



Nuevos tratamientos en hemofilia

Dra. Carme Altisent. Unitat d'Hemofília



Cronología del tratamiento



- 1900. ■ Sin tratamiento
- 1930. ■ Sangre total

- 1950. ■ Plasma fresco
- 1960. ■ Crioprecipitado
- Factor VIII concentrado

- 1980. ■ **Inactivación vírica**
- Concentrados de alta pureza

- 1990. ■ **Recombinante 1ª generación**
- 2000. ■ Recombinante 2ª generación
- Recombinante 3ª generación
- Ensayos clínicos en terapia génica

- 2010. ■ **Nuevas moléculas**

Terapia
génica





Tratamiento



1987 Primer concentrado de Factor VIII plasmático ultra puro
(purificado mediante anticuerpos monoclonales murinos frente al factor VIII)

1996 Primer factor VIII obtenido por biotecnología.
Tres generaciones de productos recombinantes hasta 2005

■ Tipo de producto

- plasmático
- recombinante

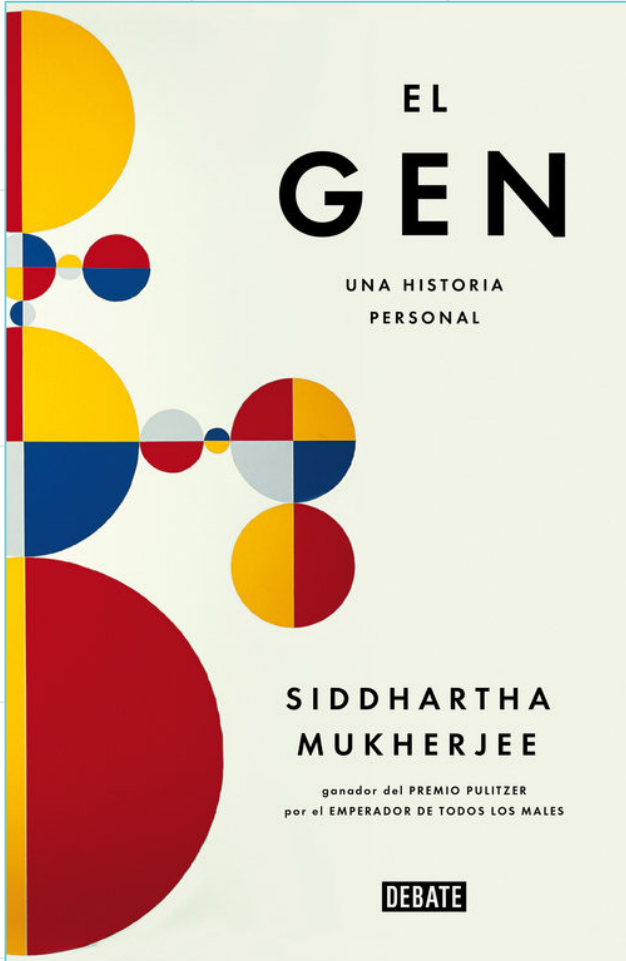
■ Modalidad terapéutica

- a demanda
- profilaxis





XXI CURSO INTRODUCCIÓN
A LA FARMACOTERAPIA
DE LOS HEMODERIVADOS



Extensa *biografía* del gen desde Pitágoras hasta los avances más innovadores llevados a cabo en el siglo XXI

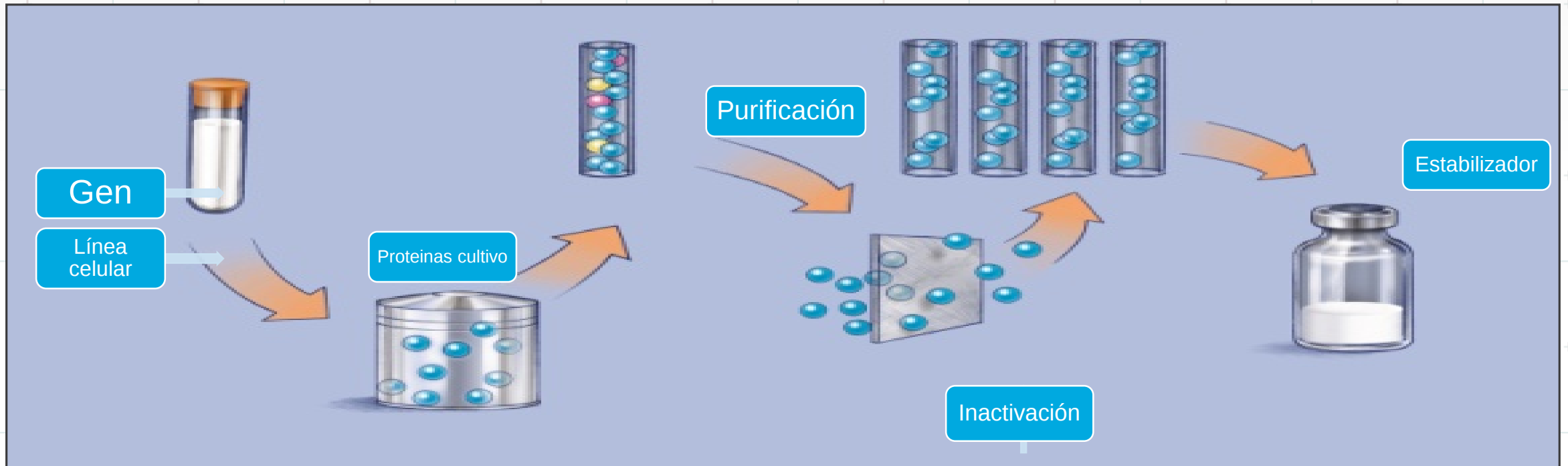
Somastatina 14 AA Insulina 51AA

Factor VIII 2.350AA

Diciembre 1983: inserción del gen en un plásmido - **CHO**
Marzo 1991: primera dosis de FVIIIr en un niño de 13 meses

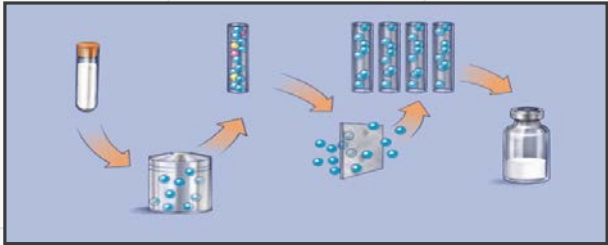


Factores recombিনantes



Factores recombinaantes

clasificación



Products	Cell line	Gene	Protein in culture medium	Murine mAbs	Human albumin as stabilizer	Viral inactivation removal	Generation
Recombinate	CHO	VIII VWF	Bovine albumin, insulin, aprotinin	Yes	Yes	No	1
Helixate NexGen Kogenate-Bayer	BHK	VIII	Human albumin	Yes	No	SD and high salt concentration hold step	2
Refacto	CHO	B domain deleted VIII	Human albumin, insulin, aprotinin	Yes	No	SD	2
Advate NovoSeven	CHO	VIII VWF	No	Yes	No	SD	3
	BHK	VII	Foetal calf serum (Bovine)	Yes	No	SD	2
Benefix	CHO	IX	No	No	No	NF	3

BHK, baby hamster kidney; CHO, Chinese hamster ovary; SD, solvent detergent; NF, nanofiltration; mAbs, monoclonal antibodies.



Factor VIII plasmático



Noviembre 2012

Concentrados Plasmáticos						
Producto	Principio Activo	Presentaciones FVIII/FvW	Método fraccionamiento	Inactivación viral	Estabilización	Indicación aprobada
Beriate P	Factor VIII	250,500,1000	Cromatografía afinidad por intercambio iónico	Pasteurización	Sacarosa Glicina	Hemofilia A
Fanhdi	Proteínas, factor VIII, factor Von Willebrand	250/300, 500/600, 1000/1200, 1500/1800	Cromatografía afinidad a la heparina	S/D + 80° C, 72 h	Albúmina	Hemofilia A Enf. Von Willebrand
Octanate	Factor VIII humano	250,500,1000	Cromatografía afinidad por intercambio iónico Precipitación con AL (OH) ₃	S/D + 100° C, 30'	Factor Von Willebrand	Hemofilia A
Haemate P	Factor VIII, factor Von Willebrand	250/600, 500/1200, 1000/2400	Precipitación múltiple	Pasteurización	Albúmina	Hemofilia A Enf. Von Willebrand
Wilate	Factor VIII humano, factor Von Willebrand humano	450/400, 500/500, 900/800, 1000/1000	Precipitaciones, cromatografía de intercambio iónico y de exclusión por tamaño	S/D + calor seco terminal 100° C 120', humedad residual controlada	Sacarosa, Glicina	Hemofilia A Enf. Von Willebrand
Haemoctin	Factor VIII humano	250,500,1000.	Cromatografía de afinidad por intercambio iónico.	S/D + 100°C, 30'	Factor Von Willebrand	Hemofilia A

Dra. Carmen Altisent Roca
Dra. Teresa Álvarez Román
Dr. José Antonio Aznar Lucea
Dr. Víctor Jiménez Yuste
Dra. M^a Fernanda López Fernández
Dr. Ramiro Núñez Vázquez



Factor VIII recombinante



Noviembre 2012

Producto	Principio Activo	Presentaciones	Origen	Método fraccionamiento	Inactivación viral	Estabilización	AE s/alb UI/mg FVIII
Helixate NexGen	Octocog Alfa	250, 500, 1.000, 2.000, 3.000	BHK	Recombinante: cromatografía de intercambio de iones y de inmunoafinidad	TNBP/Polisorbato 80	Sacarosa	2600-6800
Kogenate r	Octocog Alfa	250, 500, 1.000, 2.000, 3.000	BHK	Recombinante: cromatografía de intercambio de iones y de inmunoafinidad	TNBP/Polisorbato 80	Sacarosa	2600-6800
Advate	Octocog Alfa	250, 500, 1.000, 1.500, 2.000, 3.000	CHO	Recombinante	TNBP/Polisorbato 80. Triton X 100	Trehalosa y Manitol	4.000-10.000
Refacto AF	Moroctocog Alfa	250, 500, 1.000, 2.000, 3.000	CHO	Recombinante	TNBP/Polisorbato 80. Triton X 100	Sacarosa	13.000

Dra. Carmen Altisent Roca
Dra. Teresa Álvarez Román
Dr. José Antonio Aznar Lucea
Dr. Víctor Jiménez Yuste
Dra. M^a Fernanda López Fernández
Dr. Ramiro Núñez Vázquez

Factor IX

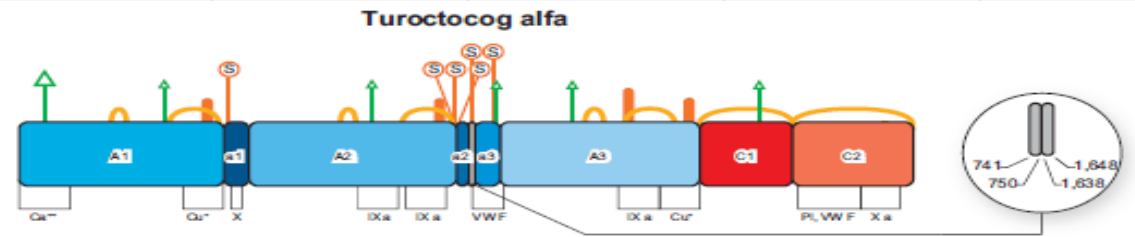
Factor	Origen	Método		Indicación
		Purificación	Inactivación	
Factor IX CSL®	Plasma	Adsorción sobre resina	Pasteurización	Hemofilia B
Immunine SP®	Plasma	CII e I.Hidrofóbica	Calor húmedo + S/D	Hemofilia B
Mononine®	Plasma	C Inmunoafinidad	Tiocianato sódico+UF	Hemofilia B
Factor IX Grif®	Plasma	C Afinidad + Quelante	S/D + Nanofiltración	Hemofilia B
Octanine®	Plasma	C Afinidad	S/D + Nanofiltración	Hemofilia B
BeneFIX®	CHO	CII	Nanofiltración	Hemofilia B



Nuevos concentrados de factor VIII

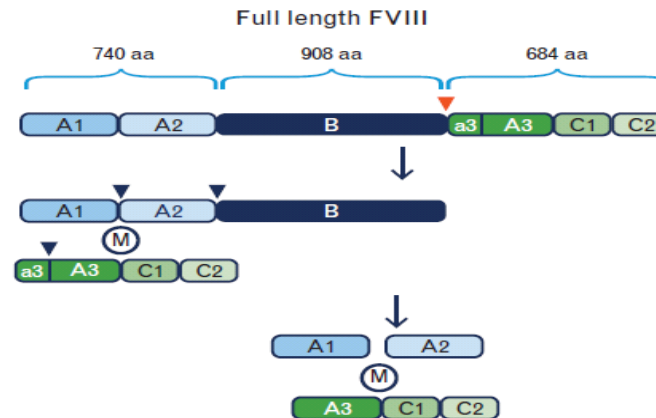
Product generic names	FVIII construct (cell line)	Special features/use considerations	Mean adult half life $\pm$ SD (h)	FDA approval/ trial status	Manufacturer	Key trials
Novoeight <i>turoctocog alfa</i>	Truncated B-domain (CHO)		10.8 $\pm$ 4.9	2013	Novo Nordisk	NCT00840086 (guardian™ 1, adults) NCT01138501 (guardian™ 3, children) NCT01493778 (guardian™ 4, PUPs)
Eloctate <i>efmoroctocog alfa</i>	B-domain deleted (HEK293)	Fc-fusion	19.7 $\pm$ 2.3 (95% CI)	2014	Biogen/Sobi	NCT01181128 (A-LONG) NCT01458106 (Kids A-LONG) NCT02234323 (PUPs)
Adynovate <i>octocog alfa</i>	Full-length (CHO)	20 kDa PEG covalently conjugated to targeted lysine residues	14.7 $\pm$ 3.8	2015	Shire	NCT01736475 (PROLONG-ATE) NCT02210091 (pediatric) NCT02615691 (PUPs)
Nuwiq <i>simoctocog alfa</i>	B-domain deleted (HEK293)	posttranslational modifications more similar to those in pdFVIII compared to the products with recombinant FVIII expressed in animal cells	17.1 $\pm$ 11.2	2015	Octapharma	NCT00989196 (GENA-01, adults) ISRCTN71212110 (GENA-03, children) NCT01712438 (GENA-05, PUPs)
Kovaltry <i>octocog alfa</i>	Full-length (BHK)	HSP 70, intracellular protein, "improves proper folding of the FVIII protein"	14.3 $\pm$ 3.7	2016	Bayer	NCT01029340 (LEOPOLD I, adults) NCT01311648 (LEOPOLD Kids) NCT01311648 (pediatrics, PUPs)
Afstyla <i>octocog alfa</i>	Truncated B-domain, single-chain (CHO)	If the one-stage clotting assay is used, multiply the FVIII activity level by a conversion factor of 2	14.2 $\pm$ 3.7	2016	CSL Behring	NCT01486927 (AFFINITY) NCT02093897 (pediatric) NCT02172950 (all ages + PUPs)
BAY 94-9027 <i>damactocog alfa pegol</i>	B-domain deleted (BHK)	60 kDa PEG linked to mutationally introduced surface cysteine res- idues (site specific)	~19 h	Phase 3	Bayer	NCT01580293 (PROTECT-VIII) NCT01775618 (pediatric)
Novoeight-GP <i>turoctocog alfa pegol</i>	Truncated B-domain (CHO)	40 kDa PEG conjugated to the remaining 21 amino acid sequence of B-domain	~19 h	Phase 3	Novo Nordisk	NCT01480180 (pathfinder™2, adults) NCT01731600 (pathfinder™5, pediatrics) NCT02137850 (pathfinder™6, PUPs)
BAX 826 <i>octocog alfa</i>	Full-length (CHO)	covalent attachment of PSA ~20 kDa	Not available	Phase 1	Shire	NCT02716194

Novoeight®

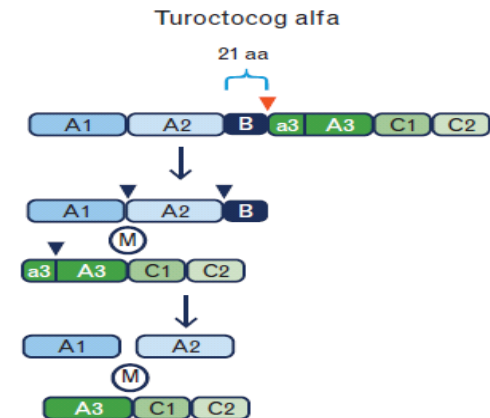


- FVIII recombinante con el dominio B truncado
- Sin proteínas humanas ni derivadas de animales durante el proceso de cultivo de las células, la purificación o la formulación final
- Sulfatación completa de la Tyr 1680

(a)



(b)



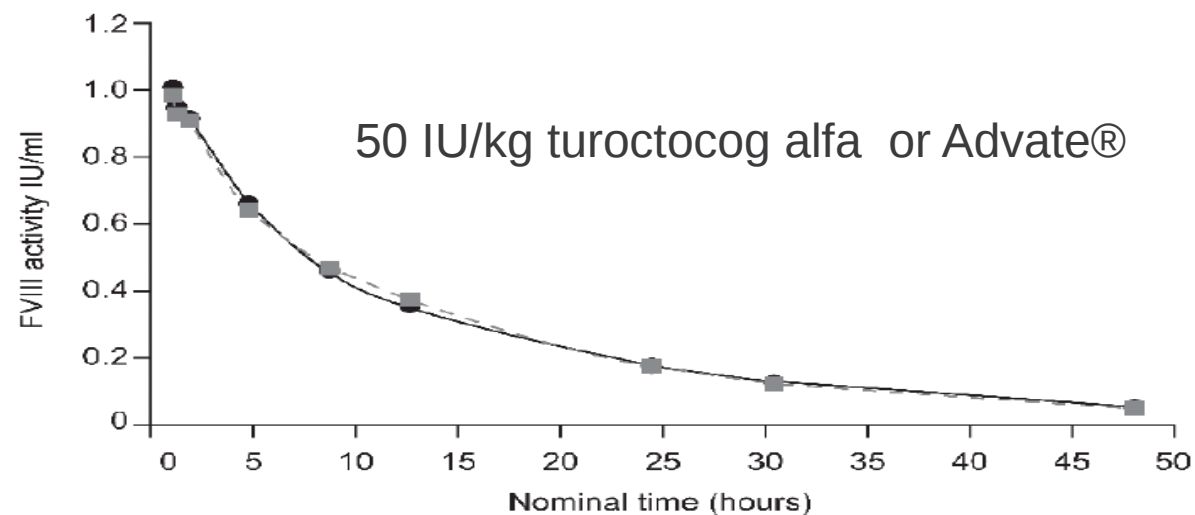


Turoctocog alfa (recombinant factor VIII)

Manufacturing, characteristics and clinical trial results

A. Tiede¹; R. Klamroth²; J. Oldenburg³

Hämostaseologie 2015; 35: 364–371



FVIII product		recombinant production	non-sulphated tyrosine
pd-FVIII		none	below detection limit
Octocog alfa (rFVIII)	2 nd generation: Kogenate®	BHK cells	1–6.5%
	3 rd generation: Advate®	CHO cells	2.6–16.7%
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)		CHO cells	4.5–13.9%
Turoctocog alfa (NovoEight®)		CHO cells	below detection limit
Simoctocog alfa (Nuwiq®)		HEK cells	below detection limit



- FVIII recombinante con el dominio B truncado y producido en célula humana

- Sulfatación de la Tyr 1680: mayor afinidad de unión al FvW

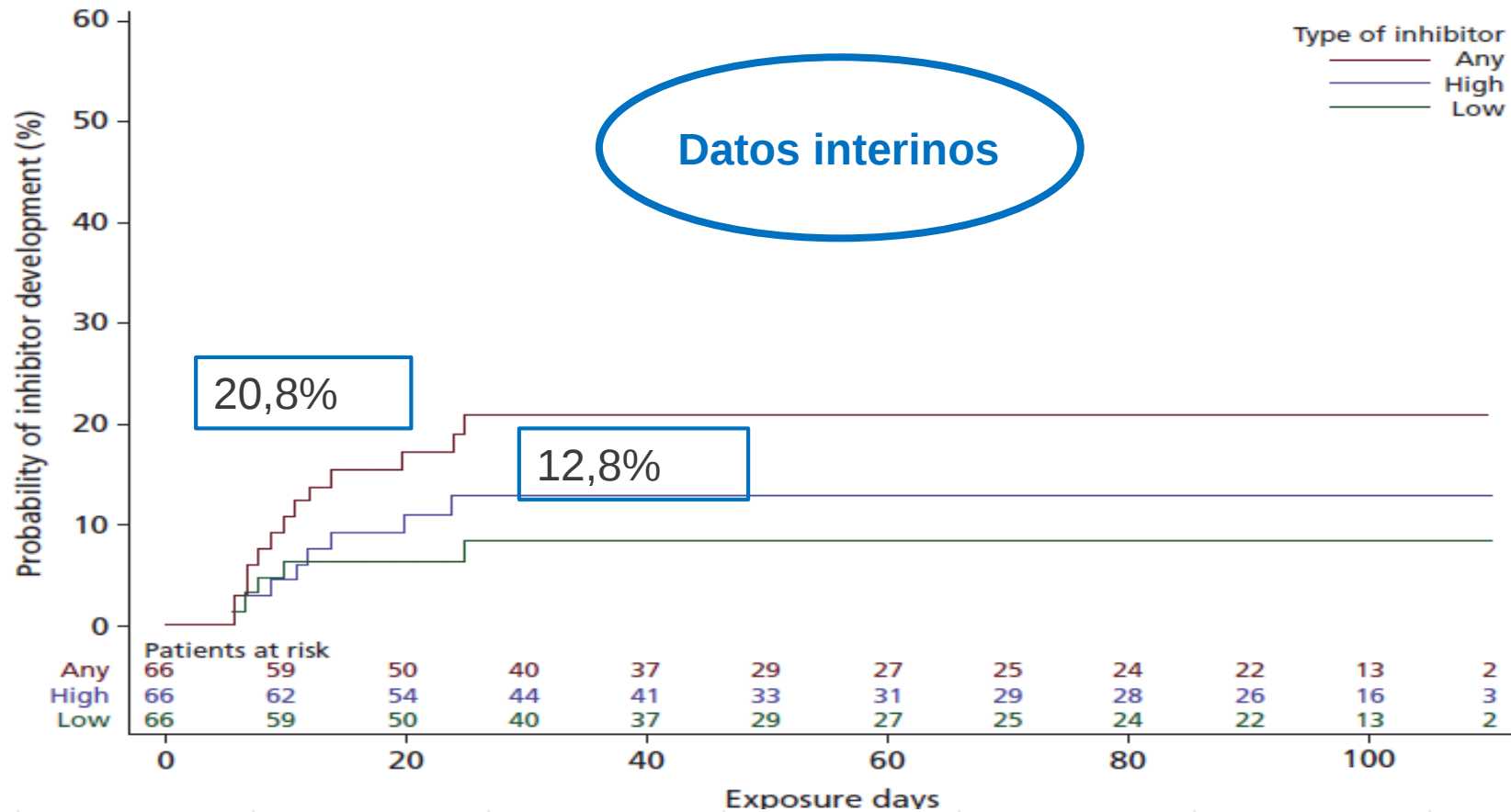


- vida media en adultos: 15-17 horas

- vida media en niños: 13 horas

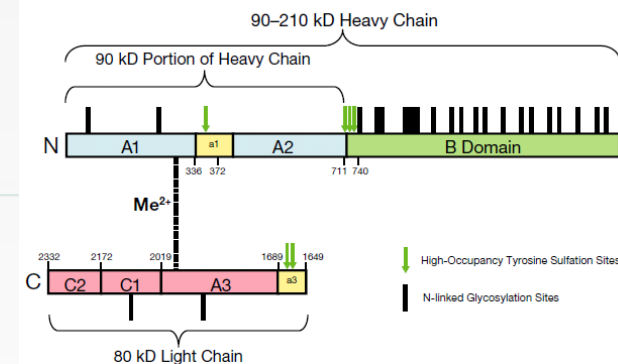
¿Reduce el riesgo de desarrollo de inhibidores?

Inhibitor Development in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A Treated with Nuwiq®, a New Generation Recombinant FVIII of Human Origin





BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: manufacturing processes and product characteristics



BAY 81-8973

rFVIII-FS

Cell line/bank FVIII	→	● rBHK-21-HSP70 ● Full-length, unmodified human FVIII ● 2332 amino acids	● rBHK-21 ● Full-length, unmodified human FVIII ● 2332 amino acids
Glycosylation	→	● N- and O-linked glycans ● High level of highly branched sialylated glycans ● Higher level of sialylated glycans ● No α-gal-linked glycans detected	● N- and O-linked glycans ● Lower level of highly branched sialylated glycans ● High level of sialylated glycans ● Low level of α-gal-linked glycans
Cell culture	→	● Perfusion-based bioreactor	● Perfusion-based bioreactor
Purification	→	● No HPPS in culture media ● Three chromatography columns ● Addition of 2 membrane-based chromatography steps ● Removal of gelatin-sepharose chromatography	● HPPS used in culture media ● Six chromatography columns
Drug product	→	● Addition of 20-nm viral filter ● Same process, presentation, excipients, and fill sizes	● Same process, presentation, excipients, and fill sizes



Factor VIII recombinante 2017

Nombre	Origen	Método		Estabilización
		Purificación	Inactivación	
ReFacto AF®	CHO	CII + CAP (TN8.2)	S/D + N	Sacarosa
Kogenate®/Kovaltry® Helixate Nexgen®	BHK	CII + Inmunoafinidad	S/D	Sacarosa
Advate®	CHO	CII + Inmunoafinidad	S/D	Trehalosa y manitol
Nuwiq®	HEK	CII + Inmunoafinidad	S/D + N	Sacarosa
NovoEight®	CHO	CII + Inmunoafinidad	S/D + N	Sacarosa
Elocta®	HEK-PF	CII + Inmunoafinidad	S/D + N	Sacarosa

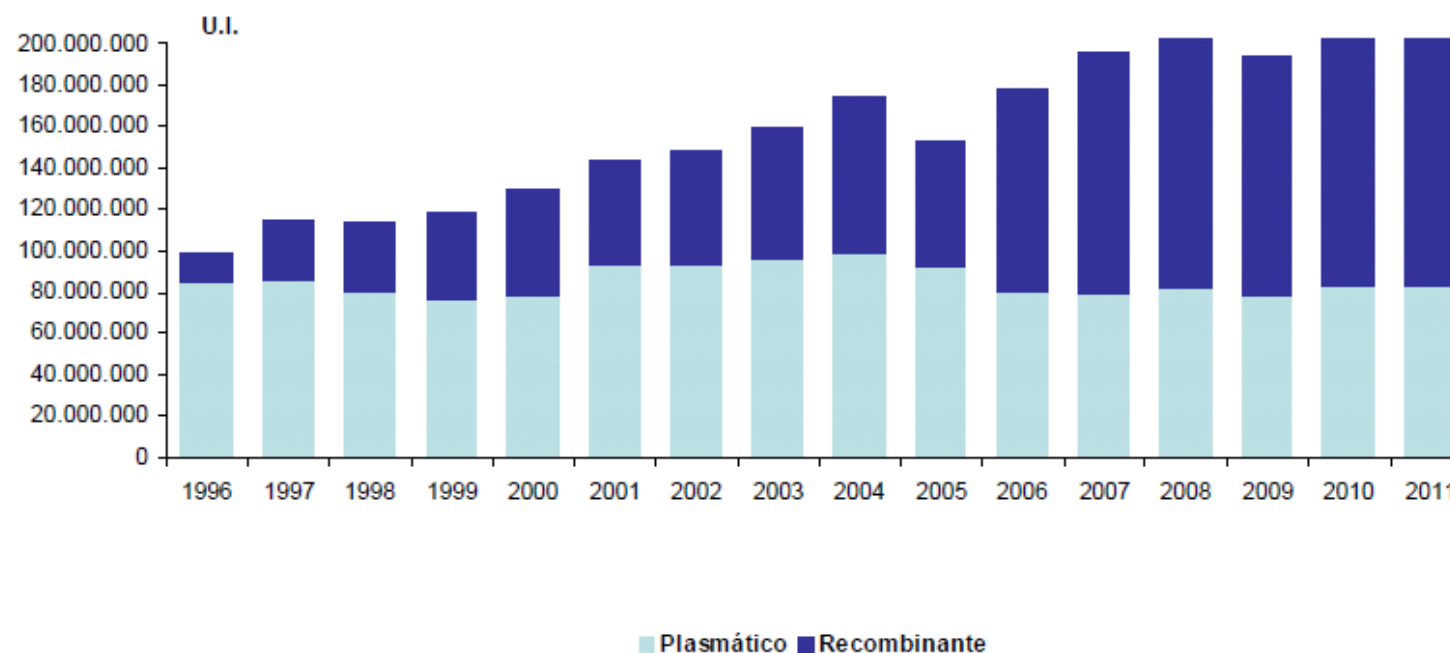
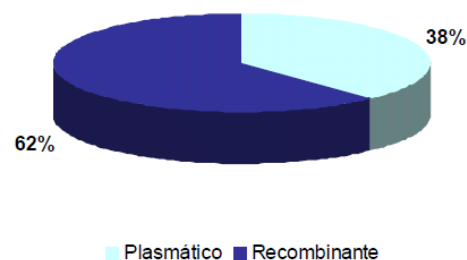


FACTOR VIII (U.I)

Evolución en España 1996-2011

FACTOR VIII (U.I)

Consumo España 2011





Nuevos concentrados de factor IX

Product <i>generic name</i>	Cell line	Special features/use considerations	Mean adult half life $\pm$ SD (h)	FDA approval/ trial status	Manufacturer	Key trials
Rixubis <i>nonacog gamma</i>	CHO		25.4 $\pm$ 6.9	2013	Shire	NCT01174446 (adults) NCT01488994 (pediatric)
Alprolix <i>eftrenonacog alfa</i>	HEK	Fc fusion	86.5 $\pm$ 32.2	2014	Biogen/Sobi	NCT01027364 (B-LONG, adults) NCT01440946 (Kids B-LONG) NCT02234310 (PUPs B-LONG)
Ixinity <i>trenonacog alfa</i>	CHO	rFIX with Thr-148 polymorphism	24.0 $\pm$ 6.0	2015	Emergent BioSolutions	NCT00768287 (adults, children) NCT01271868 (PUPs)
Idelvion <i>albutrepenonacog alfa</i>	CHO	cleavable linker rFIX and recombinant albumin moieties	104.0 $\pm$ 18.7	2016	CSL-Behring	NCT01496274 (PROLONG-9FP, adults) NCT01662531 (PROLONG-9FP, children) NCT02053792 (all ages + PUPs)
N9-GP <i>nonacog beta pegol</i>	CHO	40 kDa PEG site-directed glycoPEGylation at FIX activation peptide	111 (CV% 11.8)	Phase 3	Novo Nordisk	NCT01333111 (paradigm TM 2, adults) NCT01467427 (paradigm TM 5, children) NCT02141074 (paradigm TM 6, PUPs)

BAX326 (RIXUBIS): a novel recombinant factor IX for the control and prevention of bleeding episodes in adults and children with hemophilia B

- Nonacog gamma
- Células de ovario de hámster chino
- Furina recombinante (enzima proteolítica)
- Niveles más bajos de FIX activado que nonacog alfa
- Nanofiltración
- Solvente - detergente

Table 2. Activated factor IXa content in various lots of nonacog gamma and nonacog alfa.

	Lot	Nominal potency (IU/vial)	FIX preactivation %
Nonacog gamma	1	250	≤0.01
	2		≤0.01
	3		≤0.01
	1	500	≤0.01
	2		0.01
	3		0.01
	1	1000	0.01
	2		0.01
	3		0.01
	4		0.01
	1	2000	0.02
	2		0.01
Nonacog alfa	1	250	0.30
	1	500	0.17
	1	1000	0.20
	1	2000	0.21

Expert Rev. Clin. Pharmacol. Early online, 1–15 (2015)

Tratamiento actual

- **Desarrollo de inhibidor**
 - 20-35% hemofilia A
 - <5% hemofilia B
- **Accesos venosos**
- **Inicio en edades tempranas**
- **Vida media corta**
- **Indefinido en el tiempo**
- **Coste elevado**





Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN: LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DISPONIBLE NO PERMITE ESTABLECER DIFERENCIAS EN EL DESARROLLO DE INHIBIDORES SEGÚN EL TIPO DE MEDICAMENTO

**Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación de riesgos
en farmacovigilancia (PRAC)**

Fecha de publicación: 10 de mayo de 2017



No existe evidencia científica clara y consistente que permita establecer diferencias en el riesgo de desarrollo de inhibidores entre los dos tipos de medicamentos que contienen FVIII (derivado del plasma o recombinante).

Debido a las diferencias existentes entre los productos individuales incluidos dentro de cada una de los dos tipos de FVIII, se considera que la evaluación del riesgo de desarrollo de inhibidores debería realizarse para cada uno de los medicamentos en lugar de a nivel del tipo de medicamento. El riesgo para cada medicamento individual continuará evaluándose a medida que se disponga de mayor evidencia al respecto procedente de estudios actualmente en marcha.

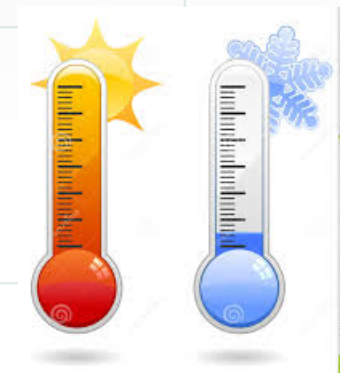
Tratamiento actual

- Desarrollo de inhibidor
 - 20-35% en hemofilia A
 - <5% en hemofilia B
- Accesos venosos
- Inicio en edades tempranas
- Vida media corta
- Indefinido en el tiempo
- Coste elevado



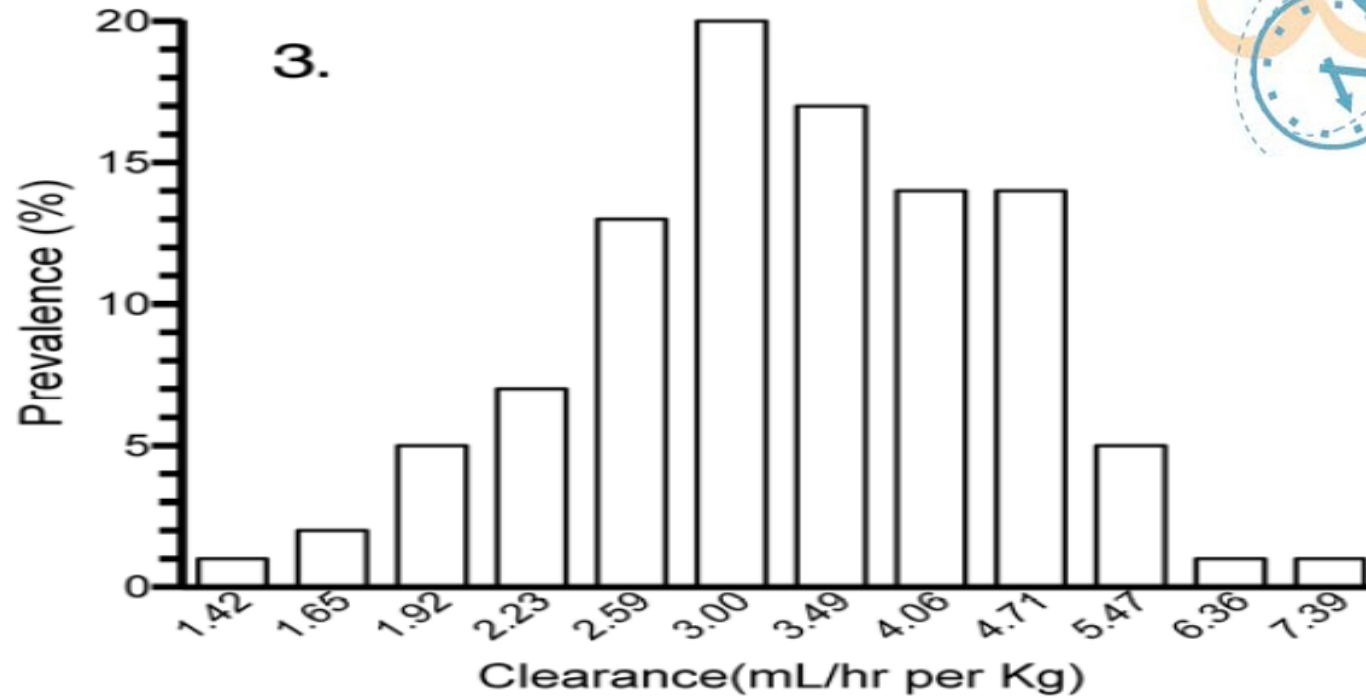
Tratamiento 1996-2016

- Cajas de tratamiento reducidas
- Viales con distintas presentaciones
- Límites de temperatura de conservación ampliados
- Reconstitución fácil
- Bajo volumen de infusión
- Coste elevado





Farmacocinética



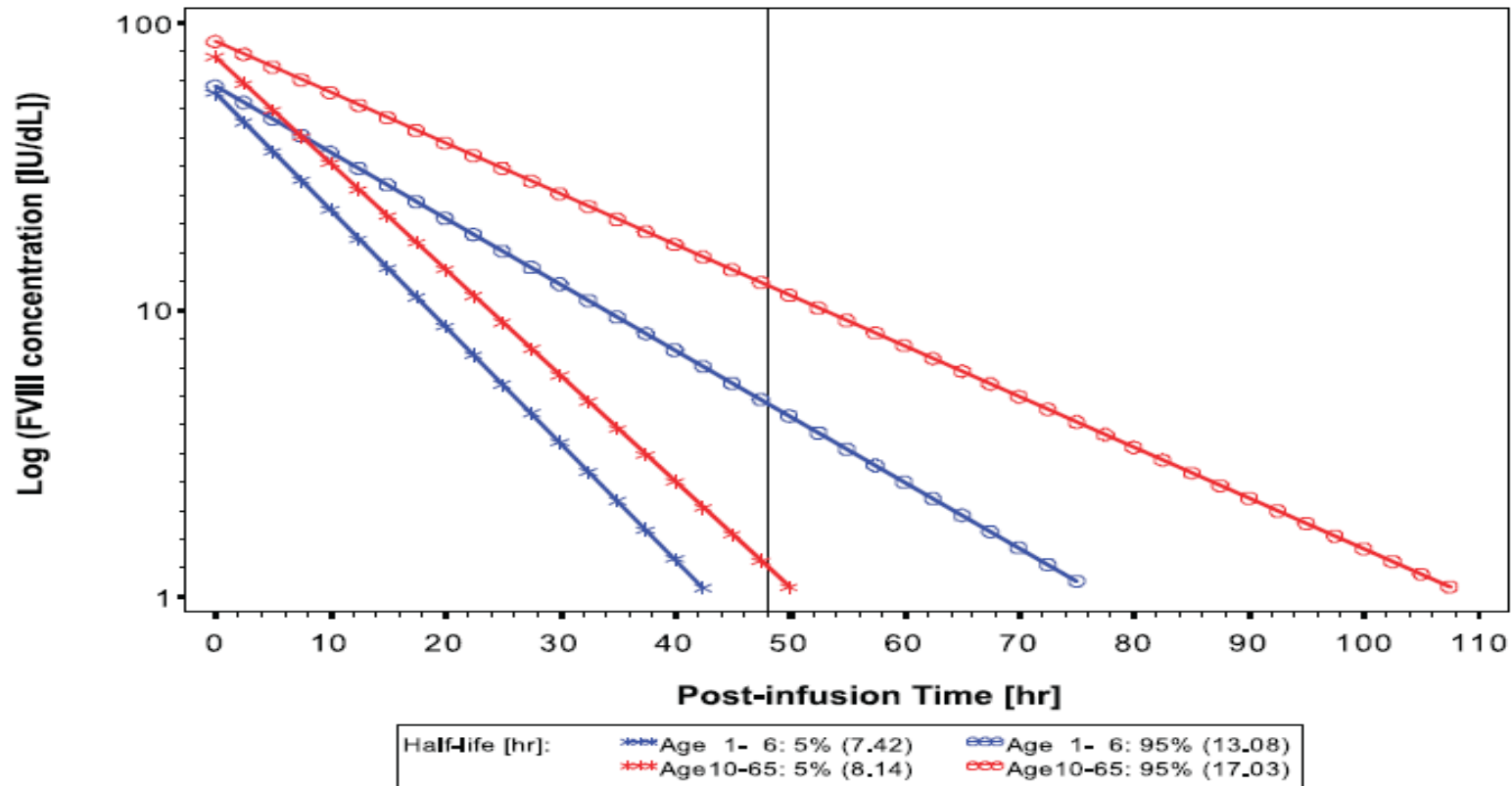
Bjorkman S, Oh M, Spotts G et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. *Blood* 2012; 119: 612–8.



Farmacocinética



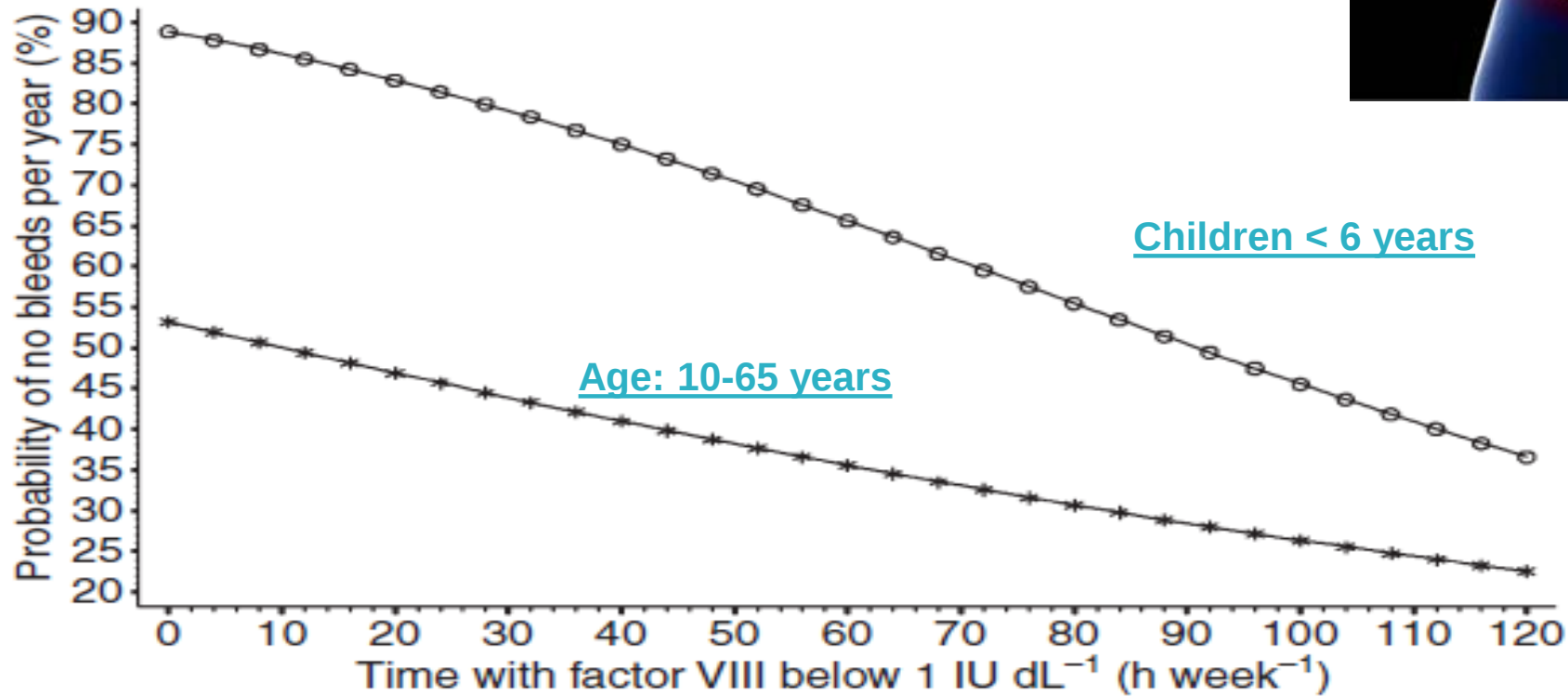
Time for FVIII to reach 1 IU/dL, depend of half life



Collins PW et al. FVIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe HA: J Thromb haemost 2010; 8:269-75



Farmacocinética

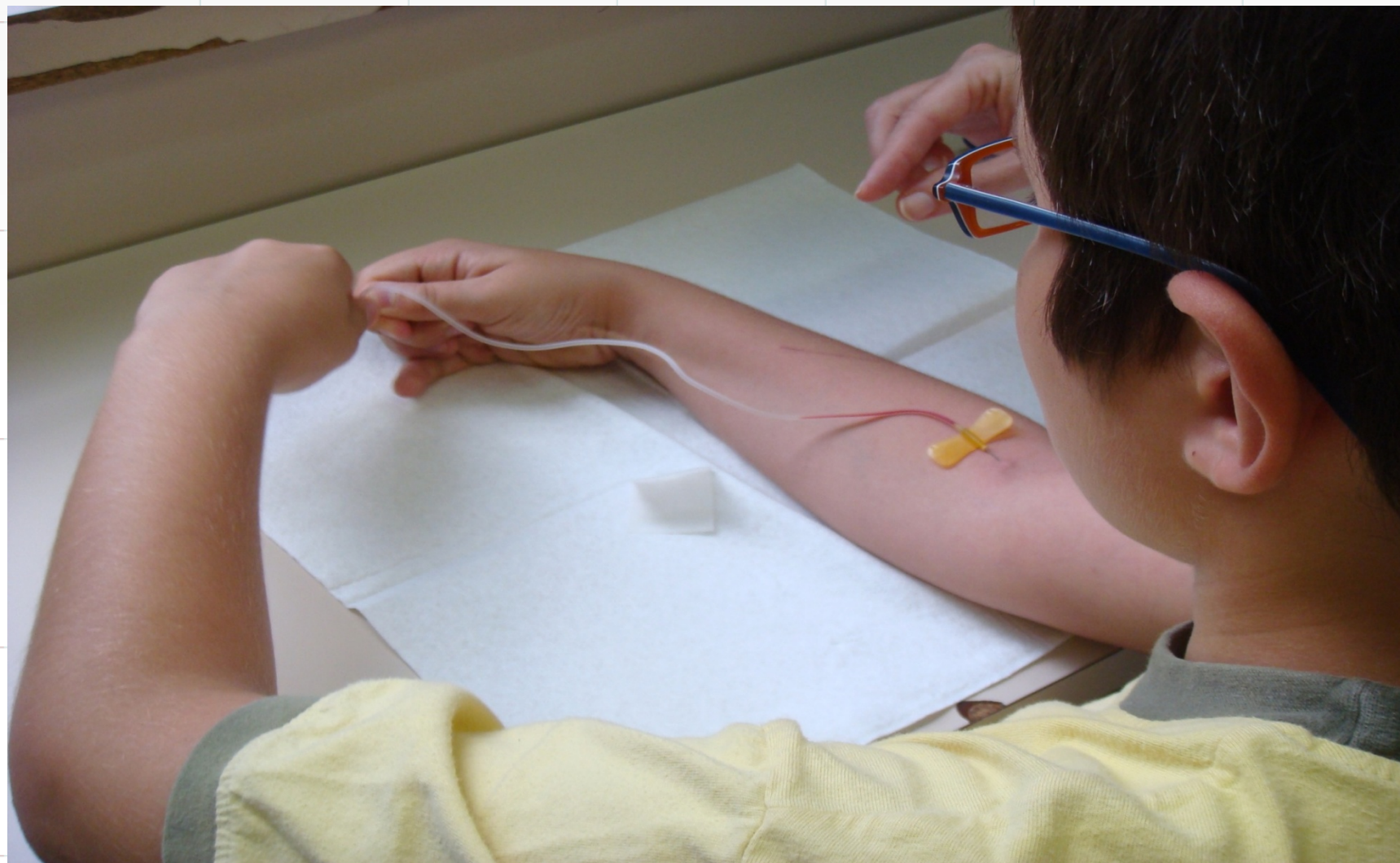


The longer a patient stays with FVIII trough levels <1% the higher the bleeding risk





**XXI CURSO INTRODUCCIÓN
A LA FARMACOTERAPIA
DE LOS HEMODERIVADOS**





XXI CURSO INTRODUCCIÓN
A LA FARMACOTERAPIA
DE LOS HEMODERIVADOS

Esperanza de vida

16-23 años

>70 años

