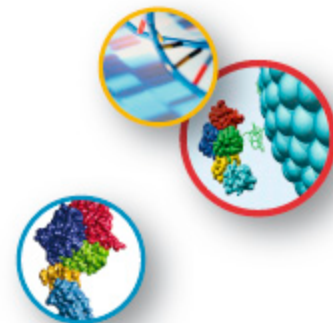




Desarrollo Clínico y Experiencia con Kogenate®FS en Hemofilia A

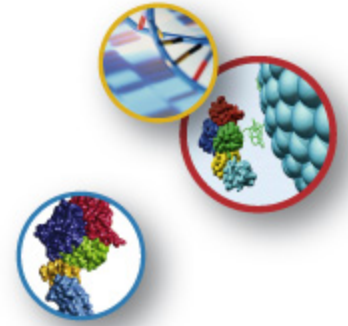
Eduard Gorina, MD
Investigación Clínica

Bayer HealthCare, Biological Products, Berkeley CA



Bayer HealthCare

Cronología del Tratamiento de la Hemofilia



Antes de 1900 - Sin tratamiento específico

1920 - Infusiones de plasma

1960 - Crioprecipitados

1970 - Concentrados

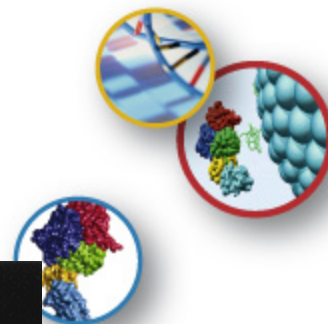
1980 - Inactivación viral

Concentrados plasmáticos
altamente purificados

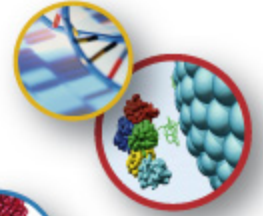
1990 - FVIII-r



Bayer HealthCare



Cronología del Tratamiento de la Hemofilia



- Antes de **1900** - Sin tratamiento específico
- 1920** - Infusiones de plasma
- 1960** - Crioprecipitados
- 1970** - Concentrados
- 1980** - Inactivación viral
Concentrados plasmáticos
altamente purificados
- 1990** - FVIII-r

Volumen de
Infusion
(mL por 2000 IU):

>4000

2000

400

80

20

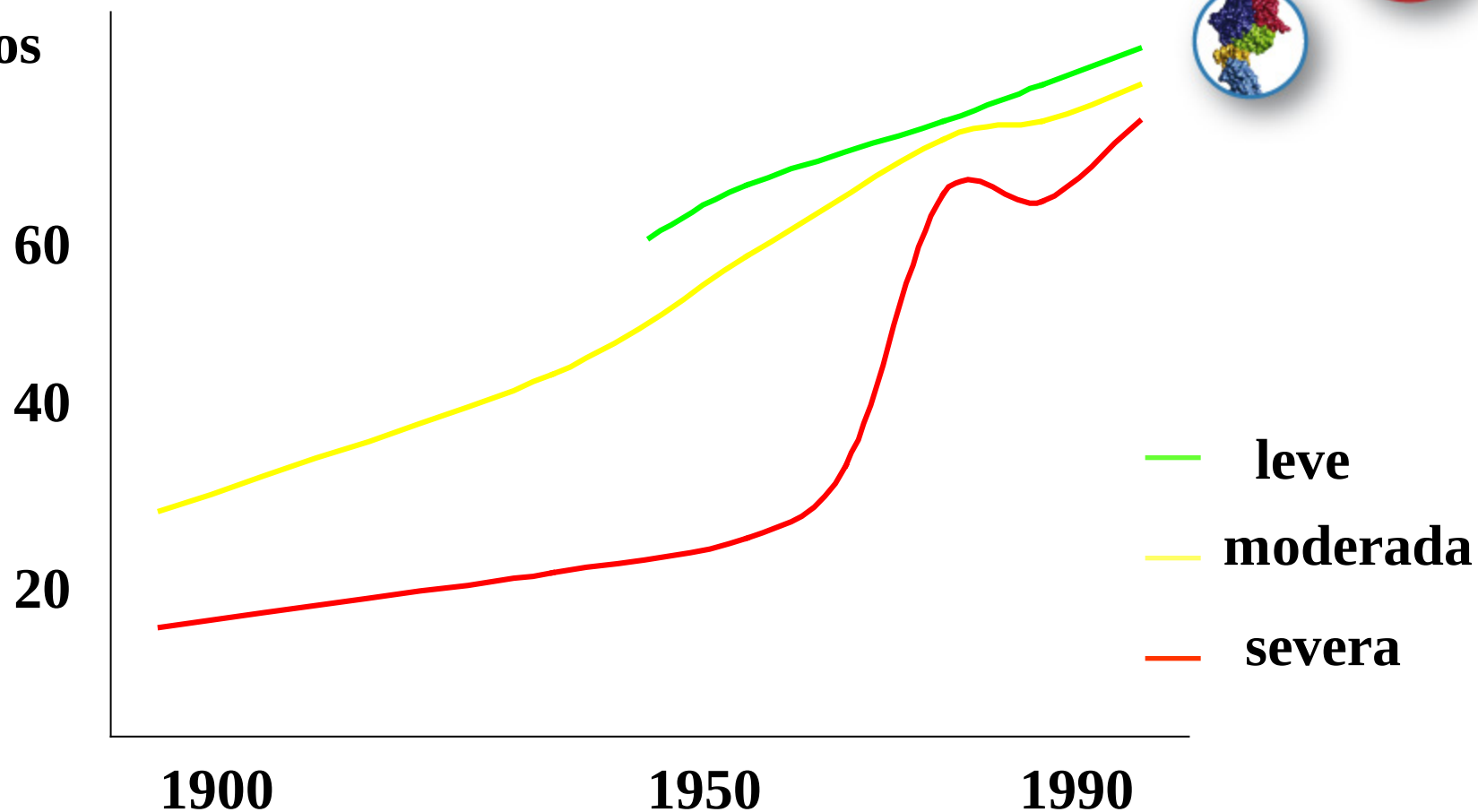
5



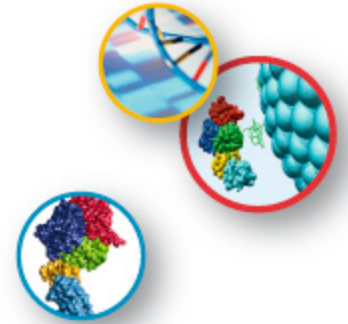
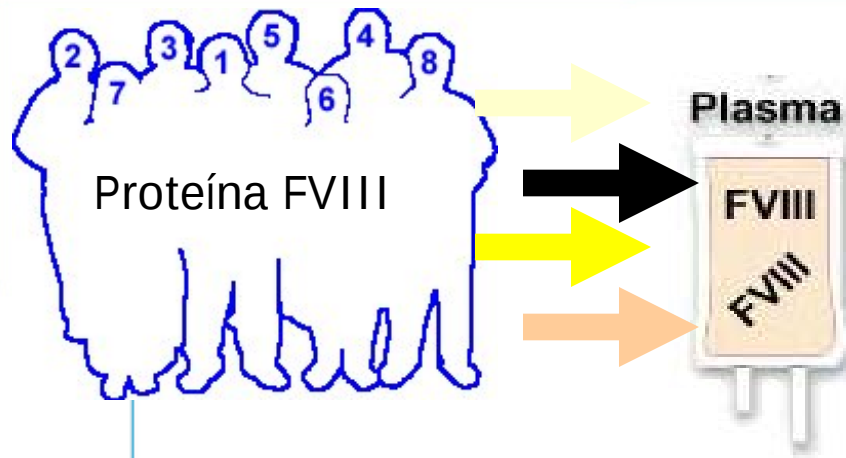
Bayer HealthCare

Expectativa de vida en Hemofilia

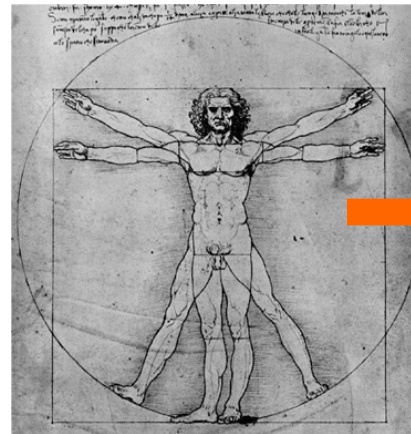
80 años



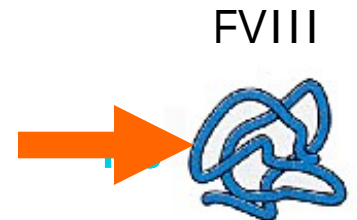
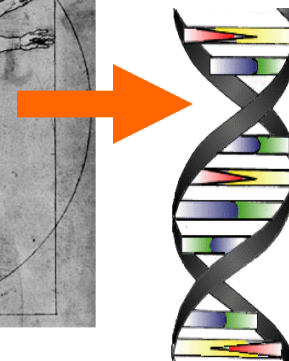
Bayer HealthCare



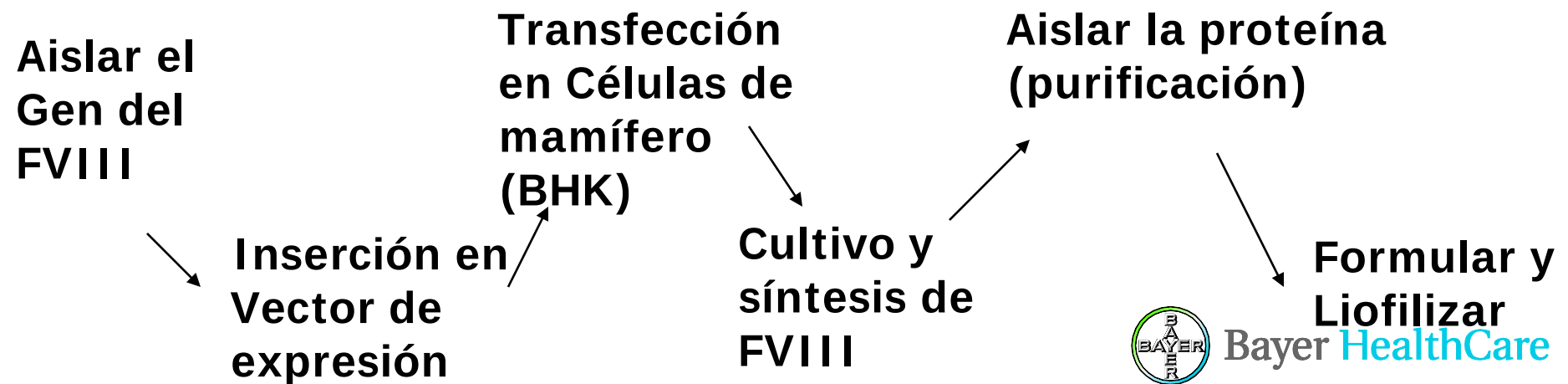
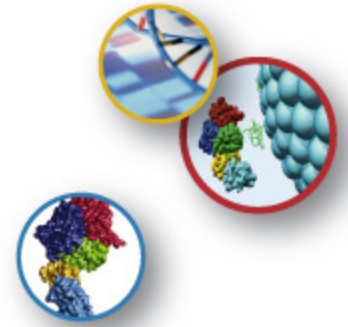
¿Se puede obtener FVIII
de origen no plasmático?



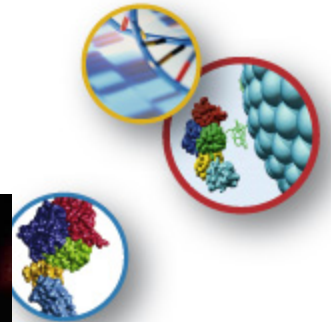
Gen FVIII



Principios básicos para la producción del FVIII recombinante



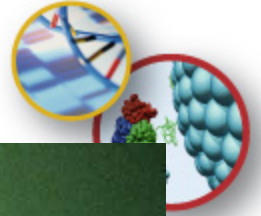
El Banco Celular de Trabajo se mantiene congelado en Nitrógeno líquido



Bayer HealthCare

Cada campaña de producción tiene el mismo origen

Un proceso altamente controlado



Concentración de O₂

Nivel de pH

Nutrientes del Medio

Controles microbiológicos

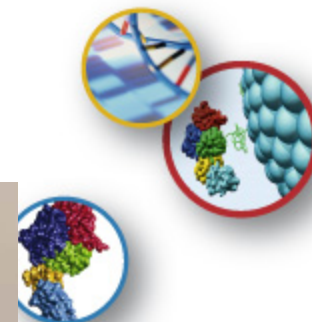
Densidad celular

Viabilidad celular

Concentración de FVIIIr

Care

FVIII recombinante Kogenate®FS



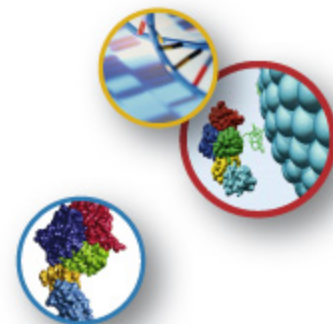
Se han necesitado 10 años de Investigación y Desarrollo para duplicar a la Naturaleza

(En Europa: Kogenate® Bayer)



Bayer HealthCare

Conclusiones proceso recombinante

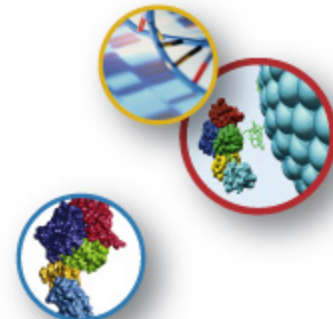


- El método recombinante permite generar proteínas para uso terapéutico no procedente de donaciones
- Es un proceso de I.G. técnicamente exigente
 - Gluco-proteína de FVIII / Gran tamaño
- Fuente de partida única, sistemática y bien caracterizada
- Incremento del nivel de seguridad en Hemofilia
 - Actualmente más de 18 años de experiencia Clínica con Kogenate y Kogenate FS. Ningún caso de transmisión viral.



Bayer HealthCare

Programa de Ensayos Clínicos para el desarrollo de Kogenate FS



PTPs

PK, Seguridad/eficacia en pacientes con >150 ED (12-68 años) (n=73)

-Abshire et al. *Thromb Haemost* 2000; 83: 811-816

-Scharrer et al. *Haemophilia* 2000;6:614-618

PUPs/MTPs

Seguridad/eficacia en pacientes sin exposición previa o minimamente tratados (0-5 años) (n=61)

-Kreuz et al. *Thromb Haemost* 2005;93:457-467

-Oldenburg et al, *Thromb Haemost*, 2006

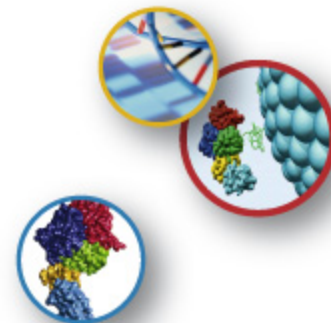
PMS's

Estudios Seguimiento post registro durante uso habitual

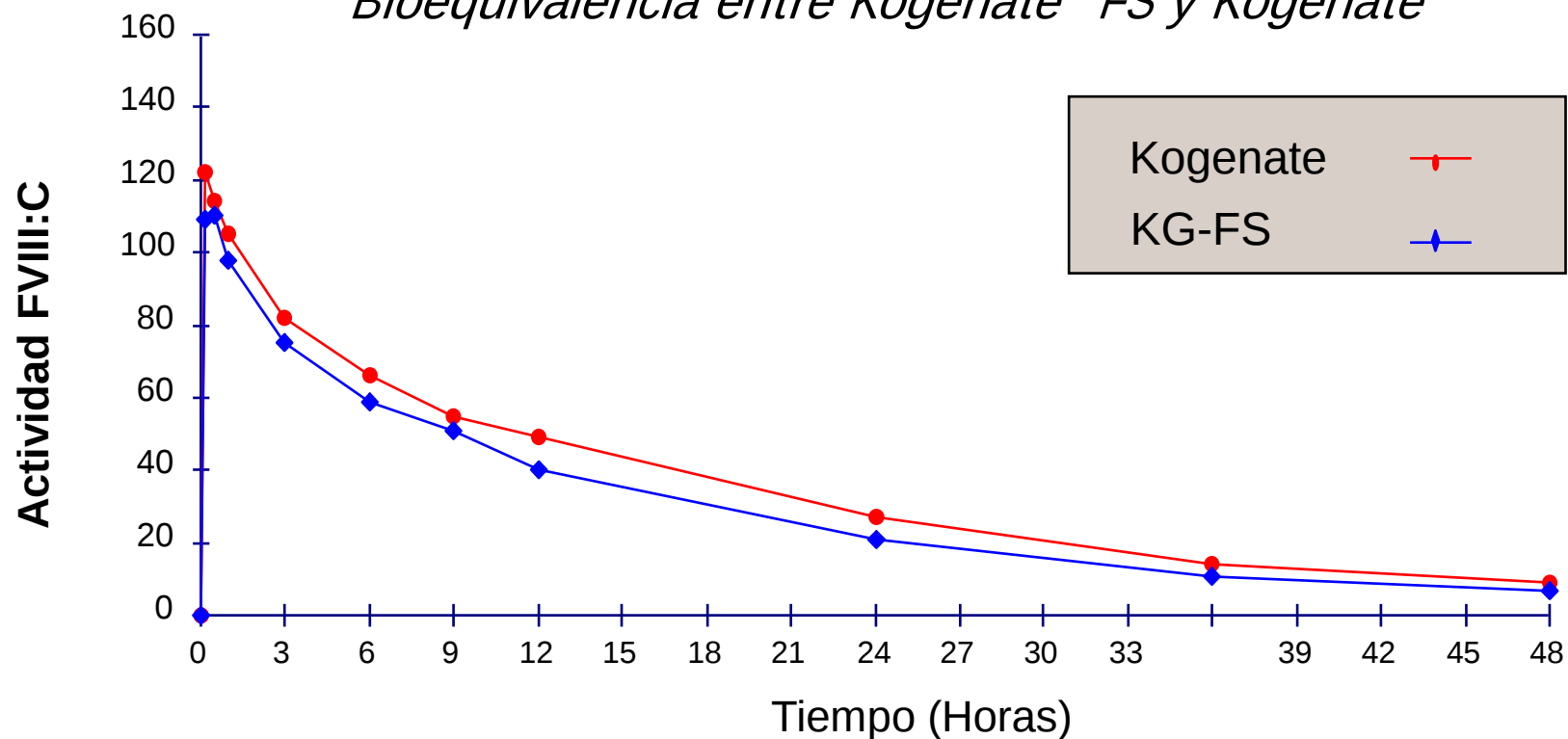


Bayer HealthCare

Farmacocinética comparativa (n=20)



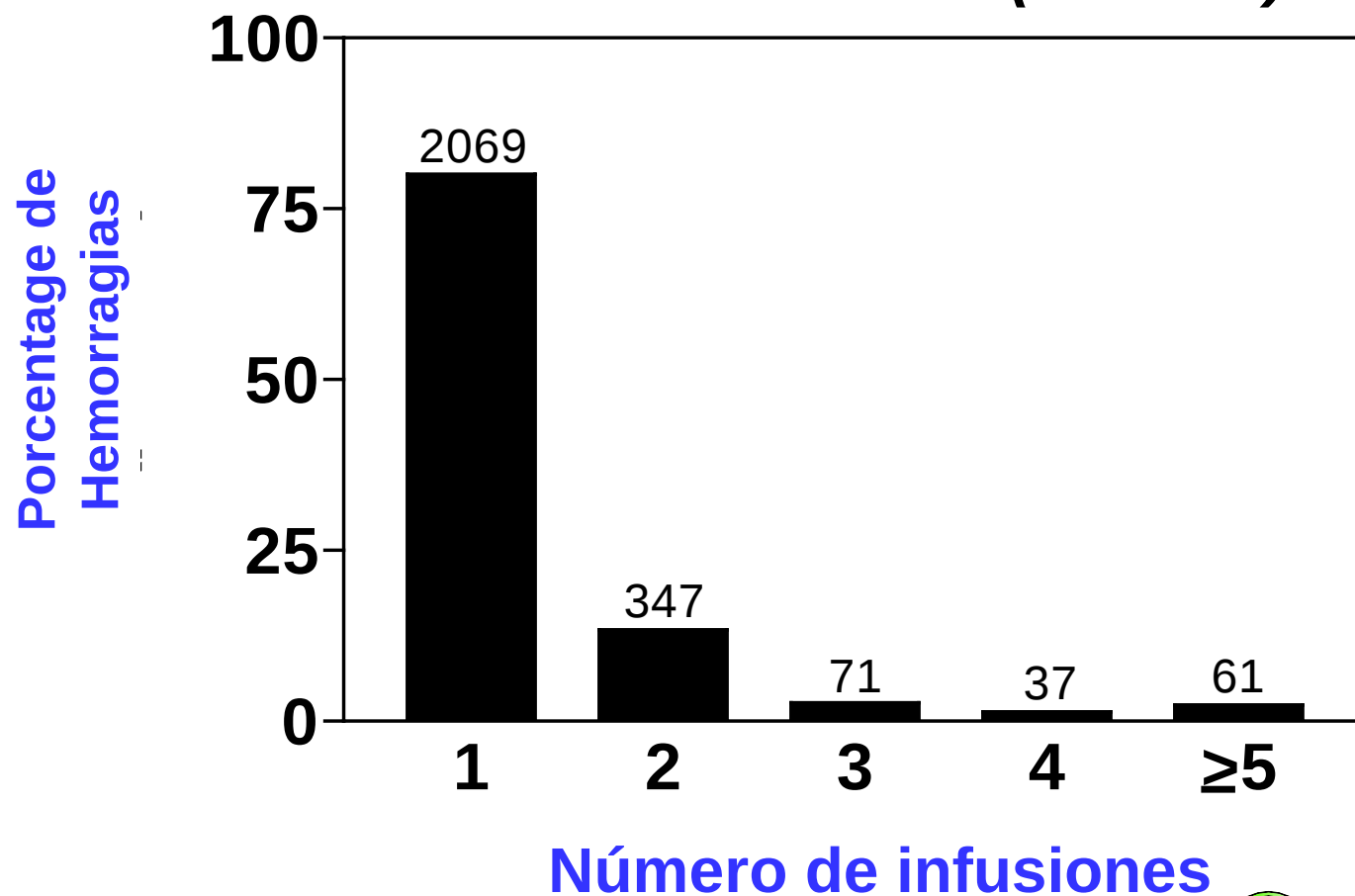
Bioequivalencia entre Kogenate[®] FS y Kogenate[®]



Bayer HealthCare

Eficacia: Tratamiento de la Hemorragia

(n=2.585)

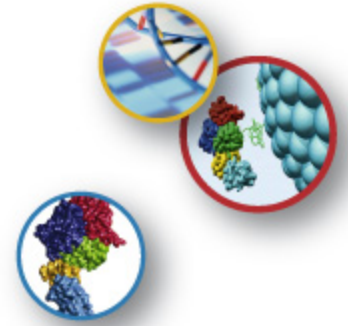


>93% de las hemorragias tratadas con 1-2 infusiones



Bayer HealthCare

Eficacia en Cirugía

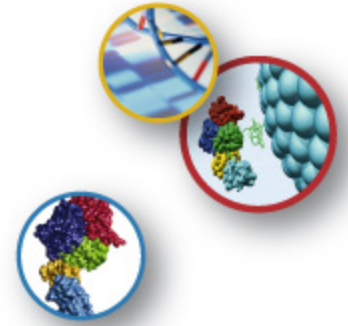


- 22 intervenciones en 15 pacientes
- Cirugía menor y mayor (desde extracciones dentales a craneotomía)
 - Pérdidas de sangre mínimas
 - Valoración de la hemostasia:
 - "Excelente" en 15 casos
 - "Buena" en 7 casos



Bayer HealthCare

Seguridad: inhibidores a Kogenate FS

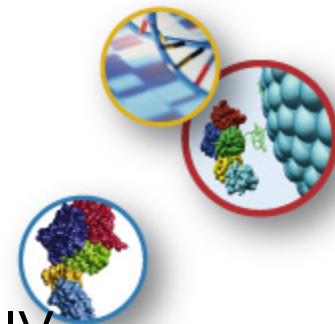


- Se realizaron test de Bethesda basalmente y a las semanas 4, 12, 24, y meses 12, 18 y 24, y al menos cada 3 meses durante los primeros 50 ED.
- Ningún paciente desarrolló anticuerpos inhibidores de novo
 - En un paciente se detecto un test positivo a inhibidor (≥ 0.6 BU). Durante los tests previos a la inclusion en el estudio presentaba un titulo medible de inhibidor (0.39 BU) y niveles de recuperacion de FVIII bajos.



Bayer HealthCare

Resumen sobre Seguridad

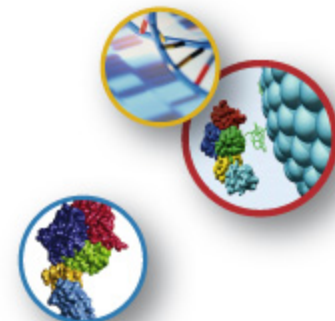


- No se observaron seroconversiones virales a hepatitis o HIV
- No se detectaron manifestaciones clínicas frente a proteínas murinas o de hámster
- Se reportaron un total de 24 eventos adversos en 13 pacientes con relación con el fármaco clasificada de “remota” o “posible”:
 - Dolor en el pecho
 - Diarrea
 - Hiperestesia
 - Hipertensión arterial
 - Incremento de inhibidor
 - Reacción en el lugar de la inyección
 - Lipotimia
 - Malestar general
 - Rinitis
 - Reacciones dermatológicas: rash, prurito, dermatitis seborreica, picor en la cara, sudoración
 - Sensación de cambio del sabor
 - Un paciente reportó palpitaciones clasificadas como severas, que cesaron con tratamiento analgésico.



Bayer HealthCare

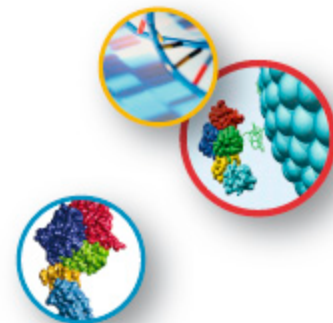
Conclusiones estudios en PTP



- PK bioequivalente entre Kogenate® y Kogenate® FS
- Eficaz en el tratamiento de hemorragias: de 2585 sangrados, el 93.5% se trataron con 1-2 infusiones
- Eficaz hemostasia en cirugía
- Ausencia de formación de inhibidores *de novo* al FVIII
- Solamente el 0.27% de las infusiones fueron atribuidas a reacciones adversas relacionadas con el producto
- *En resumen, Kogenate® FS fue bien tolerado, no causó reacciones adversas de relevancia y demostró un excelente control hemostático, por lo que se considera un FVIII eficaz y seguro para el tratamiento la Hemofilia A.*



Bayer HealthCare



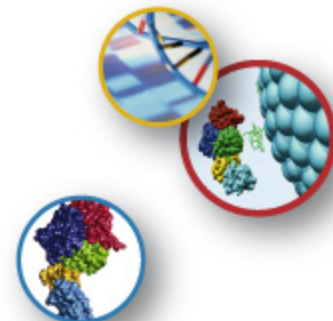
KOGENATE® FS en Pacientes Pediátricos con Hemofilia A severa: Seguridad y Eficacia en PUPs y MTPs

Kreuz W et al. Thromb Haemost 2005;93:457-467



Bayer HealthCare

Diseño del estudio



- Abierto, no-comparativo
- Población:
 - PUPs (0 ED)
 - y MTPs (≤ 4 ED)
- Periodo de Observación: 1997-2001 (>3 años)
 - Europa – 19 centros, 31 pacientes
 - Norteamérica – 13 centros, 30 pacientes



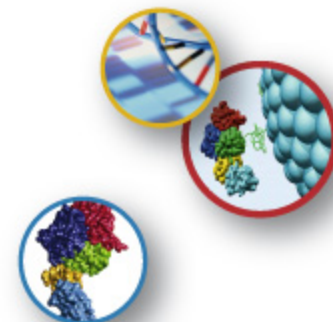
Bayer HealthCare

Pacientes

Hemofilia A severa

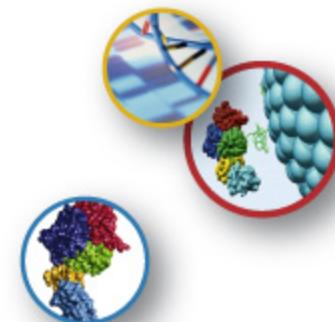
KOGENATE® FS

Total incluidos, n (%)	61
PUPs	37 (61)
MTPs (≤ 4 EDs)	24 (39)
FVIII:C, n (%)	
<1%	49 (80)
1%	4 (7)
>1%	8 (13)
Raza/etnia, n (%)	
Caucasica	48 (79)
Negra	5 (8)
Otra	8 (13)
Edad (meses) media $\pm$ SD (rango)	
Norteamerica	7.8 $\pm$ 6.7 (0.1–25.7)
Europa	13.3 $\pm$ 6.4 (2.0–27.0)



Bayer HealthCare

Exposición a Kogenate® FS



Se administraron 9.395 infusiones y más de 7,5 millones de UI

	Kogenate® FS (n = 61)
<i>Resultado por paciente</i>	mediana (rango)
Tiempo en estudio, días	887 (8–1123)
Días de Exposición (ED)	114 (4–478)
Infusiones, n	118 (4–482)
Consumo total de FVIII, IU	70,946 (1,735–1,073,901)
Dosis, IU kg ⁻¹	44.2 (28.2–166.9)

Incremento medio de FVIII: 2.04 ± 1.0 % por UI kg⁻¹



Bayer HealthCare

Tratamiento de hemorragias: Eficacia

Infusiones requeridas:

	NA n = 30	EU n = 31
Una ó dos infusiones	91 % (318 / 349)	88 % (348 / 395)

Respuesta de valoración subjetiva:

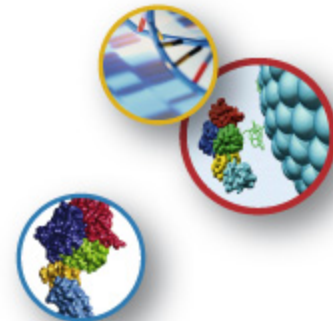
Excelente/Buena: NA 91,4% EU 90,2%

- Resultados comparables a los obtenidos en adultos con KOGENATE® Bayer y en PUPs con Kogenate®



Bayer HealthCare

Seguridad: Viral, Eventos Adversos

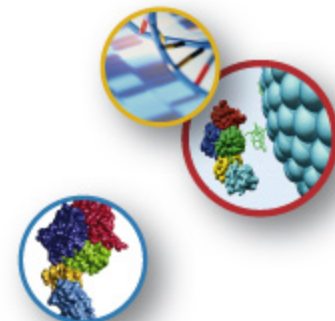


- La incidencia de eventos adversos considerados posiblemente relacionados con el fármaco fue del 0.14% (1 de cada 723 infusiones)
- No se evidenció transmisión de infecciones virales debidas a Kogenate® FS
 - Se monitorizó hepatitis A, B, C, y HIV basalmente y anualmente
 - Todas las seroconversiones observadas durante el estudio fueron por vacunaciones.
 - No se detectaron signos o síntomas de hepatitis en ningún paciente
 - Control de Parvovirus B19 basalmente y tras la 1a infusión
 - No se evidenció ninguna transmisión durante el estudio



Bayer HealthCare

Seguridad: Inhibidores



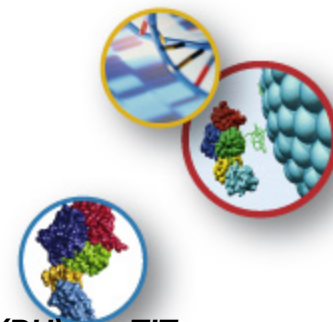
- Frecuencia de control de Inhibidores:
 - Nijmegen-modified Bethesda
 - Cada 3-4 ED hasta 20 EDs, luego
 - Cada 10 ED hasta 50 EDs, luego
 - Cada 3 meses hasta ≥ 2 años or finalización del estudio
- 9 de 60 (15%) pacientes evaluables desarrollaron un inhibidor (≥ 0.6 BU) durante el estudio
 - 3 baja respuesta (< 5 BU), 2 transitorios
 - 6 alta respuesta (> 5 BU)
- 5 pacientes no llegaron a completar 20 EDs al final del estudio; seguimiento post-estudio:
- 1 desarrolló inhibidor de baja respuesta; 3 sin inhibidor tras 20 EDs; 1 no pudo ser seguido.
- Máxima posible incidencia de inhibidores: 18% (12/60)



Bayer HealthCare

Seguridad: Inhibidores (cont)

Incidencia de inhibidores del 15% en PUPs/MTPs durante el estudio con KOGENATE® FS



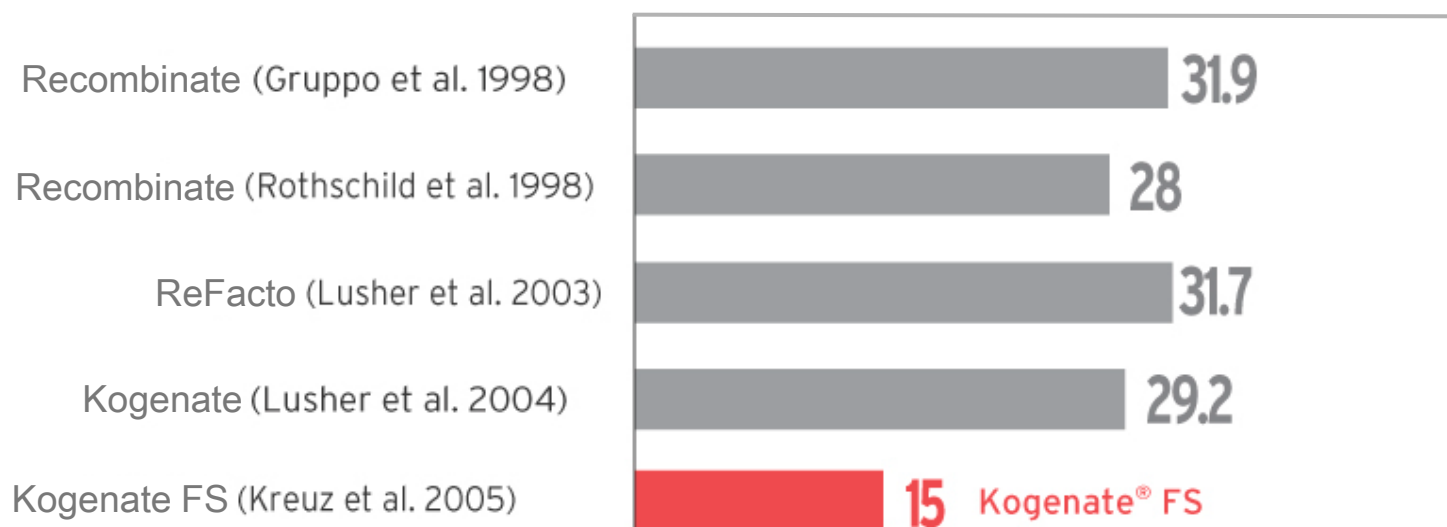
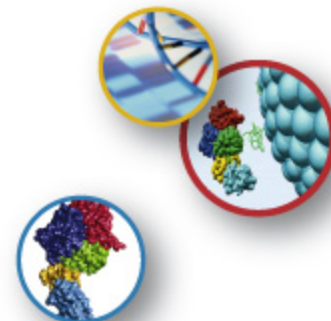
Paciente	Historia Familiar	Raza	Mutacion Genetica	Edad en la primera infusion	Prevía Exposicion (ED)	Exp (ED) hasta inhibidor	Nivel de inhibidor (BU)			TIT
							First	Peak	Last	
1	+	Caucasica	Inversion (exon 22)	1	0	18	0.9	110.0	110	S
2	-	Caucasica	Large deletion	11	1	6	1.2	1.3	<0.6	N
3	-	Caucasica	Inversion (exon 22)	19	0	9	1.2	13.0	3.9	N
4	-	Caucasica	Inversion (exon 22)	18	4	8	1.4	1.9	<0.6	N
5	-	Caucasica	Frameshift	13	0	3	2.8	4.0	<0.6	S
6	+	Otra	Inversion (exon 22)	5	1	4	18	154.0	60	N
7	-	Negra	Inversion (exon 22)	19	2	2	23	23.0	19	N
8	+	Negra	Deletion	<1	0	10	84	249.0	25	S
9	-	Caucasica	Nonsense	4	0	7	175	312.0	75	S

Mediana de presentacion de inhibidor = 9 ED



Bayer HealthCare

Porcentaje de Incidencia de Inhibidores en PUPs/MTPs con Hemophilia A severa

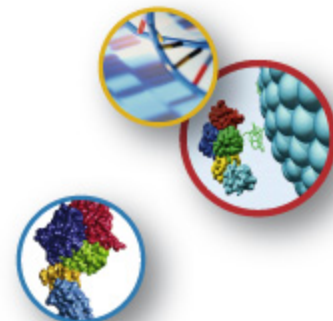


- Gruppo et al. *Haemophilia* 1998;4(3):abstract 291
- Rothschild et al. *Thromb Haemost* 1998;80(5):779-783
- Lusher et al. *Haemophilia* 2003;9:38-49
- Lusher et al. *J Thromb Haemost* 2004;2(4):574-583
- Kreuz et al. *Thromb Haemost* 2005;93:457-467



Bayer HealthCare

Conclusiones estudio PUPs/MTPs



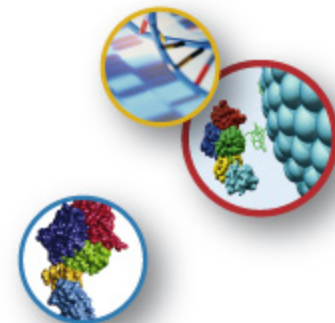
- Kogenate FS ha demostrado un control de la hemostasis excelente en pacientes pediatricos requiriendo solo 1 or 2 infusiones en la mayoria de hemorragias.
- El perfil de seguridad tras un promedio de 887 dias en estudio:
 - Baja incidencia de eventos adversos relacionados con el farmaco
 - Ausencia de transmisiones virales
- La incidencia de formación de inhibidores del 15% se halla entre las mas bajas publicadas en estudios comparables
 - La población estudiada no era de bajo riesgo de formación de inhibidor segun el perfil de mutaciones o etnia*

*Oldenburg et al, *Thromb Haemost*, 2006



Kogenate FS

Estudios de Seguimiento

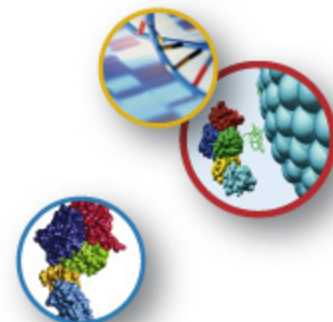


Estudios Completados	Pacientes analizados	Periodo de Observacion	Promedio de ED (SD)
EUROPA	220	2 años	187 (121)
JAPON	631	1 año	113 (108)
TAIWAN	70	1 año	67 (54)
EUROPA (2)	46	6 meses	56 (26)
EUROPA/ BIO-SET	306	3 meses	27 (23)
Total	1.273		



Bayer HealthCare

Los estudios de Seguimiento Post Registro corroboran una baja incidencia de inhibidores



- **Estudio Europeo PM Kogenate FS (n=202):**
 - 1/13 PUPs (7.7%)
 - 1/12 pacientes con 1-19 ED (8.3%)
 - 0/195 pacientes con ≥ 20 ED (0%)
- **Estudio Japonés PM Kogenate FS (n=636):**
 - 0/17 PUPs (0%)
 - 2/45 pacientes con 1-19 ED (4.4%)
 - 2/59 pacientes con 20-100 ED (3.4%)
 - 1/477 pacientes con >100 ED (0.2%)

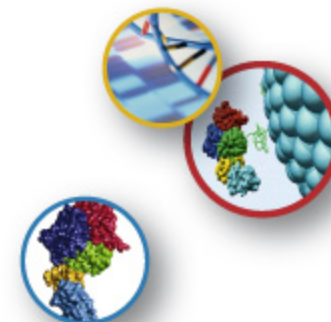
Ningun paciente desarrolló inhibidores en la transición de FVIII derivado plasmático a Kogenate FS (n>400)



Bayer HealthCare

Inhibidores en Estudios Clínicos prospectivos con KGFS

Ensayos Clínicos y de Seguimiento (n>1500 pacientes)



Tipo de estudio :	Numero de pacientes				Pacientes con inhibidor				
	Total	PUP/ 1-19 ED	20- 100 ED	>100 ED	Historia previa de inhibido- res	Nuevos inhibidores			Inhibidor recurren- te*
						PUP y <20 ED	20-100 ED	PTP >100 ED	
Ensayos Clínico	236	60	0	176	1	10	0	0	1
Segui- miento	1.273	105	99	1.018	105	4	2	1	3
Total	1.509	165	99	1.194	106**	14 (8.9%)	2 (2.2%)	1 (<0.1%)	4 (3.8%)

*Excluye pacientes en terapia de IT

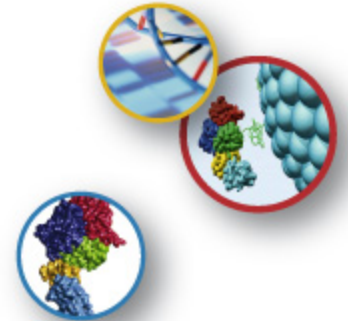
** 7 pacientes con <20ED, 8 pacientes con 20-100 ED, 91 pacientes con > 100ED



Bayer HealthCare

Estudio CANAL

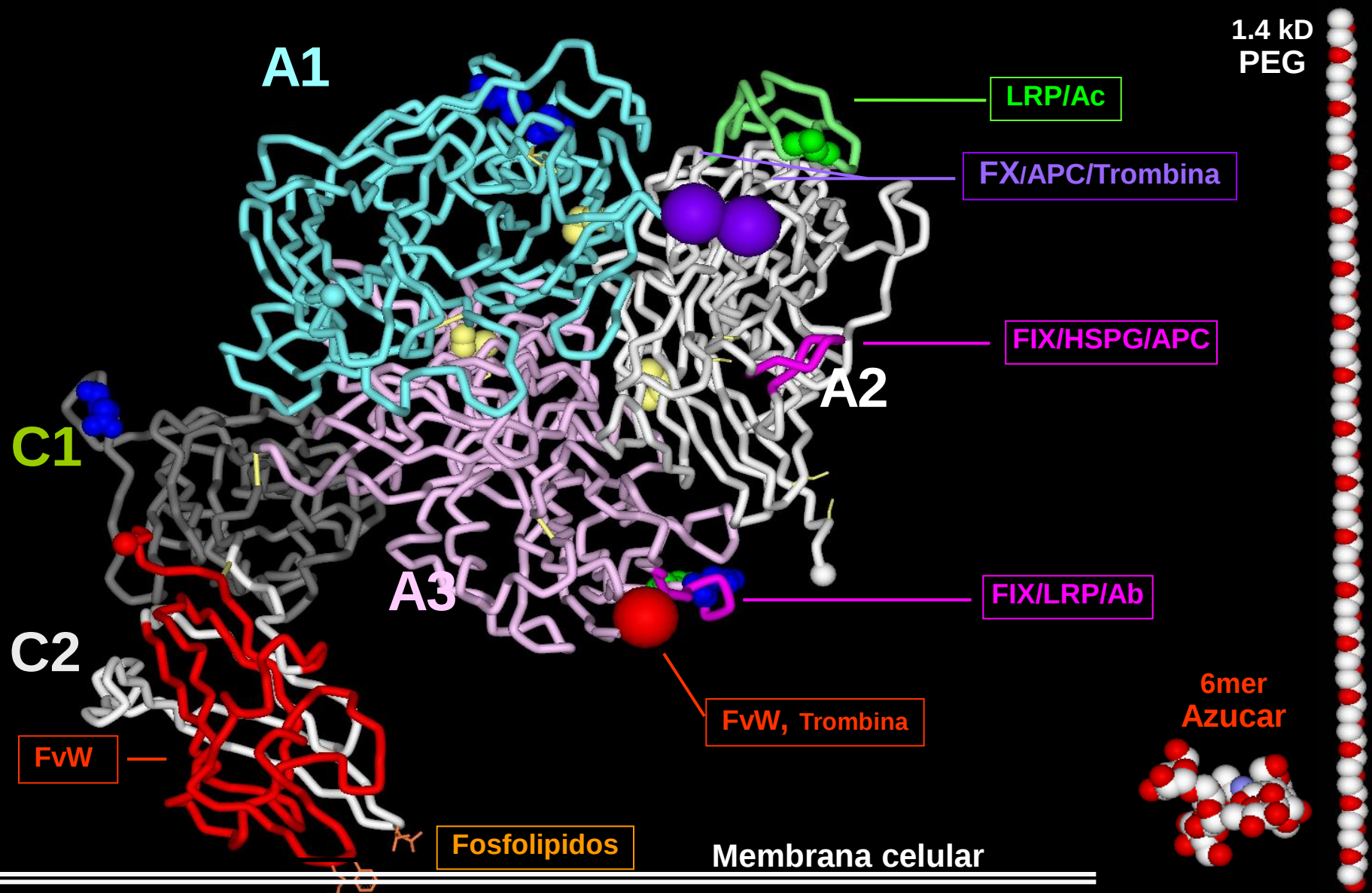
(Concerted Action on Neutralizing Antibodies in Hemophilia A)



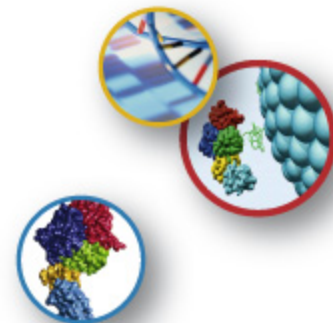
- Estudio retrospectivo que evalúa factores de riesgo de formación de inhibidores en PUPs (n=316)
 - Evaluación del tipo de FVIII:
 - No encuentra diferencias del riesgo entre FVIII recombinantes y plasmáticos (con o sin alto contenido de vWF); RR 0.8; [95% CI 0.5-1.3] y RR 1.0; [95% CI 0.6-1.6] respectivamente.
 - Cambio de un tipo de FVIII a otro:
 - No incrementa el riesgo de inhibidores; RR 1.1, [95% CI 0.6-1.8]



Puntos interactivos del Factor VIII: Funciones



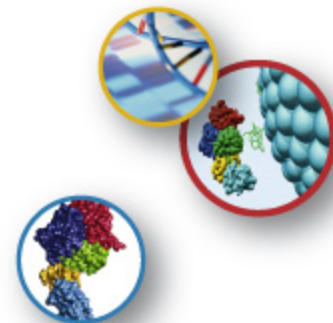
Próximos avances en Hemofilia



- Mejorar la eficacia del factor
 - Alargar la actividad/permanencia del FVIII y facilitar la profilaxis
 - >> Profilaxis en inyección 1 vez por semana
 - Kogenate-FS con Liposomas
 - rFVIII pegilado
- Reducir o eliminar la formación de inhibidores
 - Mayor complicación actual
- Curar la enfermedad (en lugar de “tratar”)
 - Terapia génica



Bayer HealthCare

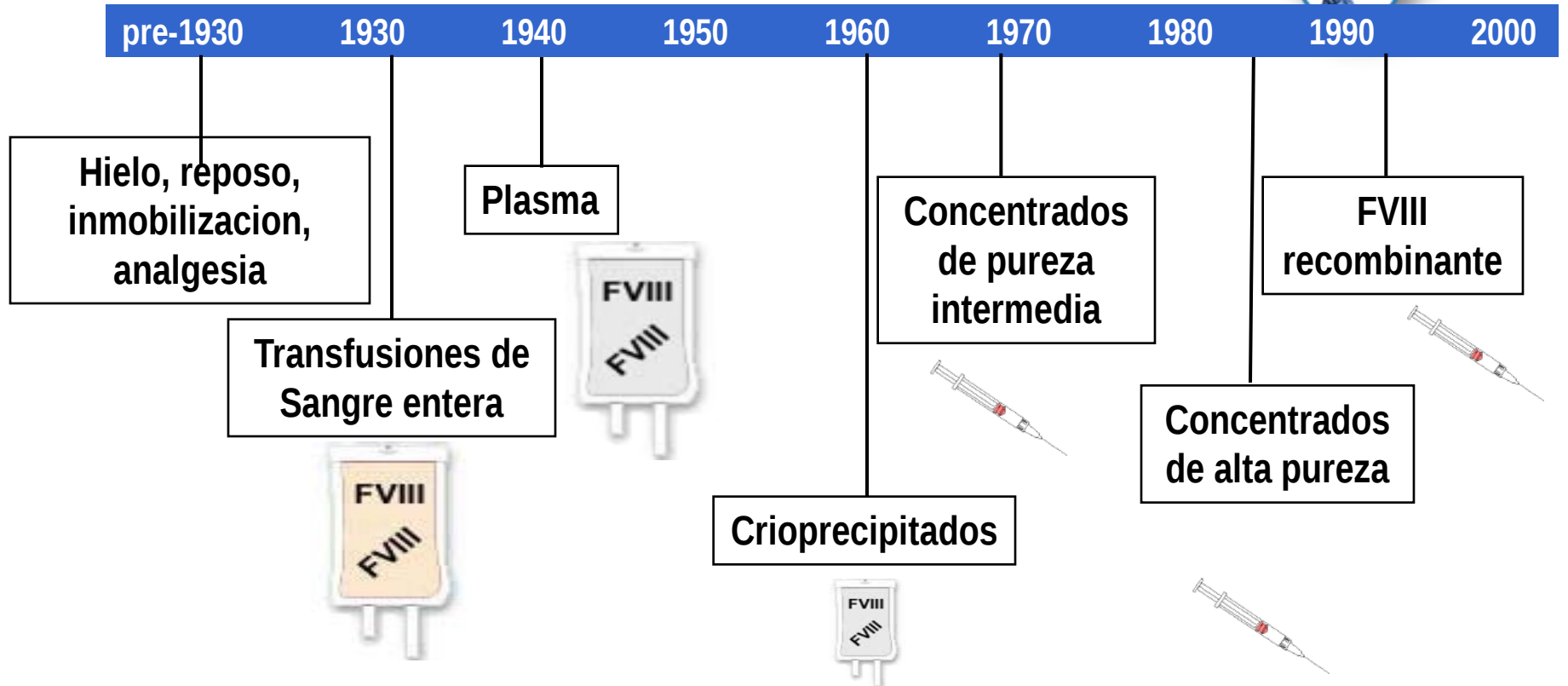
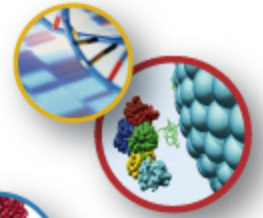


Muchas Gracias por su Atención



Bayer HealthCare

Evolucion del Tratamiento de la Hemophilia A



Volumen de Infusion (mL por 2000 IU):

>4000

2000

400

80



20

5

Bayer HealthCare