

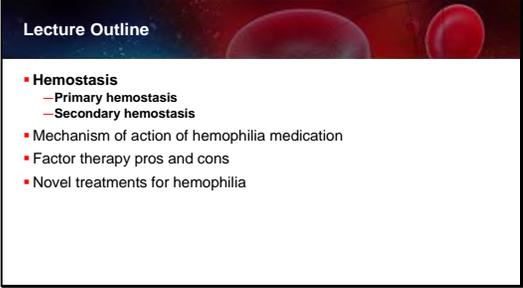
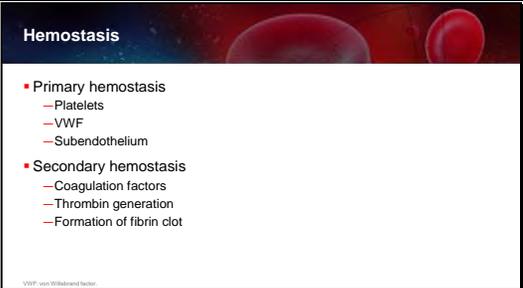
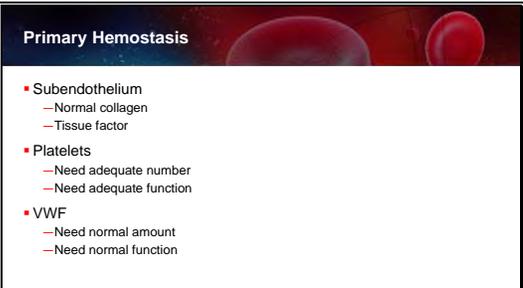
## Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

1		<p>Je m'appelle Guy Young, et nous allons aborder les notions de base de l'hémophilie, ainsi que certaines des nouvelles orientations en matière de traitement.</p>
2		
3	<p><b>Learning Objectives</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Explain the intrinsic pathological mechanisms of hemophilia and how emerging treatments target these pathways in efforts to normalize hemostasis</li> <li>▪ Review benefits and disadvantages of current treatments for hemophilia A and B</li> <li>▪ Evaluate recent clinical trial data on factor and nonfactor replacement strategies for patients with hemophilia A and B and how they fit within treatment paradigms to achieve goals</li> </ul>	<p>Tout d'abord, nous voulons évidemment comprendre la connaissance de la maladie et la manière dont elle éclaire les nouveaux traitements. Voici donc les objectifs d'apprentissage, plus précisément :</p> <p>Expliquer les mécanismes pathologiques intrinsèques de l'hémophilie et comment les traitements émergents ciblent ces voies dans le but de normaliser l'hémostase.</p> <p>Passer en revue les avantages et les inconvénients des traitements actuels de l'hémophilie A et B.</p> <p>Évaluer les données d'essais cliniques récents sur les stratégies de remplacement des facteurs et des non-facteurs pour les patients atteints d'hémophilie A et B, et comment elles s'intègrent dans les paradigmes de traitement pour atteindre les objectifs.</p>

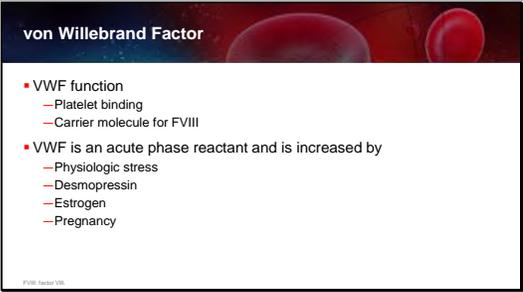
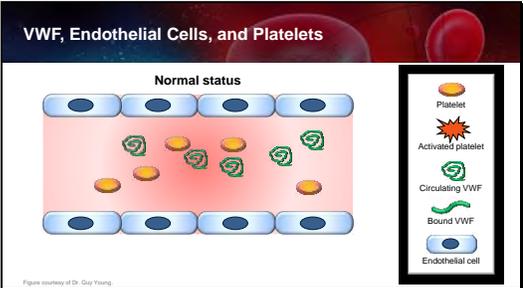
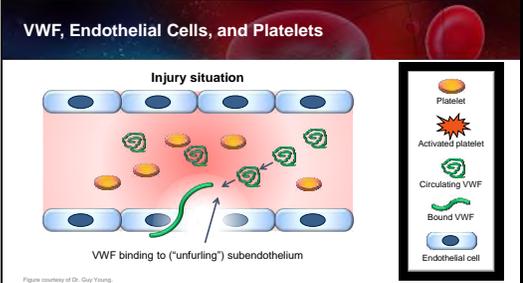
## Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

4	 <p><b>Lecture Outline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Primary hemostasis</li> <li>– Secondary hemostasis</li> </ul> </li> <li>▪ Mechanism of action of hemophilia medication</li> <li>▪ Factor therapy pros and cons</li> <li>▪ Novel treatments for hemophilia</li> </ul>	<p>Il s'agit du plan de cours de base :</p> <p>Tout d'abord, nous allons passer en revue l'hémostase, juste les bases de l'hémostase. Nous allons parler du mécanisme d'action des médicaments contre l'hémophilie. Nous allons parler de la thérapie factorielle, de ses forces et de ses faiblesses. Et ensuite, nous allons discuter des nouveaux traitements de l'hémophilie.</p>
5	 <p><b>Hemostasis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Primary hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Platelets</li> <li>– VWF</li> <li>– Subendothelium</li> </ul> </li> <li>▪ Secondary hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Coagulation factors</li> <li>– Thrombin generation</li> <li>– Formation of fibrin clot</li> </ul> </li> </ul> <p><small>VWF von Willebrand factor</small></p>	<p>Donc d'abord, l'hémostase. Nous la divisons essentiellement en deux parties, bien que tout se passe réellement en même temps.</p> <p>L'hémostase primaire implique les plaquettes, le facteur de von Willebrand et le sous-endothélium.</p> <p>L'hémostase secondaire est vraiment ce dont on parle quand on évoque les facteurs de coagulation et la formation d'un caillot de fibrine.</p>
6	 <p><b>Primary Hemostasis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Subendothelium             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Normal collagen</li> <li>– Tissue factor</li> </ul> </li> <li>▪ Platelets             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Need adequate number</li> <li>– Need adequate function</li> </ul> </li> <li>▪ VWF             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Need normal amount</li> <li>– Need normal function</li> </ul> </li> </ul>	<p>Alors qu'est-ce qui est impliqué dans l'hémostase primaire ? Il y a essentiellement trois parties du corps.</p> <p>Le sous-endothélium, la zone située sous les vaisseaux sanguins et les soutenant. À cet endroit, nous avons le collagène et le facteur tissulaire comme protéines importantes qui sont impliquées dans le système de coagulation.</p> <p>Nous avons ensuite les plaquettes, comme je l'ai mentionné, et le facteur de von Willebrand. Et pour que l'hémostase primaire soit efficace, nous avons besoin d'un nombre et d'une fonction adéquats de ces deux composants.</p>

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>7</p>	 <p><b>von Willebrand Factor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VWF function             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Platelet binding</li> <li>- Carrier molecule for FVIII</li> </ul> </li> <li>▪ VWF is an acute phase reactant and is increased by             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Physiologic stress</li> <li>- Desmopressin</li> <li>- Estrogen</li> <li>- Pregnancy</li> </ul> </li> </ul>	<p>Le facteur de Von Willebrand a deux fonctions, essentiellement : la fixation des plaquettes, et il fonctionne également comme protéine porteuse du FVIII.</p> <p>Vous devez savoir que le facteur de von Willebrand est un réactif de phase aiguë et qu'il sera augmenté par le stress physiologique, évidemment par des médicaments comme la desmopressine et les œstrogènes, ainsi que par la grossesse.</p> <p>Ces conditions peuvent donc faussement élever les taux de facteur de von Willebrand et faire en sorte que les analyses d'un patient qui pourrait être atteint de la maladie de von Willebrand paraissent normales. Gardez donc cela présent à l'esprit lorsque vous envisagez de faire des tests pour la maladie de von Willebrand.</p>
<p>8</p>	 <p><b>VWF, Endothelial Cells, and Platelets</b></p> <p>Normal status</p> <p>Platelet Activated platelet Circulating VWF Bound VWF Endothelial cell</p>	<p>Voici comment le facteur von Willebrand, les cellules endothéliales et les plaquettes interagissent. Donc, dans un état normal, nous avons ici un vaisseau sanguin avec des cellules endothéliales en haut et en bas.</p>
<p>9</p>	 <p><b>VWF, Endothelial Cells, and Platelets</b></p> <p>Injury situation</p> <p>VWF binding to ("unfurling") subendothelium</p> <p>Platelet Activated platelet Circulating VWF Bound VWF Endothelial cell</p>	<p>Lorsqu'il y a une rupture du vaisseau sanguin, nous avons la molécule du facteur de von Willebrand, qui circule normalement sous cette forme circulaire, pour ainsi dire ; je l'ai illustrée en quelque sorte en forme de spirale sur ce dessin. Mais une fois qu'il y a une rupture dans l'endothélium, elle se déploie essentiellement de sorte qu'elle forme une boucle en se déployant ; le facteur de von Willebrand devient cette longue molécule en forme de corde.</p>

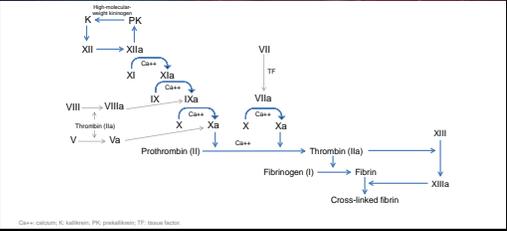
## Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>10</p>	<p>VWF binding "capturing" platelet via platelet glycoprotein 1b receptor</p>	<p>Ensuite, en plus de se lier au collagène dans le sous-endothélium où se trouvent les récepteurs du facteur de von Willebrand, elle capture essentiellement, si vous voulez, les plaquettes en circulation via la glycoprotéine 1b.</p>
<p>11</p>	<p>Platelet adhesion via VWF and platelet activation</p>	<p>Et cela entraîne l'activation des plaquettes. Cela conduit essentiellement à la première partie de l'hémostase, que l'on appelle l'adhésion des plaquettes via la fixation du facteur de von Willebrand et l'activation des plaquettes. Cela conduit à l'agrégation des plaquettes, et c'est sur cette surface que la cascade de coagulation agit ensuite, et où la thrombine et la fibrine sont générées par la suite.</p>
<p>12</p>	<p><b>Secondary Hemostasis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Classic coagulation cascade</li> <li>▪ Physiologic coagulation cascade</li> <li>▪ Functions of thrombin</li> <li>▪ Coagulation inhibitors</li> </ul>	<p>En ce qui concerne l'hémostase secondaire, nous allons examiner la cascade de coagulation classique, qui n'est pas la cascade physiologique, mais qui est importante pour comprendre les tests de coagulation, le TP et le TTP.</p> <p>Nous verrons ensuite la coagulation physiologique et en quoi elle est différente. Nous allons examiner les fonctions de la thrombine, qui est une enzyme clé de la cascade de coagulation. Et puis, bien sûr, nous passerons en revue les inhibiteurs de la coagulation qui sont là pour empêcher cette réaction d'être trop forte et pour empêcher une thrombose de se produire en veillant à ce que le thrombus qui se forme ne se forme que dans la zone de la lésion tissulaire.</p>

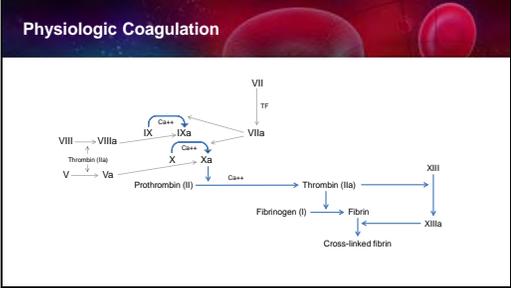
## Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>13</p>	<p><b>Interactive Question</b></p> <p>Which of the following activated factors is directly responsible for the conversion of prothrombin (FII) to thrombin (FIIa)?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. FVIIIa</li> <li>2. FIXa</li> <li>3. FXa</li> <li>4. FXIa</li> </ol>	<p>Lequel des facteurs activés suivants est-il directement responsable de la conversion de la prothrombine en thrombine ?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) FVIIIa</li> <li>2) FIXa</li> <li>3) FXa</li> <li>4) FXIa</li> </ol> <p>La réponse est FXa.</p>
<p>14</p>	<p><b>Classic Coagulation Cascade</b></p>  <p>The diagram illustrates the classic coagulation cascade. It starts with Factor XII being converted to XIIa, which then activates XI to XIa. XIa activates IX to IXa. IXa, along with VIIIa and X, activates X to Xa. Xa, along with V and Ca<sup>++</sup>, converts Prothrombin (II) to Thrombin (IIa). Thrombin (IIa) then converts Fibrinogen (I) to Fibrin. Finally, XIII is converted to XIIIa, which cross-links the fibrin to form cross-linked fibrin. The diagram also shows the activation of XIII to XIIIa by Thrombin (IIa).</p>	<p>Regardons donc la cascade de coagulation classique. Du côté intrinsèque, que je vous montre ici, cela commence par les facteurs d'activation du contact, qui sont la kallikréine, la prékallikréine et le FXIIa. Encore une fois, ce n'est pas ainsi que la coagulation se produit généralement in vivo, à moins que vous n'ayez une surface artificielle dans votre corps, comme une valve cardiaque ou un cathéter, par exemple.</p> <p>Le FXIIa active le FXI, qui active ensuite le FIXa.</p> <p>Le FVIIIa intervient comme cofacteur du FIXa pour convertir le X en Xa.</p> <p>Le FVa est un cofacteur du FXa, qui transforme la prothrombine en thrombine.</p> <p>Ce dernier transforme alors le fibrinogène en fibrine et produit le caillot de fibrine.</p> <p>La thrombine active également le FXIII -- nous en reparlerons un peu plus tard.</p> <p>L'activation du FXIII entraîne la réticulation du caillot de fibrine et rend le caillot plus résistant à la fibrinolyse.</p> <p>Puis nous avons la voie extrinsèque, le FVII, le facteur tissulaire. Le facteur tissulaire active le VII en VIIa, qui active le X en Xa. Et</p>

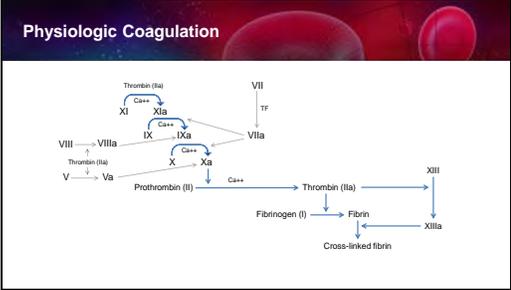
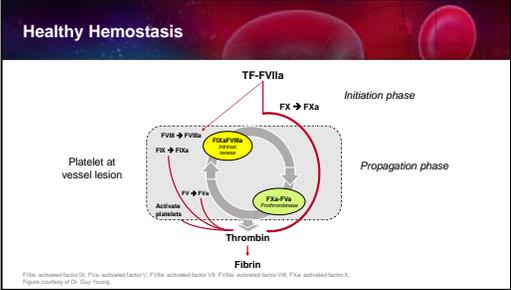
## Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		<p>ceci transforme la prothrombine en thrombine.</p> <p>Maintenant, encore une fois, ce n'est que la cascade de coagulation classique. La réaction du TTP est essentiellement la partie intrinsèque, que je vous ai montrée précédemment. FFVIII, IX, XI et XII sont les facteurs de contact, le TP est le FVII, et la voie commune partant du FX affecte à la fois le TP et le TTP.</p>
15		<p>Que se passe-t-il réellement sur le plan physiologique ? Physiologiquement, j'ai mentionné précédemment que lorsque l'endothélium est rompu, le facteur tissulaire se trouve dans l'espace sous-endothélial. Il active le FVII en VIIa, qui convertit le X en Xa.</p> <p>Vous obtenez alors une conversion de la prothrombine en thrombine, mais en petite quantité. Et cette thrombine travaille surtout à l'activation des cofacteurs, FVIII et FV.</p> <p>Ce qui n'apparaît pas dans la cascade de coagulation classique, c'est le fait que le FVIIa active et convertit en fait le FIX en IXa. C'est une différence essentielle entre la cascade de coagulation classique et la coagulation physiologique. Gardez donc cela présent à l'esprit.</p> <p>Le reste, VIIIa s'activant comme cofacteur pour IXa, et Va s'activant comme cofacteur pour Xa, est surligné en jaune car, ici, nous produisons une grande quantité de FXa. Et cela permet à une grande quantité de thrombine d'être générée ; en gros, la thrombine éclate. Je vous en dirai un peu plus à ce sujet avec les prochaines diapositives.</p>

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		<p>Le reste est similaire à ce que je vous ai montré auparavant.</p>
<p>16</p>		<p>De plus, dans les situations de stress, vous remarquerez que j'ai apporté du FXIa. Le FXI n'est donc généralement pas nécessaire à la coagulation physiologique. Toutefois, dans des conditions de stress, telles qu'une intervention chirurgicale ou un traumatisme, le FXIa, activé par la thrombine, peut générer davantage de IX de IXa.</p> <p>Et c'est pourquoi il se peut que dans le cas d'une déficience en FXI, la tendance aux saignements ne se manifeste qu'en cas de traumatisme ou d'intervention chirurgicale, et que dans la vie de tous les jours, les patients souffrant d'une déficience en FXI ne saignent pas vraiment de manière excessive. Et c'est pour cette raison que vous voyez cela ici.</p>
<p>17</p>		<p>Examinons une autre façon de voir les choses. Là encore, il s'agit des mêmes réactions que celles que je vous ai montrées précédemment : le facteur tissulaire FVIIa, qui convertit X en Xa, et qui produit une petite quantité de thrombine. Cette thrombine, ensuite, active les plaquettes, active le FVIII en VIIIa, et le FV en Va.</p> <p>Dans cette réaction, la ténase intrinsèque, qui est FIXa et VIIIa, et le complexe prothrombinase Xa et Va, conduisent à la phase de propagation où vous générez une grande quantité de thrombine et convertissez une grande quantité de fibrinogène en fibrine.</p> <p>C'est donc une autre façon de voir la coagulation physiologique.</p>

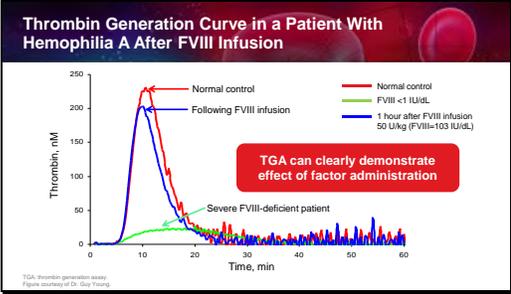
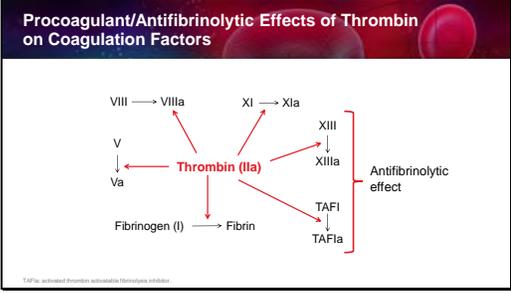
## Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>18</p>		<p>Que se passe-t-il en l'absence de FVIII ou de FIX ? Vous n'avez pas de phase de propagation. La phase d'initiation se produit, mais il n'y a pas de phase de propagation, et la quantité de thrombine générée est donc beaucoup plus faible. Et c'est justement pourquoi les patients hémophiles saignent.</p>
<p>19</p>		<p>Une autre façon de voir les choses est d'utiliser un dispositif de génération de thrombine. Il s'agit d'un dispositif qui mesure la production de thrombine au fil du temps, essentiellement, un test de laboratoire.</p> <p>Ici, nous avons l'échantillon de contrôle et nous avons ces différents paramètres. Il y a donc un peu de décalage, et il faut quelques minutes pour que les choses se déroulent réellement. Et vous savez peut-être, si vous vous êtes déjà coupé(e) ou si vous avez eu un saignement, que cela ne s'arrête pas instantanément. Ces réactions prennent donc quelques instants, quelques minutes pour se développer.</p> <p>Vous avez alors un moment avant le pic de génération de thrombine, lorsque la quantité de thrombine générée atteindra son maximum. Vous avez le temps avant d'atteindre le pic. Et puis, ce qui est important, c'est cette zone sous la courbe, que l'on appelle le potentiel de thrombine endogène, qui est la quantité totale de thrombine générée dans cette réaction.</p>
<p>20</p>		<p>Maintenant, si vous regardez le patient hémophile, vous remarquerez que les choses sont très différentes. Il y a toujours le temps de latence, qui peut être légèrement plus long. Mais l'essentiel n'est pas le temps nécessaire pour atteindre le pic, mais le pic de génération de thrombine lui-même. Voici la normale, et voici l'hémophilie. Et bien sûr, la zone</p>

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		<p>sous la courbe, remarquez qu'elle est assez grande ici, mais chez le patient hémophile, elle est presque inexistante.</p> <p>Donc, essentiellement, l'hémophilie est une maladie caractérisée par l'incapacité à générer de la thrombine. Et c'est pourquoi les patients hémophiles saignent.</p>
<p>21</p>		<p>Si nous prenons un patient hémophile -- encore une fois, ici vous voyez la valeur du groupe témoin en rouge, le patient hémophile en vert. Mais si nous leur donnons du FVIII et que nous leur donnons un niveau de FVIII qui est essentiellement normal, nous modifions la courbe de génération de thrombine pour qu'elle soit vraiment de retour à la normale.</p> <p>Le remplacement de facteur permet donc la formation de thrombine, si vous administrez la bonne quantité ou suffisamment de facteur.</p> <p>Tout cela s'inscrit donc réellement dans le contexte de la situation de l'hémophilie. Et vraiment, ce que je veux que vous compreniez, c'est que la thrombine est un élément clé et que la génération de thrombine est vraiment un moyen essentiel de mesurer les effets.</p>
<p>22</p>		<p>Là encore, la thrombine est l'enzyme clé de la cascade de coagulation. Elle active le FVIII en sa forme activée, et le FV en sa forme activée. Ce sont les cofacteurs clés qui accélèrent la formation de plus de thrombine. Ainsi, elle sert à son propre regard de rétroaction positive.</p> <p>Elle active également le FXI dans le cas où il est nécessaire de produire une très grande quantité de thrombine. Évidemment, il transforme le fibrinogène en fibrine. Et il convertit le FXIII en XIIIa.</p>

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

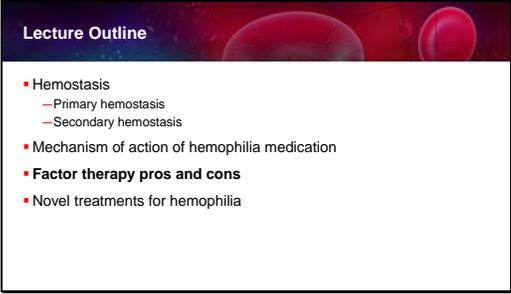
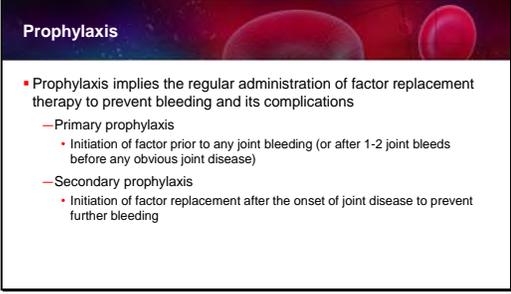
Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		<p>Et je n'ai pas mentionné cette protéine plus tôt, l'inhibiteur de fibrinolyse activable par la thrombine, qui est exactement ce que son nom indique. Elle est activée par la thrombine, et elle inhibe la fibrinolyse. Donc ça l'active.</p> <p>Il s'agit donc de l'effet antifibrinolytique de la thrombine, car le FXIII activé réticulant la fibrine et le TAFI inhibent tous deux la voie fibrinolytique et permettent la formation d'un caillot de thrombine plus stable.</p>
23		<p>Donc retour à la coagulation physiologique. Nous devons maintenant nous pencher sur les inhibiteurs de la coagulation.</p>
24		<p>Donc la ligne en pointillés indique les inhibiteurs. Nous avons un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, nommé à juste titre inhibiteur de la voie du facteur tissulaire.</p> <p>Nous avons également l'antithrombine, qui porte bien son nom car elle inhibe la thrombine, mais elle a également un effet significatif sur le FXa. En fait, elle a également des effets sur d'autres protéines de la coagulation, mais les principaux effets de l'antithrombine sont l'inhibition de la thrombine dans le FXa.</p> <p>Nous avons les systèmes de la protéine C et de la protéine S, qui sont là pour inactiver les facteurs Va et les facteurs VIIIa.</p> <p>Ce sont donc les principaux régulateurs du système de coagulation.</p>



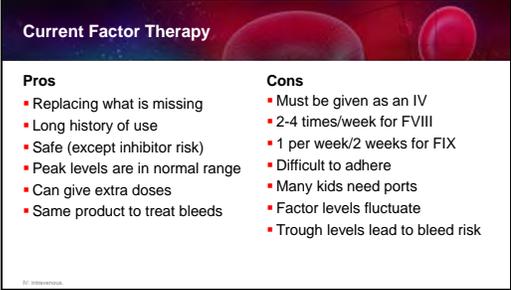
## Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		<p>Et il y en a d'autres qui sont potentiellement en cours de développement, mais pas encore au stade des essais cliniques pour inhiber la protéine S, ce qui a des impacts à la fois sur la protéine S et sur l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire.</p>
27	 <p><b>Lecture Outline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Primary hemostasis</li> <li>– Secondary hemostasis</li> </ul> </li> <li>▪ Mechanism of action of hemophilia medication</li> <li>▪ <b>Factor therapy pros and cons</b></li> <li>▪ Novel treatments for hemophilia</li> </ul>	<p>Examinons donc la thérapie factorielle. Elle existe depuis longtemps, et nous l'utilisons probablement encore beaucoup pour nos patients.</p>
28	 <p><b>Prophylaxis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prophylaxis implies the regular administration of factor replacement therapy to prevent bleeding and its complications             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Primary prophylaxis                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initiation of factor prior to any joint bleeding (or after 1-2 joint bleeds before any obvious joint disease)</li> </ul> </li> <li>– Secondary prophylaxis                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initiation of factor replacement after the onset of joint disease to prevent further bleeding</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p>Tout d'abord, voici quelques termes :</p> <p>La prophylaxie implique l'administration régulière d'un traitement par facteur de remplacement afin de prévenir les hémorragies et leurs complications. Toutefois, je pense que ce terme s'applique également aux thérapies non factorielles. La prophylaxie étant essentiellement là pour prévenir les saignements.</p> <p>La prophylaxie primaire signifie en fait la mise en place d'un facteur -- ou, encore une fois, je dirais également un traitement non factoriel -- avant tout saignement articulaire, ou au moins après un ou deux saignements articulaires avant l'apparition de toute maladie articulaire évidente.</p> <p>La prophylaxie secondaire consisterait à mettre en place un remplacement de facteur après l'apparition de la maladie articulaire chez les patients présentant, par exemple, des articulations cibles. Et cela ne se fait généralement que pour les patients, en tout cas aux États-Unis, qui sont, par exemple, des immigrants qui n'avaient pas accès à la thérapie par</p>

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		facteur ou à la thérapie de l'hémophilie auparavant et qui se présentent déjà avec une maladie articulaire.		
29	 <p><b>Current Factor Therapy</b></p> <table border="0"> <tr> <td> <p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replacing what is missing</li> <li>▪ Long history of use</li> <li>▪ Safe (except inhibitor risk)</li> <li>▪ Peak levels are in normal range</li> <li>▪ Can give extra doses</li> <li>▪ Same product to treat bleeds</li> </ul> </td> <td> <p><b>Cons</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Must be given as an IV</li> <li>▪ 2-4 times/week for FVIII</li> <li>▪ 1 per week/2 weeks for FIX</li> <li>▪ Difficult to adhere</li> <li>▪ Many kids need ports</li> <li>▪ Factor levels fluctuate</li> <li>▪ Trough levels lead to bleed risk</li> </ul> </td> </tr> </table>	<p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replacing what is missing</li> <li>▪ Long history of use</li> <li>▪ Safe (except inhibitor risk)</li> <li>▪ Peak levels are in normal range</li> <li>▪ Can give extra doses</li> <li>▪ Same product to treat bleeds</li> </ul>	<p><b>Cons</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Must be given as an IV</li> <li>▪ 2-4 times/week for FVIII</li> <li>▪ 1 per week/2 weeks for FIX</li> <li>▪ Difficult to adhere</li> <li>▪ Many kids need ports</li> <li>▪ Factor levels fluctuate</li> <li>▪ Trough levels lead to bleed risk</li> </ul>	<p>Examinons les avantages et les inconvénients de la thérapie factorielle, puis nous en aborderons quelques-uns dans les diapositives suivantes.</p> <p>Tout d'abord, un grand avantage est que vous remplacez exactement ce qui manque, ce qui est tout à fait logique pour une maladie de carence enzymatique ; vous remplacez la protéine manquante.</p> <p>Nous avons une longue histoire d'utilisation qui remonte à plusieurs dizaines d'années ; en fait, cela fait 30 ans que le premier traitement par facteur recombinant a été homologué ; nous sommes donc dans une année anniversaire pour cela. Cela fait donc longtemps, trois décennies, que nous avons même du FVIII recombinant, et encore plus de décennies que nous avons des FVIII dérivés du plasma.</p> <p>Ils sont essentiellement très sûrs, en dehors du risque de développement d'inhibiteurs, qui, nous le savons, continue d'être une complication du traitement par facteur. Mais à part ça, ils n'ont pas vraiment d'autres effets secondaires.</p> <p>Vous pouvez mettre les niveaux de pointe dans la fourchette normale. Ainsi, si vous voulez que quelqu'un ait un taux élevé, vous pouvez lui administrer la dose appropriée et cette personne pourra avoir un taux maximal dans la fourchette normale, par exemple, pour des activités ou une intervention chirurgicale, ou des choses comme ça.</p>
<p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replacing what is missing</li> <li>▪ Long history of use</li> <li>▪ Safe (except inhibitor risk)</li> <li>▪ Peak levels are in normal range</li> <li>▪ Can give extra doses</li> <li>▪ Same product to treat bleeds</li> </ul>	<p><b>Cons</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Must be given as an IV</li> <li>▪ 2-4 times/week for FVIII</li> <li>▪ 1 per week/2 weeks for FIX</li> <li>▪ Difficult to adhere</li> <li>▪ Many kids need ports</li> <li>▪ Factor levels fluctuate</li> <li>▪ Trough levels lead to bleed risk</li> </ul>			

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		<p>Il y a toujours la possibilité d'administrer des doses supplémentaires. Ainsi, si une personne est traitée tous les deux jours, ou deux fois par semaine, et si elle doit avoir une activité ou subir une intervention, vous pouvez simplement lui administrer une dose supplémentaire.</p> <p>Et vous utilisez le même produit pour traiter les saignements quand ils se produisent. Cela ajoute donc à la simplicité.</p> <p>Cependant, le revers de la médaille est que toutes les thérapies de remplacement de facteur sont à base IV. Le FVIII est généralement utilisé de 2 à 4 fois par semaine, selon le produit que vous utilisez.</p> <p>Le facteur de coagulation FIX est administré soit une fois par semaine, soit toutes les deux semaines. Pour les FIX à demi-vie prolongée, probablement deux fois par semaine pour les FIX à demi-vie standard.</p> <p>L'adhésion, nous le savons, est notoirement difficile, et nous allons donc nous pencher sur certains de ces aspects.</p> <p>Les enfants ont souvent besoin de ports parce qu'il devient vraiment impossible d'y accéder de manière répétée au fil du temps, ce que je vais vous montrer à propos de la charge de traitement, qui est très élevée.</p> <p>Les niveaux de facteurs fluctuent. Vous avez donc un pic, puis un creux, puis un autre pic et un autre creux. Et les niveaux bas présentent un risque accru d'hémorragie.</p>
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>30</p>	<p><b>Factor Therapy (cont)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Plasma-Derived Products</th> <th>SHL Products</th> <th>EHL Products</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Pros</b></td> <td> <ol style="list-style-type: none"> <li>Decades of data and experience</li> <li>Lower risk for inhibitors based on SIPPET study</li> </ol> </td> <td> <ol style="list-style-type: none"> <li>Decades of data and experience</li> <li>Safe (other than inhibitors)</li> <li>Generally effective for prophylaxis, treatment, and surgery</li> </ol> </td> <td> <ol style="list-style-type: none"> <li>Fewer infusions for similar outcomes to SHL factors</li> <li>Safe (other than inhibitors)</li> <li>Effective for prophylaxis, treatment, and surgery</li> </ol> </td> </tr> <tr> <td><b>Cons</b></td> <td> <ol style="list-style-type: none"> <li>High treatment burden</li> <li>Refrigeration needed</li> <li>Larger volume</li> </ol> </td> <td> <ol style="list-style-type: none"> <li>High treatment burden</li> <li>Cannot fully prevent arthropathy</li> <li>Inhibitors</li> <li>Cost</li> </ol> </td> <td> <ol style="list-style-type: none"> <li>Lower (but still high) treatment burden</li> <li>Cannot fully prevent arthropathy</li> <li>Inhibitors (data emerging, but likely similar to SHL)</li> <li>Cost (higher than SHL)</li> </ol> </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>©2016, extended from the SHL, updated from 2014.</small></p>		Plasma-Derived Products	SHL Products	EHL Products	<b>Pros</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Decades of data and experience</li> <li>Lower risk for inhibitors based on SIPPET study</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Decades of data and experience</li> <li>Safe (other than inhibitors)</li> <li>Generally effective for prophylaxis, treatment, and surgery</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Fewer infusions for similar outcomes to SHL factors</li> <li>Safe (other than inhibitors)</li> <li>Effective for prophylaxis, treatment, and surgery</li> </ol>	<b>Cons</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>High treatment burden</li> <li>Refrigeration needed</li> <li>Larger volume</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>High treatment burden</li> <li>Cannot fully prevent arthropathy</li> <li>Inhibitors</li> <li>Cost</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Lower (but still high) treatment burden</li> <li>Cannot fully prevent arthropathy</li> <li>Inhibitors (data emerging, but likely similar to SHL)</li> <li>Cost (higher than SHL)</li> </ol>	<p>Nous avons encore des produits dérivés du plasma. Certaines personnes les utilisent pour la prévention des inhibiteurs selon l'étude SIPPET. Cependant, la plupart des spécialistes sont passés aux FVIII recombinants.</p> <p>Nous avons les produits à demi-vie standard et les produits à demi-vie prolongée.</p> <p>Ils ont donc tous une charge de traitement élevée, ce dont nous allons parler. Et aussi, pour les produits à demi-vie standard, et probablement les produits à demi-vie prolongée aussi, ils ne peuvent pas prévenir complètement l'arthropathie, et je vous expliquerai ce que cela signifie dans quelques diapositives à partir d'ici.</p> <p>Les produits à demi-vie prolongée ont une charge de traitement plus faible, mais la charge de traitement reste assez élevée car les doses sont généralement administrées deux fois par semaine ou tous les quatre jours. Donc c'est toujours de multiples perfusions par mois.</p>
	Plasma-Derived Products	SHL Products	EHL Products											
<b>Pros</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Decades of data and experience</li> <li>Lower risk for inhibitors based on SIPPET study</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Decades of data and experience</li> <li>Safe (other than inhibitors)</li> <li>Generally effective for prophylaxis, treatment, and surgery</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Fewer infusions for similar outcomes to SHL factors</li> <li>Safe (other than inhibitors)</li> <li>Effective for prophylaxis, treatment, and surgery</li> </ol>											
<b>Cons</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>High treatment burden</li> <li>Refrigeration needed</li> <li>Larger volume</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>High treatment burden</li> <li>Cannot fully prevent arthropathy</li> <li>Inhibitors</li> <li>Cost</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Lower (but still high) treatment burden</li> <li>Cannot fully prevent arthropathy</li> <li>Inhibitors (data emerging, but likely similar to SHL)</li> <li>Cost (higher than SHL)</li> </ol>											
<p>31</p>	<p><b>Advancements in Factor Therapy for Hemophilia A</b></p> <p><b>APPROVED THERAPIES</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>SHL-FVIII (from 2008 → forward)</th> <th>EHL-FVIII</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Afstyla® (2016)<sup>a</sup></li> <li>Kovaltry® (2016)<sup>b</sup></li> <li>Novvoeighth® (2013)<sup>c</sup></li> <li>Nuwiq® (2015)<sup>d</sup></li> <li>Xyntha® (2008)<sup>e</sup></li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jivi® (2018; BAY94-9027)<sup>f</sup></li> <li>Adynovate® (2015; BAX855)<sup>g</sup></li> <li>Eloctate® (2014; rFVIII:Fc)<sup>h</sup></li> <li>Esperoct® (2019; N8-GP)<sup>i</sup></li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>a</sup> Hoffmann-La Roche (Novartis); <sup>b</sup> Novo Nordisk; <sup>c</sup> Novo Nordisk; <sup>d</sup> Novo Nordisk; <sup>e</sup> Novo Nordisk; <sup>f</sup> Bayer; <sup>g</sup> Bayer; <sup>h</sup> Novo Nordisk; <sup>i</sup> Novo Nordisk. <sup>a</sup> Hoffmann-La Roche (Novartis); <sup>b</sup> Novo Nordisk; <sup>c</sup> Novo Nordisk; <sup>d</sup> Novo Nordisk; <sup>e</sup> Novo Nordisk; <sup>f</sup> Bayer; <sup>g</sup> Bayer; <sup>h</sup> Novo Nordisk; <sup>i</sup> Novo Nordisk. <sup>a</sup> Hoffmann-La Roche (Novartis); <sup>b</sup> Novo Nordisk; <sup>c</sup> Novo Nordisk; <sup>d</sup> Novo Nordisk; <sup>e</sup> Novo Nordisk; <sup>f</sup> Bayer; <sup>g</sup> Bayer; <sup>h</sup> Novo Nordisk; <sup>i</sup> Novo Nordisk. <sup>a</sup> Hoffmann-La Roche (Novartis); <sup>b</sup> Novo Nordisk; <sup>c</sup> Novo Nordisk; <sup>d</sup> Novo Nordisk; <sup>e</sup> Novo Nordisk; <sup>f</sup> Bayer; <sup>g</sup> Bayer; <sup>h</sup> Novo Nordisk; <sup>i</sup> Novo Nordisk.</small></p>	SHL-FVIII (from 2008 → forward)	EHL-FVIII	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afstyla® (2016)<sup>a</sup></li> <li>Kovaltry® (2016)<sup>b</sup></li> <li>Novvoeighth® (2013)<sup>c</sup></li> <li>Nuwiq® (2015)<sup>d</sup></li> <li>Xyntha® (2008)<sup>e</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jivi® (2018; BAY94-9027)<sup>f</sup></li> <li>Adynovate® (2015; BAX855)<sup>g</sup></li> <li>Eloctate® (2014; rFVIII:Fc)<sup>h</sup></li> <li>Esperoct® (2019; N8-GP)<sup>i</sup></li> </ul>	<p>Voici quelques-unes des thérapies approuvées. Il s'agit de la liste de produits à demi-vie standard qui a été approuvée à partir de 2008. Évidemment, il nous manque certains produits plus anciens qui existent toujours, comme Advate et Kogenate (tous les deux des facteurs antihémophiliques [recombinants]), par exemple, bien que Kogenate soit sur le point d'être abandonné.</p> <p>Et voici les produits à demi-vie prolongée qui existent avec leurs quatre noms commerciaux, comme vous les utilisez ici. Les produits génériques sont entre parenthèses.</p>								
SHL-FVIII (from 2008 → forward)	EHL-FVIII													
<ul style="list-style-type: none"> <li>Afstyla® (2016)<sup>a</sup></li> <li>Kovaltry® (2016)<sup>b</sup></li> <li>Novvoeighth® (2013)<sup>c</sup></li> <li>Nuwiq® (2015)<sup>d</sup></li> <li>Xyntha® (2008)<sup>e</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jivi® (2018; BAY94-9027)<sup>f</sup></li> <li>Adynovate® (2015; BAX855)<sup>g</sup></li> <li>Eloctate® (2014; rFVIII:Fc)<sup>h</sup></li> <li>Esperoct® (2019; N8-GP)<sup>i</sup></li> </ul>													

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>32</p>	<p><b>EHL-FVIII Basics</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>BAY94-9027</th> <th>BAX855</th> <th>rFVIII:Fc</th> <th>N8-GP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>rFVIII protein used</td> <td>BDD rFVIII</td> <td>Full-length rFVIII</td> <td>BDD rFVIII</td> <td>BDD rFVIII</td> </tr> <tr> <td>Cell line</td> <td>BHK</td> <td>CHO</td> <td>HEK</td> <td>CHO</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> extension moiety</td> <td>60-kDa PEG molecule</td> <td>2 x 20-kDa PEG molecule</td> <td>Fc portion of immunoglobulin</td> <td>40-kDa PEG molecule</td> </tr> <tr> <td>Mechanism of t<sub>1/2</sub> extension</td> <td>Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein</td> <td>Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein</td> <td>Neonatal Fc receptor recycling</td> <td>Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>BDD: B-domain deleted FVIII polypeptide</small></p>		BAY94-9027	BAX855	rFVIII:Fc	N8-GP	rFVIII protein used	BDD rFVIII	Full-length rFVIII	BDD rFVIII	BDD rFVIII	Cell line	BHK	CHO	HEK	CHO	t <sub>1/2</sub> extension moiety	60-kDa PEG molecule	2 x 20-kDa PEG molecule	Fc portion of immunoglobulin	40-kDa PEG molecule	Mechanism of t <sub>1/2</sub> extension	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	Neonatal Fc receptor recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	<p>Pour les produits à demi-vie prolongée, là encore, vous avez leurs noms sur la liste. Puisque nous avons déjà indiqué les noms commerciaux, il s'agit de Jivi, Adynovate, Eloctate et Esperoct, de gauche à droite sur la diapositive.</p> <p>Vous pouvez voir quelle protéine est utilisée. La plupart d'entre eux utilisent des protéines du domaine B supprimées. Trois d'entre eux sont pégylés à l'aide de différents types de fragments PEG. L'un est un produit de fusion Fc. Et il existe un mécanisme de prolongation de la demi-vie, l'un d'entre eux utilisant le recyclage des récepteurs Fc néonataux, et les autres diminuant essentiellement la filtration rénale via les fragments PEG.</p>
	BAY94-9027	BAX855	rFVIII:Fc	N8-GP																							
rFVIII protein used	BDD rFVIII	Full-length rFVIII	BDD rFVIII	BDD rFVIII																							
Cell line	BHK	CHO	HEK	CHO																							
t <sub>1/2</sub> extension moiety	60-kDa PEG molecule	2 x 20-kDa PEG molecule	Fc portion of immunoglobulin	40-kDa PEG molecule																							
Mechanism of t <sub>1/2</sub> extension	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	Neonatal Fc receptor recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein																							
<p>33</p>	<p><b>FIX Products Available in the United States for Hemophilia B</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>rFIX-Fc</th> <th>rFIX-FP</th> <th>N9-GP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>rFIX protein</td> <td>Non-modified</td> <td>Non-modified</td> <td>Non-modified</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> extension moiety</td> <td>Fc portion of immunoglobulin</td> <td>Recombinant human albumin</td> <td>40 kDa polyethylene glycol moiety</td> </tr> <tr> <td>Linking method</td> <td>Fusion of Fc to rFIX</td> <td>Fusion of recombinant albumin to rFIX</td> <td>Site-directed 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 t<sub>1/2</sub> 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> <p><small>EGF: extracellular matrix factor; N9-GP: non-polymerizable polyethylene glycol; rFIX-FP: recombinant FIX with human albumin; Recombinant M. Strömberg. JP. J Blood Med. 2016;7:27-35. Reproduced for educational purposes only.</small></p>		rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP	rFIX protein	Non-modified	Non-modified	Non-modified	t <sub>1/2</sub> extension moiety	Fc portion of immunoglobulin	Recombinant human albumin	40 kDa polyethylene glycol moiety	Linking method	Fusion of Fc to rFIX	Fusion of recombinant albumin to rFIX	Site-directed glycosylation of rFIX	Cell line	HEK cells	CHO cells	CHO cells	Mechanism of t <sub>1/2</sub> extension	FcRn recycling	FcRn recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	<p>Pour le FIX recombinant, nous avons le produit standard, le FIX recombinant en haut. Nous avons ensuite le FIX Fc recombinant, connu sous le nom d'Alprolix ; la protéine de fonction FIX recombinante, ou FP, connue sous le nom d'Idelvion ; et le N9-GP, connu sous le nom de Rebinyn.</p> <p>Et vous verrez que ces 3 FIX à demi-vie prolongée utilisent différentes technologies : l'une utilise la fusion Fc, similaire à la fusion Fc du FVIII ; l'autre est une fusion d'une albumine au FIX recombinant ; et la dernière est une PEGylation.</p>	
	rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP																								
rFIX protein	Non-modified	Non-modified	Non-modified																								
t <sub>1/2</sub> extension moiety	Fc portion of immunoglobulin	Recombinant human albumin	40 kDa polyethylene glycol moiety																								
Linking method	Fusion of Fc to rFIX	Fusion of recombinant albumin to rFIX	Site-directed glycosylation of rFIX																								
Cell line	HEK cells	CHO cells	CHO cells																								
Mechanism of t <sub>1/2</sub> extension	FcRn recycling	FcRn recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein																								
<p>34</p>	<p><b>Joint Scores Worsen Despite Intensive Prophylaxis</b></p> <p><small>GS: Gilbert score; PS: Peterson score; ©Mackinnon J. Blood 2016;128:2020-2024. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Qu'est-ce que je voulais dire tout à l'heure quand j'ai dit que les produits de facteurs ne préviennent pas nécessairement les maladies articulaires à long terme ? Il s'agit d'une étude allemande, qui a porté sur des patients au cours des 10 premières années. Ce sont des patients qui reçoivent une bonne prophylaxie efficace.</p> <p>Et ce qu'ils montrent sur une période de plusieurs décennies, mis en évidence dans l'encadré par les données réelles dont ils</p>																									

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		<p>disposent et ensuite projetées, c'est que les scores conjoints se détériorent au fil du temps. SP est le score de Pettersson, qui est un score radiologique. SG est le score de Gilbert, qui est un score orthopédique. Et vous pouvez voir que l'état des genoux, des coudes et des chevilles s'aggrave avec le temps, malgré le fait que ces patients soient sous prophylaxie intensive.</p>
35		<p>Encore une fois, l'étude Joint Outcomes Study Continuation, la JOSc, montre bien que vous avez également un score conjoint à gauche, un score IRM, et ensuite un score d'examen physique conjoint. Ces systèmes de notation sont un peu différents de ceux que vous avez vu auparavant.</p>
36		<p>Et ce que vous voyez, c'est que les patients -- même ceux qui ont commencé une prophylaxie précoce -- voient leurs scores IRM articulaires s'aggraver au fil du temps et leurs scores physiques se détériorer.</p>
37		<p>Et je vous ferai remarquer, en regardant les âges ici en bas, qu'il s'agit de patients qui ont commencé à l'âge d'un an et demi dans le cadre de la Joint Outcomes Study, puis qui sont entrés dans la Joint Outcome Study Continuation à l'âge de 13 ans, et qui en sont sortis à 18 ans.</p>
38		<p>Il s'agit donc de jeunes patients qui viennent de terminer leur enfance, qui commencent leur vie d'adulte, et vous pouvez voir que tout au long de l'enfance, la maladie articulaire s'aggrave, même pour ceux qui ont commencé une prophylaxie précoce.</p>

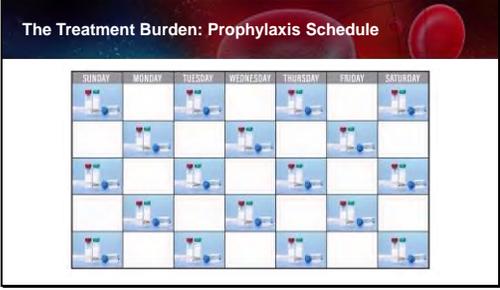
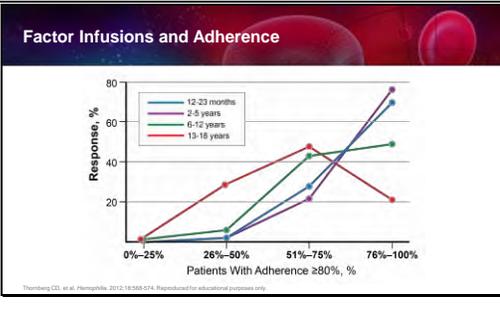
# Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>39</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Average Scores (Mean (SD))</th> <th>JOS Entry (n=15)</th> <th>JOS-C Entry (n=10)</th> <th>JOS-C EAR (n=14)</th> <th>JOS-C Entry CPJAS (n=10)</th> <th>JOS-C Exit CPJAS (n=10)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean age, y</td> <td>18.5</td> <td>18.8</td> <td>18.9</td> <td>18.8</td> <td>18.7</td> </tr> <tr> <td>Early prophylaxis</td> <td>9 (4 (0.3))</td> <td>1 (0.2)</td> <td>2 (1.0)</td> <td>1 (0.0)</td> <td>2 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>On-demand prophylaxis</td> <td>1 (2 (1.4))</td> <td>2 (1.4)</td> <td>2 (1.7)</td> <td>1 (1.4)</td> <td>2 (1.4)</td> </tr> </tbody> </table>	Average Scores (Mean (SD))	JOS Entry (n=15)	JOS-C Entry (n=10)	JOS-C EAR (n=14)	JOS-C Entry CPJAS (n=10)	JOS-C Exit CPJAS (n=10)	Mean age, y	18.5	18.8	18.9	18.8	18.7	Early prophylaxis	9 (4 (0.3))	1 (0.2)	2 (1.0)	1 (0.0)	2 (1.0)	On-demand prophylaxis	1 (2 (1.4))	2 (1.4)	2 (1.7)	1 (1.4)	2 (1.4)	<p>C'est ce que je voulais dire, que le facteur ne semble pas prévenir les maladies articulaires à long terme, du moins les itérations du facteur que nous avons actuellement. Et ces patients étaient tous sous FVIII à demi-vie standard.</p>				
Average Scores (Mean (SD))	JOS Entry (n=15)	JOS-C Entry (n=10)	JOS-C EAR (n=14)	JOS-C Entry CPJAS (n=10)	JOS-C Exit CPJAS (n=10)																									
Mean age, y	18.5	18.8	18.9	18.8	18.7																									
Early prophylaxis	9 (4 (0.3))	1 (0.2)	2 (1.0)	1 (0.0)	2 (1.0)																									
On-demand prophylaxis	1 (2 (1.4))	2 (1.4)	2 (1.7)	1 (1.4)	2 (1.4)																									
<p>40</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Character</th> <th>Patients, n (%)</th> <th>Decreased Activity</th> <th>&gt;11 Days Lost From Work or School</th> <th>Use of Cane/ Crutches/Walker</th> <th>Use of Wheelchair</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inhibitor</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>5,519 (86.0)</td> <td>11.0 (&lt;.001)</td> <td>4.4 (&lt;.001)</td> <td>13.4 (&lt;.001)</td> <td>3.4 (&lt;.001)</td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>901 (14.0)</td> <td>25.4</td> <td>12.3</td> <td>23.1</td> <td>12.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Patients with inhibitors have worse physical functioning</p>	Character	Patients, n (%)	Decreased Activity	>11 Days Lost From Work or School	Use of Cane/ Crutches/Walker	Use of Wheelchair	Inhibitor						No	5,519 (86.0)	11.0 (<.001)	4.4 (<.001)	13.4 (<.001)	3.4 (<.001)	Yes	901 (14.0)	25.4	12.3	23.1	12.9	<p>Qu'en est-il des patients avec des 'inhibiteurs ? Nous savons qu'ils ont les résultats les pires. Voici le fonctionnement physique ; vous pouvez voir que sur la ligne inférieure se trouvent les patients avec des inhibiteurs. Ils ont une activité plus réduite, ils manquent plus souvent l'école, ils utilisent plus souvent des appareils d'assistance ainsi que des fauteuils roulants. Nous savons donc qu'historiquement, les patients avec des inhibiteurs souffrent davantage.</p>				
Character	Patients, n (%)	Decreased Activity	>11 Days Lost From Work or School	Use of Cane/ Crutches/Walker	Use of Wheelchair																									
Inhibitor																														
No	5,519 (86.0)	11.0 (<.001)	4.4 (<.001)	13.4 (<.001)	3.4 (<.001)																									
Yes	901 (14.0)	25.4	12.3	23.1	12.9																									
<p>41</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Inhibitor</th> <th>% Deaths</th> <th>Multivariate OR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Yes</td> <td>7.7</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>5.7</td> <td>Ref</td> </tr> </tbody> </table>	Inhibitor	% Deaths	Multivariate OR	Yes	7.7	1.7	No	5.7	Ref	<p>Nous savons aussi qu'ils ont un taux de mortalité plus élevé. Ces chiffres sont tirés d'une étude des CDC, selon laquelle le taux de mortalité est 1,7 fois supérieur à celui des patients atteints d'hémophilie sans inhibiteurs. Il ne s'agit pas d'une comparaison avec la population générale, mais d'une comparaison entre les patients avec inhibiteurs et ceux sans inhibiteurs. Et ils ont un risque de mourir 70 % plus élevé.</p>																			
Inhibitor	% Deaths	Multivariate OR																												
Yes	7.7	1.7																												
No	5.7	Ref																												
<p>42</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cause of Death Category</th> <th>With Inhibitors, n (%)</th> <th>Without Inhibitors, n (%)</th> <th>P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hemophilia related</td> <td>20 (41.7)</td> <td>46 (12.0)</td> <td>&lt;.001</td> </tr> <tr> <td>HIV related</td> <td>5 (10.4)</td> <td>71 (18.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Liver disease related</td> <td>8 (16.7)</td> <td>123 (32.0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Suicide</td> <td>0</td> <td>5 (1.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>10 (20.8)</td> <td>104 (27.1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>5 (10.4)</td> <td>35 (9.1)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Cause of Death Category	With Inhibitors, n (%)	Without Inhibitors, n (%)	P Value	Hemophilia related	20 (41.7)	46 (12.0)	<.001	HIV related	5 (10.4)	71 (18.5)		Liver disease related	8 (16.7)	123 (32.0)		Suicide	0	5 (1.3)		Other	10 (20.8)	104 (27.1)		Unknown	5 (10.4)	35 (9.1)		<p>Et quand ils meurent, remarquez ici, ceux avec les inhibiteurs par rapport à ceux qui n'en ont pas, ceux qui ont des inhibiteurs, quand vous voyez leur cause de décès, il est beaucoup plus probable qu'elle soit liée à l'hémophilie -- c'est-à-dire aux saignements -- que ceux qui n'ont pas d'inhibiteurs, dont les autres causes de décès sont plus courantes.</p>
Cause of Death Category	With Inhibitors, n (%)	Without Inhibitors, n (%)	P Value																											
Hemophilia related	20 (41.7)	46 (12.0)	<.001																											
HIV related	5 (10.4)	71 (18.5)																												
Liver disease related	8 (16.7)	123 (32.0)																												
Suicide	0	5 (1.3)																												
Other	10 (20.8)	104 (27.1)																												
Unknown	5 (10.4)	35 (9.1)																												

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

43		<p>Qu'en est-il de la charge du traitement ? Vous voyez donc ici un schéma de dosage tous les deux jours. Tous les patients ne sont pas soumis à ce type de schéma de dosage, mais pour vous donner une idée de la charge de travail que représente le traitement, il s'agit d'un mois.</p>
44		<p>Et c'est l'équivalent d'un an d'injections. Et même avec la demi-vie prolongée, si c'est deux fois par semaine ou tous les quatre jours, deux fois par semaine, cela fait 104 perfusions par an. Tous les quatre jours, cela fait 91/92 perfusions par an. Il faut donc encore beaucoup de perfusions.</p> <p>Et c'est ce que je veux dire par la charge élevée de traitement de la charge des facteurs. Et ce n'est que la première année. Bien sûr, vous devez continuer à faire cela année après année après année. Si vous arrêtez à un moment donné, le saignement va commencer.</p>
45		<p>Il y a le facteur de demi-vie prolongée avec, par exemple, un schéma d'administration deux fois par semaine. Cela correspondrait à 104 perfusions par an, ce qui est nettement inférieur au facteur de demi-vie standard, mais cela représente tout de même un grand nombre de perfusions.</p>
46		<p>Cela conduit à une mauvaise observance. Et voici une étude de ma collègue Courtney Thornberg. Elle est assez ancienne, mais elle fixe toujours la barre pour la façon dont nous évaluons l'adhésion.</p>

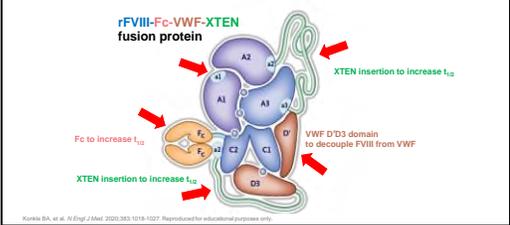
## Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

47	<p><b>Factor Infusions and Adherence</b></p> <p>Response, %</p> <p>Patients With Adherence ≥80%, %</p> <p>12-23 months 2-5 years 6-12 years 13-18 years</p>	<p>Vous pouvez voir que pour les enfants les plus petits, en bleu et en violet, l'adhésion est assez élevée.</p>
48	<p><b>Factor Infusions and Adherence</b></p> <p>Response, %</p> <p>Patients With Adherence ≥80%, %</p> <p>12-23 months 2-5 years 6-12 years 13-18 years</p>	<p>Une fois que vous arrivez aux années de scolarisation, l'adhésion commence à chuter.</p>
49	<p><b>Factor Infusions and Adherence</b></p> <p>Response, %</p> <p>Patients With Adherence ≥80%, %</p> <p>12-23 months 2-5 years 6-12 years 13-18 years</p>	<p>Et chez les adolescents, c'est notoirement pauvre. Remarquez que 20 % des adolescents ont déclaré qu'ils donnaient la plupart de leurs perfusions.</p>
50	<p><b>Lecture Outline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Primary hemostasis</li> <li>– Secondary hemostasis</li> </ul> </li> <li>▪ Mechanism of action of hemophilia medication</li> <li>▪ Factor therapy pros and cons</li> <li>▪ Novel treatments for hemophilia             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Improving factor therapy                 <ul style="list-style-type: none"> <li>– Non-factor therapy                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bispecific antibodies</li> </ul> </li> <li>– Rebalancing agents</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p>Donc, si nous passons aux nouveaux traitements de l'hémophilie, nous allons d'abord nous pencher sur l'amélioration de la thérapie avec les facteurs, puis sur la thérapie sans facteurs et les agents rééquilibrants.</p>
51	<p><b>Improving Factor Therapy</b></p> <p>Efanesoctocog alfa (BIVV001) is a novel experimental FVIII concentrate which aims:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ To reduce the treatment burden by offering a weekly infusion schedule</li> <li>▪ Increase the trough levels</li> </ul>	<p>En ce qui concerne l'amélioration de la thérapie avec les facteurs, il y avait une molécule que nous avons appelée BIVV001. Elle a maintenant un nom générique, l'efanesoctocog alfa ; nous l'appelons EFA en abrégé.</p> <p>Il s'agit d'un nouveau concentré de FVIII expérimental qui vise à la fois à réduire la</p>

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		<p>charge du traitement en offrant un calendrier de perfusion hebdomadaire et, en même temps, à permettre des niveaux de creux plus élevés et, en fait, des niveaux de facteurs plus élevés pendant toute la semaine.</p>
52	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein</b></p>  <p><small>Konkle BA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1016-1027. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Quelle est cette molécule ? Elle commence comme une base de FVIII Fc, la molécule que je vous ai montrée tout à l'heure. Ainsi, dans la couleur violette/bleue se trouve la molécule de FVIII elle-même avec les domaines A1, A2, A3, C1 et C2 liés à une protéine de fusion Fc. Cette molécule ajoute deux parties :</p> <p>L'une est, dans le marron, le domaine VWF D'D3. Ce qu'il fait, c'est qu'il bloque le site de liaison du facteur de von Willebrand. Cette molécule ne peut donc pas se lier au facteur de von Willebrand.</p> <p>Nous pensons que c'est la raison pour laquelle les produits à demi-vie prolongée que nous avons actuellement sur le marché ne peuvent avoir qu'une demi-vie environ 1,5 fois plus longue que celle du FVIII, car c'est la demi-vie du facteur de von Willebrand. Donc, quand les facteurs de von Willebrand sont éliminés, ces molécules le sont aussi.</p> <p>En ajoutant ce site de blocage à l'aide du domaine VWF D'D3, cette molécule de FVIII ne peut pas se lier au facteur de von Willebrand.</p> <p>Et puis, en plus, vous voyez deux séquences de XTEN, qui sont ajoutées. Il s'agit essentiellement de séquences d'acides aminés qui fonctionnent comme le PEG, rendant la molécule moins apte à être filtrée par les reins.</p> <p>Donc, ces trois améliorations ont permis d'augmenter la demi-vie.</p>

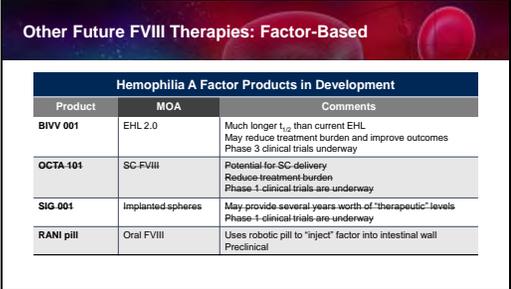
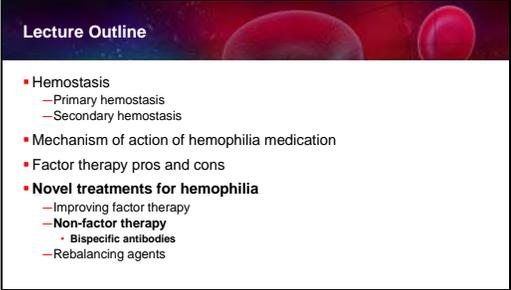
# Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

53	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</b></p>	<p>Il y a eu une étude de phase 1 qui est maintenant publiée dans le <i>New England Journal of Medicine</i>. Et je vais juste vous montrer les données ici.</p>
54	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</b></p>	<p>Vous avez un facteur recombinant à demi-vie standard en rouge, et vous avez le BIVV001 en violet. Et ce que nous montrons, c'est le niveau moyen du facteur au fil du temps.</p>
55	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</b></p>	<p>Alors, soulignons le troisième jour. La demi-vie standard du FVIII est d'environ 2 % ; remarquez que c'est une échelle logarithmique. Par contre, le BIVV001 est encore proche de 80 % à ce stade.</p>
56	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</b></p>	<p>Si nous passons au septième jour, le niveau le plus bas est de 17 %. Bien sûr, il ne resterait rien du FVIII recombinant, mais même avec un facteur à demi-vie prolongée, il ne resterait pratiquement rien à ce stade.</p>
57	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</b></p>	<p>Et même en allant jusqu'à deux semaines, il y a toujours un niveau de 1 % qui peut être mesuré sur deux semaines avec cette molécule.</p> <p>Les données de la phase 3 ont été récemment présentées et se sont avérées très positives en termes de pharmacocinétique, mais aussi, ce qui est</p>

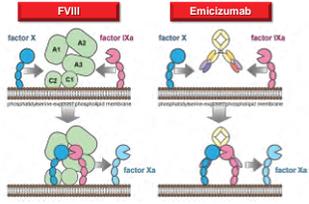
## Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		<p>important, en termes de taux d'hémorragie. Je m'attends à ces informations soient publiées prochainement. Des données supplémentaires seront également présentées lors des prochaines réunions.</p>																		
58	 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Hemophilia A Factor Products in Development</th> </tr> <tr> <th>Product</th> <th>MOA</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BIVV 001</td> <td>EHL 2.0</td> <td>Much longer <math>t_{1/2}</math> than current EHL May reduce treatment burden and improve outcomes Phase 3 clinical trials underway</td> </tr> <tr> <td>OCTA 101</td> <td>SC FVIII</td> <td>Potential for SC-delivery Reduce treatment burden Phase-1 clinical trials are underway</td> </tr> <tr> <td>SIG 001</td> <td>Implanted spheres</td> <td>May provide several years worth of "therapeutic" levels Phase-1 clinical trials are underway</td> </tr> <tr> <td>RANI pill</td> <td>Oral FVIII</td> <td>Uses robotic pill to "inject" factor into intestinal wall Preclinical</td> </tr> </tbody> </table>	Hemophilia A Factor Products in Development			Product	MOA	Comments	BIVV 001	EHL 2.0	Much longer $t_{1/2}$ than current EHL May reduce treatment burden and improve outcomes Phase 3 clinical trials underway	OCTA 101	SC FVIII	Potential for SC-delivery Reduce treatment burden Phase-1 clinical trials are underway	SIG 001	Implanted spheres	May provide several years worth of "therapeutic" levels Phase-1 clinical trials are underway	RANI pill	Oral FVIII	Uses robotic pill to "inject" factor into intestinal wall Preclinical	<p>Qu'en est-il des autres thérapies FVIII ?</p> <p>J'ai les thérapies OCTA 101 et SIG 001 ; je ne vais pas passer du temps à en parler. L'une d'entre elles était une thérapie FVIII sous-cutanée ; remarquez que je l'ai barrée. Une autre consistait en sphères implantées. Ces deux thérapies ont entraîné une augmentation inattendue du nombre d'inhibiteurs chez des patients précédemment traités, et elles ont été abandonnées.</p> <p>Donc BIVV001 est là, en haut. Il est encore possible d'avoir un facteur oral à l'aide d'une pilule robotisée, mais cela fait encore l'objet d'études sur les animaux. Et on ne sait donc pas quand il y aura des essais sur l'homme.</p>
Hemophilia A Factor Products in Development																				
Product	MOA	Comments																		
BIVV 001	EHL 2.0	Much longer $t_{1/2}$ than current EHL May reduce treatment burden and improve outcomes Phase 3 clinical trials underway																		
OCTA 101	SC FVIII	Potential for SC-delivery Reduce treatment burden Phase-1 clinical trials are underway																		
SIG 001	Implanted spheres	May provide several years worth of "therapeutic" levels Phase-1 clinical trials are underway																		
RANI pill	Oral FVIII	Uses robotic pill to "inject" factor into intestinal wall Preclinical																		
59	 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Primary hemostasis</li> <li>– Secondary hemostasis</li> </ul> </li> <li>▪ Mechanism of action of hemophilia medication</li> <li>▪ Factor therapy pros and cons</li> <li>▪ Novel treatments for hemophilia             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Improving factor therapy</li> <li>– Non-factor therapy                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bispecific antibodies</li> </ul> </li> <li>– Rebalancing agents</li> </ul> </li> </ul>	<p>Examinons les nouveaux traitements qui ne sont pas des thérapies factorielles.</p>																		

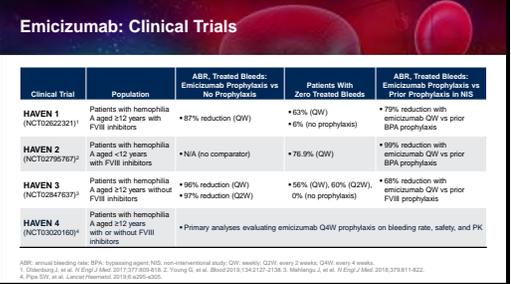
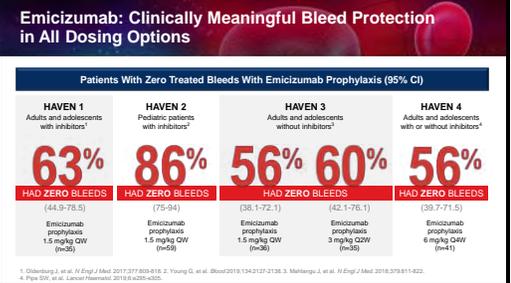
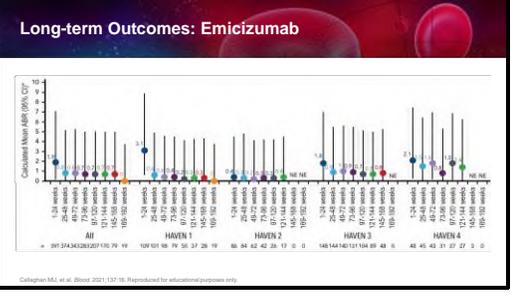
## Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>60</p>	<p><b>Non-factor Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medications that improve hemostasis without replacing the missing factor</li> <li>They are also designed to reduce the treatment burden             <ul style="list-style-type: none"> <li>All are designed to be given subcutaneously and at relatively infrequent intervals</li> </ul> </li> </ul>	<p>Nous commencerons par les thérapies non-factorielles qui sont des anticorps bispécifiques.</p> <p>Encore une fois, en ce qui concerne le traitement non factoriel, il s'agit de médicaments qui sont conçus pour améliorer l'hémostase sans remplacer le facteur manquant. Et de ce fait, ils peuvent être conçus pour être administrés par voie sous-cutanée, et même à des intervalles relativement peu fréquents.</p> <p>Ils sont donc vraiment là pour faire face à la charge de traitement difficile que j'ai mentionnée précédemment.</p>
<p>61</p>	<p><b>Emicizumab: FVIII Mimetic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Humanized bispecific antibody</li> <li>Exerts FVIII-mimetic activity</li> <li>Not affected by FVIII inhibitors</li> <li>Good subcutaneous absorption</li> <li>Long <math>t_{1/2}</math> (4-5 weeks)</li> </ul>  <p><small>Shenoy M, et al. N Engl J Med. 2016;374:2534-2543.</small></p>	<p>Emicizumab : Nous avons entendu parler de cette molécule. Elle est maintenant autorisée et disponible dans tous les États-Unis pour les patients atteints d'hémophilie A.</p> <p>Il est important de comprendre qu'il s'agit d'un médicament mimétique du FVIII, et qu'il n'est donc efficace que chez les patients atteints d'hémophilie A.</p> <p>Son mécanisme d'action, vous pouvez le voir sur la droite. C'est un anticorps bispécifique. Un bras se lie au FX. L'autre bras de l'anticorps se lie au FIXa. Et il remplace essentiellement la fonction du FVIII activé en amenant le FX et le FIXa dans le bon alignement, puis en générant du FXa à partir de là.</p> <p>Il a une longue demi-vie, comme vous pouvez le voir, environ 30 jours. Il n'est pas affecté par les inhibiteurs du FVIII, et il peut donc être utilisé chez les patients avec et sans inhibiteurs. Et comme je l'ai dit, il est administré par voie sous-cutanée.</p>

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>62</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Clinical Trial</th> <th>Population</th> <th>ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs No Prophylaxis</th> <th>Patients With Zero Treated Bleeds</th> <th>ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs Prior Prophylaxis in NIS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>HAVEN 1</b> (NCT02622321)<sup>1</sup></td> <td>Patients with hemophilia A aged ≥12 years with FVIII inhibitors</td> <td>• 87% reduction (QW)</td> <td>• 63% (QW) • 6% (no prophylaxis)</td> <td>• 79% reduction with emicizumab QW vs prior BIPa prophylaxis</td> </tr> <tr> <td><b>HAVEN 2</b> (NCT02785767)<sup>2</sup></td> <td>Patients with hemophilia A aged &lt;12 years with FVIII inhibitors</td> <td>• N/A (no comparator)</td> <td>• 76.9% (QW)</td> <td>• 90% reduction with emicizumab QW vs prior BIPa prophylaxis</td> </tr> <tr> <td><b>HAVEN 3</b> (NCT02847837)<sup>3</sup></td> <td>Patients with hemophilia A aged ≥12 years without FVIII inhibitors</td> <td>• 96% reduction (QW) • 97% reduction (Q2W)</td> <td>• 56% (QW), 60% (Q2W), 0% (no prophylaxis)</td> <td>• 69% reduction with emicizumab QW vs prior FVIII prophylaxis</td> </tr> <tr> <td><b>HAVEN 4</b> (NCT03020160)<sup>4</sup></td> <td>Patients with hemophilia A aged ≥12 years with or without FVIII inhibitors</td> <td>• Primary analyses evaluating emicizumab Q4W prophylaxis on bleeding rate, safety, and PK</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>ABR, annual bleeding rate; BIPa, bypassing agent; NIS, non-intentional study; QW, weekly; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks.  <sup>1</sup> Chalmers E, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2017;377:803-812. <sup>2</sup> Franchi A, et al. <i>Blood</i> 2018;132:2127-2135. <sup>3</sup> Malinger J, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2018;379:811-822. <sup>4</sup> Poon D, et al. <i>Lancet Haematol</i>. 2019;6:e255-257.</p>	Clinical Trial	Population	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs No Prophylaxis	Patients With Zero Treated Bleeds	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs Prior Prophylaxis in NIS	<b>HAVEN 1</b> (NCT02622321) <sup>1</sup>	Patients with hemophilia A aged ≥12 years with FVIII inhibitors	• 87% reduction (QW)	• 63% (QW) • 6% (no prophylaxis)	• 79% reduction with emicizumab QW vs prior BIPa prophylaxis	<b>HAVEN 2</b> (NCT02785767) <sup>2</sup>	Patients with hemophilia A aged <12 years with FVIII inhibitors	• N/A (no comparator)	• 76.9% (QW)	• 90% reduction with emicizumab QW vs prior BIPa prophylaxis	<b>HAVEN 3</b> (NCT02847837) <sup>3</sup>	Patients with hemophilia A aged ≥12 years without FVIII inhibitors	• 96% reduction (QW) • 97% reduction (Q2W)	• 56% (QW), 60% (Q2W), 0% (no prophylaxis)	• 69% reduction with emicizumab QW vs prior FVIII prophylaxis	<b>HAVEN 4</b> (NCT03020160) <sup>4</sup>	Patients with hemophilia A aged ≥12 years with or without FVIII inhibitors	• Primary analyses evaluating emicizumab Q4W prophylaxis on bleeding rate, safety, and PK			<p>Il y a donc eu une série d'essais pivots appelés essais HAVEN -- HAVEN 1, 2, 3 et 4 -- qui ont évalué ce médicament chez des adolescents et des adultes présentant des inhibiteurs dans l'essai HAVEN 1 ; chez des enfants présentant des inhibiteurs dans l'essai HAVEN 2 ; chez des adolescents et des adultes sans inhibiteurs dans l'essai HAVEN 3 ; puis dans l'essai HAVEN 4, un schéma posologique toutes les quatre semaines.</p> <p>Je ne vais pas passer en revue tout le tableau. Ces études ont été largement présentées. Elles ont tous été publiées au cours des cinq dernières années. Et donc, vous pouvez certainement y jeter un coup d'œil.</p>
Clinical Trial	Population	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs No Prophylaxis	Patients With Zero Treated Bleeds	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs Prior Prophylaxis in NIS																							
<b>HAVEN 1</b> (NCT02622321) <sup>1</sup>	Patients with hemophilia A aged ≥12 years with FVIII inhibitors	• 87% reduction (QW)	• 63% (QW) • 6% (no prophylaxis)	• 79% reduction with emicizumab QW vs prior BIPa prophylaxis																							
<b>HAVEN 2</b> (NCT02785767) <sup>2</sup>	Patients with hemophilia A aged <12 years with FVIII inhibitors	• N/A (no comparator)	• 76.9% (QW)	• 90% reduction with emicizumab QW vs prior BIPa prophylaxis																							
<b>HAVEN 3</b> (NCT02847837) <sup>3</sup>	Patients with hemophilia A aged ≥12 years without FVIII inhibitors	• 96% reduction (QW) • 97% reduction (Q2W)	• 56% (QW), 60% (Q2W), 0% (no prophylaxis)	• 69% reduction with emicizumab QW vs prior FVIII prophylaxis																							
<b>HAVEN 4</b> (NCT03020160) <sup>4</sup>	Patients with hemophilia A aged ≥12 years with or without FVIII inhibitors	• Primary analyses evaluating emicizumab Q4W prophylaxis on bleeding rate, safety, and PK																									
<p>63</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Patients With Zero Treated Bleeds With Emicizumab Prophylaxis (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>HAVEN 1</b> Adults and adolescents with inhibitors<sup>1</sup></td> <td><b>HAVEN 2</b> Pediatric patients with inhibitors<sup>2</sup></td> <td><b>HAVEN 3</b> Adults and adolescents without inhibitors<sup>3</sup></td> <td><b>HAVEN 4</b> Adults and adolescents with or without inhibitors<sup>4</sup></td> </tr> <tr> <td><b>63%</b> HAD ZERO BLEEDS (44.9-78.5)</td> <td><b>86%</b> HAD ZERO BLEEDS (75-94)</td> <td><b>56%</b> HAD ZERO BLEEDS (35.1-72.1)</td> <td><b>60%</b> HAD ZERO BLEEDS (42.1-76.1)</td> </tr> <tr> <td>Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=25)</td> <td>Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=58)</td> <td>Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=65)</td> <td>Emicizumab prophylaxis 3 mg/kg Q2W (n=55)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> Chalmers E, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2017;377:803-812. <sup>2</sup> Franchi A, et al. <i>Blood</i> 2018;132:2127-2135. <sup>3</sup> Malinger J, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2018;379:811-822. <sup>4</sup> Poon D, et al. <i>Lancet Haematol</i>. 2019;6:e255-257.</p>	Patients With Zero Treated Bleeds With Emicizumab Prophylaxis (95% CI)				<b>HAVEN 1</b> Adults and adolescents with inhibitors <sup>1</sup>	<b>HAVEN 2</b> Pediatric patients with inhibitors <sup>2</sup>	<b>HAVEN 3</b> Adults and adolescents without inhibitors <sup>3</sup>	<b>HAVEN 4</b> Adults and adolescents with or without inhibitors <sup>4</sup>	<b>63%</b> HAD ZERO BLEEDS (44.9-78.5)	<b>86%</b> HAD ZERO BLEEDS (75-94)	<b>56%</b> HAD ZERO BLEEDS (35.1-72.1)	<b>60%</b> HAD ZERO BLEEDS (42.1-76.1)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=25)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=58)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=65)	Emicizumab prophylaxis 3 mg/kg Q2W (n=55)	<p>Maintenant, si nous examinons les taux de saignement, le pourcentage de patients sans saignement, vous remarquerez que dans toutes les études, ce taux est supérieur à 50 %. En fait, près de 60 % pour les essais sur les adolescents et les adultes, HAVEN 1, 3 et 4, et même plus de 80 % pour HAVEN 2. Donc le pourcentage de patients sans saignement dans ces essais était vraiment très élevé.</p>									
Patients With Zero Treated Bleeds With Emicizumab Prophylaxis (95% CI)																											
<b>HAVEN 1</b> Adults and adolescents with inhibitors <sup>1</sup>	<b>HAVEN 2</b> Pediatric patients with inhibitors <sup>2</sup>	<b>HAVEN 3</b> Adults and adolescents without inhibitors <sup>3</sup>	<b>HAVEN 4</b> Adults and adolescents with or without inhibitors <sup>4</sup>																								
<b>63%</b> HAD ZERO BLEEDS (44.9-78.5)	<b>86%</b> HAD ZERO BLEEDS (75-94)	<b>56%</b> HAD ZERO BLEEDS (35.1-72.1)	<b>60%</b> HAD ZERO BLEEDS (42.1-76.1)																								
Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=25)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=58)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=65)	Emicizumab prophylaxis 3 mg/kg Q2W (n=55)																								
<p>64</p>	 <p><b>Long-term Outcomes: Emicizumab</b></p> <p>Chart showing Annual Bleeding Rate (ABR) over time for patients in HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, and HAVEN 4. The y-axis represents ABR (0-10) and the x-axis represents time in weeks (0-180). The chart shows a significant reduction in ABR over time, with many patients achieving zero bleeds.</p> <p>Chalmers E, et al. <i>Blood</i>. 2021;137:16. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Si l'on examine les résultats à long terme - cet article est un peu plus récent, publié il y a un an -- on peut voir les taux de saignement au fil du temps. Ainsi, comme les patients ont poursuivi l'essai, cela vous montre les incréments de 24 semaines au fil du temps, à mesure que les patients ont continué à prendre de l'emicizumab.</p>																									

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>65</p>		<p>Et ce que vous pouvez remarquer, c'est que le taux d'hémorragie dans le groupe emicizumab diminue. Ceci combine les résultats de tous les essais.</p>
<p>66</p>		<p>Plus précisément, voici les résultats pour l'essai HAVEN 1.</p>
<p>67</p>		<p>Comme dans l'essai HAVEN 2, nous avons commencé avec un taux de saignement très faible, il sera difficile de l'améliorer.</p>
<p>68</p>		<p>Mais dans l'essai HAVEN 3, vous voyez le taux de saignement diminuer.</p>
<p>69</p>		<p>L'étude HAVEN 4 était de plus petite envergure, ce qui explique les légères variations à la hausse et à la baisse qui ne sont pas statistiquement déterminantes.</p>

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

70	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</p>	Si l'on regarde le pourcentage de patients sans saignement, là encore, globalement, il augmente.
71	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</p>	Et encore une fois, HAVEN 1.
72	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</p>	HAVEN 2 était déjà assez élevé.
73	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</p>	HAVEN 3 est en augmentation.
74	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</p>	HAVEN 4 est un peu en dents de scie.

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>75</p>	<p><b>Target Joint Resolution: Emicizumab</b></p> <p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Target joint resolution was defined as <math>\leq 2</math> spontaneous bleeding events in a 52-week period in a joint previously defined as a target joint<sup>1</sup></li> <li>195 of 217 (90%) participants had no spontaneous or traumatic bleeding into a target joint while on emicizumab</li> <li>498 of 519 (96%) of target joints had <math>\leq 2</math> spontaneous or traumatic bleeding events while on emicizumab</li> </ul> </p> <p><small><sup>1</sup>Target joints were defined as major joints (eg, hip, elbow, wrist, shoulder, knee, and ankle) in which <math>\geq 3</math> bleeding events occurred over a 24-week period.</small></p> <p><small>Callaghan MJ, et al. Blood. 2021;137:35. © Bloodwise UK, et al. J Thromb Haemost. 2019;19(12):2595-2605. Reprinted with permission from Bloodwise UK.</small></p>	<p>Il est important de noter la résolution commune ciblée. Si vous regardez l'ensemble des essais, plus de 99 % des articulations ciblées dans ces essais ont été résolues.</p>																						
<p>76</p>	<p><b>Target Joint Resolution: Emicizumab</b></p> <p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Target joint resolution was defined as <math>\leq 2</math> spontaneous bleeding events in a 52-week period in a joint previously defined as a target joint<sup>1</sup></li> <li>195 of 217 (90%) participants had no spontaneous or traumatic bleeding into a target joint while on emicizumab</li> <li>498 of 519 (96%) of target joints had <math>\leq 2</math> spontaneous or traumatic bleeding events while on emicizumab</li> </ul> </p> <p><b>99.2% of target joints resolved<sup>2</sup></b></p> <p><small><sup>1</sup>Target joints were defined as major joints (eg, hip, elbow, wrist, shoulder, knee, and ankle) in which <math>\geq 3</math> bleeding events occurred over a 24-week period.</small></p> <p><small>Callaghan MJ, et al. Blood. 2021;137:35. © Bloodwise UK, et al. J Thromb Haemost. 2019;19(12):2595-2605. Reprinted with permission from Bloodwise UK.</small></p>	<p>Ainsi, pour presque tous les patients qui ont participé à ces essais, qui ont été admis avec une articulation ciblée, soit plus de 200 patients au total, avec 500 articulations ciblées, les problèmes ont pratiquement tous été résolus. C'est un résultat important.</p>																						
<p>77</p>	<p><b>Long-term Safety: Emicizumab</b></p> <p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No deaths, TE, or TMA events were observed beyond those reported in the HAVEN 1 primary analysis<sup>1</sup></li> <li>103 SAEs were reported in 71 participants <ul style="list-style-type: none"> <li>SAEs reported by <math>\geq 5</math> participants were hemorrhage (n=7, 1.3%) and hemarthrosis (n=5, 1.3%)</li> </ul> </li> <li>The most common treatment-related AEs were ISRs<sup>2</sup> (n=104, 26.1%)</li> <li>ADAs with neutralizing potential were observed in <math>&lt;1\%</math> (0/398) of participants<sup>2</sup></li> </ul> </p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Total number of participants with <math>\geq 1</math> AE, n (%)</th> <th>Total (N=399)<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AE with fatal outcome</td> <td>1 (0.3)</td> </tr> <tr> <td>SAE</td> <td>71 (17.8)</td> </tr> <tr> <td>AE leading to withdrawal from treatment</td> <td>5 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>Grade <math>\geq 3</math> AE</td> <td>73 (18.3)</td> </tr> <tr> <td>Related AE</td> <td>134 (33.6)</td> </tr> <tr> <td>Local ISR<sup>2</sup></td> <td>107 (26.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>AEs of special interest</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction</td> <td>1 (0.3)<sup>3</sup></td> </tr> <tr> <td>TMA event related to concomitant aPCC and emicizumab</td> <td>3 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>TE related to concomitant aPCC and emicizumab</td> <td>2 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>Other TE (grade 1 device occlusion)</td> <td>1 (0.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>1</sup>The safety population only included those patients who received emicizumab. One participant in HAVEN 1 discontinued prior to emicizumab treatment and was excluded from the safety analysis. <sup>2</sup>The data were not stratified by severity. <sup>3</sup>Assuming a 1:1 ratio of emicizumab and emicizumab plus emicizumab, the safety population included 399 patients. The safety population included 399 patients and 399 patients were included as a potential systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction using the protocol defined search criteria. <sup>4</sup>Number of events of the same type reported in the study are not independent of a systemic hypersensitivity, anaphylactic, or anaphylactoid reaction.</small></p> <p><small>ADA, antibody; AE, adverse event; aPCC, activated prothrombin complex concentrate; ISR, injection-site reaction; SAE, serious AE; TE, thrombotic event; TMA, thrombotic microangiopathy.</small></p> <p><small>© Bloodwise UK, et al. J Thromb Haemost. 2019;19(12):2595-2605. Reprinted with permission from Bloodwise UK.</small></p>	Total number of participants with $\geq 1$ AE, n (%)	Total (N=399) <sup>2</sup>	AE with fatal outcome	1 (0.3)	SAE	71 (17.8)	AE leading to withdrawal from treatment	5 (1.3)	Grade $\geq 3$ AE	73 (18.3)	Related AE	134 (33.6)	Local ISR <sup>2</sup>	107 (26.8)	Systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction	1 (0.3) <sup>3</sup>	TMA event related to concomitant aPCC and emicizumab	3 (0.8)	TE related to concomitant aPCC and emicizumab	2 (0.5)	Other TE (grade 1 device occlusion)	1 (0.3)	<p>Ensuite, en termes de sécurité à long terme, il n'y a pas eu de décès, d'événements thromboemboliques ou de microangiopathie thrombotique supplémentaires par rapport à ceux rapportés dans l'essai original HAVEN 1 dans cette analyse de sécurité à long terme.</p> <p>Ainsi, les stratégies d'atténuation qui avaient été mises en place, et l'avertissement encadré sur le fait de ne pas mélanger ce produit avec de l'aPCC -- si l'aPCC doit être utilisé pour traiter les hémorragies, il doit être utilisé pour une courte durée et à des doses relativement faibles. Et donc, depuis que cela a été respecté, nous n'avons pas constaté plus de ces événements de sécurité que nous avons vu dans HAVEN 1.</p>
Total number of participants with $\geq 1$ AE, n (%)	Total (N=399) <sup>2</sup>																							
AE with fatal outcome	1 (0.3)																							
SAE	71 (17.8)																							
AE leading to withdrawal from treatment	5 (1.3)																							
Grade $\geq 3$ AE	73 (18.3)																							
Related AE	134 (33.6)																							
Local ISR <sup>2</sup>	107 (26.8)																							
Systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction	1 (0.3) <sup>3</sup>																							
TMA event related to concomitant aPCC and emicizumab	3 (0.8)																							
TE related to concomitant aPCC and emicizumab	2 (0.5)																							
Other TE (grade 1 device occlusion)	1 (0.3)																							

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>78</p>	<p><b>Emicizumab: Safety Summary</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Safety Issue</th> <th>Thrombosis<sup>1</sup></th> <th>TMA<sup>1,2</sup></th> <th>Anti-drug Antibody<sup>3,4</sup></th> <th>Other<sup>7</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Frequency</b></td> <td>3% in Haven 1 Additional reports of MI in patients with risk factors</td> <td>2% in Haven 1 1 other case when aPCC given at high doses (personal communication)</td> <td>Rare 4 reported cases, all in inhibitor patients (3 neutralizing, 1 clearance)</td> <td>Rare (1 case of lupus nephritis which resolved)</td> </tr> <tr> <td><b>Identification</b></td> <td>Clinical examination, imaging</td> <td>Laboratory testing</td> <td>Prolonged PTT Additional testing</td> <td>Hematuria</td> </tr> <tr> <td><b>Mitigation</b></td> <td>Avoid aPCC at doses &gt;100 IU/kg/d for &gt;24 hours</td> <td>Avoid aPCC at doses &gt;100 IU/kg/d for &gt;24 hours</td> <td>None identified</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>MI: Myocardial infarction; PTT: prothrombin time; TMA: thrombotic microangiopathy.  <sup>1</sup> Oldenburg J, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2017;377:808-818. <sup>2</sup> Oldenburg J, Levy GG, et al. <i>J Thromb Haemostasis</i>. 2016;16:2202-2208. <sup>3</sup> Vassallo JC, et al. <i>J Thromb Haemostasis</i>. 2017;17:1717-1718. <sup>4</sup> Kavanagh M, et al. <i>J Thromb Haemostasis</i>. 2017;17:2028-2040. <sup>5</sup> Neerchal A, et al. <i>Haemophilia</i>. 2017;21:1022-1029. <sup>6</sup> Chakravarti S, et al. <i>Haemophilia</i>. 2016;20:1022-1029.</small></p>	Safety Issue	Thrombosis <sup>1</sup>	TMA <sup>1,2</sup>	Anti-drug Antibody <sup>3,4</sup>	Other <sup>7</sup>	<b>Frequency</b>	3% in Haven 1 Additional reports of MI in patients with risk factors	2% in Haven 1 1 other case when aPCC given at high doses (personal communication)	Rare 4 reported cases, all in inhibitor patients (3 neutralizing, 1 clearance)	Rare (1 case of lupus nephritis which resolved)	<b>Identification</b>	Clinical examination, imaging	Laboratory testing	Prolonged PTT Additional testing	Hematuria	<b>Mitigation</b>	Avoid aPCC at doses >100 IU/kg/d for >24 hours	Avoid aPCC at doses >100 IU/kg/d for >24 hours	None identified		<p>Je tiens à souligner certains problèmes de sécurité avec l'emicizumab en général. Là encore, nous avons la fréquence, l'identification et les stratégies d'atténuation.</p> <p>Donc la thrombose et la TMA -- encore une fois, l'atténuation consiste à éviter d'utiliser l'aPCC à des doses supérieures à 100 UI/kg pendant plus de 24 heures. C'est ce qu'il y a dans l'avertissement encadré. Donc c'est votre atténuation. Vous pouvez utiliser l'aPCC pour traiter les saignements si nécessaire, mais à des doses plus faibles.</p> <p>Évidemment, la thrombose est identifiée par l'examen clinique et l'imagerie, et l'AMT par des tests de laboratoire.</p> <p>Anticorps anti-médicaments : ils sont très rares. Il y a eu quatre cas signalés au total : trois neutralisants, un anticorps de clairance. En d'autres termes, ce sont des cas qui ont réellement eu un impact clinique. Vous pouvez les identifier en montrant un patient présentant un TTP prolongé. Avec l'emicizumab, s'il fonctionne, les patients ont un TTP normal. Il n'y a pas eu d'atténuation identifiée pour ceux-ci.</p> <p>Et puis il y a eu un cas rare de lupus néphrétique qui a été montré, qui a été présenté.</p>
Safety Issue	Thrombosis <sup>1</sup>	TMA <sup>1,2</sup>	Anti-drug Antibody <sup>3,4</sup>	Other <sup>7</sup>																		
<b>Frequency</b>	3% in Haven 1 Additional reports of MI in patients with risk factors	2% in Haven 1 1 other case when aPCC given at high doses (personal communication)	Rare 4 reported cases, all in inhibitor patients (3 neutralizing, 1 clearance)	Rare (1 case of lupus nephritis which resolved)																		
<b>Identification</b>	Clinical examination, imaging	Laboratory testing	Prolonged PTT Additional testing	Hematuria																		
<b>Mitigation</b>	Avoid aPCC at doses >100 IU/kg/d for >24 hours	Avoid aPCC at doses >100 IU/kg/d for >24 hours	None identified																			
<p>79</p>	<p><b>Bispecific Antibody: Mim8</b></p> <p>The graph plots Peak Thrombin (nM) on the y-axis (0 to 150) against Bispecific Antibody (nM) on the x-axis (log scale from 10<sup>-2</sup> to 10<sup>3</sup>). A horizontal line at approximately 140 nM is labeled 'Normal'. Two data series are shown: Mim8 (red circles) and Emicizumab SIA (blue squares). Mim8 shows a sharp increase in peak thrombin starting around 10<sup>0</sup> nM, reaching the normal level by 10<sup>1</sup> nM. Emicizumab SIA shows a much lower and flatter response, remaining below 50 nM peak thrombin across the concentration range. A horizontal line at approximately 10 nM is labeled 'HA'.</p> <p><small>Mim8: Bispecific antibody.      ©Mitsubishi Tanabe Pharma Co. All rights reserved. 2017. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Puis il y a un autre anticorps bispécifique appelé Mim8. Ici, vous voyez, en regardant la génération de thrombine sur l'axe des Y. Il s'agit de comparer avec un analogue de l'emicizumab.</p> <p>Et ce que cela montre essentiellement, c'est qu'à des concentrations plus faibles, on obtient un pic de thrombine plus élevé avec Mim8. Et en fait, vous pouvez atteindre un pic de thrombine normal avec</p>																				

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

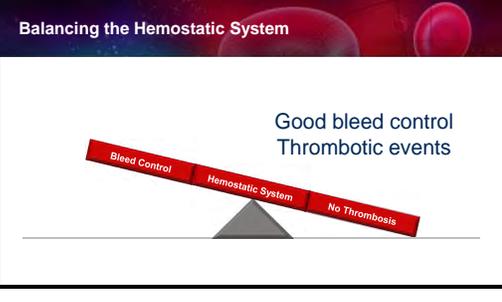
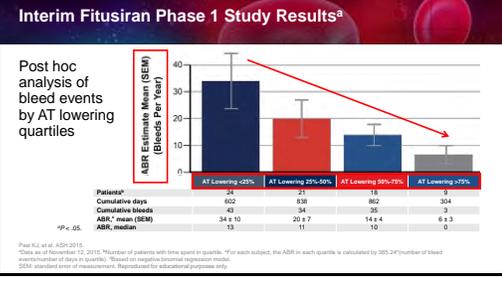
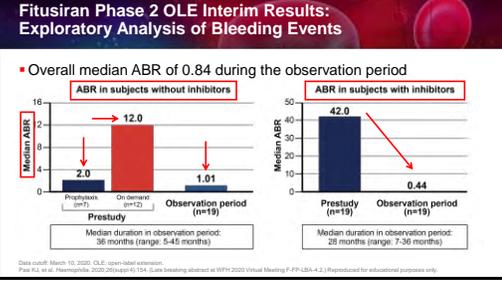
Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		<p>cette molécule. Ceci est tiré d'études sur les animaux.</p> <p>Cette molécule est donc maintenant en phase de développement clinique. Les deux études de phase 1 sont en cours ; l'étude de phase 3 a été lancée. C'est donc un élément à surveiller. Des données ont été présentées il y a seulement quelques semaines à l'ISTH sur les premiers essais sur l'homme.</p>
80	<p><b>Lecture Outline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primary hemostasis</li> <li>- Secondary hemostasis</li> </ul> </li> <li>▪ Mechanism of action of hemophilia medication</li> <li>▪ Factor therapy pros and cons</li> <li>▪ <b>Novel treatments for hemophilia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Improving factor therapy</li> <li>- Non-factor therapy                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bispecific antibodies</li> </ul> </li> <li>- Rebalancing agents</li> </ul> </li> </ul>	<p>Examinons donc les agents de rééquilibrage.</p>
81	<p><b>Novel Therapeutics: Mechanisms of Action</b></p>	<p>Encore une fois, il s'agit de la cascade de coagulation. Nous allons donc reparler du fitusiran ; essentiellement du fitusiran. Un peu sur la serpine PC, et les inhibiteurs TFPI. Mais pour des raisons de manque de temps, nous allons seulement nous concentrer sur le fitusiran.</p>
82	<p><b>Balancing the Hemostatic System</b></p>	<p>Tout d'abord, que signifie le rééquilibrage ? Le système hémostatique est en équilibre. Je viens de mettre quatre facteurs de coagulation à gauche, et des inhibiteurs de coagulation à droite. Et typiquement, c'est notre système hémostatique équilibré.</p>



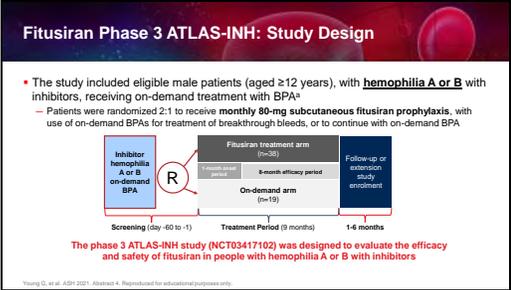
# Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>88</p>	<p><b>Balancing the Hemostatic System</b></p> 	<p>Ou bien, on peut avoir un bon contrôle des saignements, mais un potentiel d'événements thrombotiques. Nous devons donc vraiment trouver le moyen de trouver un bon équilibre.</p>																									
<p>89</p>	<p><b>Fitusiran</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Novel siRNA technology</li> <li>Administered subcutaneously</li> </ul>	<p>Parlons du fitusiran. Il s'agit d'une nouvelle technologie de petits ARN interférents. Il est administré par voie sous-cutanée. Et ce qu'il fait, c'est qu'il inhibe la production d'antithrombines. Il induit donc un déficit en antithrombine chez le patient qui reçoit cette molécule.</p>																									
<p>90</p>	<p><b>Interim Fitusiran Phase 1 Study Results<sup>a</sup></b></p> <p>Post hoc analysis of bleed events by AT lowering quartiles</p>  <table border="1" data-bbox="349 1123 771 1165"> <thead> <tr> <th>Patient*</th> <th>24</th> <th>21</th> <th>11</th> <th>9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cumulative days</td> <td>602</td> <td>638</td> <td>862</td> <td>304</td> </tr> <tr> <td>Cumulative bleeds</td> <td>43</td> <td>34</td> <td>36</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>ABR, mean (SEM)</td> <td>34 ± 10</td> <td>20 ± 7</td> <td>14 ± 4</td> <td>6 ± 3</td> </tr> <tr> <td>ABR, median</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*P &lt; .05.</small></p> <p><small>Footnote: *Data as of November 12, 2015. †Number of patients with time spent in quartile. ‡For each subject, the ABR in each quartile is calculated by 365.24 (number of bleed events/number of days in quartile). §Based on reported treatment regimens only. ¶ABR, absolute number of measurements. Reprinted by permission from Elsevier.</small></p>	Patient*	24	21	11	9	Cumulative days	602	638	862	304	Cumulative bleeds	43	34	36	9	ABR, mean (SEM)	34 ± 10	20 ± 7	14 ± 4	6 ± 3	ABR, median	13	11	10	0	<p>Ceci est illustré ici. Ici, nous avons tiré de l'étude de phase 1 l'estimation de l'ABR sur l'axe des Y par le pourcentage de baisse de l'antithrombine dans ces quartiles en bas.</p> <p>Donc avec une légère baisse de l'antithrombine, moins de 25 %, on n'obtient pas vraiment de contrôle des saignements. Mais au fur et à mesure que vous diminuez l'antithrombine, vous pouvez voir qu'en vous déplaçant vers la droite, vous avez une diminution de l'antithrombine supérieure à 75 %. Vous vous retrouvez en fait avec moins d'événements hémorragiques.</p>
Patient*	24	21	11	9																							
Cumulative days	602	638	862	304																							
Cumulative bleeds	43	34	36	9																							
ABR, mean (SEM)	34 ± 10	20 ± 7	14 ± 4	6 ± 3																							
ABR, median	13	11	10	0																							
<p>91</p>	<p><b>Fitusiran Phase 2 OLE Interim Results: Exploratory Analysis of Bleeding Events</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall median ABR of 0.84 during the observation period</li> </ul>  <p><small>Data cutoff: March 10, 2020. OLE, open-label extension. Footnote: *Data as of March 10, 2020. †Data as of March 10, 2020. ‡Data as of March 10, 2020. §Data as of March 10, 2020. ¶Data as of March 10, 2020. Reprinted by permission from Elsevier.</small></p>	<p>Il s'agit d'une étude d'extension de phase 2 en cours. L'extension ouverte est ce que signifie OLE.</p> <p>Si l'on regarde ici les patients sans inhibiteurs, l'ABR sur l'axe des Y avec les patients qui sont sous prophylaxie avec n'importe quel produit de facteur qu'ils prennent, ils ont de faibles taux d'hémorragie. Ceux qui sont à la demande ont un taux de saignement plus élevé. Les</p>																									

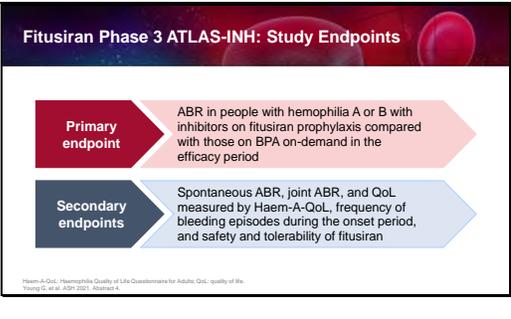
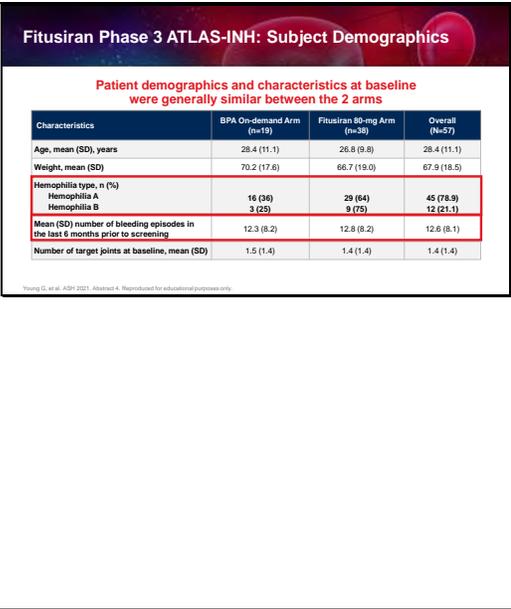
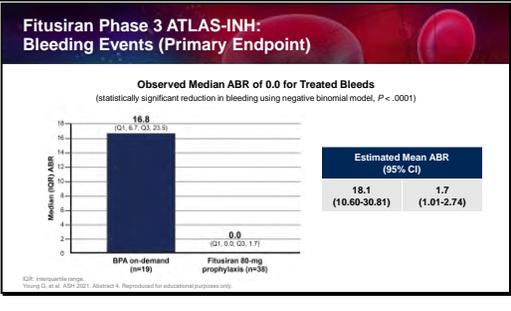
## Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		<p>personnes sous fitusiran ont eu un taux d'hémorragie très faible, similaire à celui de la prophylaxie.</p> <p>Si nous examinons les patients sous inhibiteurs, nous constatons vraiment une réduction spectaculaire de l'ABR chez ces patients au fil du temps, d'un ABR de 42 à moins de 1.</p> <p>C'est donc la phase 2 de l'étude d'extension en cours.</p>
92	 <p>The diagram illustrates the study design for the Phase 3 ATLAS-INH study. It shows a timeline starting with a screening phase (day -60 to -1) where patients are randomized (R) into two groups: 'Inhibitor hemophilia A or B on-demand BPA' and 'Fitusiran treatment arm (n=20)'. The treatment arm is further divided into an '8-month efficacy period' and a 'Follow-up or extension study enrollment' phase. The 'On-demand arm (n=10)' is also shown. The total duration of the study is 1-6 months.</p> <p>The phase 3 ATLAS-INH study (NCT03417102) was designed to evaluate the efficacy and safety of fitusiran in people with hemophilia A or B with inhibitors.</p>	<p>Récemment, les études de phase 3 ont été présentées. Il y en a trois :</p> <p>L'étude ATLAS-INH, qui est l'étude sur les inhibiteurs pour les patients de plus de 12 ans.</p> <p>Il y a aussi l'étude ATLAS-A/B, qui concerne les patients sans inhibiteurs. Cela a été présenté à l'ASH comme un résumé tardif. Cet article a été présenté à l'ASH en tant que résumé plénier.</p> <p>Et puis, tout récemment, à l'ISTH, nous avons eu l'étude ATLAS-PPX, ou étude sur la prophylaxie, qui a comparé les patients sous prophylaxie.</p> <p>En d'autres termes, cette étude porte sur des patients avec des inhibiteurs, et nous comparons le fitusiran à un traitement à la demande. L'étude A/B que je n'ai pas le temps de vous montrer compare également le fitusiran au traitement à la demande, mais chez des patients sans inhibiteurs. Et l'étude sur la prophylaxie a sélectionné des patients avec et sans inhibiteurs qui étaient sous prophylaxie et les a comparés au fitusiran.</p> <p>Je n'aurai le temps de vous montrer que cette étude. Je dirai que les deux autres études -- l'étude A/B et l'étude sur la</p>

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		<p>prophylaxie -- donnent des résultats similaires.</p> <p>Ici, nous avons donc des patients randomisés pour recevoir soit du fitusiran, soit un traitement continu à la demande. Encore une fois, ce sont des patients avec des inhibiteurs, hémophilie A ou B.</p>																																
<p>93</p>		<p>Le principal critère d'évaluation était l'ABR. Et puis il y a un certain nombre de critères secondaires.</p>																																
<p>94</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>BPA On-demand Arm (n=19)</th> <th>Fitusiran 80-mg Arm (n=38)</th> <th>Overall (N=57)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, mean (SD), years</td> <td>28.4 (11.1)</td> <td>26.8 (9.8)</td> <td>28.4 (11.1)</td> </tr> <tr> <td>Weight, mean (SD)</td> <td>70.2 (17.6)</td> <td>66.7 (19.0)</td> <td>67.9 (18.5)</td> </tr> <tr> <td>Hemophilia type, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Hemophilia A</td> <td>16 (36)</td> <td>29 (64)</td> <td>45 (78.9)</td> </tr> <tr> <td>  Hemophilia B</td> <td>3 (25)</td> <td>9 (75)</td> <td>12 (21.1)</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD) number of bleeding episodes in the last 6 months prior to screening</td> <td>12.3 (8.2)</td> <td>12.8 (8.2)</td> <td>12.6 (8.1)</td> </tr> <tr> <td>Number of target joints at baseline, mean (SD)</td> <td>1.5 (1.4)</td> <td>1.4 (1.4)</td> <td>1.4 (1.4)</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	BPA On-demand Arm (n=19)	Fitusiran 80-mg Arm (n=38)	Overall (N=57)	Age, mean (SD), years	28.4 (11.1)	26.8 (9.8)	28.4 (11.1)	Weight, mean (SD)	70.2 (17.6)	66.7 (19.0)	67.9 (18.5)	Hemophilia type, n (%)				Hemophilia A	16 (36)	29 (64)	45 (78.9)	Hemophilia B	3 (25)	9 (75)	12 (21.1)	Mean (SD) number of bleeding episodes in the last 6 months prior to screening	12.3 (8.2)	12.8 (8.2)	12.6 (8.1)	Number of target joints at baseline, mean (SD)	1.5 (1.4)	1.4 (1.4)	1.4 (1.4)	<p>Les patients étaient pour la plupart atteints d'hémophilie A, mais vous voyez que 20 % d'entre eux étaient atteints d'hémophilie B. C'est donc le ratio typique, habituellement, même si avec l'hémophilie B, nous voyons moins d'inhibiteurs.</p> <p>Vous pouvez voir que ces patients avaient un taux d'hémorragie élevé. Il s'agit des six mois précédant la sélection ; vous pouvez donc doubler ce chiffre pour obtenir un taux d'activité plus ou moins égal à 25.</p> <p>La plupart d'entre eux ont des articulations ciblées.</p>
Characteristic	BPA On-demand Arm (n=19)	Fitusiran 80-mg Arm (n=38)	Overall (N=57)																															
Age, mean (SD), years	28.4 (11.1)	26.8 (9.8)	28.4 (11.1)																															
Weight, mean (SD)	70.2 (17.6)	66.7 (19.0)	67.9 (18.5)																															
Hemophilia type, n (%)																																		
Hemophilia A	16 (36)	29 (64)	45 (78.9)																															
Hemophilia B	3 (25)	9 (75)	12 (21.1)																															
Mean (SD) number of bleeding episodes in the last 6 months prior to screening	12.3 (8.2)	12.8 (8.2)	12.6 (8.1)																															
Number of target joints at baseline, mean (SD)	1.5 (1.4)	1.4 (1.4)	1.4 (1.4)																															
<p>95</p>		<p>Voici donc les données clés. L'agent de dérivation sur le bras de demande est en bleu. Ils avaient un ABR moyen de 17. Et sur fitusiran, l'ABR moyen était de zéro.</p>																																

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>96</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Bleeding Events (Primary Endpoint)</b></p> <p>Observed Median ABR of 0.0 for Treated Bleeds (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, <math>P &lt; .0001</math>)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Median Observed ABR</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand (n=19)</td> <td>16.8</td> <td>(6.7, 25.5)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)</td> <td>0.0</td> <td>(0.0, 1.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Estimated Mean ABR (95% CI)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Estimated Mean ABR</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand</td> <td>18.1</td> <td>(10.60-30.81)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis</td> <td>1.7</td> <td>(1.01-2.74)</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Median Observed ABR	95% CI	BPA on-demand (n=19)	16.8	(6.7, 25.5)	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	0.0	(0.0, 1.7)	Group	Estimated Mean ABR	95% CI	BPA on-demand	18.1	(10.60-30.81)	Fitusiran 80-mg prophylaxis	1.7	(1.01-2.74)	<p>Les moyennes, sur la gauche, les moyennes sont tombées de 18 à 1,7.</p>
Group	Median Observed ABR	95% CI																		
BPA on-demand (n=19)	16.8	(6.7, 25.5)																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	0.0	(0.0, 1.7)																		
Group	Estimated Mean ABR	95% CI																		
BPA on-demand	18.1	(10.60-30.81)																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis	1.7	(1.01-2.74)																		
<p>97</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Analysis of Patients With Zero Bleeding Events</b></p> <p>Zero Observed Treated Bleeding Events (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, <math>P &lt; .0001</math>)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage of Patients With Zero Treated Bleeding Events</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand (n=19)</td> <td>5.3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)</td> <td>65.8</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Percentage of Patients With Zero Treated Bleeding Events	n	BPA on-demand (n=19)	5.3	1	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	65.8	25	<p>Si nous regardons ici le pourcentage de patients n'ayant aucun saignement, vous avez eu 1 patient sur les 19, 5 % du bras à la demande pendant la phase principale de l'essai, qui a duré neuf mois.</p>									
Group	Percentage of Patients With Zero Treated Bleeding Events	n																		
BPA on-demand (n=19)	5.3	1																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	65.8	25																		
<p>98</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Analysis of Patients With Zero Bleeding Events</b></p> <p>Zero Observed Treated Bleeding Events (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, <math>P &lt; .0001</math>)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage of Patients With Zero Treated Bleeding Events</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand (n=19)</td> <td>5.3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)</td> <td>65.8</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Percentage of Patients With Zero Treated Bleeding Events	n	BPA on-demand (n=19)	5.3	1	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	65.8	25	<p>Et dans le bras de fitusiran, ce sont près des deux tiers des patients, 66 %, qui n'ont eu aucun événement hémorragique. Il s'agit évidemment d'une différence très importante et spectaculaire.</p>									
Group	Percentage of Patients With Zero Treated Bleeding Events	n																		
BPA on-demand (n=19)	5.3	1																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	65.8	25																		
<p>99</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Treated Spontaneous and Joint Bleeds (Secondary Endpoints)</b></p> <p>Median Observed ABR for Treated Spontaneous Bleeds During Efficacy Period (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, <math>P &lt; .0001</math>)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Median Observed ABR</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand (n=19)</td> <td>13.4</td> <td>(3.4, 21.8)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)</td> <td>0.0</td> <td>(0.0, 2.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Median Observed ABR for Treated Joint Bleeds During Efficacy Period (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, <math>P &lt; .0001</math>)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Median Observed ABR</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand (n=19)</td> <td>11.7</td> <td>(3.4, 19.8)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)</td> <td>0.0</td> <td>(0.0, 1.7)</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Median Observed ABR	95% CI	BPA on-demand (n=19)	13.4	(3.4, 21.8)	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	0.0	(0.0, 2.9)	Group	Median Observed ABR	95% CI	BPA on-demand (n=19)	11.7	(3.4, 19.8)	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	0.0	(0.0, 1.7)	<p>Si nous examinons les saignements spontanés ou les saignements traités, nous constatons à nouveau les mêmes réductions.</p>
Group	Median Observed ABR	95% CI																		
BPA on-demand (n=19)	13.4	(3.4, 21.8)																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	0.0	(0.0, 2.9)																		
Group	Median Observed ABR	95% CI																		
BPA on-demand (n=19)	11.7	(3.4, 19.8)																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	0.0	(0.0, 1.7)																		
<p>100</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Treated Spontaneous and Joint Bleeds (Secondary Endpoints)</b></p> <p>Median Observed ABR for Treated Spontaneous Bleeds During Efficacy Period (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, <math>P &lt; .0001</math>)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Median Observed ABR</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand (n=19)</td> <td>13.4</td> <td>(3.4, 21.8)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)</td> <td>0.0</td> <td>(0.0, 2.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Median Observed ABR for Treated Joint Bleeds During Efficacy Period (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, <math>P &lt; .0001</math>)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Median Observed ABR</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand (n=19)</td> <td>11.7</td> <td>(3.4, 19.8)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)</td> <td>0.0</td> <td>(0.0, 1.7)</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Median Observed ABR	95% CI	BPA on-demand (n=19)	13.4	(3.4, 21.8)	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	0.0	(0.0, 2.9)	Group	Median Observed ABR	95% CI	BPA on-demand (n=19)	11.7	(3.4, 19.8)	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	0.0	(0.0, 1.7)	<p>Si l'on compare l'agent de dérivation à la demande au fitusiran, là encore, l'ABR moyen est nul, tant pour les saignements spontanés que pour les saignements articulaires traités, ce qui est le cas à droite.</p>
Group	Median Observed ABR	95% CI																		
BPA on-demand (n=19)	13.4	(3.4, 21.8)																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	0.0	(0.0, 2.9)																		
Group	Median Observed ABR	95% CI																		
BPA on-demand (n=19)	11.7	(3.4, 19.8)																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=36)	0.0	(0.0, 1.7)																		

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

101	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH Results: Safety and Tolerability</b></p> <p>Overview of TEAEs</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TEAE Category, n (%)</th> <th>BPA On-demand (n=19)</th> <th>Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any TEAE</td> <td>11 (57.9)</td> <td>38 (92.7)</td> </tr> <tr> <td>Any TESAЕ</td> <td>5 (26.3)</td> <td>7 (17.1)</td> </tr> <tr> <td>Any TEAESI</td> <td>0 (0)</td> <td>11 (26.8)</td> </tr> <tr> <td>Any TEAE leading to treatment discontinuation</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Any TEAE leading to death</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>TEAE, treatment-emergent AE; TEAESI, TEAE of special interest. Young G, et al. ASH 2021. Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	TEAE Category, n (%)	BPA On-demand (n=19)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)	Any TEAE	11 (57.9)	38 (92.7)	Any TESAЕ	5 (26.3)	7 (17.1)	Any TEAESI	0 (0)	11 (26.8)	Any TEAE leading to treatment discontinuation	0 (0)	1 (2.4)	Any TEAE leading to death	0 (0)	0 (0)	<p>Il y a eu quelques effets indésirables, en particulier 11 effets indésirables liés au traitement et présentant un intérêt particulier dans le groupe avec fitusiran.</p>															
TEAE Category, n (%)	BPA On-demand (n=19)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)																																	
Any TEAE	11 (57.9)	38 (92.7)																																	
Any TESAЕ	5 (26.3)	7 (17.1)																																	
Any TEAESI	0 (0)	11 (26.8)																																	
Any TEAE leading to treatment discontinuation	0 (0)	1 (2.4)																																	
Any TEAE leading to death	0 (0)	0 (0)																																	
102	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH Results: Safety and Tolerability (cont)</b></p> <p>TEAESIs</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AESI Category Preferred Term, n (%)</th> <th>BPA On-demand (n=19)</th> <th>Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>ALT or AST elevations &gt;= 3x ULN</b></td> </tr> <tr> <td>Increased transaminases</td> <td>0 (0)</td> <td>5 (12.2)</td> </tr> <tr> <td>Increased ALT</td> <td>0 (0)</td> <td>4 (9.8)</td> </tr> <tr> <td>Increased hepatic enzyme</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Cholestasis</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Suspected or confirmed TEs</b></td> </tr> <tr> <td>Deep vein thrombosis</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Subclavian vein thrombosis</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Thrombophlebitis superficial</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Thrombosis</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Differences in reported TEAESIs between the fitusiran prophylaxis arm and BPA on-demand arm were consistent with previously identified risks of fitusiran.</small></p> <p><small>ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ULN, upper limit of normal. Young G, et al. ASH 2021. Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	AESI Category Preferred Term, n (%)	BPA On-demand (n=19)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)	<b>ALT or AST elevations &gt;= 3x ULN</b>			Increased transaminases	0 (0)	5 (12.2)	Increased ALT	0 (0)	4 (9.8)	Increased hepatic enzyme	0 (0)	1 (2.4)	Cholestasis	0 (0)	1 (2.4)	<b>Suspected or confirmed TEs</b>			Deep vein thrombosis	0 (0)	1 (2.4)	Subclavian vein thrombosis	0 (0)	1 (2.4)	Thrombophlebitis superficial	0 (0)	1 (2.4)	Thrombosis	0 (0)	1 (2.4)	<p>Et ceux-ci comprenaient principalement des élévations des ALT, comme vous le voyez en haut.</p> <p>Or, aucun de ces cas n'a conduit à l'arrêt du médicament à l'étude. La plupart d'entre eux se sont résolus avec le temps, ou ils sont restés stables à des niveaux qui ne sont pas inquiétants. Ces patients ont donc continué malgré les élévations des AST/ALT. Encore une fois, ces taux n'étaient pas très élevés.</p> <p>Et puis il y avait deux patients avec une thrombose veineuse profonde. On croirait qu'il y en a quatre, mais pour ces 3-là, le support devrait être un peu plus bas. Les trois premières sont pour le même patient, mais le caillot porte des noms différents : thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse sous-clavière, forme superficielle de phlébite.</p> <p>L'autre patient avait une suspicion d'événement thrombotique appelé thrombose d'un vaisseau spinal qui n'a pas vraiment été confirmée.</p> <p>Mais ce sont les événements indésirables qui présentent un intérêt particulier.</p>
AESI Category Preferred Term, n (%)	BPA On-demand (n=19)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)																																	
<b>ALT or AST elevations &gt;= 3x ULN</b>																																			
Increased transaminases	0 (0)	5 (12.2)																																	
Increased ALT	0 (0)	4 (9.8)																																	
Increased hepatic enzyme	0 (0)	1 (2.4)																																	
Cholestasis	0 (0)	1 (2.4)																																	
<b>Suspected or confirmed TEs</b>																																			
Deep vein thrombosis	0 (0)	1 (2.4)																																	
Subclavian vein thrombosis	0 (0)	1 (2.4)																																	
Thrombophlebitis superficial	0 (0)	1 (2.4)																																	
Thrombosis	0 (0)	1 (2.4)																																	

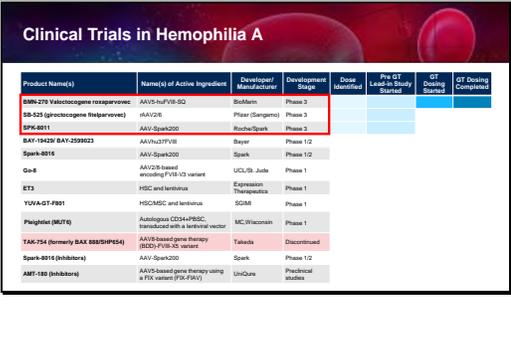
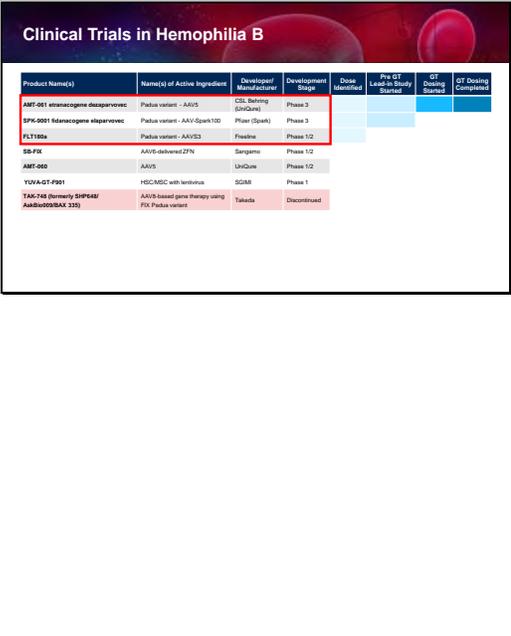
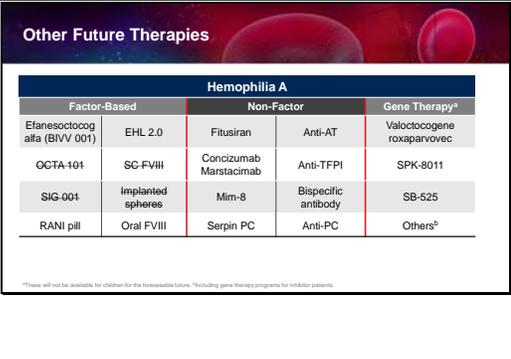
## Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

103	<p><b>Other Rebalancing Agents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhibitors of coagulation inhibitors             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Inhibitors of TFPI</li> <li>– Inhibitors of APC and PC</li> <li>– Inhibitors of PS</li> </ul> </li> <li>▪ Administered subcutaneously             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Some are daily</li> <li>– Some are weekly</li> <li>– Some are monthly</li> </ul> </li> </ul>	<p>Je n'ai pas le temps de parler de ces autres molécules. Des données cliniques sont disponibles pour certaines d'entre elles.</p>																																
104	<p><b>Molecules in Development</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>MOA</th> <th>Molécule</th> <th>Development Stage</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Anti-TFPI</td> <td>BAY1093884 (Bayer)</td> <td>Program discontinued</td> <td>3 thrombotic events led to discontinuation</td> </tr> <tr> <td>MG1113 (Green Cross)</td> <td>Phase 1</td> <td>Single ascending dose phase 1 study has started</td> </tr> <tr> <td>Marstacimab (Pfizer)</td> <td>Phase 3</td> <td>Weekly subcutaneous dosing; phase 3 just started</td> </tr> <tr> <td>Concizumab (Novo Nordisk)</td> <td>Phase 3</td> <td>Daily subcutaneous dosing Plan for a weekly dosing study 3 TEs in phase 3 led to pause in study Mitigation strategy developed and study will resume soon</td> </tr> <tr> <td>Anti-APC</td> <td>Serpin PC (Apointex)</td> <td>Phase 1</td> <td>Phase 1 study has started</td> </tr> <tr> <td>Anti-APC</td> <td>Anti-APC mAb</td> <td>Preclinical</td> <td>Last data from ASH 2016 abstract; unclear if this program is ongoing</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Anti-PS</td> <td>PS siRNA</td> <td>Preclinical</td> <td>Data only available from a Blood paper in 2018;</td> </tr> <tr> <td>Anti-PS mAb</td> <td>Preclinical</td> <td>unclear if this program is continuing</td> </tr> </tbody> </table>	MOA	Molécule	Development Stage	Comments	Anti-TFPI	BAY1093884 (Bayer)	Program discontinued	3 thrombotic events led to discontinuation	MG1113 (Green Cross)	Phase 1	Single ascending dose phase 1 study has started	Marstacimab (Pfizer)	Phase 3	Weekly subcutaneous dosing; phase 3 just started	Concizumab (Novo Nordisk)	Phase 3	Daily subcutaneous dosing Plan for a weekly dosing study 3 TEs in phase 3 led to pause in study Mitigation strategy developed and study will resume soon	Anti-APC	Serpin PC (Apointex)	Phase 1	Phase 1 study has started	Anti-APC	Anti-APC mAb	Preclinical	Last data from ASH 2016 abstract; unclear if this program is ongoing	Anti-PS	PS siRNA	Preclinical	Data only available from a Blood paper in 2018;	Anti-PS mAb	Preclinical	unclear if this program is continuing	<p>Je vais juste vous montrer un tableau ici. Nous avons les molécules anti-TFPI. Tout d'abord, la molécule de Bayer n'est plus en cours de développement en raison d'événements thrombotiques.</p> <p>Nous avons le produit Pfizer, le marstacimab, qui est en phase 3.</p> <p>Le concizumab est également en phase 3. Il y a eu quelques événements thrombotiques, qui ont conduit à une pause dans l'étude et à une stratégie d'atténuation qui a été développée. Et l'étude a en fait repris ; il est dit qu'elle reprendra bientôt, mais elle a repris depuis un certain temps.</p> <p>Les molécules de Serpine PC sont en phase 1 et vont bientôt commencer la phase 3.</p> <p>Je ne sais pas ce qui se passe avec les deux autres en bas, l'anticorps monoclonal anti-APC ou ces molécules contre la protéine S.</p> <p>C'est donc le résumé de ces molécules.</p>
MOA	Molécule	Development Stage	Comments																															
Anti-TFPI	BAY1093884 (Bayer)	Program discontinued	3 thrombotic events led to discontinuation																															
	MG1113 (Green Cross)	Phase 1	Single ascending dose phase 1 study has started																															
	Marstacimab (Pfizer)	Phase 3	Weekly subcutaneous dosing; phase 3 just started																															
	Concizumab (Novo Nordisk)	Phase 3	Daily subcutaneous dosing Plan for a weekly dosing study 3 TEs in phase 3 led to pause in study Mitigation strategy developed and study will resume soon																															
Anti-APC	Serpin PC (Apointex)	Phase 1	Phase 1 study has started																															
Anti-APC	Anti-APC mAb	Preclinical	Last data from ASH 2016 abstract; unclear if this program is ongoing																															
Anti-PS	PS siRNA	Preclinical	Data only available from a Blood paper in 2018;																															
	Anti-PS mAb	Preclinical	unclear if this program is continuing																															
105	<p><b>Gene Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1-time infusion with the goal to provide a "therapeutic" factor level permanently (aspirational goal)</li> </ul>	<p>Enfin, brièvement, la thérapie génique. Il s'agit d'une perfusion unique dont le but est de fournir ce que nous appelons un niveau de facteur thérapeutique et ceci, espérons-le, de façon permanente. L'objectif visé est donc que cela soit permanent.</p>																																

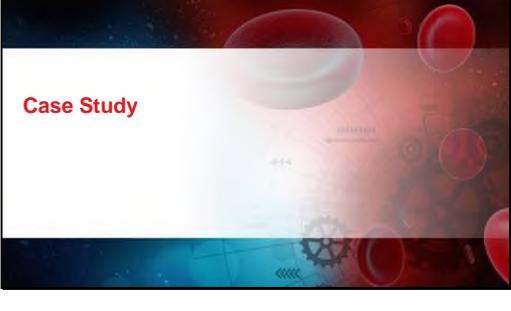
# Changement des objectifs pour l'hémophilie A et B : Ciblage du mécanisme intrinsèque de pathologie médicale avec de nouveaux traitements

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

<p>106</p>	 <p><b>Clinical Trials in Hemophilia A</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Product Name(s)</th> <th>Name(s) of Active Ingredient</th> <th>Developer/Manufacturer</th> <th>Development Stage</th> <th>Dose Identified</th> <th>Pre-CT Lead-in Study Started</th> <th>CT Dosing Started</th> <th>CT Dosing Completed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SB-525 (prothrombinase inhibitor)</td> <td>AAV5-huFVIII-SQ</td> <td>BuBioMed</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SPK-8011</td> <td>AAV5-SpA200</td> <td>Pfizer (Sangamo)</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>BAV-1042B (BAV-109822)</td> <td>AAV5-huFVIII</td> <td>Bayer</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spark-016</td> <td>AAV5-SpA200</td> <td>Spark</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Q-8</td> <td>AAV5-based encoding FVIII-V3 variant</td> <td>UCR, Dr. Jorde</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ET3</td> <td>rFSC and lentiviral</td> <td>Expression Therapeutics</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>YUSA-QT-F901</td> <td>rFSC/MSC and lentiviral</td> <td>SGMR</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pfingster (M176)</td> <td>Autologous CD34+PBSC transduced with a lentiviral vector</td> <td>MC,Wicaman</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAK-754 (formerly BAX 888/SHP54)</td> <td>AAV5-based gene therapy encoding FVIII-SQ variant</td> <td>Takeda</td> <td>Discontinued</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spark-016 (inhibitor)</td> <td>AAV5-SpA200</td> <td>Spark</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AMT-183 (inhibitor)</td> <td>AAV5-based gene therapy using a F8 variant (F8-470V)</td> <td>uniQure</td> <td>Preclinical studies</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Product Name(s)	Name(s) of Active Ingredient	Developer/Manufacturer	Development Stage	Dose Identified	Pre-CT Lead-in Study Started	CT Dosing Started	CT Dosing Completed	SB-525 (prothrombinase inhibitor)	AAV5-huFVIII-SQ	BuBioMed	Phase 3					SPK-8011	AAV5-SpA200	Pfizer (Sangamo)	Phase 3					BAV-1042B (BAV-109822)	AAV5-huFVIII	Bayer	Phase 1/2					Spark-016	AAV5-SpA200	Spark	Phase 1/2					Q-8	AAV5-based encoding FVIII-V3 variant	UCR, Dr. Jorde	Phase 1					ET3	rFSC and lentiviral	Expression Therapeutics	Phase 1					YUSA-QT-F901	rFSC/MSC and lentiviral	SGMR	Phase 1					Pfingster (M176)	Autologous CD34+PBSC transduced with a lentiviral vector	MC,Wicaman	Phase 1					TAK-754 (formerly BAX 888/SHP54)	AAV5-based gene therapy encoding FVIII-SQ variant	Takeda	Discontinued					Spark-016 (inhibitor)	AAV5-SpA200	Spark	Phase 1/2					AMT-183 (inhibitor)	AAV5-based gene therapy using a F8 variant (F8-470V)	uniQure	Preclinical studies					<p>Il y a un certain nombre d'essais cliniques en cours avec le FVIII. Il y en a trois qui sont en phase 3 : le valoctocogène roxaparavec ; le giroctocogène fitelparavec ; et la molécule SPK.</p> <p>Et puis il y en a d'autres que vous pouvez voir qui sont à des stades plus précoces, dont certains poursuivent leur développement.</p>
Product Name(s)	Name(s) of Active Ingredient	Developer/Manufacturer	Development Stage	Dose Identified	Pre-CT Lead-in Study Started	CT Dosing Started	CT Dosing Completed																																																																																											
SB-525 (prothrombinase inhibitor)	AAV5-huFVIII-SQ	BuBioMed	Phase 3																																																																																															
SPK-8011	AAV5-SpA200	Pfizer (Sangamo)	Phase 3																																																																																															
BAV-1042B (BAV-109822)	AAV5-huFVIII	Bayer	Phase 1/2																																																																																															
Spark-016	AAV5-SpA200	Spark	Phase 1/2																																																																																															
Q-8	AAV5-based encoding FVIII-V3 variant	UCR, Dr. Jorde	Phase 1																																																																																															
ET3	rFSC and lentiviral	Expression Therapeutics	Phase 1																																																																																															
YUSA-QT-F901	rFSC/MSC and lentiviral	SGMR	Phase 1																																																																																															
Pfingster (M176)	Autologous CD34+PBSC transduced with a lentiviral vector	MC,Wicaman	Phase 1																																																																																															
TAK-754 (formerly BAX 888/SHP54)	AAV5-based gene therapy encoding FVIII-SQ variant	Takeda	Discontinued																																																																																															
Spark-016 (inhibitor)	AAV5-SpA200	Spark	Phase 1/2																																																																																															
AMT-183 (inhibitor)	AAV5-based gene therapy using a F8 variant (F8-470V)	uniQure	Preclinical studies																																																																																															
<p>107</p>	 <p><b>Clinical Trials in Hemophilia B</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Product Name(s)</th> <th>Name(s) of Active Ingredient</th> <th>Developer/Manufacturer</th> <th>Development Stage</th> <th>Dose Identified</th> <th>Pre-CT Lead-in Study Started</th> <th>CT Dosing Started</th> <th>CT Dosing Completed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMT-001 (transcogène dezaparavec)</td> <td>Factor variant - AAV5</td> <td>CSL Behring (uniQure)</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SPK-001 (transcogène dezaparavec)</td> <td>Factor variant - AAV5-SpA100</td> <td>Pfizer (Spark)</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FLT180a</td> <td>Factor variant - AAV5</td> <td>PreSense</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SB-FIX</td> <td>AAV5-delivered ZFN</td> <td>Sangamo</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AMT-003</td> <td>AAV5</td> <td>uniQure</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>YUSA-QT-F901</td> <td>rFSC/MSC with lentiviral</td> <td>SGMR</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAK-162 (formerly SHP642/AAV5CD34-BAX 335)</td> <td>AAV5-based gene therapy using a FIX Factor variant</td> <td>Takeda</td> <td>Discontinued</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Product Name(s)	Name(s) of Active Ingredient	Developer/Manufacturer	Development Stage	Dose Identified	Pre-CT Lead-in Study Started	CT Dosing Started	CT Dosing Completed	AMT-001 (transcogène dezaparavec)	Factor variant - AAV5	CSL Behring (uniQure)	Phase 3					SPK-001 (transcogène dezaparavec)	Factor variant - AAV5-SpA100	Pfizer (Spark)	Phase 3					FLT180a	Factor variant - AAV5	PreSense	Phase 1/2					SB-FIX	AAV5-delivered ZFN	Sangamo	Phase 1/2					AMT-003	AAV5	uniQure	Phase 1/2					YUSA-QT-F901	rFSC/MSC with lentiviral	SGMR	Phase 1					TAK-162 (formerly SHP642/AAV5CD34-BAX 335)	AAV5-based gene therapy using a FIX Factor variant	Takeda	Discontinued					<p>Pour l'hémophilie B, il y en a trois qui sont en phase 3. L'un d'entre eux est l'étranacogène dezaparavec, qui a été développé à l'origine par uniQure et qui fait maintenant partie de CSL Behring. Fidancogène elaparavec, qui est la molécule de SPK. Et puis la molécule de Freeline connue sous le nom de FLT180a. Mais elle a aussi un nom, maintenant, verbrinacogène setparavec. Je sais que c'est difficile de se souvenir de ces noms et de les prononcer.</p> <p>Ce sont ceux qui sont les plus avancés dans le développement, bien qu'il y en ait d'autres, comme vous le voyez ici, qui sont un peu plus en retard. Je n'aurai pas vraiment le temps d'en parler en détail.</p>																																
Product Name(s)	Name(s) of Active Ingredient	Developer/Manufacturer	Development Stage	Dose Identified	Pre-CT Lead-in Study Started	CT Dosing Started	CT Dosing Completed																																																																																											
AMT-001 (transcogène dezaparavec)	Factor variant - AAV5	CSL Behring (uniQure)	Phase 3																																																																																															
SPK-001 (transcogène dezaparavec)	Factor variant - AAV5-SpA100	Pfizer (Spark)	Phase 3																																																																																															
FLT180a	Factor variant - AAV5	PreSense	Phase 1/2																																																																																															
SB-FIX	AAV5-delivered ZFN	Sangamo	Phase 1/2																																																																																															
AMT-003	AAV5	uniQure	Phase 1/2																																																																																															
YUSA-QT-F901	rFSC/MSC with lentiviral	SGMR	Phase 1																																																																																															
TAK-162 (formerly SHP642/AAV5CD34-BAX 335)	AAV5-based gene therapy using a FIX Factor variant	Takeda	Discontinued																																																																																															
<p>108</p>	 <p><b>Other Future Therapies</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Hemophilia A</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Factor-Based</th> <th colspan="2">Non-Factor</th> <th>Gene Therapy*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eftanesoctocog alfa (BIVV 001)</td> <td>EHL 2.0</td> <td>Fitsusiran</td> <td>Anti-AT</td> <td>Valoctocogène roxaparavec</td> </tr> <tr> <td>OCTA-101</td> <td>SC-FVIII</td> <td>Concizumab Marstacimab</td> <td>Anti-TFPI</td> <td>SPK-8011</td> </tr> <tr> <td>SIG-001</td> <td>Implanted spheres</td> <td>Mim-8</td> <td>Bispecific antibody</td> <td>SB-525</td> </tr> <tr> <td>RANI pill</td> <td>Oral FVIII</td> <td>Serpin PC</td> <td>Anti-PC</td> <td>Others<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*These will not be available for children for the foreseeable future. Next-generation gene therapy programs for inhibitor patients.</small></p>	Hemophilia A					Factor-Based		Non-Factor		Gene Therapy*	Eftanesoctocog alfa (BIVV 001)	EHL 2.0	Fitsusiran	Anti-AT	Valoctocogène roxaparavec	OCTA-101	SC-FVIII	Concizumab Marstacimab	Anti-TFPI	SPK-8011	SIG-001	Implanted spheres	Mim-8	Bispecific antibody	SB-525	RANI pill	Oral FVIII	Serpin PC	Anti-PC	Others <sup>b</sup>	<p>D'autres thérapies futures -- encore une fois, ici nous avons l'hémophilie A, nous les avons déjà mentionnées. Pour l'hémophilie A, également, des thérapies sans facteur. Nous avons mentionné le fitsusiran. Concizumab et marstacimab, anti-TFPI. Brièvement mentionné Mim8. Serpine PC. Et puis, les thérapies géniques que vous voyez sur le côté droit.</p>																																																																		
Hemophilia A																																																																																																		
Factor-Based		Non-Factor		Gene Therapy*																																																																																														
Eftanesoctocog alfa (BIVV 001)	EHL 2.0	Fitsusiran	Anti-AT	Valoctocogène roxaparavec																																																																																														
OCTA-101	SC-FVIII	Concizumab Marstacimab	Anti-TFPI	SPK-8011																																																																																														
SIG-001	Implanted spheres	Mim-8	Bispecific antibody	SB-525																																																																																														
RANI pill	Oral FVIII	Serpin PC	Anti-PC	Others <sup>b</sup>																																																																																														

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

109	<p>Other Future Therapies (cont)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Hemophilia B</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Factor-Based</th> <th colspan="2">Non-Factor</th> <th>Gene Therapy*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dalcinonacog A</td> <td>SubQ FIX</td> <td>Fitusiran</td> <td>Anti-AT</td> <td>Etranacogene dezaparvovec</td> </tr> <tr> <td>SIG-002</td> <td>Implanted spheres</td> <td>Concizumab</td> <td>Anti-TFPI</td> <td>Fidanacogene elaparvovec</td> </tr> <tr> <td>RANI pill</td> <td>Oral FIX</td> <td>Serpin PC</td> <td>Anti-PC</td> <td>FLT-180a</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Others</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*These will not be available for children for the foreseeable future</small></p>	Hemophilia B					Factor-Based		Non-Factor		Gene Therapy*	Dalcinonacog A	SubQ FIX	Fitusiran	Anti-AT	Etranacogene dezaparvovec	SIG-002	Implanted spheres	Concizumab	Anti-TFPI	Fidanacogene elaparvovec	RANI pill	Oral FIX	Serpin PC	Anti-PC	FLT-180a					Others	<p>Pour l'hémophilie B, il y a aussi ces sphères implantées, mais je ne pense pas que ça aille plus loin. Je ne suis pas sûr de ce qui s'est passé avec cette molécule, le dalcinonacog alfa, un FIX subQ. Je sais que cette société n'existe plus. Je suppose donc que cette molécule est potentiellement disponible si quelqu'un veut travailler dessus.</p> <p>Et puis la pilule RANI, encore une fois, c'est une pilule robotique qui n'est pas encore utilisée dans les essais humains.</p> <p>Pour les thérapies sans facteur de l'hémophilie B, nous avons à nouveau mentionné le fitusiran, le concizumab et le marstacimab, ainsi que la serpène PC et ensuite les molécules de thérapie génique.</p>
Hemophilia B																																
Factor-Based		Non-Factor		Gene Therapy*																												
Dalcinonacog A	SubQ FIX	Fitusiran	Anti-AT	Etranacogene dezaparvovec																												
SIG-002	Implanted spheres	Concizumab	Anti-TFPI	Fidanacogene elaparvovec																												
RANI pill	Oral FIX	Serpin PC	Anti-PC	FLT-180a																												
				Others																												
110	<p>Case Study</p> 	<p>Une étude de cas pour vous ici avec un étudiant de 20 ans atteint d'hémophilie A sévère.</p>																														
111	<p>Case: Introduction</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>20-year-old college student with severe hemophilia A             <ul style="list-style-type: none"> <li>He has been on SHL-FVIII prophylaxis, 3 times weekly (Monday/Wednesday/Friday early morning) since he was a toddler</li> </ul> </li> <li>His work study job is to open the college library at 6 AM, 4 days a week             <ul style="list-style-type: none"> <li>Since taking this job, he occasionally misses his morning FVIII dose</li> </ul> </li> </ul> <p><i>He is asking about alternatives to his current prophylaxis regimen</i></p>	<p>Il prenait une molécule prophylactique à demi-vie standard trois fois par semaine depuis qu'il était un très jeune enfant, un bambin.</p> <p>Son travail en alternance avec ses études consiste à ouvrir la bibliothèque de l'université tôt le matin, et comme il est vraiment difficile pour lui de prendre ses doses tôt dans la journée, son observance du traitement n'a pas été très bonne.</p> <p>Il demande des solutions différentes de son régime prophylactique actuel.</p>																														

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

112	<p><b>Case: Past Medical History</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• He has been in good health</li> <li>• He does not take any regular medications (except clotting factor)</li> <li>• He does not smoke</li> <li>• He occasionally drinks alcohol on weekends</li> </ul>	<p>Il est par ailleurs en bonne santé. Il ne prend pas d'autres médicaments. Il ne fume pas. Il consomme occasionnellement de l'alcool.</p>
113	<p><b>Case: Hemophilia History</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• He was diagnosed shortly after birth when he experienced heavy bleeding following circumcision</li> <li>• By 2 years of age, he had experienced 2 bleeds <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 in his right ankle</li> <li>– 1 soft-tissue bleed in his right forearm after an injury</li> </ul> </li> <li>• At that time, he was placed on prophylaxis with FVIII <ul style="list-style-type: none"> <li>– He learned to self-infuse factor at age 10 years, has been doing it ever since</li> </ul> </li> <li>• He cannot remember the last time he had a joint bleed</li> <li>• He has a completely normal joint examination</li> </ul>	<p>Il a été diagnostiqué peu après sa naissance, lorsqu'il a présenté des saignements importants dus à une circoncision. Et encore une fois, il a eu un parcours typique. Je ne vais pas lire toutes les lignes ici pour gagner du temps.</p> <p>Il n'a pas vraiment eu d'hémorragies articulaires, et il a bien réussi à faire toutes ses perfusions. Son observance, en général, a donc été assez bonne jusqu'à récemment. C'est juste que ce travail dès 6 heures DU MATIN rend les choses très difficiles.</p>
114	<p><b>Case: Hemophilia History (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• As a child he was active but never participated in sports</li> <li>• He is now becoming more active <ul style="list-style-type: none"> <li>– He goes to the campus gym where he is working out regularly</li> <li>– He is also playing soccer with friends on the weekends</li> </ul> </li> </ul> <p><i>He is interested in a more convenient dosing schedule, but is concerned about having bleeds</i></p>	<p>Il est également devenu plus actif. Il est donc intéressé par un schéma posologique plus pratique, mais il est préoccupé par les saignements, même s'il a très bien réussi à les éviter jusqu'à présent.</p>
115	<p><b>Case: What Treatment Would You Consider?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BIVV001 (investigational) – 1x a week dosage</li> </ul>	<p>Alors quelle molécule pourriez-vous choisir pour lui ? La molécule BIV001 n'est pas encore disponible, mais comme elle est administrée une fois par semaine, il pourrait la prendre le week-end, par exemple, sans craindre que cela n'interfère avec son travail. Elle lui donnerait des niveaux élevés tout au long de la semaine, ce qui devrait l'aider, même avec son activité.</p>

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

116	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BIVV001 (investigational) – 1x a week dosage</li> <li>▪ Subcutaneous therapy options</li> </ul>	<p>D'autre part, il pourrait vouloir un autre type de thérapie, comme une thérapie sous-cutanée qui peut être administrée, disons, toutes les deux semaines, toutes les quatre semaines, ou même tous les mois, ou encore moins souvent. Et il y a quelques options sous-cutanées qui sont disponibles maintenant sous la forme d'emicizumab. Il existe également d'autres options sous-cutanées qui deviendront une possibilité pour lui à l'avenir.</p>
117	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BIVV001 (investigational) – 1x a week dosage</li> <li>▪ Subcutaneous therapy options</li> <li>▪ Importance of shared decision-making and assessing preference <ul style="list-style-type: none"> <li>– High bleed protection focus</li> <li>– Low treatment burden focus</li> <li>– Combination of both factors</li> </ul> </li> </ul>	<p>Je pense donc que le point clé ici, c'est de bien connaître vos patients. Demandez-leur quelles sont leurs valeurs, ce qui est important pour eux. Est-il important pour eux d'avoir une protection contre les saignements très graves ? Est-il important pour eux d'avoir une charge de traitement vraiment faible ? S'agit-il d'une combinaison des deux -- ils seraient satisfaits d'une charge de traitement améliorée, mais ils voudraient aussi s'assurer qu'ils sont protégés pour pouvoir participer à diverses activités.</p> <p>Ce sont les questions que vous devez poser. Ensuite, il faut comprendre les molécules qui sont disponibles et celles qui le seront dans un avenir pas si lointain, afin de pouvoir faire le meilleur choix pour chaque patient.</p>
118	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diverse therapies in the pipeline for hemophilia</li> <li>▪ More choices to consider when individualizing treatment selection <ul style="list-style-type: none"> <li>– Children vs. adults</li> <li>– Inhibitors vs. no inhibitors</li> <li>– Level of adherence</li> </ul> </li> <li>▪ Potential for gene therapy</li> </ul>	<p>Pour résumer, je dirai donc simplement qu'il existe de nombreuses thérapies pour l'hémophilie. Auparavant, nous choissions essentiellement un type de thérapie factorielle parce que c'est tout ce que nous avions. Et il n'y avait pas beaucoup de choix jusqu'à ce qu'on ait les FVIII à demi-vie prolongée. Et puis il y avait alors plusieurs options disponibles.</p> <p>Mais maintenant nous avons aussi l'emicizumab. À l'avenir, nous aurons également de l'éfanesoctocog alfa. Dans</p>

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

Hémostase dans l'hémophilie : Comment l'amélioration de la connaissance des maladies éclaire de nouveaux traitements

		<p>un avenir très lointain également, le concizumab, le fitusiran et le marstacimab. Vous aurez donc bientôt de nombreuses possibilités pour vos patients atteints d'hémophilie A et B.</p> <p>S'agit-il d'enfants ? Sont-ils des adultes ? Ils ont des inhibiteurs ? Ils n'ont pas d'inhibiteurs ? Ils observent bien leur traitement ? Ils n'observent pas bien leur traitement ? Il y a beaucoup de questions que vous devrez leur poser afin de faire le meilleur choix pour eux.</p> <p>Et n'oublions pas la thérapie génique. Pour les personnes âgées de plus de 18 ans, cela pourrait devenir une option également, une possibilité d'avoir une seule perfusion qui peut les protéger des saignements et ne pas avoir à perfuser de quelconques produits pendant peut-être des années. Et peut-être même de façon permanente ; bien qu'encore une fois, je ne suis pas sûr que nous en soyons encore là, car nous avons besoin de voir ces données pour avancer.</p>
119		<p>Sur ce, je vais m'arrêter et ce sera la fin de notre discussion. Merci.</p>