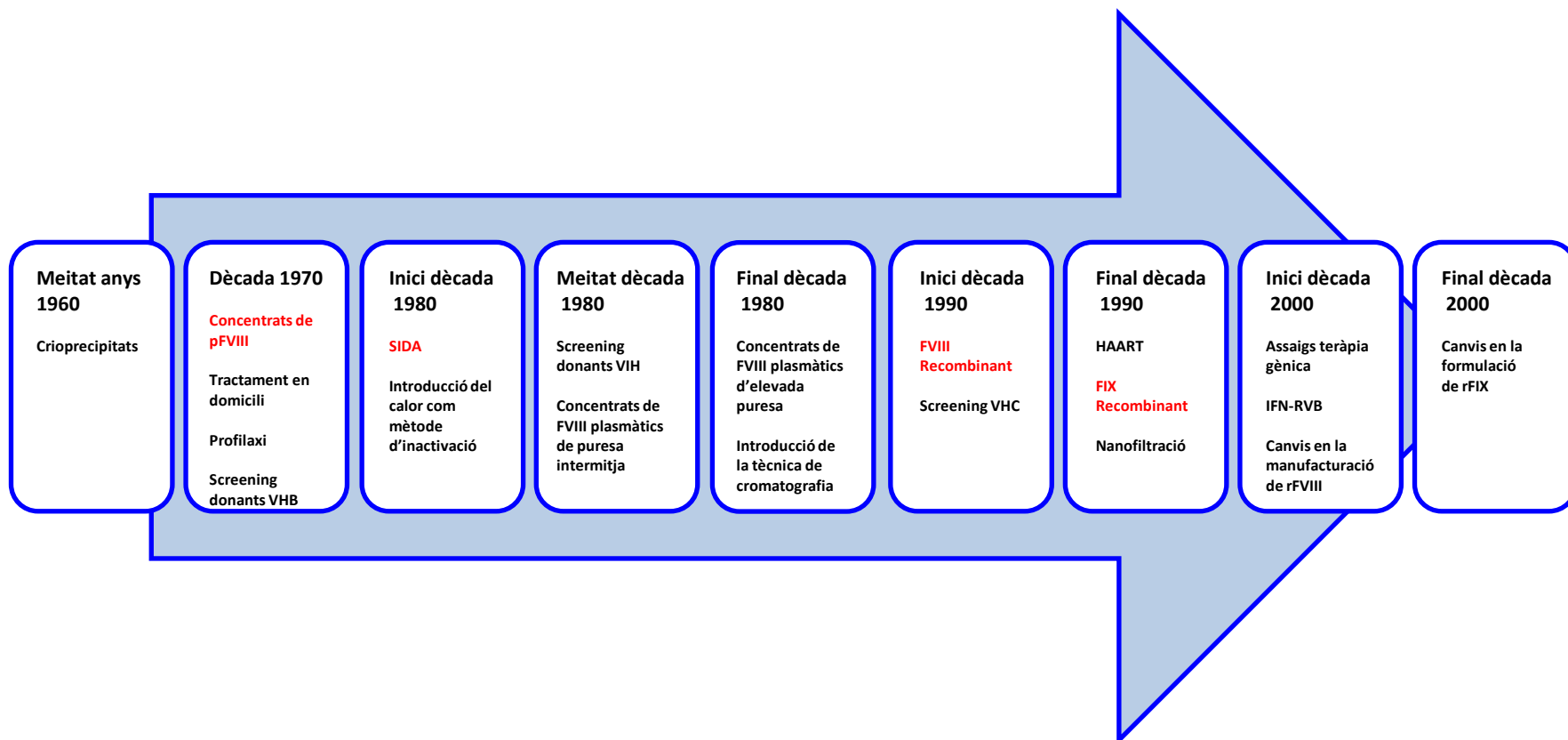


NOVES MOLÈCULES PEL TRACTAMENT DE L'HEMOFILIA

Jornada ACH 2015

SEGURETAT

EFICÀCIA



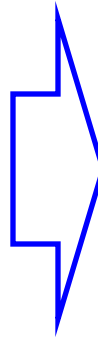
LIMITACIONS ACTUALS DEL TRACTAMENT

VIDA MITJA CURTA
(INFUSIONS FREQUENTS)

ACCES VENÒS

INHIBIDOR

COST



FACTORS DE VIDA
MITJA LLARGA

DIANAS
TERAPÈUTIQUES
ALTERNATIVES

DIFERENT VIA
D'ADMINISTRACIÓ
(SUBCUTÀNIA)

NO O MÍNIMA
RESPOSTA INMUNE

2016-2020

2020-

NOUS PRODUCTES
EN EL MERCAT
(NO TAN NOUS)

FACTORS VIII / IX /VII
DE VIDA MITJA LLARGA

MOLÈCULES
DIFERENTS DE
FVIII / FIX

NUWIQ

NOVOEIGHT

KOVALTRY

RIXUBIS

OBIZUR

FVIII BAY94-9027

FVIII BAX855

FVIII N8-GP

FIX N9-GP

FVIII Fc

FIX Fc

FIX-FP

FVII-FP

scFVIII CSL627

PSA-FVIII BAX826

ACE-910

Anti-TFPI

ALN-AT3



NUWIQ®

FVIII recombinant humà BDD
Sulfatació Tyr 1680 (↑afinitat vW)
Menor risc d'inhibidors ?

novoeight®
Antihemophilic Factor (Recombinant)

FVIII recombinant. Domini B truncat
Sulfatación Tyr 1680
Sense proteïnes humanes o animals.

**Kovaltry**

FVIII recombinant. Molècula entera
Kogenate 3^a generació

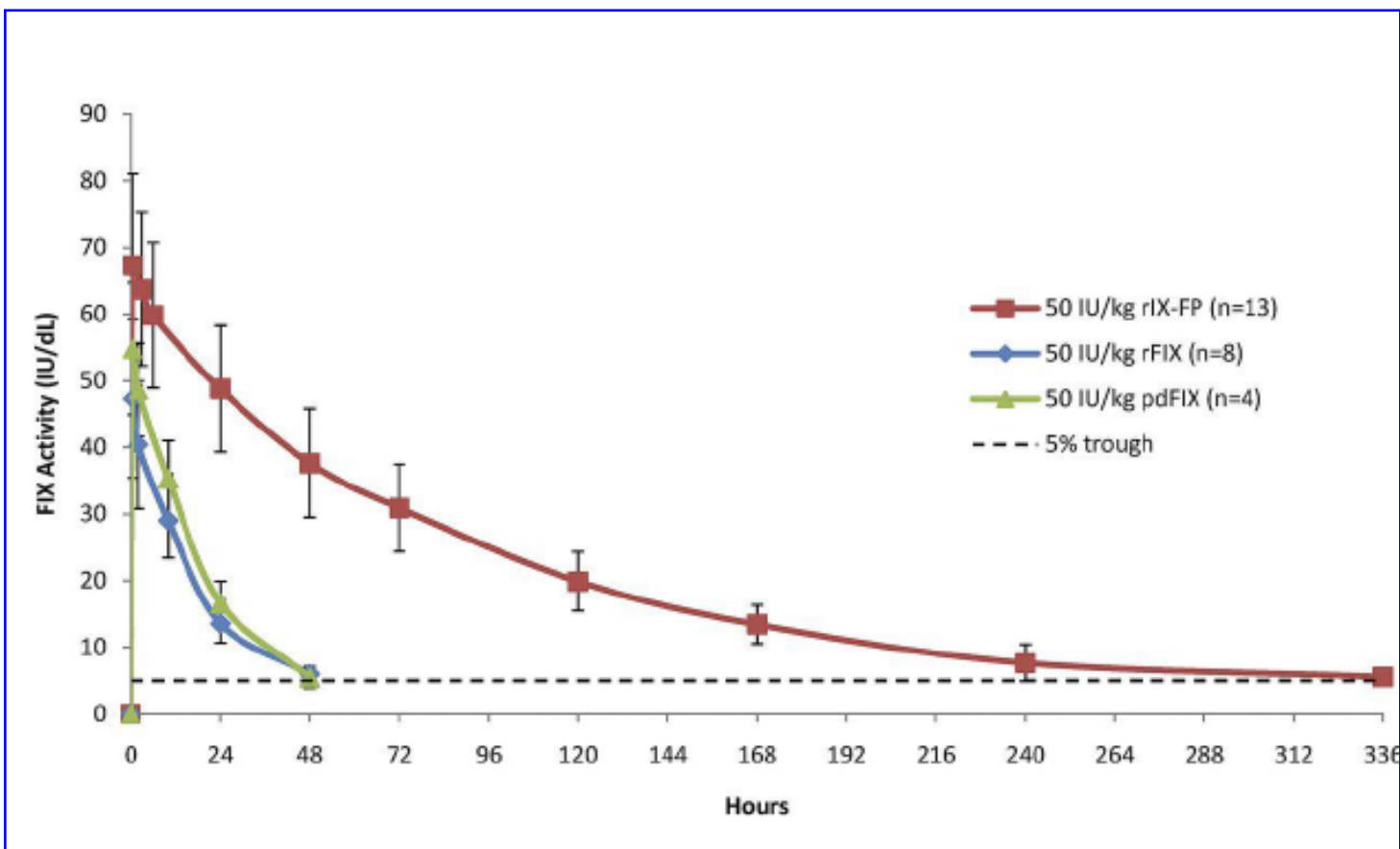
RIXUBIS
[COAGULATION FACTOR IX
(RECOMBINANT)]

FIX recombinant.
Sense proteïnes humanes o animals.

Obizur
[Antihemophilic Factor
(Recombinant), Porcine Sequence]

FVIII recombinant d'origen porci
No reacciona amb anti-FVIII humà.

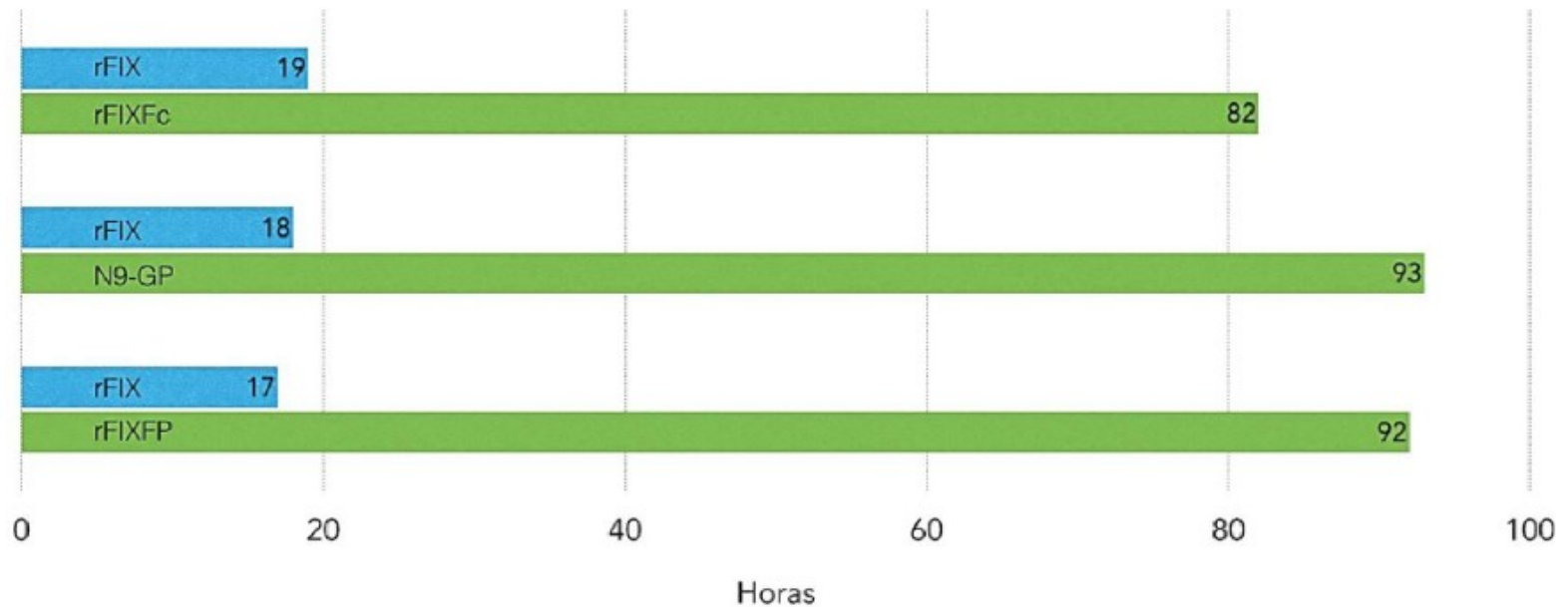
FACTORS DE VIDA MITJA LLARGA



HEMOFILIA B

$T_{1/2}$: 5x

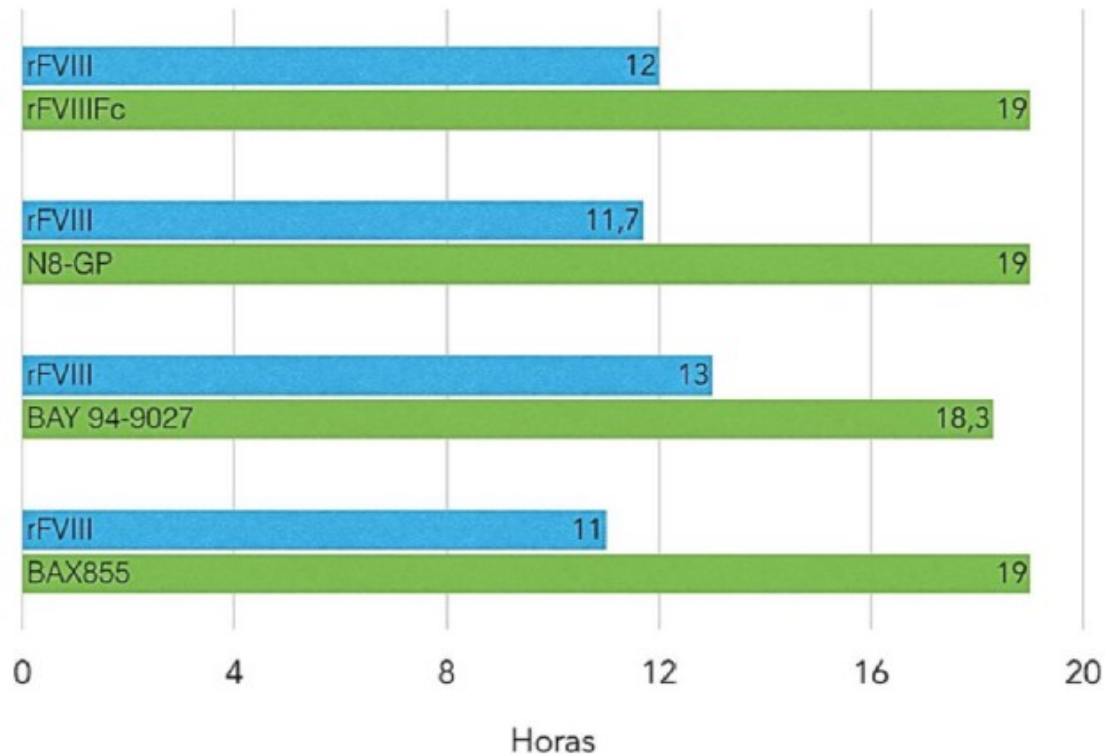
Prolongación de la vida media del rFIX



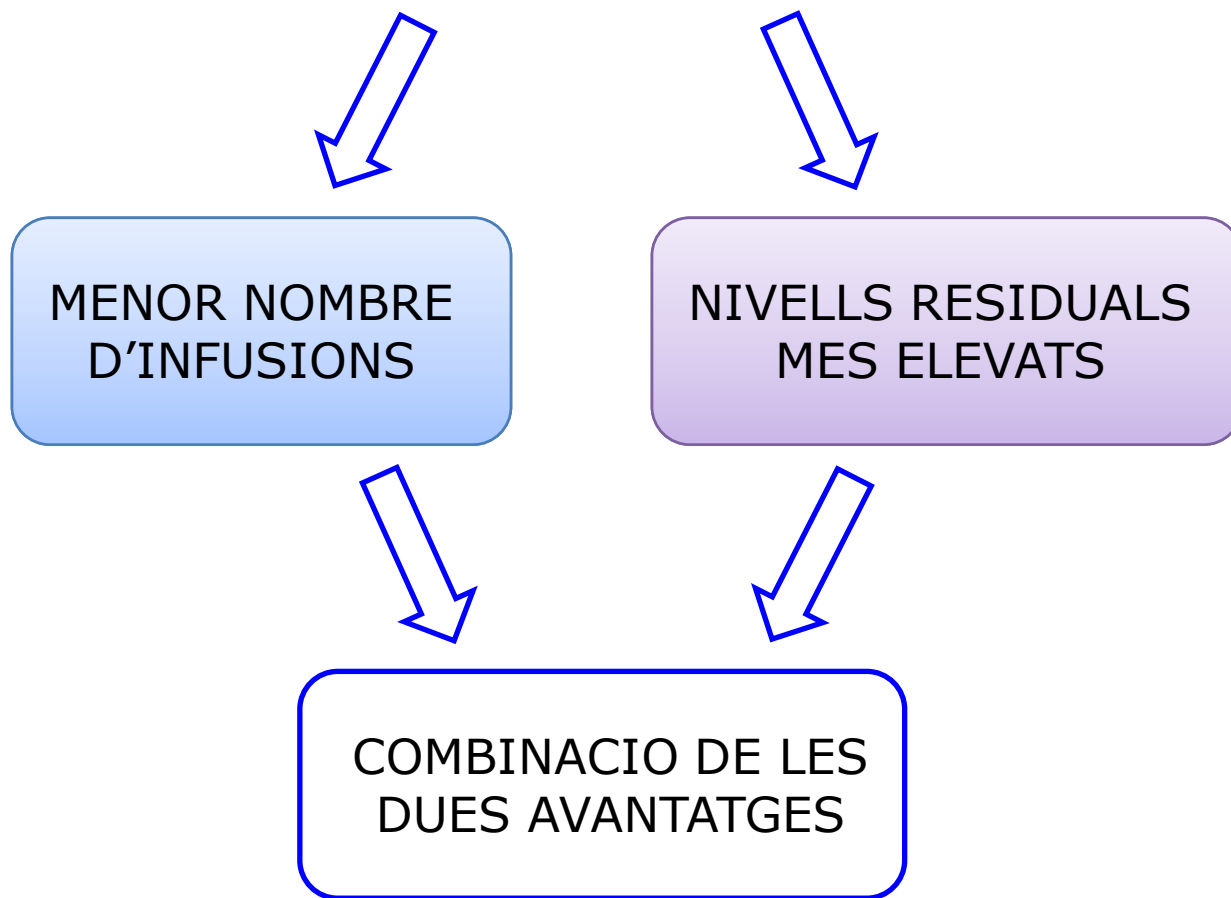
HEMOFILIA A

$T_{1/2}$: 1.5x

Prolongación de la vida media del rFVIII



IMPACTE DELS FACTORS DE VIDA MITJA LLARGA



>1%

Nivell mínim

Diferent estil de vida



Diferent nivell durant l'activitat



10%?



30%?

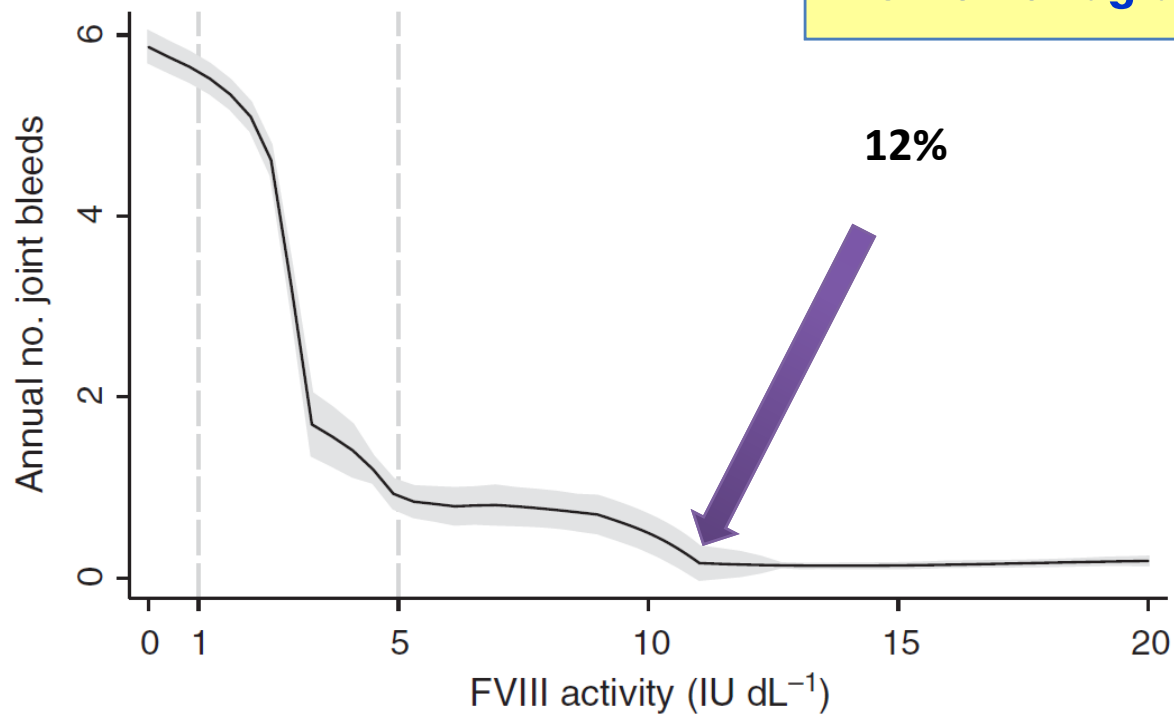


1%



10-15%?

Si FVIII > 12%
(inclús amb activitat
física intensa)
NO hemorràgia articular

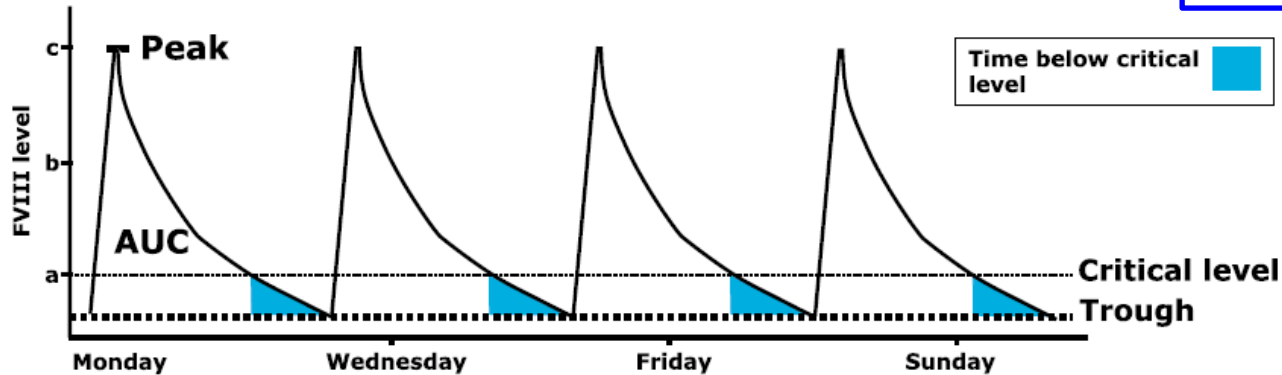


REDUIR LA FREQUÈNCIA DE LES INFUSIONS MANTENINT EL MATEIX NIVELL RESIDUAL

FIX vida mitja llarga	Infusió cada 10 dies/3 setmanes (mantenir FIX>1%)	Concentrats actuals: 104 infusions/any Futur: 18-36 infusions/any
FVIII vida mitja llarga	Infusió cada 3-4 dies (mantenir FVIII>1%)	Concentrats actuals: 182 infusions/any Futur: 104 infusions/any

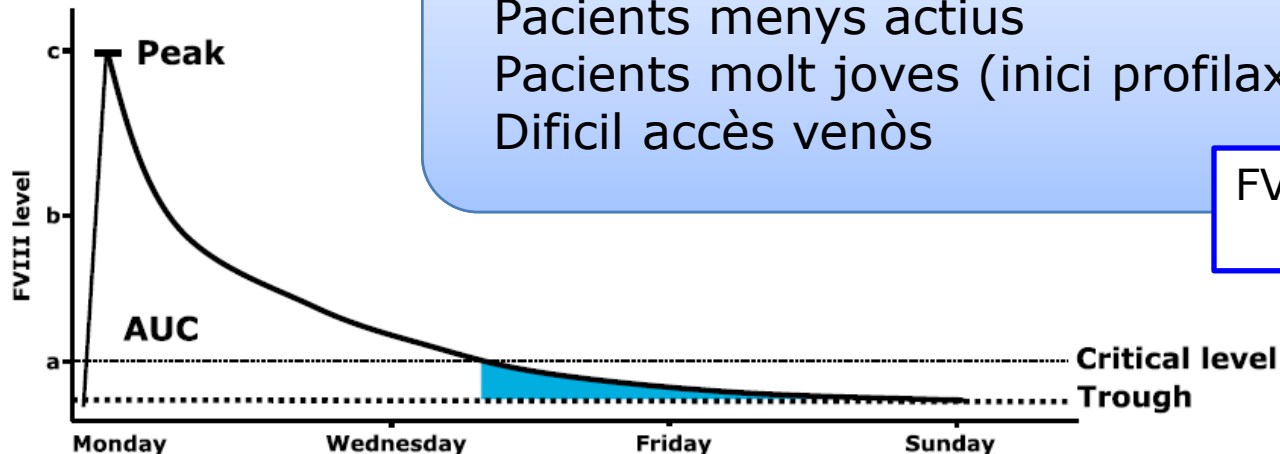
REDUIR LA FREQUÈNCIA DE LES INFUSIONS MANTENINT EL MATEIX NIVELL RESIDUAL

FVIII estàndar



Més risc d'hemorràgia amb l'activitat física
Pacients menys actius
Pacients molt joves (inici profilaxi)
Difícil accés venòs

FVIII vida mitja llarga



REDUIR LA FREQUÈNCIA DE LES INFUSIONS AMB NIVELLS VALLE MES ELEVATS

FVIII estàndar

Individus amb més activitat física (un increment d'un 1% dels nivells de factor redueix un 2% el risc d'hemorràgia amb l'activitat física)

Presència d'artropatia amb articulacions diana

FVIII vida mitja llarga

INDIVIDUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT



1 injecció
cada 2 setm

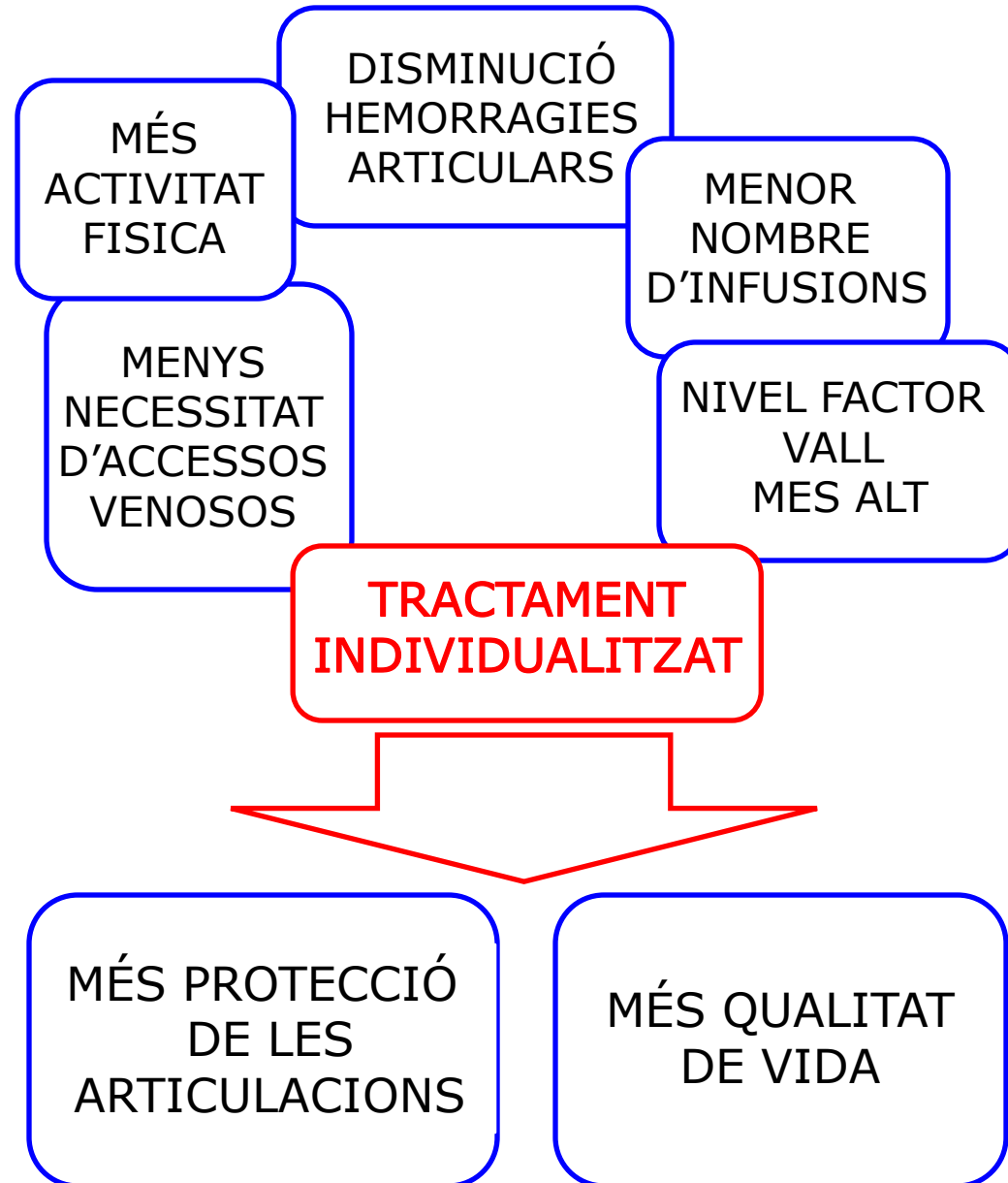
1 injecció
cada setm

2 injeccions
cada setm

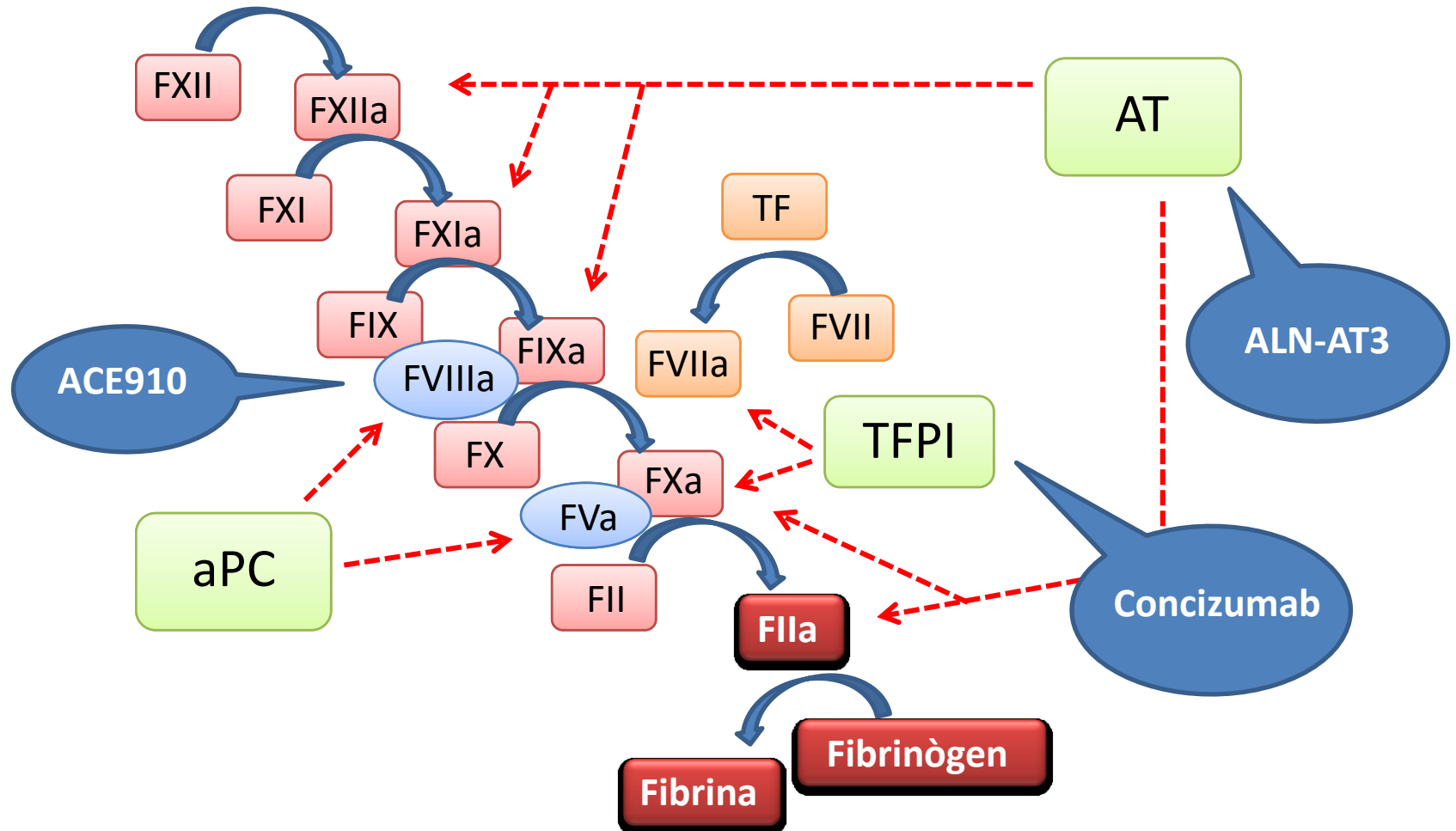
1 injecció
cada setm

1 injecció
cada 2 setm

INDIVIDUALITZACIO DEL TRACTAMENT

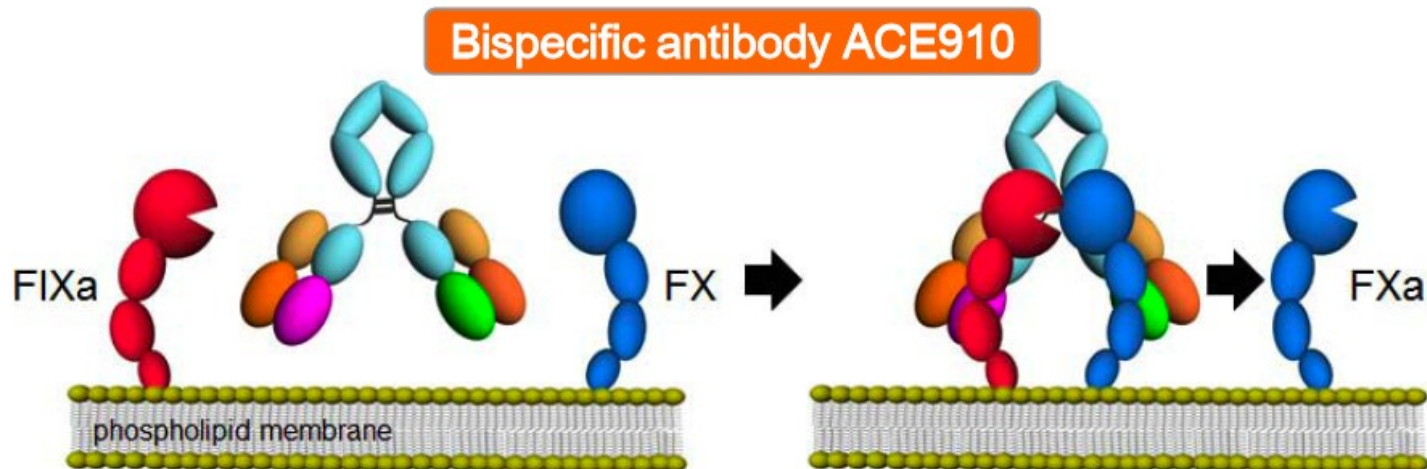
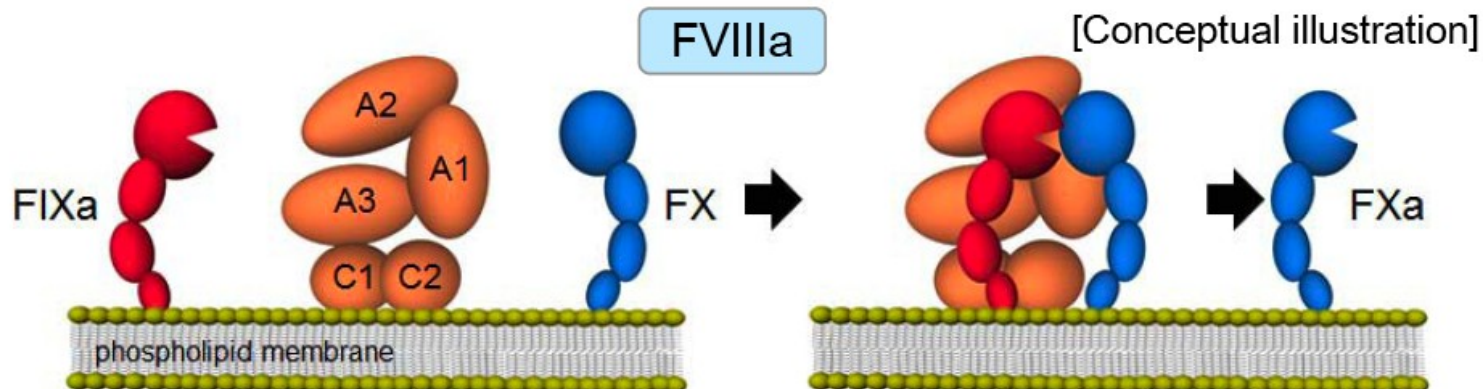


MOLÈCULES DIFERENTS DE FVIII / FIX





ACE910



Potency of FVIII-mimetic activity of ACE910 in coagulable reaction

Kinetics analysis

Method: The rate of FXa generation in the presence of ACE910 or FVIIIa was determined by FXa generation assay. The data were fitted to Michaelis-Menten equation to calculate kinetics parameters.

K_m : Michaelis-menten constant
 V_{max} : Maximum velocity
 k_{cat} : Catalytic rate constant
 k_{cat}/K_m : Catalytic efficacy

Table2 Kinetics parameters

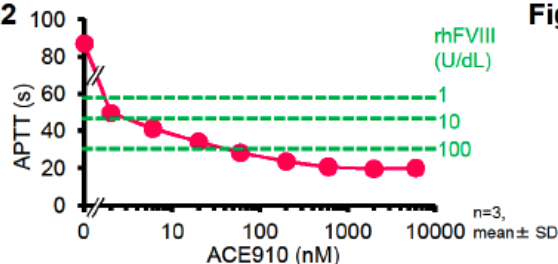
Condition	K_m (μM)	V_{max} (nM/min)	k_{cat} (/min)	k_{cat}/K_m (x-fold)	
FIXa+FX+PL	0.0986	0.0257	0.000643	0.00652	(1)
+ ACE910	0.00505	2.88	2.88	570	87400
+ FVIIIa	0.0195	126	126	6460	991000

n=3, mean

APTT assay

Method: ACE910 or rhFVIII (Kogenate FS, Bayer) was added to FVIII-deficient human plasma (George King). APTT assay was performed using Thrombocheck APTT-SLA (Sysmex).

Fig2

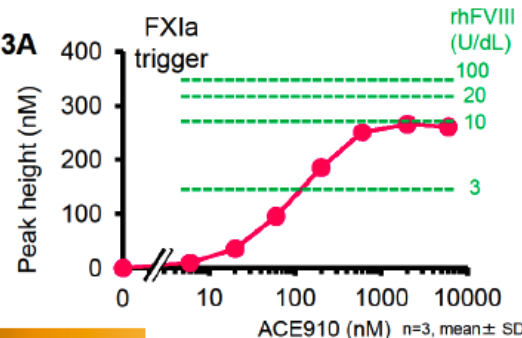


Much shorter APTT with ACE910 beyond the level achieved with 100 U/dL FVIII (=normal level) can be explained by the additional time FVIII requires to be activated by thrombin.

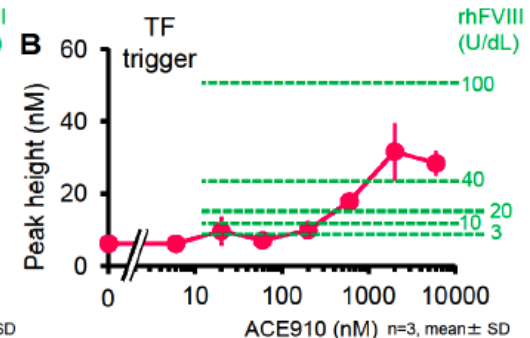
TG assay

Method: Thrombin generation (TG) used two kinds of triggering solutions: 0.16 nM human FXIa and 20 μM PL as the FXIa trigger, and PPP-Reagent LOW (Thrombinoscope) as the TF trigger

Fig3A



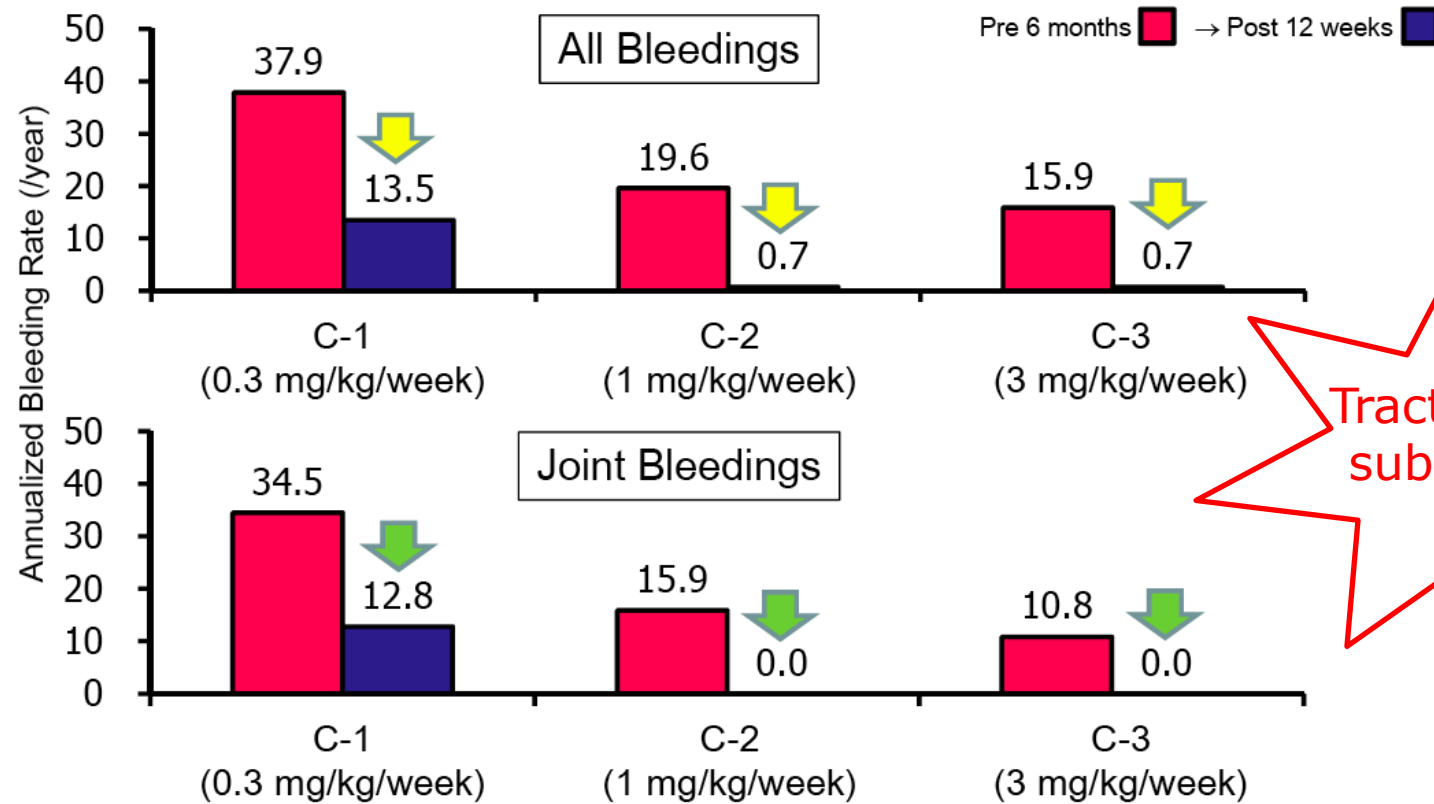
B



Summary2

ACE910 exerted an equivalent activity to 10 U/dL or above of FVIII (Fig 3).

HEMOFILIA A (INCLOENT PACIENTS AMB INHIBIDOR)



- Reducció de la tasa anual d'hemorràgia en els 3 grups
- No hemorràgia articular en C2 i C3

1099 Clinical Course and Management of Surgical Emergency in a Severe Hemophilia a Patient Under Weekly Subcutaneous Administration of a Bispecific Antibody to Factors IXa and X (ACE910)

Takeshi Kanematsu, MD^{}, Nobuaki Suzuki, MD, PhD^{*}, Naomi Sanda, MSc^{*}, Mika Ogawa, MD^{*}, Mayuko Kishimoto, MD, PhD^{*}, Atsuo Suzuki, PhD^{*}, Hitoshi Kiyoi, MD, PhD^{*}, Ryu Kasai, MSc^{*} and Tadashi Matsushita, MD, PhD^{*}*



2015

- ✓ 60 anys. Hemofilia A greu.
- ✓ Any 2000. Profilaxi FVIII 2000 U/2 dias setmana. 10,1 hemorràgies/any
- ✓ Any 2013. ACE910 1mg/Kg 1 dosi setmanal sc. No hemorràgies.
Evaluació hemostàsia: PTTA, TGT, ROTEM

- ✓ Any 2015 (63 sem post ACE910). **Apenditis aguda**
- ✓ Cirurgia sense dosis addicionals de FVIII ni ACE910 (Dosi setmanal ACE910 el dia de la cirurgia)
- ✓ Hemorràgia durant la cirurgia: 45 ml.
- ✓ Petita hemorràgia dia 11 després de treure el catèter de drenatge
- ✓ Nivells mínims ACE910: 27-41 ug/ml.

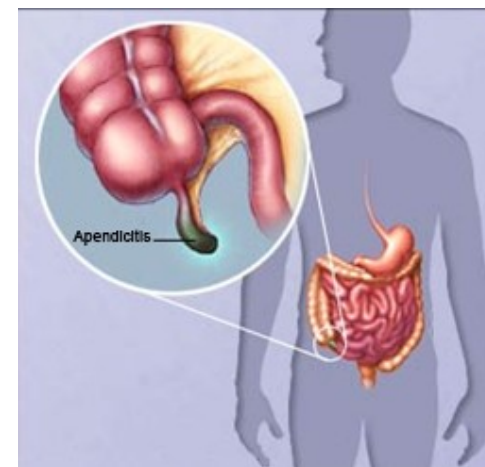


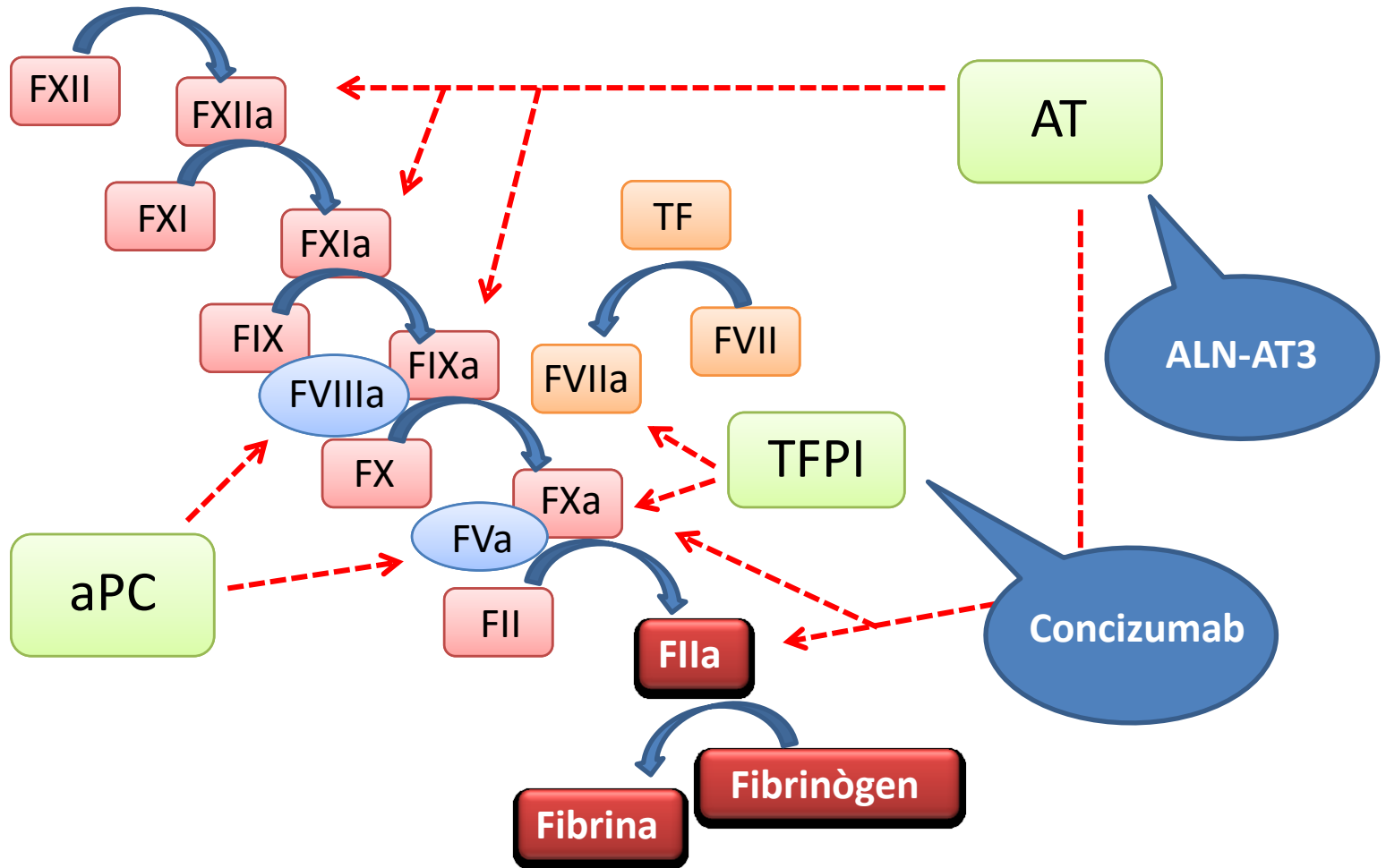
Table 2. APTT and TF-triggered TGA of the patient

	Normal	POD0*	POD2	POD7#	POD13#
APTT(sec)	29.7-30.4	26.9	28.0	27.7	26.4
TF-triggered TGA					
Lag time(min)	3	3.67	3.22	3.67	3.67
Peak-thrombin (nmol/mL)	212.91	104.7	123.99	69.32	54.14
ETP (nmol · min/L)	1538.67	1231.67	1136.33	1146.67	953.67
ROTEM®(In-TEM®)					
CT (sec)	100-240	216	220	203	206
MCF (mm)	50-72	63	68	73	72
Alpha(degree)	N/A	73	75	80	82

TGA; thrombin generation assay, POD; postoperative day, ETP; endogenous thrombin potential, CT; clotting time, MCF; maximum clot firmness

* just after ACE910 administration before surgery, # just before ACE910 administration

MOLÈCULES DIFERENTS DE FVIII / FIX



Coagulants

Clotting

Anticoagulants

Bleeding



Clotting



Bleeding



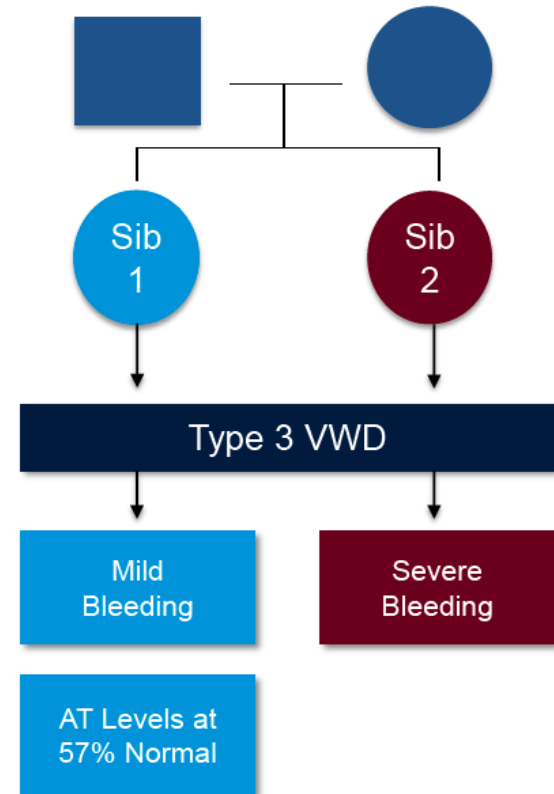
Clotting



Bleeding

HERENCIA DE TRETOS TROMBOFILICS EN HEMOFILIA

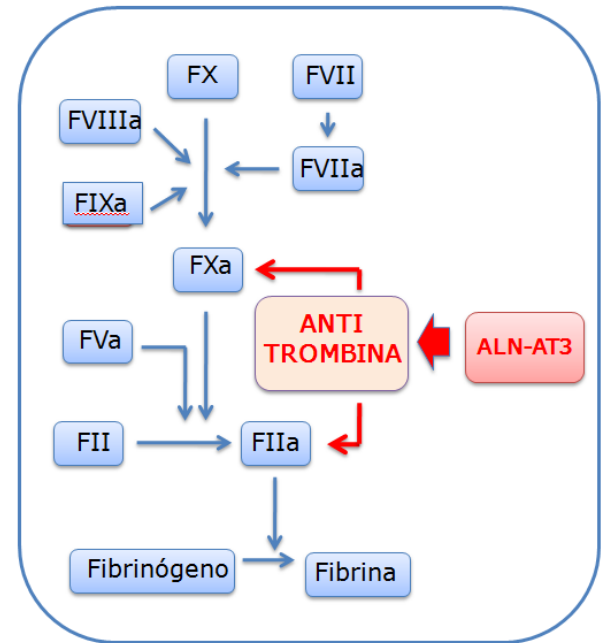
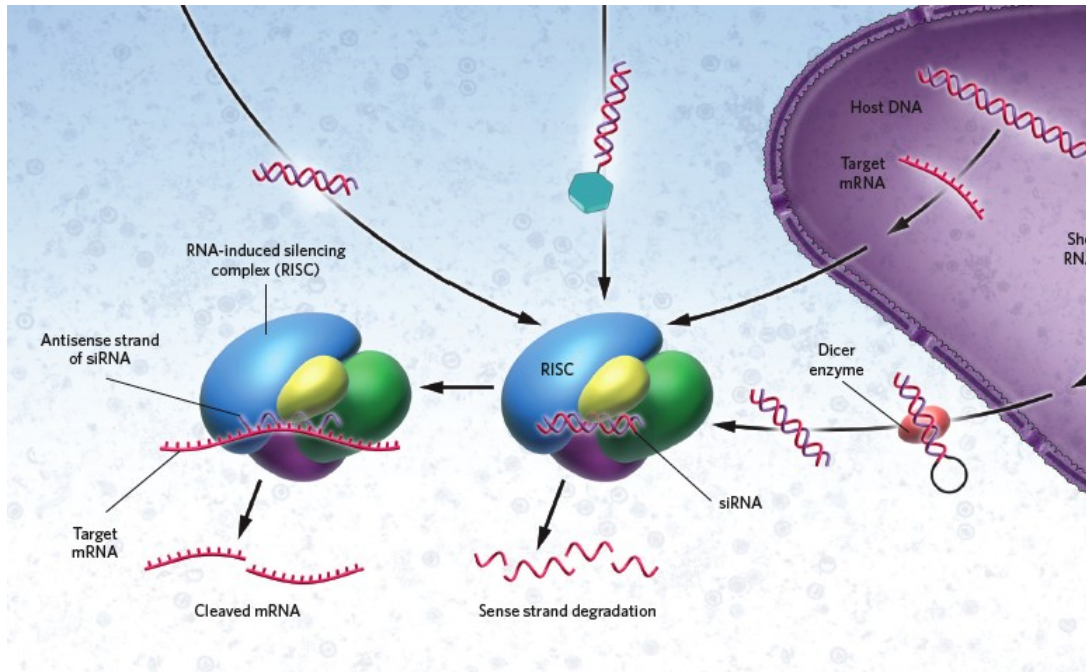
- Fenotip hemorràgic menys greu
- Defecte heterocigot
- Dèficit AT
- FV Leiden
- Dèficit Proteïna C
- Dèficit Proteïna S



Fischer, WFH May 2014

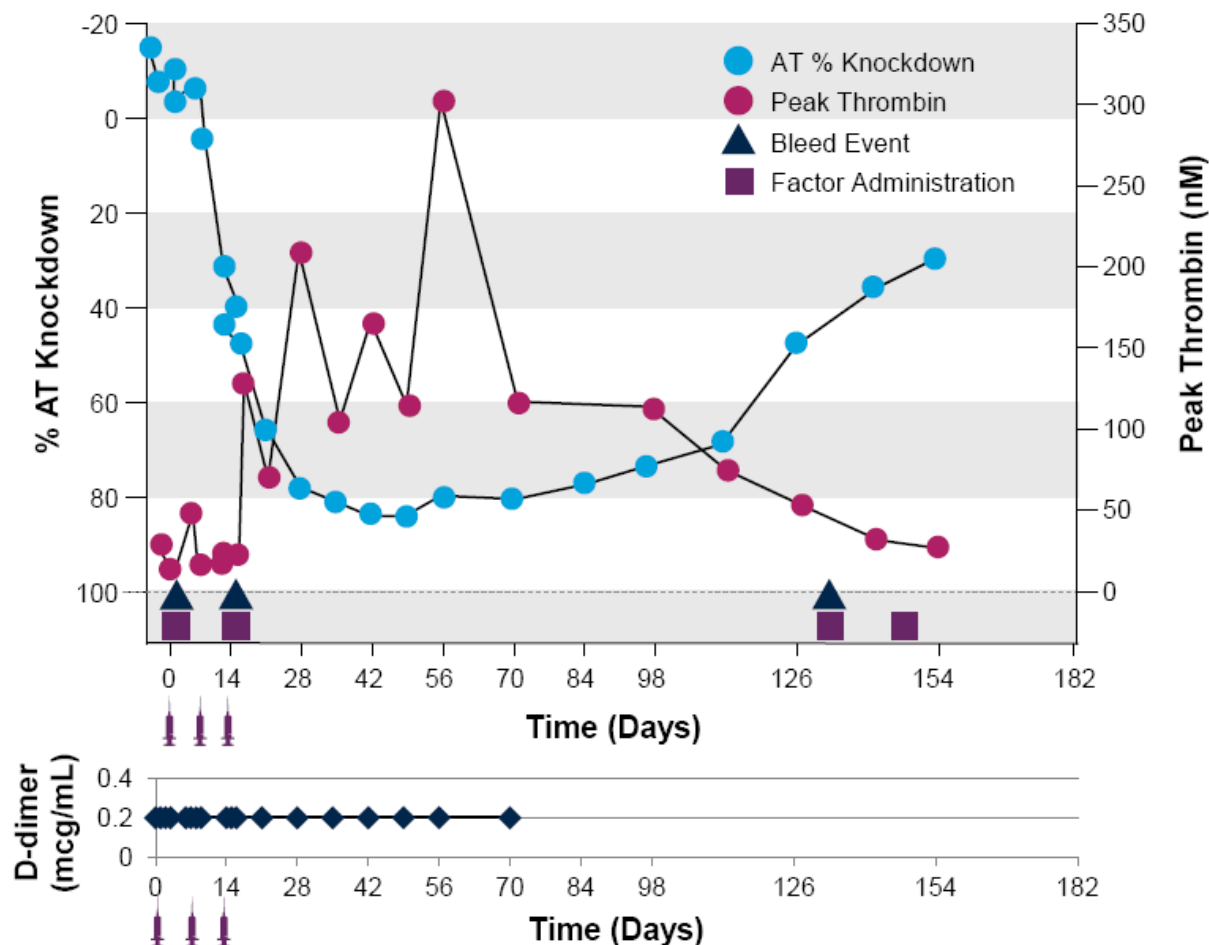
ALN-AT3

ALN-AT3 es una molècula RNA de interferència que silencia el gen associat a la producció d'AT pels hepatòcits



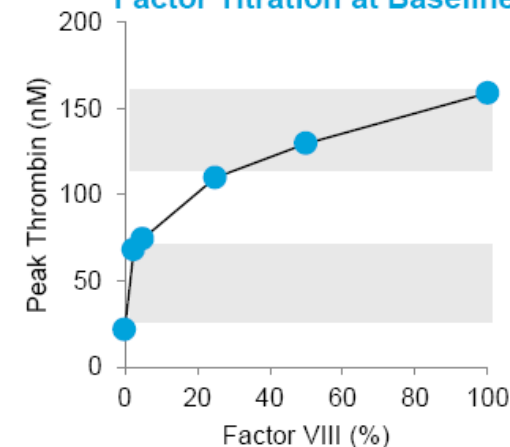
Hemophilia Patient 400-002*

Bleed-free period of 114 days correlates with AT KD and increase in thrombin generation, with no increase in D-dimer



100-150 nM peak thrombin represents >25% factor VIII in this subject

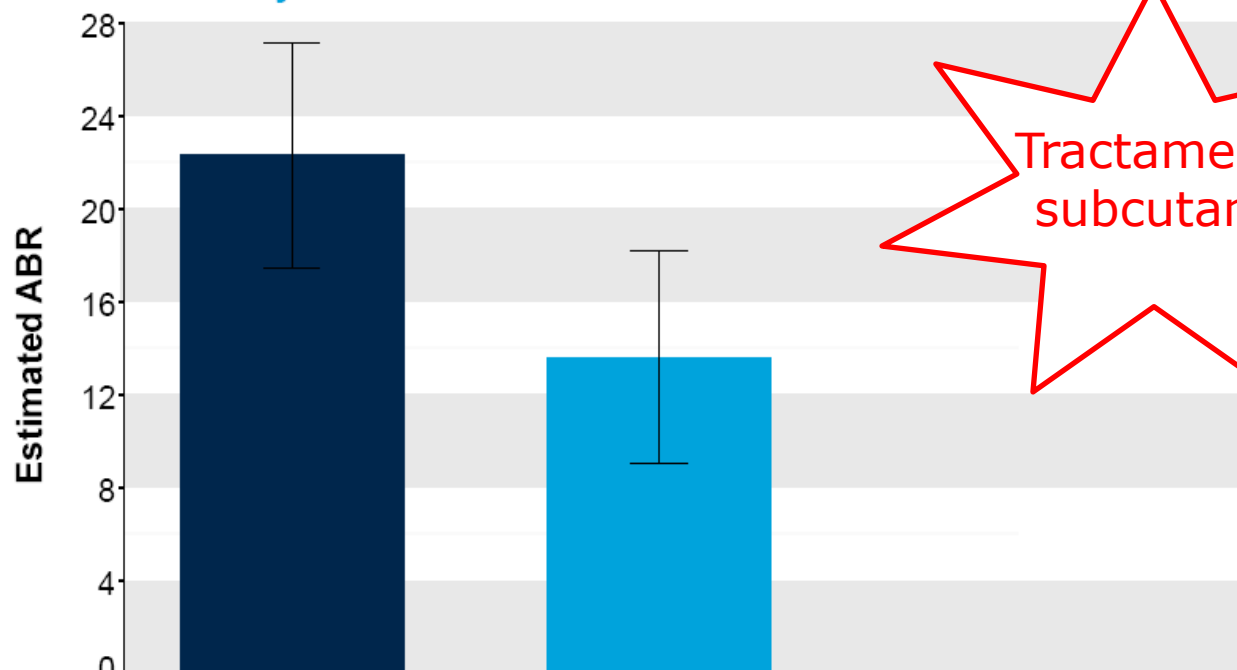
Factor Titration at Baseline



Exploratory Analysis of Bleed Events*

Annualized Bleed Rate (ABR)

Post hoc analysis of bleed events by AT knockdown tertiles



Tractament
subcutani

	AT KD <33%	AT KD 33-66%	AT KD >66%
Patients#	12	9	2
Cumulative Days	509	414	106
Cumulative Bleeds	33	18	0
ABR##, Mean (SEM)	22 ± 5	14 ± 5	0

**p<0.001

*Data as of 2 June 2015

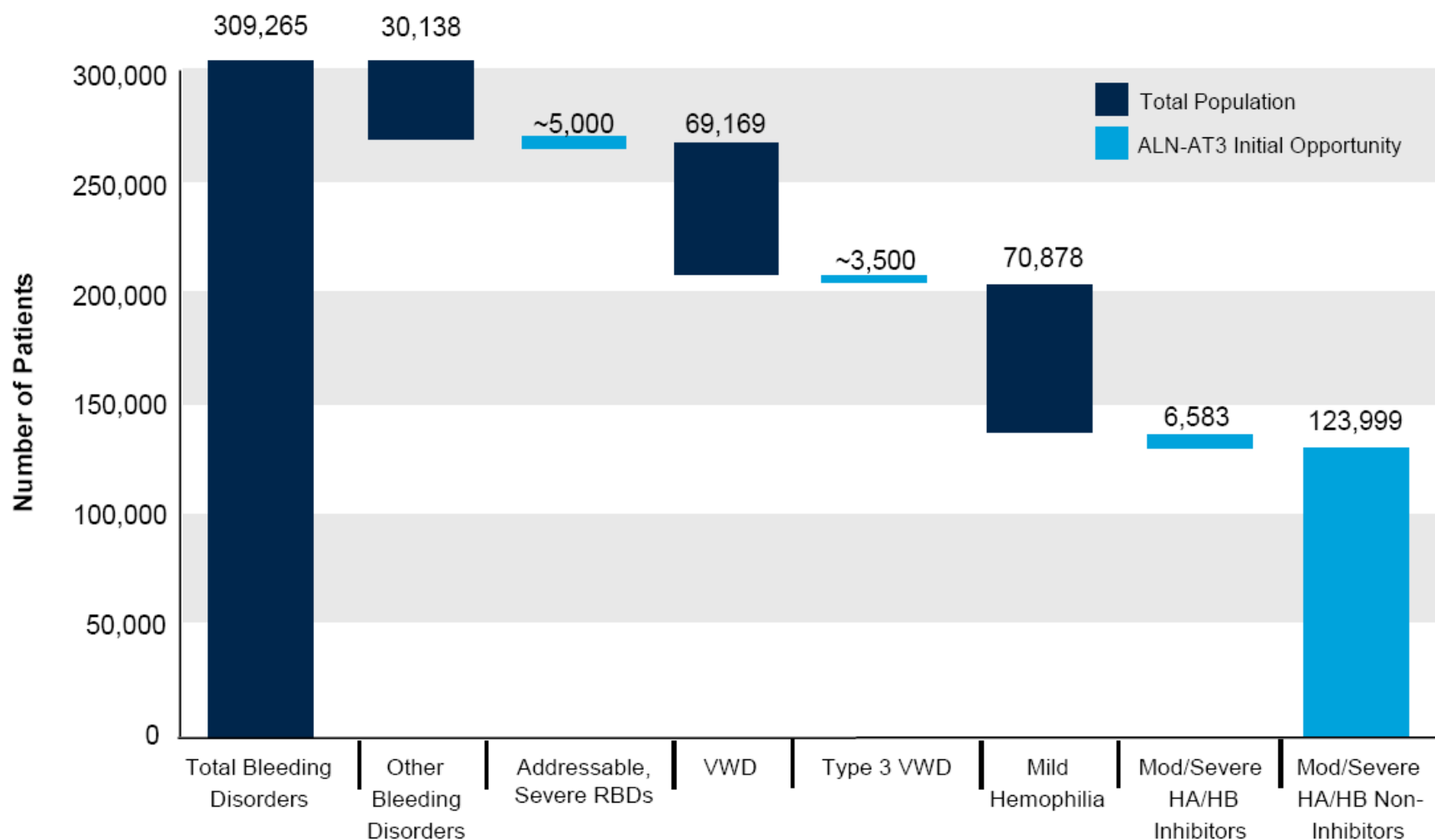
#Number of patients with time spent in tertile

For each patient, the ABR in each tertile is calculated by $365.24 \times (\text{number of bleed events} / \text{number of days in tertile})$.

**Based on negative binomial regression model

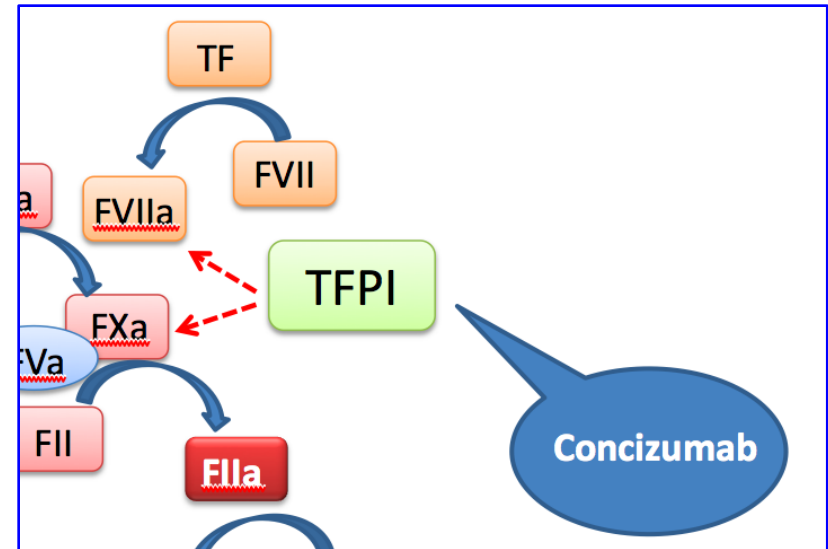
Sorensen, ISTH, June 2015

Potential Target Bleeding Disorder Segments



TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

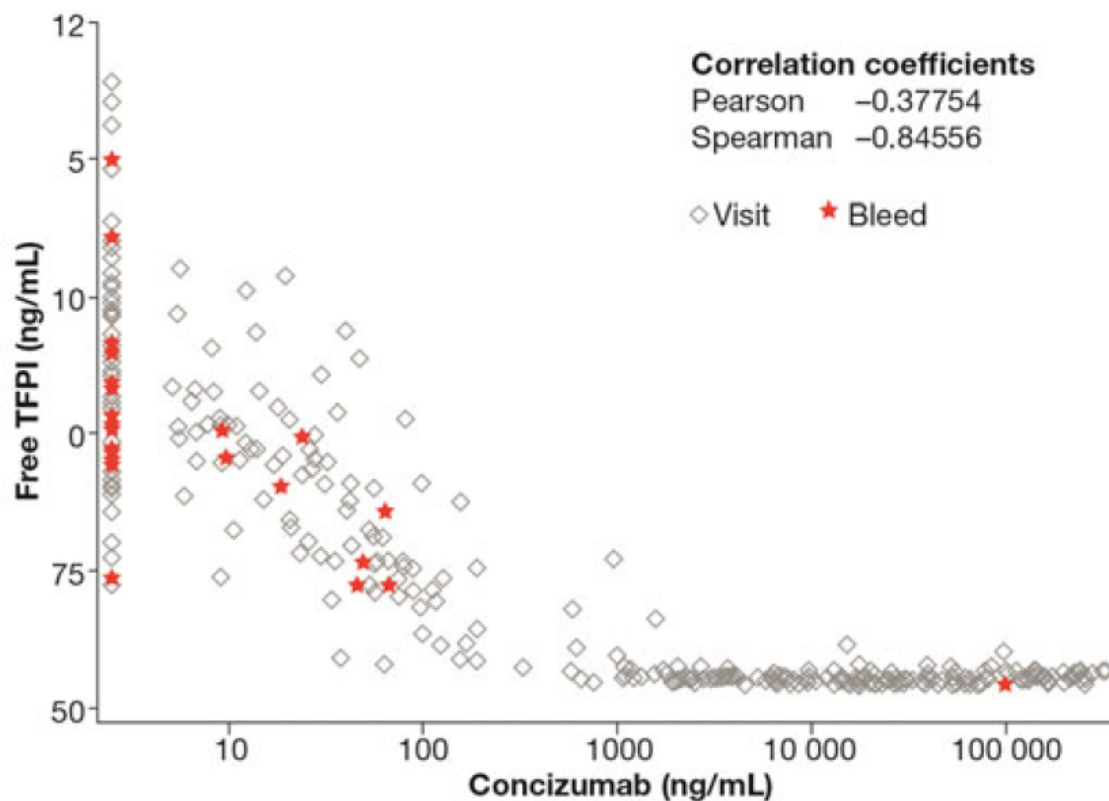
- ✓ Proteïna anticoagulant produïda per cèl·lules endotelials i plaquetes.
- ✓ Regula estretament la generació de FXa.



CONCIZUMAB

- ✓ Anticòs monoclonal humanizat anti-TFPI
- ✓ Evita la unió de FXa a TFPI i la inhibició del complex TF-FVIIa
- ✓ Augment de FXa i de generació de trombina.

TFPI vs CONCIZUMAB



- La concentració TFPI en plasma disminueix de manera dosi dependent: [TFPI] disminueix a l'augmentar [Concizumab]
- Episodis hemorràgics: 24 en 14 pacients hemofílics (9 Concizumab, 5 placebo)
Cap episodi amb concentracions altes de Concizumab o baixes de TFPI.

CONSIDERACIONS FINALS

ESTUDI PRECLÍNIC $\neq$ ASSAIG CLINIC:

Falta d'eficàcia / efecte no esperat

BAY79-4980 (FVIII Liposomas pegilats): menor eficàcia

BAX499 aptàmer anti-TFPI: augment hemorràgia

Augment immunogenicitat

rFVII: Vatreptacog α , BAY 86-6150



$\neq$

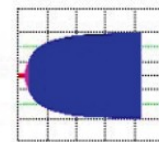


NOVES MOLÈCULES AMB EL POTENCIAL DE CANVIAR EL PARADIGMA ACTUAL DEL TRACTAMENT DE L'HEMOFILIA.

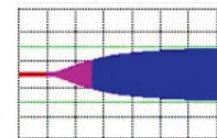


Nivels FVIII

ABANS



Normal



Hemophilia

DESPRÉS

COEXISTÈNCIA AMB EL TRATAMENT CONVENCIONAL FVIII / FIX (?)

MAJOR COMPLEXITAT TERAPÈUTICA.



COM INFLUIRÀ EL PREU
EN SEVA UTILITZACIÓ CLÍNICA?



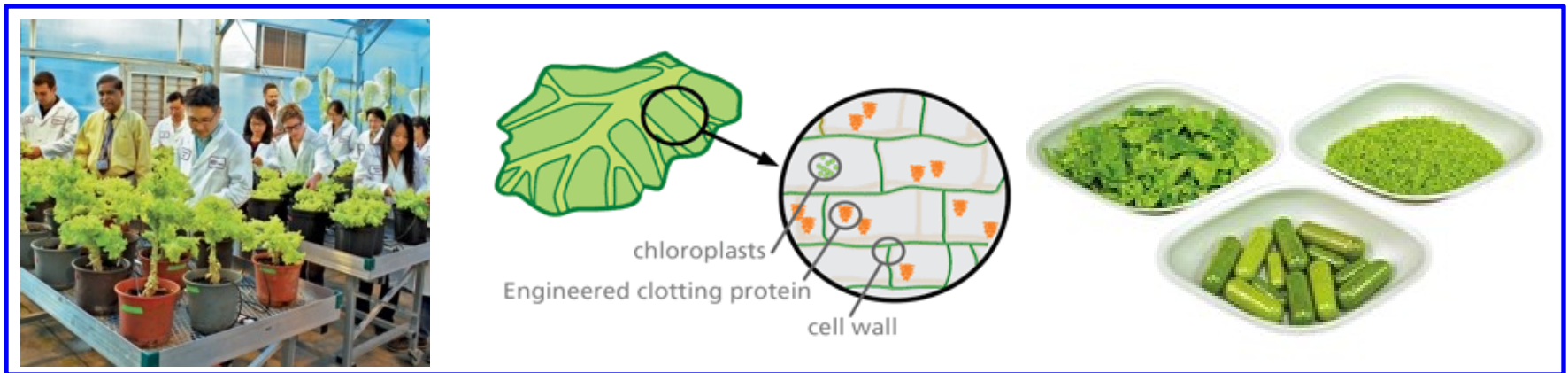
THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Suppression of inhibitor formation against FVIII in a murine model of hemophilia A by oral delivery of antigens bioencapsulated in plant cells

Alexandra Sherman,¹ Jin Su,² Shina Lin,² Xiaomei Wang,¹ Roland W. Herzog,¹ and Henry Daniell²

¹Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL; and ²Department of Biochemistry and Department of Pathology, School of Dental Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

Blood. 2014;124(10):1659-1668

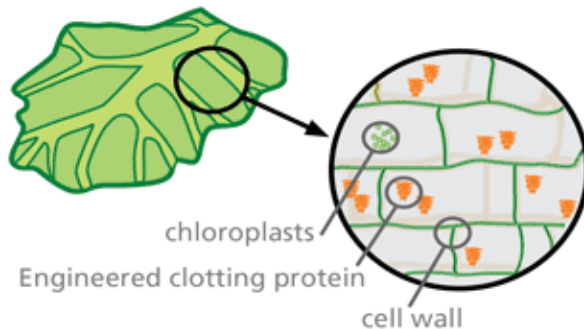


- ✓ L'antígen FVIII es pot expressar en els cloroplastes i bioencapsular-lo en cèl·lules vegetals.
- ✓ L'administració via oral d'aquestes cèl·lules vegetals suprimeix i pot revertir la formació d'inhibidor en el ratolí amb hemofília A

Preventing Inhibitor resistance

1 Lettuce leaf chloroplasts are genetically engineered to produce human clotting factor protein.

About 10,000 chloroplasts are in each cell.



2 The resulting plant-based factor cannot be used directly to control bleeding.

Instead, the engineered lettuce and clotting protein is freeze dried, powdered and administered by adding to food.

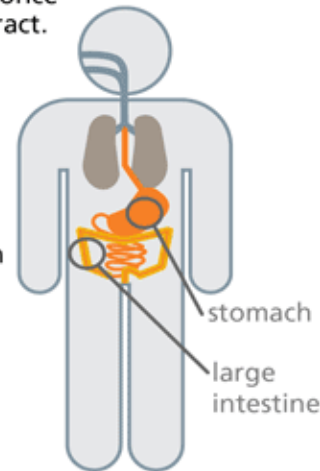


3 The leaf cells protect clotting proteins from stomach acids.

Cells release proteins once inside the intestinal tract.

Another protein is added to help clotting factor bind to the intestinal wall.

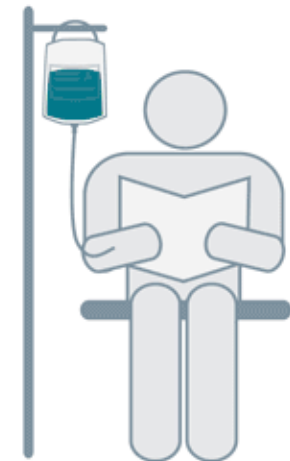
Clotting proteins are then processed by the immune system to produce tolerance.



4 The plant-based clotting protein "defuses" the immune system.

Real clotting factor infusion can proceed with no allergic reaction.

Any existing inhibitors are reversed.



CONCLUSIONS

- ✓ TRACTAMENT ACTUAL SEGUR I EFICAÇ
- ✓ NOVES MOLÈCULES EN ELS PROPERS ANYS AMB EL POTENCIAL DE CANVIAR DE MANERA SIGNIFICATIVA EL TRACTAMENT.
- ✓ SON NECESSARIS ESTUDIS PER AVALUAR EXTENSAMENT:
 - EFICÀCIA
 - SEGURETAT
 - QUALITAT DE VIDA
 - RELACIÓ COST-BENEFICI

OBJECTIU DEL TRACTAMENT:

TRACTAMENT MÉS EFICAÇ I SEGUR I QUE OFEREIX UNA MAJOR QUALITAT DE VIDA A LES PERSONES AMB HEMOFILIA.

MOLTES GRÀCIES PER LA SEVA ATENCIÓ!!!

