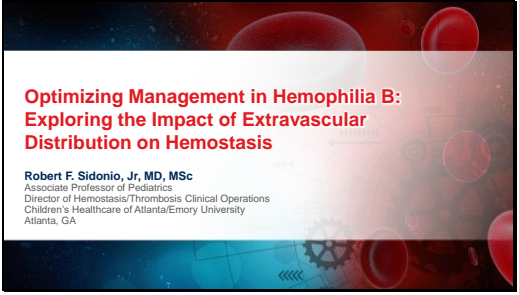
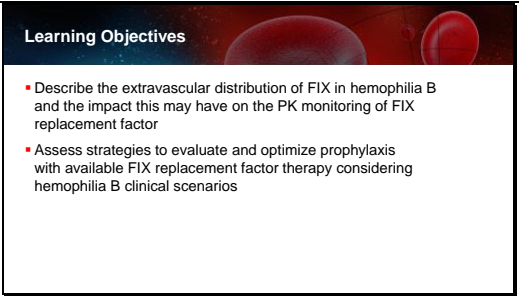
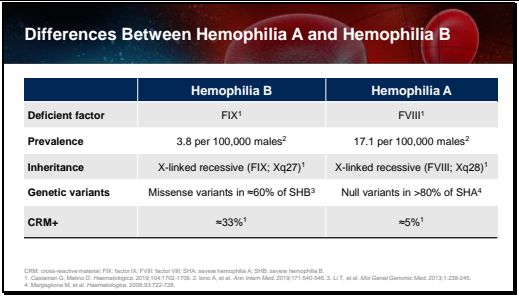


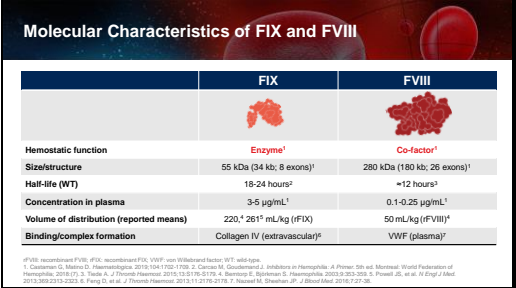
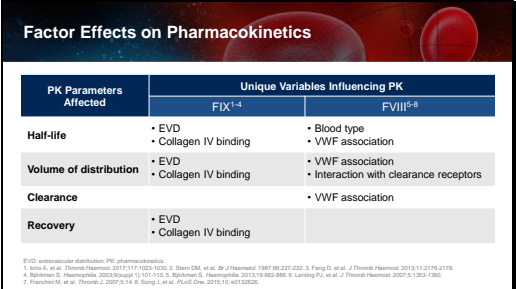
# Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

1		<p>Vielen Dank für Ihre Teilnahme an dieser Sitzung. Der Titel dieser Präsentation lautet: „Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase“.</p> <p>Ich bin Robert Sidonio, Jr., außerordentlicher Professor für Pädiatrie und Direktor des klinischen Betriebs an meiner Institution, der Children's Healthcare of Atlanta an der Emory University in Atlanta, Georgia.</p> <p>Lassen Sie uns beginnen.</p>																		
2		<p>Hier sind die schnellen Lernziele, und sie sind ziemlich einfach:</p> <p>Wir werden die extravaskuläre Verteilung von FIX und seine Auswirkungen auf die Überwachung beschreiben.</p> <p>Wir sprechen über Strategien zur Evaluierung und Optimierung der Prophylaxe.</p> <p>Und wir werden dies im Zusammenhang mit der Entwicklung neuer Faktor-Produkte auf dem Markt tun und ein wenig darüber sprechen, warum sich Hämophilie B von Hämophilie A unterscheidet.</p> <p>Also, lassen Sie uns beginnen.</p>																		
3	 <table border="1" data-bbox="277 1373 792 1545"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hemophilia B</th> <th>Hemophilia A</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Deficient factor</td> <td>FIX<sup>1</sup></td> <td>FVIII<sup>1</sup></td> </tr> <tr> <td>Prevalence</td> <td>3.8 per 100,000 males<sup>2</sup></td> <td>17.1 per 100,000 males<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>Inheritance</td> <td>X-linked recessive (FIX; Xq27)<sup>1</sup></td> <td>X-linked recessive (FVIII; Xq28)<sup>1</sup></td> </tr> <tr> <td>Genetic variants</td> <td>Missense variants in ≈60% of SHB<sup>3</sup></td> <td>Null variants in &gt;80% of SHA<sup>4</sup></td> </tr> <tr> <td>CRM*</td> <td>≈33%<sup>1</sup></td> <td>≈5%<sup>1</sup></td> </tr> </tbody> </table>		Hemophilia B	Hemophilia A	Deficient factor	FIX <sup>1</sup>	FVIII <sup>1</sup>	Prevalence	3.8 per 100,000 males <sup>2</sup>	17.1 per 100,000 males <sup>2</sup>	Inheritance	X-linked recessive (FIX; Xq27) <sup>1</sup>	X-linked recessive (FVIII; Xq28) <sup>1</sup>	Genetic variants	Missense variants in ≈60% of SHB <sup>3</sup>	Null variants in >80% of SHA <sup>4</sup>	CRM*	≈33% <sup>1</sup>	≈5% <sup>1</sup>	<p>Also ich denke, dass es wirklich wichtig ist – und oft wird uns beigebracht, dass Hämophilie A und B ziemlich ähnlich sind – aber ultimativ gibt es nur einen Unterschied. Dieser Unterschied ist aber ziemlich bedeutend. Wie Sie sehen können, ist die Prävalenz für Hämophilie B deutlich niedriger. Beides sind X-chromosomal-rezessive Erkrankungen.</p> <p>Aber wahrscheinlich ist einer der Hauptunterschiede, abgesehen von einigen wenigen seltenen Situationen, dass Missense-Mutationen den größten Teil der schweren Hämophilie B ausmachen. Und das im Gegensatz zu Nullvarianten, die häufiger sind als die genetischen Varianten bei schwerer Hämophilie A.</p>
	Hemophilia B	Hemophilia A																		
Deficient factor	FIX <sup>1</sup>	FVIII <sup>1</sup>																		
Prevalence	3.8 per 100,000 males <sup>2</sup>	17.1 per 100,000 males <sup>2</sup>																		
Inheritance	X-linked recessive (FIX; Xq27) <sup>1</sup>	X-linked recessive (FVIII; Xq28) <sup>1</sup>																		
Genetic variants	Missense variants in ≈60% of SHB <sup>3</sup>	Null variants in >80% of SHA <sup>4</sup>																		
CRM*	≈33% <sup>1</sup>	≈5% <sup>1</sup>																		

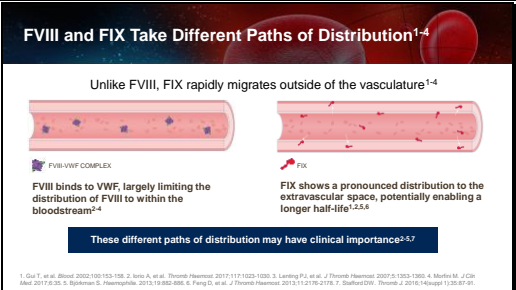
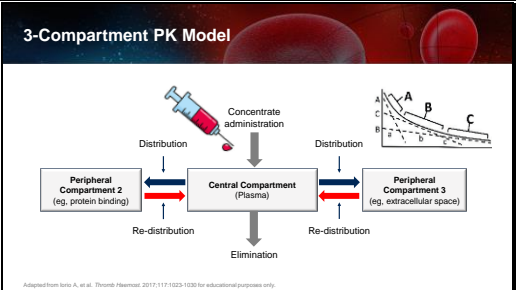
**Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen**

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

		<p>Und aus diesem Grund gibt es einen Unterschied in der sogenannten kreuzreaktiven materiellen Positivität. Es gibt kleine Mengen von FIX, wenn auch möglicherweise defekt, die bei Patienten mit schwerer Hämophilie B viel häufiger herumschwimmen als bei Patienten mit Hämophilie A. Dies könnte einige Unterschiede im Blutungsphänotyp und in der Reaktion der Patienten auf Faktor-Produkte erklären. All das sind noch Theorien.</p>																					
4	 <p><b>Molecular Characteristics of FIX and FVIII</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FIX</th> <th>FVIII</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hemostatic function</td> <td>Enzyme<sup>1</sup></td> <td>Co-factor<sup>1</sup></td> </tr> <tr> <td>Size/structure</td> <td>55 kDa (34 kb; 8 exons)<sup>1</sup></td> <td>280 kDa (180 kb; 26 exons)<sup>1</sup></td> </tr> <tr> <td>Half-life (WT)</td> <td>18-24 hours<sup>2</sup></td> <td>~12 hours<sup>3</sup></td> </tr> <tr> <td>Concentration in plasma</td> <td>3-5 µg/mL<sup>1</sup></td> <td>0.1-0.25 µg/mL<sup>1</sup></td> </tr> <tr> <td>Volume of distribution (reported means)</td> <td>220-265 mL/kg (FIX)<sup>4</sup></td> <td>50 mL/kg (FVIII)<sup>4</sup></td> </tr> <tr> <td>Binding/complex formation</td> <td>Collagen IV (extravascular)<sup>5</sup></td> <td>VWF (plasma)<sup>7</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>1</sup> FIX: recombinant FVIII; FIX: recombinant FIX; VWF: von Willebrand factor; WT: wild type.  <sup>2</sup> Coakley G, Blythe D. <i>Haemophilia</i>. 2016;16(1):170-176. doi:10.1016/j.haem.2015.10.002.  <sup>3</sup> Coakley G, Blythe D, Auerbach D. <i>Haemophilia</i>. 2016;16(1):170-176. doi:10.1016/j.haem.2015.10.002.  <sup>4</sup> Coakley G, Blythe D, Auerbach D. <i>Haemophilia</i>. 2016;16(1):170-176. doi:10.1016/j.haem.2015.10.002.  <sup>5</sup> Coakley G, Blythe D, Auerbach D. <i>Haemophilia</i>. 2016;16(1):170-176. doi:10.1016/j.haem.2015.10.002.</small></p>		FIX	FVIII	Hemostatic function	Enzyme <sup>1</sup>	Co-factor <sup>1</sup>	Size/structure	55 kDa (34 kb; 8 exons) <sup>1</sup>	280 kDa (180 kb; 26 exons) <sup>1</sup>	Half-life (WT)	18-24 hours <sup>2</sup>	~12 hours <sup>3</sup>	Concentration in plasma	3-5 µg/mL <sup>1</sup>	0.1-0.25 µg/mL <sup>1</sup>	Volume of distribution (reported means)	220-265 mL/kg (FIX) <sup>4</sup>	50 mL/kg (FVIII) <sup>4</sup>	Binding/complex formation	Collagen IV (extravascular) <sup>5</sup>	VWF (plasma) <sup>7</sup>	<p>Wenn Sie sich die molekularen Eigenschaften der Produkte ansehen, ist FIX ein Enzym und FVIII ein Cofaktor.</p> <p>Es gibt deutliche Größenunterschiede. Wir wissen dies aufgrund von Gentherapiestudien.</p> <p>Die Halbwertszeit ist bei Hämophilie B viel länger.</p> <p>Und die Konzentration der Proteinmenge ist bei FIX viel höher als bei FVIII. Dies kann einige Probleme mit der Entwicklung von Komplikationen bei Patienten mit Hemmkörpern erklären.</p> <p>Und, wenn man sich die Dinge ansieht, an die es bindet, ist wahrscheinlich einer der Hauptunterschiede, dass sich FVIII größtenteils im Plasma befindet. Es ist an den von-Willebrand-Faktor gebunden.</p> <p>Und wenn Sie sich das Verteilungsvolumen in ihnen ansehen, hat FIX Wechselwirkungen außerhalb des intravaskulären Raums und bindet an etwas namens Kollagen IV in der extrazellulären Matrix, worüber wir in den kommenden Folien viel sprechen werden.</p>
	FIX	FVIII																					
Hemostatic function	Enzyme <sup>1</sup>	Co-factor <sup>1</sup>																					
Size/structure	55 kDa (34 kb; 8 exons) <sup>1</sup>	280 kDa (180 kb; 26 exons) <sup>1</sup>																					
Half-life (WT)	18-24 hours <sup>2</sup>	~12 hours <sup>3</sup>																					
Concentration in plasma	3-5 µg/mL <sup>1</sup>	0.1-0.25 µg/mL <sup>1</sup>																					
Volume of distribution (reported means)	220-265 mL/kg (FIX) <sup>4</sup>	50 mL/kg (FVIII) <sup>4</sup>																					
Binding/complex formation	Collagen IV (extravascular) <sup>5</sup>	VWF (plasma) <sup>7</sup>																					
5	 <p><b>Factor Effects on Pharmacokinetics</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PK Parameters Affected</th> <th colspan="2">Unique Variables Influencing PK</th> </tr> <tr> <th>FIX<sup>1-4</sup></th> <th>FVIII<sup>5-8</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Half-life</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>EVD</li> <li>Collagen IV binding</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Blood type</li> <li>VWF association</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Volume of distribution</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>EVD</li> <li>Collagen IV binding</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>VWF association</li> <li>Interaction with clearance receptors</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Clearance</td> <td></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>VWF association</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Recovery</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>EVD</li> <li>Collagen IV binding</li> </ul> </td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>1</sup> EVD: extravascular distribution; PK: pharmacokinetics.  <sup>2</sup> Hogg A, et al. <i>Thromb Haemostas</i>. 2017;117(12):2103-2110. doi:10.1111/tha.13003.  <sup>3</sup> Hogg A, et al. <i>Thromb Haemostas</i>. 2017;117(12):2103-2110. doi:10.1111/tha.13003.  <sup>4</sup> Hogg A, et al. <i>Thromb Haemostas</i>. 2017;117(12):2103-2110. doi:10.1111/tha.13003.  <sup>5</sup> Hogg A, et al. <i>Thromb Haemostas</i>. 2017;117(12):2103-2110. doi:10.1111/tha.13003.  <sup>6</sup> Hogg A, et al. <i>Thromb Haemostas</i>. 2017;117(12):2103-2110. doi:10.1111/tha.13003.  <sup>7</sup> Hogg A, et al. <i>Thromb Haemostas</i>. 2017;117(12):2103-2110. doi:10.1111/tha.13003.  <sup>8</sup> Hogg A, et al. <i>Thromb Haemostas</i>. 2017;117(12):2103-2110. doi:10.1111/tha.13003.</small></p>	PK Parameters Affected	Unique Variables Influencing PK		FIX <sup>1-4</sup>	FVIII <sup>5-8</sup>	Half-life	<ul style="list-style-type: none"> <li>EVD</li> <li>Collagen IV binding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blood type</li> <li>VWF association</li> </ul>	Volume of distribution	<ul style="list-style-type: none"> <li>EVD</li> <li>Collagen IV binding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VWF association</li> <li>Interaction with clearance receptors</li> </ul>	Clearance		<ul style="list-style-type: none"> <li>VWF association</li> </ul>	Recovery	<ul style="list-style-type: none"> <li>EVD</li> <li>Collagen IV binding</li> </ul>		<p>Wir wissen, dass es einige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik gibt. Es bestehen einige eindeutige Unterschiede.</p> <p>Wenn Sie sich die Halbwertszeit ansehen, hat FVIII aufgrund seiner Verbindung mit VWF eine weitgehend begrenzte Verlängerung der Halbwertszeit. Es gibt einige neue Produkte, die versuchen, das zu entkoppeln.</p>				
PK Parameters Affected	Unique Variables Influencing PK																						
	FIX <sup>1-4</sup>	FVIII <sup>5-8</sup>																					
Half-life	<ul style="list-style-type: none"> <li>EVD</li> <li>Collagen IV binding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blood type</li> <li>VWF association</li> </ul>																					
Volume of distribution	<ul style="list-style-type: none"> <li>EVD</li> <li>Collagen IV binding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VWF association</li> <li>Interaction with clearance receptors</li> </ul>																					
Clearance		<ul style="list-style-type: none"> <li>VWF association</li> </ul>																					
Recovery	<ul style="list-style-type: none"> <li>EVD</li> <li>Collagen IV binding</li> </ul>																						

**Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen**

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

		<p>Das Verteilungsvolumen von FIX ist bedeutend größer, da es Wechselwirkungen außerhalb des Blutgefäßes hat.</p> <p>Die Clearance ist mit VWF und FVIII verbunden und offensichtlich nicht so sehr mit FIX.</p> <p>Und die Genesung kann stark durch die extravaskuläre Verteilung von FIX beeinflusst werden.</p>
<p>6</p>		<p>Lassen Sie uns das einmal visuell veranschaulichen.</p> <p>Wenn Sie sich FVIII und FIX ansehen und einen Blick auf die linke Seite der Folie werfen, bindet FIX, wie zuvor erwähnt, an VWF und beschränkt seine Verteilung auf innerhalb des Blutkreislaufs.</p> <p>Und im Gegensatz dazu, wenn FIX durch eine Injektion in den Blutkreislauf gelangt, verlässt ein guter, bedeutender Teil davon diesen Kreislauf und bindet das IV-Kollagen in der extrazellulären Matrix. Und es gibt eine Umverteilung, über die wir sprechen werden.</p> <p>Also sehr unterschiedliche Verteilungswege, die wahrscheinlich eine gewisse klinische Bedeutung haben. Natürlich haben präklinische Studien gezeigt, dass es einen Unterschied gibt.</p>
<p>7</p>		<p>Eines der wichtigsten Dinge, die es zu verstehen gilt, ist, dass es einige Unterschiede zwischen den Produkten gibt. Einige der Produkte wurden weitgehend als ein 3-Kompartiment-Modell beschrieben, wenn wir über Standard-Halbwertszeit, FIX oder natives Protein sprechen.</p> <p>Wenn Sie also mit dieser karikaturhaft großen Spritze FIX in das zentrale Kompartiment injizieren, dringt es in dieses ein, wie hier durch die Farbveränderung dargestellt.</p> <p>Und dann wird es sofort in verschiedene Kompartimente verteilt und neu umverteilt – 1, den extrazellulären Raum; im anderen ist es an IV-Kollagen gebunden. Und das ist, bevor es umverteilt und schließlich eliminiert wird. Und das wird visuell</p>

**Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen**

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

		<p>durch die Kurve oben auf dem Bildschirm dargestellt, wie Sie hier sehen.</p>
<p>8</p>	<div data-bbox="277 527 789 814"> <p><b>Movement of FIX Within the Body</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FIX is present in both the intravascular and extravascular compartments<sup>1</sup></li> <li>In the intravascular compartment, FIX exists as a circulating protein<sup>1</sup></li> <li>In the extravascular compartment, FIX is bound to collagen IV<sup>1,2</sup></li> <li>The endothelial monolayer and basement membrane are enriched with collagen IV binding sites for FIX<sup>1,3</sup></li> <li>Specific residues in the FIX GLA domain interact with collagen IV, located in basement membrane<sup>1,3</sup></li> </ul> <p><small>Coll-IV, collagen-IV, GLA, γ-carboxyglutamate Crosby B, et al. Blood 2015; 125:2445-2501. 1. Naveed M, Sheshan JP. J Blood Med 2016; 7:7-28. 2. Mann DA, et al. Haemophilia 2021; 27:322-336. 3. Gao L, et al. Blood 2020; 135:151-156.</small></p> </div>	<p>Wir wissen, dass FIX sich im Körper bewegt, in beide Kompartimente eindringt.</p> <p>Es existiert als zirkulierendes Protein hauptsächlich im intravaskulären Raum.</p> <p>Und meistens ist es im extravaskulären Raum an IV-Kollagen gebunden.</p> <p>Und wie wir bereits erwähnt haben, gibt es diese Basalmembran, die mit diesen Kollagen-IV-Bindungsstellen angereichert ist. Wir werden nicht auf die Entdeckung eingehen, aber es wurde vor vielen Jahrzehnten als eine kritische Bindungsstelle für FIX entdeckt.</p> <p>Und wir wissen, dass die GLA-Domäne von FIX mit diesem IV-Kollagen interagiert. Und wir wissen das, weil Sie es ändern können und Sie können die Bindung erhöhen und verringern, was in den präklinischen Modellen in den Mausmodellen untersucht wurde.</p> <p>Also nochmal, FIX kommt in das zentrale Kompartiment. Es wird in das extrazelluläre Kompartiment verteilt. Und dann schließlich umverteilt und eliminiert.</p> <p>Hoffentlich hilft die Wiederholung, dieses Konzept besser zu verstehen. Und noch einmal, das ist nicht etwas, zu dessen Verständnis ich beigetragen habe. Es sind wirklich mehr die klinischen Auswirkungen, die ich in den letzten Jahren mit veranschaulicht habe.</p>

# Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

<p>9</p>		<p>Es gibt viele großartige Studien von vielen großartigen Ärzten.</p> <p>Ein Großteil dieser Arbeit wurde an der University of North Carolina durchgeführt. Und es begann größtenteils mit dem Hauptexperiment in den 1980er Jahren, in dem sie entdeckten und demonstrierten, dass es eine extravaskuläre Verteilung gab, bis zum Ende, an dem wir entdeckten, dass extravaskuläres FIX an IV-Kollagen bindet. Sie können diese Dosierung ändern und die Bindung tatsächlich erhöhen und verringern. Und das wirkt sich erwartungsgemäß, zumindest im Mausmodell, auf die Blutungskontrolle aus.</p>
<p>10</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Injection of bovine FIX into baboons and species-specific radioimmunoassays performed</li> <li>Rapid dose-dependent rise in baboon FIX noted following bovine FIX injection</li> <li>Confirms the existence of non-circulating displaced extravascular distributed FIX</li> </ul>	<p>Die wichtigsten Experimente wurden 1987 durchgeführt. Sie hatten ein Pavianmodell und konnten den Unterschied zwischen Rinder-FIX und Pavian-FIX durch artspezifische Radioimmunoassays messen.</p> <p>Und zwar hatten sie ein Pavianmodell, in dem sie Hämophilie B hatten. Und Sie können hier auf der rechten Seite sehen, als sie injizierten, wie durch das Kästchen dort angezeigt, war Pavian-FIX zum Zeitpunkt Null nicht messbar.</p> <p>Und schließlich, als sie Rinder-FIX injizierten, wie Sie oben auf der Folie sehen können, können Sie plötzlich im intravaskulären Raum Pavian-FIX messen, das vorher nicht messbar war.</p> <p>Und das liegt wahrscheinlich daran, dass es verdrängt wurde – der Rinder-FIX ging in den Kreislauf, verdrängte Pavian-FIX aus dem extravaskulären Raum, schob ihn in den intravaskulären Raum. Und dies bewies die Existenz eines extravaskulären Depots von FIX.</p>

# Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

<p>11</p>	<p><b>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FIX binds to collagen IV but clinical significance was not known</li> <li>Knock-in mice constructed creating K5A mutation, reducing the affinity of FIX for collagen IV</li> </ul> <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. 2009; 7:1643-1651 for educational purposes only.</small></p>	<p>Schneller Vorlauf, andere Experimente wurden durchgeführt, um zu sehen, ob es eine klinische Bedeutung dieser Interaktion gibt. Denn wenn es keine klinische Bedeutung gibt, ist es wichtig das zu verstehen, aber vielleicht nicht wichtig für Kliniker.</p> <p>Sie haben also eine Knock-in-Maus gemacht und eine Mutation hinzugefügt, die K5A-Mutation in der GLA-Domäne, die die Affinität von FIX für Kollagen IV verringert hat.</p> <p>Die Theorie wäre also, wenn Sie die Interaktion verringern und nichts passiert, dann interessiert es wohl keinen. Aber wenn die Interaktion verringert wird und die Maus viel mehr blutet, dann beweist das, dass diese Interaktion klinisch bedeutend ist.</p>
<p>12</p>	<p><b>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FIX binds to collagen IV but clinical significance was not known</li> <li>Knock-in mice constructed creating K5A mutation, reducing the affinity of FIX for collagen IV</li> <li>Time to coagulation in mice (tail bleeding) with FIX mutation (K5A) was prolonged compared with WT FIX</li> </ul>  <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. 2009; 7:1643-1651 for educational purposes only.</small></p>	<p>Und das ist passiert. Die Schwanzblutungszeiten können Sie hier auf der rechten Seite des Bildschirms sehen. Der Wildtyp ist auf der linken Seite aufgeführt. Die Blutungszeit betrug 3,9 Minuten.</p> <p>Als sie die Interaktion von FIX für IV-Kollagen verringerten, gab es viel mehr Blutungen.</p>
<p>13</p>	<p><b>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FIX binds to collagen IV but clinical significance was not known</li> <li>Knock-in mice constructed creating K5A mutation, reducing the affinity of FIX for collagen IV</li> <li>Time to coagulation in mice (tail bleeding) with FIX mutation (K5A) was prolonged compared with WT FIX</li> <li>Preclinical research suggests a hemostatic role of extravascular FIX</li> </ul>  <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. 2009; 7:1643-1651 for educational purposes only.</small></p>	<p>Dies bewies also, dass zumindest in präklinischen Modellen einige Bedenken bestanden, dass diese Interaktion sehr bedeutend ist – was wiederum auf eine Rolle der Hämostase von extravaskulärem FIX hindeutet.</p>
<p>14</p>	<p><b>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparison of different doses of FIX and the hemostatic effect 7 days post injection in mice with hemophilia B</li> <li>50-500 IU/kg of rFIX-Fc and rFIX injected</li> <li>Ability to maintain hemostasis evaluated using saphenous vein model</li> </ul>  <p><small>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. Adapted from Guo T, et al. Blood. 2010; 116:200-202 for educational purposes only.</small></p>	<p>Schneller Vorlauf, ein paar weitere Experimente. Was sie tun wollten, war, sich die Dosen anzusehen. Könnten sie diese Rezeptoren tatsächlich sättigen?</p> <p>Und Sie können hier im Mausmodell sehen, in dem sie die Anzahl der Gerinnsel pro Dosis gemessen haben, und irgendwann hier können Sie sehen, haben sie sich rekombinantes FIX-Fc und Standard-Halbwertszeit-FIX angesehen.</p> <p>Als sie die Dosis auf etwa 150 IE/kg erhöhten, kam es zu keiner Verbesserung der Hämostase. Und dies</p>

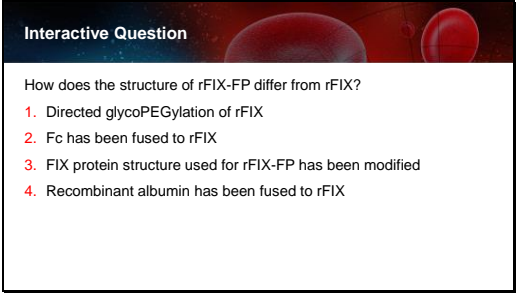
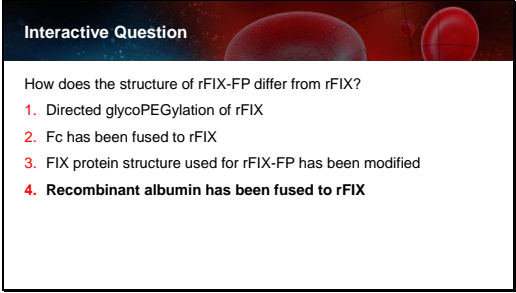
**Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen**

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

		<p>wurde mit einem Stammvenenmodell durchgeführt, ganz anders als die Schwanzblutungszeit. Aber im Großen und Ganzen waren die Ergebnisse ziemlich ähnlich.</p>
<p>15</p>	<p><b>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparison of different doses of FIX and the hemostatic effect 7 days post injection in mice with hemophilia B</li> <li>• 50-500 IU/kg<sup>3</sup> of rFIX-Fc and rFIX injected</li> <li>• Ability to maintain hemostasis evaluated using saphenous vein model</li> <li>— Maximum efficacy achieved at 150 IU/kg</li> </ul> <p><small><sup>3</sup>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. Adapted from Coakley R, et al. Blood 2016;128:288-292 for educational purposes only.</small></p>	<p>Das hat also tatsächlich gezeigt, dass es wahrscheinlich einige Sättigungspunkte gibt. Und das waren etwa 150 IE/kg. Es spielte keine Rolle, wie viel mehr man gab, man hat nicht mehr Hämostase erreicht. Und wahrscheinlich liegt das daran, dass sie diese Rezeptoren gesättigt haben.</p>
<p>16</p>	<p><b>The Importance of Cross-Reactive Material</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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<sup>1,3</sup></li> <li>• Patients with hemophilia who are CRM+ produce variable amounts of defective FVIII or FIX<sup>2,4</sup></li> <li>• In patients who are CRM-, the presence of a null mutation prevents the synthesis of any detectable FVIII or FIX antigen<sup>3,4</sup></li> <li>• Null mutations are more common in patients with hemophilia A whereas missense mutations are most common in patients with hemophilia B<sup>3</sup></li> <li>• ≈5% of patients with hemophilia A are CRM+ and have FVIII levels in the circulation of ≈30% of the normal quantity<sup>2,3</sup></li> <li>• Nearly 1/3 of patients with hemophilia B are CRM+ and have variable FIX levels<sup>3</sup></li> </ul> <p><small><sup>1</sup> Coakley R, et al. Blood 2016;127:440-443. <sup>2</sup> Aronoff R, et al. Blood 2008;111:538-540. <sup>3</sup> Castaman G, Mannu D. Haemostasis 2015;154:1752-1755. <sup>4</sup> Mannu D, et al. Haemophilia 2012;17:326-328.</small></p>	<p>Zurück zur Diskussion über kreuzreaktive Materialpositivität:</p> <p>Wir haben bereits erwähnt, dass Missense-Mutationen im Vergleich zu Null-Mutationen den Großteil der Patienten mit schwerer Hämophilie B ausmachen.</p> <p>Das bedeutet praktisch, dass Patienten mit schwerer Hämophilie B viel wahrscheinlicher kreuzreaktive Materialpositivität aufweisen als Patienten mit Hämophilie A, und das könnte klinische Auswirkungen haben.</p> <p>Es wurden Experimente durchgeführt, bei denen Mäuse besser reagieren, wenn sie CRM-negativ sind, im Vergleich zu CRM-positiven. Es spielt wahrscheinlich auch eine Rolle, welche Art von Faktor-Produkten man verwendet.</p> <p>Und sicherlich besteht die Möglichkeit einer Interaktion eines defekten zirkulierenden FIX-Produkts, das mit infundierten FIX-Produkten interferiert, wenn beide für dieselben Bindungsstellen verglichen werden. Aber natürlich wird das infundierte FIX viel wirksamer sein als das defekte.</p>

**Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen**

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

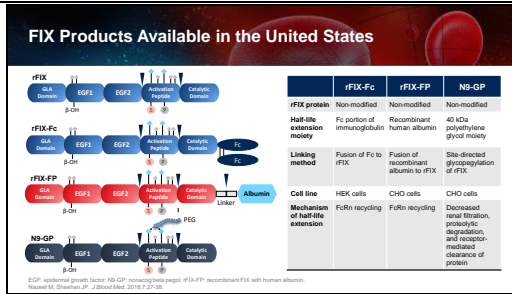
		<p>Daher gibt es gewisse Bedenken, dass einige dieser Patienten besser ansprechen, wenn sie CRM-negativ sind, im Vergleich zu CRM-positiven. Und es kann Unterschiede zwischen den Produkten geben.</p> <p>Das sind also Dinge, die wir weitgehend als Möglichkeit untersuchen. Und dazu wird in den nächsten Jahren noch mehr hinzukommen.</p>
17	 <p><b>Interactive Question</b></p> <p>How does the structure of rFIX-FP differ from rFIX?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Directed glycoPEGylation of rFIX</li> <li>2. Fc has been fused to rFIX</li> <li>3. FIX protein structure used for rFIX-FP has been modified</li> <li>4. Recombinant albumin has been fused to rFIX</li> </ol>	<p>Wir sind jetzt an dem Punkt der Präsentation, wo wir eine interaktive Frage haben. Ich werde die Frage lesen – ganz einfach – und Ihnen ein paar Sekunden Zeit geben, um darauf zu antworten. Die Frage ist:</p> <p>Wie unterscheidet sich die Struktur des rekombinanten FIX-Fusionsproteins von dem nativen oder rekombinanten FIX-Produkt?</p> <p>Die Antwortmöglichkeiten sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gerichtete GlykoPEGylierung von FIX; also rekombinantes FIX-Fusionsprotein von glykoPEGylierten Produkten</li> <li>2) Ist es Fc, das als Bindungspartner an rekombinanten FIX fusioniert wurde?</li> <li>3) Wird eine rekombinante FIX-Proteinstruktur verwendet, die modifiziert wurde? Oder ist es</li> <li>4) Rekombinantes Albumin, das als Bindungsprotein verwendet und an FIX fusioniert wurde?</li> </ol> <p>Ich gebe Ihnen ein paar Sekunden, damit Sie darüber entscheiden können. Hoffentlich können Sie das richtig beantworten. Wenn nicht, dann ist es nicht so schlimm, denn wir werden darüber sprechen.</p>
18	 <p><b>Interactive Question</b></p> <p>How does the structure of rFIX-FP differ from rFIX?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Directed glycoPEGylation of rFIX</li> <li>2. Fc has been fused to rFIX</li> <li>3. FIX protein structure used for rFIX-FP has been modified</li> <li>4. <b>Recombinant albumin has been fused to rFIX</b></li> </ol>	<p>So, rekombinantes FIX-FP unterscheidet sich dadurch, dass es ein Fusionsprodukt ist. Und ich zeige es Ihnen auf der nächsten Folie:</p>



## Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

19



Das sind alle Produkte, die auf dem Markt erhältlich sind. Es gibt offensichtlich verschiedene Markennamen für eine Standard-Halbwertszeit, aber sie sind weitgehend gleich.

Von oben beginnend hier das unmodifizierte Protein von FIX. Sie können die GLA-Domäne sehen. Die EGF-Domänen. Das Aktivierungspeptid. Und dann die katalytische Domäne.

Wenn Sie sich rekombinantes FIX-Fc ansehen, haben sie den IgG-Teil von Fc, der an die katalytische Domäne gebunden ist. Das ist also sein Fusionspartner, und so entsteht rekombinantes FIX-Fc.

Rekombinanter FIX-FP-Bindungspartner hat einen spaltbaren Linker, der an Albumin gebunden ist, was die Halbwertszeit verlängert.

Und schließlich wird N9-GP spezifisch am Aktivierungspeptid glykoPEGyliert, das schließlich entfernt wird.

Wie Sie auf der rechten Seite sehen, haben rekombinante FIX-Fc-Infusionsproteine weitgehend eine ähnliche Verlängerung der Halbwertszeit, in der sie durch den neonatalen Fc-Rezeptor recycelt werden.

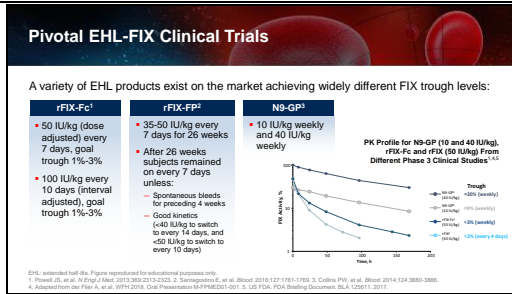
Die Zelllinien sind unterschiedlich. Die menschliche Zelllinie im rekombinanten Fc im Vergleich zu der Ovarialzelle des chinesischen Hamsters, einer üblichen Zelllinie für rekombinante Produkte. Und das ist dieselbe Zelllinie, die auch in N9-GP verwendet wird.

Wir wissen, dass die GlykoPEGylierung die Größe des Moleküls erhöht, die Nierenfiltration verringert, den Abbau verringert und die Clearance verringert.

## Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

20



Ich denke, dass es wichtig ist, wenn man sich anschaut, was in einer klinischen Studie getan wird, verglichen mit dem, was in der klinischen Praxis zu sehen ist.

Wenn Sie sich zunächst die PK-Profile ansehen, ist N9-GP eindeutig in der Lage, die höchste Dosierung oder die höchsten Talspiegel zu erreichen, die größte Verlängerung der Produkte.

Und dann geht es um Fusionsprotein sowie Fc. Und dann schließlich FIX Standard-Halbwertszeit.

Wenn Sie auf die linke Seite schauen, wurden die Studien für das Fc-Produkt als feste Dosis durchgeführt. Einem wurden 15 IE/kg verabreicht. Es gab eine Dosisanpassung, um ein Ziel von 1 % bis 3 % Talspiegel zu erreichen. Weitgehend blieben die meisten Patienten innerhalb von plus/minus 10 IE/kg.

Es gab auch einen Arm, der alle 10 Tage 100 IE/kg erhielt. Wieder eine Anpassung, um einen Talspiegel von 1 % bis 3 % zu erreichen, was die meisten Patienten größtenteils erreichen konnten.

Wenn Sie sich das Fusionsprotein ansehen, wurde es ein wenig anders gemacht. Jeder Patient erhielt 26 Wochen lang alle 7 Tage eine feste Dosis. Und je nachdem, wie sie reagierten, ihre Kinetik, ihren Blutungsphänotyp, durften sie alle 14 Tage oder alle 10 Tage wechseln. Wenn sie eine schlechte Kinetik oder Bedenken wegen Blutungen hatten, blieben sie bei der wöchentlichen Dosierung.

Und das könnte einige der Unterschiede erklären, über die wir später bei der Erfahrung in der Realität sprechen werden.

Und dann wurde N9-GP mit 10 IE/kg wöchentlich und 40 IE/kg wöchentlich mit fester Dosierung verabreicht. Nichts anderes als das, was in früheren Studien erwähnt wurde.

## Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

<p>21</p>	<p><b>PK Profiles for rFIX-Fc and rFIX-FP Compared With N9-GP</b></p> <p><small>© Banz U, et al. J Thromb Haemostasis 2015;14(12):2149-57. Shapiro AD, et al. Blood 2012;120:1930-1937. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Wenn man sich die Unterschiede in den Produkten ansieht – das Grau ist N9-GP, das helle Rot ist Fusionsprotein und dann Fc –, ist eines der faszinierenden Dinge am PEGylierten Produkt die längere Zeit im Nicht-Hämophilie-Bereich, bei der 40 % als Grenzwert verwendet wird. Dies ist eines der Dinge, die möglicherweise die Menge an Blutungen erheblich reduzieren könnten.</p> <p>Aber noch einmal, ich denke, es wird Unterschiede in den Spiegeln zwischen den Produkten geben. Das ist meine persönliche Theorie. Und die Werte sind nicht immer ein Hinweis auf eine Blutungskontrolle. Wir werden in den folgenden Folien ein wenig darüber sprechen.</p>																																			
<p>22</p>	<p><b>FIX Characteristics</b></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, Fc; Fc; EHL, recombinant Fc; SHL, standard half-life. Shapiro AD, Shapiro UF. J Blood Med 2015;7:27-36. Reproduced 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>Eines der Dinge, die ich für interessant halte, ist zu bemerken, wenn man sich die Dosierungen für die verschiedenen Produkte ansieht. Denken Sie daran, dass sich die Standard-Halbwertszeit auf der rechten Seite befindet und die ersten 3 Spalten sind Produkte mit verlängerten Halbwertszeiten.</p> <p>Wenn Sie sich die Dosierung ansehen, sind sie weitgehend ähnlich. Die Bereiche unter der Kurve sind ganz anders: deutlich verlängert für Fc, länger für FP und noch länger für N9-GP.</p> <p>Clearance ist unterschiedlich, wie dort aufgeführt.</p> <p>Und eines der interessantesten Dinge ist, dass die inkrementelle Recovery anders ist. Was Sie sehen, ist, dass die inkrementelle Recovery für Fc im Vergleich zu FP ähnlich ist wie für Produkte mit Standard-Halbwertszeit. Dann hat N9-GP eine ähnliche Recovery, die Sie mit einem FIX-Produkt sehen würden.</p> <p>Und schließlich ist die Halbwertszeit für die verlängerte Halbwertszeit, wie Sie sehen, offensichtlich erheblich verlängert, wenn Sie sich die Mittelwerte ansehen. Besonders N9-GP und FP sind etwas länger. Und Sie können sehen, dass die Verlängerung dort viel länger ist.</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																																		

# Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

<p>23</p>	<p><b>1-Compartment Model</b></p> <p>Factor Infusion</p> <p>Peripheral Compartment 2 (eg. protein binding) ↔ Central Compartment (Plasma) ↔ Peripheral Compartment 3 (eg. extracellular space)</p> <p>Elimination</p> <p>Concentration vs. Time</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Linear decay of a drug</li> <li>Concentration decreases by half over a constant period of time (the half-life)</li> </ul> <p><small>Adapted from Saini A, et al. <i>Pharmacokinetics</i> 2017; 117:1023-1030 for educational purposes only.</small></p>	<p>Wir haben über das 3-Kompartiment-Modell gesprochen. Wenn Sie nur als Referenz über das 1-Kompartiment-Modell nachdenken, ist es im Vergleich zum 3-Kompartiment-Modell, über das wir zuvor gesprochen haben, wirklich einfach.</p>																																		
<p>24</p>	<p><b>3-Compartment Model</b></p> <p>Factor Infusion</p> <p>Peripheral Compartment 2 (eg. protein binding) ↔ Central Compartment (Plasma) ↔ Peripheral Compartment 3 (eg. extracellular space)</p> <p>Elimination</p> <p>Concentration vs. Time</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 1: Initial rapid distribution (eg. EVD)</li> <li>Phase 2: Re-distribution after saturation of binding sites or reaching equilibrium</li> <li>Phase 3: Elimination from plasma</li> </ul> <p><small>Concentration over time (grey curve) is a combination/overlay of the dotted/linear phenomena. Adapted from Saini A, et al. <i>Pharmacokinetics</i> 2017; 117:1023-1030 for educational purposes only.</small></p>	<p>Es gibt eine komplexere Kurve. Und größtenteils verwenden Fc und die Standard-Halbwertszeit 3-Kompartiment-Modelle, und es gibt einige Debatten über das 2-Kompartiment-Modell, ob es besser für N9-GP und für FP passt. Aber das wird offensichtlich noch etwas untersucht.</p> <p>Auch hier ist die extravaskuläre Verteilung in Phase 1 dargestellt. In Phase 2 können Sie diese Umverteilung sehen, über die wir hier gesprochen haben, sobald der Eintritt in das zentrale Kompartiment erfolgt. Und dann schließlich die Eliminierung, die Ihnen hier diese einzigartige Kurve gibt.</p>																																		
<p>25</p>	<p><b>Extravasation Potentials of Various FIX Products<sup>1-4</sup></b></p> <p>Volume of distribution (mL/kg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Product</th> <th>N9-GP</th> <th>rFIX-FP</th> <th>rFIX</th> <th>rFIX-Fc</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Volume of distribution (mL/kg)</td> <td>47</td> <td>102</td> <td>261.1</td> <td>314.8</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>FIX of rFIX-Fc and rFIX was described as a 3-compartment model and N9-GP and rFIX-FP described as a 1-compartment model. 1. Compartment factor IX (recombinant) (FIX) Phase I, and II (Phase I/Phase II) 2017; 2. Compartment factor IX (recombinant) (FIX) Phase I/Phase II 2017; 3. Compartment factor IX (recombinant) (FIX) Phase I/Phase II 2017; 4. Saini A, et al. <i>Pharmacokinetics</i> 2017; 117:1023-1030.</small></p>	Product	N9-GP	rFIX-FP	rFIX	rFIX-Fc	Volume of distribution (mL/kg)	47	102	261.1	314.8	<p>Wie bereits erwähnt, sind die Verteilungsvolumen unterschiedlich. Sie sind ungefähr gleich für rekombinantes FIX und Fc. Und sie sind deutlich niedriger für FP und viel niedriger für N9-GP.</p> <p>Und die klinische Auswirkung davon wird noch untersucht. Bei Mäusen scheint es eine Rolle zu spielen, und deshalb versuchen wir natürlich, die Relevanz beim Menschen zu untersuchen.</p>																								
Product	N9-GP	rFIX-FP	rFIX	rFIX-Fc																																
Volume of distribution (mL/kg)	47	102	261.1	314.8																																
<p>26</p>	<p><b>ABRs and Trough Levels in Recent Phase 3 Clinical Trials</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Regimen (subjects)</th> <th colspan="2">rFIX-Fc<sup>1</sup></th> <th colspan="2">rFIX-FP<sup>2</sup></th> <th colspan="2">rFIX-GP (N9-GP)<sup>3</sup></th> </tr> <tr> <th>50 IU/kg weekly (n=61)</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 (1.9-4.4)</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>2.9<sup>4</sup></td> <td>2.0<sup>4</sup></td> <td>1.59 (1.02-2.44)</td> <td>1.61 (0.93-2.60)</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 baseline<sup>5</sup></td> <td>1-3 IU/dL above baseline<sup>5</sup></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> <p><small><sup>1</sup> Last 3 months on study. <sup>2</sup> Target trough FIX activity levels. ABR: annualized bleeding rate. rFIX-Fc: gronectaparsen/monofix. <sup>3</sup> Pineda JE, et al. <i>N Engl J Med</i> 2015; 363:2312-2323. <sup>4</sup> Samama MM, et al. <i>Blood</i> 2016; 127:1761-1769. <sup>5</sup> Collier P, et al. <i>Blood</i> 2014; 124:2690-2696. <sup>6</sup> Pineda JE, et al. <i>Pharmacokinetics</i> 2015; 99:119-126.</small></p> <p><small>Slide courtesy of Davide Martino</small></p>	Regimen (subjects)	rFIX-Fc <sup>1</sup>		rFIX-FP <sup>2</sup>		rFIX-GP (N9-GP) <sup>3</sup>		50 IU/kg weekly (n=61)	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 (1.9-4.4)	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 <sup>4</sup>	2.0 <sup>4</sup>	1.59 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.60)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)	Trough	1-3 IU/dL above baseline <sup>5</sup>	1-3 IU/dL above baseline <sup>5</sup>	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	6.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)	<p>Nochmals, eines der Dinge, die meiner Meinung nach viele von uns tun, ist, dass wir uns zu sehr auf Halbwertszeiten und Talspiegel und solche Dinge konzentrieren.</p>
Regimen (subjects)	rFIX-Fc <sup>1</sup>		rFIX-FP <sup>2</sup>		rFIX-GP (N9-GP) <sup>3</sup>																															
	50 IU/kg weekly (n=61)	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 (1.9-4.4)	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 <sup>4</sup>	2.0 <sup>4</sup>	1.59 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.60)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)																														
Trough	1-3 IU/dL above baseline <sup>5</sup>	1-3 IU/dL above baseline <sup>5</sup>	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	6.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)																														



## Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

<p>30</p>	<p><b>Case: 7-Year-Old Boy With SHB (cont)</b></p> <p><b>Diagnosed in setting of untreated joint bleed, likely a target joint</b></p> <p><b>Pettersson score 3 at time of diagnosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Irregularity of the olecranon articulating surface</li> <li>• Osteoporosis</li> <li>• Epiphyseal enlargement</li> </ul> <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"> <li>• Dose lowered to 60-70 IU/kg twice a week for following 2 years</li> </ul>  <p><small>Patient case study and images provided by and reproduced with permission from Robert Sidonio.</small></p>	<p>Als er zu mir kam, hatte er ein Zielgelenk, weil es unbehandelt war. Und er hatte tatsächlich einen Pettersson-Score von 3. Wir machen nicht mehr viele einfache Röntgenaufnahmen bei kleinen Kindern, besonders nicht mit denen, die mit der Primärprophylaxe beginnen. Aber er hatte bereits Schäden an seinen Gelenken, die auf einer einfachen Röntgenaufnahme zu sehen waren, was natürlich ärgerlich war, aber wir haben sie erst nach der Diagnose gesehen.</p>
<p>31</p>	<p><b>Case: 7-Year-Old Boy With SHB (cont)</b></p> <p><b>Diagnosed at age 3 years in setting of untreated joint bleed</b></p> <p><b>We switched to rFIX-FP for potential for higher troughs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Started rFIX-FP at 50-IU/kg weekly with trough initially at 6%</li> <li>• Seen in clinic due to achiness, pain in bilateral ankle and knees</li> <li>• Because of pain and bruising, we adjusted dose to a FIX trough of &gt;10%</li> <li>• 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"> <li>— Left elbow with joint fluid and worsening pathology and bilateral ankles with worsening pathology</li> </ul> </li> </ul> <p><small>Patient case study and images provided by and reproduced with permission from Robert Sidonio.</small></p>	<p>Also haben wir ihn ziemlich hoch dosiert. Offensichtlich ist dies höher als wir normalerweise tun würden. Und im Laufe der Zeit, als wir das Zielgelenk behoben hatten, senkten wir die Dosis und er erhielt diese mehrere Jahre lang.</p> <p>Und wir hörten zunächst von rekombinantem FP. Wir wollten Produkte wechseln. Er wurde gemäß dem Etikett dosiert und bekam sofort Schmerzen in seinen Knöcheln.</p> <p>Wir erhöhten die Dosis, weil er einige blaue Flecken hatte. Wir brachten seinen Talspiegel über 10 %. Wir bewerteten das mit verschiedenen Assays, um sicherzustellen, dass es nicht nur unser Assay an unserer Institution war.</p> <p>Und dann, nachdem wir das 6 Monate durchgemacht hatten, brachten wir ihn in die Praxis. Er hatte tatsächlich einen Ultraschall-Nachweis einer Gelenkblutung. Und er hatte eine noch schlimmere Pathologie in seinen Knöcheln.</p> <p>Wir fanden das ziemlich seltsam, weil wir ihn auf ein Produkt gesetzt hatten, das eine höhere Fläche unter der Kurve und höhere Talwerte hatte.</p>

## Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

<p>32</p>	<p><b>Case: 7-Year-Old Boy With SHB (cont)</b></p> <p><b>Diagnosed at age 3 years in setting of untreated joint bleed</b></p> <p><b>We switched to rFIX-FP for potential for higher troughs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Started rFIX-FP at 50-<math>\text{IU/kg}</math> weekly with trough initially at 6%             <ul style="list-style-type: none"> <li>Seen in clinic due to achiness, pain in bilateral ankle and knees</li> <li>Because of pain and bruising we adjusted dose to a FIX trough of &gt;10%</li> </ul> </li> <li>After 6 months and ongoing pain in ankles and left elbow, had new joint bleeds</li> </ul> <p><b>Started on rFIX-Fc 50-<math>\text{IU/kg}</math>/dose weekly with 1%-2% troughs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ABR <math>\approx 2</math> for last 3 years</li> </ul> <p><small>Patient case study and images provided by and reproduced with permission from Robert Sidonio.</small></p>	<p>Das haben wir also nicht ganz verstanden. Und ich denke, eines der Dinge, die wir zu verstehen versuchten, war, warum das bei ihm passiert war.</p> <p>Dann beschlossen wir, ihn wöchentlich mit rekombinantem Fc zu behandeln. Wir haben mit der Mutter darüber gesprochen, wieder auf Produkte mit Standard-Halbwertszeit zurückzugreifen, aber er wollte mit Fc beginnen. Und er hat sich sehr gut geschlagen mit viel niedrigeren Talwerten und viel geringeren Blutungen.</p> <p>Das war also ein bisschen seltsam, und wir wollten das aufschreiben, was wir auch taten. Und es initiierte eine größere Studie, die von Dr. Malec geleitet wurde.</p>			
<p>33</p>	<p><b>Excessive Bleeding Reported in Patients Treated With EHL-FIX Despite High Trough Levels</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 of 25 patients aged 32-71 years experienced unexpectedly poor bleed control on rFIX-FP once every 14 days (60-65 <math>\text{IU/kg}</math>)</li> <li>No active target joints prior to switch and no evidence of inhibitors</li> </ul> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="321 968 456 1062"> <p><b>Patient 1</b></p> <p>4 spontaneous right elbow bleeds between April and November 2019 despite trough of 12%<sup>a</sup></p> </td> <td data-bbox="456 968 602 1062"> <p><b>Patient 2</b></p> <p>Spontaneous right elbow bleed not resolved after 2 extra doses Persistent hemarthrosis despite plasma FIX of 82%<sup>b</sup></p> </td> <td data-bbox="602 968 748 1062"> <p><b>Patient 3</b></p> <p>8 spontaneous joint bleeds within 3 months on rFIX-FP Trough level of 46% after 7 days<sup>c</sup></p> </td> </tr> </table> <p><small><sup>a</sup>Single center patient cases; 25 patients with SHB switched to rFIX-FP from SHC, F1X. <sup>b</sup>14 days after administration. <sup>c</sup>After administration of 2 extra doses as part of emergency plan. <sup>d</sup>Measured as part of evaluation of a bleed. Sidonio R, et al. Hemophilia. 2019;25(2):242-250.</small></p>	<p><b>Patient 1</b></p> <p>4 spontaneous right elbow bleeds between April and November 2019 despite trough of 12%<sup>a</sup></p>	<p><b>Patient 2</b></p> <p>Spontaneous right elbow bleed not resolved after 2 extra doses Persistent hemarthrosis despite plasma FIX of 82%<sup>b</sup></p>	<p><b>Patient 3</b></p> <p>8 spontaneous joint bleeds within 3 months on rFIX-FP Trough level of 46% after 7 days<sup>c</sup></p>	<p>Wir waren nicht die einzige Institution, die diese Diskrepanz sah. An der UNC hatten sie eine Reihe von Patienten. Und Sie können hier sehen, Patient 1 – das sind Patienten ohne Hemmkörper und meistens Erwachsene – und dieser Patient hatte 4 spontane Blutungen, obwohl er einen Talspiegel von 12 % hatte.</p> <p>Der zweite Patient hatte mehrere Blutungen, hatte weiterhin eine schlechte Kontrolle, obwohl die Werte außerhalb des Nicht-Hämophilie-Bereichs lagen.</p> <p>Und schließlich Patient 3, der 8 spontane Gelenkblutungen in 3 Monaten hatte, obwohl die Talspiegel auf eine fast unvernünftige Höhe getrieben wurden, was wir normalerweise nicht tun, weil Sie die Produktdosis fast verdoppeln müssten, um das zu erreichen.</p> <p>Keiner dieser Patienten hatte also Zielgelenke. Niemand hatte einen Hemmkörper. Und so gibt es eindeutig eine Diskrepanz, die nicht viel Sinn ergibt.</p>
<p><b>Patient 1</b></p> <p>4 spontaneous right elbow bleeds between April and November 2019 despite trough of 12%<sup>a</sup></p>	<p><b>Patient 2</b></p> <p>Spontaneous right elbow bleed not resolved after 2 extra doses Persistent hemarthrosis despite plasma FIX of 82%<sup>b</sup></p>	<p><b>Patient 3</b></p> <p>8 spontaneous joint bleeds within 3 months on rFIX-FP Trough level of 46% after 7 days<sup>c</sup></p>			

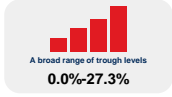






# Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

<p>43</p>	<p><b>Trough Levels May Not Always Correlate With Bleed Rates</b></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 shown<sup>1-6</sup>:</p>  <p>A broad range of trough levels 0.0%-27.3%</p> <p><small>1. Powell JS, et al. W Engl J Med. 2013;369:2312-2323. 2. Powell JS, et al. Br J Haematol. 2016;136:124-134. 3. Ethromonung von SpC. Biogen 2021. 4. Conjugation factor IX (Incoceptus), FC factor product (F), Bioverativ Therapeutics Inc. 2020. 5. Samyoussef, et al. Blood. 2016;127(17):1703-9. Conjugation factor IX (Incoceptus), albumin fusion protein (FC), Biogen (Genentech) 2017. 7. Cohen P, et al. Blood. 2014;124(26):2689-9. Hemostatic factor (SpC). Novo Nordisk A/S. 2017.</small></p>	<p>Aber wobei die ABRs größtenteils gleich waren.</p>
<p>44</p>	<p><b>Trough Levels May Not Always Correlate With Bleed Rates</b></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 shown<sup>1-6</sup>:</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. W Engl J Med. 2013;369:2312-2323. 2. Powell JS, et al. Br J Haematol. 2016;136:124-134. 3. Ethromonung von SpC. Biogen 2021. 4. Conjugation factor IX (Incoceptus), FC factor product (F), Bioverativ Therapeutics Inc. 2020. 5. Samyoussef, et al. Blood. 2016;127(17):1703-9. Conjugation factor IX (Incoceptus), albumin fusion protein (FC), Biogen (Genentech) 2017. 7. Cohen P, et al. Blood. 2014;124(26):2689-9. Hemostatic factor (SpC). Novo Nordisk A/S. 2017.</small></p>	<p>Es ist offensichtlich ein unvollkommenes Messinstrument, aber es steckt eindeutig mehr dahinter, als nur die Talspiegel zu erhöhen.</p> <p>Ich bin davon überzeugt, dass jemand, der bei Hämophilie A einen Talspiegel von 27 % erreicht, im Wesentlichen die meiste Zeit über eine ABR von 0 hat. Und ich denke, man sollte dasselbe bei Hämophilie B sehen, aber das ist nicht der Fall.</p>
<p>45</p>	<p><b>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX-Fc</b></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"> <li>n=93 adults/adolescents dosed with rFIX-Fc             <ul style="list-style-type: none"> <li>n=18 subjects completed (19.4%)</li> <li>n=68 subjects continuing (73.1%)</li> <li>n=7 subjects discontinued prematurely (7.5%)</li> </ul> </li> <li>n=23 children dosed with rFIX-Fc             <ul style="list-style-type: none"> <li>n=2 subjects completed (8.7%)</li> <li>n=21 subjects continuing (91.3%)</li> <li>n=0 subjects discontinued prematurely (0%)</li> </ul> </li> </ul> <p>Reasons for withdrawal:      Lack of efficacy: n=1      Loss to follow-up: n=3      Discontinued by subject: n=4      Other: n=1</p> <p><small>Paul K, et al. Hemophilia. 2020;25(4):621-6271. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Nur ein paar Studien nach der Zulassung, bevor wir das zusammenfassen. Und ich werde diese ziemlich schnell durchgehen.</p> <p>Rekombinantes FIX-Fc hatte einige Studien nach der Zulassung – die B-LONG. Und das waren Erweiterungsstudien, die sich mit 12 Jahren und älter befassten. Die KIDS B-LONG untersuchte Kinder unter 12 Jahren.</p> <p>Und Sie können hier sehen, dass 116 aufgenommen waren. Sie können eine Reihe von Patienten sehen, die die Studie fortsetzten, die Mehrheit. Einige von ihnen brachen aus offensichtlichen Gründen bei Langzeitstudien ab.</p>
<p>46</p>	<p><b>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX-Fc (cont)</b></p> <p>B-LONG Subjects</p> <p>Kids B-LONG Subjects</p>  <p>Legend:      ■ rFIX-Fc trial      ● 0 of 120 patients developed target joints</p> <p><small>Paul K, et al. Hemophilia. 2020;25(4):621-6271. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Aber eines ist meines Erachtens wirklich wichtig, Sie sehen offensichtlich, dass eine episodische Behandlung eine viel höhere ABR hat.</p> <p>Aber in dieser Studie entwickelte keiner der Patienten Zielgelenke, was ich für wirklich wichtig halte.</p>



# Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

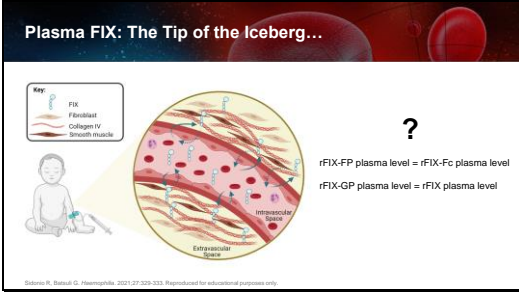
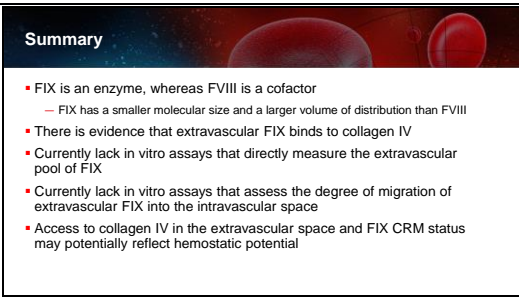
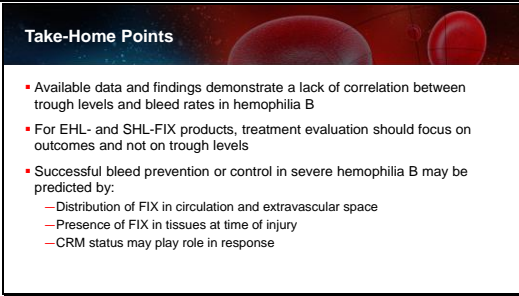
Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

<p>51</p>	<p><b>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX (cont)</b></p> <p><b>rFIX Post-Approval Trial</b></p> <p>50 IU/kg/dose 2x/week</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Arthralgia reported in 4.5% (2 of 44)</li> </ul> <p>100 IU/kg/dose 1x/week</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Arthralgia reported in 9.1% (4 of 44)</li> </ul> <p>AE: adverse events; OD: on-demand; QW: weekly; Q2W: twice weekly  <small>Kowalski K, et al. Haemophilia. 2019;23(2):281-289. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Und Sie haben viel mehr Arthralgie bei denen gesehen, die die Dosis einmal pro Woche erhielten. Es gibt also Patienten, die darauf sehr gut ansprechen und von einer wöchentlichen Dosierung profitieren könnten.</p>																																																								
<p>52</p>	<p><b>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa</b></p> <p><b>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa</b></p> <p>Dose is at the investigator's discretion</p> <p>100 IU/kg<sup>a</sup> once weekly</p> <p>SCREENING → On-demand therapy → Prophylaxis therapy</p> <p>4 weeks, 6 months, 12 months</p> <p><small>Kowalski K, et al. Haemophilia. 2019;23(2):281-289. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Und schließlich Nonacog alfa und N9-GP. Sie betrachteten die wöchentliche Dosis von 100 IE/kg. Entschuldigung, das ist wieder Standard-Halbwertszeit FIX, 100 IE/kg wöchentlich. Eine ähnliche Studie, aber eine einarmige Studie.</p>																																																								
<p>53</p>	<p><b>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa (cont)</b></p> <p><b>rFIX Post-Approval Trial</b></p> <p>100 IU/kg/dose 1x/week</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Arthralgia reported in 20% (5 of 25)</li> </ul> <p>Comparison of ABR<sup>b</sup> Between On-demand and Prophylaxis Regimens of Nonacog Alfa</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Primary Adverse Event</th> <th>On-demand (n=10)</th> <th>Prophylaxis (n=15)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>2 (20%)</td> <td>3 (20%)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Upper respiratory tract infection</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Urticaria</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Upper extremity joint pain</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Wrist pain</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Incidence of TEAEs Occurring in 31% of Patients in On-Demand Period</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TEAE</th> <th>On-Demand (n=10)</th> <th>Prophylaxis (n=15)</th> <th>Total (n=25)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>5 (50%)</td> <td>5 (33%)</td> <td>10 (40%)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>1 (10%)</td> <td>1 (7%)</td> <td>2 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Upper respiratory tract infection</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Urticaria</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Upper extremity joint pain</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Wrist pain</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Kowalski K, et al. Haemophilia. 2019;23(2):281-289. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Primary Adverse Event	On-demand (n=10)	Prophylaxis (n=15)	Arthralgia	2 (20%)	3 (20%)	Headache	0	0	Upper respiratory tract infection	0	0	Pyrexia	0	0	Urticaria	0	0	Upper extremity joint pain	0	0	Wrist pain	0	0	TEAE	On-Demand (n=10)	Prophylaxis (n=15)	Total (n=25)	Arthralgia	5 (50%)	5 (33%)	10 (40%)	Headache	1 (10%)	1 (7%)	2 (8%)	Upper respiratory tract infection	0	0	0	Pyrexia	0	0	0	Urticaria	0	0	0	Upper extremity joint pain	0	0	0	Wrist pain	0	0	0	<p>Und noch einmal, um es auf den Punkt zu bringen, Sie sehen einige Arthralgieprobleme bei denen, die wöchentlich dosiert werden, und eine große Variabilität in der Reaktion. Einigen Patienten ging es sehr gut, anderen nicht so gut.</p> <p>Auch hier würde ich gerne zurückgehen und die genetischen Unterschiede verstehen, um zu sehen, ob dies erklären könnte, warum es einigen Patienten besser ging als anderen.</p>
Primary Adverse Event	On-demand (n=10)	Prophylaxis (n=15)																																																								
Arthralgia	2 (20%)	3 (20%)																																																								
Headache	0	0																																																								
Upper respiratory tract infection	0	0																																																								
Pyrexia	0	0																																																								
Urticaria	0	0																																																								
Upper extremity joint pain	0	0																																																								
Wrist pain	0	0																																																								
TEAE	On-Demand (n=10)	Prophylaxis (n=15)	Total (n=25)																																																							
Arthralgia	5 (50%)	5 (33%)	10 (40%)																																																							
Headache	1 (10%)	1 (7%)	2 (8%)																																																							
Upper respiratory tract infection	0	0	0																																																							
Pyrexia	0	0	0																																																							
Urticaria	0	0	0																																																							
Upper extremity joint pain	0	0	0																																																							
Wrist pain	0	0	0																																																							
<p>54</p>	<p><b>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa (cont)</b></p> <p><b>rFIX Post-Approval Trial</b></p> <p>100 IU/kg/dose 1x/week</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Arthralgia reported in 20% (5 of 25)</li> </ul> <p>Comparison of ABR<sup>b</sup> Between On-demand and Prophylaxis Regimens of Nonacog Alfa</p> <p><b>What would the ABR and arthralgia rate be if the dosing was 150 IU/kg/dose?</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Primary Adverse Event</th> <th>On-demand (n=10)</th> <th>Prophylaxis (n=15)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>2 (20%)</td> <td>3 (20%)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Upper respiratory tract infection</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Urticaria</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Upper extremity joint pain</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Wrist pain</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Kowalski K, et al. Haemophilia. 2019;23(2):281-289. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Primary Adverse Event	On-demand (n=10)	Prophylaxis (n=15)	Arthralgia	2 (20%)	3 (20%)	Headache	0	0	Upper respiratory tract infection	0	0	Pyrexia	0	0	Urticaria	0	0	Upper extremity joint pain	0	0	Wrist pain	0	0	<p>Es kommt für mich immer wieder darauf zurück, was passieren würde, wenn sie viel höhere Dosen erhalten würden, wie die Dosis, die im Mausmodell angenommen wurde.</p>																																
Primary Adverse Event	On-demand (n=10)	Prophylaxis (n=15)																																																								
Arthralgia	2 (20%)	3 (20%)																																																								
Headache	0	0																																																								
Upper respiratory tract infection	0	0																																																								
Pyrexia	0	0																																																								
Urticaria	0	0																																																								
Upper extremity joint pain	0	0																																																								
Wrist pain	0	0																																																								
<p>55</p>	<p><b>N9-GP (Nonacog Beta)</b></p> <p><b>Currently Ongoing Trials</b></p> <p>Previously treated patients: adolescents and adults</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>paradigm<sup>TM</sup> 1 (No10) 10 new patients</li> <li>paradigm<sup>TM</sup> 2 (No16) 64 new patients</li> <li>paradigm<sup>TM</sup> 3 (No13) 7 from paradigm 1, 5 from paradigm 4</li> <li>paradigm<sup>TM</sup> 4 (No21) 22 new patients</li> </ul> <p>Previously treated patients: pediatric</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>paradigm<sup>TM</sup> 5 (No25) 25 new patients</li> <li>paradigm<sup>TM</sup> 6 (No22) 22 new patients</li> </ul> <p>Previously untreated patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>paradigm<sup>TM</sup> 7 (No23) 10 new patients</li> </ul> <p><small>Kowalski K, et al. Haemophilia. 2019;23(1):1-10. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Wenn Sie sich N9-GP ansehen, gab es auch Studien. Sie hatten auch ihre Verlängerungsstudien.</p>																																																								



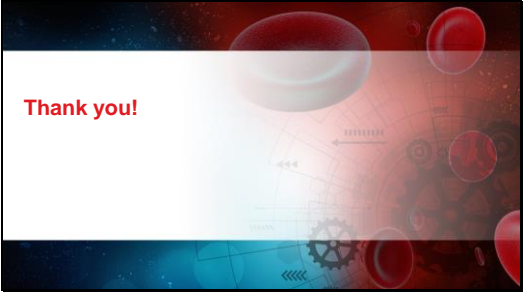
**Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen**

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

<p>58</p>		<p>Etwas zum Nachdenken:</p> <p>Dr. Batsuli und ich haben einen netten Leitartikel geschrieben. Hoffentlich schauen Sie sich den an. Sie hat wirklich gute Arbeit geleistet. Schöne Illustrationen.</p> <p>Die verbleibenden Fragen für mich sind: Bedeuten alle diese Spiegel dasselbe? Ist der Fc-Spiegel dasselbe wie ein FP-Spiegel? N9-GP-Spiegel? Ein Standard-Halbwertszeit-Spiegel?</p> <p>Ich denke, das sind alles Dinge, über die wir nachdenken sollten, um voranzukommen, und hoffentlich werden Leute weiterhin gute Forschung auf diesem Gebiet betreiben.</p>
<p>59</p>		<p>Zusammenfassend:</p> <p>Wir wissen, dass FVIII ein Cofaktor ist. Sie haben eine andere Molekülgröße, wobei FIX viel kleiner ist, da er ein Enzym ist und eine größere Verteilung hat.</p> <p>Wir hoffen, dass Sie verstehen, dass es eine extravaskuläre Verteilung gibt. Es gibt eine Bindung an IV-Kollagen.</p> <p>Wir haben keine Möglichkeit, dies zu messen. Natürlich würden wir gerne diese Fähigkeit haben.</p> <p>Und es kann einige Unterschiede im CRM-Status geben, die das hämostatische Potenzial widerspiegeln, das wir zwischen den Produkten sehen.</p>
<p>60</p>		<p>Einige Punkte zum Mitnehmen:</p> <p>Hoffentlich erhalten wir weiterhin verfügbare Daten. Ich habe Ihnen einige gezeigt, die einen Mangel an Korrelation zwischen Talspiegeln und Blutungen demonstrieren.</p> <p>Wir wissen, dass sich die Behandlungsbewertung für die Produkte auf die Ergebnisse konzentrieren sollte, nicht auf Talspiegel.</p>

**Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen**

Optimierung des Managements bei Hämophilie B: Erforschung der Auswirkungen der extravaskulären Verteilung auf die Hämostase

		<p>Und dann verstehen Sie hoffentlich, dass Blutungsprävention und -kontrolle möglicherweise durch die Verteilung, das Vorhandensein von FIX zum Zeitpunkt der Verletzung vorhergesagt werden kann und möglicherweise der CRM-Status eine Rolle bei der Reaktion spielen kann.</p>
61		<p>Vielen Dank, dass Sie an dieser Präsentation teilgenommen und mir zugehört haben. Ich danke Ihnen.</p>