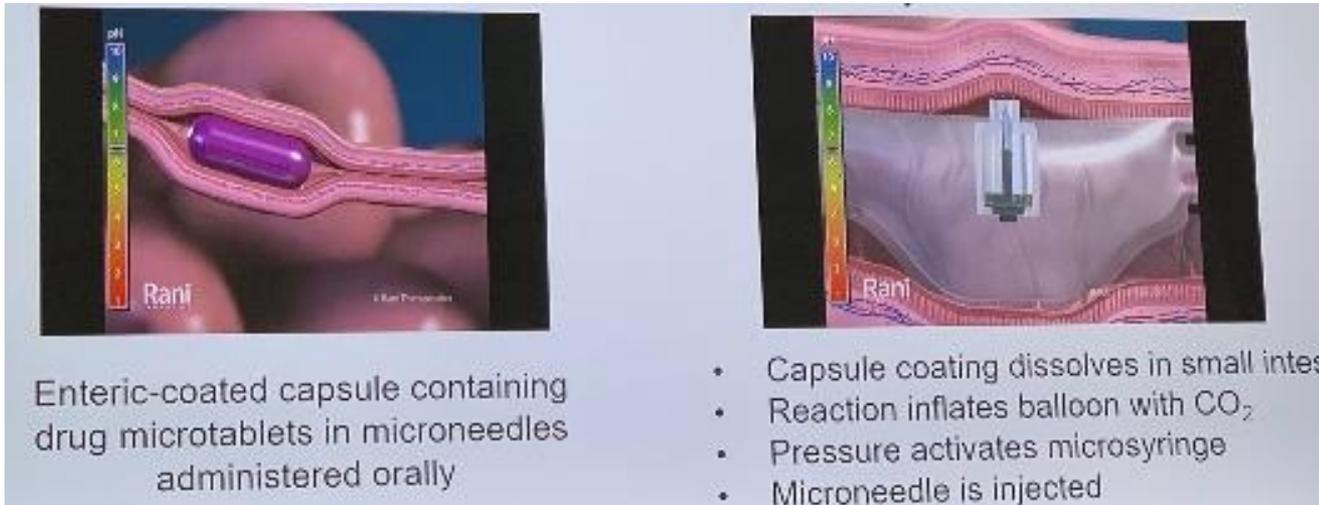
NovoNordisk has decided not to continue to develop N8-GP for subcutaneous use after 5 of 26 patients in their phase 1 trial developed anti-drug antibodies. This was not seen with intravenous N8-GP. Is the subcut route more immunogenic than IV for FVIII and IX?
[#hemophilia](#)

[Traducir Tweet](#)

6:55 p. m. · 24 feb. 2019 · [Twitter Web Client](#)

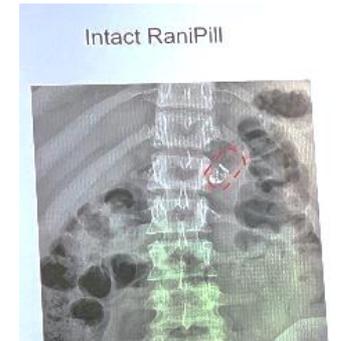
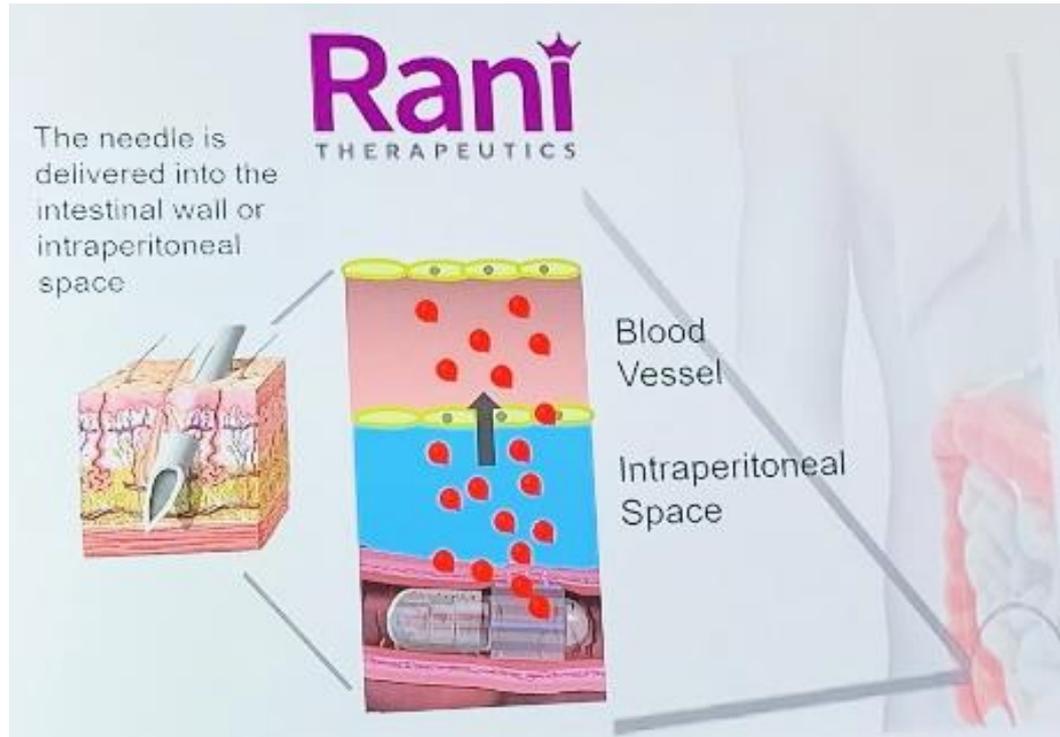
Estrategia de vía oral FVIII: cápsulas robóticas

- **RaniPill cápsula (Takeda®)**
- Cubierta entérica: evita exponerse a las enzimas digestivas
- Inyecta con microagujas el FVIII en la pared intestinal
- Biodisponibilidad similar/mejor vía SC



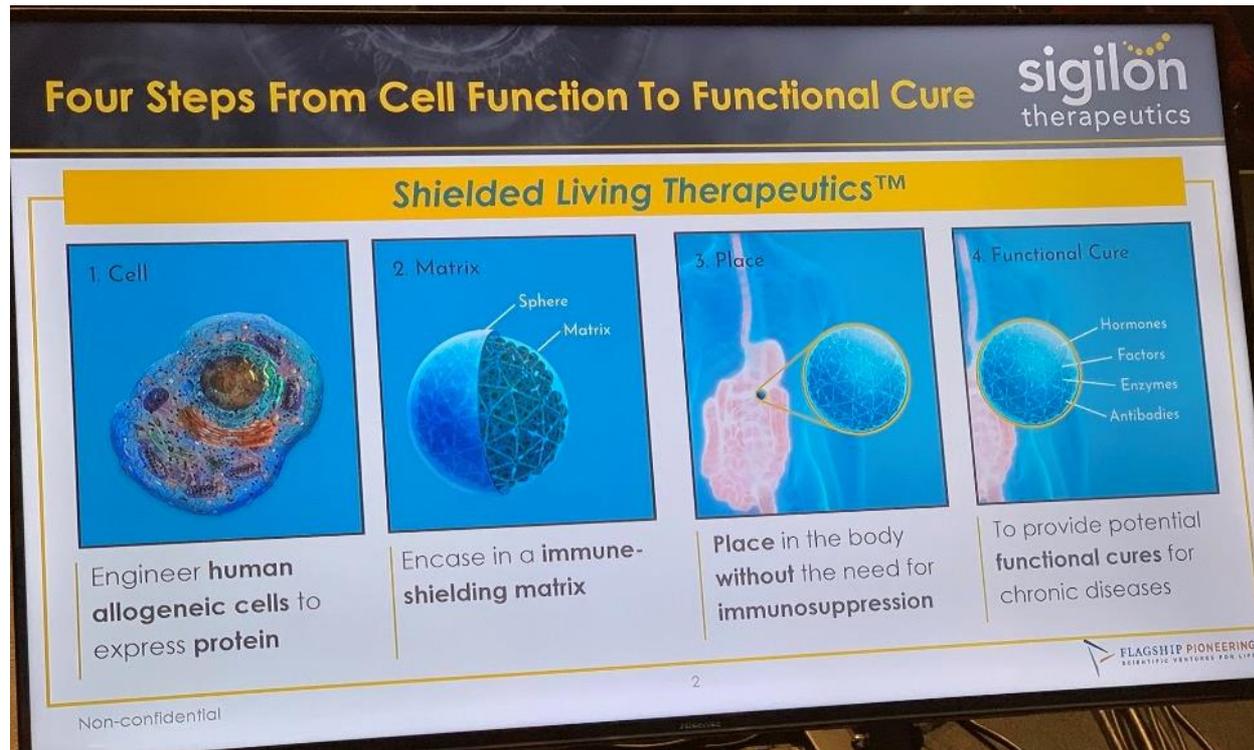
Estrategia de vía oral FVIII: cápsulas robóticas

- RaniPill cápsula (Takeda®)
- Buena tolerancia, sin RAMs, se excreta tras 1-4 días



Estrategias celulares

- **Shield living therapeutics (Sigilon®)**
- Implantación abdominal de microesferas que contienen líneas celulares humanas que sintetizan FVIII



Última actualización de datos: ISTH julio 2019

Estrategias celulares

- **Shield living therapeutics (Sigilon®)**

Summary

sigilon
therapeutics

- ✓ **Completed studies to date have demonstrated:**
 - *In vitro*
 - Secretion of hFVIII by encapsulated, genetically modified human cells
 - *In vivo*
 - Optimization of cell engineering and matrix components for factor production and cell viability
 - Dose-responsive hFVIII in mice
 - Correction of bleeding phenotype in Hem A mice model
 - Intact spheres and viable allogeneic cells post-retrieval (up to 6 months; data not shown)
- ✓ **Sig-001 (Hem A program) is targeted for first in human trial in 1H 2020**
- ✓ **Shielded Living Therapeutics™ platform is applicable to other serious chronic diseases**

FLAGSHIP PIONEER
SCIENTIFIC VENTURES FOR

Última actualización de datos: ISTH julio 2019

Comparaciones entre EHLs ¿existen comparaciones directas?



Comparación entre estudios ¿es correcta?

Table 1 Available FVIII products

Generation	Products	FVIII	Technology	Half-life*	Date of US FDA approval
Plasma derived	Antihemophilic factor (Hemofil M [®] , Koate-DVI [®] , Monarc-M [®] , Monoclate-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

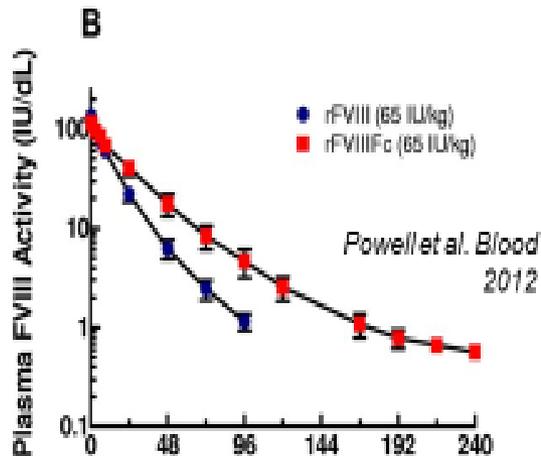
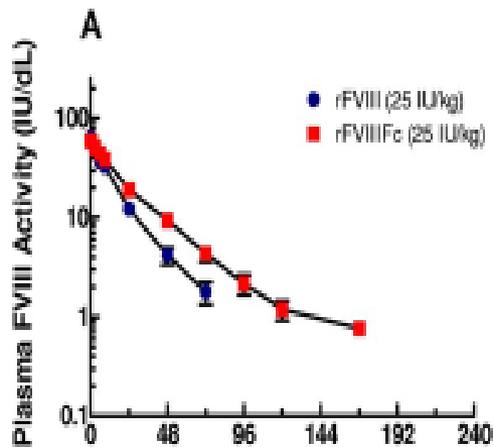
Note: *The half-life of the different factors was taken from the product brochures from the manufacturers and differs in how it was determined.

Abbreviations: FVIII, factor VIII; US FDA, US Food and Drug Administration; VWF, Von Willebrand factor; BSA, bovine serum albumin; rFVIII, recombinant factor VIII; BDD, B domain deleted; HEK, human embryonic kidney; EHL, extended half-life; PEG, polyethylene glycol; SC, single chain; rFVIII-FS, recombinant FVIII formulated with sucrose; rFVIII-Fc, antihemophilic factor (recombinant), Fc fusion protein; rFVIII-SC, antihemophilic factor (recombinant), single chain.



Existen factores afectan a la PK

Recogida de muestras



Cuanto mayor sea el tiempo de muestreo, la $t_{1/2}$ será más larga

Parámetro	rFVIII 25 UI/Kg	rFVIIIFc 25 UI/Kg	rFVIII 65 UI/Kg	rFVIIIFc 65 UI/Kg
$t_{1/2}$ (h)	10.5 (8.5 – 12.9)	16.7 (13.8 – 20.1)	10.8 (8.2 – 14.2)	19.8 (14.3 – 27.5)
Tiempo de muestreo (h)	72	168	96	240
Tiempo de muestreo / $t_{1/2}$	~ 7	~ 10	~ 9	~ 12

Existen factores afectan a la PK

Recogida de muestras

Fármaco	Dosificación (UI/kg)	Último punto de muestreo	$t_{1/2}$ media	Ensayo	Referencia
Afstyta®	50	72 h	14 h	Cromogénico	Klamroth, et al., 2016
vs. Advate®	50	72 h	11.6 h		
Elocta®	65	240 h	18.8 h	Coagulativo	Powell, et al., 2012
vs. Advate®	65	96 h	11 h		
Adynovi®	45	96 h	14.3 h	Coagulativo	Konkle, et al., 2015
vs. Advate®	45	56 h	10.4 h		
N8-GP	50	168 h	18.4 h	Cromogénico	Tiede, et al., 2013
vs. Novo9®	50	48 h	11.7 h		
Bay94-9027	60	72 h	18.5 h	Cromogénico	Coyle, et al., 2014
vs. Kogenate FS®	50	48 h	13 h		

Existen factores afectan a la PK

Recogida de muestras

Table 1: Reported PK parameters for standard factor IX concentrate PK assessments.

	Negrier (13)			Santagostino (12)			Powell (58)	
	N9-GP	BeneFIX Nonacog alfa	pdFIX	rIX-FP	BeneFIX Nonacog alfa	pdFIX	rFIXFc	BeneFIX Nonacog alfa
Dose IU/kg	50	50	50	50	50	50	50	50
AUC IU*h/dl	7328	715	913	7089	976	1086	1565	790
IVR IU/dl/IU/kg	1.39	0.68	1.12	1.37	0.95	1.1	0.92	0.95
Cl ml/h/kg	0.74	6.99 (*)	5.48(*)	0.75	5.24(*)	4.76(*)	3.2	6.3(\$)
Vz ml/kg	99.5	194.98	140.58	95	130.6	98.7	315	262
Half-life h	96.2	19.34	17.79	91.57	17.23	14.59	82.1	33.8

*blood sampling limited to 48 h; \$ blood sampling limited to 72 h. Values reported are average values reported in individual studies. IU = International Units; AUC = Area Under the Curve; IVR = *In Vivo* Recovery; Cl = Clearance; Vz = Apparent volume of distribution during the terminal phase. (*) 4 FIX studies reporting on 95 additional patients did not report on the laboratory tests used; studies on EHL FIX concentrates were not included.

Último muestreo 48 h

Último muestreo 72 h

¿Qué otros factores afectan a la PK? ¿Y a la PD?

Dosificación del factor y tiempo por encima del 1%

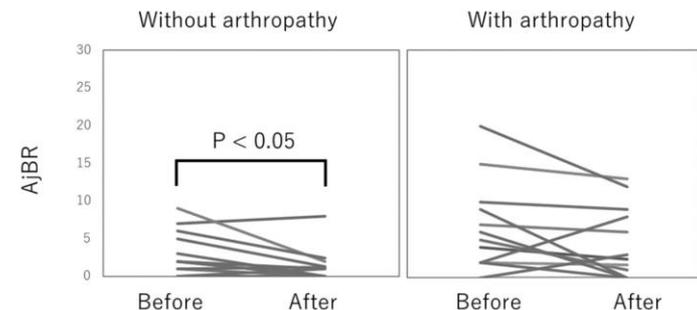
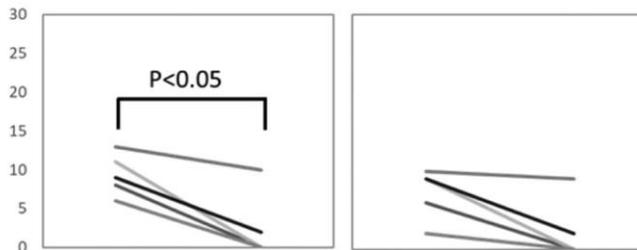
Dosificación (UI/Kg)	Factor	Tiempo por encima 1% (mediana o media, días)	Referencia
20	Afstyla®	4.3	Zhang, et al. 2016
25	Elocta®	~4.5	Powell, et al. 2012
	Bay94-9027	~4.5	Coyle, et al. 2014
	N8-GP	3.9	Tiede, et al. 2013
	Kovaltry®	3.4	Shah, et al. 2017
	Advate®	< 3	Powell, et al. 2012
50		2.6	Shah, et al. 2017
	Afstyla®	5.1	Zhang, et al. 2016
	Elocta®	4.9	Mahlangu, et al. 2014
	N8-GP	6.5	Tiede, et al. 2013
	Kovaltry®	3.9	Shah, et al. 2017
60	Advate®	3.3	Mahlangu, et al. 2014
		3.1	Shah, et al. 2017
60	Bay95-9027	~5.5	Coyle, et al. 2014
65	Elocta®	~5.5-6	Powell, et al. 2012
	Advate®	- 3.5	Powell, et al. 2012
75	N8-GP	5.5	Tiede, et al. 2013

Experiencia publicada **switch de SHL a EHL FVIII**

Estudio cruzado con **39 pacientes** (media 19; rango 2-67 años) con Hemofilia A grave sin inhibidores en profilaxis con FVIII (35 SHL y 4 EHL),

- PK con myPKFiT (Advate) o WAPPS Hemo (resto FVIII)
- Se comparan 1 año antes y después de instaurar profilaxis PK-guiada
- ✓ Se **ajustó la profilaxis en 20 pacientes**: 8 aumentos dosis, 5 reducciones frecuencia, 2 reducciones dosis, 5 switch a EHL,
- ✓ **Aumento de adherencia**, excepto en pacientes que aumentaron dosis,
- ✓ **Reducción en las tasas sangrados** (ABR y AJBR) en todos los grupos, pero sólo significativo en pacientes con EHL o en los pacientes sin artropatía,
- ✓ Cuanto **mayor** era el **tiempo con FVIII > 1% ó 5% menor ABR/AJBR**

Change to an EHL



Comparaciones indirectas entre EHLs



Comparaciones indirectas entre EHLs

Al final la cosa se lía y Sánchez forma gobierno con Neymar y Pablo Iglesias acaba fichando por el Barça.



Comparaciones indirectas entre EHLs

Estudio indirecto comparando los datos de los EC pivotaes de Jivi® vs Elocta® y Adynovi®

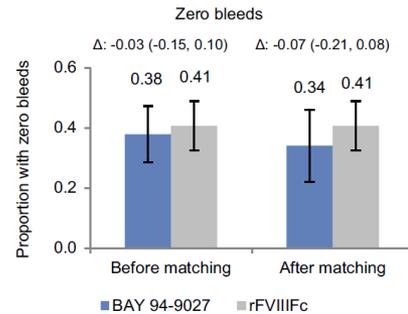
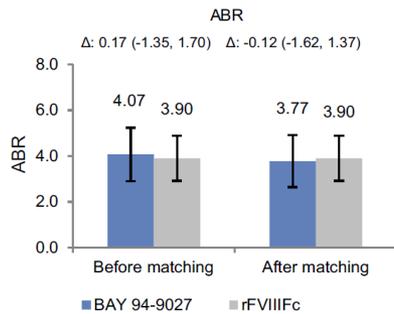
- Sin diferencias en ABR y % cero sangrados
- Jivi® obtiene menor consumo semanal en UI (no se estima el coste)

ABR

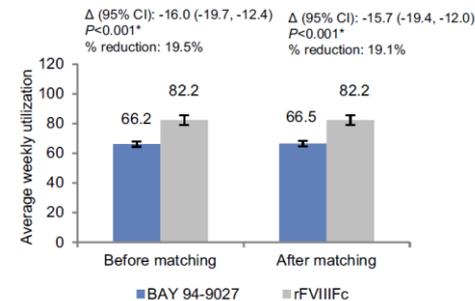
Cero sangrados

Consumo semanal FVIII

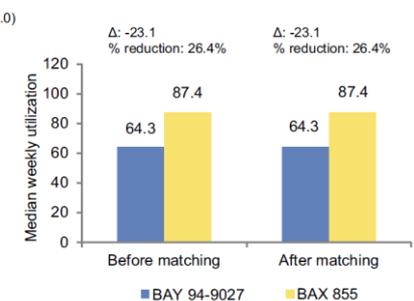
A BAY 94-9027 vs. rFVIII Fc



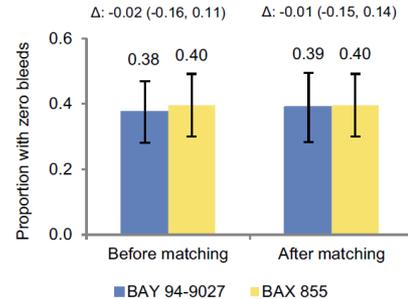
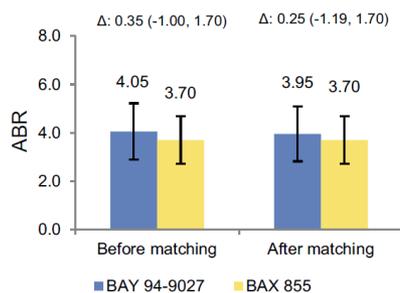
A BAY 94-9027 vs. rFVIII Fc



B BAY 94-9027 vs. BAX 855



B BAY 94-9027 vs. BAX 855



Jivi® es el único EHL FVIII que analizó pautas 1 vez semana en el EC pivotal

Comparaciones directas entre EHLs



Experiencia switch a EHL FVIII publicada

Estudio cruzado Elocta® vs Adynovi®, 25 pacientes adolescentes (media 15,3; rango 12-18 años) con Hemofilia A grave sin inhibidores en profilaxis

- PK WAPPS Hemo: 3, 24, 48 y 72 h coagulativo (COAG) y cromogénico (CROM)
- Se comparan PK tras 1-3 meses del switch

EHL	t _{1/2} COAG	t _{1/2} CROM	AUC COAG	AUC CROM
Elocta®	16,1 (10,4-23,4)	18,0 (12,0-25,5)	1804 (961-3425)	1847 (1033-3280)
Adynovi®	16,7 (11,0-23,6)	16,0 (10,3-22,9)	1892 (1126-2800)	1905 (1058-2968)
P-valor	0,08	<0,001	>0,05	>0,05

Experiencia switch a EHL FVIII publicada

Estudio cruzado Elocta® vs Jivi® dosis única 60 UI/kg, 18 pacientes* (media 34; rango 22-65 años) con Hemofilia A grave sin inhibidores en profilaxis

- PK completa: predosis, 15, 30 min, 1, 3, 6, 8, 24, 48, 72, 96 y 120 h coagulativo
- Se comparan PK tras 7 días de lavado

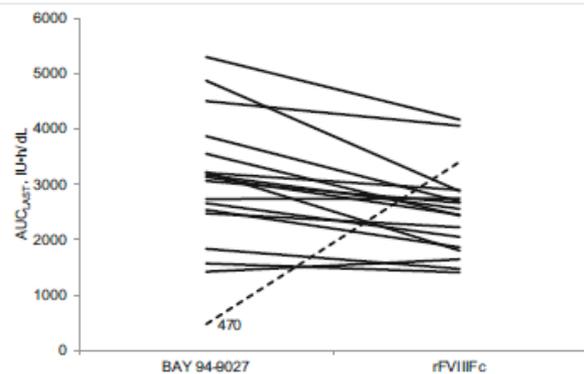


Table 2 PK parameters following single-dose administrations of BAY 94-9027 and rFVIII Fc (analysis set B, excluding outlier; $N = 17$)

Parameter	Geometric mean (%CV) (95% CI)		Geometric least square mean ratio ^a (95% CI)	<i>p</i> value
	BAY 94-9027	rFVIII Fc		
AUC (IU h/dL)	3010 (38.3) (2490–3640)	2400 (32.2) (2040–2820)	1.26 (1.14–1.38)	0.0001
AUC _{last} (IU h/dL)	2940 (37.8) (2440–3550)	2360 (31.8) (2010–2770)	1.25 (1.14–1.37)	0.0001
CL (dL/h/kg)	0.0200 (38.3) (0.0165–0.0241)	0.0250 (32.2) (0.0213–0.0294)	0.80 (0.72–0.87)	0.0001
C _{max} (IU/dL)	150 (26.0) (131–171)	194 (64.1) (143–262)	0.76 (0.60–0.97)	< 0.05
MRT _{IV} (h)	23.2 (35.3) (19.4–27.6)	19.9 (38.4) (16.4–24.1)	1.17 (1.08–1.26)	< 0.001
<i>t</i> _{1/2} (h)	16.3 (34.1) (13.7–19.3)	15.2 (33.1) (12.9–17.9)	1.07 (1.00–1.15)	< 0.05
V _{SS} (dL/kg)	0.462 (15.2) (0.428–0.500)	0.497 (22.5) (0.444–0.558)	0.93 (0.86–1.00)	0.06
Incremental recovery (kg/dL)	2.26 (16.5) (2.08–2.46)	3.09 (66.0) (2.27–4.20)	0.72 (0.55–0.94)	< 0.05

^a Ratio of BAY 94-9027:rFVIII Fc

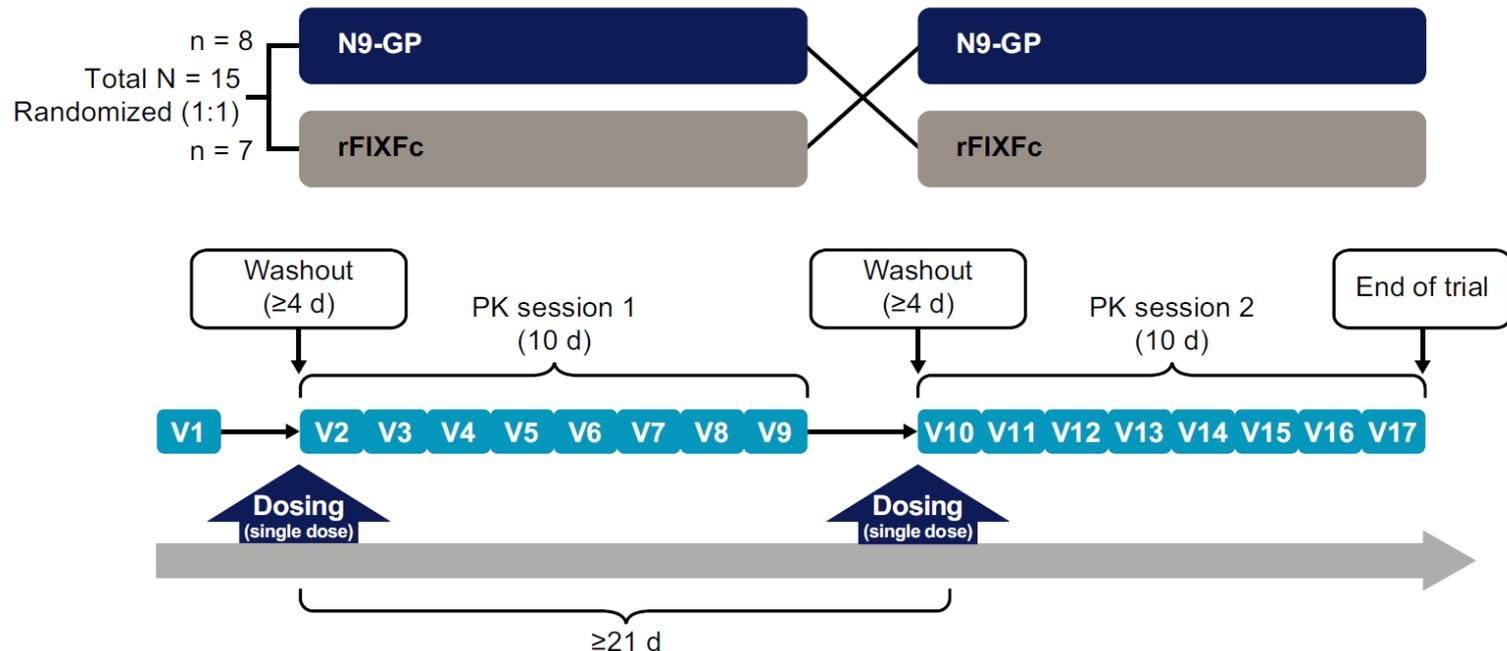
AUC, area under the curve from time 0 to infinity; AUC_{last}, AUC from time 0 to the last data point; CL, clearance; C_{max}, maximum concentration; MRT_{IV}, mean residence time after intravenous injection; *t*_{1/2}, half-life; V_{SS}, volume of distribution at steady state

*Se excluye un paciente outlier con AC frente al PEG previos al estudio

Experiencia switch a EHL FIX publicada

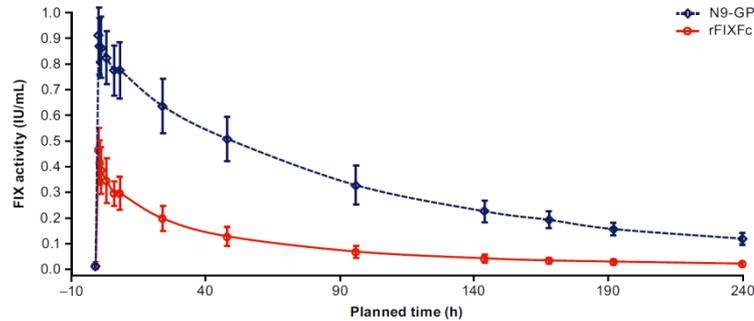
Estudio cruzado **Alprolix (rFIXFc) vs Refixia (N9-GP)** dosis única 50 UI/kg, 15 **pacientes** (media 39,7; rango 21-65 años) con Hemofilia B sin inhibidores.

- PK completa: predosis, 10, 30 min, 1, 3, 6, 8, 24, 48, 96, 144, 168, 192 y 240 h coagulativo (COAG) y cromogénico (CROM)
- Se comparan PK tras 21 días del switch



Experiencia switch a EHL FIX publicada

(A) 1-stage assay



(B) Chromogenic assay

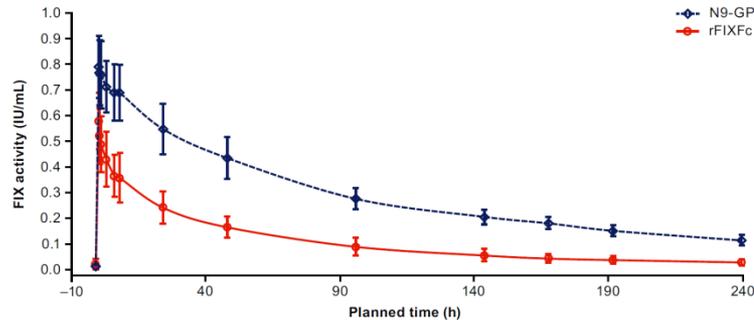


TABLE 2 Pharmacokinetic endpoints

Pharmacokinetic parameters	N9-GP		rFIXFc	
	One-stage clotting assay	Chromogenic assay	One-stage clotting assay	Chromogenic assay
Pre-dose FIX activity (IU/mL)				
Geometric mean (CV)	0.011 (72.2)	0.011 (62.1)	0.011 (91.8)	0.015 (106.3)
Min; max	0.005; 0.027	0.005; 0.025	0.003; 0.048	0.003; 0.084
AUC _{0-inf, norm} * IU*h/mL*				
Geometric mean (CV)	96.6 (16.7)	89.2 (17.4)	22.0 (23.7)	27.5 (23.5)
Min; max	67.4; 123.7	59.8; 109.6	16.0; 35.3	19.4; 44.0
C _{max, norm} IU/mL				
Geometric mean (CV)	0.91 (11.8)	0.79 (14.5)	0.45 (18.0)	0.56 (17.6)
Min; max	0.75; 1.08	0.63; 1.05	0.35; 0.62	0.41; 0.83
t _{1/2} h*				
Geometric mean (CV)	103.2 (11.5)	116.2 (12.3)	84.9 (12.7)	85.8 (16.8)
Min; max	86.0; 130.5	95.5; 138.9	73.9; 116.5	59.7; 120.6
IR _{30min} * (IU/mL)/(IU/kg)				
Geometric mean (CV)	0.017 (12.3)	0.015 (16.9)	0.008 (18.8)	0.010 (20.3)
Min; max	0.013; 0.021	0.010; 0.020	0.006; 0.011	0.006; 0.014
CL, mL/h/kg*				
Geometric mean (CV)	0.52 (16.7)	0.56 (17.3)	2.25 (25.1)	1.78 (25.8)
Min; max	0.40; 0.74	0.46; 0.84	1.32; 3.13	1.02; 2.58
C _{108h} IU/mL*				
Geometric mean (CV)	0.19 (18.1)	0.18 (15.7)	0.03 (31.2)	0.04 (29.7)
Min; max	0.12; 0.24	0.12; 0.22	0.02; 0.06	0.03; 0.08
C _{240h} IU/mL*				
Geometric mean (CV)	0.116 (17.1)	0.114 (18.2)	0.019 (32.1)	0.024 (34.3)
Min; max	0.084; 0.143	0.078; 0.140	0.013; 0.039	0.016; 0.054
V _z , mL/kg*				
Geometric mean (CV)	70.4 (20.6)	85.7 (17.8)	213.7 (23.7)	172.7 (30.2)
Min; max	54.1; 116.6	66.0; 125.1	134.2; 281.0	97.5; 277.9

N9-GP mejoró significativamente todos los parámetros PK respecto a rFIXFc (ratio de $t_{1/2}$ 1,22-1,35 y ratio de AUC 4,39-3,24 con los métodos coagulativo y cromogénico, respectivamente).

Contratos de **riesgo-compartido**



Contratos de riesgo-compartido

PROGRAMA DE ACCESO A EFMOROCTOCOG ALFA (FVIII RECOMBINANTE DE VIDA MEDIA EXTENDIDA) PARA PROFILAXIS EN HEMOFILIA A EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

Desarrollo de un **Programas de Acceso a Pacientes** con hemofilia A moderada/grave previamente en profilaxis con FVIII convencionales de vida media estándar (SHL) y que inicien profilaxis con EHL (Elocta®)

- ✓ Variable principal: **consumo FVIII anualizado** (UI/kg/año)
- ✓ Variables secundarias: vida media ($t_{1/2}$) del fármaco y la tasa anual de sangrados (**ABR**) espontáneos
- ✓ Seguimiento 1 año tras el switch y se compararán del año previo con SHL
- ✓ Se prevé una reducción de al menos un 19% del consumo, un ratio de aumento de la $t_{1/2} \geq 1,5$ veces y una reducción del ABR espontáneos de al menos el 50% tras el switch.

Nuestra experiencia de switch a EHL

T⁵ I² M³ E¹

F² O³ R⁸

C⁴ H⁶ A² N² G⁴ E¹

WAPPS Hemo ¿cómo hacer un switch?

1

Tener monitorizaciones PK previas con el factor previo en WAPPS

2

Emplear la misma dosis que se usaba con el factor previo con el nuevo factor (sin ajustar)

3

Repetir la monitorización PK en WAPPS con nuevo factor y valorar ajustar la dosis (calculadora dosis)

Tener en cuenta los ajustes de dosis en función de la edad (niños), peso, patrón de sangrados y la actividad física

ANÁLISIS SWITCH GUIADO POR PK DE FVIII SHL A EHL

Estudio multicéntrico comparativo, cruzado, prospectivo que analiza las diferencias de PK tras el switch de **SHL vs EHL (Elocta® y Adynovi®)**

81 pacientes de 8 hospitales españoles* (61 Elocta® y 20 Adynovi®), edad mediana de 30 años; rango=3-64, 78 con HA grave y 3 con HA moderada, sin inhibidores en profilaxis.

PK WAPPS Hemo: predosis, a las 2, 24 y 48 o 72 h coagulativo

Se va a analizar SHL y EHL

- Variables PK: $t_{1/2}$, AUC, nivel pico (NP), nivel valle a las 24, 48 y/o 72 h (NV24/NV48/NV72) y tiempo alcanzar 5%, 2% y 1% (T5%/T2%/T1%)
- Ratios de mejora en $t_{1/2}$ y AUC
- N° dosis semanales y dosis/kg/semana

Megías et al, aceptado congreso SEFH y SETH 2019; últimos datos enviados a congreso ASH 2019

*Se han incluido pacientes de: HUP La Fe (Valencia), H Vall D´Hebrón (Barcelona), H Sant Joan de Déu (Barcelona), HRU Málaga, H Álvaro Cunqueiro (Vigo), HU Son Espases (Mallorca), H Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), HU Miguel Servet (Zaragoza).

ANÁLISIS SWITCH GUIADO POR PK DE FVIII SHL A EHL

Variables	SHL				EHL				P-value
	Mean	SD	Median	IQR	Mean	SD	Median	IQR	
t _{1/2} (h)	13.0	4.2	12.5	9.5-16.0	18.1	6.3	17.5	12.9-23.0	<0.001
AUC	10628.2	4852.8	9358.0	6808.6-12772.5	17438.7	7971.2	15349.2	11374.0-21428.6	<0.001
PL (IU/dL)	73.3	25.3	69.5	56.3-80.8	86.7	26.3	79.0	68.0-101.0	<0.001
TL24 (IU/dL)	15.3	8.4	13.0	8.7-19.6	26.9	11.8	23.7	19.1-34.5	<0.001
TL48 (IU/dL)	5.2	4.2	3.9	2.0-7.3	11.6	7.6	9.6	5.7-17.2	<0.001
TL72 (IU/dL)	2.3	2.1	1.4	0.9-3.1	5.8	4.9	4.0	1.9-8.3	<0.001
T5% (h)	46.0	16.8	43.6	31.9-59.3	63.3	21.6	65.8	50.8-90.9	<0.001
T2%* (h)	66.5	22.8	62.8	47.8-83.0	98.6	34.7	91.6	70.4-123.3	<0.001
T1%* (h)	85.9	22.4	83.9	67.8-109.3	125.7	46.6	119.3	89.8-159.7	<0.001
Weigh (kg)	65.7	26.5	70.0	53.1-86.5	66.6	25.5	70.0	56.5-86.0	0.141
Nº weekly doses	2.9	0.9	3.0	2.0-3.5	2.3	0.7	2.0	2.0-3.0	<0.001
Dose (IU/kg/week)	85.8	36.9	76.9	61.1-107.7	77.3	35.3	75.0	47.5-101.0	0.001

Megías et al, aceptado congreso SEFH y SETH 2019; últimos datos enviados a congreso ASH 2019

ANÁLISIS SWITCH GUIADO POR PK DE FVIII SHL A EHL

Comparación entre EHLs

Variables	rFVIII-Fc (Elocta®)		PEG-rFVIII (Adynovi®)		P-value
	Median	IQR	Median	IQR	
t _{1/2} (h)	20.3	14.8-23.8	17.6	13.1-23.3	0.332
AUC	16455.8	12429.3-22311.4	15117.9	12184.2-25583.0	0.910
PL (IU/dL)	78.0	63.0-95.5	96.0	71.5-105.5	0.146
TL24 (IU/dL)	26.7	20.0-34.6	27.3	21.9-40.1	0.539
TL48 (IU/dL)	10.8	7.1-17.9	12.2	6.0-19.1	0.978
TL72 (IU/dL)	5.0	2.9-8.5	5.1	2.1-9.4	0.691
T5% (h)	71.9	57.0-91.5	72.1	51.5-93.5	0.786
T2%* (h)	103.4	80.8-127.4	92.3	73.5-128.5	0.510
T1%* (h)	136.5	104.6-163.1	117.3	94,1-162.9	0.389
Age	32.5	18-45	36	30-43	0.472
Weigh (kg)	71.0	62.8-87.0	82.5	60.9-94.5	0.217
Nº weekly doses	2.0	1.8-2.3	2.3	2.0-3.0	0.209
Dose (IU/kg/week)	71.3	46.0-96.0	63.9	47.5-76.5	0.430
Ratio t _{1/2}	1.4	1.3-1.6	1.3	1.2-1.6	0.857
Ratio AUC	1.5	1.3-2.1	2.2	1.5-2.5	0.072

Megías et al, aceptado congreso SEFH y SETH 2019; últimos datos enviados a congreso ASH 2019

ANÁLISIS SWITCH GUIADO POR PK DE FVIII SHL A EHL

¿Se cumplen los criterios de EHL?

Ratio de $t_{1/2} \geq 1,3$

Mediana **1,3**
(rango: 1,2-1,6)

Ratio de AUC $\geq 1,25$

Mediana **1,5**
(rango: 1,3-2,3)

Megías et al, aceptado congreso SEFH y SETH 2019; últimos datos enviados a congreso ASH 2019

MAHLANGU, J, et al, (2018), Defining extended half-life rFVIII – A critical review of the evidence, Haemophilia, 24(3):348-358;

ANÁLISIS SWITCH GUIADO POR PK DE FVIII SHL A EHL

¿Se cumplen los criterios de EHL? ¿igual en adultos y niños?
Análisis con Elocta® (único aprobado en <12 años)

Ratio de $t_{1/2} \geq 1,3$

≥ 12 AÑOS (N=46)

< 12 AÑOS (N=15)

Mediana **1,4**
(IQR: 1,3-1,6)

Mediana **1,3**
(IQR: 0,9-1,3)

Ratio de AUC ≥ 1,25

Mediana **1,6**
(IQR: 1,3-2,3)

Mediana **1,3**
(IQR: 1,1-1,9)

Megías et al, aceptado congreso SEFH y SETH 2019; últimos datos enviados a congreso ASH 2019

MAHLANGU, J, et al, (2018), Defining extended half-life rFVIII – A critical review of the evidence, Haemophilia, 24(3):348-358;

CONCLUSIONES

Los EHL de **FVIII** han demostrado en la práctica clínica **mejorar significativamente la PK**, permitiendo **reducir una infusión a la semana y la dosis/kg/semana**.



CONCLUSIONES

El **switch PK-guiado** permite **individualizar la profilaxis** con una potencial **reducción del coste del tratamiento**



CONCLUSIONES

Queremos seguir **ampliando** el estudio a otros centros y verificar que se **reproducen los resultados** preliminares.

Se analizarán las **tasas de sangrado** cuando se complete **un año de seguimiento** con EHL en todos los pacientes.





Cuestiones por resolver

- Farmacocinética: mucha variabilidad interindividual
- Los EC no han incluido pacientes con antecedentes de inhibidor ($t_{1/2}$ menor)
- Hasta la fecha sólo datos de PTPs, No se han completado estudios en PUPs (menos inhibidores?), pocos datos pediatría,
- Monitorización PK: en que puntos extraer dosis
- Impacto tendrán en la adherencia: No hay datos objetivos, mayor riesgo de sangrado en caso de omisión dosis con EHL
- Coste: teórico ahorro al reducir dosis, así como < necesidad de accesos venosos, < visitas al hospital, < daño articular, etc,

Muchas gracias!!!



 **Dr. Juan Eduardo Megías Vericat**
@juanemegias