

AFSTYLA®

(Lonoctocog alfa)

**Lang wirksamer rekombinanter Faktor VIII
zur Therapie der Hämophilie A**

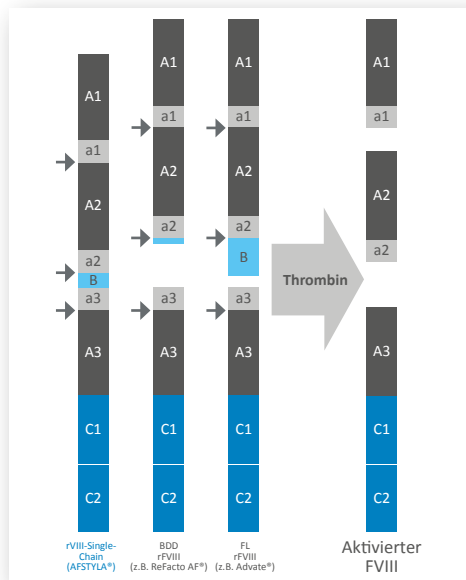
AFSTYLA® – verbesserte Pharmakokinetik mit verlängerter Wirkdauer dank einzigartigem SingleChain-Design

Gezielte biotechnologische Herstellung ...

- Durch kovalente Bindung zwischen schwerer und leichter Kette entsteht zusätzlich zur Metallionen-Bindung eine stabile einkettige Proteinstruktur¹ (s. Abbildung)
- Für rVIII-SingleChain (AFSTYLA®) wurde eine hohe Reinheit und Homogenität nachgewiesen¹

... mit besonderen pharmakokinetischen und klinischen relevanten Eigenschaften

- Höhere Affinität von rVIII-SingleChain Ergebnis aus präklinischen Untersuchungen, durchgeführt mit Voll-langen-rFVIII Advate® und AFSTYLA zum Willebrand-Faktor (vWF)²
- Signifikant längere Halbwertszeit, höhere AUC und langfristig höhere Talspiegel^{3,4*}
- Lang anhaltender Blutungsschutz und gute Verträglichkeit in allen Altersgruppen**



Schematische Darstellung der Aktivierung von rVIII-SingleChain und zweikettigen FVIII-Präparaten (modifiziert nach 5)

Kurzbotschaft

AFSTYLA® – die einkettige Proteinstruktur bietet überzeugende pharmakokinetische und klinische Eigenschaften für die Therapie.

AFSTYLA® – für Kinder und Erwachsene mit Hämophilie A. Lang anhaltender Blutungsschutz bei flexiblem Dosisregime

- AFSTYLA® ermöglicht einen hohen, lang anhaltenden Blutungsschutz durch individuelle Anpassung der Injektionsfrequenz, Dosierung und der Zielspiegel.

AFSTYLA® hat im klinischen Studienprogramm AFFINITY überzeugt.^{3,6,7}

- Effektive (wirksame) Prophylaxe bei vorbehandelten Patienten (PTPs) bei Kindern und Erwachsenen^{6,7}
 - Niedrige Blutungsraten mit AsBR von Null (median) für alle Prophylaxeregime und Altersgruppen^{6,7}
 - in allen Altersgruppen
- Effektive Kontrolle von akuten Blutungen und im operativem Management (Setting)
 - Bewertung der Wirksamkeit mit exzellent bzw. gut mit 93,8 % (n= 835 Blutungen)⁶ bei Erwachsenen und Jugendlichen bzw. 96,3 % (n=347 Blutungen)⁷ bei Kindern (<12 Jahre)
- Hohe und lang anhaltende Wirksamkeit mit möglicher Faktorverbrauchsreduktion***
 - Mediane FVIII-Talspiegel von 4,4 % bei 3x wöchentlicher Prophylaxe⁴ (50 IU/kg KG)
- Mehr Flexibilität in der Prophylaxe durch die verbesserte Pharmakokinetik
- Hohe Sicherheit – bisher keine Hemmkörperbildung bei vorbehandelten Patienten in klinischen Studien^{3,6,7}
- Gute Verträglichkeit – überprüft für alle Altersgruppen*

* Daten für PUPs (zuvor unbehandelte Patienten) liegen derzeit noch nicht vor, werden aber in der noch fortlaufenden Extensionstudy erfasst.

Kurzbotschaft

AFSTYLA® gewährleistet hohen und lang anhaltenden Blutungsschutz mit einem flexiblen Dosisregime (2x oder 3x wöchentlich) mit möglicher Faktorverbrauchsreduktion.

Real-World-Anwendung mit AFSTYLA® stützt die Ergebnisse des klinischen Studienprogramms⁸⁻¹⁰

Nach Umstellung von einem Standard-FVIII-Präparat auf AFSTYLA®:

- **Höherer Blutungsschutz in der Prophylaxe⁸⁻¹⁰:** Null-Gesamtblutungsrate bei 81 % vs. 57 % der Patienten, entsprechend Null-Spontanblutungsrate bei 95 % vs. 76 % der Patienten⁹.
- **Längere Injektionsintervalle⁸⁻¹⁰:** Viele Patienten konnten von $\geq 3x$ /Woche auf $2x$ /Woche umgestellt werden – 78,4 % der Patienten auf $2x$ /Woche⁸
- **Geringerer Faktor-VIII-Verbrauch in der Prophylaxe⁸⁻¹⁰**
– Reduktion des Faktorverbrauchs um 32 % gegenüber der vorherigen FVIII-Prophylaxe ($p < 0,0001$)⁸

MAIC (matching-adjusted indirect comparison) – eine sinnvolle Möglichkeit zum Präparatevergleich, wenn Head-to-Head Studien fehlen

Datenanalyse mittels MAIC^{11,12}

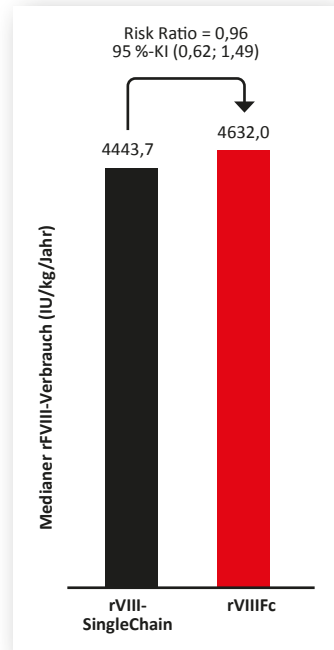
1. Indirekter Vergleich der individuellen Patientendaten aus dem AFFINITY-Studienprogramm (AFSTYLA®)⁶ mit den publizierten Studiendaten zu rAHF-PFM (Octocog alfa, Advate®)^{13,14} und rFVIII-Fc (Efmoroctocog alfa, Elocta®)¹⁵
2. Die jeweiligen Studienteilnehmer waren vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche mit schwerer Hämophilie A
3. Die Baseline-Charakteristika der Studienpatienten wurden denen der Vergleichsstudien rechnerisch – ähnlich der Propensity-Score-Gewichtung – angeglichen

Endpunkte

1. Wöchentlicher FVIII-Verbrauch
2. Wirksamkeit der Blutungsprophylaxe
 - annualisierte Blutungsrate (ABR)
 - prozentualer Anteil von Patienten ohne Blutungen

Ergebnisse

- Der mediane annualisierte Verbrauch von AFSTYLA® war im indirekten Vergleich
 - signifikant geringer als der von Advate® (mediane Differenz -1508 IU/kg/Jahr [-2012; -1004])
 - vergleichbar dem von Elocta® (Risk Ratio 0,96 [0,62; 1,49]¹²) (s. Abbildung)



Indirekter Vergleich von AFSTYLA® vs. Elocta®: mittlerer annualisierter rFVIII-Verbrauch (nach Matching) (modifiziert nach 12)

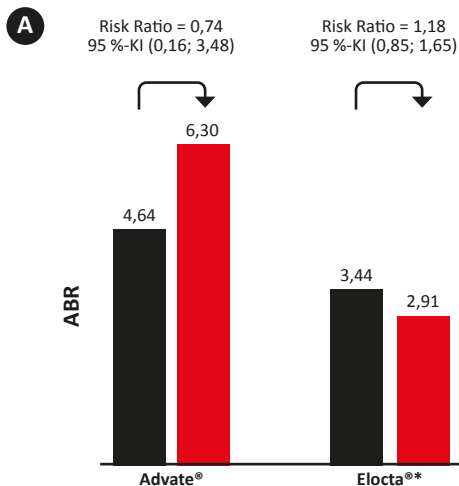
Kurzbotschaft

Unter routinemäßiger Prophylaxe war der Faktorverbrauch mit AFSTYLA® bei schwerer Hämophilie A vergleichbar dem von Elocta® und signifikant niedriger als der von Advate®⁶.

MAIC-Analyse: Indirekter Studienvergleich zwischen AFSTYLA®

Interpretation der Ergebnisse

- Vergleichbare prophylaktische Wirksamkeit von AFSTYLA®^{11,12,5}:
 - ähnliche **ABR** wie mit Advate® (RR 0,74 [0,16; 3,48]) und mit Elocta® (RR 1,18 [0,85; 1,65]) (s. Abbildung A^{11,12})
 - ähnlicher **prozentualer Anteil von Patienten ohne Blutungen** wie mit Advate® (OR 1,34 [0,56; 3,22]) und mit Elocta® (OR 0,78 [0,47; 1,31]) (s. Abbildung B^{11,12})



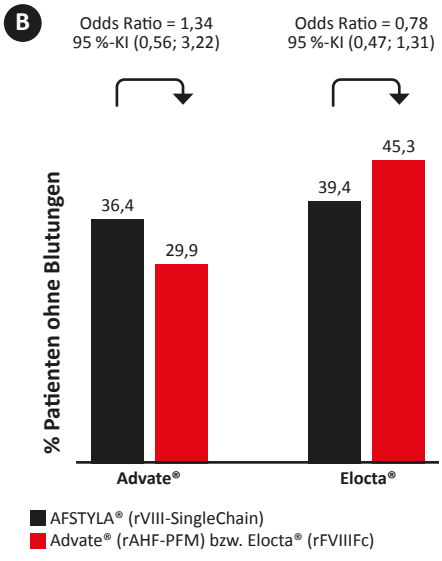
* Schätzwert (negatives binominales Regressionsmodell)

Indirekter Vergleich von AFSTYLA® (rVIII-SingleChain) (A) mittlere Blutungsrate (ABR) und (B) prozentualer (nach Matching) (modifiziert nach 12)

Kurzbotschaft

Die Wirksamkeit der Prophylaxe mit AFSTYLA® bei schwerer Hämophilie A war im indirekten Vergleich ohne Blutungen vergleichbar der von Elocta® und Advate®^{12,5}.

vs. Advate® vs. Elocta® 11,12



vs. Advate® (rAHF-PFM) und Elocta® (rFVIII(Fc)): Anteil von Patienten ohne Blutungen

bezüglich Blutungsrate und Anteil Patienten

Quellen und Anmerkungen

- * im Vergleich zu Octocog alfa (z. B. Advate®)
 - ** entsprechend den Ergebnissen klinischer und Real-World-Studien; AFSTYLA auch für Kinder <12 Jahren zugelassen
 - *** Faktorverbrauch bei individualisierter Prophylaxe vergleichbar dem des lang wirksamen Präparats Efmorotocog alfa (Elocta®) in der Studie von Shapiro AD et al. J Thromb Haemost 2014;12(11): 1788–1800. In RWE-Untersuchungen nach Umstellung auf AFSTYLA geringerer Faktorverbrauch gegenüber Prophylaxe mit vorherigem FVIII-Produkt⁸⁻¹⁰
 - § Daten aus verschiedenen klinischen Studien sind nur eingeschränkt vergleichbar; ein indirekter Studienvergleich auf entsprechender Basis hat eine nur eingeschränkte Aussagekraft.
 - § Ergebnisse aus einem indirekten Studienvergleich mittels MAIC-Analyse^{11,12}
- 1 Schmidbauer S et al. Thromb Res 2015;136: 388–395
 - 2 Zollner S et al. Thromb Res 2014; 134(1):125–131
 - 3 Klamroth R et al. Haemophilia 2016;22(5): 730–738
 - 4 Zhang Y et al. J Thromb Haemost 2017;15(6):1106–14
 - 5 Horn C. et al. ISTH 2015
 - 6 Mahlangu J et al. Blood 2016;128:630–37
 - 7 Stasyshyn O et al. J Thromb Haemost 2017;15:636–44
 - 8 Olivieri M et al. Eur J Haematol 2020;104(4):310–17
 - 9 Simpson ML et al. J Manag Care Spec Pharm 2020;26(4):504–12
 - 10 Yan S et al. J Manag Care Spec Pharm 2020;26 (10):1258–65
 - 11 Santos et al. EAHAD 2020, Poster P063
 - 12 Bonanad et al. A matching-adjusted indirect comparison in patients with severe haemophilia A: Comparing the efficacy and consumption of rVIII-SingleChain vs two recombinant FVIII. GTH 2021, Poster.
 - 13 Tarantino et al. Haemophilia 2004;10:428–37
 - 14 Valentino et al. J Thromb Haemost 2012; 10:359–67
 - 15 Mahlangu et al. Blood 2014;123:317–25

AsBR: Annualisierte spontane Blutungsrate
PTPs: Vorbehandelte Patienten

FAZIT

Vom SingleChain-Design und der Pharmakinetik von AFSTYLA® profitieren Patienten mit Hämophilie A

- Hohe Therapiesicherheit und gute Verträglichkeit
- **Längere Dosisintervalle sind in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten möglich:** patientengerechte Individualisierung des Therapieregimes möglich
- Hoher, **lang anhaltender Blutungsschutz** bei geringerem Faktorverbrauch als mit Advate®[§] und der Möglichkeit zur Reduktion der Injektionsfrequenz
- Hinweis auf vergleichbare ABR und ähnlicher Prozentsatz von Patienten ohne Blutungen wie mit rFVIII-Fc (Elocta®) bei ähnlichem Faktorverbrauch^{11,12,§}

AFSTYLA verfügt über die Eigenschaften eines lang wirksamen (long acting) FVIII.

AFSTYLA® 250 / 500 / 1000 / 1500 / 2000 / 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Zusammensetzung: Wirkstoff: Jede Durchstechflasche enthält nominal 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Sonst. Bestandteile: Pulver: L-Histidin, Polysorbat 80, Calciumchlorid Dihydrat, Natriumchlorid, Saccharose, Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). AFSTYLA® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonst. Bestandteile des Präparates. Bekannte allergische Reaktionen auf Hamsterprotein. Nebenwirkungen: Sehr häufig: FVIII-Inhibition* (zuvor unbehandelte Patienten); Häufig: Überempfindlichkeit, Schwindel, Taubheitsgefühl, Ausschlag, Fieber; Gelegentlich: FVIII-Inhibition* (vorbehandelte Patienten), Hautrötung, Pruritus, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Wärmegefühl. *Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg. Stand: Mai 2019.

321010 (1) Feb 21

Podcast:

Hier kommen Sie zum ergänzenden AFSTYLA®-Podcast

www.aerztepodcast.online



Impressum:

CSL Behring GmbH
Philipp-Reis-Straße 2
65795 Hattersheim am Main
Tel.: +49 69 305-84437
medwiss@cslbehring.com