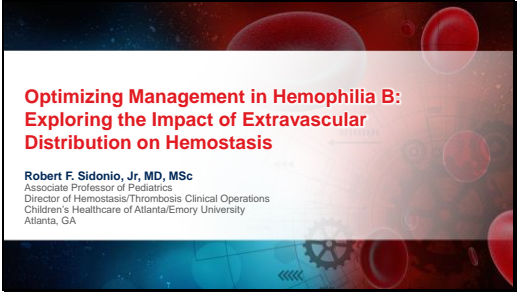
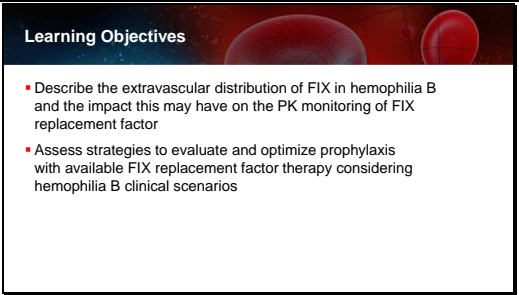
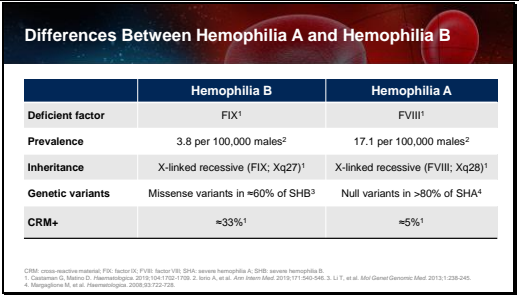


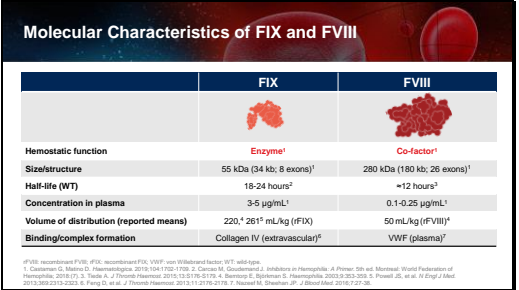






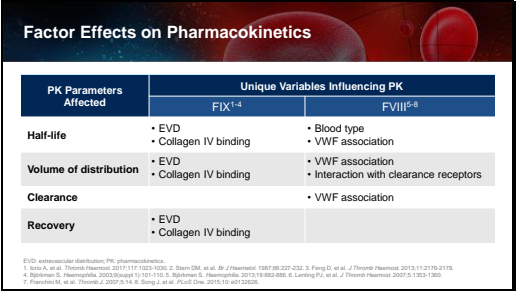
Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

1		<p>Muchas gracias por participar en esta sesión. El título de la presentación es "Optimización del tratamiento de la hemofilia B": Evaluación del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia"</p> <p>Soy Robert Sidonio, Jr., profesor asociado de pediatría y director de operaciones clínicas en mi centro: Children's Healthcare of Atlanta de la Universidad de Emory, en Atlanta, Georgia.</p> <p>Vamos a empezar.</p>																		
2		<p>Estos son los objetivos de aprendizaje rápido y son bastante sencillos:</p> <p>Vamos a describir la distribución extravascular de FIX, su impacto en la monitorización.</p> <p>Vamos a hablar de estrategias para evaluar y optimizar la profilaxis.</p> <p>Y vamos a hacerlo en el contexto de la evolución de los nuevos productos de factor en el mercado, y hablar un poco acerca de por qué la hemofilia B es diferente de la hemofilia A.</p> <p>Vamos a ello.</p>																		
3	 <table border="1" data-bbox="293 1276 776 1440"> <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>Así que creo que es realmente importante, y a menudo nos enseñan que la hemofilia A y B son bastante similares; con solo una diferencia consecutivamente. Pero hay una diferencia bastante significativa. Como podemos ver, la prevalencia es significativamente menor en el caso de la hemofilia B. Ambos son trastornos recesivos ligados al cromosoma X.</p> <p>Pero probablemente una de las diferencias clave es que, fuera de unas pocas situaciones raras, las mutaciones sin sentido constituyen la mayor parte de la hemofilia B grave. Y esto contrasta con las variantes nulas que son más comunes como variantes genéticas en la hemofilia A grave.</p> <p>Por ello, hay una diferencia en lo que se llama positividad del material reactivo cruzado. Así que hay pequeñas cantidades de FIX, aunque potencialmente</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																		

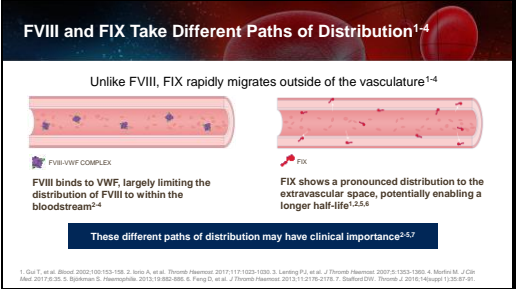
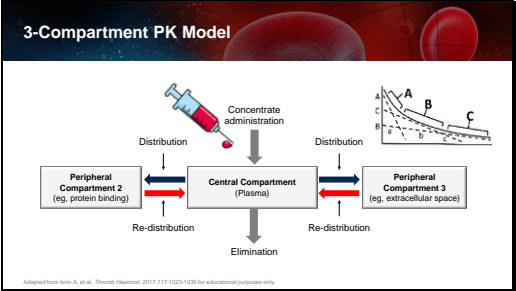
Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

		<p>defectuosas, que están flotando alrededor en los pacientes con hemofilia B severa mucho más que en pacientes con hemofilia A. Y eso puede explicar algunas diferencias en el fenotipo de sangrado y cómo los pacientes responden a los productos de factor. Todo eso siguen siendo teorías.</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></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/mL⁴</td> <td>0.1-0.25 µg/mL⁴</td> </tr> <tr> <td>Volume of distribution (reported means)</td> <td>220 ± 26¹ 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>¹FIX recombinant FVIII; FIX recombinant FVIII; VWF von Willebrand factor; WT wild type. ²Chapman DW, Roberts D. Hemostasis. 2013;104:1705-1720. ³Carroll H, Gaudinelli J. Inhibitors in Hemophilia: A Primer. 5th ed. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2018:171. ⁴Tiede A. J Thromb Haemostasis. 2015;15:1793-1794. ⁵Berning S, Böhman S. Hemophilia. 2013;9:203-209. ⁶Prosser JL, et al. N Engl J Med. 2013;369:2375-2383. ⁷Fang D, et al. J Thromb Haemostasis. 2015;15:2176-2178. ⁸Heuser M, Oberman JP. J Blood Acell. 2010;7:27-30.</small></p>		FIX	FVIII				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 ⁴	0.1-0.25 µg/mL ⁴	Volume of distribution (reported means)	220 ± 26 ¹ mL/kg (FIX)	50 mL/kg (FVIII) ⁴	Binding/complex formation	Collagen IV (extravascular) ⁵	VWF (plasma) ⁷	<p>Si nos fijamos en las características moleculares de los productos, el FIX es una enzima y el FVIII es un cofactor.</p> <p>Hay diferencias significativas de tamaño. Lo sabemos gracias a los estudios sobre terapia génica.</p> <p>La semivida es mucho más larga en la hemofilia B.</p> <p>Y la concentración de la cantidad de proteína es mucho mayor para el FIX que en el FVIII. Esto puede explicar algunos problemas con el desarrollo de complicaciones en los aquellos con inhibidores.</p> <p>Y probablemente una de las diferencias clave es que, cuando nos fijamos en los agentes a los que se une, el FVIII reside en gran medida en el plasma. Está ligado al factor von Willebrand.</p> <p>Y cuando nos fijamos en el volumen de distribución, FIX tiene interacciones fuera del espacio intravascular y se une a algo llamado colágeno IV en la matriz extracelular, de lo que vamos a hablar mucho en las próximas diapositivas.</p>
	FIX	FVIII																								
																										
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 ⁴	0.1-0.25 µg/mL ⁴																								
Volume of distribution (reported means)	220 ± 26 ¹ mL/kg (FIX)	50 mL/kg (FVIII) ⁴																								
Binding/complex formation	Collagen IV (extravascular) ⁵	VWF (plasma) ⁷																								
5	 <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>¹EVD extravascular distribution; PK pharmacokinetics. ²Heuser M, et al. Thromb Haemostasis. 2017;117:1023-1030. ³Stein DM, et al. Br J Haematol. 1987;66:227-232. ⁴Fang D, et al. J Thromb Haemostasis. 2015;15:2176-2178. ⁵Heuser M, et al. Hemophilia. 2013;9:203-209. ⁶Prosser JL, et al. N Engl J Med. 2013;369:2375-2383. ⁷Carroll H, Gaudinelli J. Inhibitors in Hemophilia: A Primer. 5th ed. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2018:171. ⁸Prosser JL, et al. N Engl J Med. 2013;369:2375-2383.</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>Sabemos que hay algunos efectos sobre la farmacocinética. Hay algunas diferencias únicas.</p> <p>En cuanto a la semivida, el FVIII tiene una extensión muy limitada de la semivida debido a su asociación con el VWF. Hay algunos productos nuevos que intentan desvincular este efecto.</p> <p>El volumen de distribución de FIX es significativamente mayor porque tiene interacciones fuera del vaso sanguíneo.</p> <p>Y el aclaramiento se asocia con VWF y FVIII y no tanto, obviamente, en 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 																									

Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

		<p>Y la recuperación puede verse afectada en gran medida por la distribución extravascular del FIX.</p>
<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> <p>FVIII-VWF COMPLEX FVIII binds to VWF, largely limiting the distribution of FVIII to within the bloodstream²⁻⁴</p> <p>FIX FIX shows a pronounced distribution to the extravascular space, potentially enabling a longer half-life^{1,2,5,6}</p> <p>These different paths of distribution may have clinical importance^{2,5,7}</p> <p><small>1. Gatt E, et al. Blood. 2002;100:103-108. 2. Nasa A, et al. Thromb Haemost. 2011;111:1023-1030. 3. Lantieri F, et al. J Thromb Haemost. 2007;9:1003-1005. 4. Skolnik M, J Clin Invest. 2017;127:35. 5. Skolnik M, Hematology. 2013;13:602-606. 6. Fang D, et al. J Thromb Haemost. 2013;13:2176-2179. 7. Skolnik DW. Thromb J. 2016;14(suppl 1):35-37-39.</small></p>	<p>Veámoslo visualmente.</p> <p>Cuando observamos el FVIII y el FIX, si echamos un vistazo a la parte izquierda de la diapositiva, el FIX, como se ha mencionado antes, se une al VWF, limitando su distribución al interior del torrente sanguíneo.</p> <p>Y en comparación, y en contraste, el FIX, al entrar en el torrente sanguíneo desde una inyección, una buena y significativa parte del mismo sale de esa circulación, se une al colágeno IV en la matriz extracelular. Y hay una redistribución de la que hablaremos.</p> <p>Así pues, son vías de distribución muy diferentes que probablemente tengan alguna importancia clínica. Ciertamente, los estudios preclínicos han demostrado que hay una diferencia.</p>
<p>7</p>	 <p>3-Compartment PK Model</p> <p>Concentrate administration</p> <p>Distribution</p> <p>Peripheral Compartment 2 (eg, protein binding)</p> <p>Central Compartment (Plasma)</p> <p>Peripheral Compartment 3 (eg, extracellular space)</p> <p>Re-distribution</p> <p>Elimination</p> <p><small>Adapted from Gao X, et al. Thromb Haemost. 2011;111:1023-1030 for educational purposes only.</small></p>	<p>Una de las cosas importantes que hay que entender es que existen algunas diferencias entre los productos. Algunos de los productos se han descrito en gran medida como un modelo de 3 compartimentos cuando estamos hablando de la vida media estándar, FIX, o proteína nativa.</p> <p>Así que cuando se inyecta el FIX, con esta jeringa caricaturescamente grande, en el compartimiento central, entra en el mismo, como se ilustra por el cambio de color aquí.</p> <p>E inmediatamente después se distribuye y redistribuye en diferentes compartimentos-1, el espacio extracelular; en el otro, se une al colágeno IV. Y eso antes de que se redistribuya y finalmente se elimine. Esto se representa visualmente con la curva de la parte superior de la pantalla, como se ve aquí.</p>

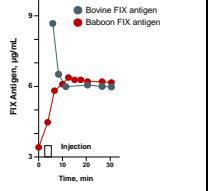

Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

<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>Central compartment (plasma) Peripheral compartment (extracellular fluid)</p> <p>Distribution Re-distribution</p> <p><small>Coll IV: extracellular GLA, a collagen-binding domain Chang Y, et al. Blood 2019;133:2445-2451. 1. Naveed M, Sheehan JP. J Blood Med 2016;7:21-38. 2. Mann DM, et al. Haemophilia 2021;27:322-330. 3. Guo Y, et al. Blood 2020;135:154-163.</small></p>	<p>Sabemos que el FIX se mueve dentro del cuerpo, entra en ambos compartimentos.</p> <p>Existe como proteína circulante, principalmente en el espacio intravascular.</p> <p>Y en su mayoría está unido al colágeno IV en el espacio extravascular.</p> <p>Y como hemos mencionado antes, hay esta membrana basal que está enriquecida con estos puntos de unión de colágeno IV. No vamos a entrar en el descubrimiento de esto, pero fue descubierto hace muchas décadas como un punto de unión crítico para el FIX.</p> <p>Y sabemos que el dominio GLA del FIX interactúa con este colágeno IV. Y lo sabemos porque se puede alterar y se puede aumentar y disminuir la unión, lo que se ha estudiado en los modelos preclínicos de modelos de ratón.</p> <p>Así que de nuevo, FIX entra en los compartimentos centrales. Se distribuye en el compartimento extracelular. Y, finalmente, se redistribuye y elimina.</p> <p>Esperemos que la repetición ayude a la gente a entender mejor este concepto. Y de nuevo, esto no es algo en lo que yo haya participado para entenderlo. Se trata más bien de las implicaciones clínicas, que he ayudado a ilustrar en los últimos años.</p>
<p>9</p>	<p>Studies Focusing on the EVD Over Time</p> <p>After administration of bovine FIX to baboons: plasma levels of bovine FIX decreased, whereas levels of endogenous FIX increased¹</p> <p>Clinical studies showed that plasma FIX levels decrease rapidly after infusion²</p> <p>Plasma levels of injected FIX decrease by 50%-80% within 5 minutes (in mice)³</p> <p>Note: EVD studies have not been conducted in humans.</p> <p>1980s: Extravascular compartment may contain at least 3x more FIX than there is in circulation⁴</p> <p>1990s: Higher concentrations of FIX found in the synovial fluid of patients with chronic osteoarthritis compared with FVIII⁵</p> <p>1995: FIX binds specifically to collagen IV⁶</p> <p>2000s: "Knock-in" mice study: mice expressing FIX with reduced collagen IV binding experience longer bleed times vs WT mice, despite higher-than-normal FIX plasma trough levels⁷</p> <p>2010-2020s: Hemophilia B mice study^{8,9} - Suggested that extravascular FIX binds to collagen IV</p> <p><small>1. Mann DM, et al. Br J Haematol. 1987;69:227-232. 2. Thompson AR, Savits Thromb Haemostasis. 1993;19:25-36. 3. Björkman S, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1994;46:329-332. 4. Chang YF, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92:11069-11073. 5. Fang D, et al. Thromb Haemostasis. 2011;111:2179-2179. 6. Chang Y, et al. Am J Haematol. 1995;50:79-83. 7. Guo Y, et al. J Thromb Haemostasis. 2020;20:1642-1651. 8. Guo Y, et al. Blood. 2019;133:2445-2451. 9. Mann DM, et al. Haemophilia. 2021;27:322-330.</small></p>	<p>Hay muchos estudios excelentes realizados por grandes médicos.</p> <p>Gran parte de este trabajo se realizó en la Universidad de Carolina del Norte. Y en gran medida comenzó con el experimento principal en la década de los 80 cuando se descubrió y demostró que había distribución extravascular, hasta el final en el que descubrimos que el FIX extravascular se une al colágeno IV. Podemos alterar esa dosificación y, de hecho, podemos aumentar y disminuir la unión. Y eso tiene un efecto, como era de esperar, en el control de la hemorragia, al menos en el modelo de ratón.</p>

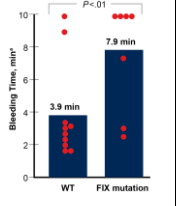
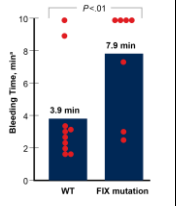
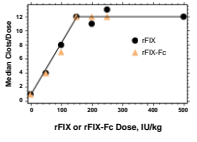
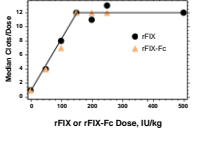
Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

10	<p>Demonstration of Extravascular FIX</p> <ul style="list-style-type: none">Injection of bovine FIX into baboons and species-specific radio-immunoassays performedRapid dose-dependent rise in baboon FIX noted following bovine FIX injectionConfirms the existence of non-circulating displaced extravascular distributed FIX  <p><small>The clinical relevance of data obtained from animal models in humans is unknown. Repeating terminated at 10 minutes. Adapted from Gao T, et al. J Thromb Haemost. 2009;9:1845-1851 for educational purposes only.</small></p>	<p>Los experimentos más importantes se realizaron en 1987. Tenían un modelo de babuino y fueron capaces de medir la diferencia entre el FIX bovino y el FIX de babuino mediante radioinmunoensayos específicos para cada especie.</p> <p>Y así lo que hicieron, tenían un modelo de babuino en el que tenían la hemofilia B. Y se puede ver aquí, en el lado derecho, cuando se inyecta, como se indica por esa caja allí, el babuino IX no era medible en el momento cero.</p> <p>Y luego, finalmente, cuando inyectaron FIX bovino, como se puede ver en la parte superior de la diapositiva, de repente, en el espacio intravascular, podemos medir FIX babuino que antes no era medible.</p> <p>Y eso es probablemente porque estaba desplazando - el IX bovino entró en circulación, desplazó al IX babuino del espacio extravascular y lo empujó al espacio intravascular. Y esto probó la existencia del depósito extravascular de FIX.</p>
11	<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 knownKnock-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. Repeating terminated at 10 minutes. Adapted from Gao T, et al. J Thromb Haemost. 2009;9:1845-1851 for educational purposes only.</small></p>	<p>En otros experimentos que se hicieron, se quería ver si esta interacción tenía importancia clínica. Porque si no hay importancia clínica, es importante entenderlo, pero quizá no sea importante para los facultativos.</p> <p>Lo que hicieron fue crear un ratón knock-in al que añadieron una mutación, la mutación <i>K5A</i> en el dominio <i>GLA</i>, que redujo la afinidad del FIX por el colágeno IV.</p> <p>Así que la teoría sería que, si se reduce la interacción y no pasa nada, entonces quién se preocupa. Pero si disminuye la interacción y el ratón sangra mucho más, entonces eso demuestra que esa interacción es clínicamente significativa.</p>

Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

<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>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. Bleeding terminated at 10 minutes. Adapted from Cooley B, et al. Blood 2016;128:299-302 for educational purposes only.</p>	<p>Y eso es lo que ocurrió. Los tiempos de sangrado de la cola, como se puede ver aquí en la parte derecha de la pantalla. El tipo más grave aparece a la izquierda. El tiempo de sangrado fue de 3,9 minutos.</p> <p>Cuando disminuyó la interacción del FIX para el colágeno IV, hubo mucho más sangrado.</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>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. Bleeding terminated at 10 minutes. Adapted from Cooley B, et al. Blood 2016;128:299-302 for educational purposes only.</p>	<p>Así que esto demostró que había, al menos en modelos preclínicos, cierta preocupación de que esta interacción es muy significativa - de nuevo, lo que sugiere un papel de la hemostasia de FIX extravascular.</p>
<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>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. Adapted from Cooley B, et al. Blood 2016;128:299-302 for educational purposes only.</p>	<p>Avance rápido, un par de experimentos más. Lo que querían hacer era ver cuáles eran las dosis. ¿Podrían saturar realmente estos receptores?</p> <p>Y se puede ver aquí en el modelo de ratón en el que estaban midiendo el número de coágulos por dosis, y en algún momento, aquí, se puede ver aquí, miraron FIX-Fc recombinante y FIX de semivida estándar.</p> <p>A medida que aumentaban la dosis hasta unas 150 UI/kg, no se producía ninguna mejora de la hemostasia. Y esto fue usando un modelo de vena safena, muy diferente del tiempo de sangrado de la cola. Pero en general los resultados han sido bastante similares.</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>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. Adapted from Cooley B, et al. Blood 2016;128:299-302 for educational purposes only.</p>	<p>Así que esto demostró que probablemente hay algunos puntos de saturación. Y eso fue alrededor de 150 UI/kg. No importaba la cantidad suministrada; no se alcanzaba más hemostasia. Y probablemente sea porque habíamos saturado esos receptores.</p>

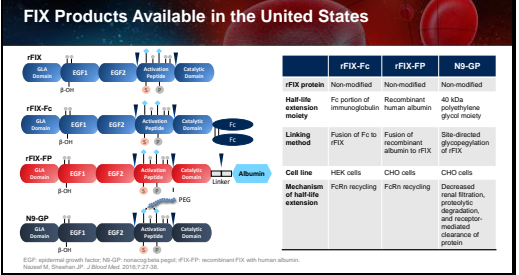
Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

16	<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^{3,4}• 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. Cooley B, et al. Blood. 2019;132:2461-2461. 2. Amico K, et al. Blood. 1999;91:538-546. 3. Castaman G, Manno D. Haemophilia. 2019;104:1702-1709. 4. Manno D, et al. Haemophilia. 2012;17:120-129.</small></p>	<p>Volviendo a la discusión sobre la positividad del material reactivo cruzado:</p> <p>Antes hemos mencionado que las mutaciones missense se dan en su mayoría en los pacientes con hemofilia B grave, en comparación con las mutaciones nulas.</p> <p>Y lo que eso significa es, en la práctica, que los pacientes con hemofilia B grave tienen muchas más probabilidades de dar positivo en material de reactividad cruzada, en comparación con los que tienen hemofilia A, y eso podría tener implicaciones clínicas.</p> <p>Y se han realizado experimentos en los que los ratones responden mejor si son CRM negativos, en comparación con los CRM positivos. Probablemente también importe el tipo de productos de factor que se utilice.</p> <p>Y ciertamente, hay potencial para la interacción de un producto FIX circulante defectuoso interfiriendo con productos FIX infundidos, comparando ambos para los mismos puntos de unión. Pero, por supuesto, el FIX infundido va a ser mucho más eficaz que el defectuoso.</p> <p>Por lo tanto, existe cierta preocupación de que algunos de estos pacientes puedan responder mejor si son CRM negativos, en comparación con los CRM positivos. Y puede haber alguna diferencia entre los productos.</p> <p>Así que estas son cosas que estamos evaluando en gran medida como una posibilidad. Y sabremos más sobre ello en los próximos años.</p>
----	---	--

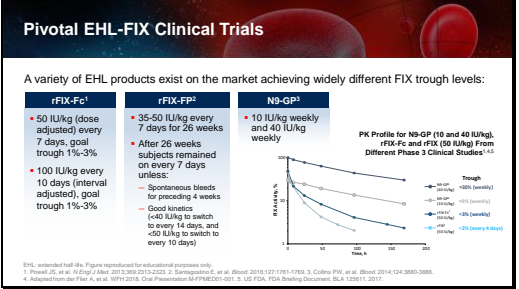
Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

<p>17</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>Ahora estamos en el punto de la presentación en el que tenemos una pregunta interactiva. Voy a leer la pregunta -es bastante directa- y dar unos segundos para responder. La cuestión es:</p> <p>¿En qué se diferencia la estructura de la proteína de fusión FIX recombinante del producto FIX nativo o recombinante?</p> <p>Las opciones son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) GlicoPEGilación dirigida de FIX; proteína de fusión FIX recombinante de productos glicoPEGilados 2) Se trata de Fc fusionado como un socio de unión a FIX recombinante 3) Es una estructura de proteína FIX recombinante utilizada que ha sido modificada; o es 4) Albúmina recombinante utilizada como proteína de unión y fusionada al FIX <p>Os daré unos segundos para decidir. Espero que lo podáis entender. Si no, no pasa nada, vamos a repararlo.</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>Así pues, la FIX-FP recombinante difiere en que es un producto de fusión. Y os lo mostraré en la siguiente diapositiva:</p>																								
<p>19</p>	<p>FIX Products Available in the United States</p>  <table border="1" data-bbox="560 1480 792 1682"> <thead> <tr> <th></th> <th>rFIX-Fc</th> <th>rFIX-FP</th> <th>NB-QP</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>4D-ALA 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 glycosylation 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	NB-QP	rFIX protein	Non-modified	Non-modified	Non-modified	Half-life extension moiety	Fc portion of immunoglobulin	Recombinant human albumin	4D-ALA polyethylene glycol moiety	Linking method	Fusion of Fc to rFIX	Fusion of recombinant albumin to rFIX	Site-directed glycosylation 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>Estos son todos los productos disponibles en el mercado. Obviamente hay diferentes marcas para una semivida estándar pero son en gran medida las mismas.</p> <p>Empezando por arriba, la proteína no modificada de FIX. Podemos ver el dominio GLA. Los dominios EGF. El péptido de activación. Y luego el dominio catalítico.</p> <p>Si observamos el FIX-Fc recombinante, tienen la porción IgG del Fc que está unida al dominio catalítico; así que ese es su compañero de fusión, y eso es lo que hace el FIX-Fc recombinante.</p>
	rFIX-Fc	rFIX-FP	NB-QP																							
rFIX protein	Non-modified	Non-modified	Non-modified																							
Half-life extension moiety	Fc portion of immunoglobulin	Recombinant human albumin	4D-ALA polyethylene glycol moiety																							
Linking method	Fusion of Fc to rFIX	Fusion of recombinant albumin to rFIX	Site-directed glycosylation 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																							

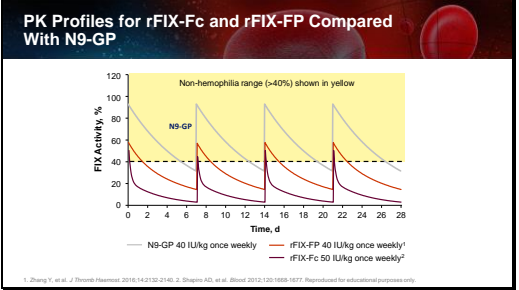
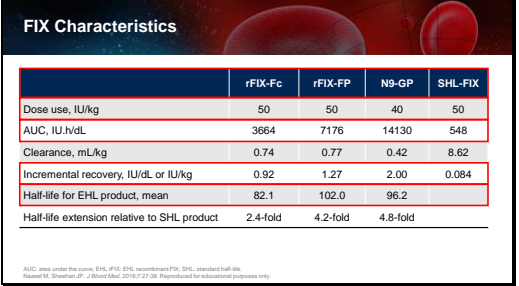
Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

		<p>El socio de unión FIX-FP recombinante tiene un enlazador adherible unido a la albúmina, lo que prolonga la semivida.</p> <p>Y por último, la N9-GP se glicoPEGila específicamente en el péptido de activación, que finalmente se elimina.</p> <p>Como se ve a la derecha, la proteína de infusión FIX-Fc recombinante tiene en gran medida una extensión de semivida similar en la que se recicla a través del receptor Fc neonatal.</p> <p>Las líneas celulares son diferentes. La línea celular humana en el Fc recombinante frente a la célula de ovario de hámster chino, que es una línea celular común utilizada para productos recombinantes. Y esa es la misma línea celular que se utiliza en N9-GP, también.</p> <p>Sabemos que la glicoPEGilación aumenta el tamaño de la molécula, disminuyendo la filtración renal, la degradación y el aclaramiento.</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-FP²</th> <th>N9-GP³</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 <50 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-GP (10 and 40 IU/kg), rFIX-Fc and rFIX (50 IU/kg) From Different Phase 3 Clinical Studies¹⁻³</p> <p>The graph shows PK profiles (C₀ vs Time, h) for N9-GP (10 and 40 IU/kg), rFIX-Fc (50 IU/kg), and rFIX (50 IU/kg). The y-axis is C₀ (ng/mL) on a log scale from 1 to 1000. The x-axis is Time (h) from 0 to 200. The legend indicates: N9-GP (10 IU/kg) (red), N9-GP (40 IU/kg) (blue), rFIX-Fc (50 IU/kg) (green), and rFIX (50 IU/kg) (purple). The N9-GP curves are significantly higher than the rFIX-Fc and rFIX curves, indicating a longer half-life.</p> <p><small>©EHL, unpublished trial file. Figure reproduced for educational purposes only. ¹ Powell JL, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2013;369:2132-2143. ² Saragiotto E, et al. <i>Blood</i>. 2016;127:1761-1769. ³ Collins PW, et al. <i>Blood</i>. 2014;124:3880-3888. ⁴ Adaptation del Plan A, et al. WP11-2018. Oral Presentation 647PMB0201-0201. © USF FcB. FcB-BioRxiv Document. SLA-120211-2017.</small></p>	rFIX-Fc ¹	rFIX-FP ²	N9-GP 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 <50 IU/kg to switch to every 10 days) 	<ul style="list-style-type: none"> 10 IU/kg weekly and 40 IU/kg weekly 	<p>Por eso creo que es importante comparar lo que se hace en un ensayo clínico con lo que se ve en la práctica clínica.</p> <p>Si nos fijamos, en primer lugar, en los perfiles PK, está claro que el N9-GP es capaz de alcanzar la dosis más alta o los niveles más altos, la mayor extensión de los productos.</p> <p>Y luego baja a la proteína de fusión, así como Fc. Y por último FIJA la semivida estándar.</p> <p>Si nos fijamos en el lado izquierdo, los ensayos para el producto Fc se realizaron como una dosis fija. A uno de ellos se le administró una dosis de 15 UI/kg. Hubo un ajuste de dosis para conseguir un objetivo del 1% al 3%. La mayoría de los pacientes se mantuvieron dentro de un margen de más/menos 10 UI/kg.</p> <p>También hubo un brazo que analizó 100 UI/kg cada 10 días. Una vez más, el ajuste para lograr un mínimo</p>
rFIX-Fc ¹	rFIX-FP ²	N9-GP 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 <50 IU/kg to switch to every 10 days) 	<ul style="list-style-type: none"> 10 IU/kg weekly and 40 IU/kg weekly 						

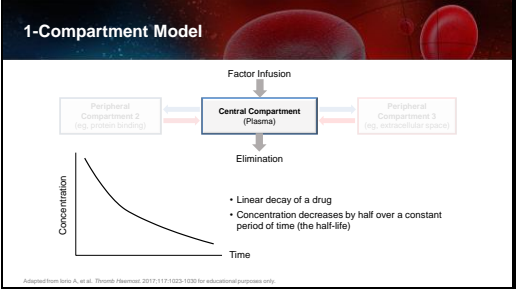
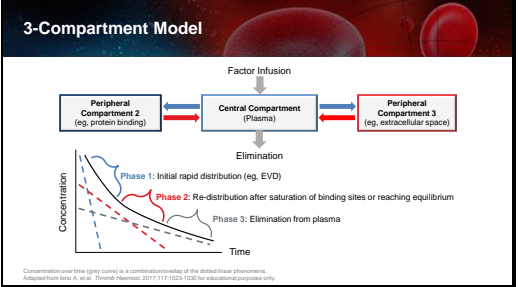
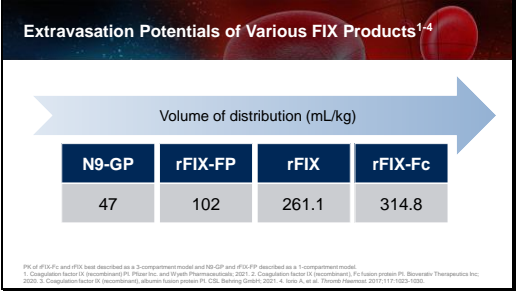
Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

		<p>del 1% al 3%, que en gran medida la mayoría de los pacientes fueron capaces de hacerlo.</p> <p>Si nos fijamos en la proteína de fusión, se hizo un poco diferente. Cada paciente recibió una dosis fija cada 7 días durante 26 semanas. Y en función de cómo respondían, su cinética, su fenotipo hemorrágico, se les permitía cambiar a cada 14 días o cada 10 días. Si la cinética era deficiente o tenían algún problema de hemorragia, seguían con la dosis semanal.</p> <p>Y eso puede explicar algunas de las diferencias de las que hablaremos más adelante en la experiencia del mundo real.</p> <p>A continuación, se dosificó N9-GP a razón de 10 UI/kg semanales y 40 UI/kg semanales fijos. Nada diferente de lo mencionado en ensayos anteriores.</p>																																			
21	 <p>PK Profiles for rFIX-Fc and rFIX-FP Compared With N9-GP</p> <p>1. Zhang Y, et al. J Thromb Haemost 2016;14(2):2140. 2. Shapiro AD, et al. Blood 2012;120:1569-1577. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Una de las cosas que es interesante observar es cuando se miran las diferencias en los productos -el gris es N9-GP; el rojo brillante es la proteína de fusión; y luego Fc- una de las cosas que es intrigante sobre el producto PEGilado es el tiempo más largo en el rango de no hemofilia, usando el 40% del punto de corte. Esta es una de esas cosas que potencialmente podría reducir significativamente la cantidad de sangrado.</p> <p>Pero, de nuevo, creo que habrá diferencias de nivel entre los productos; esa es mi teoría personal. Y los niveles no siempre son indicativos del control de la hemorragia. Hablaremos un poco de ello en las próximas diapositivas.</p>																																			
22	 <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>AUC: area under the curve; EHL, EHL; EHL, recombinant FIX; SHL, standard half-life. Revised for educational purposes only.</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>Una de las cosas que creo que es interesante observar es cuando nos fijamos en las dosis de los diferentes productos. Recordemos que la semivida estándar está a la derecha y que las 3 primeras columnas son productos de semivida prolongada.</p> <p>Si nos fijamos en la dosificación, son muy similares. Las áreas bajo la curva son muy diferentes: significativamente prolongadas para el Fc, más largas para el FP e incluso más largas para el N9-GP.</p> <p>Los aclaramientos son diferentes, como se indica allí.</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																																		

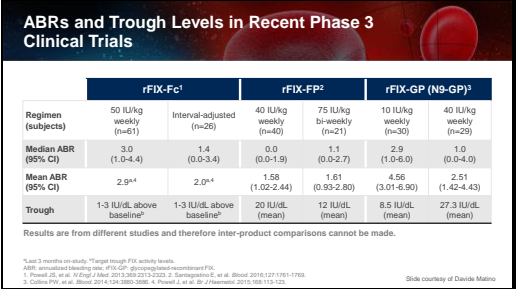
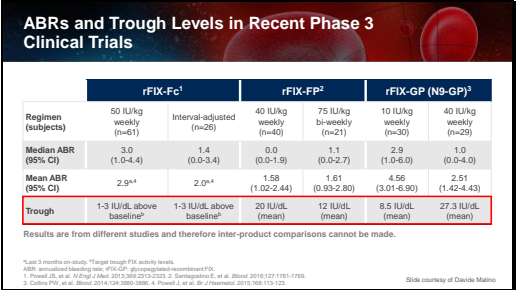

Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

		<p>Y luego, una de las cosas más interesantes es que la recuperación incremental es diferente. Lo que se ve es que la recuperación incremental es similar para Fc, como lo es para los productos de semivida estándar, en comparación con FP. Y luego N9-GP tiene una recuperación similar a la que veríamos con un producto FIX.</p> <p>Y por último, la semivida para la semivida de extensión, se puede ver, es obviamente significativamente prolongada cuando se miran las medias; en particular el N9-GP y el FP son un poco más largas. Y podemos ver que la prolongación ahí es mucho más larga.</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 Iorio A, et al. Thromb Haemostas. 2017;117:1023-1030 for educational purposes only.</small></p>	<p>Hablamos del modelo de 3 compartimentos. Cuando se habla del modelo de 1 compartimento, a modo de referencia, es muy simple si lo comparamos con el modelo de 3 compartimentos del que hablamos anteriormente.</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 over time (grey curve) is a combination of the distribution phenomena. Adapted from Iorio A, et al. Thromb Haemostas. 2017;117:1023-1030 for educational purposes only.</small></p>	<p>Hay una curva más compleja. Y en gran medida el Fc y la semivida estándar utilizan modelos de 3 compartimentos, y hay cierto debate sobre el modelo de 2 compartimentos, si se ajusta mejor para N9-GP y para FP. Pero obviamente, todavía se está investigando.</p> <p>De nuevo, la distribución extravascular está representada en la fase 1. En la fase 2, podemos ver que la redistribución que hemos mencionado antes entra en el compartimento central. Y por último, la eliminación nos da esta curva única aquí.</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>FIX 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. Cappellari factor IX recombinant (rFIX) and rFIX-FP. Pharmaceuticals, 2012. 2. Cappellari factor IX recombinant, Fc fusion protein (rFIX-Fc). Biogen Idec Inc. 2010. 3. Cappellari factor IX recombinant, albumin fusion protein (FIX). Biogen Idec Inc. 2011. 4. Iorio A, et al. Thromb Haemostas. 2017;117:1023-1030.</small></p>	N9-GP	rFIX-FP	rFIX	rFIX-Fc	47	102	261.1	314.8	<p>Como ya hemos dicho, los volúmenes de distribución son diferentes. Son más o menos los mismos para el FIX recombinante y el Fc. Y son significativamente más bajos para FP y mucho más bajos para N9-GP.</p> <p>Y las implicaciones clínicas de esto aún se están investigando. Parece ser importante en ratones, por lo que estamos tratando de ver su relevancia en humanos, por supuesto.</p>
N9-GP	rFIX-FP	rFIX	rFIX-Fc							
47	102	261.1	314.8							



Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

26	 <table border="1" data-bbox="277 527 789 814"> <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)²</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 (1.0-4.4)</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>2.9^{1,4}</td> <td>2.0^{1,4}</td> <td>1.58 (1.02-2.44)</td> <td>1.61 (0.93-2.90)</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 baseline³</td> <td>1-3 IU/dL above baseline³</td> <td>20 IU/dL (mean)</td> <td>12 IU/dL (mean)</td> <td>8.5 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-Fc1		rFIX-FP2		rFIX-GP (N9-GP) ²		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 (1.0-4.4)	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 ^{1,4}	2.0 ^{1,4}	1.58 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.90)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)	Trough	1-3 IU/dL above baseline ³	1-3 IU/dL above baseline ³	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	8.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)	<p>De nuevo, una de las cosas que creo que muchos de nosotros hacemos es centrarnos demasiado en las semividas y los descensos, y cosas por el estilo.</p>
Regimen (subjects)	rFIX-Fc1		rFIX-FP2		rFIX-GP (N9-GP) ²																															
	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 (1.0-4.4)	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 ^{1,4}	2.0 ^{1,4}	1.58 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.90)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)																														
Trough	1-3 IU/dL above baseline ³	1-3 IU/dL above baseline ³	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	8.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)																														
27	 <table border="1" data-bbox="277 844 789 1131"> <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)²</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 (1.0-4.4)</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>2.9^{1,4}</td> <td>2.0^{1,4}</td> <td>1.58 (1.02-2.44)</td> <td>1.61 (0.93-2.90)</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 baseline³</td> <td>1-3 IU/dL above baseline³</td> <td>20 IU/dL (mean)</td> <td>12 IU/dL (mean)</td> <td>8.5 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-Fc1		rFIX-FP2		rFIX-GP (N9-GP) ²		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 (1.0-4.4)	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 ^{1,4}	2.0 ^{1,4}	1.58 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.90)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)	Trough	1-3 IU/dL above baseline ³	1-3 IU/dL above baseline ³	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	8.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)	<p>Pero creo que lo que esto ilustra aquí es cuando nos fijamos en los ensayos aquí, hay diferencias significativas en las depresiones.</p> <p>Pero es realmente interesante; por ejemplo, NP-GP a 10 Ui/kg, hasta el 8%, comparado con Fc del 1%. Y en realidad se ve que los ABR parecen ser ligeramente más altos, a pesar de que el valle es más alto aún, y son similares entre los productos cuando se toma en su dosificación pivotal y la dosificación indicada en la etiqueta. Así que más no siempre es mejor.</p> <p>Obviamente, se trata de ensayos que no se hicieron en comparación directa, pero algo a tener en cuenta; que al final, tenemos que preocuparnos de cómo la gente está controlando sus hemorragias, cómo de seguros están y si están teniendo dolor articular significativo.</p>
Regimen (subjects)	rFIX-Fc1		rFIX-FP2		rFIX-GP (N9-GP) ²																															
	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 (1.0-4.4)	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 ^{1,4}	2.0 ^{1,4}	1.58 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.90)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)																														
Trough	1-3 IU/dL above baseline ³	1-3 IU/dL above baseline ³	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	8.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)																														
28	 <p>Case Study</p>	<p>Así que para ilustrar esto, y lo que realmente me interesó fue este caso original que voy a presentar aquí.</p>																																		

Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

<p>29</p>	<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>Se trata de un niño de 7 años que no tenía antecedentes familiares. Acudió a urgencias con una inflamación recurrente del brazo, algo de dolor y fracturas. Y finalmente, con el tiempo, se le diagnosticó hemofilia B; concretamente, hemofilia B grave.</p> <p>Hicimos el genotipado. Le hicieron un extenso estudio porque no teníamos antecedentes familiares. Y tenía una mutación o variante sin sentido.</p>
<p>30</p>	<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>Cuando llegó, tenía una articulación diana porque no estaba tratada. Y en realidad tenía una puntuación de Pettersson de 3. Ya no hacemos muchas radiografías simples en niños pequeños, sobre todo en los que empiezan la profilaxis primaria. Pero ya tenía daños en las articulaciones que se veían en la placa, lo que obviamente era molesto, pero sólo los vimos después del diagnóstico.</p>
<p>31</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% 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>Así que lo tratamos con una dosis bastante alta. Obviamente, esto es más alto de lo que haríamos normalmente. Y con el tiempo, una vez que nos deshicimos de la articulación diana, bajamos la dosis y permaneció así durante varios años.</p> <p>Y al principio oímos hablar de la PF recombinante. Queríamos cambiar de producto. Se le administró la dosis indicada en la etiqueta e inmediatamente empezó a sentir dolor en los tobillos.</p> <p>Aumentamos la dosis porque tenía algunos hematomas. La mantuvimos hasta en más del 10%. Evaluamos con diferentes ensayos para asegurarnos de que no se trataba sólo del ensayo de nuestro centro.</p> <p>Y después de 6 meses de pasar por esto, lo trajimos. En realidad tenía pruebas de ultrasonido de una hemorragia articular. Y en realidad tenía una patología peor en los tobillos.</p> <p>Así que nos pareció bastante extraño, porque le pusimos un producto que tenía un área más alta bajo la curva y una depresión más alta.</p>


Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

<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>Así que no acabamos de entenderlo. Y creo que una de las cosas que estábamos tratando de entender es por qué estaba teniendo esto.</p> <p>Entonces decidimos empezar a darle Fc recombinante semanalmente. Hablamos con la madre de volver a los productos de semivida estándar, pero él quería empezar con Fc. Y le fue muy bien con depresiones y sangrados mucho menores.</p> <p>Así que esto era un poco raro, y queríamos escribirlo, y así lo hicimos. E inició un estudio más amplio dirigido por el 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"> <tr> <td data-bbox="321 863 456 953"> <p>Patient 1</p> <p>4 spontaneous right elbow bleeds between April and November 2018 despite trough of 12%*</p> </td> <td data-bbox="456 863 602 953"> <p>Patient 2</p> <p>Spontaneous right elbow bleed not resolved after 2 extra doses Persistent hemarthrosis despite plasma FIX of 82%*</p> </td> <td data-bbox="602 863 748 953"> <p>Patient 3</p> <p>8 spontaneous joint bleeds within 3 months on rFIX-FP Trough level of 40% after 7 days*</p> </td> </tr> </table> <p><small>Single center patient cases: 25 patients with SHB switched to rFIX-FP from SHL-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: et al. Haemophilia 2019;23(2):e201.</small></p>	<p>Patient 1</p> <p>4 spontaneous right elbow bleeds between April and November 2018 despite trough of 12%*</p>	<p>Patient 2</p> <p>Spontaneous right elbow bleed not resolved after 2 extra doses Persistent hemarthrosis despite plasma FIX of 82%*</p>	<p>Patient 3</p> <p>8 spontaneous joint bleeds within 3 months on rFIX-FP Trough level of 40% after 7 days*</p>	<p>No fuimos el único centro que observó esta discrepancia. En la UNC, tenían varios pacientes. Y podemos ver aquí, Paciente 1-estos son pacientes sin inhibidores y en su mayoría adultos-y este paciente tuvo 4 hemorragias espontáneas, a pesar de tener un mínimo del 12%.</p> <p>El segundo paciente tuvo múltiples hemorragias, continuó con mal control, a pesar de tener niveles fuera del rango de no hemofilia.</p> <p>Y, por último, el Paciente 3 tuvo 8 hemorragias articulares espontáneas en 3 meses, a pesar de elevar los niveles mínimos a un nivel casi irrazonable que no solemos alcanzar porque habría que duplicar la dosis de producto para llegar a ese nivel.</p> <p>Así que ninguno de estos pacientes tenía articulaciones diana. Ninguno tenía un inhibidor. Y así, claramente hay una discrepancia que no tiene mucho sentido.</p>
<p>Patient 1</p> <p>4 spontaneous right elbow bleeds between April and November 2018 despite trough of 12%*</p>	<p>Patient 2</p> <p>Spontaneous right elbow bleed not resolved after 2 extra doses Persistent hemarthrosis despite plasma FIX of 82%*</p>	<p>Patient 3</p> <p>8 spontaneous joint bleeds within 3 months on rFIX-FP Trough level of 40% after 7 days*</p>			
<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 <table border="1"> <tr> <td data-bbox="321 1612 456 1703"> <p>Patient 1</p> <p>4 spontaneous right elbow bleeds between April and November 2018 despite trough of 12%*</p> </td> <td data-bbox="456 1612 602 1703"> <p>Patient 2</p> <p>Spontaneous right elbow bleed not resolved after 2 extra doses Persistent hemarthrosis despite plasma FIX of 82%*</p> </td> <td data-bbox="602 1612 748 1703"> <p>Patient 3</p> <p>8 spontaneous joint bleeds within 3 months on rFIX-FP Trough level of 40% after 7 days*</p> </td> </tr> </table> <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 SHL-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: et al. Haemophilia 2019;23(2):e201.</small></p>	<p>Patient 1</p> <p>4 spontaneous right elbow bleeds between April and November 2018 despite trough of 12%*</p>	<p>Patient 2</p> <p>Spontaneous right elbow bleed not resolved after 2 extra doses Persistent hemarthrosis despite plasma FIX of 82%*</p>	<p>Patient 3</p> <p>8 spontaneous joint bleeds within 3 months on rFIX-FP Trough level of 40% after 7 days*</p>	<p>Y mejoraban una vez que aumentabas la dosis significativamente. Pero, obviamente, eso no es lo que deberíamos hacer para poder tener un buen control.</p>
<p>Patient 1</p> <p>4 spontaneous right elbow bleeds between April and November 2018 despite trough of 12%*</p>	<p>Patient 2</p> <p>Spontaneous right elbow bleed not resolved after 2 extra doses Persistent hemarthrosis despite plasma FIX of 82%*</p>	<p>Patient 3</p> <p>8 spontaneous joint bleeds within 3 months on rFIX-FP Trough level of 40% after 7 days*</p>			

Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

<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>1. Mauck LM, et al. ASH 2019. Abstract 2407.</small></p>	<p>Así que hicimos este estudio institucional. Podemos ver aquí los centros que participaron. El Dr. Malec fue el encargado.</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</p> <p><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. Mauck LM, et al. ASH 2019. Abstract 2407. 2. Sidonio RF, et al. ASH 2019. Oral presentation.</small></p>	<p>Era una simple encuesta. Queríamos preguntar a los pacientes que usaban productos de semivida prolongada:</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</p> <p><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. Mauck LM, et al. ASH 2019. Abstract 2407. 2. Sidonio RF, et al. ASH 2019. Oral presentation.</small></p>	<p>¿Tenían hemorragias mínimamente traumáticas? ¿Sangrados espontáneos? ¿Necesitaban dosis adicionales?</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</p> <p><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. Mauck LM, et al. ASH 2019. Abstract 2407. 2. Sidonio RF, et al. ASH 2019. Oral presentation.</small></p>	<p>¿Tenían episodios hemorrágicos mal controlados con más frecuencia de lo previsto?</p>
<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</p> <p><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 Rationale of EHL-FIX product switching <p><small>1. Mauck LM, et al. ASH 2019. Abstract 2407. 2. Sidonio RF, et al. ASH 2019. Oral presentation.</small></p>	<p>Y luego, queríamos preguntar por qué cambiaron de producto, claro.</p>

Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

<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>©The courtesy of Dr. Robert Sidonio</p>	<p>Así que sólo nos centramos en productos de semivida prolongada, y tuvimos 37 pacientes que cambiaron que no tenían problemas de hemorragia, sin problemas de hemorragia por disrupción, y que no requerían dosis adicionales para tratar sus hemorragias.</p> <p>Y eso contrasta con los que estaban en FP en los que teníamos muchos pacientes que iban bien, pero el 62% seguía teniendo hemorragias sorprendentes que requerían múltiples dosis.</p> <p>Y finalmente, tuvimos unos pocos pacientes, pero obviamente demasiado pronto para determinarlo, que tuvieron eventos hemorrágicos en N9-GP. Probablemente sea demasiado pronto para entender realmente la diferencia.</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 JS, et al. N Engl J Med. 2013;369:2312-2323. 2. Powell JS, et al. Br J Haematol. 2015;168:124-134. 3. Ethromonoglycine aBc. Beigun 2021. 4. Coagulation factor IX. Hemophilia B. Beigun 2021. 5. Hemophilia B. Beigun 2021. 6. Hemophilia B. Beigun 2021. 7. Hemophilia B. Beigun 2021. 8. Hemophilia B. Beigun 2021. 9. Hemophilia B. Beigun 2021. 10. Hemophilia B. Beigun 2021. 11. Hemophilia B. Beigun 2021. 12. Hemophilia B. Beigun 2021. 13. Hemophilia B. Beigun 2021. 14. Hemophilia B. Beigun 2021. 15. Hemophilia B. Beigun 2021. 16. Hemophilia B. Beigun 2021. 17. Hemophilia B. Beigun 2021. 18. Hemophilia B. Beigun 2021. 19. Hemophilia B. Beigun 2021. 20. Hemophilia B. Beigun 2021. 21. Hemophilia B. Beigun 2021. 22. Hemophilia B. Beigun 2021. 23. Hemophilia B. Beigun 2021. 24. Hemophilia B. Beigun 2021. 25. Hemophilia B. Beigun 2021. 26. Hemophilia B. Beigun 2021. 27. Hemophilia B. Beigun 2021. 28. Hemophilia B. Beigun 2021. 29. Hemophilia B. Beigun 2021. 30. Hemophilia B. Beigun 2021. 31. Hemophilia B. Beigun 2021. 32. Hemophilia B. Beigun 2021. 33. Hemophilia B. Beigun 2021. 34. Hemophilia B. Beigun 2021. 35. Hemophilia B. Beigun 2021. 36. Hemophilia B. Beigun 2021. 37. Hemophilia B. Beigun 2021. 38. Hemophilia B. Beigun 2021. 39. Hemophilia B. Beigun 2021. 40. Hemophilia B. Beigun 2021. 41. Hemophilia B. Beigun 2021. 42. Hemophilia B. Beigun 2021. 43. Hemophilia B. Beigun 2021. 44. Hemophilia B. Beigun 2021. 45. Hemophilia B. Beigun 2021. 46. Hemophilia B. Beigun 2021. 47. Hemophilia B. Beigun 2021. 48. Hemophilia B. Beigun 2021. 49. Hemophilia B. Beigun 2021. 50. Hemophilia B. Beigun 2021. 51. Hemophilia B. Beigun 2021. 52. Hemophilia B. Beigun 2021. 53. Hemophilia B. Beigun 2021. 54. Hemophilia B. Beigun 2021. 55. Hemophilia B. Beigun 2021. 56. Hemophilia B. Beigun 2021. 57. Hemophilia B. Beigun 2021. 58. Hemophilia B. Beigun 2021. 59. Hemophilia B. Beigun 2021. 60. Hemophilia B. Beigun 2021. 61. Hemophilia B. Beigun 2021. 62. Hemophilia B. Beigun 2021. 63. Hemophilia B. Beigun 2021. 64. Hemophilia B. Beigun 2021. 65. Hemophilia B. Beigun 2021. 66. Hemophilia B. Beigun 2021. 67. Hemophilia B. Beigun 2021. 68. Hemophilia B. Beigun 2021. 69. Hemophilia B. Beigun 2021. 70. Hemophilia B. Beigun 2021. 71. Hemophilia B. Beigun 2021. 72. Hemophilia B. Beigun 2021. 73. Hemophilia B. Beigun 2021. 74. Hemophilia B. Beigun 2021. 75. Hemophilia B. Beigun 2021. 76. Hemophilia B. Beigun 2021. 77. Hemophilia B. Beigun 2021. 78. Hemophilia B. Beigun 2021. 79. Hemophilia B. Beigun 2021. 80. Hemophilia B. Beigun 2021. 81. Hemophilia B. Beigun 2021. 82. Hemophilia B. Beigun 2021. 83. Hemophilia B. Beigun 2021. 84. Hemophilia B. Beigun 2021. 85. Hemophilia B. Beigun 2021. 86. Hemophilia B. Beigun 2021. 87. Hemophilia B. Beigun 2021. 88. Hemophilia B. Beigun 2021. 89. Hemophilia B. Beigun 2021. 90. Hemophilia B. Beigun 2021. 91. Hemophilia B. Beigun 2021. 92. Hemophilia B. Beigun 2021. 93. Hemophilia B. Beigun 2021. 94. Hemophilia B. Beigun 2021. 95. Hemophilia B. Beigun 2021. 96. Hemophilia B. Beigun 2021. 97. Hemophilia B. Beigun 2021. 98. Hemophilia B. Beigun 2021. 99. Hemophilia B. Beigun 2021. 100. Hemophilia B. Beigun 2021.</small></p>	<p>Y así, obviamente pensamos que tiene que haber algunos otros modificadores.</p>
<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><small>1. Powell JS, et al. N Engl J Med. 2013;369:2312-2323. 2. Powell JS, et al. Br J Haematol. 2015;168:124-134. 3. Ethromonoglycine aBc. Beigun 2021. 4. Coagulation factor IX. Hemophilia B. Beigun 2021. 5. Hemophilia B. Beigun 2021. 6. Hemophilia B. Beigun 2021. 7. Hemophilia B. Beigun 2021. 8. Hemophilia B. Beigun 2021. 9. Hemophilia B. Beigun 2021. 10. Hemophilia B. Beigun 2021. 11. Hemophilia B. Beigun 2021. 12. Hemophilia B. Beigun 2021. 13. Hemophilia B. Beigun 2021. 14. Hemophilia B. Beigun 2021. 15. Hemophilia B. Beigun 2021. 16. Hemophilia B. Beigun 2021. 17. Hemophilia B. Beigun 2021. 18. Hemophilia B. Beigun 2021. 19. Hemophilia B. Beigun 2021. 20. Hemophilia B. Beigun 2021. 21. Hemophilia B. Beigun 2021. 22. Hemophilia B. Beigun 2021. 23. Hemophilia B. Beigun 2021. 24. Hemophilia B. Beigun 2021. 25. Hemophilia B. Beigun 2021. 26. Hemophilia B. Beigun 2021. 27. Hemophilia B. Beigun 2021. 28. Hemophilia B. Beigun 2021. 29. Hemophilia B. Beigun 2021. 30. Hemophilia B. Beigun 2021. 31. Hemophilia B. Beigun 2021. 32. Hemophilia B. Beigun 2021. 33. Hemophilia B. Beigun 2021. 34. Hemophilia B. Beigun 2021. 35. Hemophilia B. Beigun 2021. 36. Hemophilia B. Beigun 2021. 37. Hemophilia B. Beigun 2021. 38. Hemophilia B. Beigun 2021. 39. Hemophilia B. Beigun 2021. 40. Hemophilia B. Beigun 2021. 41. Hemophilia B. Beigun 2021. 42. Hemophilia B. Beigun 2021. 43. Hemophilia B. Beigun 2021. 44. Hemophilia B. Beigun 2021. 45. Hemophilia B. Beigun 2021. 46. Hemophilia B. Beigun 2021. 47. Hemophilia B. Beigun 2021. 48. Hemophilia B. Beigun 2021. 49. Hemophilia B. Beigun 2021. 50. Hemophilia B. Beigun 2021. 51. Hemophilia B. Beigun 2021. 52. Hemophilia B. Beigun 2021. 53. Hemophilia B. Beigun 2021. 54. Hemophilia B. Beigun 2021. 55. Hemophilia B. Beigun 2021. 56. Hemophilia B. Beigun 2021. 57. Hemophilia B. Beigun 2021. 58. Hemophilia B. Beigun 2021. 59. Hemophilia B. Beigun 2021. 60. Hemophilia B. Beigun 2021. 61. Hemophilia B. Beigun 2021. 62. Hemophilia B. Beigun 2021. 63. Hemophilia B. Beigun 2021. 64. Hemophilia B. Beigun 2021. 65. Hemophilia B. Beigun 2021. 66. Hemophilia B. Beigun 2021. 67. Hemophilia B. Beigun 2021. 68. Hemophilia B. Beigun 2021. 69. Hemophilia B. Beigun 2021. 70. Hemophilia B. Beigun 2021. 71. Hemophilia B. Beigun 2021. 72. Hemophilia B. Beigun 2021. 73. Hemophilia B. Beigun 2021. 74. Hemophilia B. Beigun 2021. 75. Hemophilia B. Beigun 2021. 76. Hemophilia B. Beigun 2021. 77. Hemophilia B. Beigun 2021. 78. Hemophilia B. Beigun 2021. 79. Hemophilia B. Beigun 2021. 80. Hemophilia B. Beigun 2021. 81. Hemophilia B. Beigun 2021. 82. Hemophilia B. Beigun 2021. 83. Hemophilia B. Beigun 2021. 84. Hemophilia B. Beigun 2021. 85. Hemophilia B. Beigun 2021. 86. Hemophilia B. Beigun 2021. 87. Hemophilia B. Beigun 2021. 88. Hemophilia B. Beigun 2021. 89. Hemophilia B. Beigun 2021. 90. Hemophilia B. Beigun 2021. 91. Hemophilia B. Beigun 2021. 92. Hemophilia B. Beigun 2021. 93. Hemophilia B. Beigun 2021. 94. Hemophilia B. Beigun 2021. 95. Hemophilia B. Beigun 2021. 96. Hemophilia B. Beigun 2021. 97. Hemophilia B. Beigun 2021. 98. Hemophilia B. Beigun 2021. 99. Hemophilia B. Beigun 2021. 100. Hemophilia B. Beigun 2021.</small></p>	<p>Como ya se ha dicho, se pueden alcanzar niveles de depresión de hasta 20 s.</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><small>1. Powell JS, et al. N Engl J Med. 2013;369:2312-2323. 2. Powell JS, et al. Br J Haematol. 2015;168:124-134. 3. Ethromonoglycine aBc. Beigun 2021. 4. Coagulation factor IX. Hemophilia B. Beigun 2021. 5. Hemophilia B. Beigun 2021. 6. Hemophilia B. Beigun 2021. 7. Hemophilia B. Beigun 2021. 8. Hemophilia B. Beigun 2021. 9. Hemophilia B. Beigun 2021. 10. Hemophilia B. Beigun 2021. 11. Hemophilia B. Beigun 2021. 12. Hemophilia B. Beigun 2021. 13. Hemophilia B. Beigun 2021. 14. Hemophilia B. Beigun 2021. 15. Hemophilia B. Beigun 2021. 16. Hemophilia B. Beigun 2021. 17. Hemophilia B. Beigun 2021. 18. Hemophilia B. Beigun 2021. 19. Hemophilia B. Beigun 2021. 20. Hemophilia B. Beigun 2021. 21. Hemophilia B. Beigun 2021. 22. Hemophilia B. Beigun 2021. 23. Hemophilia B. Beigun 2021. 24. Hemophilia B. Beigun 2021. 25. Hemophilia B. Beigun 2021. 26. Hemophilia B. Beigun 2021. 27. Hemophilia B. Beigun 2021. 28. Hemophilia B. Beigun 2021. 29. Hemophilia B. Beigun 2021. 30. Hemophilia B. Beigun 2021. 31. Hemophilia B. Beigun 2021. 32. Hemophilia B. Beigun 2021. 33. Hemophilia B. Beigun 2021. 34. Hemophilia B. Beigun 2021. 35. Hemophilia B. Beigun 2021. 36. Hemophilia B. Beigun 2021. 37. Hemophilia B. Beigun 2021. 38. Hemophilia B. Beigun 2021. 39. Hemophilia B. Beigun 2021. 40. Hemophilia B. Beigun 2021. 41. Hemophilia B. Beigun 2021. 42. Hemophilia B. Beigun 2021. 43. Hemophilia B. Beigun 2021. 44. Hemophilia B. Beigun 2021. 45. Hemophilia B. Beigun 2021. 46. Hemophilia B. Beigun 2021. 47. Hemophilia B. Beigun 2021. 48. Hemophilia B. Beigun 2021. 49. Hemophilia B. Beigun 2021. 50. Hemophilia B. Beigun 2021. 51. Hemophilia B. Beigun 2021. 52. Hemophilia B. Beigun 2021. 53. Hemophilia B. Beigun 2021. 54. Hemophilia B. Beigun 2021. 55. Hemophilia B. Beigun 2021. 56. Hemophilia B. Beigun 2021. 57. Hemophilia B. Beigun 2021. 58. Hemophilia B. Beigun 2021. 59. Hemophilia B. Beigun 2021. 60. Hemophilia B. Beigun 2021. 61. Hemophilia B. Beigun 2021. 62. Hemophilia B. Beigun 2021. 63. Hemophilia B. Beigun 2021. 64. Hemophilia B. Beigun 2021. 65. Hemophilia B. Beigun 2021. 66. Hemophilia B. Beigun 2021. 67. Hemophilia B. Beigun 2021. 68. Hemophilia B. Beigun 2021. 69. Hemophilia B. Beigun 2021. 70. Hemophilia B. Beigun 2021. 71. Hemophilia B. Beigun 2021. 72. Hemophilia B. Beigun 2021. 73. Hemophilia B. Beigun 2021. 74. Hemophilia B. Beigun 2021. 75. Hemophilia B. Beigun 2021. 76. Hemophilia B. Beigun 2021. 77. Hemophilia B. Beigun 2021. 78. Hemophilia B. Beigun 2021. 79. Hemophilia B. Beigun 2021. 80. Hemophilia B. Beigun 2021. 81. Hemophilia B. Beigun 2021. 82. Hemophilia B. Beigun 2021. 83. Hemophilia B. Beigun 2021. 84. Hemophilia B. Beigun 2021. 85. Hemophilia B. Beigun 2021. 86. Hemophilia B. Beigun 2021. 87. Hemophilia B. Beigun 2021. 88. Hemophilia B. Beigun 2021. 89. Hemophilia B. Beigun 2021. 90. Hemophilia B. Beigun 2021. 91. Hemophilia B. Beigun 2021. 92. Hemophilia B. Beigun 2021. 93. Hemophilia B. Beigun 2021. 94. Hemophilia B. Beigun 2021. 95. Hemophilia B. Beigun 2021. 96. Hemophilia B. Beigun 2021. 97. Hemophilia B. Beigun 2021. 98. Hemophilia B. Beigun 2021. 99. Hemophilia B. Beigun 2021. 100. Hemophilia B. Beigun 2021.</small></p>	<p>Pero en gran medida los ABR han sido los mismos.</p>

Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

<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. W Engg J Med. 2013;389:2312-2323. 2. Powell JS, et al. Br J Haematol. 2016;168:124-134. 3. Ethromonagala S, et al. Comp Clin Pathol. 2017;1:103-110. 4. Comp Clin Pathol. 2017;1:103-110. 5. Comp Clin Pathol. 2017;1:103-110. 6. Comp Clin Pathol. 2017;1:103-110.</small></p>	<p>Es una herramienta de medición imperfecta, obviamente, pero está claro que hay algo más que subir los niveles de depresión.</p> <p>Estoy convencido de que si se consigue que el nivel mínimo de alguien con hemofilia A sea del 27%, tendrá un ABR de 0 la mayor parte del tiempo. Y creo que se debería ver lo mismo en la hemofilia B, y no es así.</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=115 subjects enrolled, n=115 subjects completed Kids B-LONG: n=30 subjects enrolled, n=23 subjects completed <p>Enrollment Breakdown:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 withdrawal: Lack of efficacy, n=1; Lack of adherence, n=1; Discontinued by subject, n=4; Other, n=1.</p>	<p>Sólo unas cuantas pruebas posteriores a la aprobación antes de terminar. Y voy a repasarlas rápidamente.</p> <p>El FIX-Fc recombinante tuvo algunos ensayos posaprobación: el B-LONG. Y estos fueron estudios de extensión que observaron a partir de los 12 años. El KIDS B-LONG se observó en niños menores de 12 años.</p> <p>Y pueden ver aquí que había 116 inscritos. Se puede ver que varios pacientes continuaron, la mayoría; algunos de ellos interrumpieron los ensayos a largo plazo por razones obvias.</p>
<p>46</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX-Fc (cont)</p> <p>0 of 120 patients developed target joints</p>	<p>Pero una cosa que creo que es realmente importante, obviamente se ve que el tratamiento episódico tiene un ABR mucho más alto.</p> <p>Pero en este ensayo, ninguno de los pacientes desarrolló articulaciones diana, lo que creo que es realmente importante.</p>
<p>47</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX-Fc (cont)</p> <p>0 of 120 patients developed target joints</p> <p>Arthralgia occurred in 14 of 120 patients (=12%)</p>	<p>Y había algunos que tenían artroalgia. Y esos pacientes pueden ser algunos que queremos considerar el ajuste de las dosis para asegurarse de que algunos de que la artroalgia no es en realidad un sangrado intercurrente.</p> <p>Sabemos que habrá una tasa de artroalgia de referencia. Pero es algo a lo que creo que debemos prestar atención.</p>

Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

<p>48</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX</p> <p>rFIX Post-Approval Trial</p> <p>Dosing determined by PI</p> <p>Screening</p> <p>On-demand</p> <p>50 IU kg⁻¹ 2x/week</p> <p>100 IU kg⁻¹ weekly</p> <p>On-demand</p> <p>50 IU kg⁻¹ 2x/week</p> <p>100 IU kg⁻¹ weekly</p> <p>CONCLUSION</p> <p>Duration (weeks): 3, 16, 16, 8, 16</p> <p>Total duration of study = approximately 59 weeks/subject</p> <p><small>Chavakis L.A. et al. Haemophilia. 2014;20:288-292. Reproduced by educational purposes only.</small></p>	<p>Otros ensayos que se hicieron en la posaprobación. Esto lo hizo el Dr. Valentino usando FIX de semivida estándar. Se trataba de un diseño cruzado de 50 UI/kg dos veces por semana frente a 100 UI/kg semanales. Y luego cruzaban al otro brazo.</p> <p>Y así se hizo, y se han mostrado los resultados.</p>																													
<p>49</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX (cont)</p> <p>rFIX Post-Approval Trial</p> <p>AAR</p> <p>AAR:Hours:SD</p> <p>Joints Trauma Spontaneous</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>Mean</th> <th>SD</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All bleeds</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> </tr> <tr> <td>Joints</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> </tr> <tr> <td>Trauma</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> </tr> <tr> <td>Spontaneous</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Chavakis L.A. et al. Haemophilia. 2014;20:288-292. Reproduced by educational purposes only.</small></p>	Bleed Type	50 IU/kg 2x/week		100 IU/kg weekly		Mean	SD	Mean	SD	All bleeds	11.0	11.0	11.0	11.0	Joints	11.0	11.0	11.0	11.0	Trauma	11.0	11.0	11.0	11.0	Spontaneous	11.0	11.0	11.0	11.0	<p>Una de las cosas más interesantes es que, por supuesto, sabemos que van a sangrar mucho bajo demanda.</p> <p>Pero miremos estos gráficos de caja y bigotes, y veremos la significativa variabilidad en los que toman 100 UI/kg semanales, comparados con los que toman 50 UI/kg dos veces por semana.</p>
Bleed Type	50 IU/kg 2x/week		100 IU/kg weekly																												
	Mean	SD	Mean	SD																											
All bleeds	11.0	11.0	11.0	11.0																											
Joints	11.0	11.0	11.0	11.0																											
Trauma	11.0	11.0	11.0	11.0																											
Spontaneous	11.0	11.0	11.0	11.0																											
<p>50</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX (cont)</p> <p>rFIX Post-Approval Trial</p> <p>AAR</p> <p>AAR:Hours:SD</p> <p>Joints Trauma Spontaneous</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>Mean</th> <th>SD</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All bleeds</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> </tr> <tr> <td>Joints</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> </tr> <tr> <td>Trauma</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> </tr> <tr> <td>Spontaneous</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Chavakis L.A. et al. Haemophilia. 2014;20:288-292. Reproduced by educational purposes only.</small></p>	Bleed Type	50 IU/kg 2x/week		100 IU/kg weekly		Mean	SD	Mean	SD	All bleeds	11.0	11.0	11.0	11.0	Joints	11.0	11.0	11.0	11.0	Trauma	11.0	11.0	11.0	11.0	Spontaneous	11.0	11.0	11.0	11.0	<p>Y de nuevo, mi hipótesis es que parte de la artralgia, parte de la variabilidad podría explicarse por la positividad del material de reacción cruzada. Tal vez los que lo hicieron muy bien en 100 UI / kg semanales no eran mutación missense, y los que no respondieron tan bien sí lo eran. Y así puede haber alguna interferencia con el FIX defectuoso.</p>
Bleed Type	50 IU/kg 2x/week		100 IU/kg weekly																												
	Mean	SD	Mean	SD																											
All bleeds	11.0	11.0	11.0	11.0																											
Joints	11.0	11.0	11.0	11.0																											
Trauma	11.0	11.0	11.0	11.0																											
Spontaneous	11.0	11.0	11.0	11.0																											
<p>51</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX (cont)</p> <p>rFIX Post-Approval Trial</p> <p>AAR</p> <p>AAR:Hours:SD</p> <p>Joints Trauma Spontaneous</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>Mean</th> <th>SD</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All bleeds</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> </tr> <tr> <td>Joints</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> </tr> <tr> <td>Trauma</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> </tr> <tr> <td>Spontaneous</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> <td>11.0</td> </tr> </tbody> </table> <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) <p><small>Chavakis L.A. et al. Haemophilia. 2014;20:288-292. Reproduced by educational purposes only.</small></p>	Bleed Type	50 IU/kg 2x/week		100 IU/kg weekly		Mean	SD	Mean	SD	All bleeds	11.0	11.0	11.0	11.0	Joints	11.0	11.0	11.0	11.0	Trauma	11.0	11.0	11.0	11.0	Spontaneous	11.0	11.0	11.0	11.0	<p>Y se observó mucha más artralgia en los que tomaban una vez a la semana. Así que hay pacientes que podrían responder muy bien a eso y podrían beneficiarse de una dosis semanal.</p>
Bleed Type	50 IU/kg 2x/week		100 IU/kg weekly																												
	Mean	SD	Mean	SD																											
All bleeds	11.0	11.0	11.0	11.0																											
Joints	11.0	11.0	11.0	11.0																											
Trauma	11.0	11.0	11.0	11.0																											
Spontaneous	11.0	11.0	11.0	11.0																											
<p>52</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa</p> <p>Nonacog Alfa</p> <p>SCREENING</p> <p>On-demand therapy</p> <p>Prophylaxis therapy</p> <p>4 weeks</p> <p>6 months</p> <p>12 months</p> <p>Dose is at the investigator's discretion</p> <p>100 IU kg⁻¹ once weekly</p> <p><small>Kawada K. et al. Haemophilia. 2016;22:381-386. Reproduced by educational purposes only.</small></p>	<p>Y finalmente, nonacog alfa y N9-GP. Se observaron 100 UI/kg semanales. Lo siento, esto es otra vez, FIX de semivida estándar, 100 UI/kg semanales. Un estudio similar, pero de un solo brazo.</p>																													

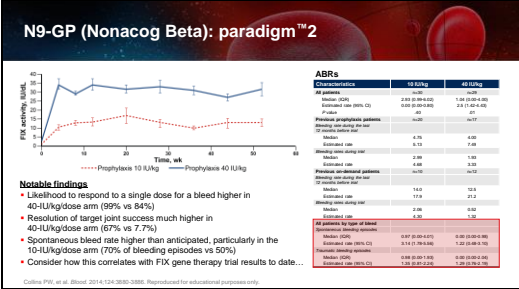
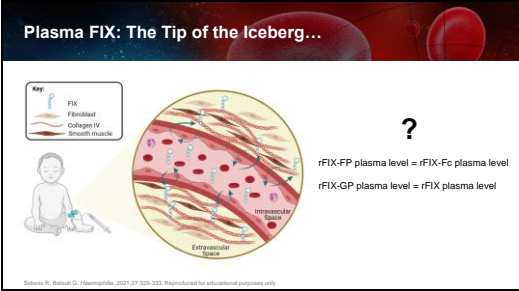
Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

<p>53</p>	<h3>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa (cont)</h3> <h4>rFIX Post-Approval Trial</h4> <p>100 IU/kg/dose 1x/week</p> <ul style="list-style-type: none"> Arthralgia reported in 20% (5 of 25) <p>Comparison of ABR* Between On-demand and Prophylaxis Regimens of Nonacog Alfa</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Primary Endpoint Analysis</th> <th>On-demand Regimen (n=10)</th> <th>Prophylaxis Regimen (n=15)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients with any bleed in FY1</td> <td>10 (100%)</td> <td>10 (66.7%)</td> </tr> <tr> <td>ABR, mean (SD)</td> <td>0.0 (0.0)</td> <td>0.0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>ABR, median</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>Minimum, maximum ABR</td> <td>0.0, 0.0</td> <td>0.0, 0.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Incidence of TEAEs Occurring in 25% of Patients</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TEAE, n (%)</th> <th>On-demand Regimen (n=10)</th> <th>Prophylaxis Regimen (n=15)</th> <th>Total (n=25)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any TEAE</td> <td>10 (100%)</td> <td>20 (133%)</td> <td>24 (96%)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>5 (50%)</td> <td>5 (33%)</td> <td>10 (40%)</td> </tr> <tr> <td>Back pain</td> <td>1 (10%)</td> <td>2 (13%)</td> <td>3 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Drug dose increase</td> <td>0</td> <td>4 (27%)</td> <td>4 (16%)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>4 (40%)</td> <td>4 (27%)</td> <td>8 (32%)</td> </tr> <tr> <td>Injection site reactions of drug administration</td> <td>0</td> <td>4 (27%)</td> <td>4 (16%)</td> </tr> <tr> <td>Joint swelling</td> <td>3 (30%)</td> <td>0</td> <td>3 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Local swelling</td> <td>1 (10%)</td> <td>0</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Malaise/fatigue</td> <td>0</td> <td>1 (7%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Nausea/vomiting</td> <td>2 (20%)</td> <td>1 (7%)</td> <td>3 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Pruritus</td> <td>0</td> <td>1 (7%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>4 (40%)</td> <td>4 (27%)</td> <td>8 (32%)</td> </tr> <tr> <td>Tenderness</td> <td>2 (20%)</td> <td>0</td> <td>2 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Under dose</td> <td>0</td> <td>1 (7%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Upper respiratory tract infection</td> <td>4 (40%)</td> <td>5 (33%)</td> <td>9 (36%)</td> </tr> <tr> <td>Weight loss</td> <td>0</td> <td>1 (7%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> </tbody> </table>	Primary Endpoint Analysis	On-demand Regimen (n=10)	Prophylaxis Regimen (n=15)	Patients with any bleed in FY1	10 (100%)	10 (66.7%)	ABR, mean (SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	ABR, median	0.0	0.0	Minimum, maximum ABR	0.0, 0.0	0.0, 0.0	TEAE, n (%)	On-demand Regimen (n=10)	Prophylaxis Regimen (n=15)	Total (n=25)	Any TEAE	10 (100%)	20 (133%)	24 (96%)	Headache	5 (50%)	5 (33%)	10 (40%)	Back pain	1 (10%)	2 (13%)	3 (12%)	Drug dose increase	0	4 (27%)	4 (16%)	Headache	4 (40%)	4 (27%)	8 (32%)	Injection site reactions of drug administration	0	4 (27%)	4 (16%)	Joint swelling	3 (30%)	0	3 (12%)	Local swelling	1 (10%)	0	1 (4%)	Malaise/fatigue	0	1 (7%)	1 (4%)	Nausea/vomiting	2 (20%)	1 (7%)	3 (12%)	Pruritus	0	1 (7%)	1 (4%)	Pyrexia	4 (40%)	4 (27%)	8 (32%)	Tenderness	2 (20%)	0	2 (8%)	Under dose	0	1 (7%)	1 (4%)	Upper respiratory tract infection	4 (40%)	5 (33%)	9 (36%)	Weight loss	0	1 (7%)	1 (4%)	<p>Y de nuevo, para ir al grano, se ven algunos problemas de artralgia en los pacientes que tienen dosis semanales, y una gran variabilidad en la respuesta. A algunos pacientes les fue muy bien y a otros no tanto.</p> <p>De nuevo, me encantaría poder volver atrás y comprender las diferencias genéticas para ver si eso podría explicar por qué a algunos pacientes les fue mejor que a otros.</p>
Primary Endpoint Analysis	On-demand Regimen (n=10)	Prophylaxis Regimen (n=15)																																																																																			
Patients with any bleed in FY1	10 (100%)	10 (66.7%)																																																																																			
ABR, mean (SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)																																																																																			
ABR, median	0.0	0.0																																																																																			
Minimum, maximum ABR	0.0, 0.0	0.0, 0.0																																																																																			
TEAE, n (%)	On-demand Regimen (n=10)	Prophylaxis Regimen (n=15)	Total (n=25)																																																																																		
Any TEAE	10 (100%)	20 (133%)	24 (96%)																																																																																		
Headache	5 (50%)	5 (33%)	10 (40%)																																																																																		
Back pain	1 (10%)	2 (13%)	3 (12%)																																																																																		
Drug dose increase	0	4 (27%)	4 (16%)																																																																																		
Headache	4 (40%)	4 (27%)	8 (32%)																																																																																		
Injection site reactions of drug administration	0	4 (27%)	4 (16%)																																																																																		
Joint swelling	3 (30%)	0	3 (12%)																																																																																		
Local swelling	1 (10%)	0	1 (4%)																																																																																		
Malaise/fatigue	0	1 (7%)	1 (4%)																																																																																		
Nausea/vomiting	2 (20%)	1 (7%)	3 (12%)																																																																																		
Pruritus	0	1 (7%)	1 (4%)																																																																																		
Pyrexia	4 (40%)	4 (27%)	8 (32%)																																																																																		
Tenderness	2 (20%)	0	2 (8%)																																																																																		
Under dose	0	1 (7%)	1 (4%)																																																																																		
Upper respiratory tract infection	4 (40%)	5 (33%)	9 (36%)																																																																																		
Weight loss	0	1 (7%)	1 (4%)																																																																																		
<p>54</p>	<h3>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa (cont)</h3> <h4>rFIX Post-Approval Trial</h4> <p>100 IU/kg/dose 1x/week</p> <ul style="list-style-type: none"> Arthralgia reported in 20% (5 of 25) <p>Comparison of ABR* Between On-demand and Prophylaxis Regimens of Nonacog Alfa</p> <p>What would the ABR and arthralgia rate be if the dosing was 150 IU/kg/dose?</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Primary Endpoint Analysis</th> <th>On-demand Regimen (n=10)</th> <th>Prophylaxis Regimen (n=15)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients with any bleed in FY1</td> <td>10 (100%)</td> <td>10 (66.7%)</td> </tr> <tr> <td>ABR, mean (SD)</td> <td>0.0 (0.0)</td> <td>0.0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>ABR, median</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>Minimum, maximum ABR</td> <td>0.0, 0.0</td> <td>0.0, 0.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Incidence of TEAEs Occurring in 25% of Patients</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TEAE, n (%)</th> <th>On-demand Regimen (n=10)</th> <th>Prophylaxis Regimen (n=15)</th> <th>Total (n=25)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any TEAE</td> <td>10 (100%)</td> <td>20 (133%)</td> <td>24 (96%)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>5 (50%)</td> <td>5 (33%)</td> <td>10 (40%)</td> </tr> <tr> <td>Back pain</td> <td>1 (10%)</td> <td>2 (13%)</td> <td>3 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Drug dose increase</td> <td>0</td> <td>4 (27%)</td> <td>4 (16%)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>4 (40%)</td> <td>4 (27%)</td> <td>8 (32%)</td> </tr> <tr> <td>Injection site reactions of drug administration</td> <td>0</td> <td>4 (27%)</td> <td>4 (16%)</td> </tr> <tr> <td>Joint swelling</td> <td>3 (30%)</td> <td>0</td> <td>3 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Local swelling</td> <td>1 (10%)</td> <td>0</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Malaise/fatigue</td> <td>0</td> <td>1 (7%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Nausea/vomiting</td> <td>2 (20%)</td> <td>1 (7%)</td> <td>3 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Pruritus</td> <td>0</td> <td>1 (7%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>4 (40%)</td> <td>4 (27%)</td> <td>8 (32%)</td> </tr> <tr> <td>Tenderness</td> <td>2 (20%)</td> <td>0</td> <td>2 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Under dose</td> <td>0</td> <td>1 (7%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Upper respiratory tract infection</td> <td>4 (40%)</td> <td>5 (33%)</td> <td>9 (36%)</td> </tr> <tr> <td>Weight loss</td> <td>0</td> <td>1 (7%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> </tbody> </table>	Primary Endpoint Analysis	On-demand Regimen (n=10)	Prophylaxis Regimen (n=15)	Patients with any bleed in FY1	10 (100%)	10 (66.7%)	ABR, mean (SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	ABR, median	0.0	0.0	Minimum, maximum ABR	0.0, 0.0	0.0, 0.0	TEAE, n (%)	On-demand Regimen (n=10)	Prophylaxis Regimen (n=15)	Total (n=25)	Any TEAE	10 (100%)	20 (133%)	24 (96%)	Headache	5 (50%)	5 (33%)	10 (40%)	Back pain	1 (10%)	2 (13%)	3 (12%)	Drug dose increase	0	4 (27%)	4 (16%)	Headache	4 (40%)	4 (27%)	8 (32%)	Injection site reactions of drug administration	0	4 (27%)	4 (16%)	Joint swelling	3 (30%)	0	3 (12%)	Local swelling	1 (10%)	0	1 (4%)	Malaise/fatigue	0	1 (7%)	1 (4%)	Nausea/vomiting	2 (20%)	1 (7%)	3 (12%)	Pruritus	0	1 (7%)	1 (4%)	Pyrexia	4 (40%)	4 (27%)	8 (32%)	Tenderness	2 (20%)	0	2 (8%)	Under dose	0	1 (7%)	1 (4%)	Upper respiratory tract infection	4 (40%)	5 (33%)	9 (36%)	Weight loss	0	1 (7%)	1 (4%)	<p>Siempre me viene a la cabeza qué pasaría si recibieran dosis mucho más altas, como la dosis que se planteó como hipótesis en el modelo de ratón.</p>
Primary Endpoint Analysis	On-demand Regimen (n=10)	Prophylaxis Regimen (n=15)																																																																																			
Patients with any bleed in FY1	10 (100%)	10 (66.7%)																																																																																			
ABR, mean (SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)																																																																																			
ABR, median	0.0	0.0																																																																																			
Minimum, maximum ABR	0.0, 0.0	0.0, 0.0																																																																																			
TEAE, n (%)	On-demand Regimen (n=10)	Prophylaxis Regimen (n=15)	Total (n=25)																																																																																		
Any TEAE	10 (100%)	20 (133%)	24 (96%)																																																																																		
Headache	5 (50%)	5 (33%)	10 (40%)																																																																																		
Back pain	1 (10%)	2 (13%)	3 (12%)																																																																																		
Drug dose increase	0	4 (27%)	4 (16%)																																																																																		
Headache	4 (40%)	4 (27%)	8 (32%)																																																																																		
Injection site reactions of drug administration	0	4 (27%)	4 (16%)																																																																																		
Joint swelling	3 (30%)	0	3 (12%)																																																																																		
Local swelling	1 (10%)	0	1 (4%)																																																																																		
Malaise/fatigue	0	1 (7%)	1 (4%)																																																																																		
Nausea/vomiting	2 (20%)	1 (7%)	3 (12%)																																																																																		
Pruritus	0	1 (7%)	1 (4%)																																																																																		
Pyrexia	4 (40%)	4 (27%)	8 (32%)																																																																																		
Tenderness	2 (20%)	0	2 (8%)																																																																																		
Under dose	0	1 (7%)	1 (4%)																																																																																		
Upper respiratory tract infection	4 (40%)	5 (33%)	9 (36%)																																																																																		
Weight loss	0	1 (7%)	1 (4%)																																																																																		
<p>55</p>	<h3>N9-GP (Nonacog Beta)</h3> <h4>Currently Ongoing Trials</h4>	<p>Si nos fijamos en N9-GP, tenían sus estudios. También tenían sus estudios de ampliación.</p>																																																																																			
<p>56</p>	<h3>N9-GP (Nonacog Beta): Pooled Data</h3> <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 Rate</th> <th>Age 0-10 Years (n=10)</th> <th>Age 11-17 Years (n=10)</th> <th>All Patients (n=20)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ABR, mean (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 (IQR)</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, mean (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 (IQR)</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>Targeted bleeding episodes, n (%)</td> <td>10 (100%)</td> <td>10 (100%)</td> <td>20 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Targeted bleeding episodes, n (%)</td> <td>10 (100%)</td> <td>10 (100%)</td> <td>20 (100%)</td> </tr> </tbody> </table>	Binding Rate	Age 0-10 Years (n=10)	Age 11-17 Years (n=10)	All Patients (n=20)	ABR, mean (SD)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	ABR, median (IQR)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	ABR, mean (SD)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	Overall ABR, median (IQR)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	Targeted bleeding episodes, n (%)	10 (100%)	10 (100%)	20 (100%)	Targeted bleeding episodes, n (%)	10 (100%)	10 (100%)	20 (100%)	<p>Pero lo más importante es que, para mí, había 20 articulaciones diana en 13 pacientes que entraron en el ensayo. 350 días después, la mayoría de los pacientes habían resuelto sus articulaciones diana.</p> <p>Para ser honesto, no sé por qué todos ellos no. Habría esperado solo a los pacientes que estaban en dosis tan altas. Los ABR generales fueron bastante bajos en este estudio, como era de esperar.</p> <p>A muchos pacientes les fue muy bien, pero me hizo pensar por qué no podíamos resolver completamente esas articulaciones diana, sobre todo cuando se observa la cinética de los niños por encima del 40% durante 2,3 días, y de los adultos por encima del 40% durante 5 de los 7 días de la semana.</p>																																																							
Binding Rate	Age 0-10 Years (n=10)	Age 11-17 Years (n=10)	All Patients (n=20)																																																																																		
ABR, mean (SD)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)																																																																																		
ABR, median (IQR)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)																																																																																		
ABR, mean (SD)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)																																																																																		
Overall ABR, median (IQR)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)																																																																																		
Targeted bleeding episodes, n (%)	10 (100%)	10 (100%)	20 (100%)																																																																																		
Targeted bleeding episodes, n (%)	10 (100%)	10 (100%)	20 (100%)																																																																																		

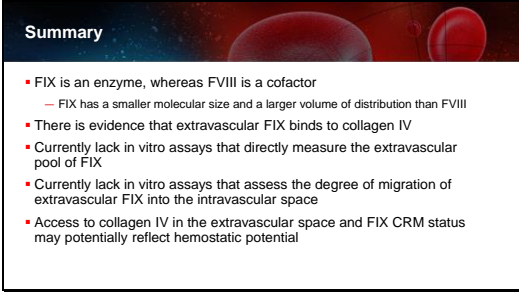
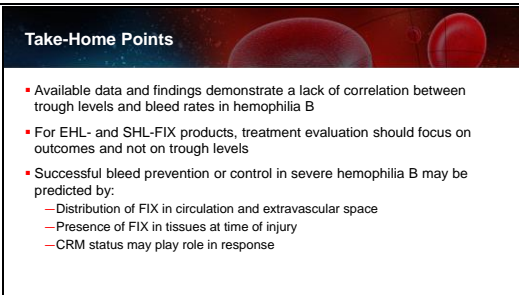
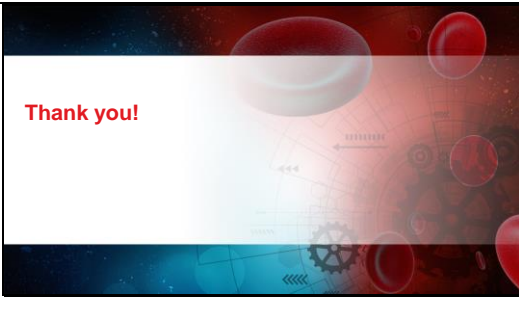
Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

		<p>Y por eso, para mí, me pregunto por qué no se podrían resolver esas articulaciones diana mucho más rápido, y desde luego antes de un año.</p>																																																																								
<p>57</p>	 <p>N9-GP (Nonacog Beta): paradigm™ 2</p> <p>ABRs</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>10 UI/kg</th> <th>40 UI/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All patients</td> <td>100%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Median (IQR)</td> <td>2.85 (0.88-4.85)</td> <td>1.28 (0.88-1.85)</td> </tr> <tr> <td>Estimated mean ABR (CI)</td> <td>0.95 (0.88-1.05)</td> <td>0.81 (0.81-0.81)</td> </tr> <tr> <td>Patients</td> <td>408</td> <td>407</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis prophylaxis patients</td> <td>300</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>Patients not on prophylaxis</td> <td>108</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>4.75</td> <td>4.55</td> </tr> <tr> <td>Estimated mean</td> <td>4.75</td> <td>4.55</td> </tr> <tr> <td>Patients on prophylaxis</td> <td>300</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>1.25</td> <td>1.25</td> </tr> <tr> <td>Estimated mean</td> <td>1.25</td> <td>1.25</td> </tr> <tr> <td>Patients not on prophylaxis</td> <td>108</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>14.5</td> <td>15.1</td> </tr> <tr> <td>Estimated mean</td> <td>11.8</td> <td>11.1</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>2.85</td> <td>2.85</td> </tr> <tr> <td>Estimated mean</td> <td>2.85</td> <td>2.85</td> </tr> <tr> <td>All patients by year of bleed</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spontaneous bleeding episodes</td> <td>0.47 (0.38-0.57)</td> <td>0.38 (0.38-0.38)</td> </tr> <tr> <td>Median (IQR)</td> <td>0.14 (0.00-0.40)</td> <td>0.22 (0.00-0.70)</td> </tr> <tr> <td>Estimated mean (95% CI)</td> <td>0.14 (0.14-0.14)</td> <td>0.22 (0.00-0.70)</td> </tr> <tr> <td>Spontaneous bleeding episodes</td> <td>0.47 (0.38-0.57)</td> <td>0.38 (0.38-0.38)</td> </tr> <tr> <td>Median (IQR)</td> <td>0.08 (0.00-0.15)</td> <td>0.08 (0.00-0.15)</td> </tr> <tr> <td>Estimated mean (95% CI)</td> <td>0.08 (0.08-0.08)</td> <td>0.08 (0.00-0.15)</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 81%) • Resolution of target joint success much higher in 40-UI/kg/dose arm (67% vs 7.7%) • 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... <p><small>Collins PC, et al. Blood. 2014;124:3880-3885. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Characteristic	10 UI/kg	40 UI/kg	All patients	100%	100%	Median (IQR)	2.85 (0.88-4.85)	1.28 (0.88-1.85)	Estimated mean ABR (CI)	0.95 (0.88-1.05)	0.81 (0.81-0.81)	Patients	408	407	Prophylaxis prophylaxis patients	300	300	Patients not on prophylaxis	108	107	Median	4.75	4.55	Estimated mean	4.75	4.55	Patients on prophylaxis	300	300	Median	1.25	1.25	Estimated mean	1.25	1.25	Patients not on prophylaxis	108	107	Median	14.5	15.1	Estimated mean	11.8	11.1	Median	2.85	2.85	Estimated mean	2.85	2.85	All patients by year of bleed			Spontaneous bleeding episodes	0.47 (0.38-0.57)	0.38 (0.38-0.38)	Median (IQR)	0.14 (0.00-0.40)	0.22 (0.00-0.70)	Estimated mean (95% CI)	0.14 (0.14-0.14)	0.22 (0.00-0.70)	Spontaneous bleeding episodes	0.47 (0.38-0.57)	0.38 (0.38-0.38)	Median (IQR)	0.08 (0.00-0.15)	0.08 (0.00-0.15)	Estimated mean (95% CI)	0.08 (0.08-0.08)	0.08 (0.00-0.15)	<p>De nuevo, vamos a tratar de entender este concepto de tiempo pasado en el rango de no hemofilia. Se observó una dosis de 10 UI/kg previamente. Y parecía haber mucho más sangrado en el brazo de dosis más baja. Así que me pregunto si esa dosis de 40 UI/kg podría superar algunos de esos problemas con la distribución extravascular. Las articulaciones diana de resolución eran mucho mejores con esa dosificación.</p> <p>Y así, tal vez conseguir esos niveles más altos puede ser capaz de superar algunas de las diferencias que se ven con la unión de colágeno IV también.</p> <p>Y de nuevo, analicemos los estudios de terapia génica. Esos pacientes tenían niveles del 1% al 5% y tenían ABR que eran similares a este ensayo, con obviamente un nivel mínimo mucho más bajo y un tiempo total por encima de cierto umbral.</p>
Characteristic	10 UI/kg	40 UI/kg																																																																								
All patients	100%	100%																																																																								
Median (IQR)	2.85 (0.88-4.85)	1.28 (0.88-1.85)																																																																								
Estimated mean ABR (CI)	0.95 (0.88-1.05)	0.81 (0.81-0.81)																																																																								
Patients	408	407																																																																								
Prophylaxis prophylaxis patients	300	300																																																																								
Patients not on prophylaxis	108	107																																																																								
Median	4.75	4.55																																																																								
Estimated mean	4.75	4.55																																																																								
Patients on prophylaxis	300	300																																																																								
Median	1.25	1.25																																																																								
Estimated mean	1.25	1.25																																																																								
Patients not on prophylaxis	108	107																																																																								
Median	14.5	15.1																																																																								
Estimated mean	11.8	11.1																																																																								
Median	2.85	2.85																																																																								
Estimated mean	2.85	2.85																																																																								
All patients by year of bleed																																																																										
Spontaneous bleeding episodes	0.47 (0.38-0.57)	0.38 (0.38-0.38)																																																																								
Median (IQR)	0.14 (0.00-0.40)	0.22 (0.00-0.70)																																																																								
Estimated mean (95% CI)	0.14 (0.14-0.14)	0.22 (0.00-0.70)																																																																								
Spontaneous bleeding episodes	0.47 (0.38-0.57)	0.38 (0.38-0.38)																																																																								
Median (IQR)	0.08 (0.00-0.15)	0.08 (0.00-0.15)																																																																								
Estimated mean (95% CI)	0.08 (0.08-0.08)	0.08 (0.00-0.15)																																																																								
<p>58</p>	 <p>Plasma FIX: The Tip of the Iceberg...</p> <p>Key:</p> <ul style="list-style-type: none"> FIX Fibrinogen Collagen IV Smooth muscle <p>?</p> <p>rFIX-FP plasma level = rFIX-Fc plasma level rFIX-GP plasma level = rFIX plasma level</p> <p><small>Roberts R, Baxendale D. Haemophilia. 2017;23:202-203. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Algo en lo que pensar:</p> <p>El Dr. Batsuli y yo escribimos un artículo muy bueno. Espero que lo podáis leer. Hizo un buen trabajo. Preciosas ilustraciones.</p> <p>Las cuestiones que me quedan por resolver son: ¿Todos estos niveles significan lo mismo? ¿El nivel Fc es el mismo que el nivel FP? ¿Nivel N9-GP? ¿Un nivel de semivida estándar?</p> <p>Creo que todas estas son cosas en las que deberíamos pensar de cara al futuro, y espero que la gente se anime y siga investigando bien en este campo.</p>																																																																								

Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Optimización del tratamiento de la hemofilia B: Análisis del impacto de la distribución extravascular en la hemostasia

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 resumen:</p> <p>Sabemos que el FVIII es un cofactor. Tienen un tamaño molecular diferente, siendo FIX mucho más pequeño, siendo una enzima y teniendo una mayor distribución.</p> <p>Esperamos que podáis entender que hay una distribución extravascular. Se une al colágeno IV.</p> <p>No tenemos forma de medirlo. Obviamente, nos encantaría tener esa capacidad.</p> <p>Y puede haber algunas diferencias en el estado CRM que pueden reflejar el potencial hemostático que vemos entre los productos.</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 <ul style="list-style-type: none"> 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>Algunos de los puntos que debemos recordar:</p> <p>Esperemos seguir disponiendo de datos. Ya os he enseñado algunos que demuestran la falta de correlación entre las depresiones y las hemorragias.</p> <p>Sabemos que, en el caso de los productos, la evaluación del tratamiento debe centrarse en los resultados, no en las depresiones.</p> <p>Y luego, con suerte, podemos entender que la prevención y el control de la hemorragia potencialmente podrían predecirse por la distribución, la presencia de FIX en el momento de la lesión, y potencialmente el estado de CRM puede desempeñar un papel en la respuesta.</p>
61	 <p>Thank you!</p>	<p>Muchas gracias por participar en esta presentación y escucharme. Muchas gracias.</p>