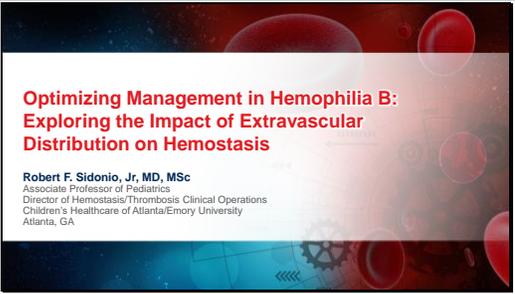
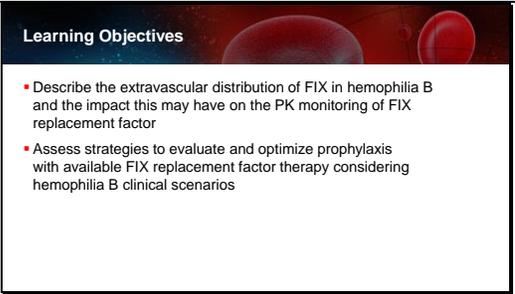
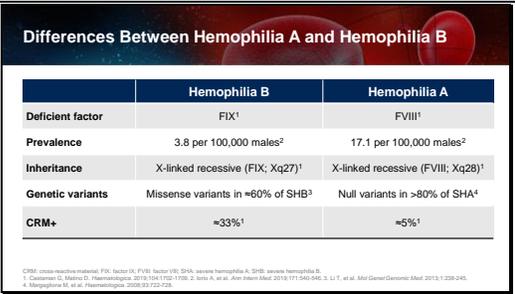


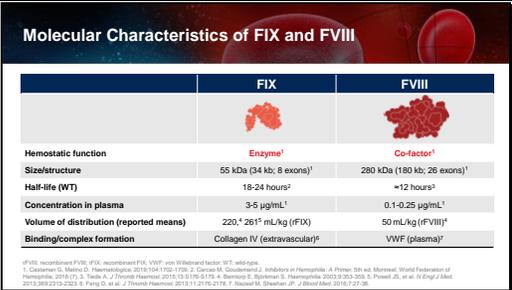
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

1		<p>Merci beaucoup de participer à cette session. Le titre de la présentation est « Optimiser la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase »</p> <p>Je m'appelle Robert Sidonio, Jr. Je suis professeur agrégé de pédiatrie et directeur des opérations cliniques dans mon établissement, le Children's Healthcare of Atlanta de l'université Emory, à Atlanta, en Géorgie.</p> <p>Allons-y et commençons.</p>																		
2		<p>Ce sont les objectifs d'apprentissage rapide, et ils sont assez simples :</p> <p>Nous allons décrire la distribution extravasculaire du FIX, son impact sur le suivi.</p> <p>Nous allons parler des stratégies pour évaluer et optimiser la prophylaxie.</p> <p>Et nous allons faire cela dans le contexte de l'évolution des nouveaux produits de facteurs sur le marché, et parler un peu des raisons pour lesquelles l'hémophilie B est différente de l'hémophilie A.</p> <p>Alors, allons-y et commençons.</p>																		
3	 <table border="1" data-bbox="277 1339 792 1514"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hemophilia B</th> <th>Hemophilia A</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Deficient factor</td> <td>FIX¹</td> <td>FVIII¹</td> </tr> <tr> <td>Prevalence</td> <td>3.8 per 100,000 males²</td> <td>17.1 per 100,000 males²</td> </tr> <tr> <td>Inheritance</td> <td>X-linked recessive (FIX; Xq27)¹</td> <td>X-linked recessive (FVIII; Xq28)¹</td> </tr> <tr> <td>Genetic variants</td> <td>Missense variants in ≈60% of SHB³</td> <td>Null variants in >80% of SHA⁴</td> </tr> <tr> <td>CRM+</td> <td>≈33%¹</td> <td>≈5%¹</td> </tr> </tbody> </table>		Hemophilia B	Hemophilia A	Deficient factor	FIX ¹	FVIII ¹	Prevalence	3.8 per 100,000 males ²	17.1 per 100,000 males ²	Inheritance	X-linked recessive (FIX; Xq27) ¹	X-linked recessive (FVIII; Xq28) ¹	Genetic variants	Missense variants in ≈60% of SHB ³	Null variants in >80% of SHA ⁴	CRM+	≈33% ¹	≈5% ¹	<p>Je pense donc que c'est vraiment important, et on nous enseigne souvent que les hémophilies A et B sont assez similaires ; elles ne présentent consécutivement qu'une seule différence. Mais cette différence est très importante. Comme vous pouvez le voir, la prévalence est nettement plus faible pour l'hémophilie B. Ce sont toutes deux des troubles récessifs liés au chromosome X.</p> <p>Cependant, l'une des principales différences est probablement qu'en dehors de quelques rares situations, les mutations faux-sens représentent la plus grande partie de l'hémophilie B sévère, alors que les variantes nulles sont plus courantes dans l'hémophilie A sévère.</p>
	Hemophilia B	Hemophilia A																		
Deficient factor	FIX ¹	FVIII ¹																		
Prevalence	3.8 per 100,000 males ²	17.1 per 100,000 males ²																		
Inheritance	X-linked recessive (FIX; Xq27) ¹	X-linked recessive (FVIII; Xq28) ¹																		
Genetic variants	Missense variants in ≈60% of SHB ³	Null variants in >80% of SHA ⁴																		
CRM+	≈33% ¹	≈5% ¹																		

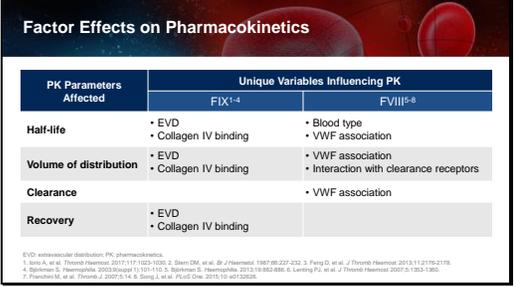
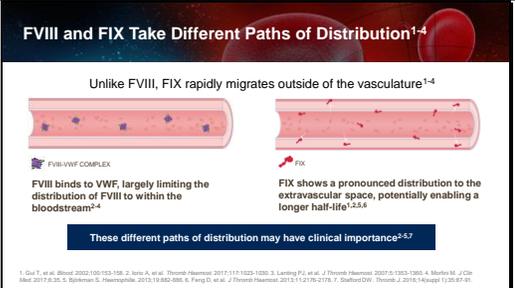
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

		<p>Et à cause de cela, il y a une différence dans ce qu'on appelle la positivité des matériaux à réaction croisée. Il y a donc de petites quantités de FIX, bien que potentiellement défectueux, qui circulent chez les personnes atteintes d'hémophilie B sévère, beaucoup plus que chez celles qui sont atteintes d'hémophilie A. Et cela peut expliquer certaines différences dans le phénotype de saignement et la façon dont les patients répondent aux produits de facteurs. Tout cela reste des théories.</p>																								
4	 <p>Molecular Characteristics of FIX and FVIII</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FIX</th> <th>FVIII</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Structure</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hemostatic function</td> <td>Enzyme¹</td> <td>Co-factor¹</td> </tr> <tr> <td>Size/structure</td> <td>55 kDa (34 kb; 8 exons)¹</td> <td>280 kDa (180 kb; 26 exons)¹</td> </tr> <tr> <td>Half-life (WT)</td> <td>18-24 hours²</td> <td>~12 hours³</td> </tr> <tr> <td>Concentration in plasma</td> <td>3-5 µg/mL¹</td> <td>0.1-0.25 µg/mL¹</td> </tr> <tr> <td>Volume of distribution (reported means)</td> <td>220 ± 26 L⁴ mL/kg (FIX)</td> <td>50 mL/kg (FVIII)⁴</td> </tr> <tr> <td>Binding/complex formation</td> <td>Collagen IV (extravascular)⁵</td> <td>VWF (plasma)⁷</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>¹ FIX recombinant FVIII; FIX recombinant FVIII; VWF von Willebrand factor; WT wild type. ² Cokerill G, Hahm D. Hematology. 2010;104(12):1700-2. Garcia M, Gaudinot J. Inhibitors in Hemophilia. A. Prober S, ed. Montreal: World Federation of Hematology; 2018:171. 3. Tiede A. J Thromb Haemostasis. 2010;113(1):179-84. Berning S, Blomman S. Hematology. 2013;9:203-203. 4. Powell JL, et al. N Engl J Med. 2013;369(22):2203-8. Peng D, et al. J Thromb Haemostasis. 2013;11(12):2179-2181. 5. Hsu H, Shih H, et al. Blood. 2010;115:227-230.</small></p>		FIX	FVIII	Structure			Hemostatic function	Enzyme ¹	Co-factor ¹	Size/structure	55 kDa (34 kb; 8 exons) ¹	280 kDa (180 kb; 26 exons) ¹	Half-life (WT)	18-24 hours ²	~12 hours ³	Concentration in plasma	3-5 µg/mL ¹	0.1-0.25 µg/mL ¹	Volume of distribution (reported means)	220 ± 26 L ⁴ mL/kg (FIX)	50 mL/kg (FVIII) ⁴	Binding/complex formation	Collagen IV (extravascular) ⁵	VWF (plasma) ⁷	<p>Lorsque l'on regarde les caractéristiques moléculaires des produits, le FIX est une enzyme et le FVIII est un cofacteur.</p> <p>Les différences de taille sont importantes. Nous le savons grâce aux études sur la thérapie génique.</p> <p>La demi-vie est beaucoup plus longue dans le cas de l'hémophilie B.</p> <p>Et la concentration de la quantité de protéines est beaucoup plus élevée pour le FIX que pour le FVIII. Cela peut expliquer certains problèmes de développement de complications chez les personnes ayant des inhibiteurs.</p> <p>Et l'une des principales différences est probablement que, si l'on considère les éléments auxquels il se lie, le FVIII réside en grande partie dans le plasma. Il est lié au facteur de von Willebrand.</p> <p>Et lorsque vous regardez leur volume de distribution, le FIX a des interactions en dehors de l'espace intravasculaire et se lie à quelque chose appelé collagène IV dans la matrice extracellulaire, dont nous allons beaucoup parler avec les prochaines diapositives.</p>
	FIX	FVIII																								
Structure																										
Hemostatic function	Enzyme ¹	Co-factor ¹																								
Size/structure	55 kDa (34 kb; 8 exons) ¹	280 kDa (180 kb; 26 exons) ¹																								
Half-life (WT)	18-24 hours ²	~12 hours ³																								
Concentration in plasma	3-5 µg/mL ¹	0.1-0.25 µg/mL ¹																								
Volume of distribution (reported means)	220 ± 26 L ⁴ mL/kg (FIX)	50 mL/kg (FVIII) ⁴																								
Binding/complex formation	Collagen IV (extravascular) ⁵	VWF (plasma) ⁷																								

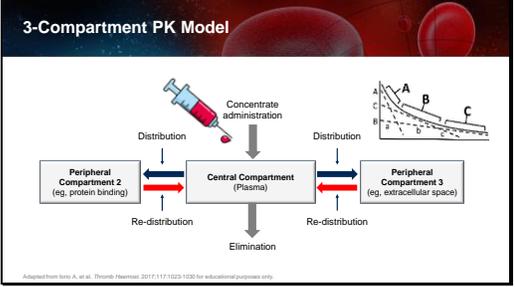
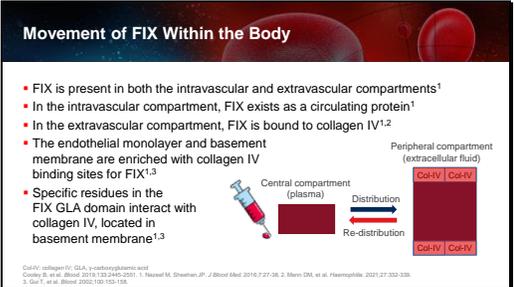
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

<p>5</p>	 <p>Factor Effects on Pharmacokinetics</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PK Parameters Affected</th> <th colspan="2">Unique Variables Influencing PK</th> </tr> <tr> <th>FIX¹⁻⁴</th> <th>FVIII⁵⁻⁸</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Half-life</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Blood type VWF association </td> </tr> <tr> <td>Volume of distribution</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> VWF association Interaction with clearance receptors </td> </tr> <tr> <td>Clearance</td> <td></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> VWF association </td> </tr> <tr> <td>Recovery</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding </td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>EVD: extravascular distribution; PK: pharmacokinetics. 1. Soria A, et al. <i>Thromb Haemostasis</i>. 2017;117:1023-1030. 2. Stein DM, et al. <i>Br J Haematol</i>. 1987;66:227-232. 3. Fang D, et al. <i>J Thromb Haemostasis</i>. 2013;13:2176-2178. 4. Björkman S. <i>Haemophilia</i>. 2003;9(suppl 1):104-110. 5. Björkman S. <i>Haemophilia</i>. 2013;19:862-866. 6. Santoro SA, et al. <i>J Thromb Haemostasis</i>. 2007;7:1320-1326. 7. Frentham DJ, et al. <i>Thromb J</i>. 2007;9:14. 8. Santoro SA, et al. <i>PLoS One</i>. 2010;5:e12122.</small></p>	PK Parameters Affected	Unique Variables Influencing PK		FIX ¹⁻⁴	FVIII ⁵⁻⁸	Half-life	<ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding 	<ul style="list-style-type: none"> Blood type VWF association 	Volume of distribution	<ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding 	<ul style="list-style-type: none"> VWF association Interaction with clearance receptors 	Clearance		<ul style="list-style-type: none"> VWF association 	Recovery	<ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding 		<p>Nous savons qu'il y a des effets sur la pharmacocinétique. Il y a quelques différences uniques.</p> <p>Lorsque vous regardez la demi-vie, le FVIII a une extension largement limitée de la demi-vie en raison de son association avec le VWF. Il existe de nouveaux produits qui tentent de découpler cela.</p> <p>Le volume de distribution du FIX est nettement plus important car il a des interactions en dehors du vaisseau sanguin.</p> <p>Et la clairance est associée au VWF et au FVIII -- et pas tellement, évidemment, au FIX.</p> <p>Et la récupération peut être largement affectée par la distribution extravasculaire du FIX.</p>
PK Parameters Affected	Unique Variables Influencing PK																		
	FIX ¹⁻⁴	FVIII ⁵⁻⁸																	
Half-life	<ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding 	<ul style="list-style-type: none"> Blood type VWF association 																	
Volume of distribution	<ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding 	<ul style="list-style-type: none"> VWF association Interaction with clearance receptors 																	
Clearance		<ul style="list-style-type: none"> VWF association 																	
Recovery	<ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding 																		
<p>6</p>	 <p>FVIII and FIX Take Different Paths of Distribution¹⁻⁴</p> <p>Unlike FVIII, FIX rapidly migrates outside of the vasculature¹⁻⁴</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>FVIII-VWF COMPLEX</p> <p>FVIII binds to VWF, largely limiting the distribution of FVIII to within the bloodstream¹⁻⁴</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>FIX</p> <p>FIX shows a pronounced distribution to the extravascular space, potentially enabling a longer half-life^{1-5,6}</p> </div> </div> <p style="background-color: #004a99; color: white; padding: 5px; text-align: center;">These different paths of distribution may have clinical importance^{2,5,7}</p> <p><small>1. Santoro SA, et al. <i>Blood</i>. 2002;100:1525-1530. 2. Soria A, et al. <i>Thromb Haemostasis</i>. 2017;117:1023-1030. 3. Santoro SA, et al. <i>J Thromb Haemostasis</i>. 2007;7:1320-1326. 4. Björkman S. <i>J Clin Invest</i>. 2017;127:35. 5. Björkman S. <i>Haemophilia</i>. 2013;19:862-866. 6. Fang D, et al. <i>J Thromb Haemostasis</i>. 2013;13:2176-2178. 7. Santoro SA, et al. <i>Thromb J</i>. 2010;12(suppl 1):S67-69.</small></p>	<p>Examinons donc cela visuellement.</p> <p>Si vous regardez le FVIII et le FIX, sur la partie gauche de la diapositive, le FIX, comme nous l'avons déjà mentionné, se lie au VWF, en limitant sa distribution à la circulation sanguine.</p> <p>Et en comparaison, et à l'inverse, le FIX, lorsqu'il pénètre dans la circulation sanguine à partir d'une injection, une importante partie de celui-ci quitte cette circulation et se lie au collagène IV dans la matrice extracellulaire. Et il y a une certaine redistribution dont nous allons parler.</p> <p>Donc, des voies de distribution très différentes, qui ont probablement une certaine importance clinique. Des études précliniques ont certainement montré qu'il y a une différence.</p>																	

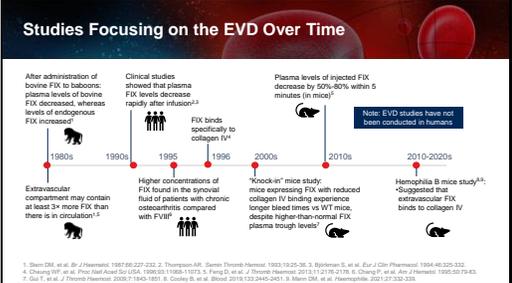
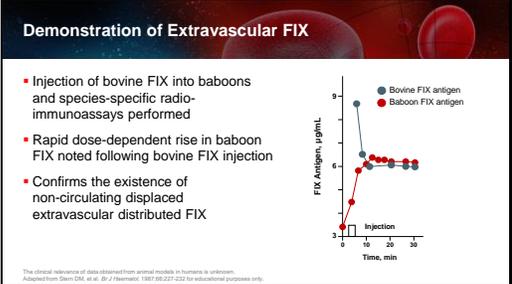
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

<p>7</p>	 <p>3-Compartment PK Model</p> <p>The diagram illustrates a three-compartment pharmacokinetic model. It consists of three main compartments: Peripheral Compartment 2 (e.g., protein binding), Central Compartment (Plasma), and Peripheral Compartment 3 (e.g., extracellular space). Concentrate administration is shown entering the Central Compartment. Arrows indicate the flow of the drug: Distribution from Central to both Peripheral compartments, and Re-distribution from both Peripheral compartments back to the Central compartment. Elimination is shown as an arrow pointing away from the Central compartment. A graph in the top right shows a typical triphasic concentration-time curve with phases labeled A, B, and C, and corresponding points a, b, and c on the x-axis.</p>	<p>L'une des choses importantes à comprendre est qu'il existe certaines différences entre les produits. Certains des produits ont été largement décrits comme un modèle à trois compartiments lorsque nous parlons de demi-vie standard, de FIX ou de protéine native.</p> <p>Ainsi, lorsque vous injectez, avec cette seringue de taille caricaturale, le FIX dans le compartiment central, il y pénètre, comme l'illustre le changement de couleur ici.</p> <p>Et puis, immédiatement, il est distribué et redistribué dans différents compartiments : dans le premier, l'espace extracellulaire ; dans le second, il est lié au collagène IV. Et ce, avant qu'il ne soit redistribué et finalement éliminé. Et cela est visuellement représenté par la courbe en haut de l'écran, comme vous pouvez le voir ici.</p>
<p>8</p>	 <p>Movement of FIX Within the Body</p> <ul style="list-style-type: none"> FIX is present in both the intravascular and extravascular compartments¹ In the intravascular compartment, FIX exists as a circulating protein¹ In the extravascular compartment, FIX is bound to collagen IV^{1,2} The endothelial monolayer and basement membrane are enriched with collagen IV binding sites for FIX^{1,3} Specific residues in the FIX GLA domain interact with collagen IV, located in basement membrane^{1,3} <p>The diagram shows a syringe injecting FIX into the Central compartment (plasma). An arrow labeled 'Distribution' points to the Peripheral compartment (extracellular fluid), where FIX is shown bound to collagen IV (C_α-IV). A return arrow labeled 'Re-distribution' points back to the Central compartment.</p> <p><small>C_α-IV collagen IV; GLA γ-carboxyglutamate Coulter B, et al. Blood. 2019;133(24):2551-1. Nassarif M, Shaahian JP. J Blood Med. 2016;7:27-38. 2. Manni DM, et al. Haemophilia. 2021;27:322-330. 3. Gao F, et al. Blood. 2020;136:1554-1565.</small></p>	<p>Nous savons que le FIX se déplace dans le corps, qu'il entre dans les deux compartiments.</p> <p>Il existe en tant que protéine circulante, essentiellement dans l'espace intravasculaire.</p> <p>Et la plupart sont liés au collagène IV dans l'espace extravasculaire.</p> <p>Et comme nous l'avons déjà mentionné, il y a cette membrane basale qui est enrichie avec ces sites de liaison au collagène IV. Nous ne parlerons pas de la découverte de ce site, mais il a été découvert il y a plusieurs décennies comme un site de liaison critique pour le FIX.</p> <p>Et nous savons que le domaine GLA du FIX interagit avec ce collagène IV. Et nous le savons parce que nous pouvons le modifier, et augmenter ou diminuer la liaison, ce qui a été étudié dans les modèles précliniques chez la souris.</p> <p>Donc, à nouveau, le FIX entre dans les compartiments centraux. Il est distribué dans le compartiment</p>

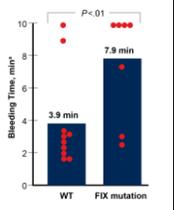
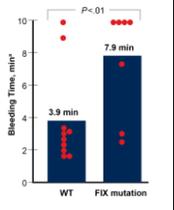
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

		<p>extracellulaire. Et puis il est finalement redistribué et éliminé.</p> <p>Espérons que la répétition aidera les gens à mieux comprendre ce concept. Et encore une fois, ce n'est pas quelque chose que j'ai aidé à comprendre. Il s'agit plutôt des implications cliniques, que j'ai contribué à illustrer au cours des dernières années.</p>
<p>9</p>		<p>Il y a de nombreuses études qui ont été réalisées par beaucoup de grands médecins.</p> <p>Une grande partie de ce travail a été réalisée à l'Université de Caroline du Nord. Et cela a commencé dans une large mesure avec l'expérience principale des années 1980 dans laquelle les chercheurs ont découvert et démontré qu'il y avait une distribution extravasculaire, jusqu'à la fin, dans laquelle nous avons découvert que le FIX extravasculaire se lie au collagène IV. Vous pouvez modifier ce dosage, et vous pouvez réellement augmenter et diminuer l'attachement. Et cela a un effet, comme prévu, sur le contrôle des saignements, au moins dans le modèle de la souris.</p>
<p>10</p>		<p>Les expériences les plus marquantes ont été réalisées en 1987. Elles ont utilisé un modèle de babouin et ont pu mesurer la différence entre le FIX bovin et le FIX du babouin grâce à des tests radio-immunologiques spécifiques à chaque espèce.</p> <p>Et donc ce que les chercheurs ont fait, c'est qu'ils avaient un modèle de babouin dans lequel ils avaient l'hémophilie B. Et vous pouvez voir ici, sur le côté droit, quand ils ont réalisé l'injection, comme indiqué dans la case, là, le IX du babouin était non mesurable au moment zéro.</p> <p>Et puis finalement, comme ils ont injecté du FIX bovin, comme vous pouvez le voir en haut de la diapositive, tout d'un coup, dans l'espace intravasculaire, vous êtes en mesure de mesurer le FIX de babouin alors qu'il n'était pas mesurable auparavant.</p>

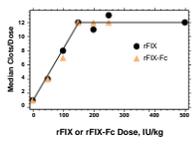
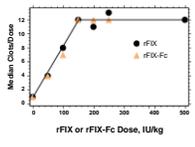
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

		<p>Et c'est probablement en raison du déplacement -- le IX bovin est entré en circulation, a déplacé le IX du babouin de l'espace extravasculaire et l'a poussé dans l'espace intravasculaire. Et cela a prouvé l'existence d'un dépôt extravasculaire de FIX.</p>
<p>11</p>	<p>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX</p> <ul style="list-style-type: none"> FIX binds to collagen IV but clinical significance was not known Knock-in mice constructed creating K5A mutation, reducing the affinity of FIX for collagen IV <p><small>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. Bleeding terminated at 10 minutes. Adapted from Guo T, et al. J Thromb Haemostasis. 2020; 21:1824-1831 for educational purposes only.</small></p>	<p>En avançant rapidement, d'autres expériences ont été faites, qui voulaient déterminer si cette interaction avait une signification clinique. Parce que s'il n'y a pas de signification clinique, c'est important à comprendre, mais ce n'est peut-être pas important pour les cliniciens.</p> <p>Les chercheurs ont donc créé une souris « knock-in » et ont ajouté une mutation, la mutation K5A dans le domaine GLA, qui réduit l'affinité du FIX pour le collagène IV.</p> <p>Donc la théorie serait que, si vous diminuez l'interaction et si rien ne se passe, alors qui s'en soucie ? Mais si cela diminue l'interaction et que la souris saigne beaucoup plus, alors cela prouve que cette interaction est cliniquement significative.</p>
<p>12</p>	<p>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX</p> <ul style="list-style-type: none"> FIX binds to collagen IV but clinical significance was not known Knock-in mice constructed creating K5A mutation, reducing the affinity of FIX for collagen IV Time to coagulation in mice (tail bleeding) with FIX mutation (K5A) was prolonged compared with WT FIX  <p><small>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. Bleeding terminated at 10 minutes. Adapted from Guo T, et al. J Thromb Haemostasis. 2020; 21:1824-1831 for educational purposes only.</small></p>	<p>Et c'est ce qui s'est passé. Voici les temps de saignement de la queue, comme vous pouvez le voir ici sur le côté droit de l'écran. Le type sauvage est listé sur le côté gauche. Le temps de saignement était de 3,9 minutes.</p> <p>Quand ils ont diminué l'interaction du FIX pour le collagène IV, il y a eu beaucoup plus de saignements.</p>
<p>13</p>	<p>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX</p> <ul style="list-style-type: none"> FIX binds to collagen IV but clinical significance was not known Knock-in mice constructed creating K5A mutation, reducing the affinity of FIX for collagen IV Time to coagulation in mice (tail bleeding) with FIX mutation (K5A) was prolonged compared with WT FIX Preclinical research suggests a hemostatic role of extravascular FIX  <p><small>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. Bleeding terminated at 10 minutes. Adapted from Guo T, et al. J Thromb Haemostasis. 2020; 21:1824-1831 for educational purposes only.</small></p>	<p>Cela prouve donc qu'il y avait, au moins dans les modèles précliniques, une certaine inquiétude quant à l'importance de cette interaction -- ce qui suggère à nouveau un rôle hémostatique du FIX extravasculaire.</p>

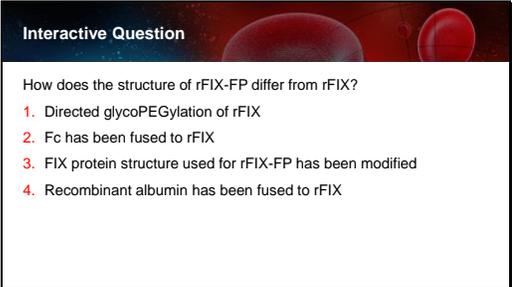
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

<p>14</p>	<p>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Comparison of different doses of FIX and the hemostatic effect 7 days post injection in mice with hemophilia B 50-500 IU/kg^a of rFIX-Fc and rFIX injected Ability to maintain hemostasis evaluated using saphenous vein model  <p><small>^aThe clinical relevance of data obtained from mouse models to humans is unknown. Adapted from Cooney B, et al. <i>Blood</i> 2016;128:200-202 for educational purposes only.</small></p>	<p>Avançons rapidement ; voici quelques autres expériences. Ce qu'ils voulaient faire, c'était de regarder quelles étaient les doses. Pourraient-ils vraiment saturer ces récepteurs ?</p> <p>Et vous pouvez voir ici dans le modèle de souris dans lequel ils mesuraient le nombre de caillots par dose, et à un moment donné, ici, vous pouvez voir ici, ils ont examiné le FIX-Fc recombinant et le FIX à demi-vie standard.</p> <p>En augmentant la dose jusqu'à environ 150 UI/kg, ils n'ont pas constaté d'amélioration de l'hémostase. Et ceci en utilisant un modèle de veine saphène, donc différent du temps de saignement de la queue. Toutefois, dans l'ensemble, les résultats ont été assez similaires.</p>
<p>15</p>	<p>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Comparison of different doses of FIX and the hemostatic effect 7 days post injection in mice with hemophilia B 50-500 IU/kg^a of rFIX-Fc and rFIX injected Ability to maintain hemostasis evaluated using saphenous vein model — Maximum efficacy achieved at 150 IU/kg  <p><small>^aThe clinical relevance of data obtained from mouse models to humans is unknown. Adapted from Cooney B, et al. <i>Blood</i> 2016;128:200-202 for educational purposes only.</small></p>	<p>Cela a donc démontré qu'il y a probablement des points de saturation. Et c'était avec une dose d'environ 150 UI/kg. Peu importe combien vous en administrez, vous n'atteignez plus l'hémostase. Et c'est probablement parce que vous avez saturé ces récepteurs.</p>
<p>16</p>	<p>The Importance of Cross-Reactive Material</p> <ul style="list-style-type: none"> CRM is a protein that has lost its function due to a mutation, but is recognizable by its ability to react with antibodies raised against the normal protein^{1,3} Patients with hemophilia who are CRM+ produce variable amounts of defective FVIII or FIX^{2,4} In patients who are CRM-, the presence of a null mutation prevents the synthesis of any detectable FVIII or FIX antigen^{2,4} Null mutations are more common in patients with hemophilia A whereas missense mutations are most common in patients with hemophilia B³ ≈5% of patients with hemophilia A are CRM+ and have FVIII levels in the circulation of ≈30% of the normal quantity^{2,3} Nearly 1/3 of patients with hemophilia B are CRM+ and have variable FIX levels³ <p><small>¹ Cooney B, et al. <i>Blood</i> 2016;128:200-202. ² Anwar K, et al. <i>Blood</i> 2008;112:536-545. ³ Colaneri G, Mannu D. <i>Hemostasis</i> 2016;104:1702-1705. ⁴ Mannu D, et al. <i>Hemophilia</i> 2013;17:1302-1310.</small></p>	<p>Revenons maintenant à la discussion sur la positivité des matériaux réactifs croisés :</p> <p>Nous avons mentionné précédemment que les mutations faux-sens constituent la majeure partie des patients atteints d'hémophilie B sévère, par rapport aux mutations nulles.</p> <p>Et ce que cela signifie, en pratique, c'est que les patients atteints d'hémophilie B sévère sont beaucoup plus susceptibles d'avoir un matériau à réaction croisée positif, par rapport à ceux atteints d'hémophilie A, et cela pourrait avoir une implication clinique.</p> <p>Et il y a eu des expériences dans lesquelles les souris réagissent mieux si elles sont CRM-négatives, par rapport aux souris CRM-positives. Cela dépend</p>

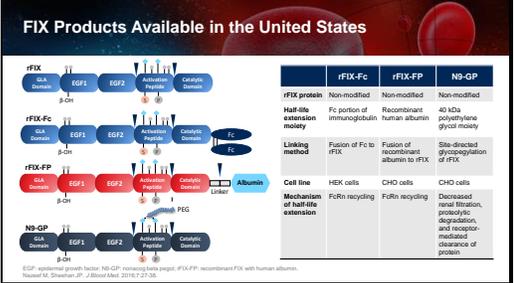
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

		<p>probablement aussi du type de produit que vous utilisez.</p> <p>Et il est certain qu'il existe un potentiel d'interaction entre un produit FIX défectueux en circulation et des produits FIX perfusés, en comparant les deux pour les mêmes sites d'attachement. Mais bien sûr, le FIX perfusé va être beaucoup plus efficace que le FIX défectueux.</p> <p>On peut donc craindre que certains de ces patients répondent mieux s'ils sont CRM-négatifs que CRM-positifs. Et il peut y avoir une certaine différence entre les produits.</p> <p>Ce sont donc des choses que nous évaluons largement comme une possibilité. Et nous recevrons d'autres informations à venir sur ce sujet au cours des prochaines années.</p>
17	 <p>Interactive Question</p> <p>How does the structure of rFIX-FP differ from rFIX?</p> <ol style="list-style-type: none">1. Directed glycoPEGylation of rFIX2. Fc has been fused to rFIX3. FIX protein structure used for rFIX-FP has been modified4. Recombinant albumin has been fused to rFIX	<p>Nous en sommes au moment de la présentation où nous avons une question interactive. Je vais lire la question -- c'est assez simple -- et vous donner quelques secondes pour y répondre. La question est la suivante :</p> <p>Comment la structure de la protéine de fusion FIX recombinante diffère-t-elle du produit FIX natif ou recombinant ?</p> <p>Les options sont les suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none">1) GlycoPEGylation dirigée du FIX ; ainsi, la protéine de fusion FIX recombinante des produits glycoPEGylés2) Est-ce un Fc qui a été fusionné comme partenaire de liaison au FIX recombinant ?3) S'agit-il d'une structure de la protéine FIX recombinante utilisée qui a été modifiée ; ou4) S'agit-il d'albumine recombinante qui a été utilisée comme protéine de liaison et fusionnée au FIX ? <p>Je vous donne quelques secondes pour vous permettre de vous décider. J'espère que vous avez</p>

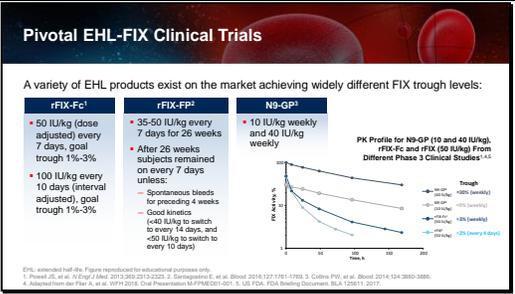
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

		<p>bien compris. Si ce n'est pas le cas, ce n'est pas grave, nous allons passer tout cela en revue.</p>																								
<p>18</p>	<p>Interactive Question</p> <p>How does the structure of rFIX-FP differ from rFIX?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Directed glycoPEGylation of rFIX 2. Fc has been fused to rFIX 3. FIX protein structure used for rFIX-FP has been modified 4. Recombinant albumin has been fused to rFIX 	<p>Le FIX-FP recombinant diffère donc en ce qu'il est un produit de fusion. Et je vais vous le montrer sur la prochaine diapositive :</p>																								
<p>19</p>	<p>FIX Products Available in the United States</p>  <table border="1" data-bbox="553 947 776 1146"> <thead> <tr> <th></th> <th>rFIX-Fc</th> <th>rFIX-FP</th> <th>N9-GP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>rFIX protein</td> <td>Non-modified</td> <td>Non-modified</td> <td>Non-modified</td> </tr> <tr> <td>Half-life extension moiety</td> <td>Fc portion of immunoglobulin</td> <td>Recombinant human albumin</td> <td>40 kDa polyethylene glycol moiety</td> </tr> <tr> <td>Linking method</td> <td>Fusion of Fc to rFIX</td> <td>Fusion of recombinant albumin to rFIX</td> <td>Site-directed glycopegylation of rFIX</td> </tr> <tr> <td>Cell line</td> <td>HEK cells</td> <td>CHO cells</td> <td>CHO cells</td> </tr> <tr> <td>Mechanism of half-life extension</td> <td>FcRn recycling</td> <td>FcRn recycling</td> <td>Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein</td> </tr> </tbody> </table>		rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP	rFIX protein	Non-modified	Non-modified	Non-modified	Half-life extension moiety	Fc portion of immunoglobulin	Recombinant human albumin	40 kDa polyethylene glycol moiety	Linking method	Fusion of Fc to rFIX	Fusion of recombinant albumin to rFIX	Site-directed glycopegylation of rFIX	Cell line	HEK cells	CHO cells	CHO cells	Mechanism of half-life extension	FcRn recycling	FcRn recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	<p>Ce sont donc tous les produits disponibles actuellement sur le marché. Il y a évidemment différentes marques de ce produit pour une demi-vie standard, mais elles sont en grande partie les mêmes.</p> <p>En commençant par le haut, ici, voici la protéine non modifiée de FIX. Vous pouvez voir le domaine RAG. Les domaines du FCE. Le peptide d'activation. Et ensuite le domaine catalytique.</p> <p>Lorsque vous regardez le FIX-Fc recombinant, vous constatez que la partie IgG du Fc est liée au domaine catalytique ; c'est donc son partenaire de fusion, et c'est ce qui rend le FIX-Fc recombinant.</p> <p>Le partenaire de liaison du FIX-FP recombinant possède un lieu clivable lié à l'albumine, ce qui prolonge la demi-vie.</p> <p>Et enfin, le produit N9-GP est glycoPEGylé spécifiquement au niveau du peptide d'activation, qui est finalement éliminé.</p> <p>Comme vous le voyez sur la droite, les protéines de perfusion FIX-Fc recombinantes ont en grande partie une prolongation de demi-vie similaire dans laquelle elles sont recyclées par le récepteur Fc néonatal.</p>
	rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP																							
rFIX protein	Non-modified	Non-modified	Non-modified																							
Half-life extension moiety	Fc portion of immunoglobulin	Recombinant human albumin	40 kDa polyethylene glycol moiety																							
Linking method	Fusion of Fc to rFIX	Fusion of recombinant albumin to rFIX	Site-directed glycopegylation of rFIX																							
Cell line	HEK cells	CHO cells	CHO cells																							
Mechanism of half-life extension	FcRn recycling	FcRn recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein																							

Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

		<p>Les lignées cellulaires sont différentes. Voici la lignée cellulaire humaine dans le Fc recombinant par rapport à la cellule d'ovaire de hamster chinois, qui est une lignée cellulaire courante utilisée pour les produits recombinants. Et c'est la même lignée cellulaire qui est utilisée dans le produit N9-GP, aussi.</p> <p>Nous savons que la glycoPEGylation augmente la taille de la molécule, ce qui diminue la filtration rénale, la dégradation et la clairance.</p>						
20	 <p>Pivotal EHL-FIX Clinical Trials</p> <p>A variety of EHL products exist on the market achieving widely different FIX trough levels:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>rFIX-Fc¹</th> <th>rFIX-FP2²</th> <th>N9-GP2³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 50 IU/kg (dose adjusted) every 7 days, goal trough 1%-3% 100 IU/kg every 10 days (interval adjusted), goal trough 1%-3% </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 35-50 IU/kg every 7 days for 26 weeks After 26 weeks subjects remained on every 7 days unless: <ul style="list-style-type: none"> Spontaneous bleeds for preceding 4 weeks Good kinetics (<40 IU/kg to switch to every 14 days, and <60 IU/kg to switch to every 10 days) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 10 IU/kg weekly and 40 IU/kg weekly </td> </tr> </tbody> </table> <p>PK Profile for N9-GP2 (10 and 40 IU/kg), rFIX-Fc and rFIX (50 IU/kg) From Different Phase 3 Clinical Studies⁴</p> <p><small>EHL, extended half-life. Figure reproduced for educational purposes only. ¹ Perroti JS, et al. <i>J Thromb Haem</i>. 2013;389:2113-2123. ² Santagostano E, et al. <i>Blood</i>. 2016;127:1761-1769. ³ Collins PW, et al. <i>Blood</i>. 2014;124:3880-3886. ⁴ Alapantaram Das R, et al. <i>WPT</i>. 2018. <i>Drug Presentation in PHEC2018</i>. 6. 158. Fc, Fc-Binding Domains. 6.6. 12/11/2017.</small></p>	rFIX-Fc ¹	rFIX-FP2 ²	N9-GP2 ³	<ul style="list-style-type: none"> 50 IU/kg (dose adjusted) every 7 days, goal trough 1%-3% 100 IU/kg every 10 days (interval adjusted), goal trough 1%-3% 	<ul style="list-style-type: none"> 35-50 IU/kg every 7 days for 26 weeks After 26 weeks subjects remained on every 7 days unless: <ul style="list-style-type: none"> Spontaneous bleeds for preceding 4 weeks Good kinetics (<40 IU/kg to switch to every 14 days, and <60 IU/kg to switch to every 10 days) 	<ul style="list-style-type: none"> 10 IU/kg weekly and 40 IU/kg weekly 	<p>Je pense donc qu'il est important de comparer ce qui est fait dans un essai clinique avec ce qui est observé dans la pratique clinique.</p> <p>Si vous regardez d'abord les profils pharmacocinétiques, il est clair que le produit N9-GP est capable d'atteindre le dosage le plus élevé ou les niveaux les plus bas, la plus grande extension des produits.</p> <p>Et puis cela descend jusqu'à la protéine de fusion, ainsi que le Fc. Et enfin, la demi-vie standard de FIX.</p> <p>Si vous regardez sur le côté gauche, les essais pour le produit Fc ont été réalisés à dose fixe. L'un d'eux a reçu une dose de 15 UI/kg. Il y a eu un ajustement de la dose pour obtenir un objectif de 1 % à 3 % de creux. La plupart des patients sont restés à plus ou moins 10 UI/kg.</p> <p>Il y avait également un bras de traitement pour lequel on a administré 100 UI/kg tous les 10 jours. Là encore, il s'agit d'ajuster pour obtenir un creux de 1 à 3 %, ce que la plupart des patients ont pu faire.</p> <p>Quand on regarde la protéine de fusion, cela a été fait un peu différemment. Chaque patient a reçu une dose fixe tous les sept jours pendant 26 semaines. Et en fonction de leur réaction, de leur cinétique, de leur phénotype de saignement, les patients ont pu passer à tous les 14 jours ou à tous les 10 jours. S'ils avaient une mauvaise cinétique ou s'ils avaient des problèmes de saignement, ils ont continué à recevoir la dose hebdomadaire.</p>
rFIX-Fc ¹	rFIX-FP2 ²	N9-GP2 ³						
<ul style="list-style-type: none"> 50 IU/kg (dose adjusted) every 7 days, goal trough 1%-3% 100 IU/kg every 10 days (interval adjusted), goal trough 1%-3% 	<ul style="list-style-type: none"> 35-50 IU/kg every 7 days for 26 weeks After 26 weeks subjects remained on every 7 days unless: <ul style="list-style-type: none"> Spontaneous bleeds for preceding 4 weeks Good kinetics (<40 IU/kg to switch to every 14 days, and <60 IU/kg to switch to every 10 days) 	<ul style="list-style-type: none"> 10 IU/kg weekly and 40 IU/kg weekly 						

Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

		<p>Et cela peut expliquer certaines des différences dont nous parlerons plus tard dans l'expérience du monde réel.</p> <p>Puis, N9-GP a été dosé à 10 UI/kg par semaine et à 40 UI/kg par semaine en dosage fixe. Rien de différent de ce qui a été mentionné dans les essais précédents.</p>																																			
21	<p>PK Profiles for rFIX-Fc and rFIX-FP Compared With N9-GP</p> <p>Non-hemophilia range (>40%) shown in yellow</p> <p>FIX Activity, %</p> <p>Time, d</p> <p>— N9-GP 40 IU/kg once weekly — rFIX-FP 40 IU/kg once weekly¹ — rFIX-Fc 50 IU/kg once weekly²</p> <p><small>Boag V, et al. / Hematology 2016;14(12):2100-2. Shapiro AD, et al. Blood 2012;120:569-577. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	<p>L'une des choses intéressantes à observer, c'est que lorsque vous regardez les différences entre les produits -- le gris étant le produit N9-GP, le rouge vif étant la protéine de fusion, puis Fc -- l'une des choses qui intrigue dans le produit PEGylé, c'est le temps plus long dans la plage de non-hémophilie, en utilisant 40 % du seuil. C'est l'une des choses qui pourrait potentiellement réduire de manière significative le nombre de saignements.</p> <p>Mais encore une fois, je pense qu'il y aura des différences de niveaux entre les produits ; en tout cas, c'est ma théorie personnelle. Et les niveaux ne sont pas toujours indicatifs du contrôle des saignements. Et nous en parlerons un peu plus avec les prochaines diapositives.</p>																																			
22	<p>FIX Characteristics</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>rFIX-Fc</th> <th>rFIX-FP</th> <th>N9-GP</th> <th>SHL-FIX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dose use, IU/kg</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>40</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>AUC, IU.h/dL</td> <td>3664</td> <td>7176</td> <td>14130</td> <td>548</td> </tr> <tr> <td>Clearance, mL/kg</td> <td>0.74</td> <td>0.77</td> <td>0.42</td> <td>8.62</td> </tr> <tr> <td>Incremental recovery, IU/dL or IU/kg</td> <td>0.92</td> <td>1.27</td> <td>2.00</td> <td>0.084</td> </tr> <tr> <td>Half-life for EHL product, mean</td> <td>82.1</td> <td>102.0</td> <td>96.2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Half-life extension relative to SHL product</td> <td>2.4-fold</td> <td>4.2-fold</td> <td>4.8-fold</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>AUC: area under the curve; EHL, rFIX, EHL, recombinant FIX; SHL, standard half-life. Reprint V. Shapiro et al. / Blood 2016;127:21-28. Reprinted for educational purposes only.</small></p>		rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP	SHL-FIX	Dose use, IU/kg	50	50	40	50	AUC, IU.h/dL	3664	7176	14130	548	Clearance, mL/kg	0.74	0.77	0.42	8.62	Incremental recovery, IU/dL or IU/kg	0.92	1.27	2.00	0.084	Half-life for EHL product, mean	82.1	102.0	96.2		Half-life extension relative to SHL product	2.4-fold	4.2-fold	4.8-fold		<p>L'une des choses intéressantes à noter, c'est l'examen des doses des différents produits. Rappelez-vous que la demi-vie standard est sur le côté droit et que les trois premières colonnes sont des produits à demi-vie prolongée.</p> <p>Quand on regarde les dosages, ils sont largement similaires. Les zones sous la courbe sont très différentes : significativement plus longues pour le Fc, plus longues pour le FP, et encore plus longues pour le N9-GP.</p> <p>Les clairances sont différentes, comme indiqué ici.</p> <p>Et puis, l'une des choses les plus intéressantes est que la récupération incrémentielle est différente. Ce que vous voyez, c'est que la récupération incrémentielle est similaire pour les Fc, comme pour les produits à demi-vie standard, par rapport aux FP. Et puis N9-GP</p>
	rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP	SHL-FIX																																	
Dose use, IU/kg	50	50	40	50																																	
AUC, IU.h/dL	3664	7176	14130	548																																	
Clearance, mL/kg	0.74	0.77	0.42	8.62																																	
Incremental recovery, IU/dL or IU/kg	0.92	1.27	2.00	0.084																																	
Half-life for EHL product, mean	82.1	102.0	96.2																																		
Half-life extension relative to SHL product	2.4-fold	4.2-fold	4.8-fold																																		

Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

		<p>a une récupération similaire à celle que vous verriez avec un produit FIX.</p> <p>Et puis, finalement, la demi-vie pour la demi-vie prolongée, vous pouvez voir, est évidemment significativement prolongée lorsque vous regardez les moyennes ; en particulier le N9-GP et le FP ont une demi-vie un peu plus longue. Et vous pouvez voir que la prolongation dans ce cas est beaucoup plus longue.</p>								
23	<p>1-Compartment Model</p> <p>Factor Infusion</p> <p>Peripheral Compartment 2 (eg. protein binding) ↔ Central Compartment (Plasma) ↔ Peripheral Compartment 3 (eg. extravascular space)</p> <p>Elimination</p> <p>Concentration vs Time</p> <ul style="list-style-type: none"> Linear decay of a drug Concentration decreases by half over a constant period of time (the half-life) <p><small>Adapted from Lavoie, A., et al. Trends Hemostasis 2017;11(1):1025-1030 for educational purposes only.</small></p>	<p>On a donc parlé du modèle à trois compartiments. Lorsque vous parlez du modèle à un compartiment, à titre de référence, il est vraiment simple comparé au modèle à trois compartiments dont nous avons parlé précédemment.</p>								
24	<p>3-Compartment Model</p> <p>Factor Infusion</p> <p>Peripheral Compartment 2 (eg. protein binding) ↔ Central Compartment (Plasma) ↔ Peripheral Compartment 3 (eg. extravascular space)</p> <p>Elimination</p> <p>Concentration vs Time</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase 1: Initial rapid distribution (eg. EVD) Phase 2: Re-distribution after saturation of binding sites or reaching equilibrium Phase 3: Elimination from plasma <p><small>Concentration versus Time (cont'd) is a combination of the distribution phenomena. Adapted from Lavoie, A., et al. Trends Hemostasis 2017;11(1):1025-1030 for educational purposes only.</small></p>	<p>Il y a une courbe plus complexe. Le Fc et la demi-vie standard utilisent en grande partie des modèles à trois compartiments, et il y a un débat sur le modèle à deux compartiments, à savoir s'il convient mieux pour le N9-GP et pour le FP. Mais évidemment, il y a encore des recherches en cours.</p> <p>Là encore, la distribution extravasculaire est représentée en phase 1. Dans la phase 2, vous pouvez voir la redistribution dont nous avons parlé ici, une fois qu'elle entre dans le compartiment central. Et enfin, l'élimination, qui vous donne cette courbe unique ici.</p>								
25	<p>Extravasation Potentials of Various FIX Products¹⁻⁴</p> <p>Volume of distribution (mL/kg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>N9-GP</th> <th>rFIX-FP</th> <th>rFIX</th> <th>rFIX-Fc</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>47</td> <td>102</td> <td>261.1</td> <td>314.8</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>PK of rFIX-Fc and rFIX has been described as a 3-compartment model and N9-GP and rFIX-FP described as a 1-compartment model. 1. Conglutinin factor IX (recombinant) (P1, Phase 1), and 11thth Pharmaceuticals 2017; 2. Conglutinin factor IX (recombinant), Fc fusion protein (P1, Biogen Therapeutics Inc; 2016; 3. Conglutinin factor IX (recombinant), albumin fusion protein (P2, Biogen Group; 2017; 4. Lavoie, A., et al. Trends Hemostasis 2017;11(1):1025-1030.</small></p>	N9-GP	rFIX-FP	rFIX	rFIX-Fc	47	102	261.1	314.8	<p>Comme cela a été mentionné précédemment, les volumes de distribution sont différents. Ils sont à peu près les mêmes pour le FIX et le Fc recombinants. Et ils sont nettement plus bas pour le FP, et beaucoup plus bas pour le N9-GP.</p> <p>Et l'implication clinique de ce phénomène est toujours en cours d'investigation. Cela semble avoir de l'importance chez les souris, et nous essayons donc d'examiner la pertinence chez les humains, bien sûr.</p>
N9-GP	rFIX-FP	rFIX	rFIX-Fc							
47	102	261.1	314.8							

Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

<p>26</p>	<p>ABRs and Trough Levels in Recent Phase 3 Clinical Trials</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Regimen (subjects)</th> <th colspan="2">rFIX-Fc¹</th> <th colspan="2">rFIX-FP²</th> <th colspan="2">rFIX-GP (N9-GP)¹</th> </tr> <tr> <th>50 IU/kg weekly (n=41)</th> <th>Interval-adjusted (n=26)</th> <th>40 IU/kg weekly (n=40)</th> <th>75 IU/kg bi-weekly (n=21)</th> <th>10 IU/kg weekly (n=30)</th> <th>40 IU/kg weekly (n=29)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median ABR (95% CI)</td> <td>3.0 (1.0-4.4)</td> <td>1.4 (0.0-3.4)</td> <td>0.0 (0.0-1.9)</td> <td>1.1 (0.0-2.7)</td> <td>2.9 (1.0-6.0)</td> <td>1.0 (0.0-4.0)</td> </tr> <tr> <td>Mean ABR (95% CI)</td> <td>2.9⁴</td> <td>2.0⁴</td> <td>1.58 (1.02-2.44)</td> <td>1.61 (0.93-2.80)</td> <td>4.56 (3.01-6.90)</td> <td>2.51 (1.42-4.43)</td> </tr> <tr> <td>Trough</td> <td>1-3 IU/dL above baseline⁵</td> <td>1-3 IU/dL above baseline⁵</td> <td>20 IU/dL (mean)</td> <td>12 IU/dL (mean)</td> <td>6.5 IU/dL (mean)</td> <td>27.3 IU/dL (mean)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Results are from different studies and therefore inter-product comparisons cannot be made.</small></p>	Regimen (subjects)	rFIX-Fc ¹		rFIX-FP ²		rFIX-GP (N9-GP) ¹		50 IU/kg weekly (n=41)	Interval-adjusted (n=26)	40 IU/kg weekly (n=40)	75 IU/kg bi-weekly (n=21)	10 IU/kg weekly (n=30)	40 IU/kg weekly (n=29)	Median ABR (95% CI)	3.0 (1.0-4.4)	1.4 (0.0-3.4)	0.0 (0.0-1.9)	1.1 (0.0-2.7)	2.9 (1.0-6.0)	1.0 (0.0-4.0)	Mean ABR (95% CI)	2.9 ⁴	2.0 ⁴	1.58 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.80)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)	Trough	1-3 IU/dL above baseline ⁵	1-3 IU/dL above baseline ⁵	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	6.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)	<p>Encore une fois, l'une des choses que beaucoup d'entre nous faisons, je pense, c'est que nous nous concentrons trop sur les demi-vies et les creux, et des choses comme ça.</p>
Regimen (subjects)	rFIX-Fc ¹		rFIX-FP ²		rFIX-GP (N9-GP) ¹																															
	50 IU/kg weekly (n=41)	Interval-adjusted (n=26)	40 IU/kg weekly (n=40)	75 IU/kg bi-weekly (n=21)	10 IU/kg weekly (n=30)	40 IU/kg weekly (n=29)																														
Median ABR (95% CI)	3.0 (1.0-4.4)	1.4 (0.0-3.4)	0.0 (0.0-1.9)	1.1 (0.0-2.7)	2.9 (1.0-6.0)	1.0 (0.0-4.0)																														
Mean ABR (95% CI)	2.9 ⁴	2.0 ⁴	1.58 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.80)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)																														
Trough	1-3 IU/dL above baseline ⁵	1-3 IU/dL above baseline ⁵	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	6.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)																														
<p>27</p>	<p>ABRs and Trough Levels in Recent Phase 3 Clinical Trials</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Regimen (subjects)</th> <th colspan="2">rFIX-Fc¹</th> <th colspan="2">rFIX-FP²</th> <th colspan="2">rFIX-GP (N9-GP)¹</th> </tr> <tr> <th>50 IU/kg weekly (n=41)</th> <th>Interval-adjusted (n=26)</th> <th>40 IU/kg weekly (n=40)</th> <th>75 IU/kg bi-weekly (n=21)</th> <th>10 IU/kg weekly (n=30)</th> <th>40 IU/kg weekly (n=29)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median ABR (95% CI)</td> <td>3.0 (1.0-4.4)</td> <td>1.4 (0.0-3.4)</td> <td>0.0 (0.0-1.9)</td> <td>1.1 (0.0-2.7)</td> <td>2.9 (1.0-6.0)</td> <td>1.0 (0.0-4.0)</td> </tr> <tr> <td>Mean ABR (95% CI)</td> <td>2.9⁴</td> <td>2.0⁴</td> <td>1.58 (1.02-2.44)</td> <td>1.61 (0.93-2.80)</td> <td>4.56 (3.01-6.90)</td> <td>2.51 (1.42-4.43)</td> </tr> <tr> <td>Trough</td> <td>1-3 IU/dL above baseline⁵</td> <td>1-3 IU/dL above baseline⁵</td> <td>20 IU/dL (mean)</td> <td>12 IU/dL (mean)</td> <td>6.5 IU/dL (mean)</td> <td>27.3 IU/dL (mean)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Results are from different studies and therefore inter-product comparisons cannot be made.</small></p>	Regimen (subjects)	rFIX-Fc ¹		rFIX-FP ²		rFIX-GP (N9-GP) ¹		50 IU/kg weekly (n=41)	Interval-adjusted (n=26)	40 IU/kg weekly (n=40)	75 IU/kg bi-weekly (n=21)	10 IU/kg weekly (n=30)	40 IU/kg weekly (n=29)	Median ABR (95% CI)	3.0 (1.0-4.4)	1.4 (0.0-3.4)	0.0 (0.0-1.9)	1.1 (0.0-2.7)	2.9 (1.0-6.0)	1.0 (0.0-4.0)	Mean ABR (95% CI)	2.9 ⁴	2.0 ⁴	1.58 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.80)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)	Trough	1-3 IU/dL above baseline ⁵	1-3 IU/dL above baseline ⁵	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	6.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)	<p>Mais je pense que ce que cela illustre ici, c'est que lorsque vous regardez les essais ici, il y a des différences significatives dans les creux.</p> <p>Mais c'est vraiment intéressant ; par exemple, le NP-GP à 10 Ui/kg a un creux de 8 %, comparé à 1 % pour le Fc. Et vous constatez que les ABR semblent être légèrement plus élevés, même si le creux est plus profond, et qu'ils sont similaires entre les produits lorsque vous tenez compte de leur dosage de base et du dosage indiqué sur l'étiquette. Donc, plus n'est pas toujours mieux.</p> <p>Évidemment, il s'agit d'essais qui n'ont pas été réalisés en comparaison directe, mais il faut en être conscient ; en fin de compte, nous devons nous préoccuper de la façon dont les patients contrôlent leurs saignements, de la confiance qu'ils ont et de l'existence de douleurs articulaires importantes.</p>
Regimen (subjects)	rFIX-Fc ¹		rFIX-FP ²		rFIX-GP (N9-GP) ¹																															
	50 IU/kg weekly (n=41)	Interval-adjusted (n=26)	40 IU/kg weekly (n=40)	75 IU/kg bi-weekly (n=21)	10 IU/kg weekly (n=30)	40 IU/kg weekly (n=29)																														
Median ABR (95% CI)	3.0 (1.0-4.4)	1.4 (0.0-3.4)	0.0 (0.0-1.9)	1.1 (0.0-2.7)	2.9 (1.0-6.0)	1.0 (0.0-4.0)																														
Mean ABR (95% CI)	2.9 ⁴	2.0 ⁴	1.58 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.80)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)																														
Trough	1-3 IU/dL above baseline ⁵	1-3 IU/dL above baseline ⁵	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	6.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)																														
<p>28</p>	<p>Case Study</p>	<p>Pour illustrer cela, et ce qui m'a vraiment intéressé, c'est ce cas original que je vais présenter ici.</p>																																		

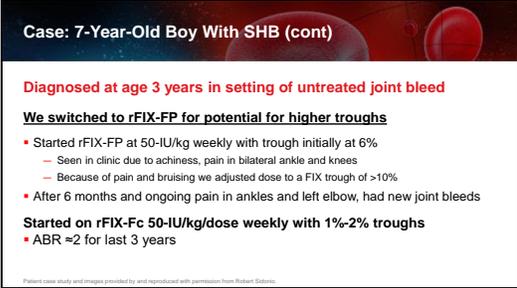
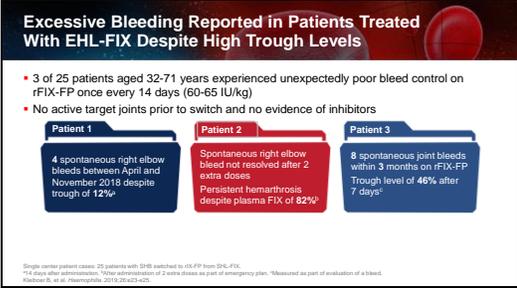
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

29	<p>Case: 7-Year-Old Boy With SHB</p> <p>Past medical history/past surgical history</p> <ul style="list-style-type: none"> Presented to the ED at age 3 years after recurrent arm swelling following a fracture from a fall; casted multiple times Plain film noted joint fluid in elbow No family history of hemophilia <p>Genetic testing</p> <ul style="list-style-type: none"> FIX <1% on multiple occasions (FVIII, FX, FXI, VWF normal) c.137G>T in exon 2 of F9 gene, resulted as p.arg46Met.; missense variant 	<p>Il s'agit d'un garçon de sept ans qui n'avait pas d'antécédents familiaux. Il s'est présenté aux urgences avec un gonflement récurrent du bras, des douleurs et quelques fractures. Et finalement, avec le temps, on lui a diagnostiqué une hémophilie B, plus précisément une hémophilie B sévère.</p> <p>On a alors fait un génotypage. Il a subi un bilan complet parce que nous n'avions pas d'antécédents familiaux. Et il avait une mutation de type faux-sens ou une variante.</p>
30	<p>Case: 7-Year-Old Boy With SHB (cont)</p> <p>Diagnosed in setting of untreated joint bleed, likely a target joint</p> <p>Pettersson score 3 at time of diagnosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Irregularity of the olecranon articulating surface Osteoporosis Epiphyseal enlargement <p>Started initially on rFIX 140 IU/kg twice a week following daily treatment for 3 days to resolve a likely target joint</p> <ul style="list-style-type: none"> Dose lowered to 60-70 IU/kg twice a week for following 2 years 	<p>Quand il est arrivé, il avait une articulation ciblée car elle n'avait pas été traitée. Et il a effectivement eu un score de Pettersson de 3. Nous ne faisons plus beaucoup de films simples sur les petits enfants, en particulier ceux qui commencent une prophylaxie primaire. Mais il présentait déjà des lésions articulaires visibles sur un film ordinaire, ce qui était évidemment bouleversant, mais nous ne les avons vues qu'après le diagnostic.</p>
31	<p>Case: 7-Year-Old Boy With SHB (cont)</p> <p>Diagnosed at age 3 years in setting of untreated joint bleed</p> <p>We switched to rFIX-FP for potential for higher troughs</p> <ul style="list-style-type: none"> Started rFIX-FP at 50-IU/kg weekly with trough initially at 6% Seen in clinic due to achiness, pain in bilateral ankle and knees Because of pain and bruising, we adjusted dose to a FIX trough of >10% After 6 months and ongoing pain in ankles and left elbow, we brought in for ultrasound and plain films <ul style="list-style-type: none"> Left elbow with joint fluid and worsening pathology and bilateral ankles with worsening pathology 	<p>Donc on l'a traité avec des doses assez élevées. Évidemment, c'était plus élevé que ce que nous faisons habituellement. Et au fil du temps, une fois que nous nous sommes débarrassés de l'articulation ciblée, nous avons diminué la dose et il est resté sous ce traitement pendant plusieurs années.</p> <p>Et nous avons d'abord entendu parler du FP recombinant. Nous voulions changer de produit. Il a reçu la dose indiquée sur l'étiquette et a immédiatement commencé à ressentir des douleurs dans les chevilles.</p> <p>On a augmenté la dose parce qu'il avait des bleus. Nous avons obtenu que son creux dépasse 10 %. Nous avons évalué avec différents tests pour nous assurer que ce n'était pas seulement notre test dans notre établissement.</p> <p>Et après 6 mois, nous avons effectué un examen approfondi. Il y avait en fait des preuves par ultrasons d'un saignement articulaire. Et il avait en fait une pathologie pire dans ses chevilles.</p>

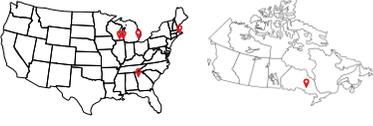
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

		<p>Nous avons donc trouvé cela assez étrange, car nous lui avons administré un produit dont la surface sous la courbe et les creux étaient plus élevés.</p>						
<p>32</p>	 <p>Case: 7-Year-Old Boy With SHB (cont)</p> <p>Diagnosed at age 3 years in setting of untreated joint bleed</p> <p>We switched to rFIX-FP for potential for higher troughs</p> <ul style="list-style-type: none"> Started rFIX-FP at 50-IU/kg weekly with trough initially at 6% <ul style="list-style-type: none"> Seen in clinic due to achiness, pain in bilateral ankle and knees Because of pain and bruising we adjusted dose to a FIX trough of >10% After 6 months and ongoing pain in ankles and left elbow, had new joint bleeds <p>Started on rFIX-Fc 50-IU/kg/dose weekly with 1%-2% troughs</p> <ul style="list-style-type: none"> ABR =2 for last 3 years <p><small>† Patient case study and images provided by and reproduced with permission from Robert Sidonio.</small></p>	<p>Nous n'avons donc pas bien compris. Et je pense que l'une des choses que nous essayons de comprendre est pourquoi il avait cela.</p> <p>Nous avons alors décidé de le mettre sous Fc recombinant chaque semaine. Nous avons parlé à sa mère de revenir aux produits à demi-vie standard, mais il voulait commencer les Fc. Et il s'en est très bien sorti, avec des creux beaucoup plus bas et des saignements beaucoup plus faibles.</p> <p>C'était donc un peu étrange, et nous voulions écrire un article à ce sujet, ce que nous avons fait. Et cela a initié une plus grande étude qui a été dirigée par le Dr Malec.</p>						
<p>33</p>	 <p>Excessive Bleeding Reported in Patients Treated With EHL-FIX Despite High Trough Levels</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 of 25 patients aged 32-71 years experienced unexpectedly poor bleed control on rFIX-FP once every 14 days (60-65 IU/kg) No active target joints prior to switch and no evidence of inhibitors <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patient 1</th> <th>Patient 2</th> <th>Patient 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 spontaneous right elbow bleeds between April and November 2018 despite trough of 12%</td> <td>Spontaneous right elbow bleed not resolved after 2 extra doses Persistent hemarthrosis despite plasma FIX of 82%</td> <td>8 spontaneous joint bleeds within 3 months on rFIX-FP Trough level of 46% after 7 days*</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>† Single center patient cases: 25 patients with SHB switched to rFIX-FP from EHL-FIX. *14 days after administration. **After administration of 2 extra doses as part of emergency plan. †Measured as part of evaluation of a bleed. ††Sidonio R, et al. Haemophilia. 2019;24(2):e225.</small></p>	Patient 1	Patient 2	Patient 3	4 spontaneous right elbow bleeds between April and November 2018 despite trough of 12%	Spontaneous right elbow bleed not resolved after 2 extra doses Persistent hemarthrosis despite plasma FIX of 82%	8 spontaneous joint bleeds within 3 months on rFIX-FP Trough level of 46% after 7 days*	<p>Nous n'étions pas le seul établissement à constater cette anomalie. À l'UNC, il y avait un certain nombre de patients. Et vous pouvez voir ici, le premier patient -- ce sont des patients sans inhibiteur et pour la plupart des adultes -- ce patient a eu quatre saignements spontanés, malgré un creux de 12 %.</p> <p>Le deuxième patient a eu des saignements multiples, a continué à avoir un mauvais contrôle, malgré des taux en dehors de la plage de non-hémophilie.</p> <p>Et enfin, le troisième patient a eu huit saignements articulaires spontanés en trois mois, bien que les niveaux de creux aient été poussés à un niveau presque déraisonnable que nous ne faisons pas habituellement parce qu'il faudrait presque doubler la dose de produit pour atteindre ce niveau.</p> <p>Donc aucun de ces patients n'avait d'articulation ciblée. Aucun n'avait d'inhibiteur. Et donc, il y a clairement une divergence qui n'a pas beaucoup de sens.</p>
Patient 1	Patient 2	Patient 3						
4 spontaneous right elbow bleeds between April and November 2018 despite trough of 12%	Spontaneous right elbow bleed not resolved after 2 extra doses Persistent hemarthrosis despite plasma FIX of 82%	8 spontaneous joint bleeds within 3 months on rFIX-FP Trough level of 46% after 7 days*						

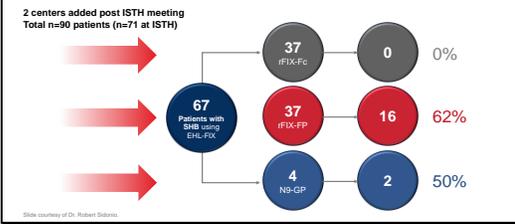
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

<p>34</p>	<p>Excessive Bleeding Reported in Patients Treated With EHL-FIX Despite High Trough Levels</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 of 25 patients aged 32-71 years experienced unexpectedly poor bleed control on rFIX-FP once every 14 days (60-65 IU/kg) No active target joints prior to switch and no evidence of inhibitors <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>Patient 1</p> <p>4 spontaneous right elbow bleeds between April and November 2018 despite trough of 12%</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>Patient 2</p> <p>Spontaneous right elbow bleed not resolved after 2 extra doses Persistent hemarthrosis despite plasma FIX of 82%</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>Patient 3</p> <p>8 spontaneous joint bleeds within 3 months on rFIX-FP Trough level of 46% after 7 days</p> </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> Bleeding control was achieved after increasing dosing frequency to once weekly <ul style="list-style-type: none"> Patient 1 had a further breakthrough right elbow bleed 3 months after increasing dosing frequency <p><small>Single center patient cases. 25 patients with SHB switched to rFIX-FP from EHL-FIX. *14 days after administration. **After administration of 2 extra doses as part of emergency plan. †Measured as part of evaluation of a bleed. ‡Reference to, et al. Haemophilia 2019;23:423-425.</small></p>	<p>Et leur état s'est amélioré une fois que vous avez augmenté la dose de manière significative. Mais, de toute évidence, ce n'est pas ce que nous devrions faire pour pouvoir obtenir un bon contrôle.</p>
<p>35</p>	<p>Simple Retrospective Survey on Performance of EHLs</p> <p>We sought to characterize the use and performance of EHL-FIX in clinical practice (real-world setting) at 6 US- and Canada-based hemophilia treatment centers</p>  <p><small>Malec LM, et al. ASH 2019. Abstract 2407.</small></p>	<p>Nous avons donc réalisé cette étude institutionnelle. Vous pouvez voir les centres qui ont été impliqués ici. Le Dr Malec était le responsable de ce projet.</p>
<p>36</p>	<p>Simple Retrospective Survey on Performance of EHLs^{1,2} (cont)</p> <p>Summer 2019: Electronic survey regarding center-specific use of EHL-FIX in patients with SHB <i>Based on retrospective and cross-sectional data</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Providers were asked if patients using EHL-FIX: <p><small>1. Malec LM, et al. ASH 2019. Abstract 2407. 2. Sidonio RF, et al. ASH 2019. Oral presentation.</small></p>	<p>Il s'agissait d'une simple enquête. Nous voulions demander aux patients qui utilisaient des produits à demi-vie prolongée :</p>
<p>37</p>	<p>Simple Retrospective Survey on Performance of EHLs^{1,2} (cont)</p> <p>Summer 2019: Electronic survey regarding center-specific use of EHL-FIX in patients with SHB <i>Based on retrospective and cross-sectional data</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Providers were asked if patients using EHL-FIX: Experienced spontaneous/minimally traumatic bleeding events (despite measurable trough) <ul style="list-style-type: none"> Defined as requiring additional FIX doses for bleeding events and non-traumatic bleeding events despite an adequate FIX level <p><small>1. Malec LM, et al. ASH 2019. Abstract 2407. 2. Sidonio RF, et al. ASH 2019. Oral presentation.</small></p>	<p>Avaient-ils des saignements peu traumatisants ? Des saignements spontanés ? Ont-ils eu besoin de doses supplémentaires ?</p>
<p>38</p>	<p>Simple Retrospective Survey on Performance of EHLs^{1,2} (cont)</p> <p>Summer 2019: Electronic survey regarding center-specific use of EHL-FIX in patients with SHB <i>Based on retrospective and cross-sectional data</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Providers were asked if patients using EHL-FIX: Experienced spontaneous/minimally traumatic bleeding events (despite measurable trough) <ul style="list-style-type: none"> Defined as requiring additional FIX doses for bleeding events and non-traumatic bleeding events despite an adequate FIX level Experienced poorly controlled bleeding events requiring more frequent/higher doses of EHL-FIX than anticipated <p><small>1. Malec LM, et al. ASH 2019. Abstract 2407. 2. Sidonio RF, et al. ASH 2019. Oral presentation.</small></p>	<p>Et avaient-ils des événements hémorragiques mal contrôlés plus souvent que prévu ?</p>

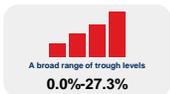
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

<p>39</p>	<p>Simple Retrospective Survey on Performance of EHLs^{1,2} (cont)</p> <p>Summer 2019: Electronic survey regarding center-specific use of EHL-FIX in patients with SHB <i>Based on retrospective and cross-sectional data</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Providers were asked if patients using EHL-FIX: <ul style="list-style-type: none"> Experienced spontaneous/minimally traumatic bleeding events (despite measurable trough) <ul style="list-style-type: none"> Defined as requiring additional FIX doses for bleeding events and non-traumatic bleeding events despite an adequate FIX level Experienced poorly controlled bleeding events requiring more frequent/higher doses of EHL-FIX than anticipated Rationale of EHL-FIX product switching <p><small>1. Mann LM, et al. ASH 2019. Abstract 2457. 2. Sidonio RF, et al. ASH 2019. Oral presentation.</small></p>	<p>Et puis, nous avons voulu demander pourquoi ils avaient changé de produit, bien sûr.</p>
<p>40</p>	<p>Poorly Controlled Bleeding Events in EHLs</p> <p>2 centers added post ISTH meeting Total n=90 patients (n=71 at ISTH)</p>  <p><small>Slide courtesy of Dr. Robert Sidonio.</small></p>	<p>Nous nous sommes donc concentrés uniquement sur les produits à demi-vie prolongée, et nous avons 37 patients qui avaient changé et qui n'avaient pas de problèmes de saignement, pas de problèmes d'hémorragie, et qui n'avaient pas besoin de doses supplémentaires pour traiter leurs saignements.</p> <p>Et cela contraste avec ceux qui étaient sous FP, pour lesquels nous avons beaucoup de patients qui allaient bien, mais 62 % continuaient à avoir des saignements surprenants nécessitant des doses multiples.</p> <p>Et enfin, nous avons eu quelques patients, mais évidemment il est trop tôt pour le déterminer, qui ont eu des événements hémorragiques en étant sous N9-GP. Il est probablement trop tôt pour être en mesure de comprendre la différence.</p>
<p>41</p>	<p>Trough Levels May Not Always Correlate With Bleed Rates</p> <p>There are likely some other modifiers and a potential role of EVD in bleeding control in patients with hemophilia B</p> <p><small>1. Powell JL, et al. N Engl J Med. 2013;369:2313-2323. 2. Powell JL, et al. Br J Haematol. 2015;168:124-134. 3. Ethranonaccy alla SpC. Began; 2021. 4. Coagulation factor IX (recombinant), Fc fusion protein (F). Dorovento Therapeutics Inc; 2020. 5. Sierogodine E, et al. Blood. 2016;127:1911-1916. 6. Coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein (F). CBL. Sanguis Genetix; 2021. 7. Collins PW, et al. Blood. 2014;124:3890-3896. 8. Hemocomb (aINTRA) SpC. Novo Nordisk A/S; 2017.</small></p>	<p>Et nous avons donc évidemment pensé qu'il devait y avoir d'autres modificateurs.</p>

Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

<p>42</p>	<p>Trough Levels May Not Always Correlate With Bleed Rates</p> <p>There are likely some other modifiers and a potential role of EVD in bleeding control in patients with hemophilia B</p> <p>Although clinical trials have not directly compared EHL-FIX products, individual trials have shown¹⁻⁶:</p>  <p>A broad range of trough levels 0.0%-27.3%</p> <p><small>1. Powell JS, et al. N Engl J Med. 2013;369:2313-2323. 2. Powell JS, et al. Br J Haematol. 2015;168:124-134. 3. Ethromonagala SpC. Beigen. 2021. 4. Coagulation factor IX recombinant, Fc fusion protein (I). Biologics Therapeutics Inc. 2020. 5. Sanghaatwalla S, et al. Blood. 2016;127(21):1793-6. Coagulation factor IX recombinant, albumin fusion protein, C51. Biologics Therapeutics Inc. 2017. 6. Collins PW, et al. Blood. 2014;124:3885-3890. 7. Hematology data report SpC. Neon Neurale. AUS. 2017.</small></p>	<p>Comme nous l'avons déjà mentionné, les niveaux de creux peuvent atteindre les 20 %.</p>
<p>43</p>	<p>Trough Levels May Not Always Correlate With Bleed Rates</p> <p>There are likely some other modifiers and a potential role of EVD in bleeding control in patients with hemophilia B</p> <p>Although clinical trials have not directly compared EHL-FIX products, individual trials have shown¹⁻⁶:</p>  <p>A broad range of trough levels 0.0%-27.3%</p> <p><small>1. Powell JS, et al. N Engl J Med. 2013;369:2313-2323. 2. Powell JS, et al. Br J Haematol. 2015;168:124-134. 3. Ethromonagala SpC. Beigen. 2021. 4. Coagulation factor IX recombinant, Fc fusion protein (I). Biologics Therapeutics Inc. 2020. 5. Sanghaatwalla S, et al. Blood. 2016;127(21):1793-6. Coagulation factor IX recombinant, albumin fusion protein, C51. Biologics Therapeutics Inc. 2017. 6. Collins PW, et al. Blood. 2014;124:3885-3890. 7. Hematology data report SpC. Neon Neurale. AUS. 2017.</small></p>	<p>Mais où en grande partie les ABR ont été les mêmes.</p>
<p>44</p>	<p>Trough Levels May Not Always Correlate With Bleed Rates</p> <p>There are likely some other modifiers and a potential role of EVD in bleeding control in patients with hemophilia B</p> <p>Although clinical trials have not directly compared EHL-FIX products, individual trials have shown¹⁻⁶:</p>  <p>A broad range of trough levels 0.0%-27.3%</p> <p>A narrow range of median bleed rates 0.0-2.95 ABR</p> <p><small>1. Powell JS, et al. N Engl J Med. 2013;369:2313-2323. 2. Powell JS, et al. Br J Haematol. 2015;168:124-134. 3. Ethromonagala SpC. Beigen. 2021. 4. Coagulation factor IX recombinant, Fc fusion protein (I). Biologics Therapeutics Inc. 2020. 5. Sanghaatwalla S, et al. Blood. 2016;127(21):1793-6. Coagulation factor IX recombinant, albumin fusion protein, C51. Biologics Therapeutics Inc. 2017. 6. Collins PW, et al. Blood. 2014;124:3885-3890. 7. Hematology data report SpC. Neon Neurale. AUS. 2017.</small></p>	<p>Il s'agit évidemment d'un outil de mesure imparfait, mais il est clair qu'il ne s'agit pas seulement d'augmenter les niveaux des creux.</p> <p>Je suis convaincu que si l'on parvenait à faire passer le taux d'hémoglobine de quelqu'un à 27 % dans le cas de l'hémophilie A, il aurait un taux d'ABR nul la plupart du temps. Et je pense que vous devriez voir la même chose dans l'hémophilie B, et ce n'est pas le cas.</p>
<p>45</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX-Fc</p> <p>rFIX-Fc Phase 4 Trial: B-LONG</p> <p>N=116 subjects enrolled in B-YOND</p> <ul style="list-style-type: none"> B-LONG: n=93 subjects enrolled in extension study, n=123 subjects enrolled, n=116 subjects completed Kids B-LONG: n=23 subjects enrolled in extension study, n=30 subjects enrolled, n=23 subjects completed n=93 adults/adolescents dosed with rFIX-Fc <ul style="list-style-type: none"> n=18 subjects completed (19.4%) n=68 subjects continuing (73.1%) n=7 subjects discontinued prematurely (7.5%) n=23 children dosed with rFIX-Fc <ul style="list-style-type: none"> n=2 subjects completed (8.7%) n=21 subjects continuing (91.3%) n=0 subjects discontinued prematurely (0%) <p>Reasons for withdrawals: Loss of efficacy, n=1 Loss to follow-up, n=1 Withdrawal by subject, n=4 Other, n=1</p> <p><small>Powell JS, et al. Hemophilia. 2020;26(4):627-631. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Juste quelques essais post-approbation avant de conclure. Et je vais les passer en revue assez rapidement.</p> <p>Le FIX-Fc recombinant a fait l'objet de quelques essais post-approbation : le B-LONG. Et ce sont des études de prolongation qui ont porté sur les patients de 12 ans et plus. Le produit KIDS B-LONG a été utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.</p> <p>Et vous pouvez voir ici qu'il y en avait 116 qui étaient inscrits. Vous pouvez voir qu'un certain nombre de patients ont continué, la majorité ; certains ont arrêté pour des raisons évidentes sur des essais à long terme.</p>

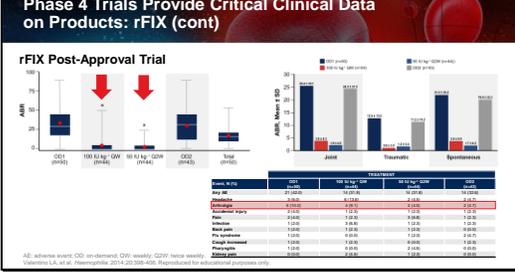
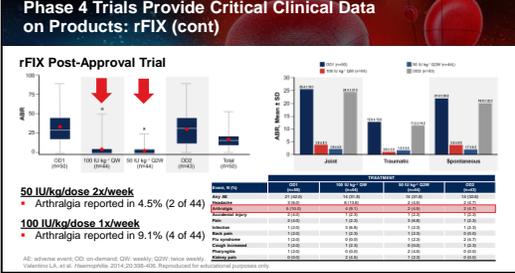
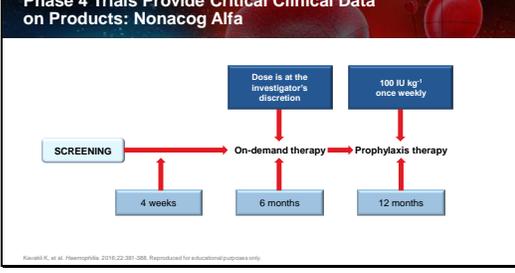
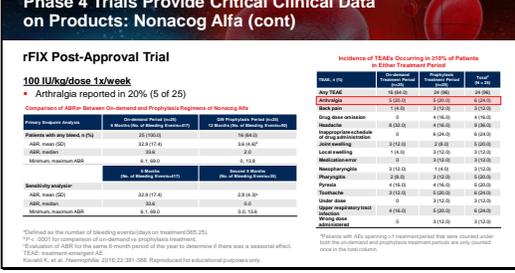
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

<p>46</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX-Fc (cont)</p> <p>■ Control ▲ Symptomatic ● Symptomatic plus</p> <p>■ rFIX-Fc trial ● 0 of 120 patients developed target joints</p>	<p>Mais il y a une chose qui me semble vraiment importante, c'est qu'évidemment vous voyez que le traitement épisodique a un ABR beaucoup plus élevé.</p> <p>Mais dans cet essai, aucun des patients n'a développé d'articulations ciblées, ce qui me semble très important.</p>																													
<p>47</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX-Fc (cont)</p> <p>■ rFIX-Fc trial ● 0 of 120 patients developed target joints ● Arthralgia occurred in 14 of 120 patients (=12%)</p>	<p>Et il y en avait qui avaient des arthralgies. Et c'est peut-être chez ces patients qu'il faut envisager d'ajuster les doses pour s'assurer qu'une partie de cette arthralgie n'est pas en fait une percée hémorragique.</p> <p>Nous savons qu'il y aura un taux de base d'arthralgie. Mais c'est une chose à laquelle nous devons y prêter attention.</p>																													
<p>48</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX</p> <p>■ 50 IU kg⁻¹ 2x/week ■ 100 IU kg⁻¹ weekly</p> <p>■ CONCLUSION</p> <p>Total duration of study = approximately 59 weeks/subject</p>	<p>D'autres essais qui ont été faits en phase de post-approbation. Cela a été fait par le Dr Valentino. Ceci a été fait en utilisant le FIX à demi-vie standard. Il s'agissait d'un plan croisé portant sur 50 UI/kg deux fois par semaine, contre 100 UI/kg par semaine. Et ensuite les patients passaient dans l'autre bras.</p> <p>Et c'est ce qui a été fait, et les résultats ont été montrés.</p>																													
<p>49</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX (cont)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Bleed type</th> <th colspan="2">50 IU/kg 2x/week</th> <th colspan="2">100 IU/kg weekly</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>Mean ABR</th> <th>n</th> <th>Mean ABR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Joint</td> <td>21 (60)</td> <td>11.0 (6)</td> <td>19 (50)</td> <td>10.2 (6)</td> </tr> <tr> <td>Traumatic</td> <td>4 (11)</td> <td>1.0 (0)</td> <td>4 (10)</td> <td>1.0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Spontaneous</td> <td>17 (49)</td> <td>10.0 (6)</td> <td>15 (39)</td> <td>9.2 (6)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>26 (71)</td> <td>12.0 (6)</td> <td>23 (59)</td> <td>11.2 (6)</td> </tr> </tbody> </table>	Bleed type	50 IU/kg 2x/week		100 IU/kg weekly		n	Mean ABR	n	Mean ABR	Joint	21 (60)	11.0 (6)	19 (50)	10.2 (6)	Traumatic	4 (11)	1.0 (0)	4 (10)	1.0 (0)	Spontaneous	17 (49)	10.0 (6)	15 (39)	9.2 (6)	Total	26 (71)	12.0 (6)	23 (59)	11.2 (6)	<p>L'une des choses les plus intéressantes est que, bien sûr, nous savons qu'ils vont beaucoup saigner sur demande.</p> <p>Mais regardez ces diagrammes en boîte à moustaches, et vous verrez la variabilité significative chez ceux qui reçoivent 100 UI/kg par semaine, par rapport à ceux qui reçoivent 50 UI/kg deux fois par semaine.</p>
Bleed type	50 IU/kg 2x/week		100 IU/kg weekly																												
	n	Mean ABR	n	Mean ABR																											
Joint	21 (60)	11.0 (6)	19 (50)	10.2 (6)																											
Traumatic	4 (11)	1.0 (0)	4 (10)	1.0 (0)																											
Spontaneous	17 (49)	10.0 (6)	15 (39)	9.2 (6)																											
Total	26 (71)	12.0 (6)	23 (59)	11.2 (6)																											

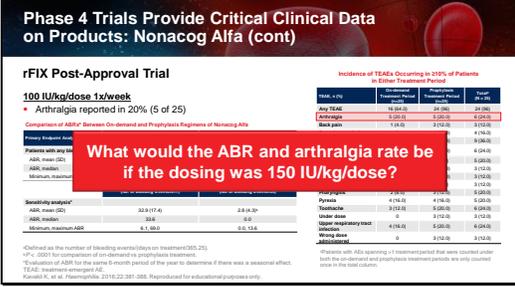
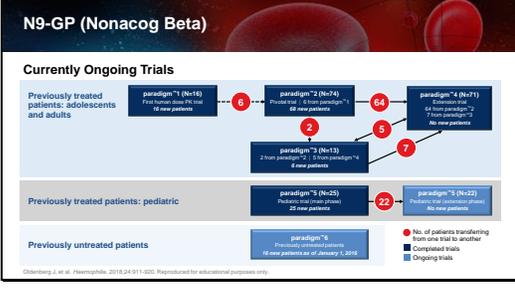
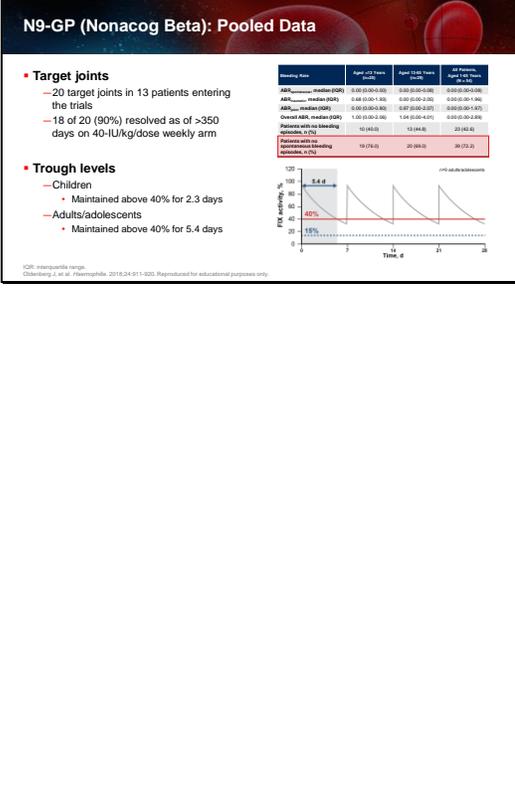
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

<p>50</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX (cont)</p>  <p>rFIX Post-Approval Trial</p> <p>■ rFIX post-approval ■ rFIX pre-approval</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Product</th> <th>100 IU/kg/week</th> <th>50 IU/kg/week</th> <th>10 IU/kg/week</th> <th>50 IU/kg/week</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nonacog Alfa</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Alpha</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Beta</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Omega</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Zeta</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Eta</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Theta</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Iota</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Kappa</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Lambda</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Mu</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Nu</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Xi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Omicron</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Pi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Rho</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Sigma</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Tau</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Upsilon</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Phi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Chi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Psi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Omega</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> </tbody> </table>	Product	100 IU/kg/week	50 IU/kg/week	10 IU/kg/week	50 IU/kg/week	Total	Nonacog Alfa	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Alpha	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Beta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Omega	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Zeta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Eta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Theta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Iota	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Kappa	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Lambda	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Mu	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Nu	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Xi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Omicron	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Pi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Rho	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Sigma	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Tau	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Upsilon	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Phi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Chi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Psi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Omega	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	<p>Et encore une fois, j'é mets l'hypothèse qu'une partie de l'arthralgie, une partie de la variabilité pourrait être expliquée par la positivité du matériau à réaction croisée. Peut-être que ceux qui ont très bien réagi à 100 UI/kg par semaine n'avaient pas de mutation de type faux-sens, et que ceux qui n'ont pas aussi bien réagi en avaient. Et donc, il peut y avoir quelques interférences avec un FIX défectueux.</p>
Product	100 IU/kg/week	50 IU/kg/week	10 IU/kg/week	50 IU/kg/week	Total																																																																																																																																													
Nonacog Alfa	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Alpha	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Beta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Omega	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Zeta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Eta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Theta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Iota	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Kappa	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Lambda	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Mu	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Nu	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Xi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Omicron	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Pi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Rho	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Sigma	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Tau	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Upsilon	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Phi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Chi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Psi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Omega	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
<p>51</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX (cont)</p>  <p>rFIX Post-Approval Trial</p> <p>■ rFIX post-approval ■ rFIX pre-approval</p> <p>50 IU/kg/dose 2x/week</p> <ul style="list-style-type: none"> Arthralgia reported in 4.5% (2 of 44) <p>100 IU/kg/dose 1x/week</p> <ul style="list-style-type: none"> Arthralgia reported in 9.1% (4 of 44) <table border="1"> <thead> <tr> <th>Product</th> <th>100 IU/kg/week</th> <th>50 IU/kg/week</th> <th>10 IU/kg/week</th> <th>50 IU/kg/week</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nonacog Alfa</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Alpha</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Beta</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Omega</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Zeta</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Eta</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Theta</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Iota</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Kappa</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Lambda</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Mu</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Nu</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Xi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Omicron</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Pi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Rho</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Sigma</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Tau</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Upsilon</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Phi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Chi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Psi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Omega</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> <td>8,400</td> </tr> </tbody> </table>	Product	100 IU/kg/week	50 IU/kg/week	10 IU/kg/week	50 IU/kg/week	Total	Nonacog Alfa	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Alpha	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Beta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Omega	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Zeta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Eta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Theta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Iota	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Kappa	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Lambda	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Mu	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Nu	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Xi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Omicron	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Pi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Rho	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Sigma	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Tau	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Upsilon	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Phi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Chi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Psi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	Nonacog Omega	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400	<p>Et vous avez vu beaucoup plus d'arthralgies chez ceux qui étaient sous traitement hebdomadaire. Il y a donc des patients qui pourraient répondre très bien à cela et qui pourraient bénéficier d'un dosage hebdomadaire.</p>
Product	100 IU/kg/week	50 IU/kg/week	10 IU/kg/week	50 IU/kg/week	Total																																																																																																																																													
Nonacog Alfa	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Alpha	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Beta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Omega	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Zeta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Eta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Theta	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Iota	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Kappa	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Lambda	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Mu	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Nu	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Xi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Omicron	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Pi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Rho	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Sigma	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Tau	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Upsilon	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Phi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Chi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Psi	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
Nonacog Omega	2,100	2,100	2,100	2,100	8,400																																																																																																																																													
<p>52</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa</p>  <p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa</p> <p>SCREENING → On-demand therapy → Prophylaxis therapy</p> <p>4 weeks 6 months 12 months</p> <p>Dose is at the investigator's discretion</p> <p>100 IU/kg once weekly</p>	<p>Et enfin, nonacog alfa et N9-GP. On a examiné 100 UI/kg par semaine. Désolé, c'est encore une fois, le FIX à demi-vie standard, 100 UI/kg par semaine. Une étude similaire, mais une étude à un seul bras.</p>																																																																																																																																																
<p>53</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa (cont)</p>  <p>rFIX Post-Approval Trial</p> <p>■ rFIX post-approval ■ rFIX pre-approval</p> <p>100 IU/kg/dose 1x/week</p> <ul style="list-style-type: none"> Arthralgia reported in 20% (5 of 25) <p>Comparison of AHA:Mean:SD Between On-demand and Prophylaxis Regimens of Nonacog Alfa</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Product</th> <th>On-demand (n=25)</th> <th>Prophylaxis (n=25)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nonacog Alfa</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Alpha</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Beta</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Omega</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Zeta</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Eta</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Theta</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Iota</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Kappa</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Lambda</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Mu</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Nu</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Xi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Omicron</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Pi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Rho</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Sigma</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Tau</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Upsilon</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Phi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Chi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Psi</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> <tr> <td>Nonacog Omega</td> <td>2,100</td> <td>2,100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Incidence of TEAEs Occurring in 25% of Patients in On-Demand Treatment Period</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TEAE</th> <th>On-Demand (n=25)</th> <th>Prophylaxis (n=25)</th> <th>Total (n=50)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any TEAE</td> <td>10 (40%)</td> <td>24 (96%)</td> <td>34 (68%)</td> </tr> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>5 (20%)</td> <td>5 (20%)</td> <td>10 (20%)</td> </tr> <tr> <td>Back pain</td> <td>1 (4%)</td> <td>3 (12%)</td> <td>4 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>1 (4%)</td> <td>4 (16%)</td> <td>5 (10%)</td> </tr> <tr> <td>Upper respiratory tract infection</td> <td>1 (4%)</td> <td>2 (8%)</td> <td>3 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Joint swelling</td> <td>1 (4%)</td> <td>2 (8%)</td> <td>3 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Local swelling</td> <td>1 (4%)</td> <td>2 (8%)</td> <td>3 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Medication error</td> <td>1 (4%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>2 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Nausea/vomiting</td> <td>1 (4%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>2 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Pharyngitis</td> <td>1 (4%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>2 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Rhinitis</td> <td>1 (4%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>2 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Sinusitis</td> <td>1 (4%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>2 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Upper respiratory tract infection</td> <td>1 (4%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>2 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Wrist pain</td> <td>1 (4%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>2 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Wrong dose</td> <td>1 (4%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>2 (4%)</td> </tr> </tbody> </table>	Product	On-demand (n=25)	Prophylaxis (n=25)	Nonacog Alfa	2,100	2,100	Nonacog Alpha	2,100	2,100	Nonacog Beta	2,100	2,100	Nonacog Omega	2,100	2,100	Nonacog Zeta	2,100	2,100	Nonacog Eta	2,100	2,100	Nonacog Theta	2,100	2,100	Nonacog Iota	2,100	2,100	Nonacog Kappa	2,100	2,100	Nonacog Lambda	2,100	2,100	Nonacog Mu	2,100	2,100	Nonacog Nu	2,100	2,100	Nonacog Xi	2,100	2,100	Nonacog Omicron	2,100	2,100	Nonacog Pi	2,100	2,100	Nonacog Rho	2,100	2,100	Nonacog Sigma	2,100	2,100	Nonacog Tau	2,100	2,100	Nonacog Upsilon	2,100	2,100	Nonacog Phi	2,100	2,100	Nonacog Chi	2,100	2,100	Nonacog Psi	2,100	2,100	Nonacog Omega	2,100	2,100	TEAE	On-Demand (n=25)	Prophylaxis (n=25)	Total (n=50)	Any TEAE	10 (40%)	24 (96%)	34 (68%)	Arthralgia	5 (20%)	5 (20%)	10 (20%)	Back pain	1 (4%)	3 (12%)	4 (8%)	Headache	1 (4%)	4 (16%)	5 (10%)	Upper respiratory tract infection	1 (4%)	2 (8%)	3 (6%)	Joint swelling	1 (4%)	2 (8%)	3 (6%)	Local swelling	1 (4%)	2 (8%)	3 (6%)	Medication error	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)	Nausea/vomiting	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)	Pharyngitis	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)	Rhinitis	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)	Sinusitis	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)	Upper respiratory tract infection	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)	Wrist pain	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)	Wrong dose	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)	<p>Et encore une fois, pour aller droit au but, on constate des problèmes d'arthralgie chez les patients qui reçoivent une dose hebdomadaire, et une grande variabilité dans la réponse. Certains patients s'en sont très bien sortis, d'autres moins bien.</p> <p>Encore une fois, j'aimerais pouvoir revenir en arrière et comprendre les différences génétiques pour voir si cela peut expliquer pourquoi certains patients s'en sortent mieux que d'autres.</p>								
Product	On-demand (n=25)	Prophylaxis (n=25)																																																																																																																																																
Nonacog Alfa	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Alpha	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Beta	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Omega	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Zeta	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Eta	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Theta	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Iota	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Kappa	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Lambda	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Mu	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Nu	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Xi	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Omicron	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Pi	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Rho	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Sigma	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Tau	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Upsilon	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Phi	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Chi	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Psi	2,100	2,100																																																																																																																																																
Nonacog Omega	2,100	2,100																																																																																																																																																
TEAE	On-Demand (n=25)	Prophylaxis (n=25)	Total (n=50)																																																																																																																																															
Any TEAE	10 (40%)	24 (96%)	34 (68%)																																																																																																																																															
Arthralgia	5 (20%)	5 (20%)	10 (20%)																																																																																																																																															
Back pain	1 (4%)	3 (12%)	4 (8%)																																																																																																																																															
Headache	1 (4%)	4 (16%)	5 (10%)																																																																																																																																															
Upper respiratory tract infection	1 (4%)	2 (8%)	3 (6%)																																																																																																																																															
Joint swelling	1 (4%)	2 (8%)	3 (6%)																																																																																																																																															
Local swelling	1 (4%)	2 (8%)	3 (6%)																																																																																																																																															
Medication error	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)																																																																																																																																															
Nausea/vomiting	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)																																																																																																																																															
Pharyngitis	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)																																																																																																																																															
Rhinitis	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)																																																																																																																																															
Sinusitis	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)																																																																																																																																															
Upper respiratory tract infection	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)																																																																																																																																															
Wrist pain	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)																																																																																																																																															
Wrong dose	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)																																																																																																																																															

Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

<p>54</p>	 <p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa (cont)</p> <p>rFIX Post-Approval Trial</p> <p>100 IU/kg/dose 1x/week</p> <ul style="list-style-type: none"> Arthralgia reported in 20% (5 of 25) Comparison of ABR* Between On-demand and Prophylaxis Regimens of Nonacog Alfa <p>What would the ABR and arthralgia rate be if the dosing was 150 IU/kg/dose?</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Incidence of TEAEs Occurring in 25% of Patients in 6-Week Treatment Period</th> <th>On-demand</th> <th>Prophylaxis</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>4 (20.0%)</td> <td>5 (20.0%)</td> <td>9 (35.7%)</td> </tr> <tr> <td>Other TEAEs</td> <td>1 (5.0%)</td> <td>2 (8.0%)</td> <td>3 (11.9%)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>5 (25.0%)</td> <td>7 (28.0%)</td> <td>12 (47.6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Incidence of TEAEs Occurring in 25% of Patients in 6-Week Treatment Period</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TEAE</th> <th>On-demand</th> <th>Prophylaxis</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>4 (20.0%)</td> <td>5 (20.0%)</td> <td>9 (35.7%)</td> </tr> <tr> <td>Other TEAEs</td> <td>1 (5.0%)</td> <td>2 (8.0%)</td> <td>3 (11.9%)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>5 (25.0%)</td> <td>7 (28.0%)</td> <td>12 (47.6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stability analysis†</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ABR, median (SD)</th> <th>On-demand</th> <th>Prophylaxis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ABR, median (SD)</td> <td>3.9 (17.4)</td> <td>3.8 (3.3)</td> </tr> <tr> <td>ABR, median (SD)</td> <td>3.8 (3.3)</td> <td>3.8 (3.3)</td> </tr> <tr> <td>Minimum, maximum ABR</td> <td>0.1, 69.0</td> <td>0.5, 11.6</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Defined as the number of bleeding events/days on treatment/SD, 25%.</small> <small>†p < 0.05 for comparison of on-demand to prophylaxis treatment.</small> <small>‡Calculation of ABR for the entire 6-month period of the year to determine if there was a seasonal effect.</small> <small>TEAE, treatment-emergent adverse event.</small> <small>Reference: 1. et al. Haemophilia. 2016;20:181-188. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Incidence of TEAEs Occurring in 25% of Patients in 6-Week Treatment Period	On-demand	Prophylaxis	Total	Arthralgia	4 (20.0%)	5 (20.0%)	9 (35.7%)	Other TEAEs	1 (5.0%)	2 (8.0%)	3 (11.9%)	Total	5 (25.0%)	7 (28.0%)	12 (47.6%)	TEAE	On-demand	Prophylaxis	Total	Arthralgia	4 (20.0%)	5 (20.0%)	9 (35.7%)	Other TEAEs	1 (5.0%)	2 (8.0%)	3 (11.9%)	Total	5 (25.0%)	7 (28.0%)	12 (47.6%)	ABR, median (SD)	On-demand	Prophylaxis	ABR, median (SD)	3.9 (17.4)	3.8 (3.3)	ABR, median (SD)	3.8 (3.3)	3.8 (3.3)	Minimum, maximum ABR	0.1, 69.0	0.5, 11.6	<p>Pour moi, on en revient toujours à la question de savoir ce qui se passerait s'ils recevaient des doses beaucoup plus élevées, comme la dose supposée dans le modèle de souris.</p>
Incidence of TEAEs Occurring in 25% of Patients in 6-Week Treatment Period	On-demand	Prophylaxis	Total																																											
Arthralgia	4 (20.0%)	5 (20.0%)	9 (35.7%)																																											
Other TEAEs	1 (5.0%)	2 (8.0%)	3 (11.9%)																																											
Total	5 (25.0%)	7 (28.0%)	12 (47.6%)																																											
TEAE	On-demand	Prophylaxis	Total																																											
Arthralgia	4 (20.0%)	5 (20.0%)	9 (35.7%)																																											
Other TEAEs	1 (5.0%)	2 (8.0%)	3 (11.9%)																																											
Total	5 (25.0%)	7 (28.0%)	12 (47.6%)																																											
ABR, median (SD)	On-demand	Prophylaxis																																												
ABR, median (SD)	3.9 (17.4)	3.8 (3.3)																																												
ABR, median (SD)	3.8 (3.3)	3.8 (3.3)																																												
Minimum, maximum ABR	0.1, 69.0	0.5, 11.6																																												
<p>55</p>	 <p>N9-GP (Nonacog Beta)</p> <p>Currently Ongoing Trials</p> <ul style="list-style-type: none"> Previously treated patients: adolescents and adults <ul style="list-style-type: none"> parafilm™ 7 (No-16): First human dose (No-16) (19 new patients) parafilm™ 7 (No-14): Phase 1b, 5 from parafilm™ 7 (16 new patients) parafilm™ 7 (No-13): Phase 1b, 2 from parafilm™ 7 (8 new patients) Previously treated patients: pediatric <ul style="list-style-type: none"> parafilm™ 7 (No-25): Phase 1b, 22 new patients parafilm™ 7 (No-22): Phase 1b, 22 new patients Previously untreated patients <ul style="list-style-type: none"> parafilm™ 7 (No-20): Phase 1b, 10 new patients as of January 1, 2016 <p><small>Reference: 1. et al. Haemophilia. 2016;20:911-920. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Quand on regarde le N9-GP, ils avaient eux aussi fait des études. Ils avaient aussi leurs études de prolongation.</p>																																												
<p>56</p>	 <p>N9-GP (Nonacog Beta): Pooled Data</p> <ul style="list-style-type: none"> Target joints <ul style="list-style-type: none"> 20 target joints in 13 patients entering the trials 18 of 20 (90%) resolved as of >350 days on 40-IU/kg/dose weekly arm Trough levels <ul style="list-style-type: none"> Children <ul style="list-style-type: none"> Maintained above 40% for 2.3 days Adults/adolescents <ul style="list-style-type: none"> Maintained above 40% for 5.4 days <table border="1"> <thead> <tr> <th>Binding Data</th> <th>Age 0-17 Years (n=13)</th> <th>Age 18-65 Years (n=13)</th> <th>All Patients, Pooled Data (n=26)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ABR, median (SD)</td> <td>0.00 (0.00-0.00)</td> <td>0.00 (0.00-0.00)</td> <td>0.00 (0.00-0.00)</td> </tr> <tr> <td>ABR, median (SD)</td> <td>0.00 (0.00-1.00)</td> <td>0.00 (0.00-0.00)</td> <td>0.00 (0.00-1.00)</td> </tr> <tr> <td>ABR, median (SD)</td> <td>0.00 (0.00-0.00)</td> <td>0.00 (0.00-0.00)</td> <td>0.00 (0.00-0.00)</td> </tr> <tr> <td>Overall ABR, median (SD)</td> <td>1.00 (0.00-1.00)</td> <td>1.00 (0.00-1.00)</td> <td>0.00 (0.00-0.00)</td> </tr> <tr> <td>Maximum ABR (n=26)</td> <td>10 (38.5%)</td> <td>10 (38.5%)</td> <td>20 (77.0%)</td> </tr> <tr> <td>Maximum ABR (n=13)</td> <td>10 (76.9%)</td> <td>10 (76.9%)</td> <td>20 (77.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>SD, interquartile range.</small> <small>Reference: 1. et al. Haemophilia. 2016;20:911-920. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Binding Data	Age 0-17 Years (n=13)	Age 18-65 Years (n=13)	All Patients, Pooled Data (n=26)	ABR, median (SD)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	ABR, median (SD)	0.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-1.00)	ABR, median (SD)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	Overall ABR, median (SD)	1.00 (0.00-1.00)	1.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-0.00)	Maximum ABR (n=26)	10 (38.5%)	10 (38.5%)	20 (77.0%)	Maximum ABR (n=13)	10 (76.9%)	10 (76.9%)	20 (77.0%)	<p>Mais le plus important, pour moi, c'est qu'il y avait 20 articulations ciblées chez 13 patients participant à l'essai. 350 jours plus tard, la plupart des patients ont résolu leurs articulations ciblées.</p> <p>Pour être honnête, je ne sais pas pourquoi ils n'y sont pas tous parvenu ; je me serais attendu à ce que les patients prennent des doses aussi élevées y parviennent. Les ABR globaux étaient assez bas dans cette étude, comme on pouvait s'y attendre.</p> <p>Beaucoup de patients ont eu de très bons résultats, mais cela m'a fait penser à la raison pour laquelle nous ne pouvions pas résoudre complètement ces articulations ciblées, en particulier lorsque vous regardez la cinétique des enfants au-dessus de 40 % pendant 2,3 jours, et des adultes au-dessus de 40 % pendant cinq des sept jours de la semaine.</p> <p>Et donc, pour moi, je me demande pourquoi vous ne seriez pas capable de résoudre ces problèmes d'articulations ciblées beaucoup plus rapidement, et certainement avant un an.</p>																
Binding Data	Age 0-17 Years (n=13)	Age 18-65 Years (n=13)	All Patients, Pooled Data (n=26)																																											
ABR, median (SD)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)																																											
ABR, median (SD)	0.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-1.00)																																											
ABR, median (SD)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)																																											
Overall ABR, median (SD)	1.00 (0.00-1.00)	1.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-0.00)																																											
Maximum ABR (n=26)	10 (38.5%)	10 (38.5%)	20 (77.0%)																																											
Maximum ABR (n=13)	10 (76.9%)	10 (76.9%)	20 (77.0%)																																											

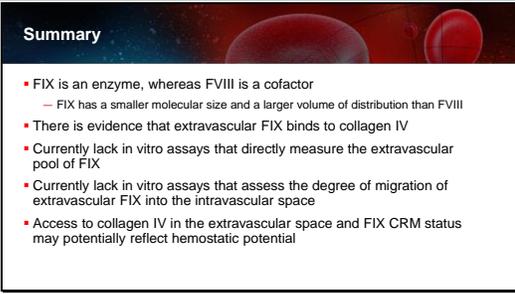
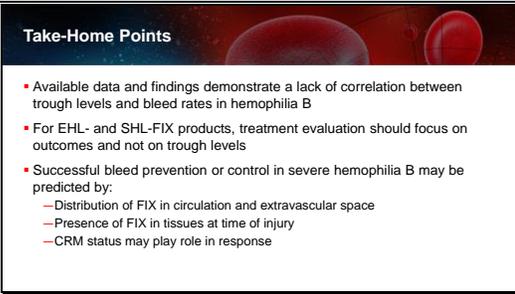
Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

<p>57</p>	<p>N9-GP (Nonacog Beta): paradigm™2</p> <p>ABRs</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>10 UI/kg</th> <th>40 UI/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All patients</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Number of pts</td> <td>24</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Exposure time (years, CI)</td> <td>0.85 (0.49-1.21)</td> <td>1.24 (0.89-1.59)</td> </tr> <tr> <td>P-value</td> <td><.001</td> <td>2.8 (1.49-4.43)</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis on-demand patients</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Number of pts</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Exposure time (years, CI)</td> <td>0.76</td> <td>1.09</td> </tr> <tr> <td>P-value</td> <td><.001</td> <td>7.43</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis on-demand patients</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Number of pts</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Exposure time (years, CI)</td> <td>0.76</td> <td>1.09</td> </tr> <tr> <td>P-value</td> <td><.001</td> <td>7.43</td> </tr> <tr> <td>Spontaneous bleed</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Number of pts</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Exposure time (years, CI)</td> <td>0.76</td> <td>1.09</td> </tr> <tr> <td>P-value</td> <td><.001</td> <td>7.43</td> </tr> </tbody> </table> <p>Notable findings</p> <ul style="list-style-type: none"> • Likelihood to respond to a single dose for a bleed higher in 40-UI/kg/dose arm (89% vs 84%) • Resolution of target joint success much higher in 40-UI/kg/dose arm (67% vs 27%) • Spontaneous bleed rate higher than anticipated, particularly in the 10-UI/kg/dose arm (70% of bleeding episodes vs 50%) • Consider how this correlates with FIX gene therapy trial results to date... 	Parameter	10 UI/kg	40 UI/kg	All patients			Number of pts	24	24	Exposure time (years, CI)	0.85 (0.49-1.21)	1.24 (0.89-1.59)	P-value	<.001	2.8 (1.49-4.43)	Prophylaxis on-demand patients			Number of pts	12	12	Exposure time (years, CI)	0.76	1.09	P-value	<.001	7.43	Prophylaxis on-demand patients			Number of pts	12	12	Exposure time (years, CI)	0.76	1.09	P-value	<.001	7.43	Spontaneous bleed			Number of pts	12	12	Exposure time (years, CI)	0.76	1.09	P-value	<.001	7.43	<p>Encore une fois, nous allons essayer de comprendre ce concept de temps passé dans la gamme de non-hémophilie. Le dosage de 10-UI/kg a été examiné précédemment. Et il semblait y avoir beaucoup plus de saignements dans le bras à faible dose. Je me demande donc si cette dose de 40 UI/kg peut permettre de surmonter certains de ces problèmes de distribution extravasculaire. La résolution des articulations ciblées était bien meilleure avec ce dosage.</p> <p>Et donc, peut-être qu'en augmentant ces niveaux, on peut surmonter certaines des différences que l'on observe avec la fixation du collagène IV.</p> <p>Et encore une fois, regardez les études sur la thérapie génique. Ces patients présentaient des taux de 1 à 5 % et des ABR similaires à ceux de cet essai, avec évidemment un niveau minimal beaucoup plus bas et un temps global passé au-dessus d'un certain seuil.</p>
Parameter	10 UI/kg	40 UI/kg																																																			
All patients																																																					
Number of pts	24	24																																																			
Exposure time (years, CI)	0.85 (0.49-1.21)	1.24 (0.89-1.59)																																																			
P-value	<.001	2.8 (1.49-4.43)																																																			
Prophylaxis on-demand patients																																																					
Number of pts	12	12																																																			
Exposure time (years, CI)	0.76	1.09																																																			
P-value	<.001	7.43																																																			
Prophylaxis on-demand patients																																																					
Number of pts	12	12																																																			
Exposure time (years, CI)	0.76	1.09																																																			
P-value	<.001	7.43																																																			
Spontaneous bleed																																																					
Number of pts	12	12																																																			
Exposure time (years, CI)	0.76	1.09																																																			
P-value	<.001	7.43																																																			
<p>58</p>	<p>Plasma FIX: The Tip of the Iceberg...</p> <p>Key: - FIX - Fc - Collagen IV - Smooth muscle</p> <p>rFIX-FP plasma level = rFIX-Fc plasma level rFIX-GP plasma level = rFIX plasma level</p>	<p>Quelque chose qui fait réfléchir :</p> <p>Le Dr Batsuli et moi avons écrit un bel éditorial. J'espère que vous y jetterez un coup d'œil. Elle a fait un très bon travail. De belles illustrations.</p> <p>Les questions qui me restent pour aller de l'avant sont les suivantes : Tous ces niveaux ont-ils la même signification ? Le niveau Fc est-il le même qu'un niveau FP ? Le niveau N9-GP ? Un niveau de demi-vie standard ?</p> <p>Je pense que ce sont toutes des choses auxquelles nous devrions penser pour l'avenir, et j'espère que les gens se mobiliseront et continueront à faire de bonnes recherches dans ce domaine.</p>																																																			

Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Optimisation de la gestion de l'hémophilie B : Exploration de l'impact de la distribution extravasculaire sur l'hémostase

59	 <p>Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> FIX is an enzyme, whereas FVIII is a cofactor <ul style="list-style-type: none"> FIX has a smaller molecular size and a larger volume of distribution than FVIII There is evidence that extravascular FIX binds to collagen IV Currently lack in vitro assays that directly measure the extravascular pool of FIX Currently lack in vitro assays that assess the degree of migration of extravascular FIX into the intravascular space Access to collagen IV in the extravascular space and FIX CRM status may potentially reflect hemostatic potential 	<p>En résumé :</p> <p>On sait que le FVIII est un cofacteur. Il a une taille moléculaire différente, le FIX étant beaucoup plus petit, étant une enzyme et ayant une plus grande distribution.</p> <p>Nous espérons que vous comprenez qu'il y a une distribution extravasculaire. Il y a une fixation au collagène IV.</p> <p>Nous n'avons pas de moyen de le mesurer. Évidemment, nous aimerions avoir cette possibilité.</p> <p>Et il peut y avoir des différences dans l'état du CRM qui peuvent refléter le potentiel hémostatique que nous observons entre les produits.</p>
60	 <p>Take-Home Points</p> <ul style="list-style-type: none"> Available data and findings demonstrate a lack of correlation between trough levels and bleed rates in hemophilia B For EHL- and SHL-FIX products, treatment evaluation should focus on outcomes and not on trough levels Successful bleed prevention or control in severe hemophilia B may be predicted by: <ul style="list-style-type: none"> Distribution of FIX in circulation and extravascular space Presence of FIX in tissues at time of injury CRM status may play role in response 	<p>Quelques-uns des points à retenir :</p> <p>Espérons que nous continuerons à obtenir des données disponibles. Je vous en ai montré qui démontrent un manque de corrélation entre les creux et les saignements.</p> <p>Nous savons que pour les produits, l'évaluation du traitement doit se concentrer sur les résultats et non sur les creux.</p> <p>Et puis, avec un peu de chance, vous comprenez que la prévention et le contrôle des saignements pourraient être prédits par la distribution, la présence de FIX au moment de la blessure, et potentiellement le statut du CRM peut jouer un rôle dans la réponse.</p>
61	 <p>Thank you!</p>	<p>Merci beaucoup d'avoir participé à cette présentation et de m'avoir écouté. Merci.</p>