

La **Farmacia Hospitalaria** ante
nuevas generaciones de Factores de larga vida media



Dr. José Luis Poveda Andrés

Director del Área Clínica del Medicamento del HUP La Fe

Twitter: @joseluis_pa

Hemofilia

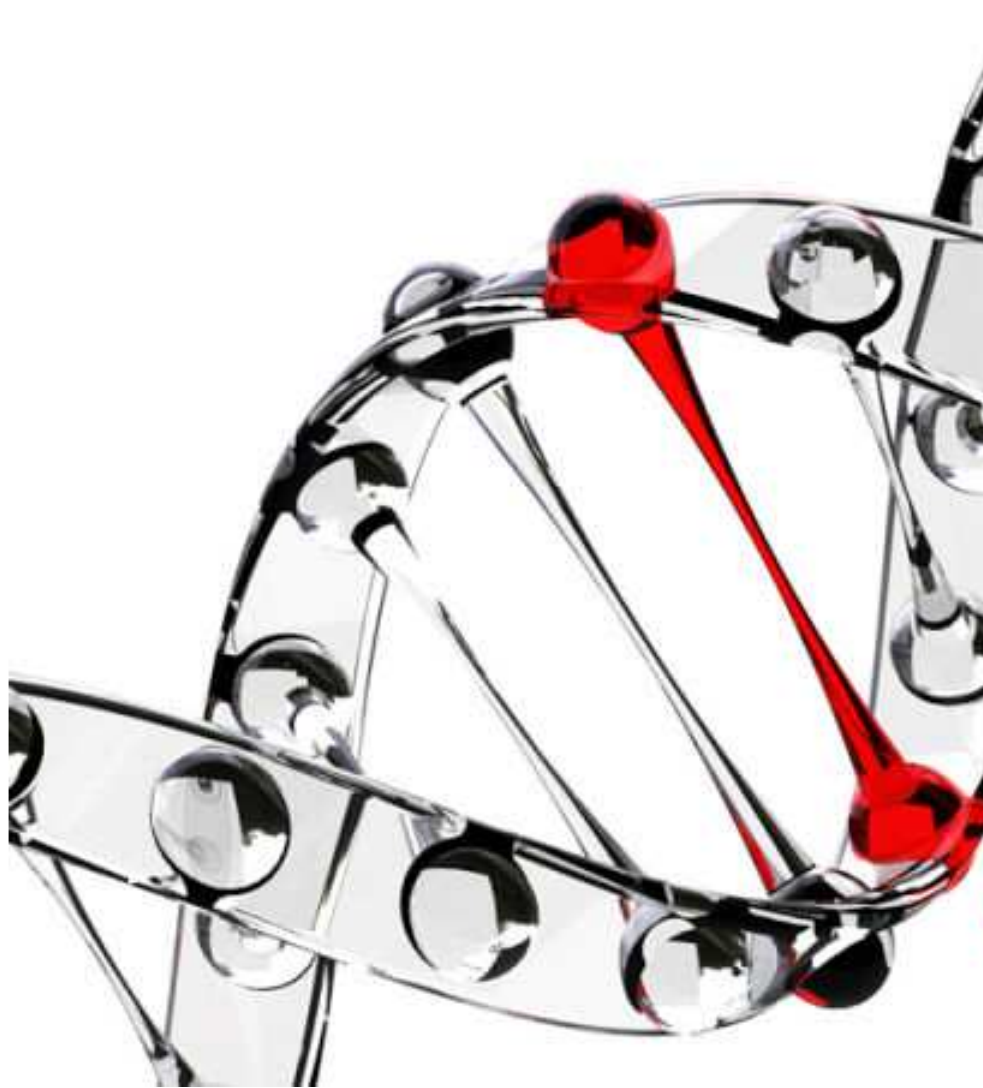
¿Qué es?



The background of the slide features several red blood cells, depicted as biconcave discs, scattered across the white background. Some are in sharp focus, while others are blurred, creating a sense of depth. The cells are a deep red color with a darker center, characteristic of their biconcave shape.

Enfermedad hereditaria recesiva ligada al sexo (**cromosoma X**)

- Mujeres portadoras y varones enfermos
- Alteraciones genéticas más frecuentes: mutaciones puntuales, inversión intron 22
- $\approx 30\%$ de mutaciones *de novo* (sin historia familiar de hemofilia)
- Detección de alteraciones en 98%



Perfil de mutaciones causales

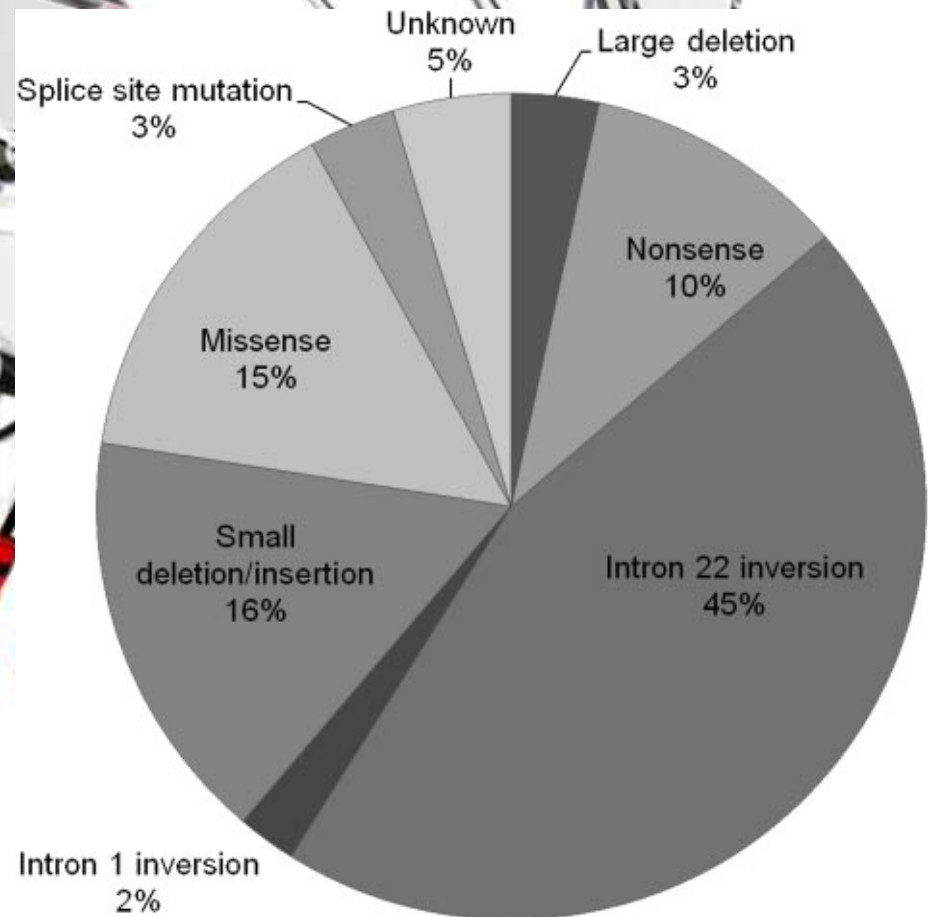


Figure 2. Distribution of F8 genotypes.

Gouw S, et al. *Blood* 2012;119:2922-2934

Primera descripción escrita de la **Hemofilia**



Talmud, Yebanot 64 b

*... si el primer hijo de una mujer
es circuncidado y muere y el
segundo hijo es circuncidado y
muere, no debería circuncidarse
al tercero*

Rabi Judah

aPTT

PT

XII

XI

IX

VIII

VII

X

V

II

Hemofilia A

Incidencia: 1/5.000 varones

Fibrin Clot

aPTT

PT

XII

XI

IX

Hemofilia B

Incidencia: 1/30.000 varones

VIII

VII

X

V

II

Fibrin Clot

aPTT

PT

XII



XI

Hemofilia C

*Incidencia: 1/100.000 varones
(judíos Ashkenazi)*

IX

VIII

VII

X

V

II

Fibrin Clot

aPTT

PT

XII

XI

IX

FVIII

VIII

VII

X

V

II

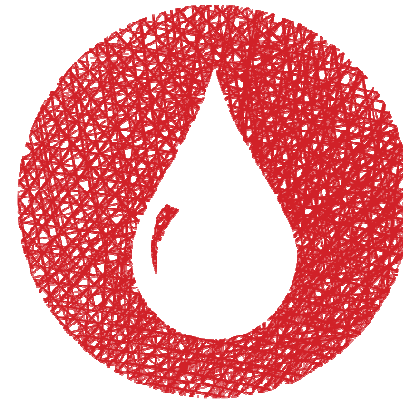
*Enfermedad de
Von Willebrand*

*No ligado al sexo, la más
frecuente (1% población)*

Fibrin Clot

Clasificación

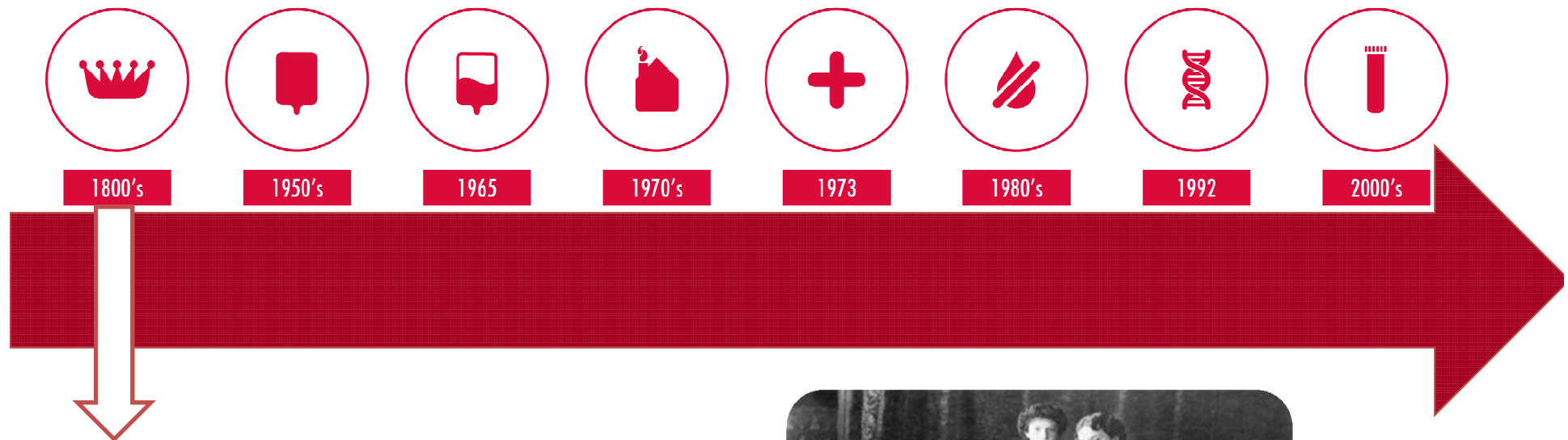
en función de la gravedad



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**

Historia de la Hemofilia

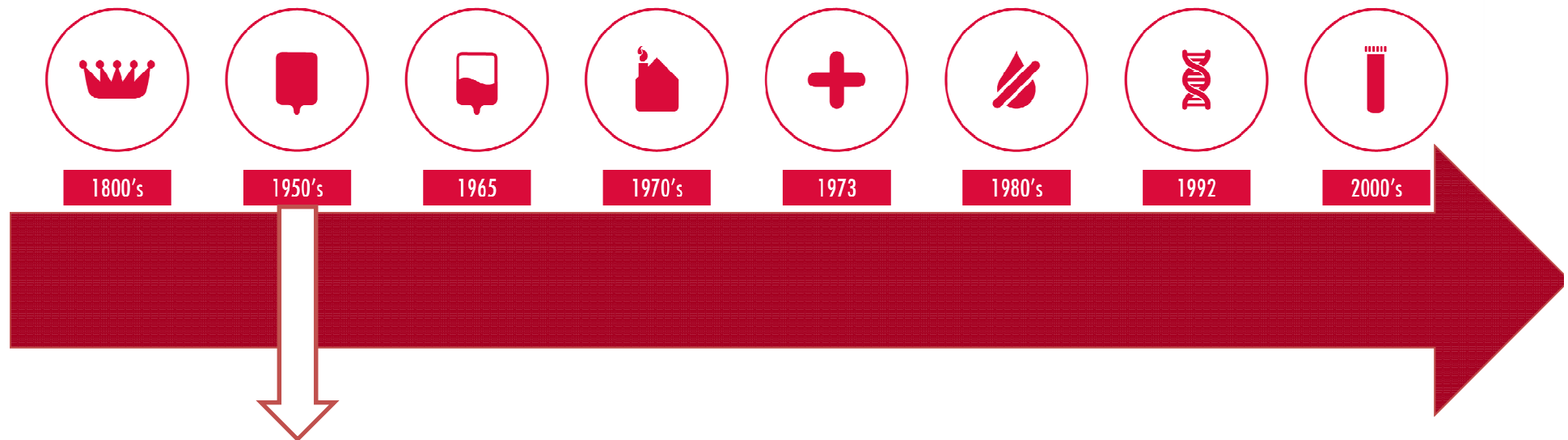


DESCUBRIMIENTO “ROYAL DISEASE”

La reina Victoria por mutación *de novo* transfiere la hemofilia a las familias reales de España, Alemania y Rusia



Historia de la Hemofilia



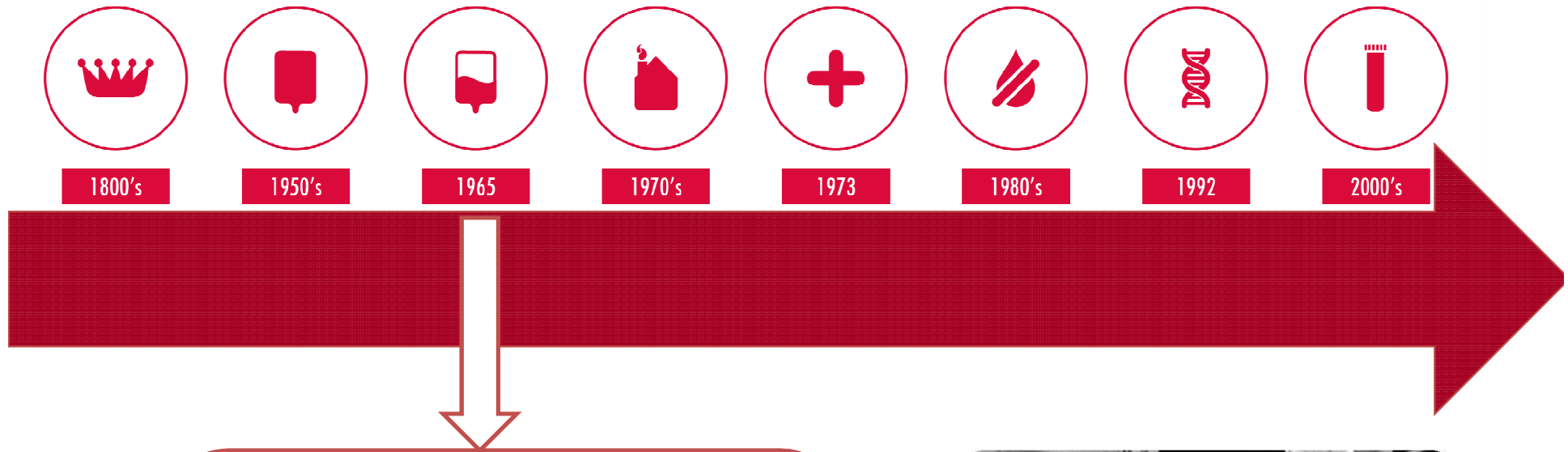
PRIMEROS TRATAMIENTOS

Empieza a emplearse el PLASMA
FRESCO CONGELADO

ANTES: TRANSFUSIONES,
INMOVILIZACIÓN HIELO,
REPOSO Y ANALGESICOS



Historia de la Hemofilia



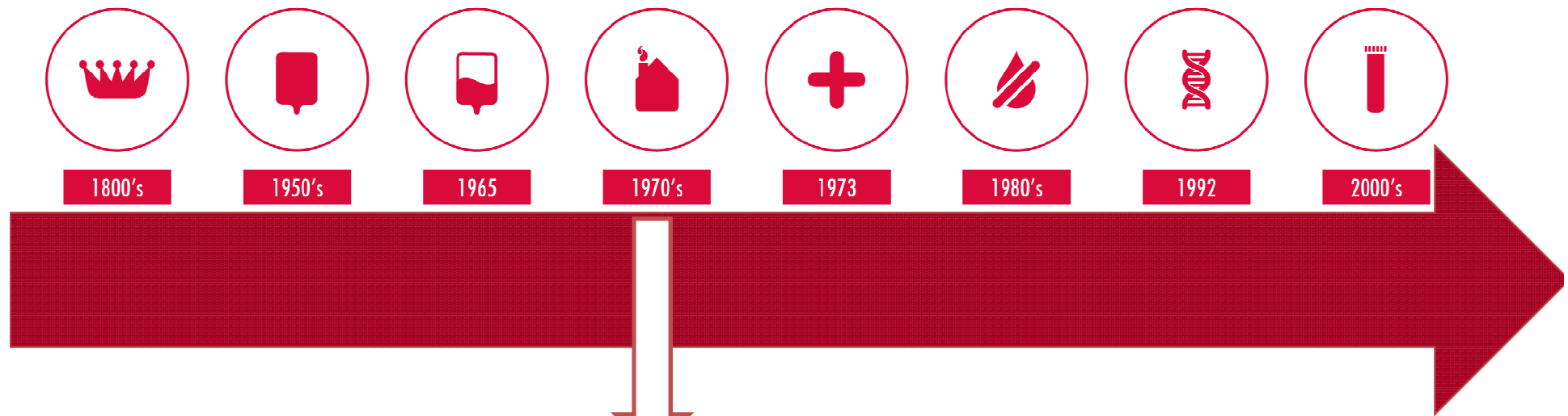
CRIOPRECIPITADOS

Judith Pool descubre una técnica sencilla para aumentar la concentración de los factores de coagulación con la fracción crioprecipitada del plasma.

Además se reduce el volumen, evitando las complicaciones CV



Historia de la Hemofilia

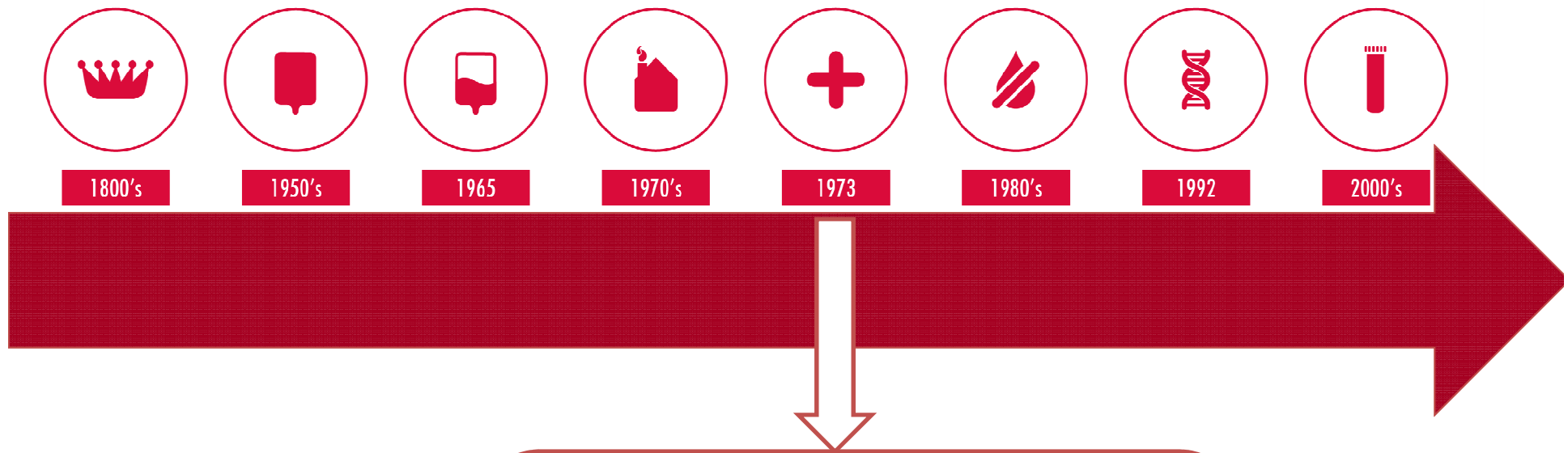


CONCENTRADOS
PLASMÁTICOS Y
ADMINISTRACIÓN
DOMICILIARIA

Se consigue separar la fracción
coagulante del plasma, permitiendo
mayor estabilidad de los preparados



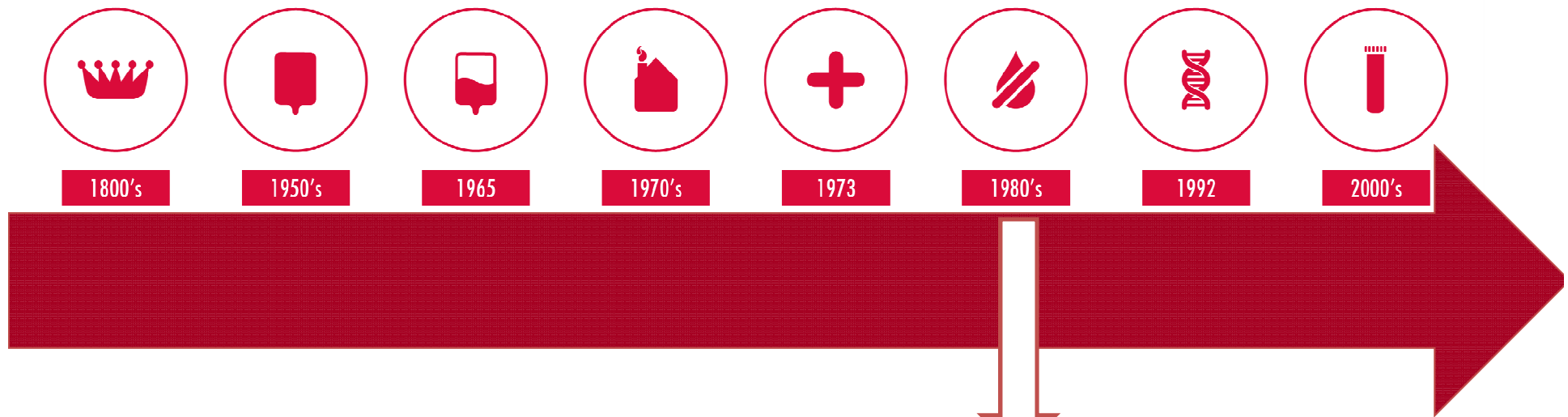
Historia de la Hemofilia



PRIMERAS UNIDADES ESPECIALIZADAS EN COAGULOPATÍAS

Se funda el “Hemophilia Care Act”, facilitando el acceso a hematólogos, cirujanos y médicos rehabilitadores

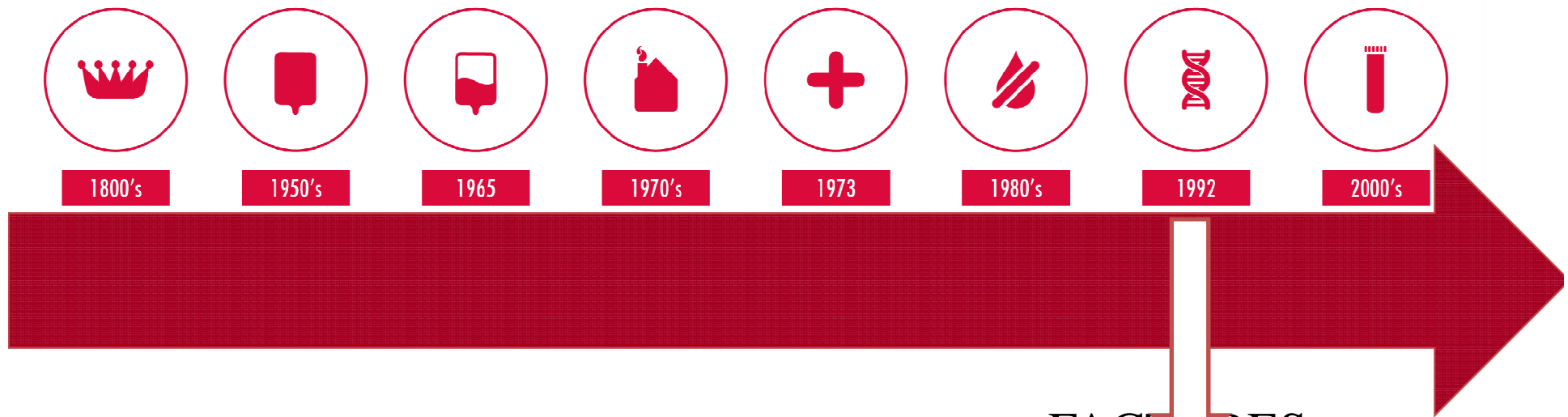
Historia de la Hemofilia



INFECCIONES DE VIH y VHC

Fallecen miles de hemofílicos consecuencia de las infecciones víricas asociadas a factores plasmáticos infectados

Historia de la Hemofilia



FACTORES RECOMBINANTES

La tecnología del DNA recombinante permite obtener factores “no plasmáticos” sin riesgo de infecciones

Empieza a emplearse la PROFILAXIS

Historia de la Hemofilia



Plasmáticos

Recombinantes

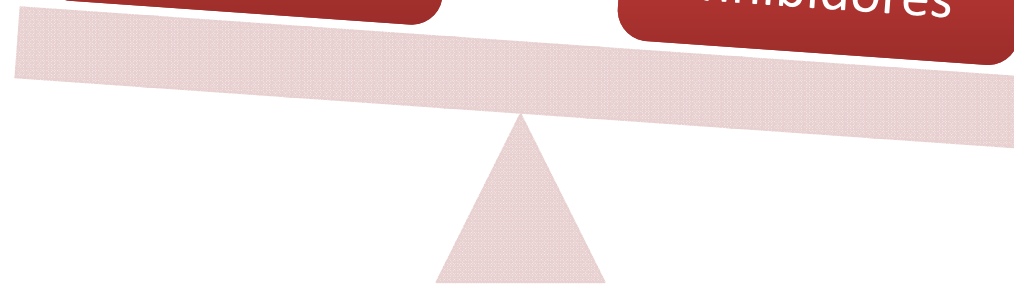
Lote: 6-7 mil
donantes

Riesgo inf.
Vírica/priones

Pureza (proceso
industrial escalable)

Más caros

Mayor tasa
inhibidores



Ventajas de los factores recombinantes

ALTERNATIVA AL PLASMA

1. Sin limitación en la materia prima
2. Segura frente a VIRUS
3. Costes de explotación sostenidos
4. Elevada PUREZA
(actividad específica >3500U/mg)





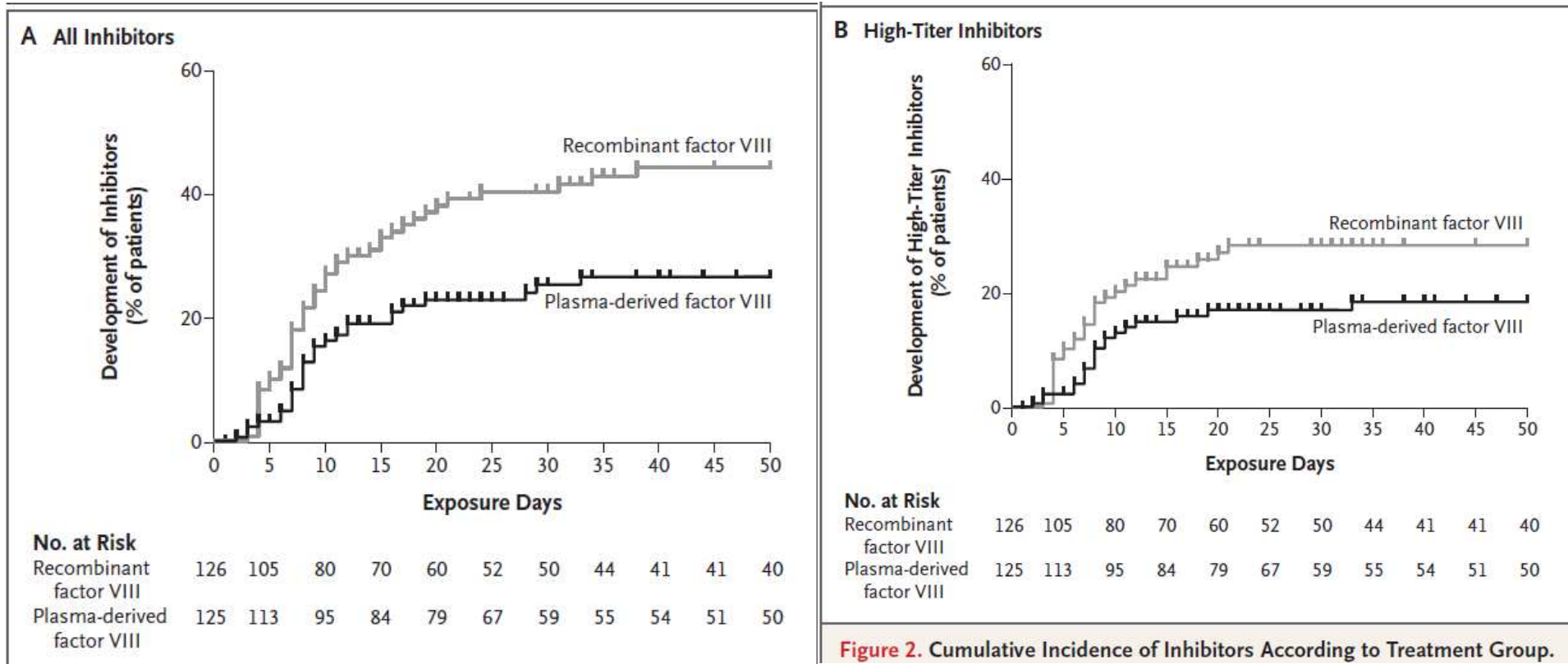
Inconveniente de los factores recombinantes

APARICIÓN DE INHIBIDORES

Estudio SIPPET

Peyvandi P, et al. NEJM 2016;374:2054-2064

Estudio prospectivo multicéntrico internacional (n=251 HA grave NO pretratado)



FVIII recombinante **mayor incidencia** de INHIBIDORES VS plasmático (37,3 VS 23,2%)

RR 1,87 (IC95% 1,17-2,96) de aparición de inhibidores

RR 1,70 (IC95% 0,96-2,99) de aparición de inhibidores de alto título

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

OBJETIVO de la profilaxis

Disminuir el número de
eventos hemorrágicos



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 9, 2007

VOL. 357 NO. 6

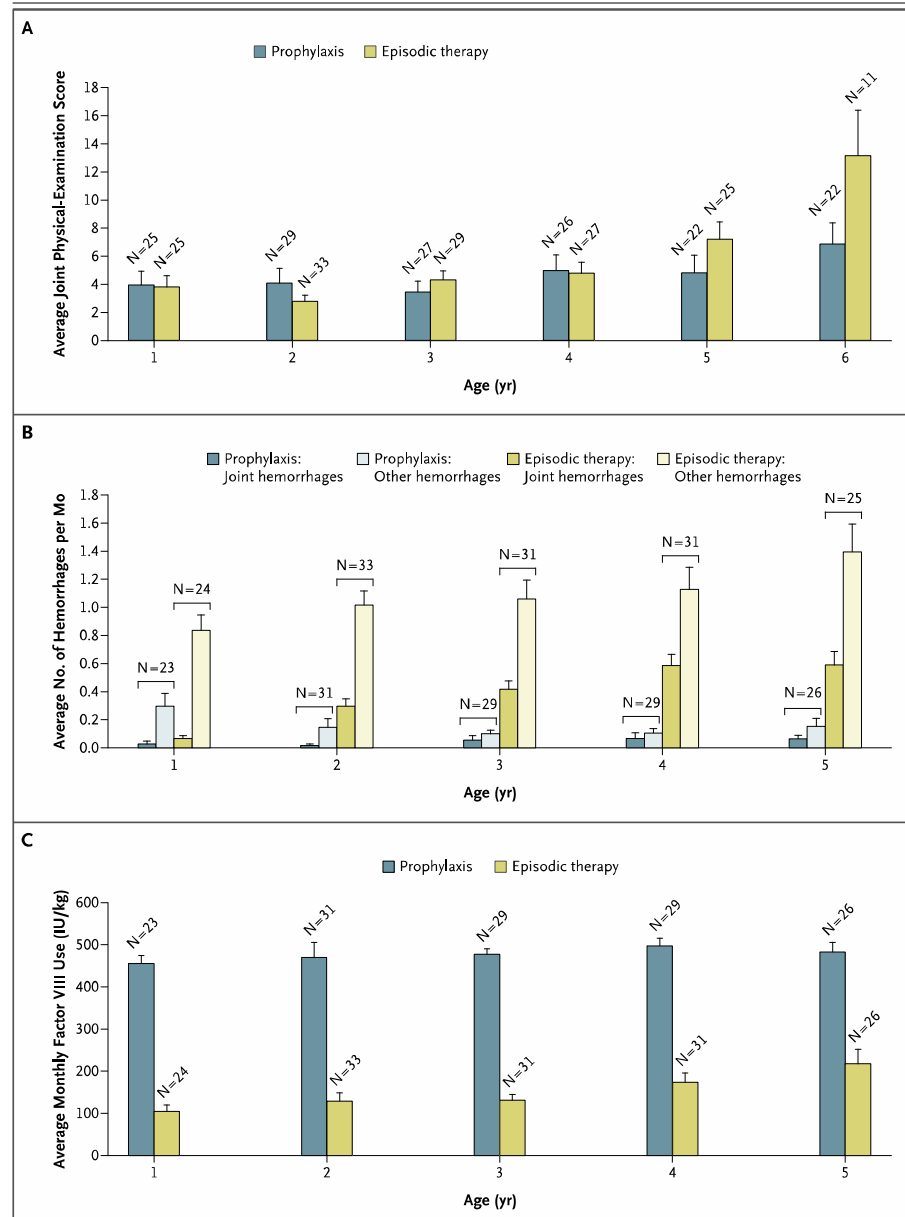
Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia

Marilyn J. Manco-Johnson, M.D., Thomas C. Abshire, M.D., Amy D. Shapiro, M.D., Brenda Riske, M.S., M.B.A., M.P.A., Michele R. Hacker, Sc.D., Ray Kilcoyne, M.D., J. David Ingram, M.D., Michael L. Manco-Johnson, M.D., Sharon Funk, B.Sc., P.T., Linda Jacobson, B.S., Leonard A. Valentino, M.D., W. Keith Hoots, M.D., George R. Buchanan, M.D., Donna DiMichele, M.D., Michael Recht, M.D., Ph.D., Deborah Brown, M.D., Cindy Leissing, M.D., Shirley Bleak, M.S.N., Alan Cohen, M.D., Prasad Mathew, M.D., Alison Matsunaga, M.D., Desiree Medeiros, M.D., Diane Nugent, M.D., Gregory A. Thomas, M.D., Alexis A. Thompson, M.D., Kevin McRedmond, M.D., J. Michael Soucie, Ph.D., Harlan Austin, Ph.D., and Bruce L. Evatt, M.D.


Table 2. Outcome Data.*

Variable	Prophylaxis (N=32)	Enhanced Episodic Therapy (N=33)	P Value
MRI findings			
No. of participants with primary outcome data	27	29	0.73
Joint damage — no. (%)	2 (7)	13 (45)	0.002
No joint damage — no. (%)	25 (93)	16 (55)	
Radiographic findings			
No. of participants with primary outcome data	28	27	0.73
Joint damage — no. (%)	1 (4)	5 (19)	0.10
No joint damage — no. (%)	27 (96)	22 (81)	
No. of days in study			
Mean	1,497	1,490	0.95
Total	47,895	49,179	
Reported no. of factor VIII infusions			
Mean	653±246	187±100	<0.001
Total	20,896	6,176	
Reported no. of factor VIII units infused			
Mean	352,793±150,454	113,237±65,494	<0.001
Total	11,289,372	3,736,807	
Joint hemorrhages (no./participant/yr)			
Mean	0.63±1.35	4.89±3.57	<0.001
Median	0.20	4.35	
Total hemorrhages (no./participant/yr)			
Mean	3.27±6.24	17.69±9.25	<0.001
Median	1.15	17.13	

La profilaxis es estándar de tratamiento



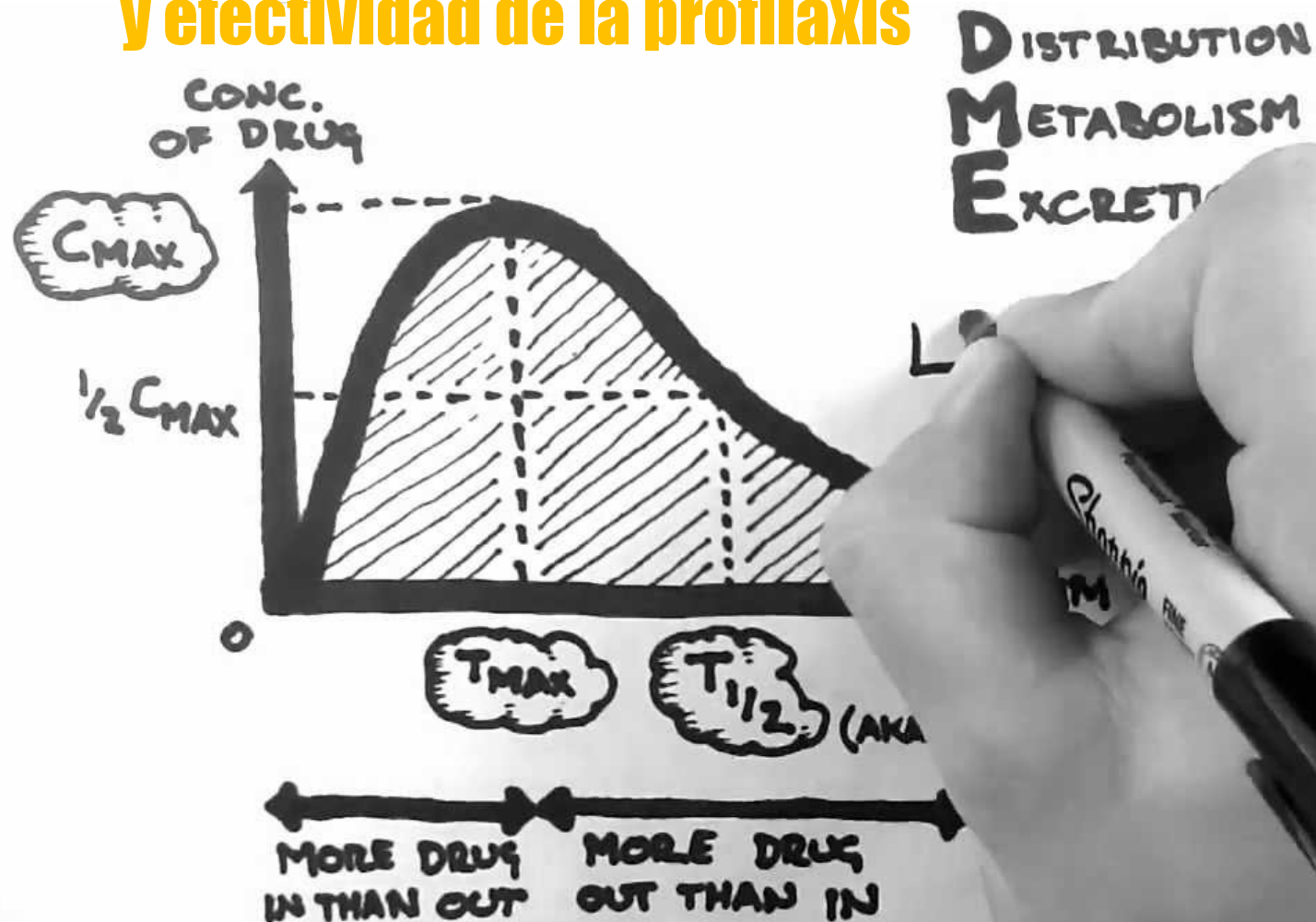
Profilaxis estándar

The image features a silhouette of a group of people on a bridge or walkway, set against a bright, golden sunset sky. The figures are dark against the light background, and their forms are partially obscured by a metal railing. The overall mood is contemplative and serene.

¿es efectiva en todos los pacientes?

Diferencias en Farmacocinética

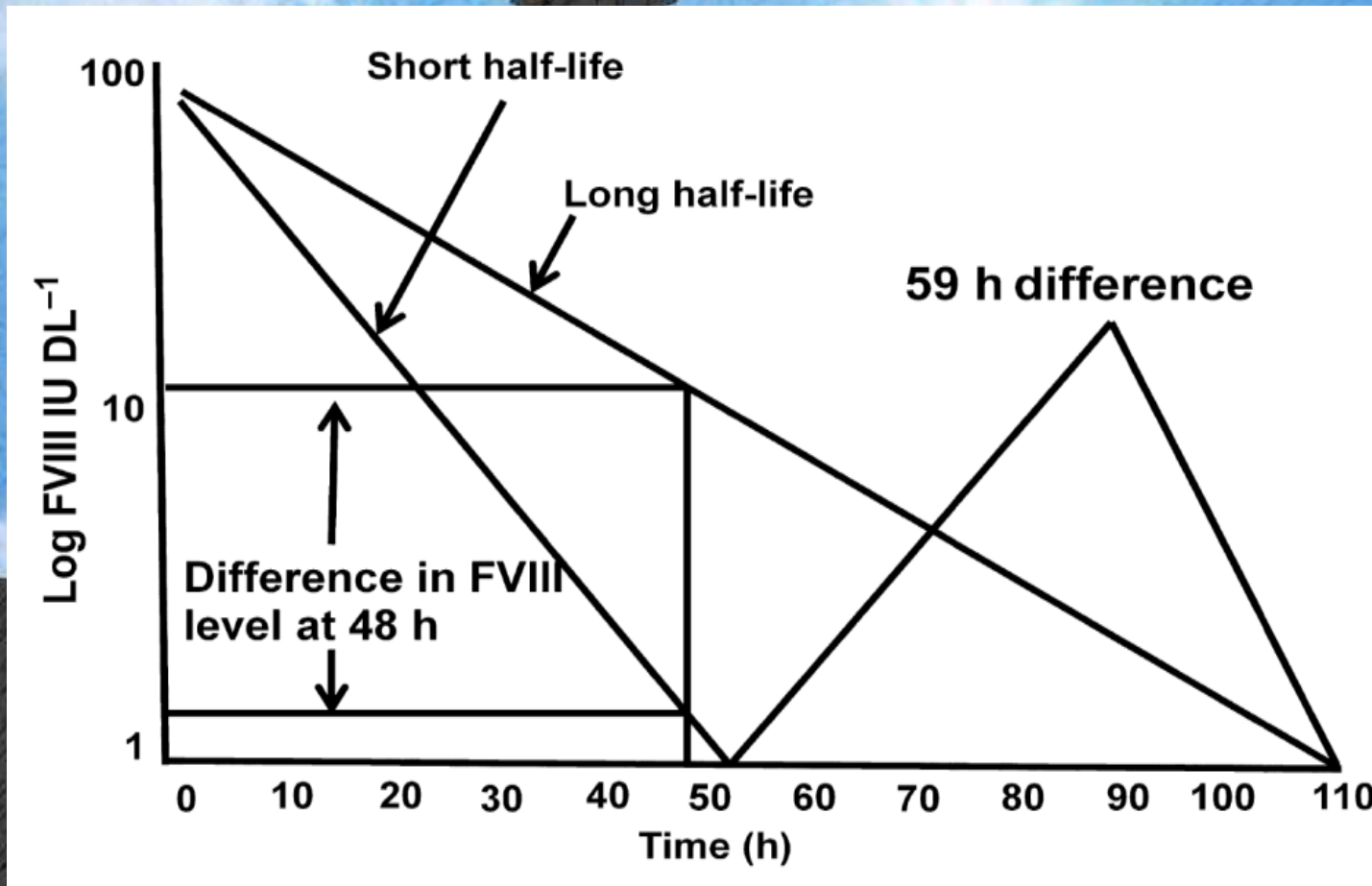
Impacto en resultados clínicos
y efectividad de la profilaxis





Diferencias en la
semivida
plasmática

Diferencias en la semivida plasmática



Björkman S et al.
Haemophilia 2011; 17

Diferencias en la semivida plasmática

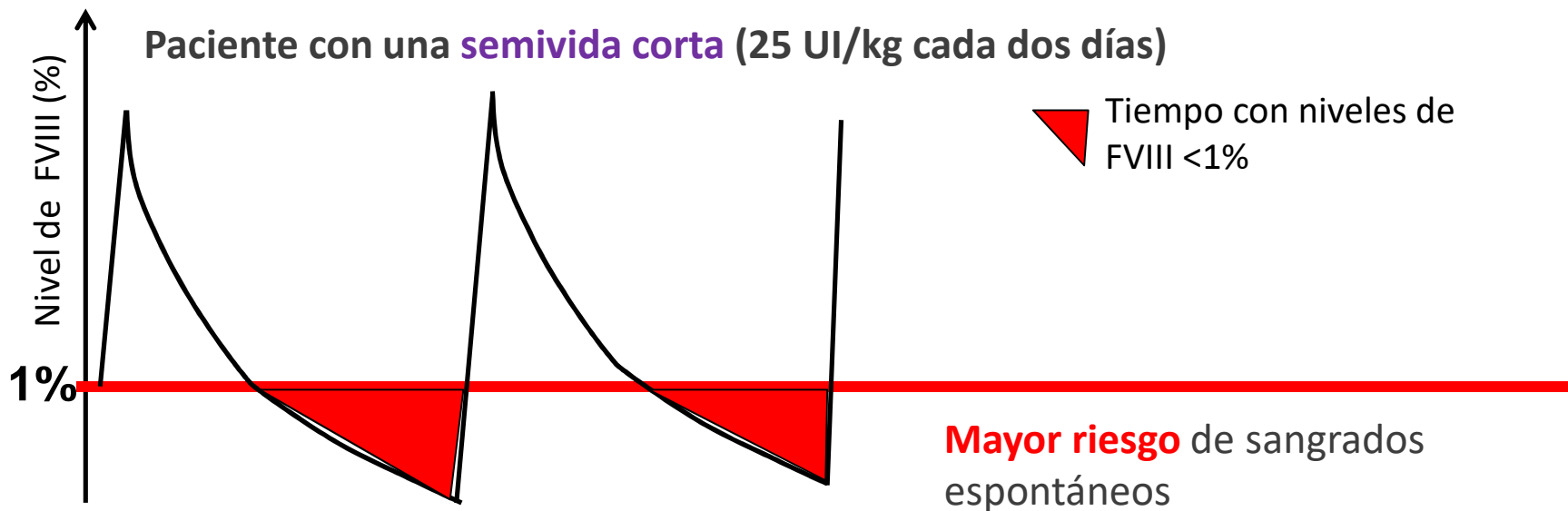
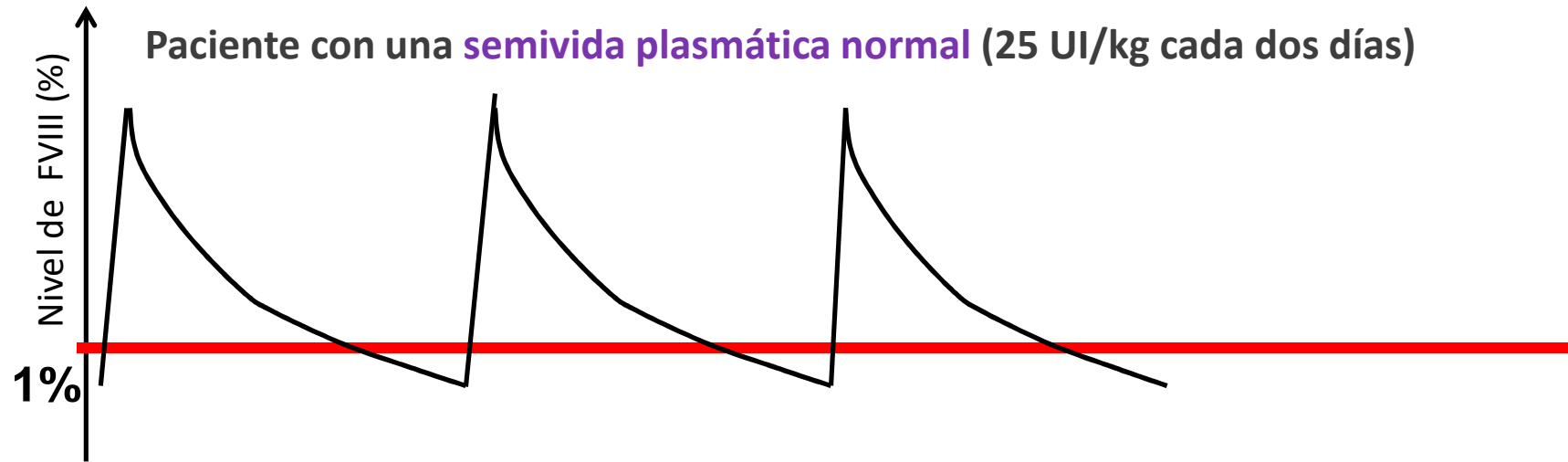


Table 1. Factor VIII requirements depending on dose schedule and half-life.

Half-life*	Dose of factor VIII per infusion required to maintain trough level of 1–1.5 IU dL ⁻¹ in 70 kg man (IU)		
	Daily dosing	Alternate day dosing	Every third day dosing
Short: 7.5 h (5th percentile of normal range)	240	2420	22410* [†]
Median: 10.4 h	120	700	3570
Long: 16.5 h (95th percentile of normal range)	50	200	600

*Björkman S et al.
Haemophilia 2011; 17*

Inconvenientes de una profilaxis estándar



Collins et al. J Thromb Haemost 2009; 7

Collins et al. Haemophilia 2011 ; 17

Semivida plasmática media 10-12
h



Frecuentes infusiones IV
3 iny/semana
180 iny/año

Factores de larga vida media



Ventajas teóricas de los “long-acting”

- Aumenta la protección frente a hemorragias
- Mejora la adherencia
- Disminuye el consumo
- Reduce nº sangrados



Long-acting de FVIII en desarrollo

Nombre comercial	Tipo de FC	Laboratorio	$t_{1/2}$ (h)	Estado
Elocta®	rFVIII-Fc	Biogen (Sobi)	19	Disponible
Adynovate® (BAX855)	PEG-FVIII	Baxalta (Shire)	14,3	No disponible (USA 12-16)
N8-GP	GlycoPEG-FVIII	Novo Nordisk	18,4	Fase III (2017-2018 USA)
BAY94-9027	PEG-FVIII	Bayer	19	Fase III (2018 USA)
rVIII-SingleChain	Single Chain FVIII	CSL Behring	14,5	En evaluación por la FDA



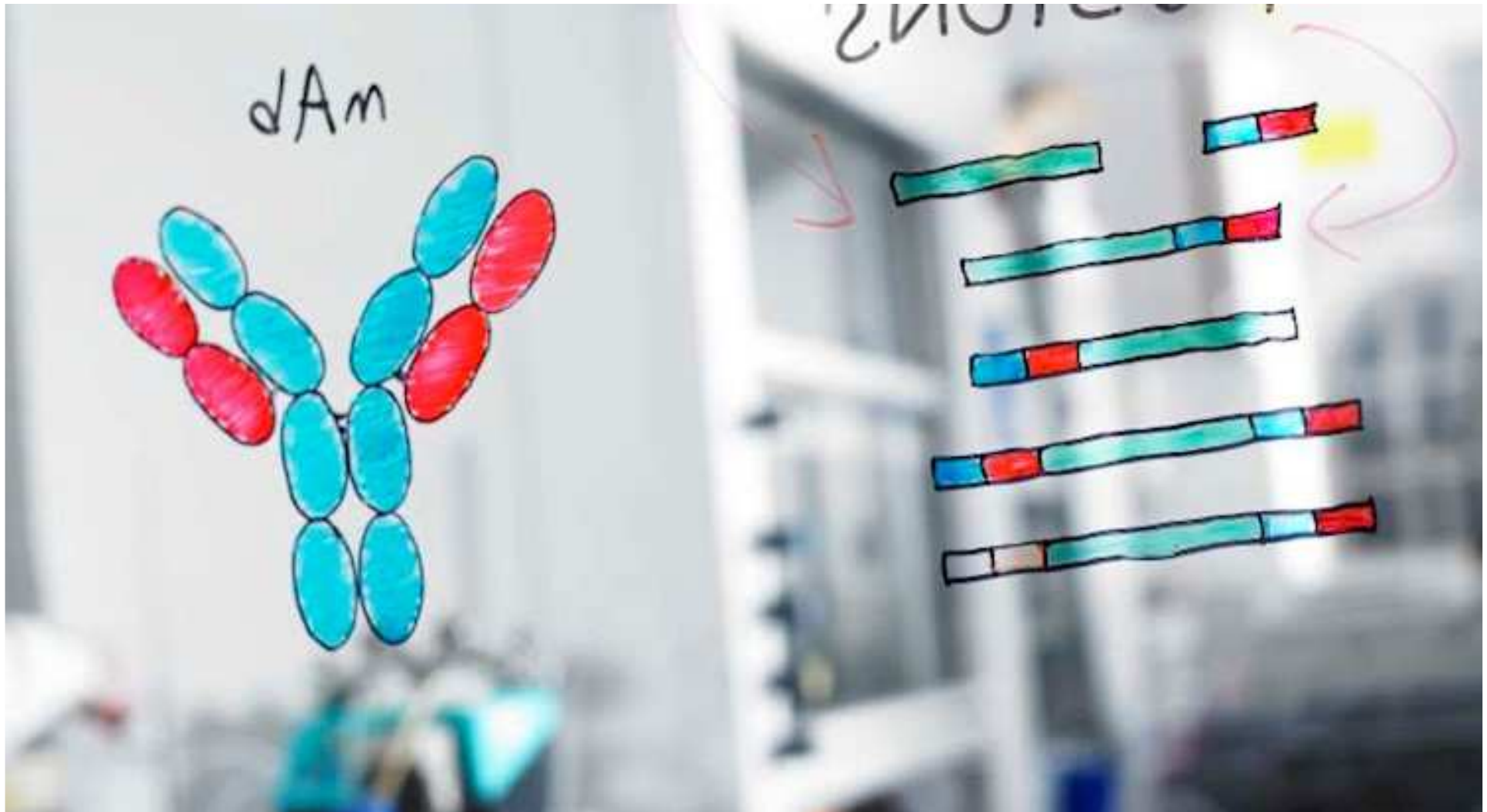
Long-acting de FIX en desarrollo

Nombre comercial	Tipo de FC	Laboratorio	$t_{1/2}$ (h)	Estado
Alprolix®	rFIX-Fc	Biogen (Sobi)	82,1	No disponible (USA 05-14)
N9-GP	GlycoPEG-FIX	Novo Nordisk	93	Fase III
Idelvion®	rFIX-FP (albúmina)	CSL Behring	101,7	No disponible (USA 04-16)

Long-acting 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



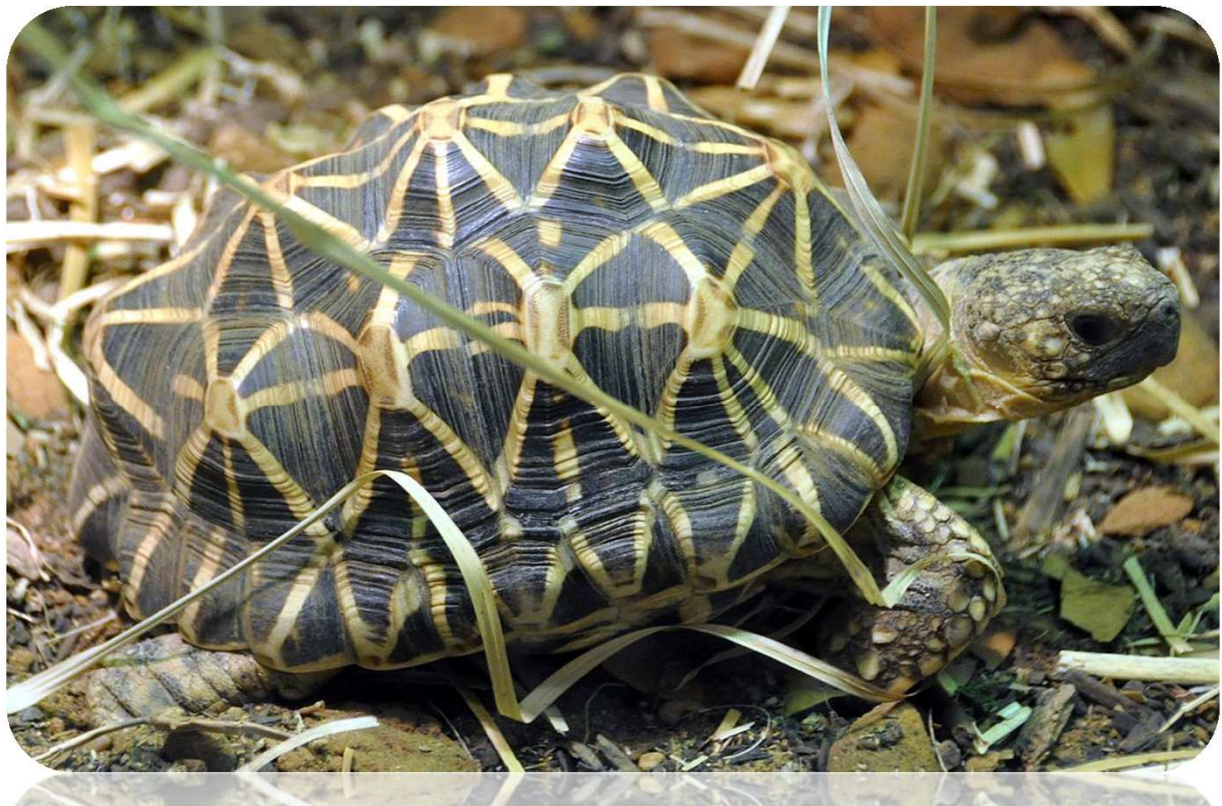
Estrategias para **aumentar** la semivida
plasmática

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**

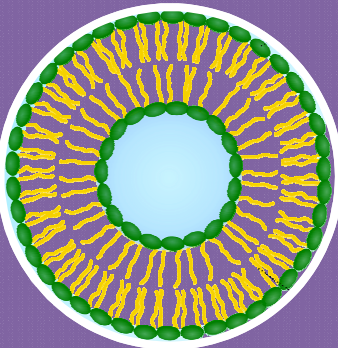


Estrategias para **aumentar** la semivida
plasmática

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

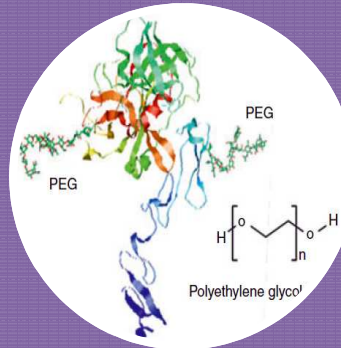


Estrategias para **aumentar** la semivida plasmática



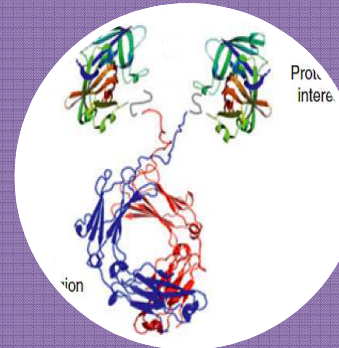
Fijación o encapsulación partículas

EJ. Liposomas



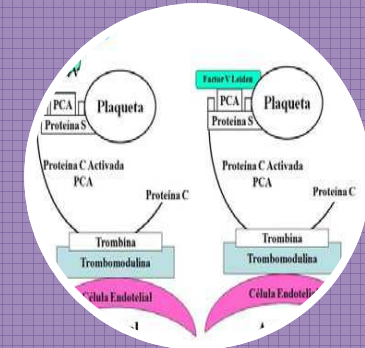
Conjugación con polímeros hidrofílicos

EJ. PEGilación, polisialización



Proteínas de fusión

EJ. IgFc o fusión con albúmina

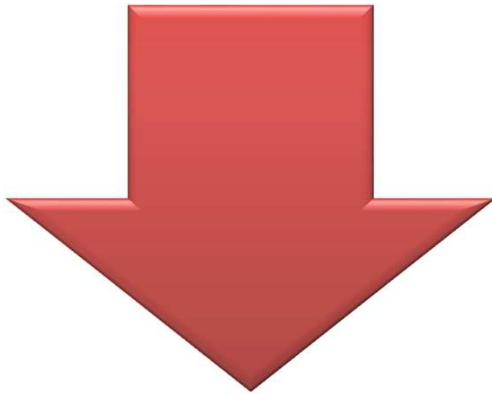


Variantes resistentes a la inactivación

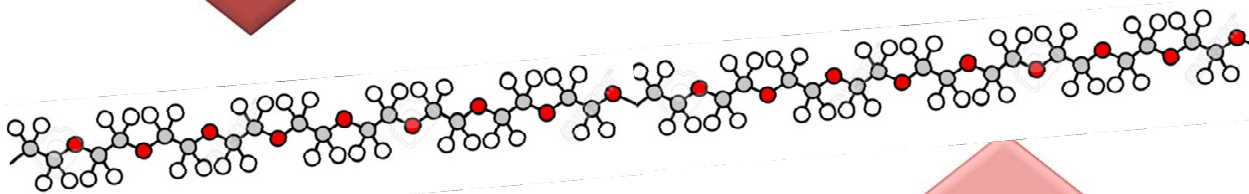
EJ. FVIII resistente APC

Efectos de la **PEGilación** de proteínas

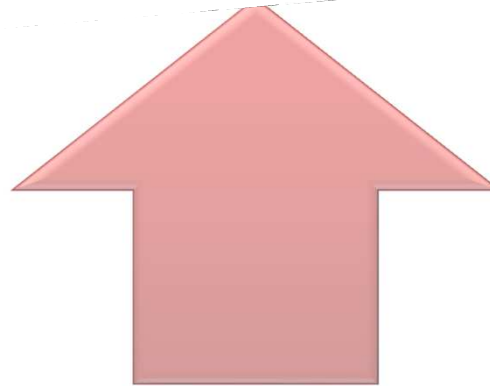
CONOCIDOS



Aumento de la solubilidad y estabilidad
Descenso de la proteólisis y filtración glomerular
Menor interacción con R hepáticos (LRP1 y LDLR)
Cambios en distribución y absorción
Aclaramiento reducido (mayor $t_{1/2}$)



Mecanismos de aclaramiento con
PEG de alto peso molecular
Efecto de la exposición prolongada
Impacto en la inmunogenicidad

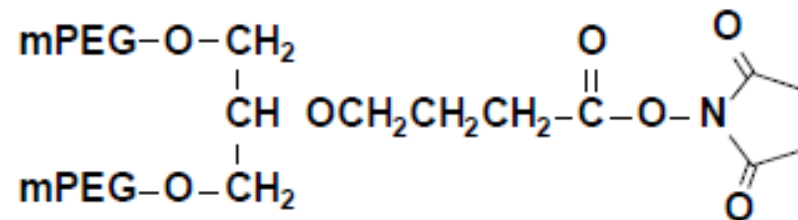


DESCONOCIDOS

Long-acting PEGilados en desarrollo

Tecnología	Molécula	Producto	Vida media	Administración	Estado
Pegilación	FVIII	BAY94-9027	1,5-1,6 x	Intravenosa	Fase III
		N8-GP			Fase III
		Adynovate (BAX 855)			Fase II/III
	FIX	N9-GP	6x	Fase III	

mPEG₂-SBA (succinimidil butirato)



Polisialización: Unión a ácido polisiálico

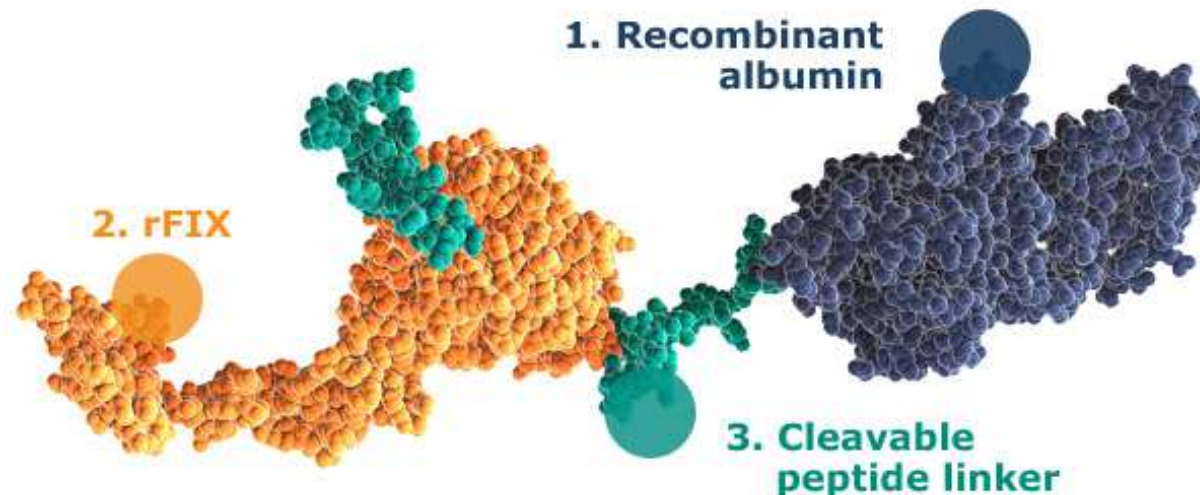
El ácido polisiálico (PSA) son polímeros lineales de ácido N-acetilneuramínico

Ampliamente distribuido en los tejidos de mamíferos, es biodegradable y menos inmunógeno

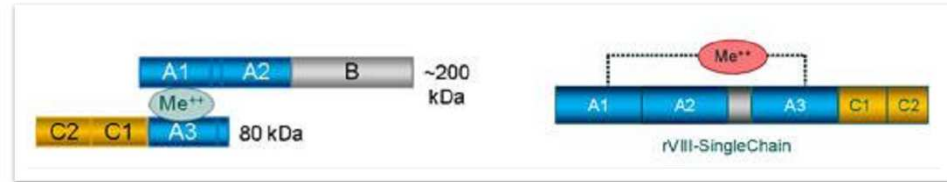
Los estudios en animales demuestran que su vida media es 4 veces mayor que la del rFVIII

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



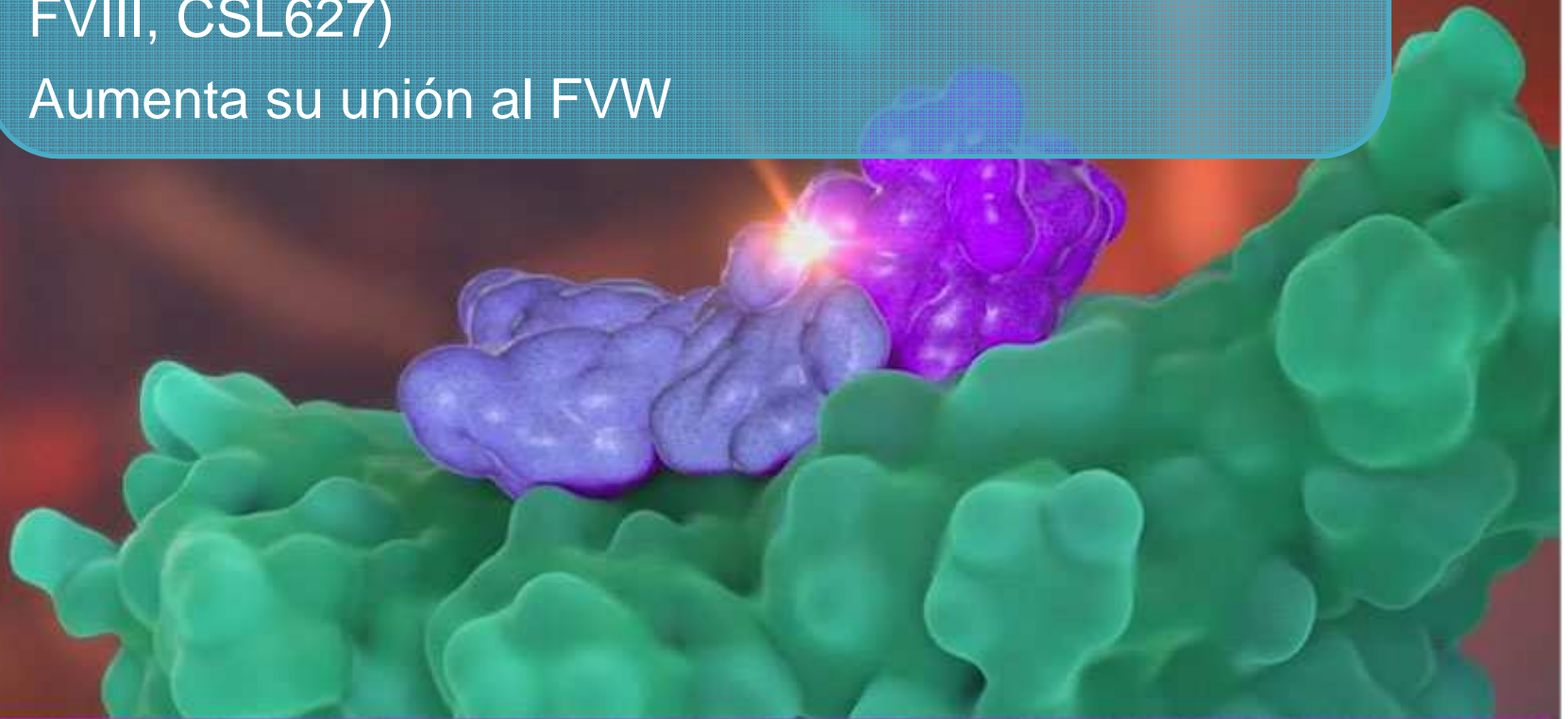
Modificación de la secuencia proteica



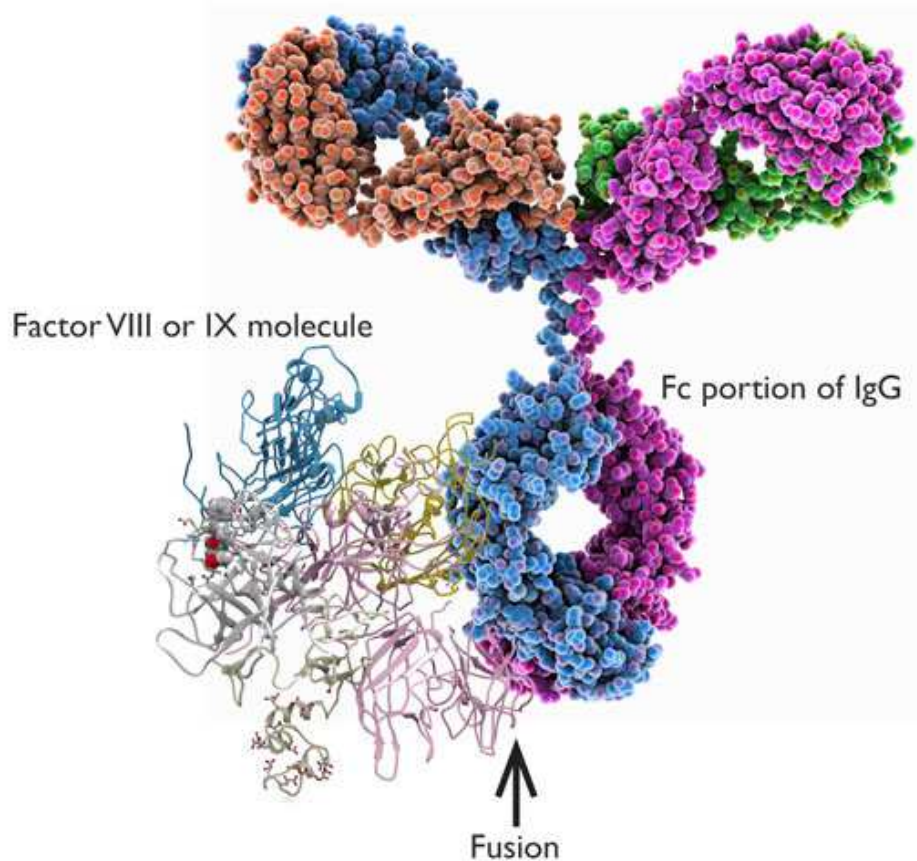
FVIII sin dominio B

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

Aumenta su unión al FVW



Proteínas de fusión: Unión Fc-IgG₁



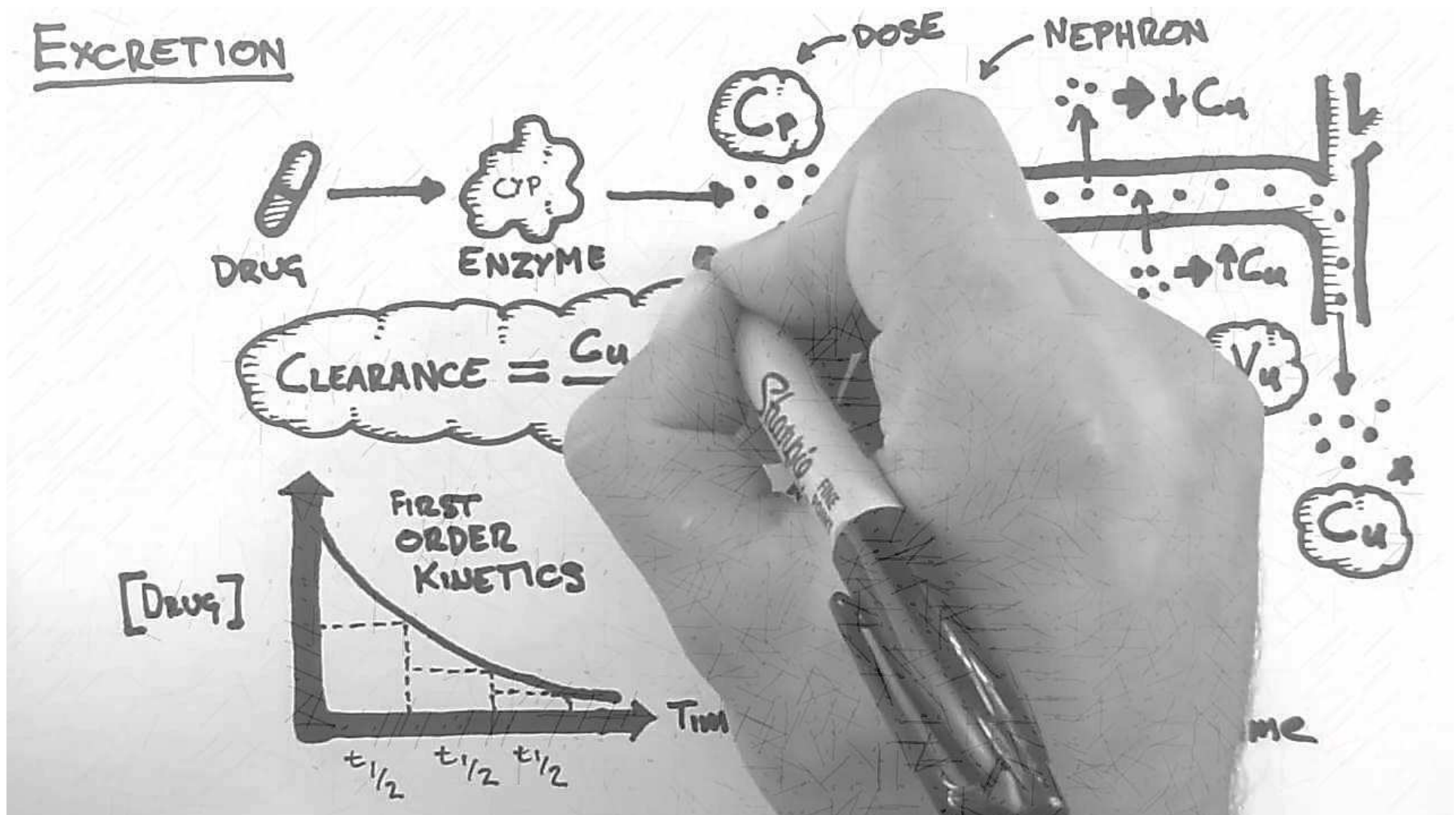
- Interacción con el receptor Fc neonatal
- FcRn presente en células endoteliales, macrófagos, monocitos, etc.
- Las proteínas de fusión escapan de la degradación de los lisosomas

Long-acting de proteínas fusión o modificación de la secuencia protéica **en desarrollo**

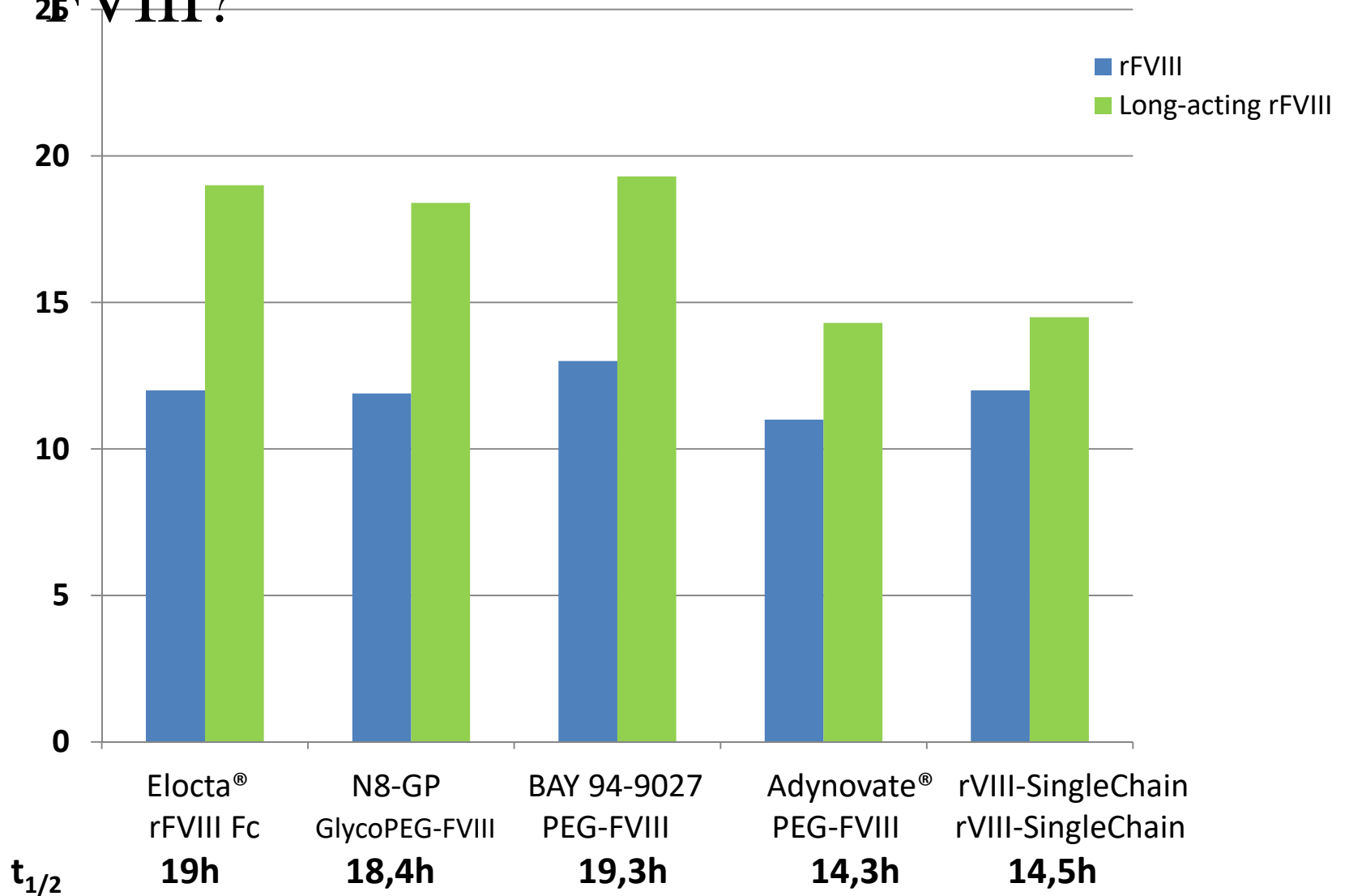
Tecnología	Molécula	Producto	Vida media	Administración	Estado
FC-fusión	FVIII	Elocta (rFVIII Fc)	1,5 x	Intravenosa	Disponible
	FIX	Alprolix (rFIX Fc)	2-3 x rFIX		No disponible (USA 05-14)
Albúmina-fusión	FIX	Idelvion CSL654	5x	Intravenosa	No disponible (USA 04-16)
Modificación secuencia aminoácidos	FVIII	CSL627	1,4 x	Intravenosa	En evaluación por la FDA



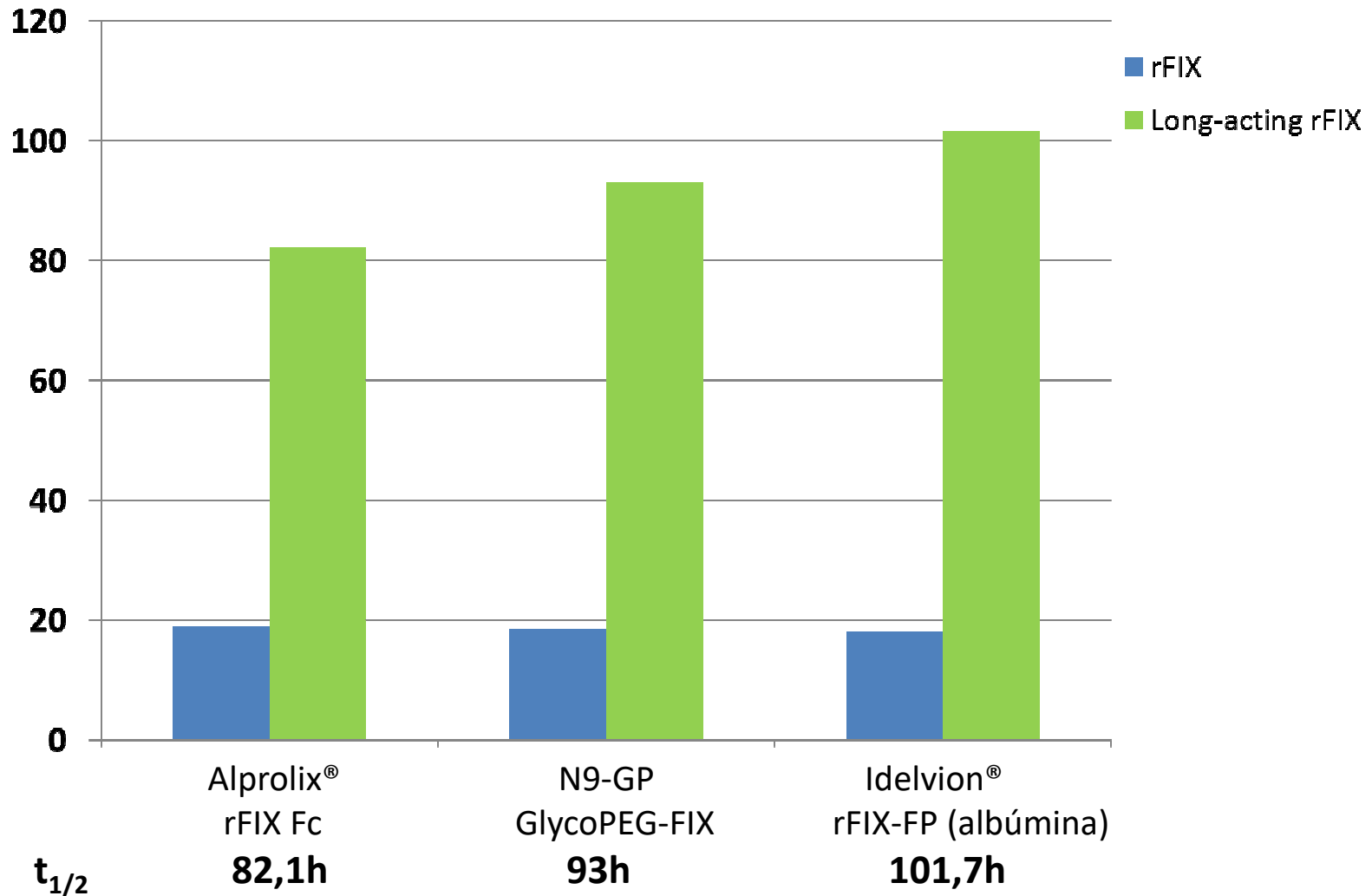
¿Qué diferencias de **semivida** hay entre los distintos Long-acting?



¿Qué diferencias de **semivida** hay entre los distintos Long-acting de **rFVIII**?



¿Qué diferencias de **semivida** hay entre los distintos Long-acting de FIX?

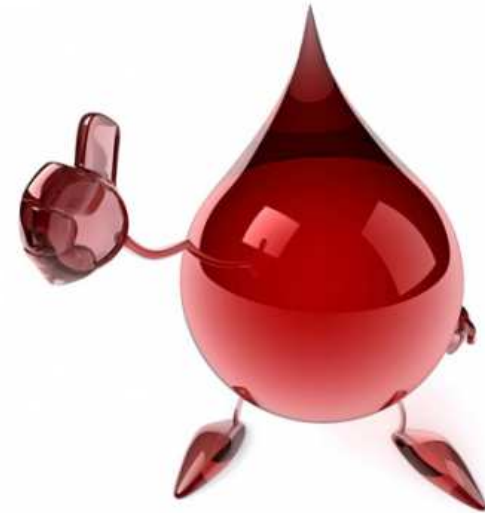


Situación actual de los tratamientos sustitutivos

- Inyección intravenosa
- Accesos venosos
- Inicio a edades muy tempranas
- Modalidades (Profilaxis/Demanda)

- Proteínas \rightarrow $t_{1/2}$ muy corta
- Alta frecuencia (2-4 veces por semana)
- Proteínas \rightarrow Desarrollo de anticuerpos
- Manejo de pacientes con inhibidores

Muy caro



Futuro de los tratamientos sustitutivos



- Inyección intravenosa
- Accesos venosos
- Inicio a edades muy tempranas
- Modalidades (Profilaxis/Demanda)

- Proteínas \rightarrow $t_{1/2}$ muy corta
- Alta frecuencia (2-4 veces/semana)
- Proteínas \rightarrow Desarrollo anticuerpos
- Manejo de pacientes con inhibidores

Muy caro

Subcutáneo, Oral

Tolerancia antigénica

Profilaxis personalizada

Extensión de $t_{1/2}$

Dosis semanal/mensual

Sin inmunogenicidad

Moléculas híbridas, ITI, ..

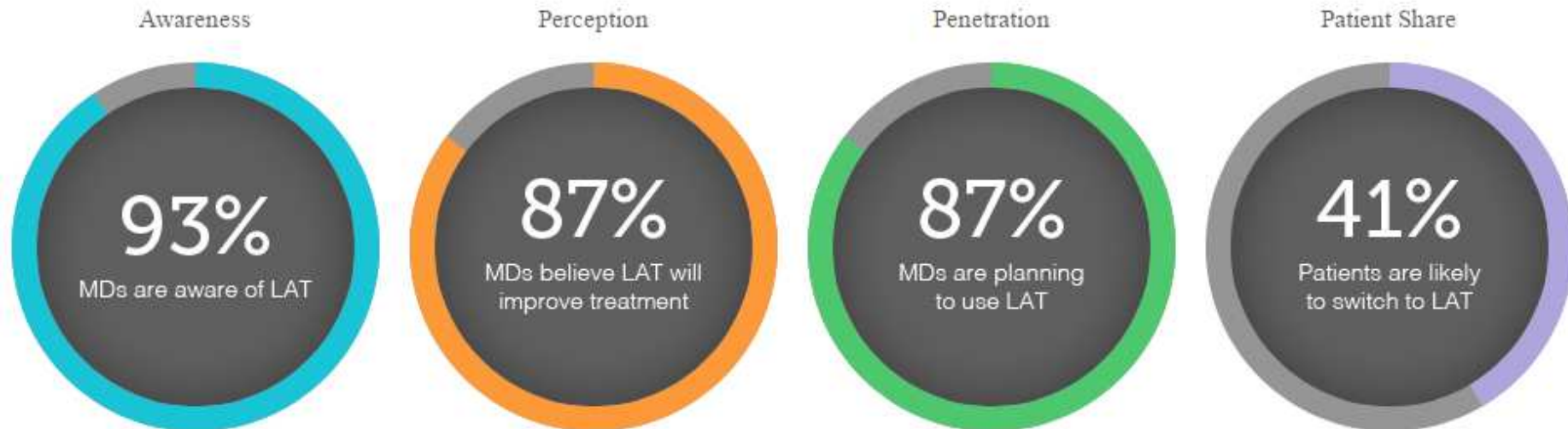
Todavía más caro

¿Cuál es la **opinión** de los hematólogos sobre los Long-acting?



¿Cuál es la **opinión** de los hematólogos sobre los Long-acting?

Treating physicians anxiously await long acting therapies (LAT).



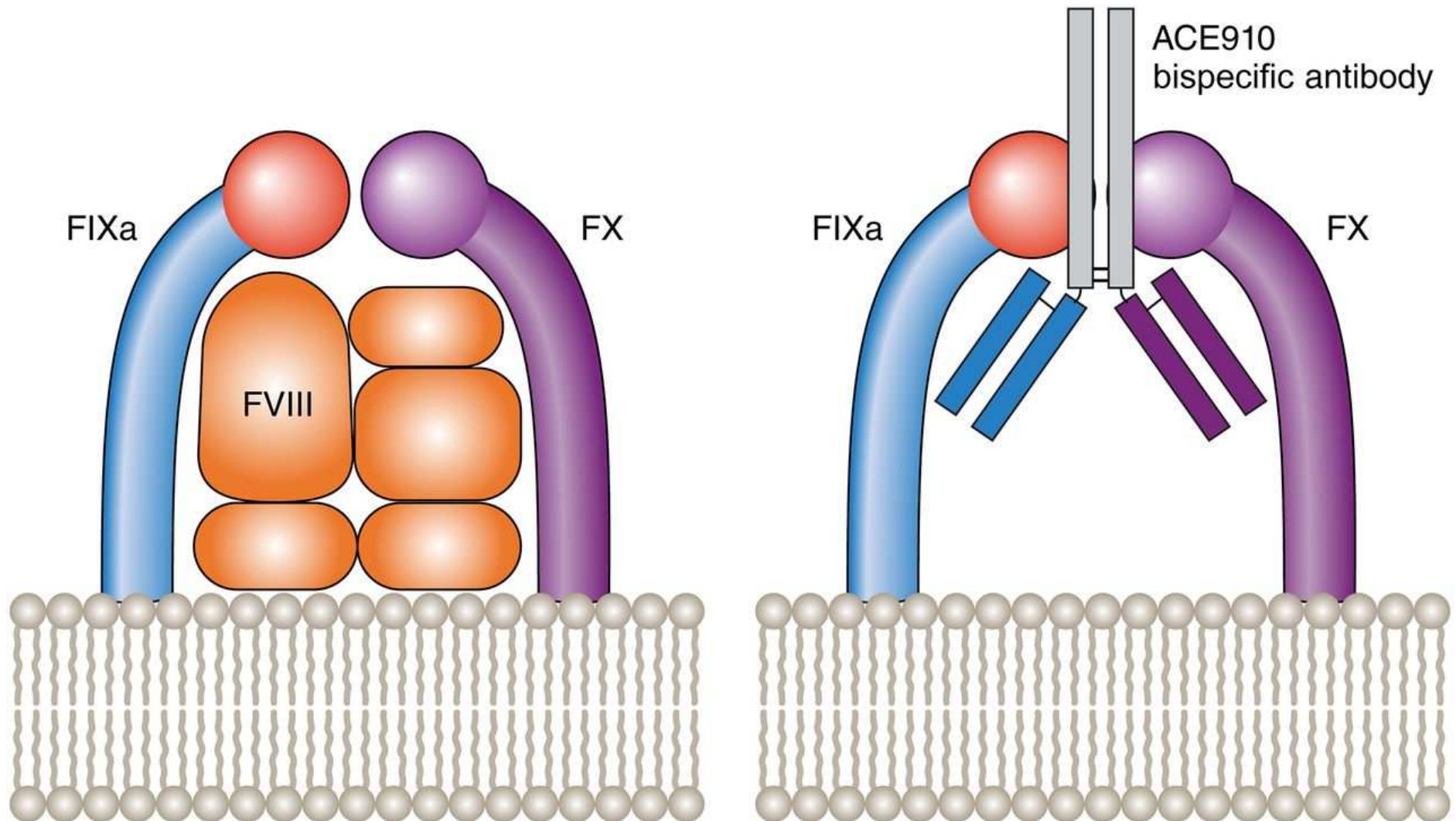
ENCUESTA: 35 HEMATÓLOGOS

La gran mayoría de hematólogos

- CONOCE los Long-acting (93%)
- CREE que mejoran el tratamiento (87%)
- PLANEAN prescribirlos (87%)

Pero creen que sólo un 41% de los pacientes querrán realizar el CAMBIO a un Long-acting

FUTURO: Tratamiento no sustitutivo

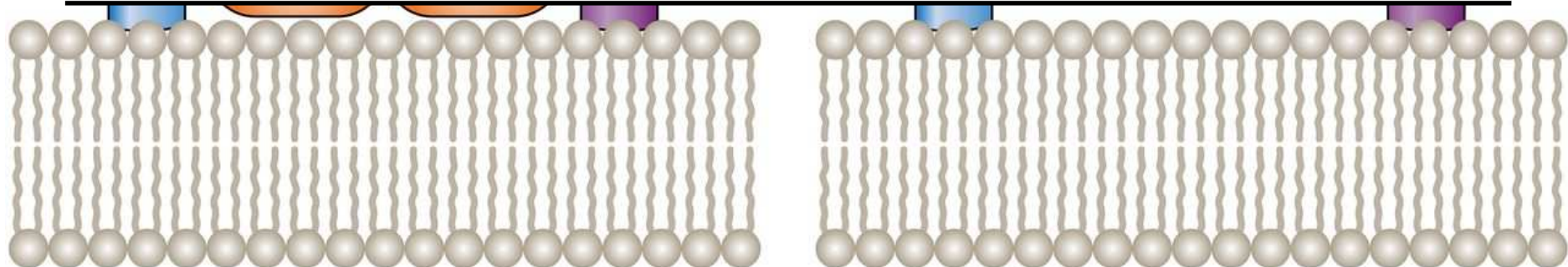


FUTURO:

Tratamiento no sustitutivo

ACE910
bispecific antibody

Nombre	Clase	Laboratorio	Mecanismo de acción	Fase
NN-7415 (concizumab)	Anti-TFPI	Novo Nordisk	Anticuerpo anti-TFPI para disminuir el TFPI	Fase I
ALN-AT3 (fitusiran)	Anti-AT3 Reduce la producción de la antitrombina	Alnylam	RNAi terapéutico con diana en la antitrombina	Fase I
ACE910 (emicizumab)	Factor mimético del FVIII	Chugai Roche	Anticuerpo bivalente unido a FIXa y FX para "sustituir" la actividad del cofactor de FVIII	Fase I: completada Fase II: 2015



Roche confirms patient death in ACE910 PhIII hemophilia trial, spurring fresh questions about its top blockbuster



Paciente del ensayo Fase III
de emicizumab (ACE910)

ENDPOINTS NEWS

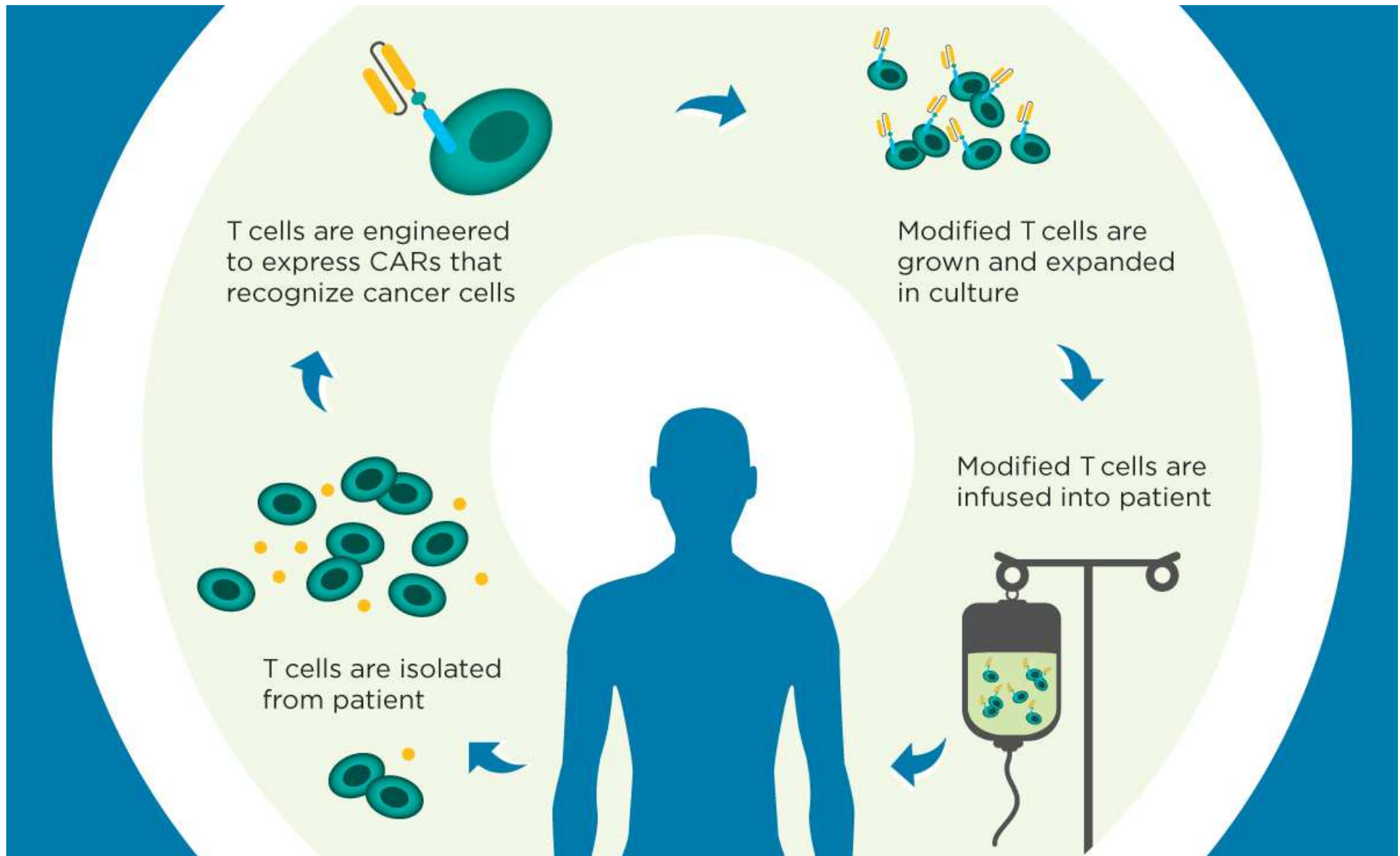
23/02/2017

FUTURO: Animales transgénicos



Animales de granja en los que se inserta un gen humano mediante un vector viral

FUTURO: CAR-T cells



FUTURO: CAR-T cells



ASH | 58th Annual Meeting & Exposition
San Diego, CA • December 3-6, 2016

Start/Search

Browse by Day

Browse by Program

Browse by Author

Browse by Keyword

Personal Scheduler

ASH Meeting Home

329 Targeting FVIII-Specific B Cells Using BAR-Transduced Regulatory T Cells

Disorders of Coagulation or Fibrinolysis

Program: Oral and Poster Abstracts

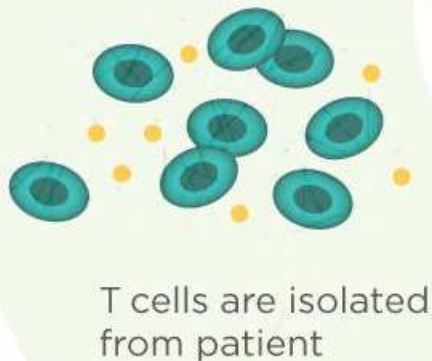
Type: Oral

Session: 322. Disorders of Coagulation or Fibrinolysis: Hemophilia Inhibitors

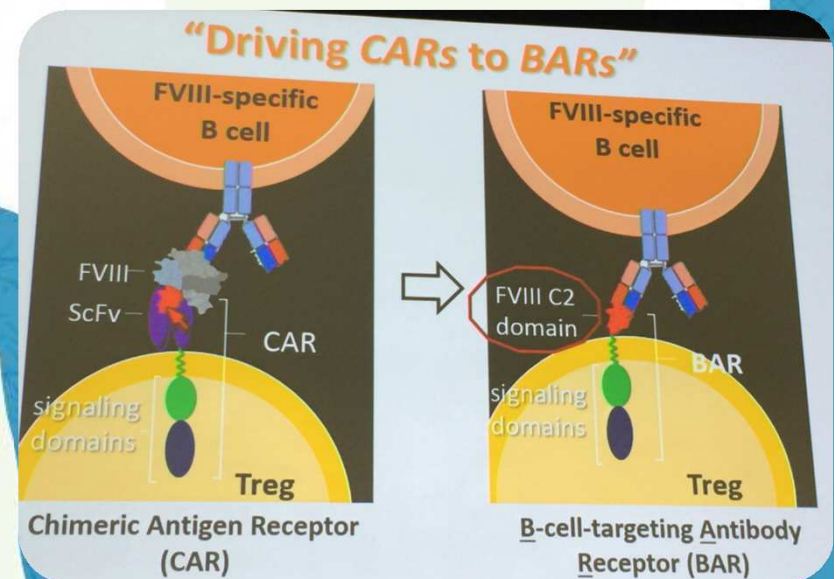
Sunday, December 4, 2016: 10:30 AM

Room 33 (San Diego Convention Center)

Ai-Hong Zhang, PhD¹, Jeong Heon Yoon, PhD^{1}, Yong Chan Kim, PhD^{2*} and David W. Scott, PhD¹*



Similar a las CAR-T cells, se crean BAR-T cells, linfocitos B con un antígeno de membrana específico para la unión del FVIII



FUTURO: Terapia génica



¿Cuál es el papel del **Farmacéutico Hospitalario** ante la llegada de los long-acting?

