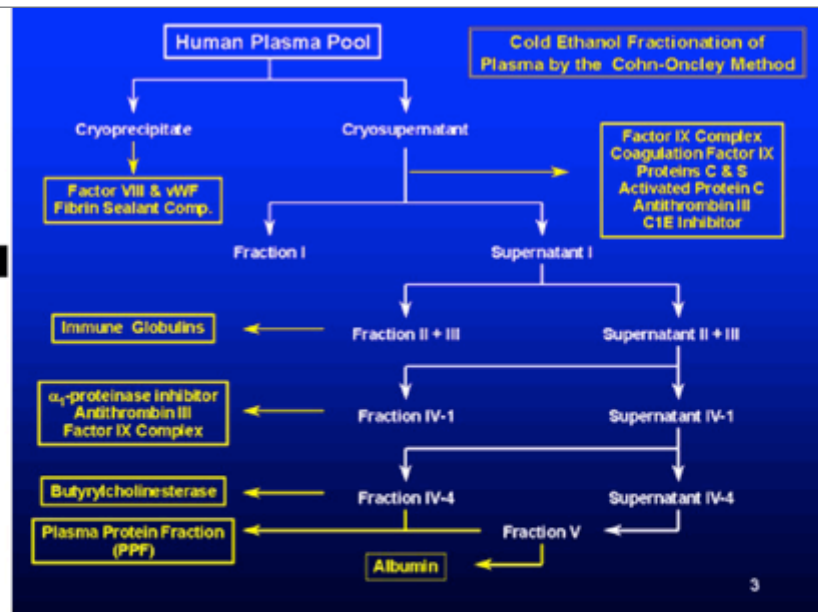




**M. Morfini**  
**Alternative alla terapia sostitutiva dell'emofilia**

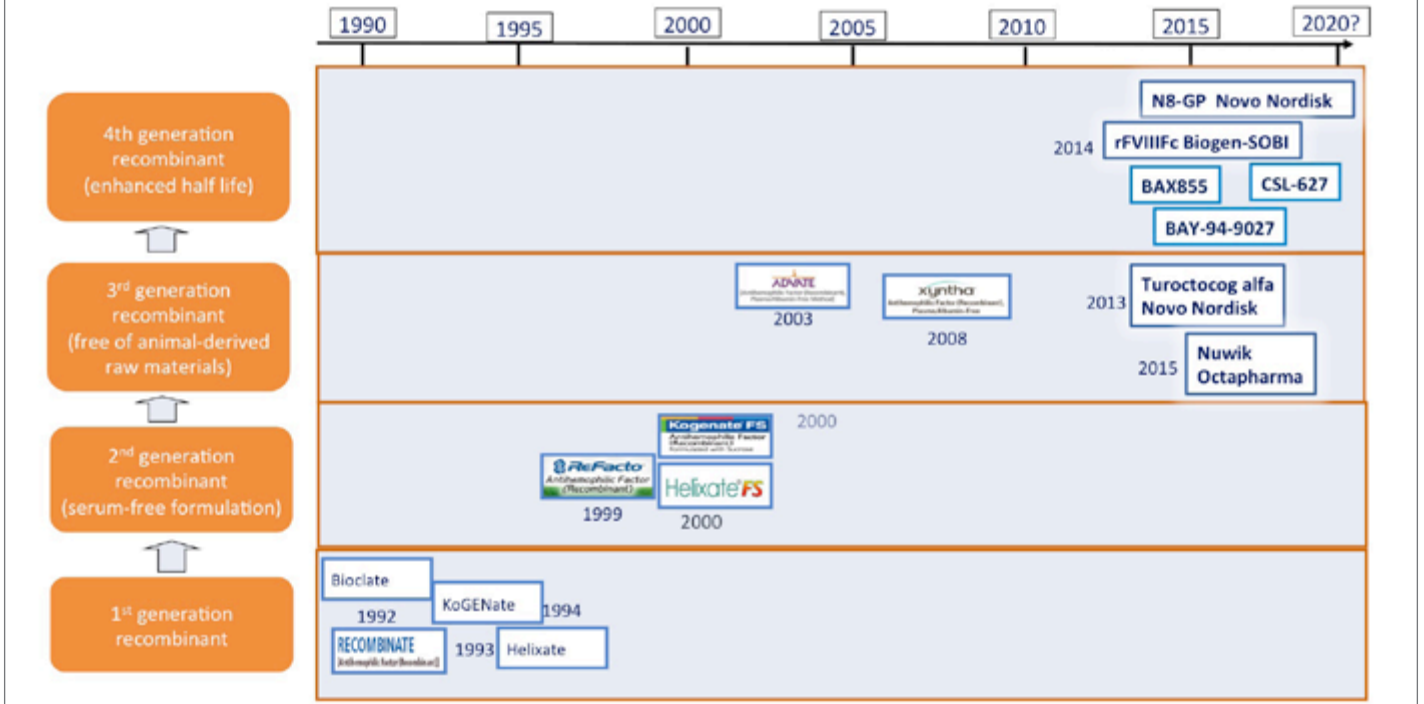


Judith Graham Pool

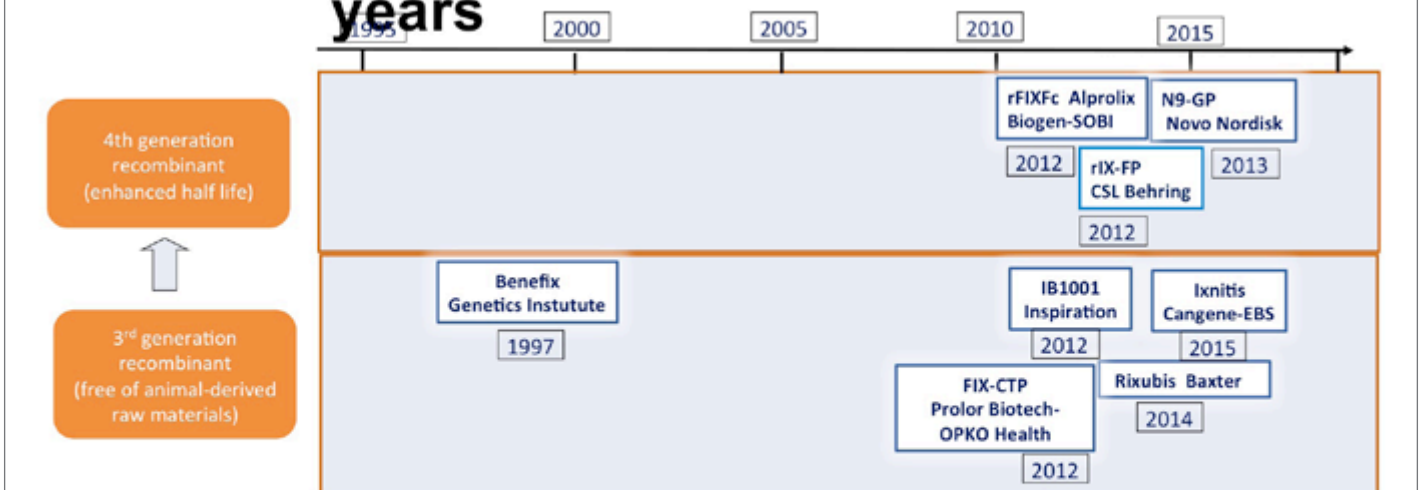


La terapia sostitutiva è ancor oggi il presidio terapeutico di prima linea per curare numerosi difetti congeniti e di supporto per alcune patologie acquisite

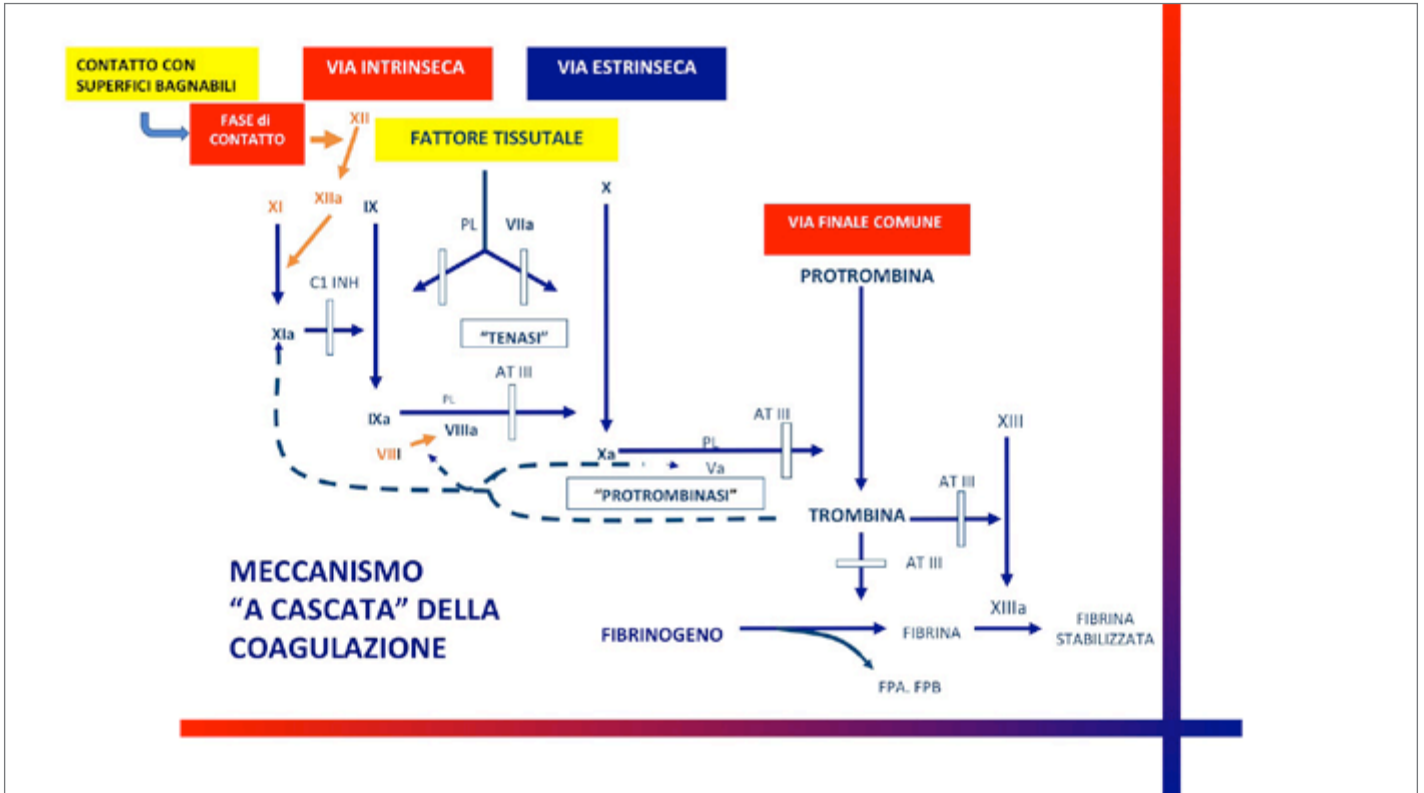
## rFVIII development in the last 25 years



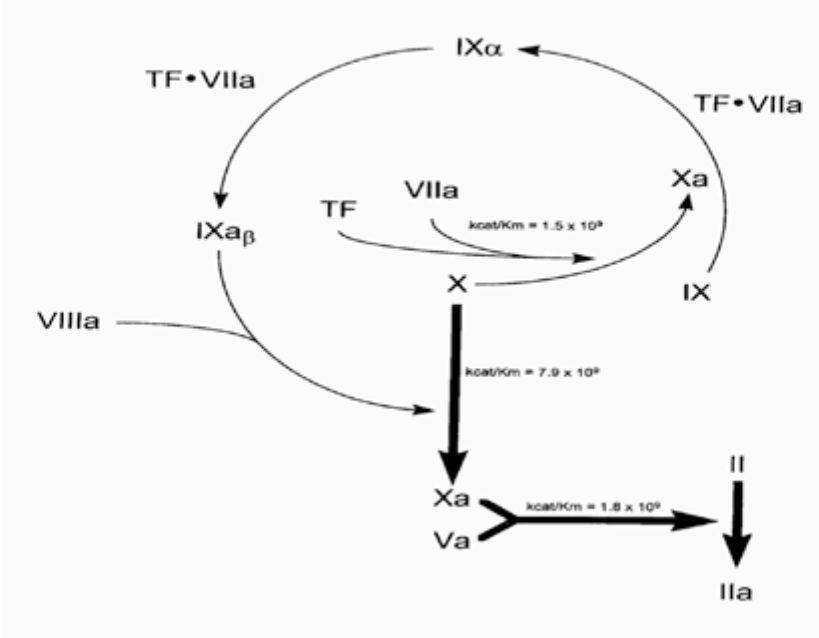
## rFIX development in the last 20 years

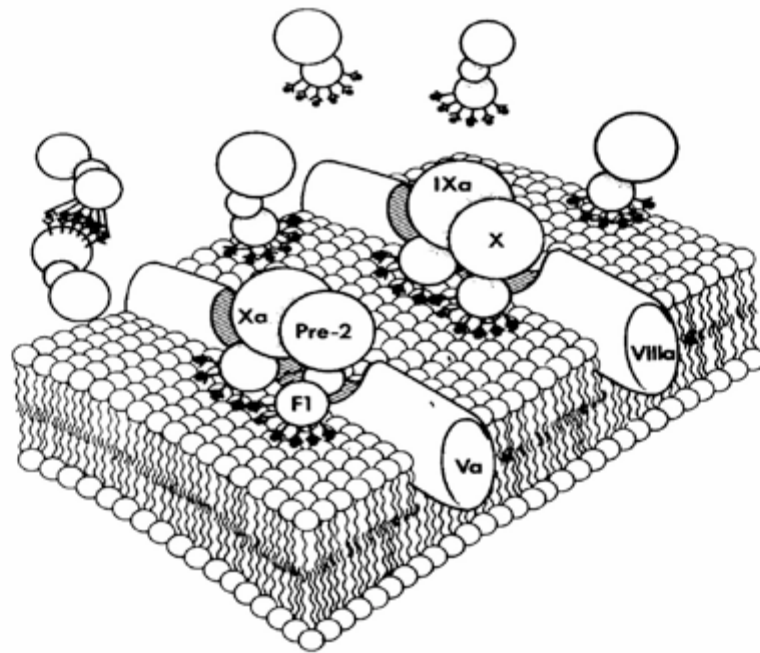


CTP : Carboxyl Terminal Peptide; EBS : Emergent BioSolutions



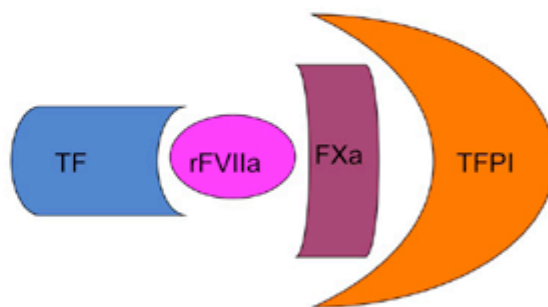
## Centralità del TF e del FVII



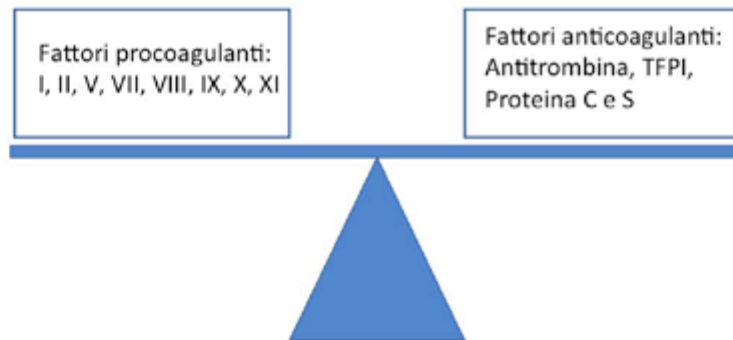


**FIGURE 7.** Model of two collected blood coagulation reactions. **Right:** conversion of factor X to factor Xa by activated factor IX and the cofactor VIIIa. **Left:** conversion of prothrombin to thrombin by activated factor X and the cofactor Va. Their respective catalysts are bound adjacent to one another on their respective cofactors on the platelet membrane. (From Mann *et al.*<sup>36</sup> Reprinted by permission.)

## Prompt binding of rFVIIa to TF in FVII deficient patients



L'emostasi è una complessa funzione biologica integrata, risultante da un equilibrio fra fattori agonisti ed antagonisti



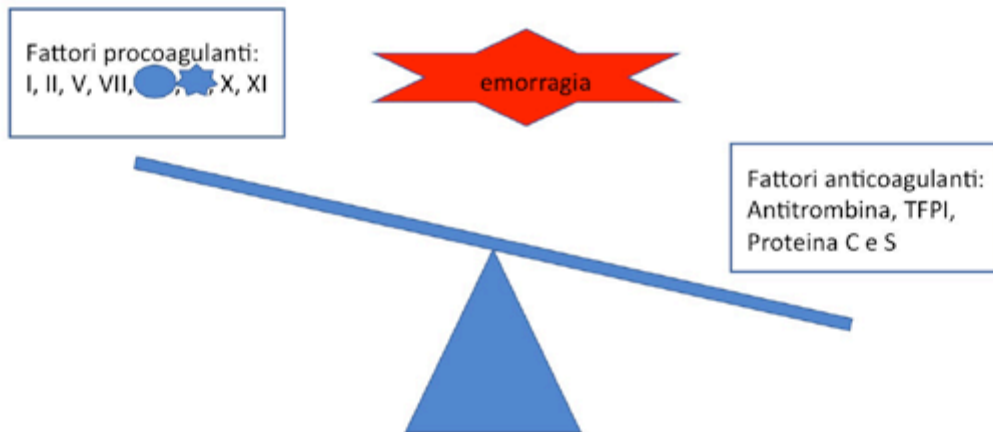
1. spend time doing nothing

2. (of an engine) run slowly while disconnected from a load or out of gear.

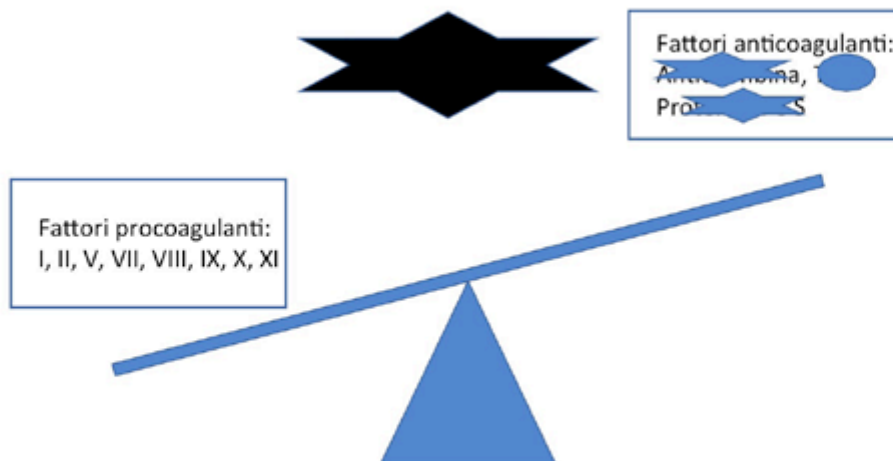
**Clotting System Evidence for Idling:** Thrombin and FXa It has been more than 30 years since Nossel and colleagues<sup>4</sup> detected low, steady-state levels of fibrinopeptides in normal plasma. This in turn means that continuous, low levels of thrombin must always be present

**Steady States :** The steady-state maintenance of an idling level depends on the balance between formation rate and inactivation rate

L'emostasi è una complessa funzione biologica integrata, risultante da un equilibrio fra fattori agonisti ed antagonisti



L'emostasi è una complessa funzione biologica integrata, risultante da un equilibrio fra fattori agonisti ed antagonisti



## Possibili nuove strategie terapeutiche alternative alla terapia sostitutiva

---

**Principio generale:** migliorare l'emostasi riducendo l'effetto degli anticoagulanti naturali

- **Inibizione del TFPI :** anticorpo monoclonale (anti-TFPI)
- **Inibizione della sintesi dell' Antitrombina:** small interference RNA (siRNA)
- **Favorire l'interazione FIXa –FX:** anticorpo monoclonale bispecifico

### Concizumab Mab AB2021, sviluppato da Novo Nordisk



- Concizumab è un anticorpo monoclonale che si lega al dominio K2 del TFPI e ne diminuisce la capacità di inibire il FXa
- Meccanismo di azione: aumenta la capacità della via estrinseca (TF e FVII, del tutto funzionante negli emofilici) a generare la trombina
- Efficace nei difetti di FVIII, FIX e in caso di inibitori del FVIII/IX

## Concizumab, sperimentazioni cliniche – 1<sup>(1-4)</sup>

- Studio di fase 1 (Explorer 1), multicentrico, randomizzato, doppio-cieco, controllato con placebo, in 28 volontari sani e 24 emofilici
- Somministrazione e.v.: dosi incrementanti da 0,5 a 9.000 mcg/kg
- Somministrazione s.c.:dosi incrementanti da 50 a 3.000 mcg/kg
- Nessun evento avverso grave
- Nessuna formazione di anticorpi anti-Concizumab
- Effetto procoagulante dose dipendente: aumento del D-dimero e del frammento F1+2 proporzionale alla dose e.v. o s.c.
- Farmacocinetica non lineare

1-Bajaj MS, Birktoft JJ, Steer SA, Bajaj SP. Structure and biology of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2001;86:959-72. Review

2-Petersen LC. Hemostatic properties of a TFPI antibody. *Thromb Res* 2012;129 (Suppl 2):S44-5

3-Hilden I, Lauritzen B, Sørensen BB, et al. Hemostatic effect of a monoclonal antibody mAb 2021 blocking the interaction between FXa and TFPI in a rabbit hemophilia model. *Blood* 2012;119:5871-8

4-Hansen L, Petersen LC, Lauritzen B, et al. Target-mediated clearance and bio-distribution of a monoclonal antibody against the Kunitz-type protease inhibitor 2 domain of Tissue Factor Pathway Inhibitor. *Thromb Res* 2014;133:464-71

## Concizumab, sperimentazioni cliniche – 2<sup>(1-3)</sup>

- Studio di fase I (Explorer 2), multicentrico, doppio-cieco, controllato con placebo, di efficacia
- Dose 250 mcg/kg in 4 volontari sani, a giorni alterni per 8 somministrazioni
- Risultato: Tets di generazione trombinica correla con la concentrazione del Concizumab e inversamente con i livelli TFPI
- Studio di fase I (Explorer 3), multicentrico, randomizzato, doppio-cieco, controllato con placebo, di efficacia
- Somministrazione s.c., emivita 31,1-74,2 ore

Agerse H, Overgaard RV, Petersen MB, et al. Pharmacokinetics of an anti-TFPI monoclonal antibody (concizumab) blocking the TFPI interaction with the active site of FXa in Cynomolgus monkeys after iv and sc administration. *Eur J Pharm Sci* 2014;56:65-9

Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost* 2015;13:743-54.



## Altri agenti anti-TFPI in sperimentazione

- BAY 1093884, Bayer
- PF-0674186, Pfizer
- Aptamero BAX 499 <sup>(1-3)</sup>, precedentemente ARC19499, Baxalta, un oligonucleotide capace di bloccare l'inibizione del Fxa e del complesso TF-rFVIIa da parte del TFPI. La sperimentazione negli emofilici è stata sospesa per l'insorgenza di fenomeni emorragici.

1-Waters EK, Genga RM, Schwartz MC, et al. Aptamer ARC19499 mediates a procoagulant hemostatic effect by inhibiting tissue factor pathway inhibitor. *Blood* 2011;117:5514-22.  
2-Parunov LA, Fadeeva OA, Balandina AN, et al. Improvement of spatial fibrin formation by the anti-TFPI aptamer BAX499: changing clot size by targeting extrinsic pathway initiation. *J Thromb Haemost* 2011;9:1825-34  
3-Dockal, M., Pachlinger, R., Hartmann, et al. Biological explanation of clinically observed elevation of TFPI plasma levels after treatment with TFPI-antagonistic aptamer BAX 499. *Blood* 2012;120 Abstract 1104.

## ALN-AT3, Fitusiran, prodotto da Anylan <sup>(1-2)</sup>

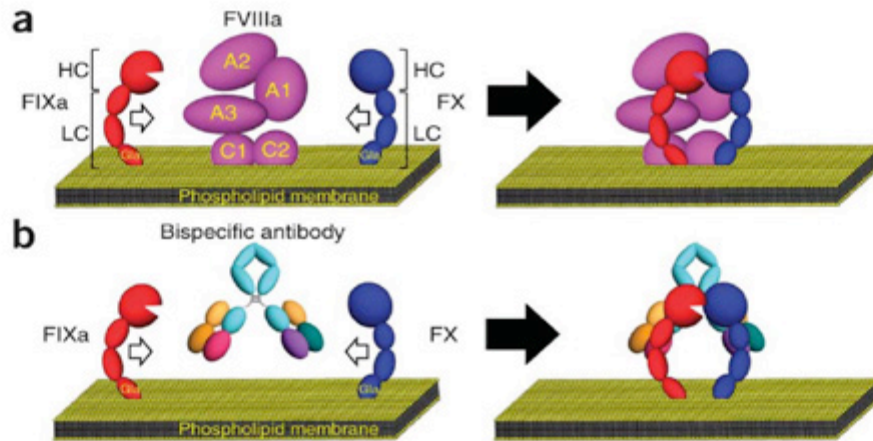
- ALN-AT3 è un siRNA (small interfering RNA) che reduce la sintesi epatica della Antitrombina, l'inibitore fisiologico del FXIa, Fxa, FIIa e in parte del FVIIa
- La ridotta concentrazione di AT favorisce la attività procoagulante dei suddetti fattori.
- Nella sperimentazione su modelli animali, la ALN-AT3 ha ridotto la concentrazione della AT in maniera dose dipendente (1-30 mg/kg), fino a una completa inibizione della sintesi, per almeno 30 giorni.
- Nello studio di fase 1, in soggetti normali ed emofilici, una dose di 45 mcg/kg per 3 settimane ha determinato una riduzione della sintesi di AT del 70%, con un incremento della generazione trombinica del 334% (maggior effetto al 28° giorno),
- L'effetto di una dose 15 mcg/kg è durato 60 giorni
- Un interim report su 9 emofilici, ha dimostrato una riduzione del ABR da 34±10 a 6±3

1-Sehgal A, Barros S, Ivandic L, et al. An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat Med* 2015;21:492-2-Ragni MV. [Targeting Antithrombin to Treat Hemophilia](#). *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):389-91.

## Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation

*J Thromb Haemost* 2014; 12: 206-13

A. MUTO,\* K. YOSHIHASHI,\* M. TAKEDA,\* T. KITAZAWA,\* T. SOEDA,\* T. IGAWA,\* Y. SAKAMOTO,\* K. HARAYA,\* Y. KAWABE,\* M. SHIMA,† A. YOSHIOKA‡ and K. HATTORI\*



**ACE910 is a bispecific Ab to FIXa and FX that mimics the cofactor function of FVIII**

### ACE910, un anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico, prodotto da Chugai Pharmaceutical-Roche (1-4)

- L'anticorpo ha una specifica affinità per il FIX/IXa e il FX/Xa
- Con il suo legame favorisce l'interazione fra il FIXa e il FX, così come fa normalmente il FVIII, per attivare il FX a FXa.
- Lo studio di fase I, con diverse dosi (1mg-3mg) ha dimostrato una vita media del ACE910 per almeno 28-34 giorni.
- Nello studio di fase II/III si è notato un decremento notevole degli episodi emorragici nei 18 emofilici con inibitori arruolati:
  - 1-Dose 0.3 mcg/kg s.c, 1 volta/settimana per 12 settimane: ABR da 32,5 a 2,0
  - 2-Dose 1 mcg/kg s.c, 1 volta/settimana per 12 settimane: ABR da 18,3 a 1,2
  - 3-Dose 3 mcg/kg s.c, 1 volta/settimana per 12 settimane ABR da 15.2 a 0

1-Sampezi ZI, Igawa T, Soeda T, et al. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS One* 2013;8:e57479

2-Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A. *Blood* 2014;124:3165-71

3-Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2016;127:1633-41

4-Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:2044-53.

## Eventi avversi di ACE910

- Formazione di anticorpi anti-ACE910 in 2 dei 18 pazienti
- Eventi trombotici in associazione con FEIBA



**Roche's investigational hemophilia drug- ACE910 (emicizumab) showed serious adverse events in four patients during the trials which creates trouble for the potential blockbuster product.**

The four adverse events were related to thrombosis or blood clots, two of which were cases of thromboembolic events and other two events were related to thrombotic microangiopathy. Thrombotic microangiopathy events occurred in patients undergoing treatment for breakthrough bleeding in the trial of ACE910 ([emicizumab](#)). In order to stop the adverse events, **Roche** has started additional monitoring in the study.



*Grazie per l'attenzione! Saluti da Firenze!*