




CONCENTRADOS DE FACTORES VIII Y IX DE SEMIVIDA ALARGADA ¿QUÉ NOS APORTAN?

**Dra. Cristina Marzo
Unidad de Hemostasia
HU Arnau de Vilanova. Lleida
31 de mayo 2019**

INTRODUCCIÓN. HEMOFILIA

- Deficiencia Factor VIII y IX: 400.000 p.
 - Herencia: recesiva ligada cromosoma X
 - Incidencia:
 - Hemofilia A: 1/5000 varones
 - Hemofilia B: 1/30000 varones
- 
- Sangrado : articular y muscular. Tb hemorragias riesgo vital (HIC, retroperitoneal...)

INTRODUCCIÓN. HEMOFILIA

- TRATAMIENTO: concentrados factor:
 - Hemofilia A: concentrados factor VIII
 - Hemofilia B: concentrados factor IX
- Actualidad:
 - concentrados mejor farmacocinética
 - nuevas moléculas diferentes dianas

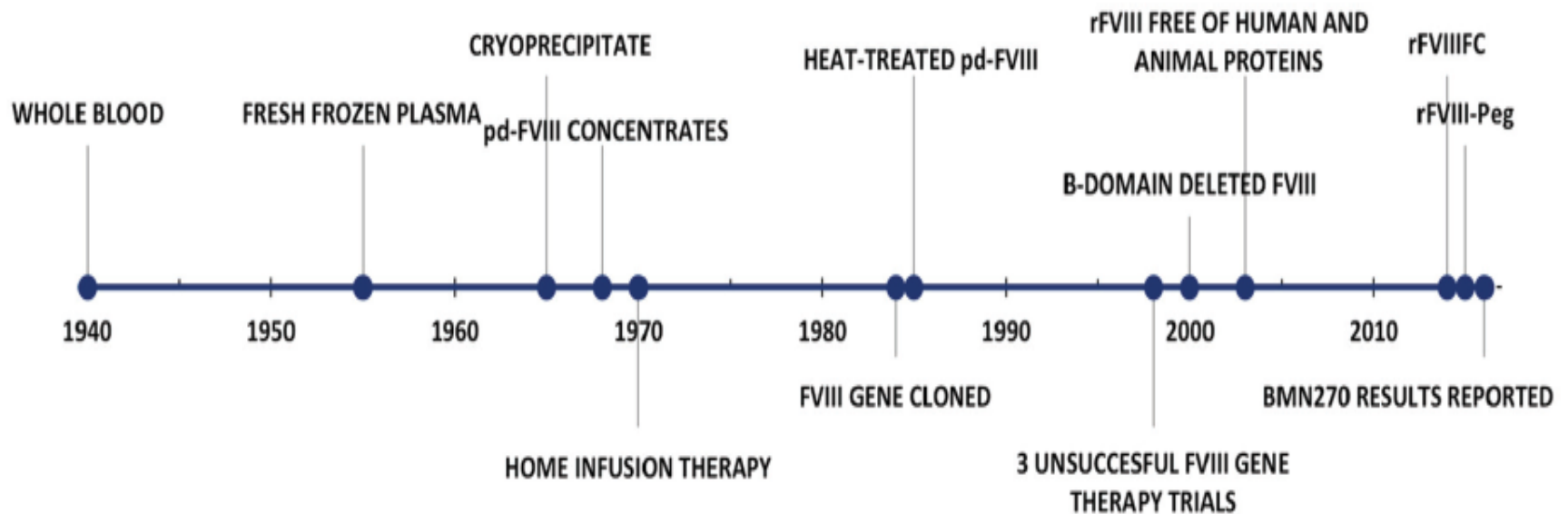


MEJORA CALIDAD DE VIDA

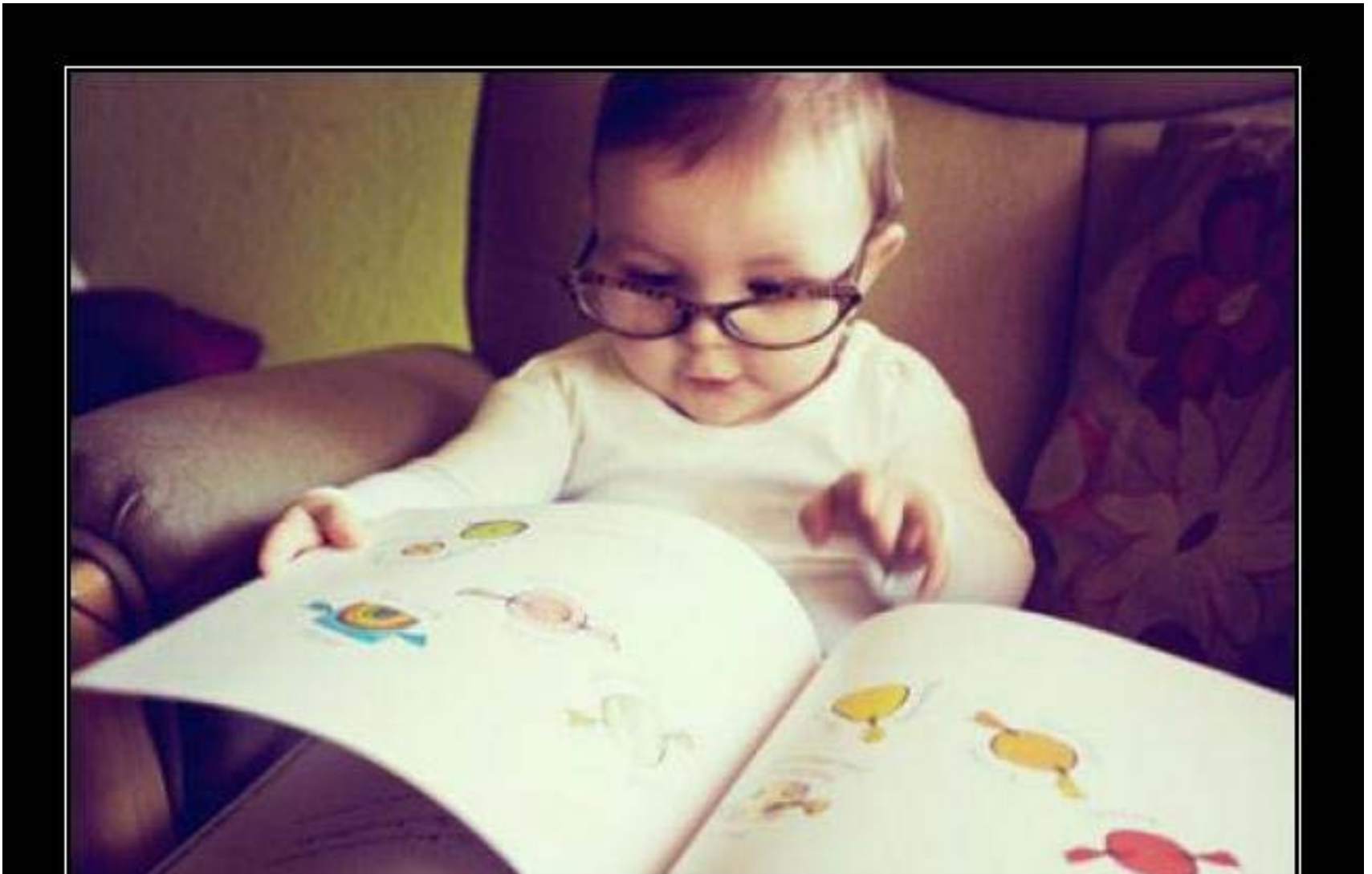
RECUERDO HISTÓRICO

- Primeras referencias: **manuscritos judios** (s. II d.C)
- Referencias rabínicas: hemorragias graves en IQ menores
- Primeros ttº: principios siglo XIX: transfusión sangre
- 1920: Emile Weil: suero humano sc
- Los años 50: PFC y factores (fraccionamiento)
- 1965: **crioprecipitado** (Dra. Judith Pool)

PERSPECTIVA HISTÓRICA



Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A



CONCENTRADOS DISPONIBLES



PLASMÁTICOS



RECOMBINANTES

CONCENTRADOS DISPONIBLES

- Concentrados vida media estándar **(SHL)**:
 - Plasmáticos
 - Recombinantes
- Concentrados vida media extendida **(EHL)**:
 - Recombinantes

Tendencia actual : CF recombinantes (niños)

CF ORIGEN RECOMBINANTE

- Producidos mediante cultivos celulares



gen humano F VIII



Purificación e inactivación viral



Disminución riesgo transmisión agentes infecciosos y menor inmunogenicidad

CF ORIGEN RECOMBINANTE (SHL)

- Situación  necesidades no cubiertas



Corta vida media (8-12 horas)



Infusiones ev: 156-209/año (px HA)

Problemas de adherencia

CF ORIGEN RECOMBINANTE (SHL)

- Situación  30% inhibidor (H.A. Grave)



Aumenta morbimortalidad



Aumento coste del ttº

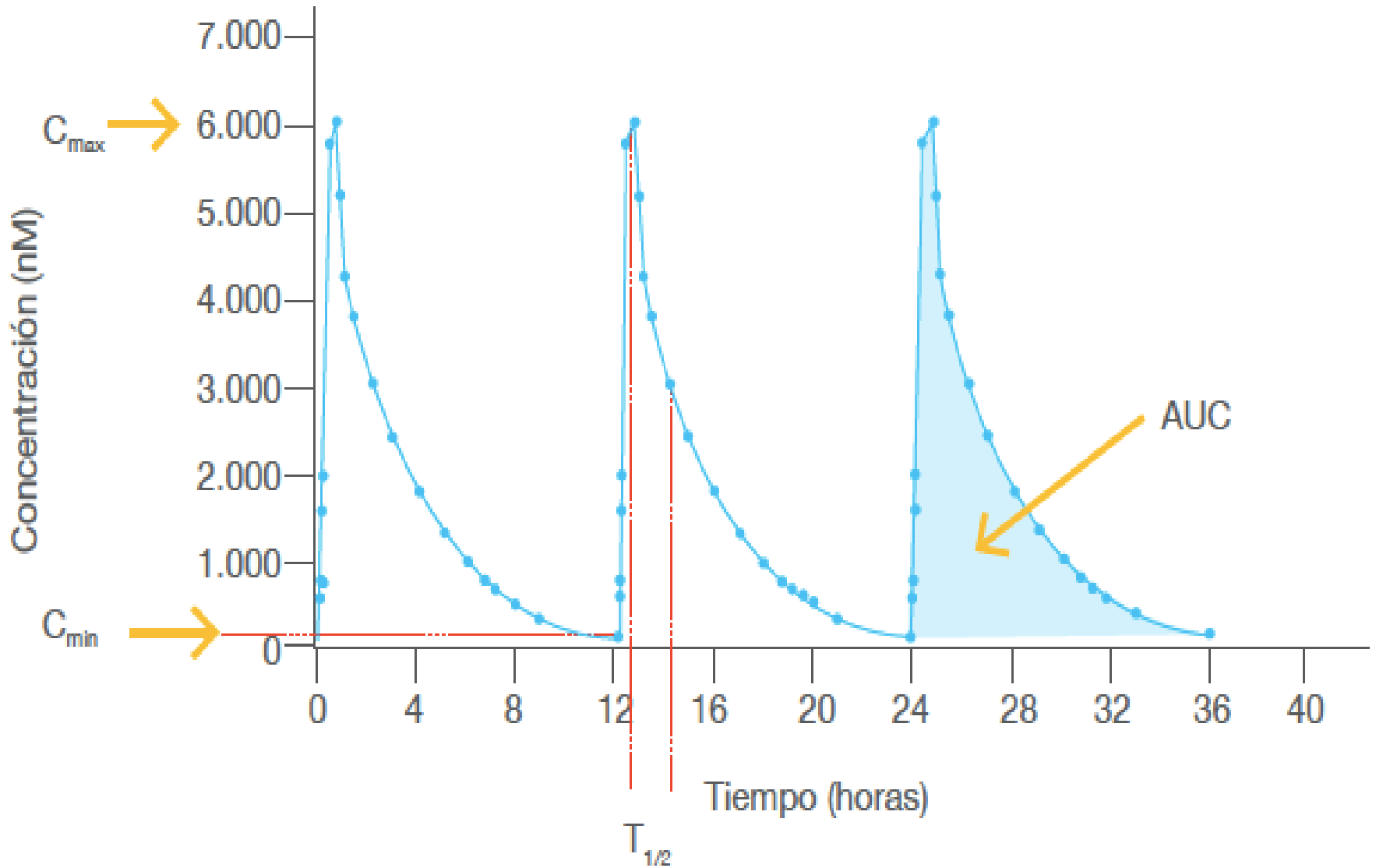
CF ORIGEN RECOMBINANTE (EHL)

- T $\frac{1}{2}$ más larga + parámetros PK mejorados
- Menor inmunogenicidad



Hemofilia A y Hemofilia B

VARIABLES FARMACOCINÉTICAS



VARIABLES FARMACOCINÉTICAS

Significado en Hemofilia

AUC



Prevención sangrados subclínicos
Maximizar ventana de protección

C_{máx}



Prevención sangrados traumáticos

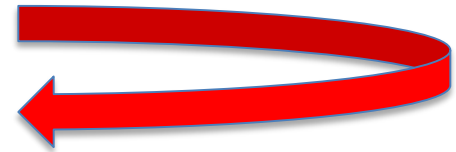
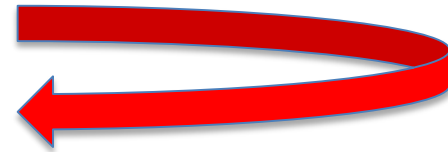
C_{min}/V_a
l_{le}



Prevención sangrados espontáneos

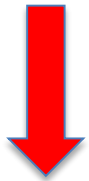
FACTORES QUE INFLUYEN EN LA FARMACOCINÉTICA DEL FACTOR VIII

- EDAD
- PESO
- Composición corporal
- Grupos sanguíneos
- Factor Von Willebrand

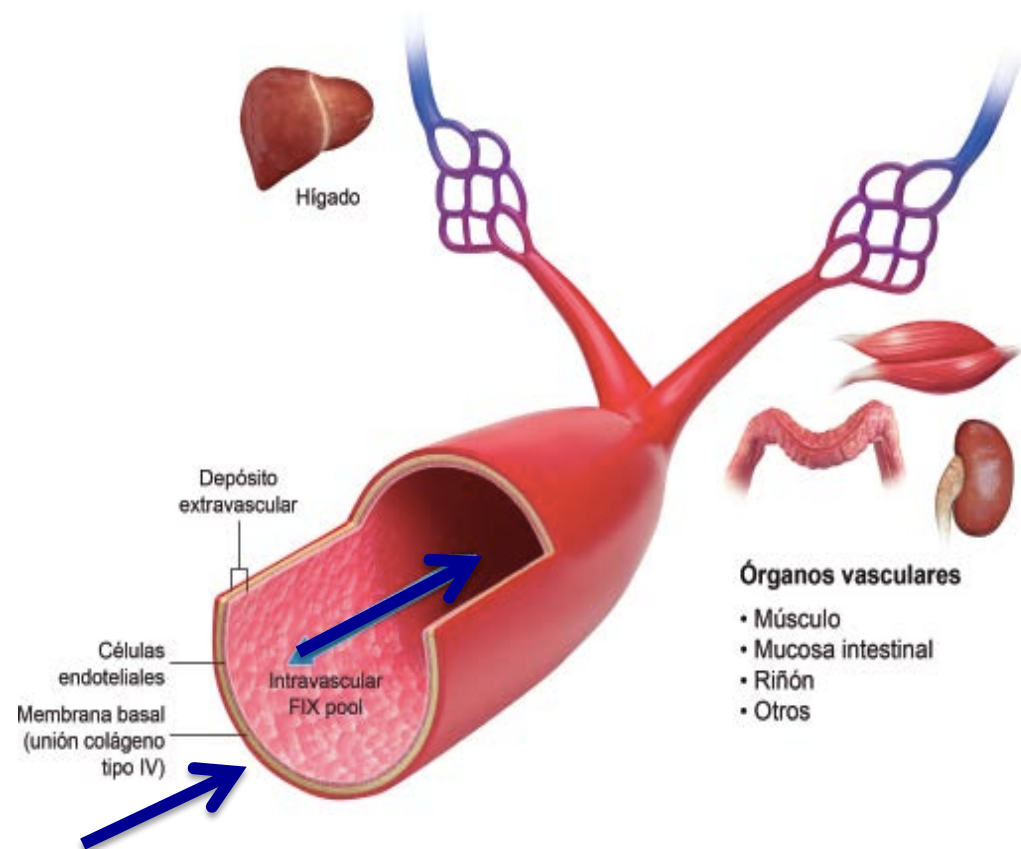


FARMACOCINETICA DEL FACTOR IX

- Circula SIN transportador
- No datos : edad y peso
- Unido al colágeno de tipo IV extravascular :
modelo
multicompartimental



Eliminación
más lenta



FARMACOCINETICA DEL FACTOR IX

- Factor IX en el espacio extravascular: reserva
- Factor IX unido al colágeno IV : activo hemostáticamente sin detectarlo en circulación
- Los niveles de factor IX no reflejan la situación hemostática

Para conocer la eficacia del factor IX es necesario conocer la vida media y otros parámetros aún por explorar

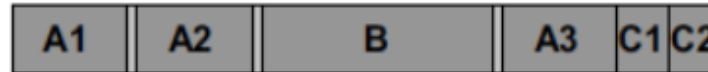
EHL: ESTRATEGIAS

- Modificaciones químicas (Polímeros hidrofílicos)
 - Pegilación directa
 - Pegilación liposomal
 - Polisialización
- Proteínas de fusión
 - Fc de IgG1
 - Albúmina
- Modificación de la secuencia proteica
 - FVIIIr de cadena única

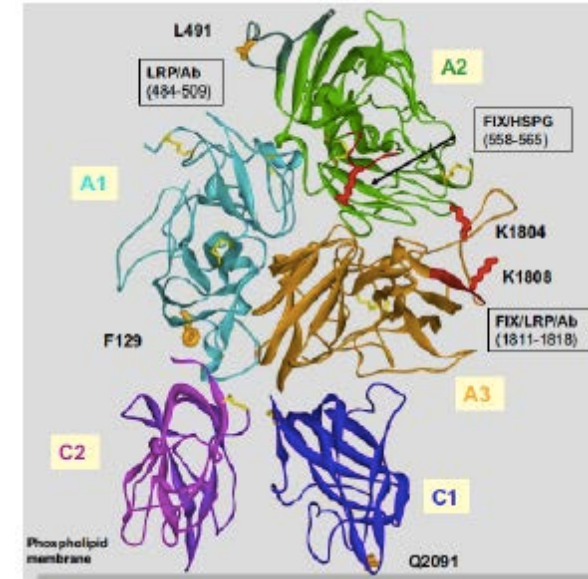
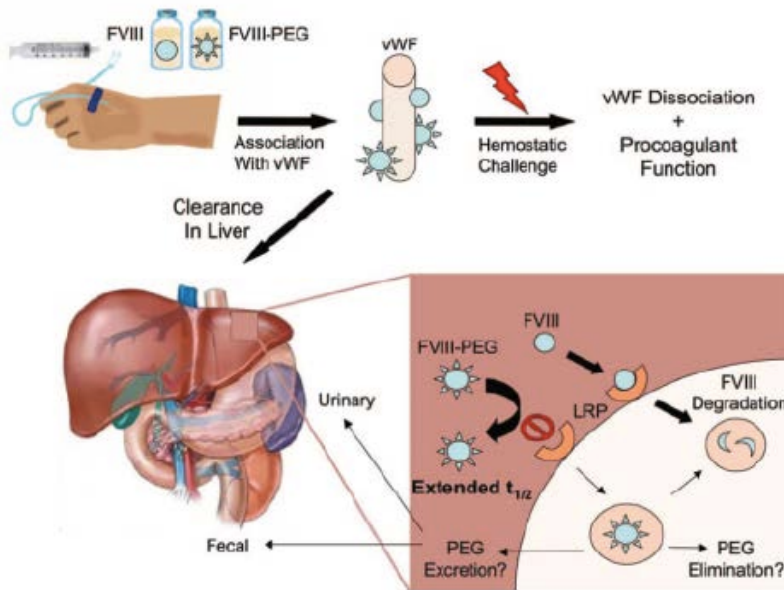
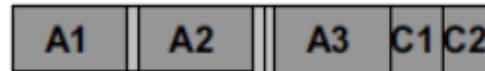
- Balkaransingh P and Youg G. Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. Ther Adv Hematol 2018; 9(2): 49-61
- Graf L. Extended half-life FVIII and FIX preparations. Transfus Med Hemother 2018; 45(2): 86-91

PEGILACIÓN DIRECTA

Full length FVIII



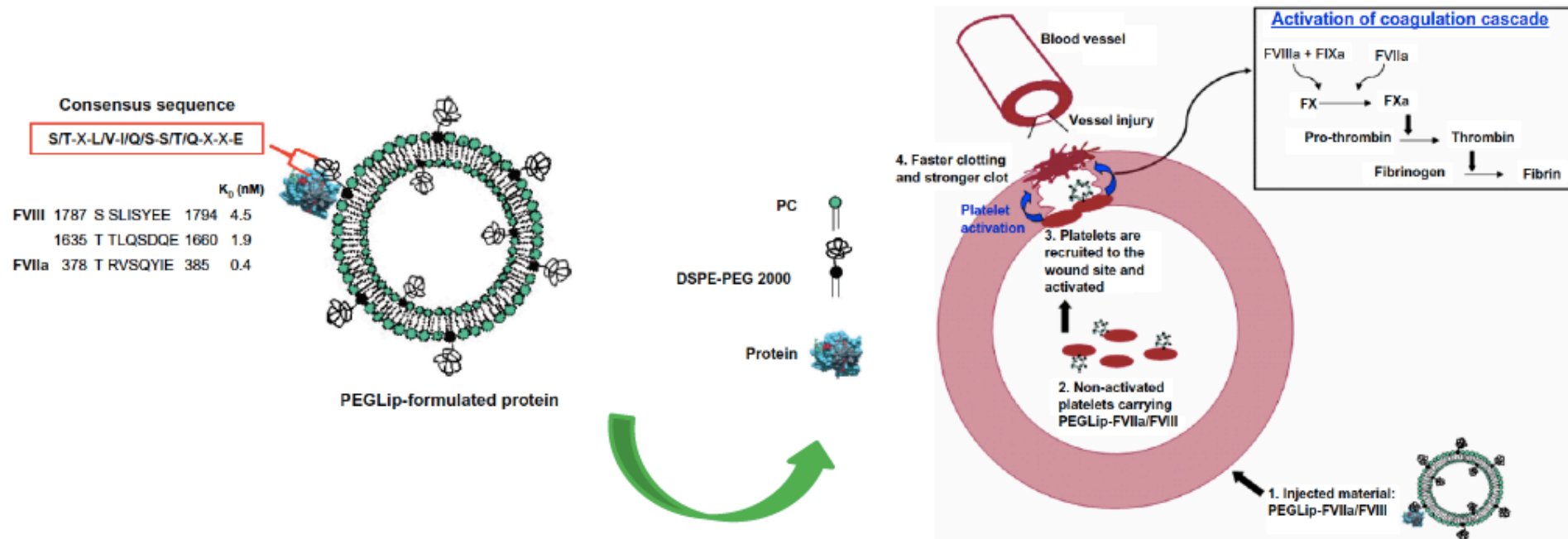
BDD FVIII



- Reduce interacción receptores LPR hepáticos
- Reduce aclaramiento
- Protege de acción de proteasas
- Reduce producción Ac neutralizantes

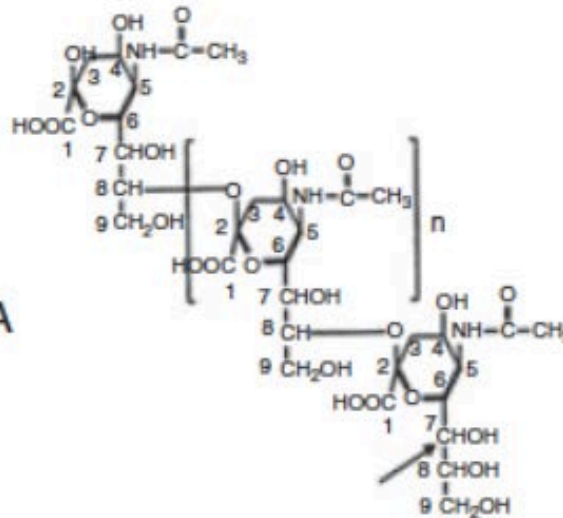
- Mei B et al. Rational design of a fully active, long acting PEGylated factor VIII for Hemophilia A treatment. Blood 2010; 116(2): 270-279
- Pipe SW. Hemophilia: New protein therrapeutics. Hematology 2010; 203-209; doi:10.1182/asheducation-2010.1.203

PEGILACIÓN LIPOSOMAL



- No aumento de inmunogenicidad (no modificación)
- Aumento de afinidad de PEGlip-FVIII por plaquetas inactivadas
- Retraso aclaramiento por interferencia de unión al RE

POLISIALIZACIÓN

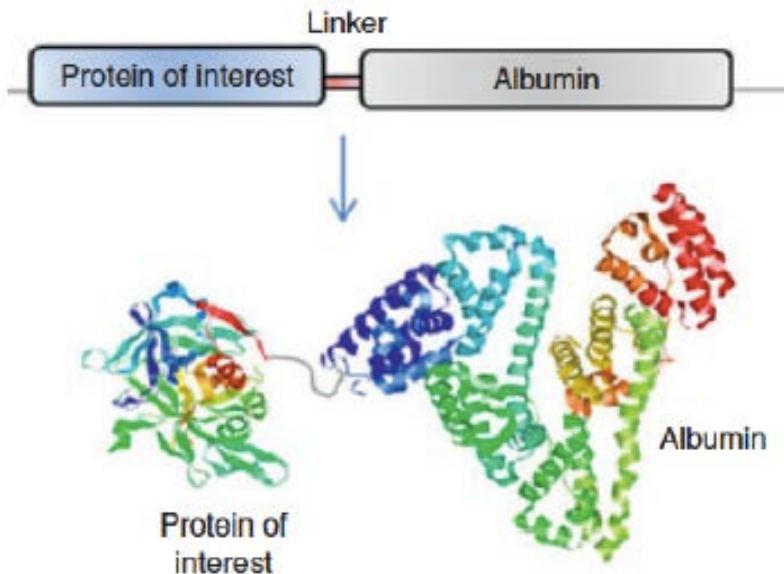
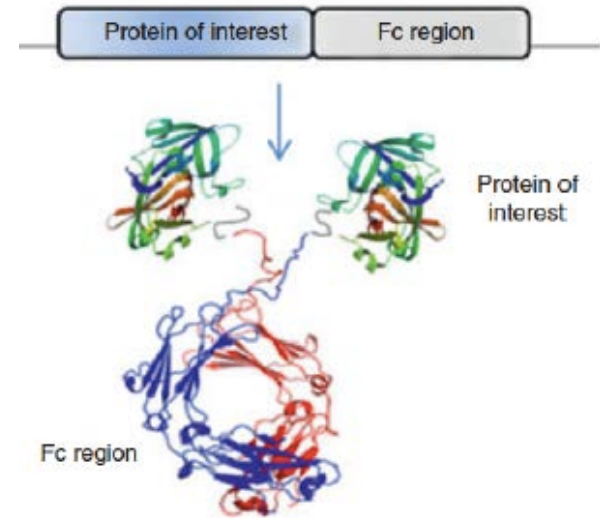
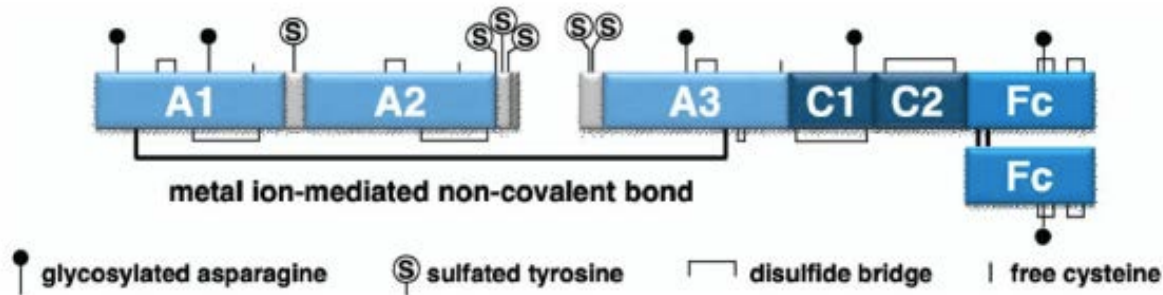


Polysialic acid (PSA)

- Polímeros de ácido N-acetilneuramínico
- Frecuente en la superficie celular de mamíferos
- Biodegradable
- Baja inmunogenicidad

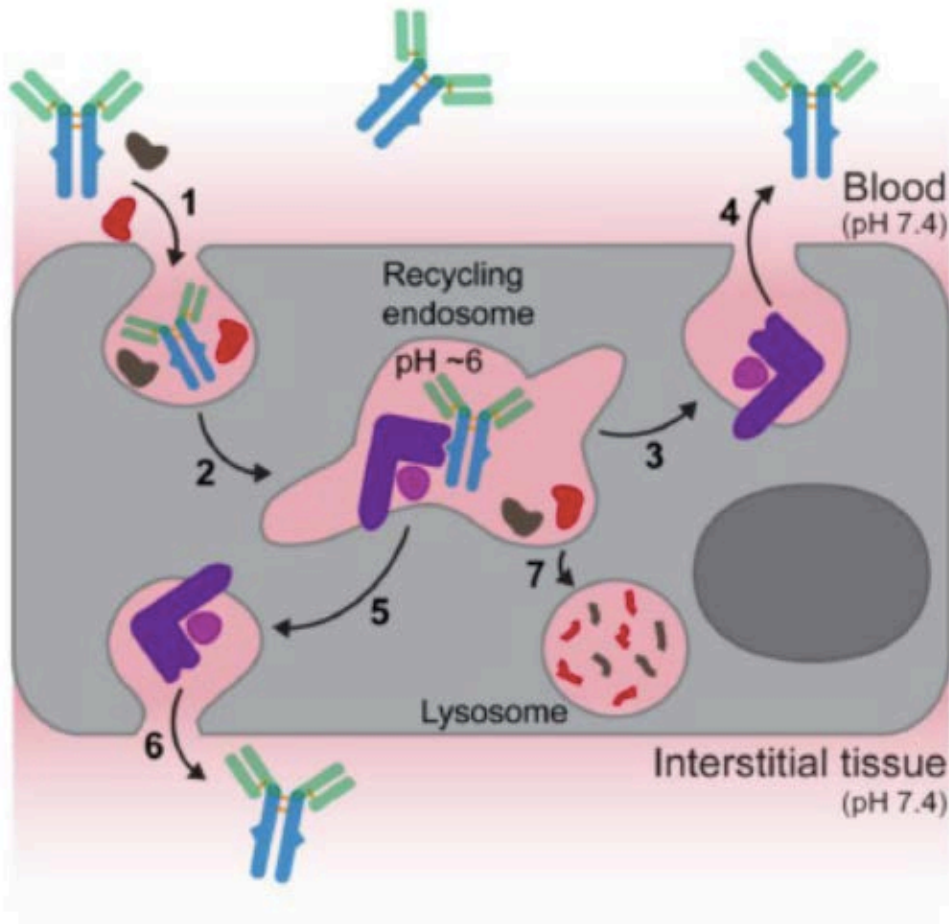
- Peyvandi F et al. Future of coagulation factor replacement therapy. J Thromb Haemost 2013; 11(Suppl 1): 84-98.
- Fogarty, P.F. Biological rationale for new drugs in the bleeding disorders pipeline. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011:397-404

PROTEÍNA DE FUSIÓN



- Unión covalente a región dimérica de la Fc IgG1
- No afecta formación complejo protrombinasa

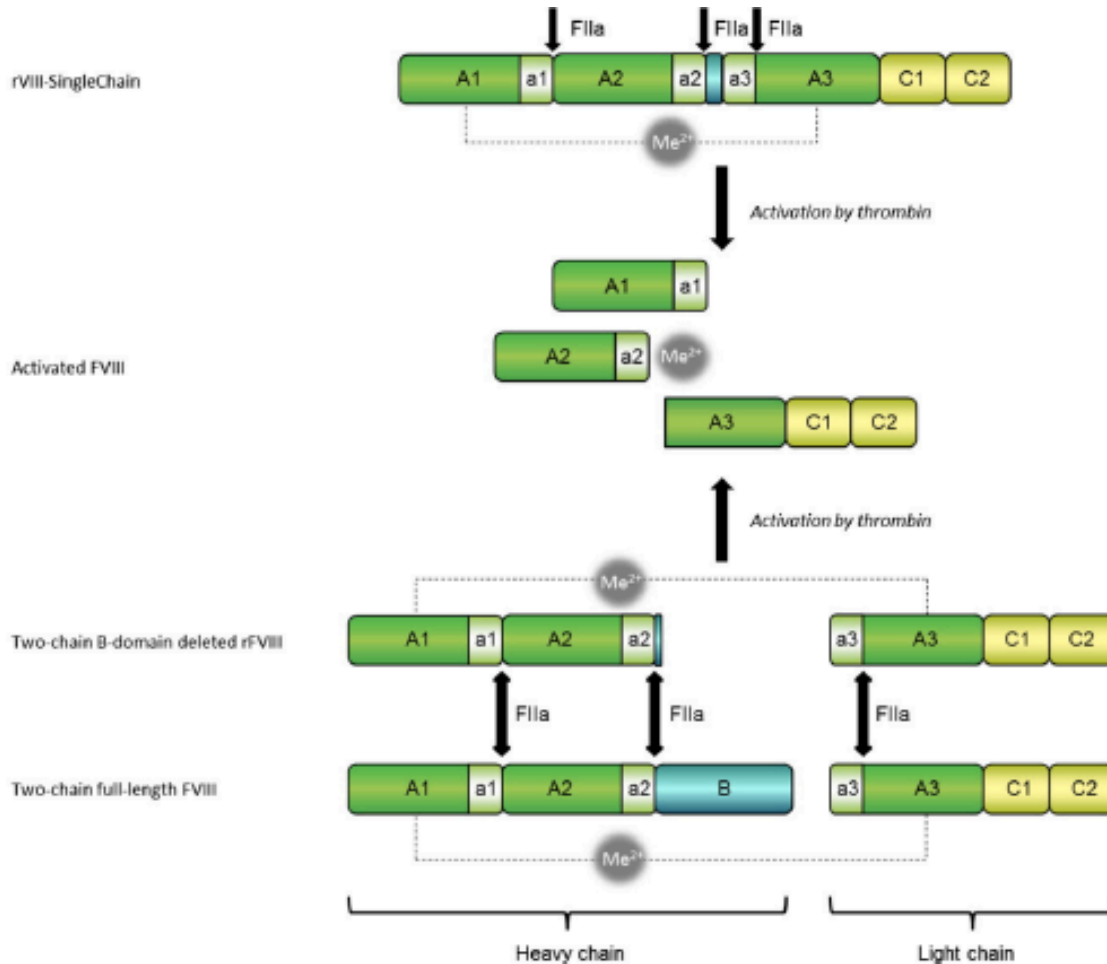
FUSIÓN Fc-IgG1



- Unión IgG-FcRn endosómico
- Libera IgG (baja afinidad a pH sanguíneo)
- Permite la “recirculación” del fármaco



FVIIIr de cadena única



- Unión covalente dominio B truncado a cadena pesada y ligera
- Activación del FVIII por la trombina conservada
- Mayor estabilidad FVIII
- Mayor **afinidad FvW**



**¿SON TODOS
IGUALES?**

| Producto | Tecnología | Línea celular | T 1/2 (h) | Mejora t 1/2 |
|-----------------------|---|---------------|------------|---------------|
| rFVIII Fc Elocta® | Fusión con el fragmento Fc de la Ig G1 | HEK293H | 19,7 ± 2,3 | 1,5 veces |
| BAX 855 Adynovi® | Pegilación química en lisinas específicas con PEG de 20 kDa | CHO | 14,7 ± 3,8 | 1,4-1,5 veces |
| Single Chain Afstyla® | Unión covalente de las cadenas pesada y ligera del F VIII en una única proteína polipeptídica | CHO | 14,2 ± 3,7 | 1,4 veces |

HEK293H: Human embryonic kidney

CHO: Chinese hamster ovary

| Producto | Tecnología | Línea celular | T 1/2 (h) | Mejora t 1/2 |
|----------------------|---|---------------|-----------|---------------|
| Bay 94-9027 Jivi® | Pegilación dirigida con PEG de 60 kDa en el dominio A3 | BHK | 19 | 1,5-1,6 veces |
| N8-GP | Glicopegilación dirigida con PEG modificada ácido siálico de 40 kDa en el dominio B | CHO | 19 | 1,5-1,6 veces |

BHK: baby hamster kidney

| Producto | Tecnología | Línea celular | T 1/2 (h) | Mejora t 1/2 |
|----------------------|---|---------------|-----------|--------------|
| rFIXFc Alprolix® | Cromatografía fusión con Fc de la Ig G1 | HEK293H | 82 | 3-5 veces |
| rFIX-FP Idelvion® | Fusión con albúmina humana recombinante | CHO | 92-95 | 5 veces |
| N9-GP Refixia® | Molécula de PEG de 40 kDa | CHO | 93 | 5 veces |

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

Haemophilia. 2018;24:348–358.

J. Mahlangu¹ | G. Young² | C. Hermans³ | V. Blanchette⁴

E. Berntorp⁵ | E. Santagostino⁶




OBJETIVOS EHL

- ✓ REDUCIR NÚMERO DE INFUSIONES
- ✓ ADECUADA COBERTURA HEMOSTÁTICA

- No definición clara FVIIIr EHL
- Comparación $t_{1/2}$ valores absolutos
- Diferencias estudios:
 - Poblaciones
 - Mediciones de laboratorio
 - Análisis estadístico

RATIO $t_{1/2}$

FVIII estudio $t_{1/2}$ / FVIII comparador $t_{1/2}$

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

DEFINICIÓN EHL FVIIIr

- **Tecnología** que prolongue la **T 1/2**
- Demostrar la **Biodiferencia**: ratio AUC
- Ratio **T ½ ≥ 1.3**

EHL EN PRÁCTICA CLÍNICA

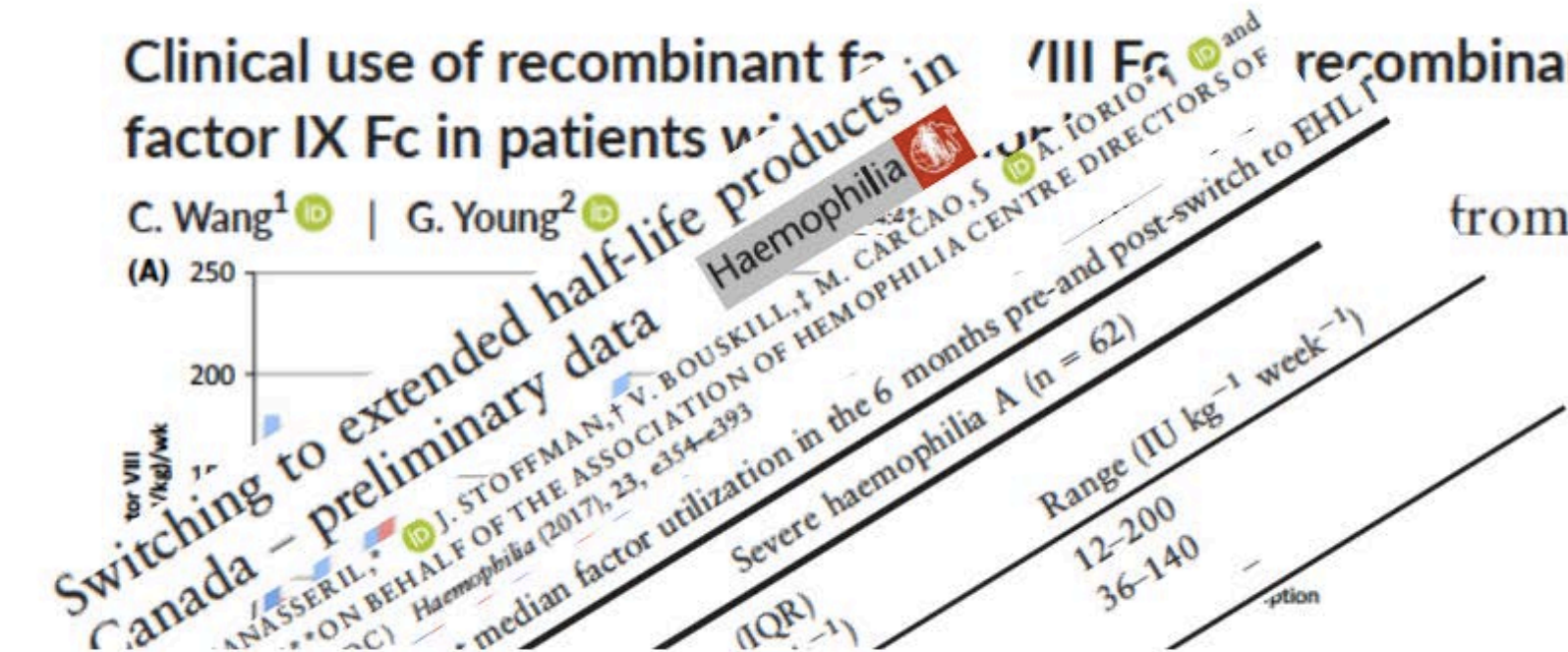
Clinical use of recombinant factor IX Fc in patients with severe haemophilia A

C. Wang¹ | G. Young²

(A) 250

200

Factor VIII
(IU/kg/wk)



The impact of extended half-life versus conventional factor product on hemophilia caregiver burden

Carolyn E. Schwartz^{1,2} · Victoria E. Powell¹ · Jun Su³ · Jie Zhang¹ · Adi Eldar-Lissai⁴

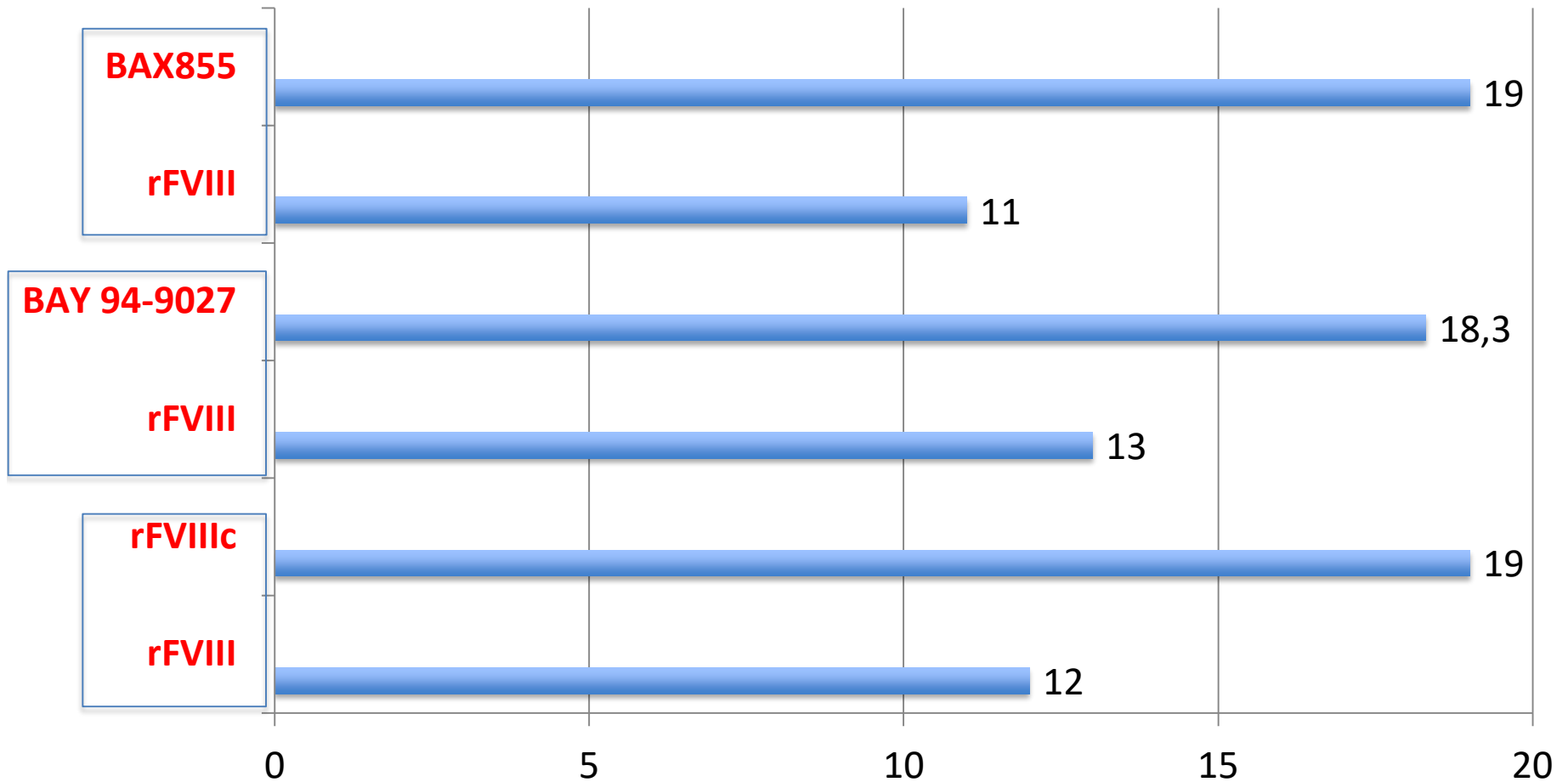
Quality of Life Research (2018) 27:1335-1345

Conclusion The reduced required frequency of factor product infusions of extended half-life factor products appears to reduce the emotional distress and practical burden of caregiving. Future work should evaluate the longitudinal impact.

Pre-sw.
Post-sw.
Change

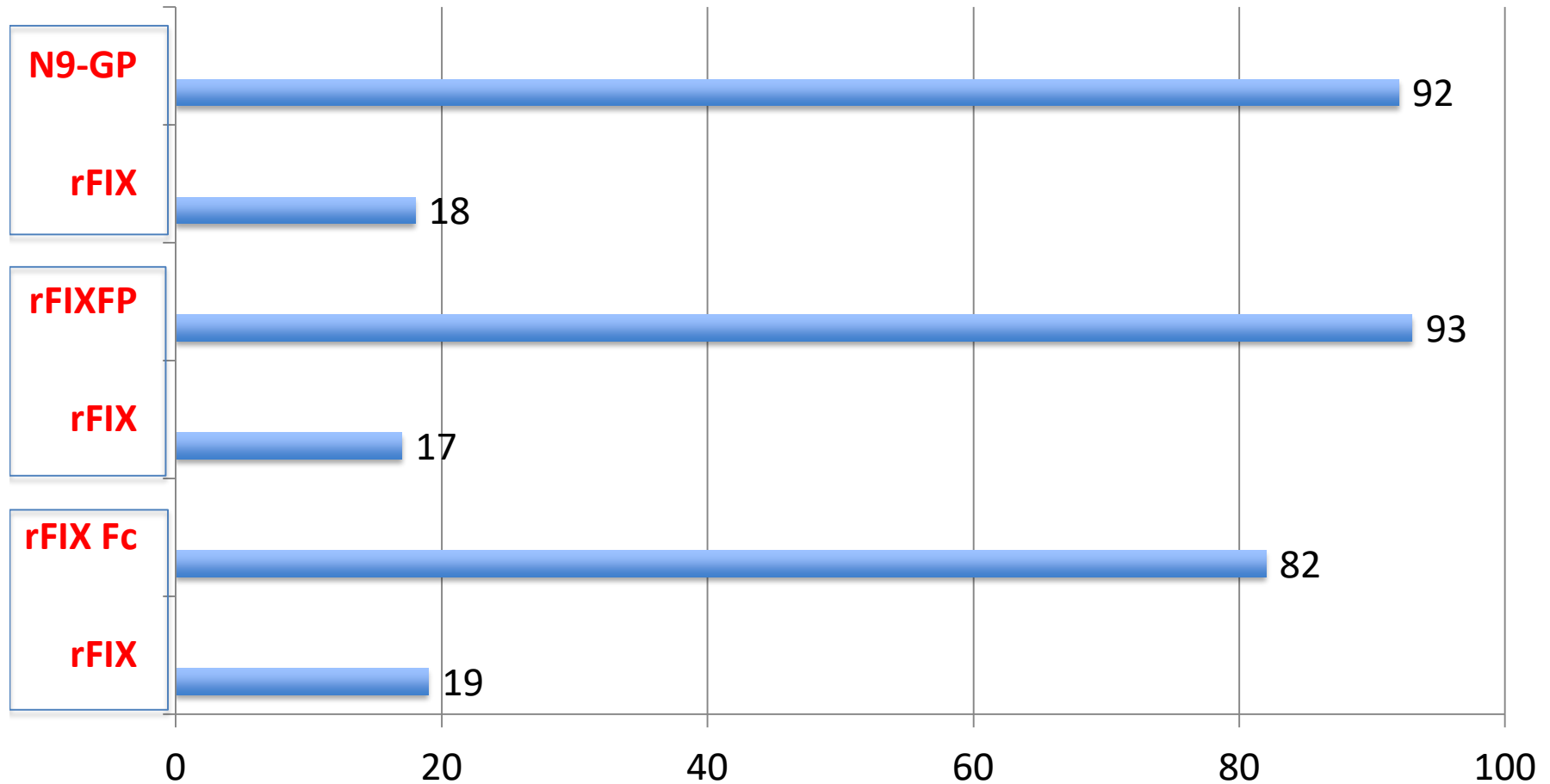
EHL EN PRÁCTICA CLÍNICA

Prolongación vida media rFVIII



EHL EN PRÁCTICA CLÍNICA

Prolongación vida media rFIX



FORMAS DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO A DEMANDA:

A tener en cuenta:

- Tipo de hemofilia
- Características del paciente
- Existencia de inhibidor
- Lugar de sangrado
- Gravedad del sangrado

FORMAS DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO A DEMANDA:

- ✓ Cada unidad de FVIII/Kg \uparrow 2% (0,02UI/mL)
- ✓ T $\frac{1}{2}$ SHL: 8-12 h
- ✓ T $\frac{1}{2}$ EHL: 14-19 h



CALCULAR:

- ✓ Dosis de FVIII (nivel necesario)
- ✓ Intervalo de t^o de administración (mantener)

FORMAS DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO:

-Profilaxis

- Primaria
- Secundaria
- Terciaria

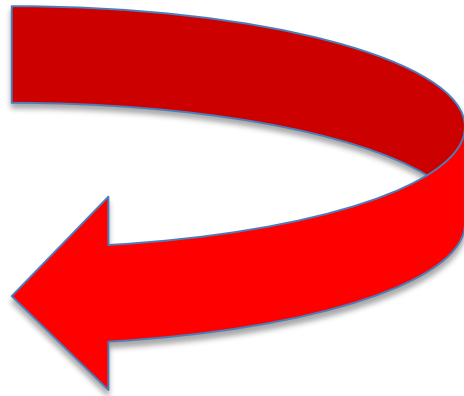
-Regímenes: basados en peso:

- Altas dosis
- Dosis intermedias
- Dosis escalonadas

FORMAS DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO:

PROFILAXIS ESTÁNDAR



PROFILAXIS PK

APPS EN FARMACOCINÉTICA CINÉTICA myPKFIT®



Información del paciente

- Edad (año de nacimiento)
- Peso
- Gravedad de la enfermedad
- Día y hora de la infusión PK de FVIII
- Niveles de FVIII individuales
(2-3 muestras de sangre)



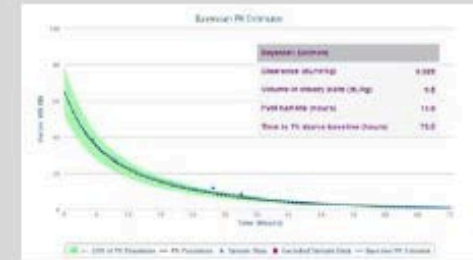
Modelo PK poblacional de ADVATE



+

Algoritmo Bayesiano

Parámetros de PK individuales



& Régimen de dosificación


APPS EN FARMACOCINÉTICA


WAPPS-Hemo es una red internacional

Una red de centros de tratamiento de la hemofilia creada en 2015 y que está en continua expansión.

El tratamiento se personaliza y la pauta profiláctica se adapta a cada caso, y todo a nivel internacional.

Hablando de números...

 **435** CENTROS

 **4676** PACIENTES

 **9350** TOTAL DE ESTUDIOS FC

 **2594** FC: NIÑOS DE 6-11 AÑOS

 **1094** FC: NIÑOS DE 0-5 AÑOS

FARMACOCINÉTICA EN HEMOFILIA B

-Parámetros PK en **Hemofilia B**: modelo **tricompartimental** con 22 puntos con factor IX derivado del plasma.

-Algoritmo bayesiano: utilizando entre 2 y 4 puntos de extracción al 2º y 3º día de su administración.

MANEJO EHL PRÁCTICA REAL

ESTILO DE
VIDA

ADHERENCIA

EDAD

C_{máx}

PROFILAXIS
PERSONALIZADA

FENOTIPO
HEMORRAGICO

PK

Nivel valle

ESTADO ARTICULAR

MANEJO EHL PRÁCTICA REAL

- **Diversas opciones :**
 - Mayores niveles valle
 - Menor número de infusiones
 - Ambos

Estudios basados en modelos de PK poblacional



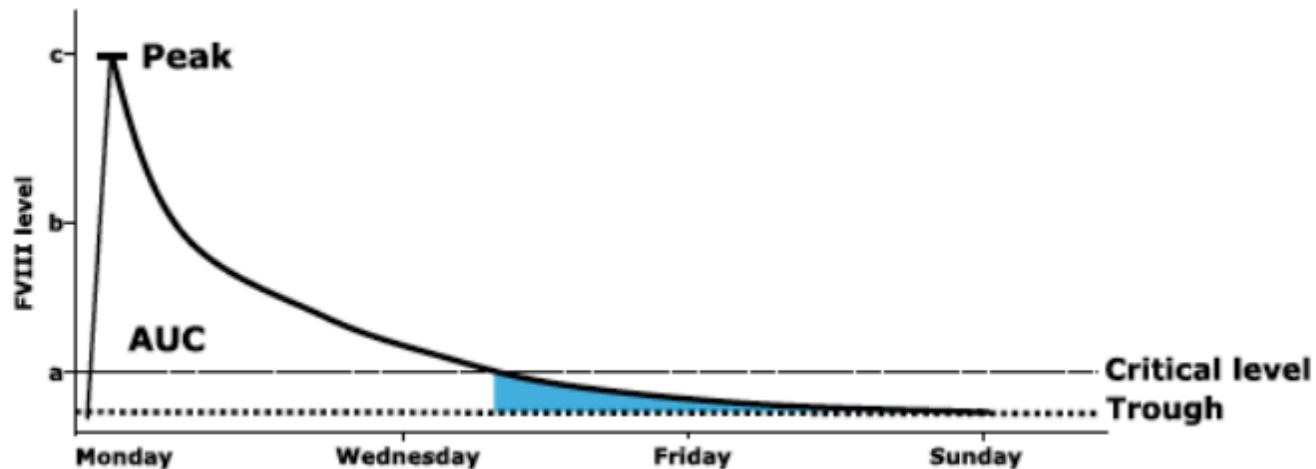
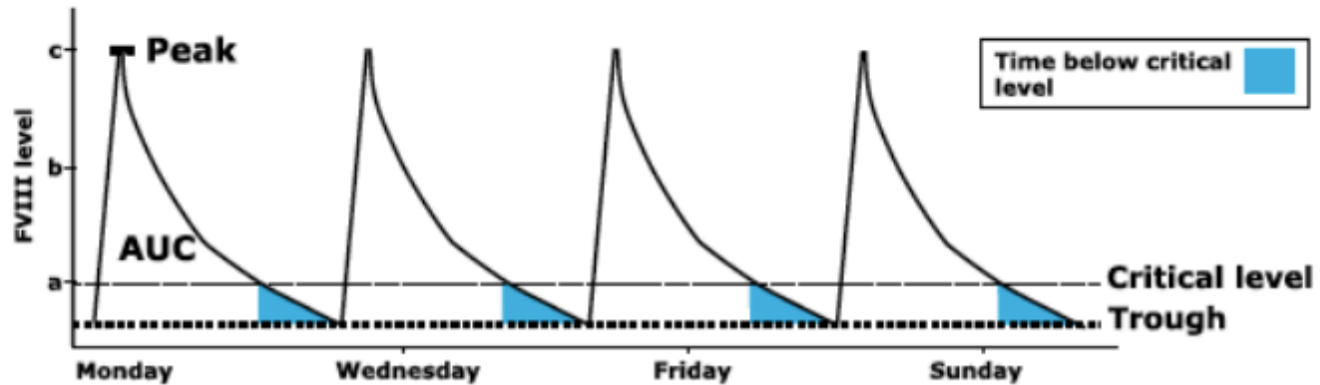
Resultados a obtener

Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia

Ali J. Mahdi, Samya G. Obaji and Peter W. Collins

British Journal of Haematology, 2015, **169**, 768–776

bjh



MANEJO EHL PRÁCTICA REAL

- **Tres escenarios :**

1. Reducir el número de infusiones y dosis total semanal
2. Reducir el número de infusiones con misma dosis total semanal
3. Mismo número de infusiones y misma dosis total semanal

MANEJO EHL PRÁCTICA REAL

- **Pautas:**

1. Reducir el número de infusiones y dosis total semanal: **malos accesos venosos y vida sedentaria.**
2. Reducir el número de infusiones con misma dosis total semanal: **niños**
3. Mismo número de infusiones y misma dosis total semanal : **pacientes con fenotipo sangrante o ejercicio físico intenso**

MANEJO EHL PRÁCTICA REAL

- **¿Cual de todos los EHL es el más adecuado?**
 - PK sin grandes diferencias
 - Molécula diferente
 - Línea celular diferente
 - Mecanismo prolongar $t_{1/2}$ diferente

MANEJO EHL PRÁCTICA REAL

- **¿Reducen los EHL la ABR?**

El aumento del T 1/2



Protección mayor de los sangrados
FRECUENCIA DE INFUSIÓN ADECUADA
NIVELES VALLE MÁS ELEVADOS

MANEJO EHL PRÁCTICA REAL

- **¿Reducen el número de infusiones?**

Resultados ventajosos EHL Factor IX/VIII



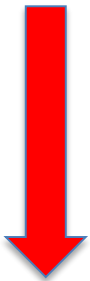
Objetivo de la Px: EVITAR hemorragias
Espaciar infusiones (EHL F VIII)

MANEJO EHL PRÁCTICA REAL

- ¿Reducen el número de infusiones?

FACTOR VIII

156-209 infusiones/año



109 infusiones/año

FACTOR IX

104 infusiones /año



18-36 infusiones /año

MANEJO EHL PRÁCTICA REAL

DESARROLLO DE INHIBIDORES

Profiling and Comparing the Immunogenicity of a Novel Single-Chain FVIII Molecule (rVIII-SingleChain) for the Treatment of Hemophilia a

Eugene Maraskovsky, Anne Verhagen, Huy Huynh, Adriana Baz Morelli, Stefan Schmidbauer, Sabine Zollner, Jerry S. Powell, Katie St Ledger, Alex Veldman, and Marco Hofmann

Blood 2016 128:4960;

Perfil de inmunogenicidad:

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

MANEJO EHL PRÁCTICA REAL

- **¿Son tratamientos muy costosos?**





**Real Fundación
VICTORIA EUGENIA**

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO RESPECTO AL USO DE FACTORES DE VIDA MEDIA EXTENDIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA B

Documento elaborado por la Comisión Científica
de la Real Fundación Victoria Eugenia
Mayo 2019

Sociedad Científica adherida al documento:





Real Fundación VICTORIA EUGENIA

Por estos motivos la **Comisión Científica de la Fundación Victoria Eugenia recomienda** en pacientes con hemofilia B de fenotipo grave:

- La profilaxis debe ser el tratamiento de elección.
- Por sus ventajas clínicas, debe priorizarse el uso de FIX de vida media extendida siempre que no haya condiciones que los contraindiquen.
- En los menores de 12 años es preferible emplear productos no pegilados, salvo cambio en la recomendación al respecto de la EMA.
- Aun así, en pacientes con profilaxis previa con FIX de vida media estándar, tasa anual de sangrado muy baja y buena adaptación del paciente al tratamiento, podría continuarse con el FIX habitual, salvo cambios clínicos o personales que aconsejen replantear el tratamiento.

CUESTIONES ABIERTAS

- **NIÑOS** (<12 años): Aclaramiento más rápido
- **SELECCIÓN DE PACIENTES:**
 - Niveles valle deseados
 - Adherencia
 - Accesos venosos
 - PUPs
- **MONITORIZACIÓN**
- **VALORACIÓN DE LA RESPUESTA** (Por definir)
 - Estado articular
 - Calidad de vida
 - ABR

OBJETIVO: TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO





Presente

Futuro

Pasado

Muchas
Gracias

