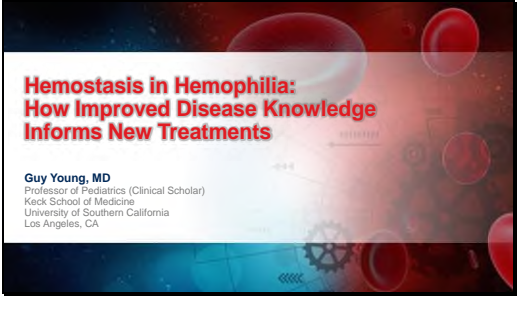


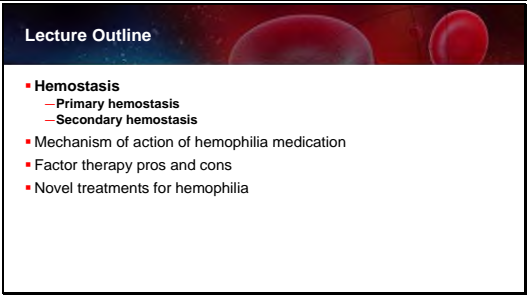
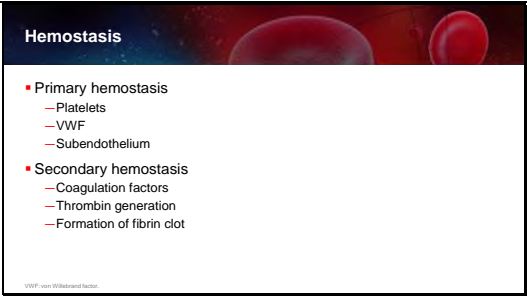
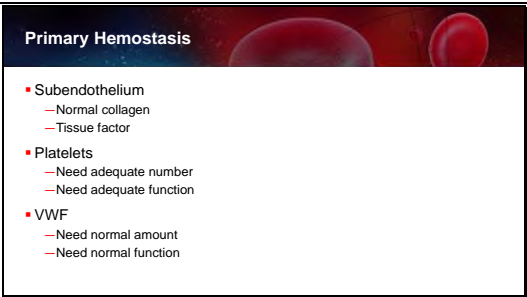
## Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

1	 <p>Shifting Goals in Hemophilia A and B: TARGETING THE INTRINSIC MECHANISM OF DISEASE PATHOLOGY WITH NEW TREATMENTS</p>	<p>Mi nombre es Guy Young, y vamos a hablar de algunos aspectos básicos de la hemofilia, y también algunas de las nuevas direcciones de tratamiento en las que estamos avanzando.</p>
2	 <p>Hemostasis in Hemophilia: How Improved Disease Knowledge Informs New Treatments</p> <p>Guy Young, MD Professor of Pediatrics (Clinical Scholar) Keck School of Medicine University of Southern California Los Angeles, CA</p>	
3	 <p>Learning Objectives</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>Así que, en primer lugar, es obvio que queremos comprender el conocimiento de la enfermedad y cómo eso determina el nuevo tratamiento. Estos son, concretamente, los objetivos de aprendizaje:</p> <p>Explicar los mecanismos patológicos intrínsecos de la hemofilia y cómo los tratamientos emergentes se dirigen a estas vías en un esfuerzo por normalizar la hemostasia.</p> <p>Revisar los beneficios y los inconvenientes de los tratamientos actuales para la hemofilia A y B.</p> <p>Evaluar los datos de ensayos clínicos recientes sobre estrategias de sustitución factorial y no factorial para pacientes con hemofilia A y B, y cómo encajan dentro de los paradigmas de tratamiento para alcanzar los objetivos.</p>

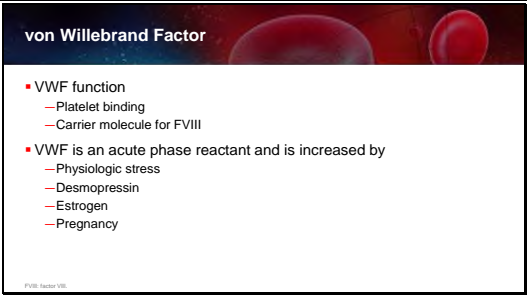
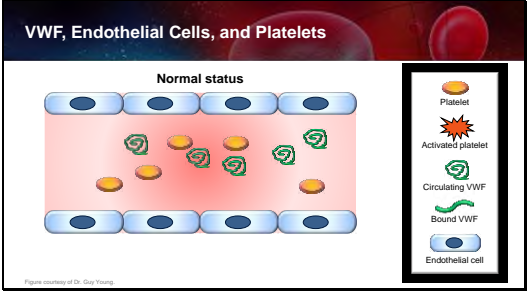
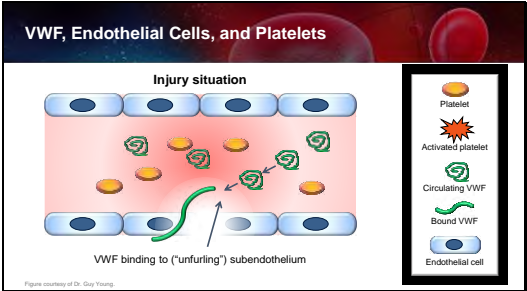
## Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

4	 <p><b>Lecture Outline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Hemostasis</b> <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>Este es el esquema básico de la conferencia:</p> <p>En primer lugar, vamos a revisar la hemostasia, sólo algunos conceptos básicos de la hemostasia. Hablaremos del mecanismo de acción de los medicamentos para la hemofilia. Vamos a hablar de la terapia de factor, sus puntos fuertes y débiles. Y, a continuación, discutir los nuevos tratamientos para la hemofilia.</p>
5	 <p><b>Hemostasis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Primary hemostasis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Platelets</li> <li>— VWF</li> <li>— Subendothelium</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Secondary hemostasis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Coagulation factors</li> <li>— Thrombin generation</li> <li>— Formation of fibrin clot</li> </ul> </li> </ul>	<p>Así que primero, la hemostasia. Básicamente lo dividimos en 2 partes, aunque en realidad todo ocurre al mismo tiempo.</p> <p>En la hemostasia primaria intervienen las plaquetas, el factor de von Willebrand y el subendotelio.</p> <p>La hemostasia secundaria es realmente de lo que hablamos cuando hablamos de los factores de coagulación y de la formación de un coágulo de fibrina.</p>
6	 <p><b>Primary Hemostasis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Subendothelium</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Normal collagen</li> <li>— Tissue factor</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Platelets</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Need adequate number</li> <li>— Need adequate function</li> </ul> </li> <li>▪ <b>VWF</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Need normal amount</li> <li>— Need normal function</li> </ul> </li> </ul>	<p>¿Qué interviene en la hemostasia primaria? Hay básicamente 3 partes del cuerpo.</p> <p>El subendotelio, la zona que se encuentra debajo de los vasos sanguíneos y los sostiene. Ahí tenemos el colágeno y el factor tisular como proteínas importantes que intervienen en el sistema de coagulación.</p> <p>Luego tenemos las plaquetas, como he mencionado, y el factor von Willebrand. Y para que la hemostasia primaria sea eficaz, necesitamos un número y una función adecuados de ambos componentes.</p>

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<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>El factor de Von Willebrand tiene 2 funciones, esencialmente: la unión a las plaquetas, y también funciona como proteína transportadora del FVIII.</p> <p>Debe saber que el factor von Willebrand es un reactante de fase aguda y que aumentará con el estrés fisiológico, obviamente con medicamentos como la desmopresina y los estrógenos, así como con el embarazo.</p> <p>Así que estas condiciones pueden elevar falsamente los niveles del factor von Willebrand y pueden hacer que un paciente que podría tener la enfermedad de von Willebrand en realidad sus análisis parezcan normales. Así que hay que tenerlo en cuenta cuando se considere someterse a las pruebas de la enfermedad de von Willebrand.</p>
<p>8</p>	 <p><b>VWF, Endothelial Cells, and Platelets</b></p> <p>Normal status</p> <p>Legend:          Platelet          Activated platelet          Circulating VWF          Bound VWF          Endothelial cell</p>	<p>He aquí cómo interactúan el factor von Willebrand, las células endoteliales y las plaquetas. Así que en un estado normal, tenemos básicamente un vaso sanguíneo aquí con células endoteliales en la parte superior e inferior.</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>Legend:          Platelet          Activated platelet          Circulating VWF          Bound VWF          Endothelial cell</p>	<p>Cuando hay una ruptura del vaso sanguíneo, tenemos la molécula del factor von Willebrand, que normalmente circula en esta forma circular, por así decirlo; lo hice como una espiral allí en este dibujo animado. Pero una vez que hay una ruptura en el endotelio, que esencialmente se despliega de manera que el bucle porque se despliega, el factor von Willebrand se convierte en esta molécula de cadena larga.</p>

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>10</p>	<p>VWF binding "capturing" platelet via platelet glycoprotein Ib receptor</p>	<p>Y lo siguiente que hace es que, además de unirse al colágeno en el subendotelio donde hay receptores para el factor von Willebrand, captura esencialmente, si se quiere, las plaquetas circulantes a través de la glicoproteína 1b.</p>
<p>11</p>	<p>Platelet adhesion via VWF and platelet activation</p>	<p>Y luego resulta en la activación de las plaquetas. Esto conduce esencialmente a la primera parte de la hemostasia, que se denomina adhesión plaquetaria a través de la unión del factor von Willebrand y la activación plaquetaria. Esto conduce a la agregación plaquetaria, y es en esta superficie donde la cascada de la coagulación ejerce su efecto y donde posteriormente se generan la trombina y la fibrina.</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 términos de hemostasia secundaria, vamos a echar un vistazo a la cascada de coagulación clásica, que no es la fisiológica, pero es importante para entender las pruebas de coagulación: el TP y el TPT.</p> <p>A continuación, echaremos un vistazo a la coagulación fisiológica y en qué se diferencia. Analizaremos las funciones de la trombina como enzima clave en la cascada de la coagulación. Y luego, por supuesto, revisaremos los inhibidores de la coagulación que están ahí para evitar que esta reacción sea demasiado fuerte y para evitar que se produzca una trombosis asegurando que el trombo que se forme sólo se forme en la zona de la lesión tisular.</p>

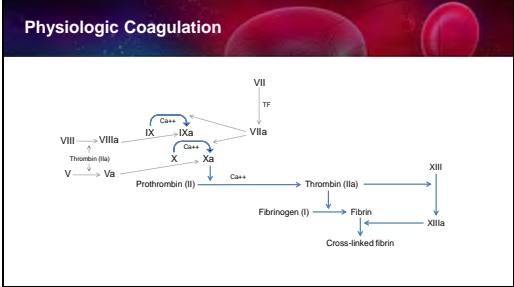
## Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<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>¿Cuál de los siguientes factores activados es directamente responsable de la conversión de protrombina en trombina?</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 respuesta es FXa.</p>
<p>14</p>	<p><b>Classic Coagulation Cascade</b></p> <p>The diagram illustrates the classic coagulation cascade. It shows the intrinsic pathway (XII to XIIa, XI to XIa, IX to IXa) and the extrinsic pathway (VII and TF to VIIa). Both pathways lead to the activation of Factor X to Xa. Factor Xa, with Factor Va as a cofactor, converts Prothrombin (II) to Thrombin (IIa). Thrombin (IIa) then converts Fibrinogen (I) to Fibrin, which is subsequently cross-linked by Factor XIIIa to form Cross-linked fibrin.</p>	<p>Echemos un vistazo a la cascada de coagulación clásica. En el lado intrínseco, que les estoy mostrando aquí, comienza con los factores activadores de contacto, que son la calicreína, la precalicreína y el FXIIa. Ahora, de nuevo, esto no es cómo la coagulación ocurre típicamente en vivo; a menos que tenga una superficie artificial en su cuerpo, como una válvula cardíaca o catéter, cosas por el estilo.</p> <p>El FXIIa activa el FXI, que a su vez activa el FIXa.</p> <p>El FVIIIa interviene como cofactor para que el FIXa convierta el X en Xa.</p> <p>El FVa es un cofactor del FXa, que convierte la protrombina en trombina.</p> <p>Esto convierte el fibrinógeno en fibrina y forma el coágulo de fibrina.</p> <p>La trombina también activa el FXIII, de lo que hablaremos más adelante.</p> <p>La activación del FXIII provoca la reticulación del coágulo de fibrina y lo hace más resistente a la fibrinólisis.</p> <p>Luego tenemos la vía extrínseca, FVII, factor tisular. El factor tisular activa el VII a VIIa, que activa el X a Xa. Y entonces eso convierte la protrombina en trombina.</p>

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

		<p>Ahora, de nuevo, esto es sólo la cascada de coagulación clásica. La reacción PTT es esencialmente la parte intrínseca, que mostré antes. FFVIII, IX, XI y XII en los factores de contacto, el PT es FVII, y la vía común que comienza en FX afecta tanto al PT como al PTT.</p>
15		<p>¿Qué ocurre realmente desde el punto de vista fisiológico? Bueno, fisiológicamente, he mencionado antes que cuando se tiene una ruptura del endotelio, el factor tisular se asienta en el espacio subendotelial. Activa FVII a VIIa, que convierte X a Xa.</p> <p>A continuación, se obtiene una conversión de protrombina a trombina, pero una pequeña cantidad. Y esta trombina en su mayoría está trabajando para activar los cofactores, FVIII y FV.</p> <p>Lo que no está en la cascada de coagulación de clase es el hecho de que FVIIa realmente se activa y convierte FIX a IXa. Esta es una diferencia clave entre la cascada de coagulación clásica y la coagulación fisiológica. Así que quedemos tenerlo en cuenta.</p> <p>El resto, VIIIa activando como un cofactor para IXa, y Va activando como un cofactor para Xa está resaltado en amarillo porque, aquí, estamos generando una gran cantidad de FXa. Y entonces eso permite que se genere una gran cantidad de trombina; básicamente, la trombina estalla. En las próximas diapositivas os hablaré un poco más de ello.</p> <p>El resto es similar a lo que mostré antes.</p>

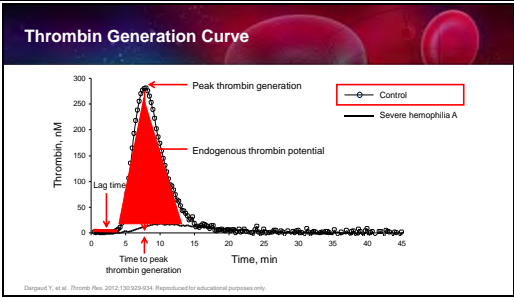
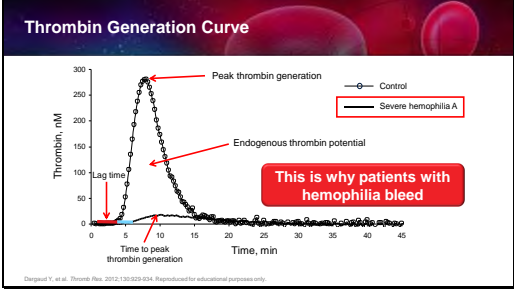
# Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>16</p>		<p>También, en situaciones estresantes, notaremos una depresión en el FXIa. Así pues, el FXI no suele ser necesario para la coagulación fisiológica. Sin embargo, en condiciones de estrés, como una intervención quirúrgica o un traumatismo, el FXIa, activado por la trombina, puede generar más IX que IXa.</p> <p>Y esta es la razón por la que tal vez donde en la deficiencia de FXI, la tendencia al sangrado es realmente sólo con trauma o con cirugía, que en un caso típico del día a día, los pacientes con deficiencia de FXI en realidad no sangran excesivamente. Y es por esta razón que vemos esto aquí.</p>
<p>17</p>		<p>Veámoslo de otra manera. Una vez más, estas son las mismas reacciones que os mostré antes: factor tisular FVIIa, convirtiendo X en Xa, y generando una pequeña cantidad de trombina. Esta trombina, entonces, activa las plaquetas, activa el FVIII a VIIIa, y el FV a Va.</p> <p>En esta reacción, la tenasa intrínseca, que es FIXa y VIIIa, y el complejo protrombinasa Xa y Va, conducen a la fase de propagación en la que se genera una gran cantidad de trombina y se convierte una gran cantidad de fibrinógeno en fibrina.</p> <p>Así que esta es otra forma de ver la coagulación fisiológica.</p>
<p>18</p>		<p>¿Qué ocurre sin FVIII o FIX? No tiene fase de propagación. La fase de iniciación ocurre, pero no tenemos fase de propagación, por lo que la cantidad de trombina generada es mucho menor. Y por eso los pacientes con hemofilia sangran.</p>

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

19		<p>Otra forma de verlo es utilizando un dispositivo de generación de trombina. Se trata de un dispositivo que mide la generación de trombina a lo largo del tiempo: básicamente, una prueba de laboratorio.</p> <p>Aquí tenemos la muestra de control y tenemos estos diferentes parámetros. Así que hay un poco de retraso, las cosas tardan unos minutos en desarrollarse. Y puede que lo sepamos, si alguna vez nos hemos cortado o hemos tenido alguna hemorragia, sabremos que no se detiene instantáneamente. Así que estas reacciones tardan algunos momentos y minutos en desarrollarse.</p> <p>A continuación, tiene un momento de pico de generación de trombina, o la cantidad de trombina generada que acaba de pico. Tienes el tiempo hasta el pico. Y luego, lo más importante, esta área bajo la curva, que se llama el potencial de trombina endógena, que es la cantidad total de trombina generada en esta reacción.</p>
20		<p>Ahora bien, si observamos al paciente con hemofilia, nos daremos cuenta de que las cosas son muy diferentes. Queda el desfase, que puede prolongarse ligeramente. Pero la clave no es el tiempo hasta el pico, sino el pico de generación de trombina. Aquí está lo normal, y aquí está la hemofilia. Y, por supuesto, el área bajo la curva, podemos ver que es bastante grande aquí, pero en el paciente con hemofilia, es casi inexistente.</p> <p>Así que esencialmente, la hemofilia es una enfermedad de la incapacidad para generar trombina. Y esta es la razón por la que los pacientes con hemofilia sangran.</p>



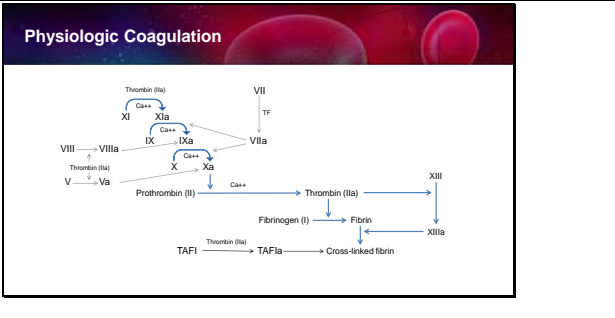
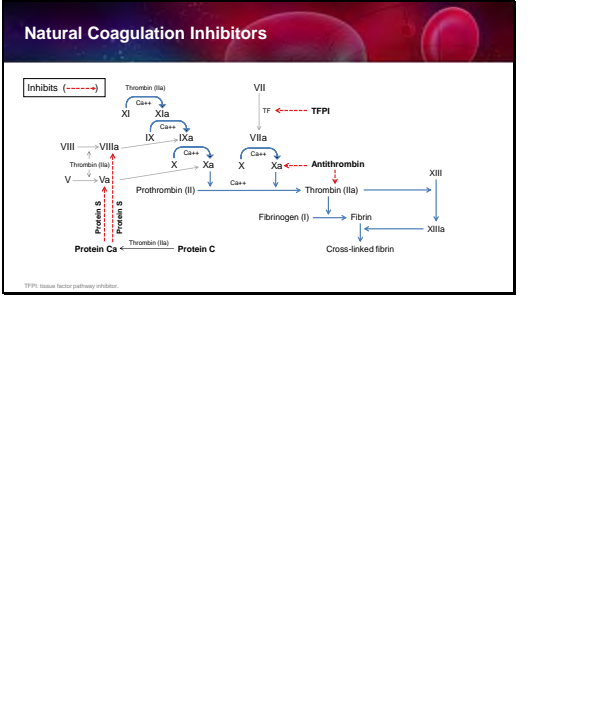
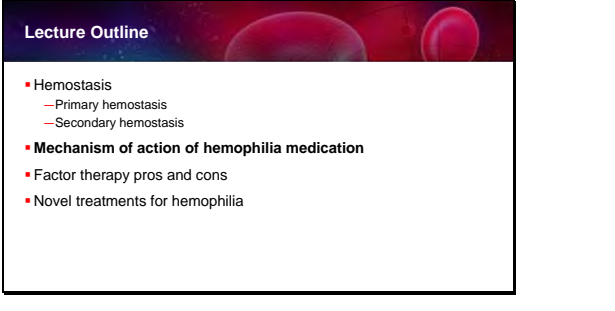
## Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>21</p>		<p>Si tomamos un paciente con hemofilia - de nuevo, aquí se ve el control normal en rojo, el paciente con hemofilia en verde. Pero si les damos FVIII y les damos un nivel de FVIII que es esencialmente normal, capitulamos la curva de generación de trombina realmente de vuelta a la normalidad.</p> <p>Así que el reemplazo de factor sí permite la generación de trombina, si se da la cantidad correcta o suficiente de factor.</p> <p>Así que todo esto está realmente en el trasfondo de la situación de la hemofilia. Y realmente, lo que quiero que entiendan es que la trombina es un componente clave y la generación de trombina es realmente una forma clave de medir los efectos.</p>
<p>22</p>		<p>De nuevo, la trombina es la enzima clave en la cascada de la coagulación. Activa el FVIII a su forma activada y el FV a su forma activada. Estos son los cofactores clave para acelerar la formación de más trombina. Así que sirve como su propia mirada de retroalimentación positiva.</p> <p>También activa el FXI en caso de que se necesite fabricar una cantidad realmente grande de trombina. Obviamente, convierte el fibrinógeno en fibrina. Además, convierte el FXIII en XIIIa.</p> <p>Y no mencioné antes esta proteína, inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina, que es exactamente lo que su nombre indica. Es activado por la trombina e inhibe la fibrinólisis. Así que activa eso.</p> <p>Así que este es el efecto antifibrinolítico de la trombina porque tanto el FXIII activado que reticula la fibrina como el TAFI inhiben la vía fibrinolítica y permiten que se forme un coágulo de trombina más estable.</p>

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

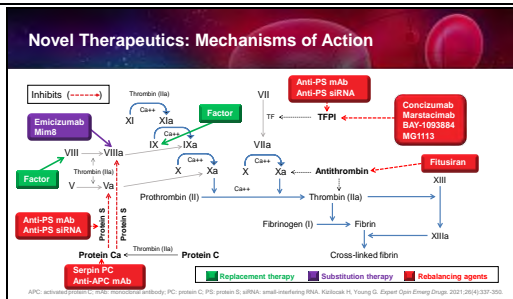
Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>23</p>		<p>Así que volvamos a la coagulación fisiológica. Ahora tenemos que mirar los inhibidores de la coagulación.</p>
<p>24</p>		<p>Así que la línea discontinua significa inhibidores. Tenemos un inhibidor de la vía del factor tisular, acertadamente llamado inhibidor de la vía del factor tisular.</p> <p>También tenemos la antitrombina, que también se llama así porque inhibe la trombina, pero también tiene un efecto significativo sobre el FXa. En realidad, también tiene efectos sobre otras proteínas de la coagulación, pero los efectos clave de la antitrombina son la inhibición de la trombina en FXa.</p> <p>Tenemos el sistema de la proteína C y la proteína S, que están ahí para inactivar los factores Va y VIIIa.</p> <p>Así que estos son los reguladores clave del sistema de coagulación.</p>
<p>25</p>	 <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>	

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

26



Veamos, pues, el mecanismo de acción de la medicación para la hemofilia. De nuevo, voy a usar mi cascada de coagulación aquí. El verde será la terapia de reemplazo; el morado será lo que yo llamo terapia de sustitución; y el rojo son los agentes reequilibradores. Volveremos sobre este término más adelante.

Así que, por supuesto, el factor es la terapia de reemplazo. Se puede sustituir por FXIII o FIX, dependiendo de la deficiencia que tenga el paciente.

Terapia de sustitución: hasta ahora tenemos emicizumab y hay otro anticuerpo biespecífico que se está desarrollando y que está en ensayos clínicos llamado Mim8, que es otro anticuerpo biespecífico que funciona como el FXIII activado.

Luego agentes reequilibrantes: tenemos el fitusiran, del que hablaremos bastante, que inhibe la antitrombina.

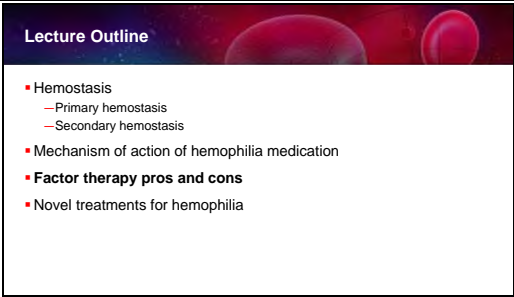
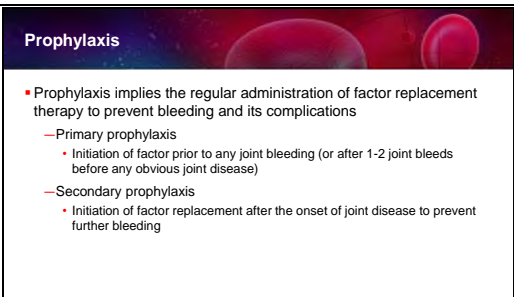
También tenemos inhibidores de la vía del factor tisular. El producto de Bayer ya no está en desarrollo, sólo para su información.

Y luego están las moléculas destinadas a inhibir la proteína C activada, en particular la serpin PC, que también se encuentra en ensayos clínicos en humanos.

Y hay otros que están potencialmente en desarrollo, pero aún no en ensayos clínicos para inhibir la proteína S, que tiene impacto tanto en la proteína S como en el inhibidor de la vía del factor tisular.

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

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>Así que echemos un vistazo a la terapia de factor. Existe desde hace mucho tiempo, y probablemente sigamos utilizándola bastante para nuestros pacientes.</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>Primero, algunos términos:</p> <p>La profilaxis implica la administración regular de terapia de sustitución de factor para prevenir las hemorragias y sus complicaciones. Aunque creo que ese término también se aplica a las terapias no factoriales. La profilaxis sirve básicamente para prevenir hemorragias.</p> <p>La profilaxis primaria realmente significa el inicio de la terapia de factor -o, de nuevo, diré terapia sin factor en este punto también- antes de cualquier hemorragia articular, o al menos después de 1 a 2 hemorragias articulares antes de que se desarrolle cualquier enfermedad articular obvia.</p> <p>La profilaxis secundaria consistiría en iniciar la sustitución del factor tras la aparición de la enfermedad articular en pacientes, por ejemplo, con articulaciones diana. Y esto se hace normalmente sólo para los pacientes, en los EE.UU. de todos modos, que son, por ejemplo, los inmigrantes que no tenían el acceso a la terapia de factor o la terapia de la hemofilia antes y aparecen ya con enfermedad de las articulaciones.</p>

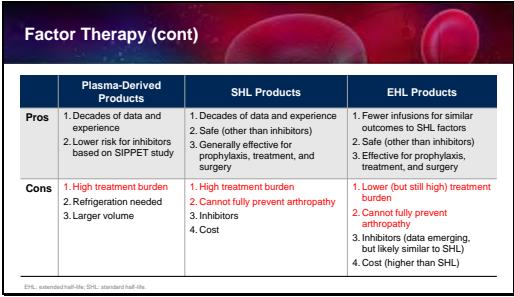
## Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

29	<p><b>Current Factor Therapy</b></p> <table border="0"><tr><td><b>Pros</b></td><td><b>Cons</b></td></tr><tr><td><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><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>	<b>Pros</b>	<b>Cons</b>	<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>	<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>Echemos un vistazo a los pros y los contras de la terapia de factor, y luego vamos a ir a través de algunos de ellos en las siguientes diapositivas.</p> <p>En primer lugar, una gran ventaja es que se está sustituyendo exactamente lo que falta, lo que tiene mucho sentido para una enfermedad de deficiencia enzimática; se está sustituyendo la proteína que falta.</p> <p>De hecho, hace 30 años que se autorizó la primera terapia de factor recombinante, por lo que estamos en un año de conmemoración. Así que hace ya mucho tiempo, 3 décadas, que ni siquiera tenemos FVIII recombinante e incluso décadas más en las que tenemos FVIII derivado del plasma.</p> <p>Son esencialmente muy seguros, aparte del riesgo de desarrollo de inhibidores, que sabemos que sigue siendo una complicación de la terapia de factor. Pero aparte de eso, realmente no tienen otros efectos secundarios.</p> <p>Puede poner los niveles máximos en el rango normal. Así que si quieres que alguien tenga un nivel alto, puedes infundirle la dosis adecuada y puede tener un nivel máximo en el rango normal, por ejemplo, para actividades o para cirugía, o cosas así.</p> <p>Siempre existe la opción de suministrar una dosis extra. Así que si alguien recibe una dosis cada dos días, o dos veces por semana, y luego va a tener algún tipo de actividad o procedimiento, puedes suministrarle una dosis extra.</p>
<b>Pros</b>	<b>Cons</b>					
<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>	<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>					

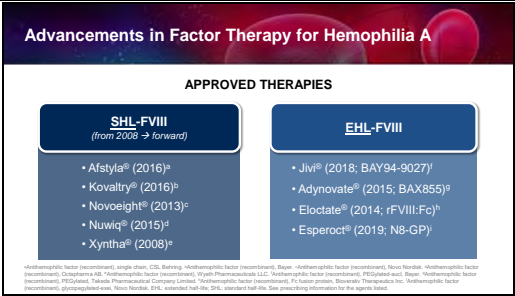
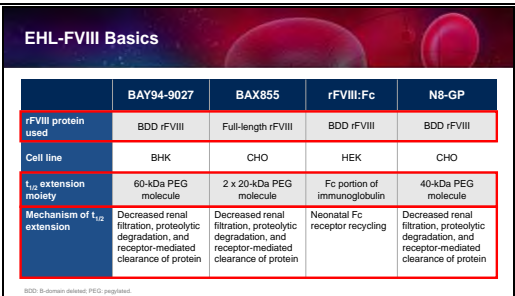
## Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

		<p>Y usamos el mismo producto para tratar las hemorragias cuando aparecen. Eso contribuye a la simplicidad.</p> <p>Sin embargo, el inconveniente es que todas las terapias de sustitución de factor son intravenosas. El FVIII suele administrarse de 2 a 4 veces por semana, dependiendo del producto que se utilice.</p> <p>FIX es una vez a la semana o cada 2 semanas. Para los FIX de semivida prolongada, probablemente dos veces por semana para los FIX de semivida estándar.</p> <p>Sabemos que el cumplimiento es notoriamente difícil, así que veremos algunos de estos aspectos.</p> <p>Los niños a menudo necesitan puertos porque realmente se hace imposible acceder a ellos repetidamente a lo largo del tiempo, lo que mostraré después en la carga del tratamiento, que es muy alta.</p> <p>Los niveles de factor fluctúan. Así que hay un pico, pero luego cae a una depresión, y luego otro pico, y una depresión. Y los niveles de depresión han aumentado el riesgo de hemorragia.</p>												
30	 <table border="1"> <caption>Factor Therapy (cont)</caption> <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> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Decades of data and experience</li> <li>2. Lower risk for inhibitors based on SIPPET study</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Decades of data and experience</li> <li>2. Safe (other than inhibitors)</li> <li>3. Generally effective for prophylaxis, treatment, and surgery</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Fewer infusions for similar outcomes to SHL factors</li> <li>2. Safe (other than inhibitors)</li> <li>3. Effective for prophylaxis, treatment, and surgery</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Cons</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. High treatment burden</li> <li>2. Refrigeration needed</li> <li>3. Larger volume</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. High treatment burden</li> <li>2. Cannot fully prevent arthropathy</li> <li>3. Inhibitors</li> <li>4. Cost</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Lower (but still high) treatment burden</li> <li>2. Cannot fully prevent arthropathy</li> <li>3. Inhibitors (data emerging, but likely similar to SHL)</li> <li>4. Cost (higher than SHL)</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>		Plasma-Derived Products	SHL Products	EHL Products	<b>Pros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Decades of data and experience</li> <li>2. Lower risk for inhibitors based on SIPPET study</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Decades of data and experience</li> <li>2. Safe (other than inhibitors)</li> <li>3. Generally effective for prophylaxis, treatment, and surgery</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Fewer infusions for similar outcomes to SHL factors</li> <li>2. Safe (other than inhibitors)</li> <li>3. Effective for prophylaxis, treatment, and surgery</li> </ul>	<b>Cons</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. High treatment burden</li> <li>2. Refrigeration needed</li> <li>3. Larger volume</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. High treatment burden</li> <li>2. Cannot fully prevent arthropathy</li> <li>3. Inhibitors</li> <li>4. Cost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Lower (but still high) treatment burden</li> <li>2. Cannot fully prevent arthropathy</li> <li>3. Inhibitors (data emerging, but likely similar to SHL)</li> <li>4. Cost (higher than SHL)</li> </ul>	<p>Todavía tenemos productos derivados del plasma. Según el estudio SIPPET, algunas personas los utilizan para prevenir los inhibidores. Sin embargo, la mayoría de facultativos se ha pasado a los FVIII recombinantes.</p> <p>Tenemos los productos de semivida estándar y los de semivida prolongada.</p> <p>Así que todos tienen una alta carga de tratamiento, de la que vamos a hablar. Y también, para los productos de semivida estándar, probablemente los EHL también,</p>
	Plasma-Derived Products	SHL Products	EHL Products											
<b>Pros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Decades of data and experience</li> <li>2. Lower risk for inhibitors based on SIPPET study</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Decades of data and experience</li> <li>2. Safe (other than inhibitors)</li> <li>3. Generally effective for prophylaxis, treatment, and surgery</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Fewer infusions for similar outcomes to SHL factors</li> <li>2. Safe (other than inhibitors)</li> <li>3. Effective for prophylaxis, treatment, and surgery</li> </ul>											
<b>Cons</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. High treatment burden</li> <li>2. Refrigeration needed</li> <li>3. Larger volume</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. High treatment burden</li> <li>2. Cannot fully prevent arthropathy</li> <li>3. Inhibitors</li> <li>4. Cost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Lower (but still high) treatment burden</li> <li>2. Cannot fully prevent arthropathy</li> <li>3. Inhibitors (data emerging, but likely similar to SHL)</li> <li>4. Cost (higher than SHL)</li> </ul>											

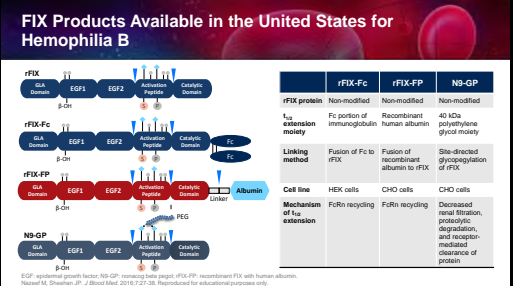
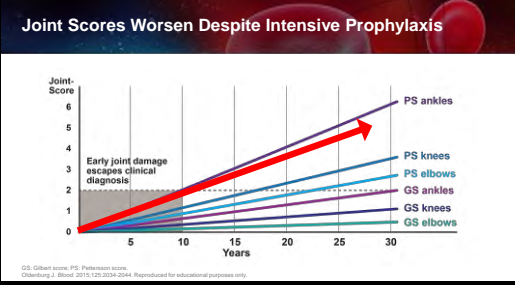
# Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

		<p>no pueden prevenir completamente la artropatía, y les explicaré lo que esto significa en un par de diapositivas posteriores.</p> <p>Los EHL tienen una carga de tratamiento menor, pero sigue siendo bastante elevada, ya que la dosificación suele ser dos veces por semana o cada 4 días. Así que siguen siendo varias infusiones al mes.</p>																									
31	 <p><b>Advancements in Factor Therapy for Hemophilia A</b></p> <p><b>APPROVED THERAPIES</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p><b>SHL-FVIII</b> <i>(from 2008 → forward)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afstyla® (2016)<sup>a</sup></li> <li>• Kovaltry® (2016)<sup>b</sup></li> <li>• NovoEight® (2013)<sup>c</sup></li> <li>• Nuwiq® (2015)<sup>d</sup></li> <li>• Xyntha® (2008)<sup>e</sup></li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p><b>EHL-FVIII</b></p> <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> </div> </div> <p><small><sup>a</sup>Shimadzu Factor Incubator, single chain, CDS, Bunting; <sup>b</sup>Shimadzu Factor Incubator, Bayer; <sup>c</sup>Shimadzu Factor Incubator, Novo Nordisk; <sup>d</sup>Shimadzu Factor Incubator, Shogun Biotech; <sup>e</sup>Shimadzu Factor Incubator, Bristol-Myers Squibb; <sup>f</sup>Shimadzu Factor Incubator, Baxalta; <sup>g</sup>Shimadzu Factor Incubator, Baxalta; <sup>h</sup>Shimadzu Factor Incubator, Novo Nordisk; <sup>i</sup>Shimadzu Factor Incubator, Novo Nordisk. Data presented here are for informational purposes only. Data presented here are for informational purposes only.</small></p>	<p>Éstas son algunas de las terapias aprobadas. Esta es la lista estándar de semivida que se aprobó a partir de 2008. Obviamente, aquí faltan algunos productos más antiguos que todavía existen, como Advate y Kogenate (ambos Factor Antihemofílico [Recombinante]), por ejemplo, aunque Kogenate va a dejar de fabricarse.</p> <p>Y aquí están los productos EHL que existen con sus 4 nombres comerciales, como los usados aquí. Los genéricos figuran entre paréntesis.</p>																									
32	 <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>Para los EHL, de nuevo, tienes sus nombres en la lista. Como ya hemos dicho, los nombres comerciales son Jivi, Adynovate, Eloctate y Esperoct, de izquierda a derecha, como se ve en la diapositiva.</p> <p>Podemos ver qué proteína se utiliza. La mayoría de ellos utilizan proteínas suprimidas del dominio B. Tres de ellos están pegilados utilizando diferentes tipos de PEG. Uno es un producto de fusión Fc. Y hay un mecanismo de extensión de semivida, uno de ellos utilizando el reciclado del receptor Fc neonatal, y los otros esencialmente la disminución de la filtración renal a través de las moléculas de 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																							

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>33</p>	 <table border="1" data-bbox="568 388 787 588"> <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>rFIX 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 rFIX extension</td> <td>FcRn recycling</td> <td>FcRn recycling</td> <td>Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein</td> </tr> </tbody> </table>		rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP	rFIX protein	Non-modified	Non-modified	Non-modified	rFIX 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 rFIX extension	FcRn recycling	FcRn recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	<p>Para el FIX recombinante, tenemos el producto estándar, FIX recombinante en la parte superior. Luego tenemos la FIX Fc recombinante, conocida como Alprolix; la proteína de función FIX recombinante, o FP, conocida como Idelvion; y la N9-GP, conocida como Rebinyn.</p> <p>Y podemos ver que estos 3 FIXs de semivida prolongada usan diferentes tecnologías: una usando fusión Fc, similar a la fusión Fc del FVIII, otra fusión de una albúmina al FIX recombinante y la otra es PEGilación.</p>
	rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP																							
rFIX protein	Non-modified	Non-modified	Non-modified																							
rFIX 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 rFIX extension	FcRn recycling	FcRn recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein																							
<p>34</p>	 <p>Joint Score</p> <p>Years</p> <p>PS ankles, PS knees, PS elbows, GS ankles, GS knees, GS elbows</p> <p>Early joint damage escapes clinical diagnosis</p>	<p>¿Qué quería decir antes con que los productos con factor no previenen necesariamente las enfermedades articulares a largo plazo? Se trata de un estudio de Alemania, que analizó a los pacientes en los primeros 10 años. Son pacientes que reciben una profilaxis buena y eficaz.</p> <p>Y lo que muestran a lo largo de varias décadas, resaltado en el recuadro por los datos reales que tienen y luego proyectando hacia fuera, es que las puntuaciones conjuntas empeoran con el tiempo. PS es la puntuación de Pettersson, que es una puntuación radiológica. GS es la puntuación Gilbert, que es una puntuación ortopédica. Y se puede ver que las rodillas, los codos y los tobillos empeoran con el tiempo, a pesar de que estos pacientes reciben profilaxis intensiva.</p>																								



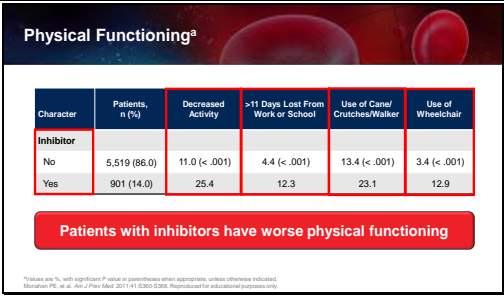
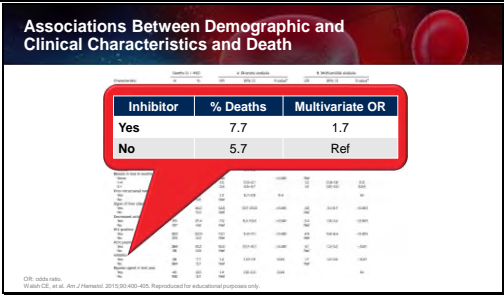
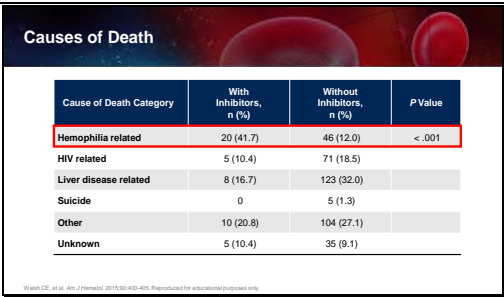
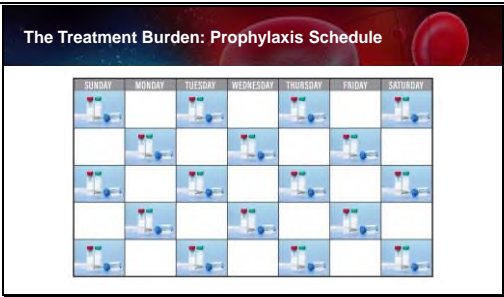
# Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>35</p>		<p>Una vez más, se muestra muy bien aquí en el Joint Outcomes Study Continuation, el JOSc, también una puntuación conjunta a la izquierda, la puntuación de resonancia magnética y luego la puntuación del examen físico conjunto. Estos sistemas de puntuación son un poco diferentes de los que hemos visto antes.</p>
<p>36</p>		<p>Y lo que se observa es que los pacientes - incluso los que iniciaron la profilaxis precoz- presentan con el tiempo un empeoramiento de las puntuaciones de la resonancia magnética articular y un empeoramiento de las puntuaciones físicas.</p>
<p>37</p>		<p>Y las señalaré, si miramos aquí abajo las edades, que se trata de pacientes que empezaron al año y medio de edad en el Joint Outcomes Study y luego entraron en el Joint Outcomes Study Continuation a los 13 años, y salieron a los 18.</p>
<p>38</p>		<p>Así que se trata de pacientes jóvenes que acaban de terminar su infancia y empiezan su vida adulta, y se puede ver que a lo largo de la infancia la enfermedad articular empeora, incluso para los que empezaron una profilaxis temprana.</p>
<p>39</p>		<p>Eso es lo que quería decir, que el factor no parece prevenir la enfermedad articular a largo plazo, al menos las iteraciones del factor que hemos tenido actualmente. Y todos estos pacientes tomaban FVIII de semivida estándar.</p>

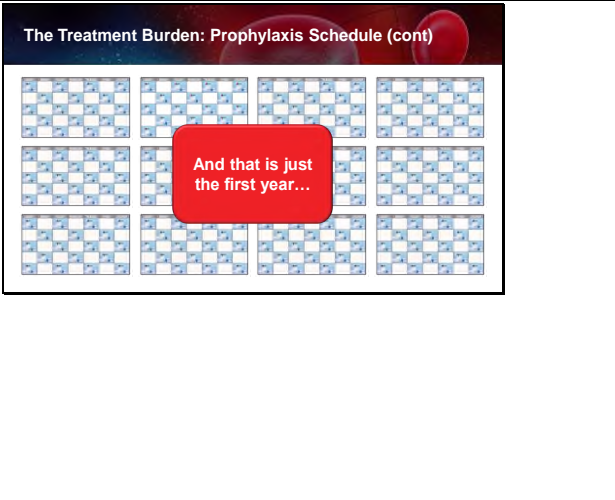
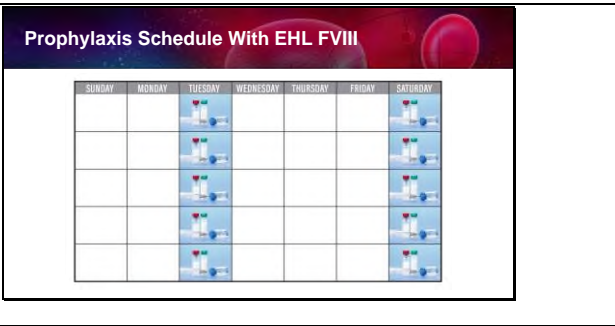
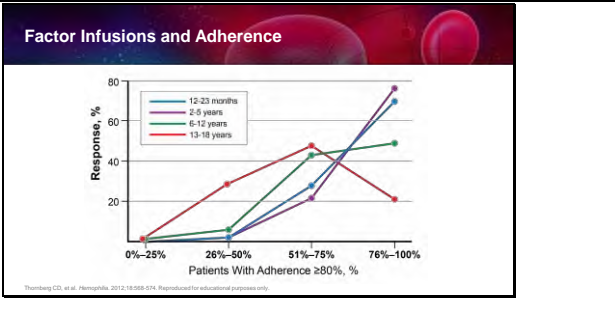
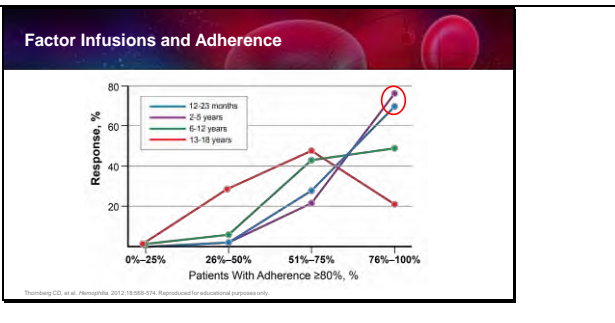
# Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>40</p>	 <p><b>Physical Functioning<sup>a</sup></b></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><b>Patients with inhibitors have worse physical functioning</b></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>¿Y los pacientes con inhibidores? Sabemos que tienen los peores resultados. Aquí está el funcionamiento físico, donde podemos ver que en la fila inferior están los pacientes con inhibidores. Tienen una actividad más reducida, faltan más al colegio, utilizan más dispositivos asistidos y sillas de ruedas con más frecuencia. Así que sabemos que históricamente los pacientes con inhibidores sufren más.</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>	 <p><b>Associations Between Demographic and Clinical Characteristics and Death</b></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>También sabemos que tienen una mayor mortalidad. Este dato se extrajo de un estudio de los CDC, según el cual tienen una mortalidad 1,7 veces mayor en comparación con los pacientes con hemofilia sin inhibidores. No se está comparando con la población general; se está comparando a los pacientes con inhibidores con los que no los tienen. Y tienen un 70% más de riesgo de morir.</p>																			
Inhibitor	% Deaths	Multivariate OR																												
Yes	7.7	1.7																												
No	5.7	Ref																												
<p>42</p>	 <p><b>Causes of Death</b></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>Y cuando mueren, como podemos observar aquí, con inhibidores frente a sin inhibidores, aquellos con inhibidores, cuando se ve su causa de muerte, es mucho más probable que esté relacionada con la hemofilia -es decir, hemorragia- que aquellos sin inhibidores que tienen otras causas de muerte más comunes.</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)																												
<p>43</p>	 <p><b>The Treatment Burden: Prophylaxis Schedule</b></p> <p>A calendar grid from Sunday to Saturday, with each day containing a syringe icon, representing a daily treatment regimen.</p>	<p>¿Y la carga del tratamiento? Así que aquí vemos un programa de dosificación cada dos días. No todos los pacientes están en este tipo de programa de dosificación, pero sólo para tener una idea de cómo sería la carga del tratamiento, eso es 1 mes.</p>																												

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>44</p>	 <p>The Treatment Burden: Prophylaxis Schedule (cont)</p> <p>And that is just the first year...</p>	<p>Y eso es 1 año de inyecciones. E incluso con la semivida prolongada, si es dos veces por semana o cada 4 días, dos veces por semana son 104 infusiones al año. Cada 4 días van a ser 91/92 infusiones al año. Así que todavía se necesitan bastantes infusiones.</p> <p>Y esto es lo que quiero decir con la alta carga de tratamiento de la carga de factores. Y eso sólo el primer año. Por supuesto, hay que seguir haciéndolo año tras año. Si aflojas en algún momento, empezará la hemorragia.</p>
<p>45</p>	 <p>Prophylaxis Schedule With EHL FVIII</p>	<p>Está el factor de la semivida prolongada con, por ejemplo, un programa de dosificación dos veces por semana. Esto supondría 104 infusiones al año, por lo que es definitivamente menos que el factor de semivida estándar, pero siguen siendo bastantes infusiones.</p>
<p>46</p>	 <p>Factor Infusions and Adherence</p> <p>Response, %</p> <p>Patients With Adherence ≥80%, %</p> <p>Legend: 12-23 months (blue), 2-5 years (purple), 6-12 years (green), 13-18 years (red)</p> <p>Thornberg CJ, et al. Hemophilia. 2012;16:505-524. Reproduced by permission of Elsevier.</p>	<p>Esto conduce a una escasa adherencia. Y este es un estudio de mi compañera Courtney Thornberg. Es bastante antiguo, pero en realidad sigue marcando la pauta de cómo evaluamos la adherencia.</p>
<p>47</p>	 <p>Factor Infusions and Adherence</p> <p>Response, %</p> <p>Patients With Adherence ≥80%, %</p> <p>Legend: 12-23 months (blue), 2-5 years (purple), 6-12 years (green), 13-18 years (red)</p> <p>Thornberg CJ, et al. Hemophilia. 2012;16:505-524. Reproduced by permission of Elsevier.</p>	<p>Se puede ver que, para los niños más pequeños, en el azul y el morado, la adherencia es bastante alta.</p>

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

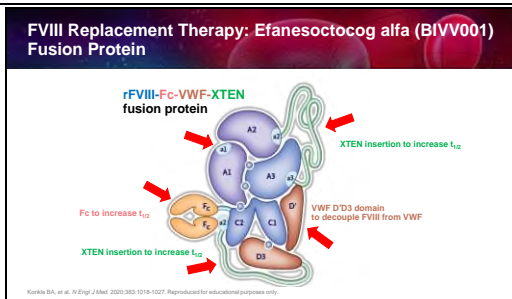
Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

48	<p><b>Factor Infusions and Adherence</b></p> <p>Response, %</p> <p>Patients With Adherence <math>\geq</math>80%, %</p> <p>12-23 months 2-5 years 6-12 years 13-18 years</p>	<p>Al llegar a la edad escolar, la adherencia empieza a descender.</p>
49	<p><b>Factor Infusions and Adherence</b></p> <p>Response, %</p> <p>Patients With Adherence <math>\geq</math>80%, %</p> <p>12-23 months 2-5 years 6-12 years 13-18 years</p>	<p>Y en adolescentes, es notoriamente pobre. Obsérvese que el 20% de los adolescentes declararon que se daban la mayoría de las infusiones.</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</li> <li>– Non-factor therapy                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bispecific antibodies</li> <li>– Rebalancing agents</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p>Así pues, si pasamos a los tratamientos novedosos para la hemofilia, vamos a considerar, en primer lugar, la mejora de la terapia de factor y, a continuación, la terapia no de factor y los agentes reequilibrantes.</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 términos de mejora de la terapia de factor, había una molécula que habíamos estado llamando BIVV001. Ahora tiene un nombre genérico, efanesoctocog alfa; lo llamamos EFA para abreviar.</p> <p>Se trata de un nuevo concentrado experimental de FVIII cuyo objetivo es reducir la carga del tratamiento mediante un programa de infusión semanal y, al mismo tiempo, permitir niveles de depresiones más elevados y, de hecho, niveles de factor más elevados durante toda la semana.</p>

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

52



¿Qué es esta molécula? Comienza como una base de FVIII Fc, la molécula que les mostré antes. Así, en el color púrpura/azul está la propia molécula de FVIII con los dominios A1, A2, A3, C1 y C2 unidos a una proteína de fusión Fc. Esta molécula añade 2 partes:

Una es, en el color marrón, el dominio VWF D'D3. Lo que hace es bloquear el punto de unión del factor von Willebrand. Así que esta molécula no puede unirse al factor von Willebrand.

Creemos que ésta es la razón por la que los EHL que tenemos actualmente en el mercado sólo pueden tener una semivida aproximadamente 1,5 veces superior a la del FVIII, porque ésta es la semivida del factor de von Willebrand. Así que a medida que los factores von Willebrand se aclaran, esas moléculas se aclaran también.

Al añadir este sitio de bloqueo mediante el dominio VWF D'D3, esta molécula de FVIII no puede unirse al factor von Willebrand.

Y luego, además, se ven 2 secuencias XTEN, que se añaden. Se trata esencialmente de secuencias de aminoácidos que funcionan como el PEG, haciendo que la molécula sea menos susceptible de ser filtrada por los riñones.

Así que todas estas 3 mejoras han conducido a una semivida mejorada.

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>53</p>	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</b></p>	<p>Hubo un estudio de fase 1 que ahora se publica en <i>The New England Journal of Medicine</i>. Y os mostraré los datos aquí.</p>
<p>54</p>	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</b></p>	<p>Tenemos un factor recombinante de semivida estándar en rojo; y tenemos el BIVV001 en morado. Y lo que mostramos es el nivel medio del factor a lo largo del tiempo.</p>
<p>55</p>	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</b></p>	<p>Así que vamos a señalar el día 3. La semivida estándar del FVIII es de alrededor del 2% y vemos que es una escala logarítmica. Mientras que el BIVV001 está todavía cerca del 80% en ese punto.</p>
<p>56</p>	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</b></p>	<p>Si vamos al día 7, el nivel mínimo es del 17%. Por supuesto, no quedaría nada del FVIII recombinante, pero incluso con un factor de semivida prolongada no quedaría prácticamente nada en este punto.</p>

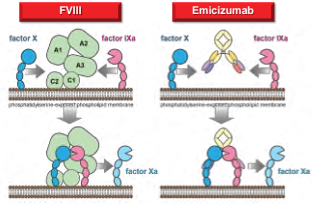
## Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>57</p>	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</b></p> <p>Group Receiving Dose of 65 IU/kg</p> <p>Mean Plasma FVIII Activity, IU/dL</p> <p>Plasma FVIII Activity, %</p> <p>Days After Injection</p> <p>■ FVIII (n=9) ■ BIVV001 (n=8)</p> <p>51% 17%</p> <p><small>Wolfe SA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1016-1027. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>E incluso a las 2 semanas, todavía hay un nivel del 1% que se puede medir a las 2 semanas con esta molécula.</p> <p>Recientemente se presentaron los datos de la fase 3, que fueron muy positivos tanto en términos de PK como, lo que es más importante, de tasas de hemorragia. Espero que se publique pronto. También se presentarán datos adicionales en próximas reuniones.</p>																		
<p>58</p>	<p><b>Other Future FVIII Therapies: Factor-Based</b></p> <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>¿Qué ocurre con otras terapias con FVIII?</p> <p>Tengo OCTA 101 y SIG 001; no dedicaré tiempo a hablar de ellos. Uno de ellos era un FVIII subcutáneo; observad que lo he tachado. Una de ellas eran esferas implantadas. Ambos han provocado un aumento inesperado del número de pacientes con inhibidores en pacientes previamente tratados, por lo que se han suspendido.</p> <p>Así que BIVV001 está ahí arriba. Todavía existe la posibilidad de tener factor oral mediante una píldora robótica, pero aún está en fase de estudio en animales. Y así, no estoy seguro de cuándo esto llegará a los ensayos en humanos.</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																		
<p>59</p>	<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</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>Echemos un vistazo a los tratamientos novedosos que no son terapia de factor.</p>																		

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

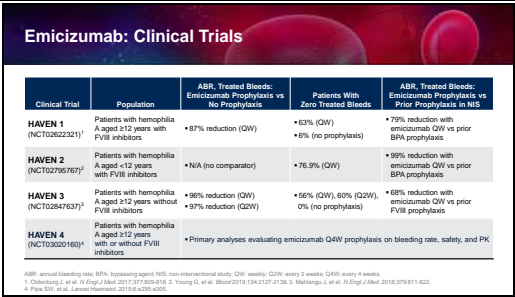
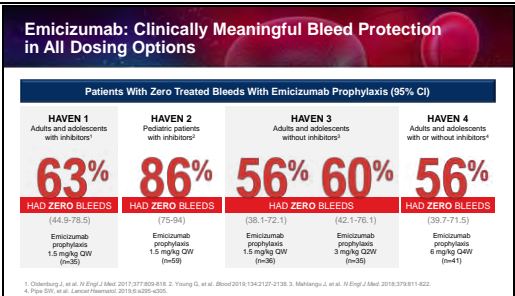
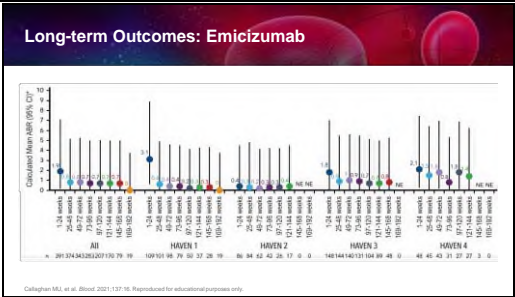
Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<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>Empezaremos con terapias no de factor que son anticuerpos biespecíficos.</p> <p>De nuevo, en términos de terapia no de factor, se trata de medicamentos diseñados para mejorar la hemostasia sin sustituir al factor ausente. Y en virtud de ello, pueden diseñarse para administrarse por vía subcutánea, e incluso a intervalos relativamente infrecuentes.</p> <p>Así que realmente están ahí para hacer frente a la difícil carga de tratamiento que he mencionado antes.</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>Emicizumab: Hemos oído hablar de esta molécula. Actualmente está autorizada y disponible en todo Estados Unidos para pacientes con hemofilia A.</p> <p>Es importante entender que se trata de un fármaco mimético del FVIII, por lo que sólo funcionará en pacientes con hemofilia A.</p> <p>Su mecanismo de acción se puede ver a la derecha. Es un anticuerpo biespecífico. Un brazo se une a FX. El otro brazo del anticuerpo se une a FIXa. Y esencialmente sustituye a la función del FVIII activado, trayendo FX y FIXa a la alineación adecuada, y luego generando FXa a partir de eso.</p> <p>Tiene una larga semivida, como podemos ver, unos 30 días. No se ve afectado por los inhibidores del FVIII, por lo que se puede utilizar en pacientes con y sin inhibidores. Y como he mencionado, se administra por vía subcutánea.</p>



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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<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 Bypassing Agents or FVIII</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>HAVEN 1</b> (NCT03023231)<sup>1</sup></td> <td>Patients with hemophilia A aged ≥12 years with FVIII inhibitors</td> <td>• 87% reduction (QW)</td> <td>• 63% (QW) • 0% (no prophylaxis)</td> <td>• 79% reduction with emicizumab QW vs prior BPA prophylaxis</td> </tr> <tr> <td><b>HAVEN 2</b> (NCT02795767)<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>• 99% reduction with emicizumab QW vs prior BPA prophylaxis</td> </tr> <tr> <td><b>HAVEN 3</b> (NCT02847637)<sup>3</sup></td> <td>Patients with hemophilia A aged ≥12 years without FVIII inhibitors</td> <td>• 95% reduction (QW) • 97% reduction (Q2W)</td> <td>• 56% (QW), 60% (Q2W), 0% (no prophylaxis)</td> <td>• 68% reduction with emicizumab QW vs prior FVIII prophylaxis</td> </tr> <tr> <td><b>HAVEN 4</b> (NCT0300160)<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 inhibitors</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ABR: annual bleeding rate; BPA: bypassing agent; N/A: non-interventional study; QW: weekly; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks. 1. Chalmers E, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2019;381(10):955-65. 2. Young G, et al. <i>Blood</i>. 2019;134(21):2138-9. 3. Mollnes K, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2019;381(8):822-32. 4. Pasi AJ, et al. <i>Lancet Haematol</i>. 2019;5:e358-359.</small></p>	Clinical Trial	Population	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs No Prophylaxis	Patients With Zero Treated Bleeds	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs Prior Bypassing Agents or FVIII	<b>HAVEN 1</b> (NCT03023231) <sup>1</sup>	Patients with hemophilia A aged ≥12 years with FVIII inhibitors	• 87% reduction (QW)	• 63% (QW) • 0% (no prophylaxis)	• 79% reduction with emicizumab QW vs prior BPA prophylaxis	<b>HAVEN 2</b> (NCT02795767) <sup>2</sup>	Patients with hemophilia A aged <12 years with FVIII inhibitors	• N/A (no comparator)	• 76.9% (QW)	• 99% reduction with emicizumab QW vs prior BPA prophylaxis	<b>HAVEN 3</b> (NCT02847637) <sup>3</sup>	Patients with hemophilia A aged ≥12 years without FVIII inhibitors	• 95% reduction (QW) • 97% reduction (Q2W)	• 56% (QW), 60% (Q2W), 0% (no prophylaxis)	• 68% reduction with emicizumab QW vs prior FVIII prophylaxis	<b>HAVEN 4</b> (NCT0300160) <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 inhibitors			<p>Así que hubo una serie de ensayos pivotaes llamados ensayos HAVEN - HAVEN 1, 2, 3 y 4 - que evaluaron esta medicación en adolescentes y adultos con inhibidores en HAVEN 1; niños con inhibidores en HAVEN 2; adolescentes y adultos sin inhibidores en HAVEN 3; y luego un esquema de dosificación cada 4 semanas en HAVEN 4.</p> <p>No voy a repasar toda la tabla. Estos estudios se han explicado detalladamente. Ya se han publicado todos, desde hace 5 años. Así que, por supuesto, podemos echarles un vistazo.</p>										
Clinical Trial	Population	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs No Prophylaxis	Patients With Zero Treated Bleeds	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs Prior Bypassing Agents or FVIII																																	
<b>HAVEN 1</b> (NCT03023231) <sup>1</sup>	Patients with hemophilia A aged ≥12 years with FVIII inhibitors	• 87% reduction (QW)	• 63% (QW) • 0% (no prophylaxis)	• 79% reduction with emicizumab QW vs prior BPA prophylaxis																																	
<b>HAVEN 2</b> (NCT02795767) <sup>2</sup>	Patients with hemophilia A aged <12 years with FVIII inhibitors	• N/A (no comparator)	• 76.9% (QW)	• 99% reduction with emicizumab QW vs prior BPA prophylaxis																																	
<b>HAVEN 3</b> (NCT02847637) <sup>3</sup>	Patients with hemophilia A aged ≥12 years without FVIII inhibitors	• 95% reduction (QW) • 97% reduction (Q2W)	• 56% (QW), 60% (Q2W), 0% (no prophylaxis)	• 68% reduction with emicizumab QW vs prior FVIII prophylaxis																																	
<b>HAVEN 4</b> (NCT0300160) <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 inhibitors																																			
<p>63</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Patients With Zero Treated Bleeds With Emicizumab Prophylaxis (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>HAVEN 1</th> <th>HAVEN 2</th> <th>HAVEN 3</th> <th>HAVEN 3</th> <th>HAVEN 4</th> </tr> <tr> <td>Adults and adolescents with inhibitors<sup>1</sup></td> <td>Pediatric patients with inhibitors<sup>2</sup></td> <td>Adults and adolescents without inhibitors<sup>3</sup></td> <td>Adults and adolescents with or without inhibitors<sup>4</sup></td> <td>Adults and adolescents with or without inhibitors<sup>4</sup></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>63%</b></td> <td><b>86%</b></td> <td><b>56%</b></td> <td><b>60%</b></td> <td><b>56%</b></td> </tr> <tr> <td>HAD ZERO BLEEDS</td> <td>HAD ZERO BLEEDS</td> <td>HAD ZERO BLEEDS</td> <td>HAD ZERO BLEEDS</td> <td>HAD ZERO BLEEDS</td> </tr> <tr> <td>(44.9-78.5)</td> <td>(75-94)</td> <td>(38.1-72.1)</td> <td>(42.1-76.1)</td> <td>(39.7-71.5)</td> </tr> <tr> <td>Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=35)</td> <td>Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=59)</td> <td>Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=36)</td> <td>Emicizumab prophylaxis 1 mg/kg Q2W (n=35)</td> <td>Emicizumab prophylaxis 1 mg/kg Q4W (n=41)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>1. Chalmers E, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2017;377:809-816. 2. Young G, et al. <i>Blood</i>. 2019;134(21):2138-9. 3. Mollnes K, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2019;381(8):822-32. 4. Pasi AJ, et al. <i>Lancet Haematol</i>. 2019;5:e358-359.</small></p>	Patients With Zero Treated Bleeds With Emicizumab Prophylaxis (95% CI)					HAVEN 1	HAVEN 2	HAVEN 3	HAVEN 3	HAVEN 4	Adults and adolescents with inhibitors <sup>1</sup>	Pediatric patients with inhibitors <sup>2</sup>	Adults and adolescents without inhibitors <sup>3</sup>	Adults and adolescents with or without inhibitors <sup>4</sup>	Adults and adolescents with or without inhibitors <sup>4</sup>	<b>63%</b>	<b>86%</b>	<b>56%</b>	<b>60%</b>	<b>56%</b>	HAD ZERO BLEEDS	HAD ZERO BLEEDS	HAD ZERO BLEEDS	HAD ZERO BLEEDS	HAD ZERO BLEEDS	(44.9-78.5)	(75-94)	(38.1-72.1)	(42.1-76.1)	(39.7-71.5)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=35)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=59)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=36)	Emicizumab prophylaxis 1 mg/kg Q2W (n=35)	Emicizumab prophylaxis 1 mg/kg Q4W (n=41)	<p>Ahora, si echamos un vistazo a sus tasas de hemorragia, el porcentaje de pacientes con cero hemorragias, podemos ver en los estudios que es más del 50%. De hecho, cerca del 60% en los ensayos con adolescentes y adultos, HAVEN 1, 3 y 4, y más del 80% en HAVEN 2. Así que el porcentaje de pacientes con cero hemorragias en estos ensayos fue realmente muy alto.</p>
Patients With Zero Treated Bleeds With Emicizumab Prophylaxis (95% CI)																																					
HAVEN 1	HAVEN 2	HAVEN 3	HAVEN 3	HAVEN 4																																	
Adults and adolescents with inhibitors <sup>1</sup>	Pediatric patients with inhibitors <sup>2</sup>	Adults and adolescents without inhibitors <sup>3</sup>	Adults and adolescents with or without inhibitors <sup>4</sup>	Adults and adolescents with or without inhibitors <sup>4</sup>																																	
<b>63%</b>	<b>86%</b>	<b>56%</b>	<b>60%</b>	<b>56%</b>																																	
HAD ZERO BLEEDS	HAD ZERO BLEEDS	HAD ZERO BLEEDS	HAD ZERO BLEEDS	HAD ZERO BLEEDS																																	
(44.9-78.5)	(75-94)	(38.1-72.1)	(42.1-76.1)	(39.7-71.5)																																	
Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=35)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=59)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=36)	Emicizumab prophylaxis 1 mg/kg Q2W (n=35)	Emicizumab prophylaxis 1 mg/kg Q4W (n=41)																																	
<p>64</p>	 <p><b>Long-term Outcomes: Emicizumab</b></p> <p>Bar chart showing cumulative mean ABR (95% CI) over time (weeks) for HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, and HAVEN 4. The y-axis ranges from 0 to 10. The x-axis shows time points from 1-24 weeks to 185-192 weeks. All groups show a significant and sustained reduction in ABR over time, with HAVEN 2 showing the lowest ABR.</p> <p><small>Callaghan MJ, et al. <i>Blood</i>. 2021;137:16. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Si observamos los resultados a largo plazo -este artículo es un poco más reciente, se publicó hace un año-, podemos ver las tasas de hemorragia a lo largo del tiempo. Así, a medida que los pacientes permanecían en el ensayo, esto muestra incrementos de 24 semanas a lo largo del tiempo a medida que los pacientes continuaban con emicizumab.</p>																																			

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>65</p>	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab</p> <p>Annualized Bleed Rate (ABR) (%)</p> <p>Studies: All, HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, HAVEN 4</p>	<p>Y lo que se nota es que los índices de hemorragia en el grupo de emicizumab bajan. Son todos los ensayos juntos.</p>
<p>66</p>	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab</p> <p>Annualized Bleed Rate (ABR) (%)</p> <p>Studies: All, HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, HAVEN 4</p>	<p>Concretamente, aquí está HAVEN 1.</p>
<p>67</p>	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab</p> <p>Annualized Bleed Rate (ABR) (%)</p> <p>Studies: All, HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, HAVEN 4</p>	<p>En HAVEN 2 empezamos con una tasa de hemorragias muy baja, así que va a ser difícil mejorarla.</p>
<p>68</p>	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab</p> <p>Annualized Bleed Rate (ABR) (%)</p> <p>Studies: All, HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, HAVEN 4</p>	<p>Pero en HAVEN 3, se ve que la tasa de hemorragias disminuye.</p>

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>69</p>		<p>HAVEN 4 fue un estudio más pequeño, por lo que se observan algunos altibajos que no son más que ruido estadístico.</p>
<p>70</p>		<p>Si nos fijamos en el porcentaje de pacientes con cero hemorragias, de nuevo, en general, aumenta.</p>
<p>71</p>		<p>Y de nuevo, HAVEN 1.</p>
<p>72</p>		<p>HAVEN 2 ya era bastante alto.</p>

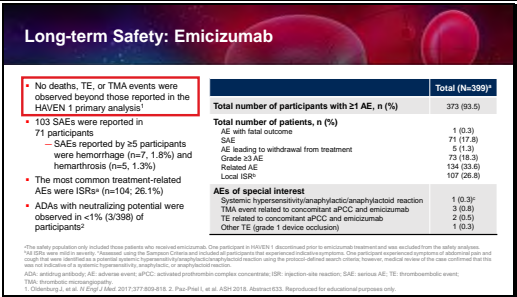
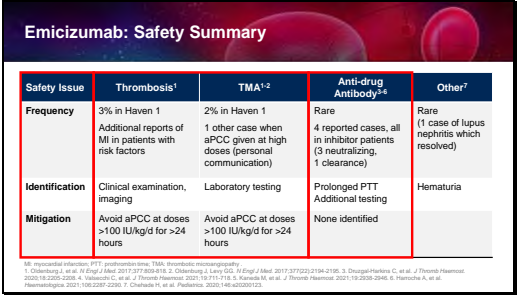
# Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>73</p>	<p><b>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</b></p> <p>Callaghan MJ, et al. Blood 2021;137:16. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>HAVEN 3 está aumentando.</p>																		
<p>74</p>	<p><b>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</b></p> <p>Callaghan MJ, et al. Blood 2021;137:16. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>HAVEN 4 tiene altibajos.</p>																		
<p>75</p>	<p><b>Target Joint Resolution: Emicizumab</b></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><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.</p> <p>Callaghan MJ, et al. Blood 2021;137:16.          1. Storchman M, et al. J Thromb Haemostasis 2014;12:1026-1030. Reproduced for educational purposes only.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Patients with target joints at baseline, n</th> <th># of target joints at baseline</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HAVEN 1</td> <td>68</td> <td>159</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 2</td> <td>23</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 3</td> <td>97</td> <td>236</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 4</td> <td>29</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>TOTAL</td> <td>217</td> <td>519</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Patients with target joints at baseline, n	# of target joints at baseline	HAVEN 1	68	159	HAVEN 2	23	45	HAVEN 3	97	236	HAVEN 4	29	77	TOTAL	217	519	<p>Son importantes las articulaciones diana de resolución. Si se observan todos los ensayos, más del 99% de las articulaciones diana se resolvieron.</p>
Group	Patients with target joints at baseline, n	# of target joints at baseline																		
HAVEN 1	68	159																		
HAVEN 2	23	45																		
HAVEN 3	97	236																		
HAVEN 4	29	77																		
TOTAL	217	519																		
<p>76</p>	<p><b>Target Joint Resolution: Emicizumab</b></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><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.</p> <p>Callaghan MJ, et al. Blood 2021;137:16.          1. Storchman M, et al. J Thromb Haemostasis 2014;12:1026-1030. Reproduced for educational purposes only.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Patients with target joints at baseline, n</th> <th># of target joints at baseline</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HAVEN 1</td> <td>68</td> <td>159</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 2</td> <td>23</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 3</td> <td>97</td> <td>236</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 4</td> <td>29</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>TOTAL</td> <td>217</td> <td>519</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>99.2% of target joints resolved<sup>a</sup></b></p>	Group	Patients with target joints at baseline, n	# of target joints at baseline	HAVEN 1	68	159	HAVEN 2	23	45	HAVEN 3	97	236	HAVEN 4	29	77	TOTAL	217	519	<p>Así, casi todos los pacientes que participaron en estos ensayos, que entraron con una articulación diana, que fueron más de 200 pacientes en total, con 500 articulaciones diana, prácticamente todos se resolvieron. Es un resultado importante.</p>
Group	Patients with target joints at baseline, n	# of target joints at baseline																		
HAVEN 1	68	159																		
HAVEN 2	23	45																		
HAVEN 3	97	236																		
HAVEN 4	29	77																		
TOTAL	217	519																		

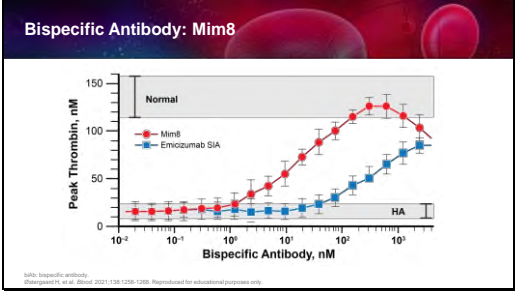
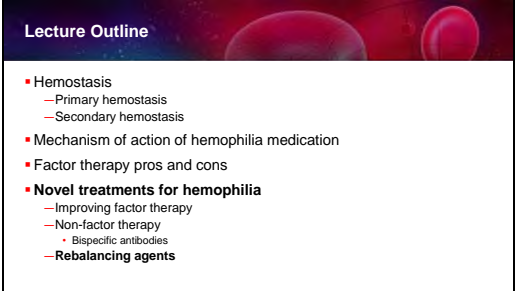
# Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>77</p>	 <p><b>Long-term Safety: Efficizumab</b></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 ≥5 participants were Hemorrhage (n=7, 1.8%) 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 &lt;1% (3/398) of participants<sup>3</sup></li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Total number of participants with ≥1 AE, n (%)</th> <th>Total (N=399)<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total number of patients, n (%)</td> <td>373 (93.5)</td> </tr> <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 ≥3 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>Systemic hypersensitivity/anaphylactoid reaction: 1 (0.3)<sup>5</sup></li> <li>TMA event related to concomitant aPCC and emicizumab: 3 (0.8)</li> <li>TE related to concomitant aPCC and emicizumab: 2 (0.5)</li> <li>Other TE (grade 1 device occlusion): 1 (0.3)</li> </ul> <p><small>*This 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. †All ISRs were mild to severe. ‡Assessed using the Simonson Criteria and included all participants that experienced individual symptoms. One participant experienced symptoms of abdominal pain and could not have been assessed. §Reported systemic hypersensitivity/anaphylactoid reaction using the emicizumab safety criteria. However, medical review of the case confirmed findings were not consistent with a systemic hypersensitivity/anaphylactoid reaction. ¶ADA, anti-drug antibody; AE, adverse event; aPCC, activated prothrombin complex concentrate; ISR, injection-site reaction; SAE, serious AE; TE, thromboembolic event. <sup>1</sup>Chiloezyg J, et al. N Engl J Med. 2017;377:809-818. <sup>2</sup>Proc Phenol, et al. ASH 2016. Abstract 633. <sup>3</sup>Reproduced for educational purposes only. <sup>4</sup>Chiloezyg J, et al. N Engl J Med. 2017;377:809-818. <sup>5</sup>Chiloezyg J, et al. ASH 2016. Abstract 633. <sup>6</sup>Chiloezyg J, et al. ASH 2016. Abstract 633. <sup>7</sup>Chiloezyg J, et al. ASH 2016. Abstract 633.</small></p>	Total number of participants with ≥1 AE, n (%)	Total (N=399) <sup>4</sup>	Total number of patients, n (%)	373 (93.5)	AE with fatal outcome	1 (0.3)	SAE	71 (17.8)	AE leading to withdrawal from treatment	5 (1.3)	Grade ≥3 AE	73 (18.3)	Related AE	134 (33.6)	Local ISR <sup>2</sup>	107 (26.8)	<p>Y luego, en términos de seguridad a largo plazo, no hubo muertes adicionales, eventos tromboembólicos o microangiopatía trombótica más allá de los reportados en el estudio original HAVEN 1 en este análisis de seguridad a largo plazo.</p> <p>Así que las estrategias de mitigación que se habían puesto en marcha, y la advertencia en el recuadro sobre no mezclar este producto con aPCC - si aPCC se va a utilizar para tratar el sangrado, tiene que ser utilizado para corta duración y en dosis relativamente más bajas. Y por lo tanto, desde que esto se ha cumplido, no hemos visto más de esos eventos de seguridad que vimos en HAVEN 1.</p>				
Total number of participants with ≥1 AE, n (%)	Total (N=399) <sup>4</sup>																					
Total number of patients, n (%)	373 (93.5)																					
AE with fatal outcome	1 (0.3)																					
SAE	71 (17.8)																					
AE leading to withdrawal from treatment	5 (1.3)																					
Grade ≥3 AE	73 (18.3)																					
Related AE	134 (33.6)																					
Local ISR <sup>2</sup>	107 (26.8)																					
<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><sup>1</sup>Chiloezyg J, et al. N Engl J Med. 2017;377:809-818. <sup>2</sup>Chiloezyg J, et al. ASH 2016. Abstract 633. <sup>3</sup>Chiloezyg J, et al. ASH 2016. Abstract 633. <sup>4</sup>Chiloezyg J, et al. ASH 2016. Abstract 633. <sup>5</sup>Chiloezyg J, et al. ASH 2016. Abstract 633. <sup>6</sup>Chiloezyg J, et al. ASH 2016. Abstract 633. <sup>7</sup>Chiloezyg J, et al. ASH 2016. Abstract 633.</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>Quiero señalar algunas cuestiones de seguridad con emicizumab en general. De nuevo, aquí tenemos la frecuencia, la identificación y las estrategias de mitigación.</p> <p>Así que la trombosis y TMA-de nuevo, la mitigación es, básicamente, evitar el uso de aPCC en dosis de más de 100 UI / kg durante más de 24 horas. Eso es lo que hay en la advertencia de la caja. Así que esa es la mitigación. Podemos utilizar aPCC para tratar hemorragias si es necesario, pero a dosis más bajas.</p> <p>Obviamente, la trombosis se identifica mediante un examen clínico y una ecografía, y la MAT mediante pruebas de laboratorio.</p> <p>Anticuerpos antidroga: son muy raros. Se han registrado 4 casos en total: 3 neutralizantes, 1 un anticuerpo de aclaramiento. En otras palabras, se trata de casos que realmente tuvieron un</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																			

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

		<p>impacto clínico. Se pueden identificar mostrando a un paciente con un TPT prolongado. Con emicizumab, si funciona, los pacientes tienen un TPT normal. No se ha identificado ninguna mitigación para estos pacientes.</p> <p>Y luego hubo 1 caso raro de nefritis lúpica que se mostró, que se presentó.</p>
<p>79</p>	 <p>The graph shows the relationship between the concentration of bispecific antibodies and the resulting peak thrombin levels. The x-axis represents the concentration of bispecific antibody in nM on a logarithmic scale from 10<sup>-2</sup> to 10<sup>2</sup>. The y-axis represents Peak Thrombin in nM, ranging from 0 to 150. Two data series are plotted: Mim8 (red line with circles) and Emicizumab SIA (blue line with squares). Mim8 shows a dose-dependent increase in peak thrombin, reaching a normal level of approximately 120 nM at 10<sup>1</sup> nM antibody concentration. Emicizumab SIA shows a much lower peak thrombin level, around 50 nM, even at 10<sup>2</sup> nM antibody concentration. A shaded area at the top of the graph is labeled 'Normal' and a shaded area at the bottom is labeled 'HA' (Hemophilia A).</p>	<p>También hay otro anticuerpo bispecifico llamado Mim8. Aquí, podemos verlo, mirando la generación de trombina en el eje Y. Se está comparando con un análogo de emicizumab.</p> <p>Y esencialmente lo que esto está mostrando es que a concentraciones más bajas, se obtienen picos más altos de trombinas con Mim8. Y de hecho, se puede llegar a un pico normal de trombina con esta molécula. Esto se extrae de estudios con animales.</p> <p>Así que esta molécula está ahora en desarrollo clínico. Los dos estudios de fase 1 están en marcha; se ha iniciado el estudio de fase 3. Así que es algo que hay que tener en cuenta. Hace un par de semanas se presentaron en el ISTH algunos datos sobre los primeros ensayos en humanos.</p>
<p>80</p>	 <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</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>Así que echemos un vistazo a los agentes de reequilibrio.</p>

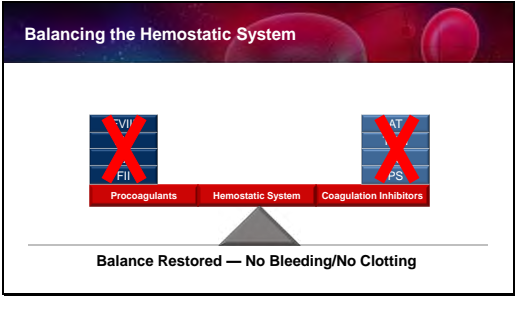
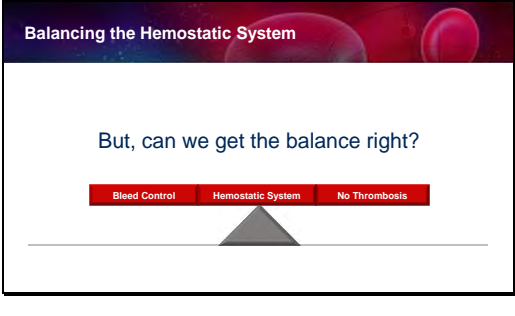
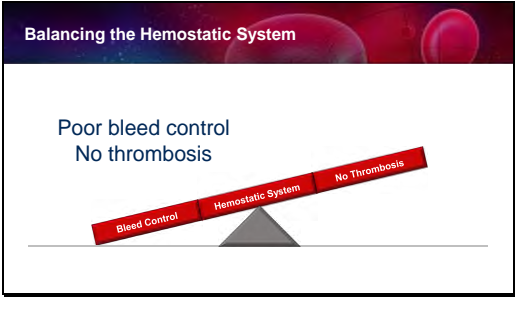
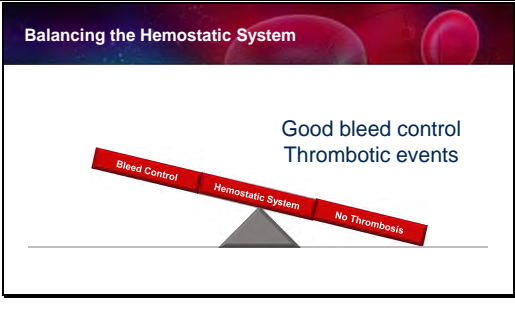
# Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>81</p>	<p><b>Novel Therapeutics: Mechanisms of Action</b></p> <p>The diagram illustrates the coagulation cascade and the mechanisms of various therapeutic agents. Key components include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inhibitors (dashed red arrows):</b> Emicizumab (inhibits FVIIIa), Anti-PS mAb and Anti-PS siRNA (inhibit PS), and Fitisiran (inhibits FII).</li> <li><b>Replacement therapy (green boxes):</b> Factor VIII, Factor IX, and Factor X.</li> <li><b>Substitution therapy (purple boxes):</b> Prothrombin (II) and Fibrinogen (I).</li> <li><b>Rebalancing agents (red boxes):</b> Protein C, Protein S, and Serpin PC.</li> <li><b>Other agents:</b> Concizumab, Marstacimab, BAY-1003884, and MG1113 (inhibit TFPI).</li> </ul>	<p>De nuevo, esta es la cascada de coagulación. Así que vamos a hablar de fitusiran; sobre todo de fitusiran. Un poco sobre serpin PC, y los inhibidores de TFPI. Pero por razones de tiempo, nos centraremos sólo en fitusiran.</p>
<p>82</p>	<p><b>Balancing the Hemostatic System</b></p> <p>The diagram shows a balanced scale representing the hemostatic system. On the left side (Procoagulants), there are blocks for FVIII, FIX, FX, and FII. On the right side (Coagulation Inhibitors), there are blocks for AT, TFPI, PC, and PS. The scale is perfectly balanced, indicating a healthy hemostatic system.</p>	<p>En primer lugar, ¿qué significa reequilibrar? El sistema hemostático está en equilibrio. Acabo de poner 4 factores coagulantes a la izquierda e inhibidores de la coagulación a la derecha. Y normalmente ese es nuestro sistema hemostático equilibrado.</p>
<p>83</p>	<p><b>Balancing the Hemostatic System</b></p> <p>The diagram shows a tilted scale representing a bleeding disorder. The left side (Procoagulants) is significantly lower than the right side (Coagulation Inhibitors). A large red 'X' is placed over the procoagulant blocks (FVIII, FIX, FX, FII), indicating their deficiency. Small images of a nosebleed, a leg injury, and a baby's face are shown, illustrating clinical manifestations of bleeding.</p> <p><b>Bleeding Disorder</b></p>	<p>Si nos falta una proteína en el lado izquierdo, tenemos un trastorno hemorrágico.</p>
<p>84</p>	<p><b>Balancing the Hemostatic System</b></p> <p>The diagram shows a tilted scale representing a thrombotic disorder. The right side (Coagulation Inhibitors) is significantly lower than the left side (Procoagulants). A large red 'X' is placed over the inhibitor blocks (AT, TFPI, PC, PS), indicating their deficiency. Small images of a child's arm, a hand injury, and a hand with a clot are shown, illustrating clinical manifestations of thrombosis.</p> <p><b>Thrombotic Disorder</b></p>	<p>Si nos falta una proteína en el lado derecho, tenemos un trastorno trombótico.</p>

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

85		<p>Pero si quitamos 1 proteína de cada lado, ¿hay alguna forma de reequilibrar el sistema de coagulación? Equilibrio restablecido, sin hemorragias ni coágulos.</p>
86		<p>Pero, ¿podemos conseguir el equilibrio adecuado?</p>
87		<p>Puede que no consigamos el equilibrio adecuado y tengamos un mal control de la hemorragia, aunque sin riesgo de trombosis.</p>
88		<p>O bien, podemos tener un buen control de la hemorragia, pero potencial para eventos trombóticos. Así que tenemos que encontrar el equilibrio perfecto.</p>



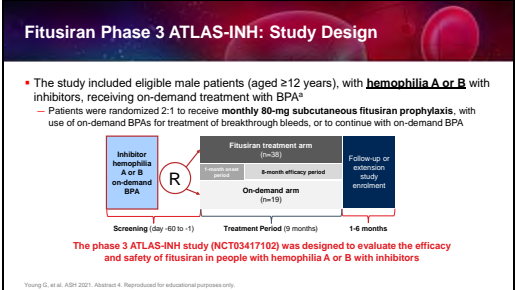
# Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<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>Hablemos de fitusiran. Se trata de una novedosa tecnología de ARN interferente de pequeño tamaño. Se administra por vía subcutánea. Y lo que hace es inhibir la producción de antitrombinas. Así que induce una deficiencia de antitrombina en el paciente que recibe esta molécula.</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"> <thead> <tr> <th>AT Lowering</th> <th>&lt;25%</th> <th>25%-50%</th> <th>50%-75%</th> <th>&gt;75%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients<sup>b</sup></td> <td>24</td> <td>51</td> <td>14</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Cumulative days</td> <td>602</td> <td>838</td> <td>862</td> <td>354</td> </tr> <tr> <td>Cumulative bleeds</td> <td>43</td> <td>54</td> <td>26</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>ABR<sup>c</sup> mean (SEM)</td> <td>34 ± 10</td> <td>20 ± 7</td> <td>14 ± 4</td> <td>6 ± 3</td> </tr> <tr> <td>ABR<sup>c</sup> median</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup>p &lt; .05.</p> <p><sup>b</sup>Phan KJ, et al. ASH 2015.</p> <p><sup>c</sup>Time as of December 31, 2015. *Number of patients with time spent in quartile. **For each subject, the ABR in each quartile is calculated by 305.24*(number of bleed / SEM number of days in quartile). **Median duration in quartile is also reported.</p>	AT Lowering	<25%	25%-50%	50%-75%	>75%	Patients <sup>b</sup>	24	51	14	9	Cumulative days	602	838	862	354	Cumulative bleeds	43	54	26	31	ABR <sup>c</sup> mean (SEM)	34 ± 10	20 ± 7	14 ± 4	6 ± 3	ABR <sup>c</sup> median	13	11	10	8	<p>Esto se ilustra aquí. Aquí, tenemos del estudio de fase 1 la estimación ABR en el eje Y por el porcentaje de disminución de la antitrombina en estos cuartiles en la parte inferior.</p> <p>Así que con un poco de disminución de la antitrombina, menos del 25%, realmente no conseguimos el control de la hemorragia. Pero a medida que baja la antitrombina más y más, se puede ver a medida que avanza hacia la derecha, tenemos más del 75% de reducción de la antitrombina. De hecho, se acaban produciendo menos hemorragias.</p>
AT Lowering	<25%	25%-50%	50%-75%	>75%																												
Patients <sup>b</sup>	24	51	14	9																												
Cumulative days	602	838	862	354																												
Cumulative bleeds	43	54	26	31																												
ABR <sup>c</sup> mean (SEM)	34 ± 10	20 ± 7	14 ± 4	6 ± 3																												
ABR <sup>c</sup> median	13	11	10	8																												
<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><b>ABR in subjects without inhibitors</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Median ABR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prestudy (n=12)</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>Observation period (n=19)</td> <td>12.0</td> </tr> <tr> <td>Observation period (n=19)</td> <td>1.01</td> </tr> </tbody> </table> <p>Median duration in observation period: 36 months (range: 5-45 months)</p> <p><b>ABR in subjects with inhibitors</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Median ABR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prestudy (n=19)</td> <td>42.0</td> </tr> <tr> <td>Observation period (n=19)</td> <td>0.44</td> </tr> </tbody> </table> <p>Median duration in observation period: 28 months (range: 7-36 months)</p> <p>Data updated: March 10, 2020. OLE: open-label extension.</p> <p>Phan KJ, et al. Presentation 2020 28 (page 154). Data provided abstract at WFOT 2020 Virtual Meeting P-P-UBA-4.2. (Reproduced by educational purposes only).</p>	Group	Median ABR	Prestudy (n=12)	2.0	Observation period (n=19)	12.0	Observation period (n=19)	1.01	Group	Median ABR	Prestudy (n=19)	42.0	Observation period (n=19)	0.44	<p>Se trata de un estudio de extensión en curso de fase 2. Extensión abierta es lo que significa OLE (open label extension).</p> <p>Mirando aquí a los pacientes sin inhibidores, el ABR en el eje Y con pacientes que están en profilaxis con cualquier producto de factor que estén tomando, tienen tasas de hemorragia bajas. Los que están a demanda tienen una mayor tasa de hemorragia. Los que recibieron fitusiran tuvieron una tasa de hemorragias muy baja, similar a la de la profilaxis.</p> <p>Si nos fijamos en los pacientes con inhibidores, realmente vemos una reducción drástica en el ABR en estos pacientes con el tiempo, de un ABR de 42 a menos de 1.</p>																
Group	Median ABR																															
Prestudy (n=12)	2.0																															
Observation period (n=19)	12.0																															
Observation period (n=19)	1.01																															
Group	Median ABR																															
Prestudy (n=19)	42.0																															
Observation period (n=19)	0.44																															

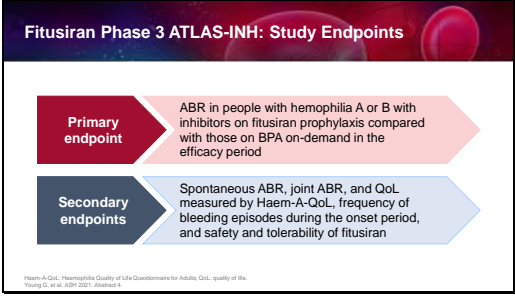
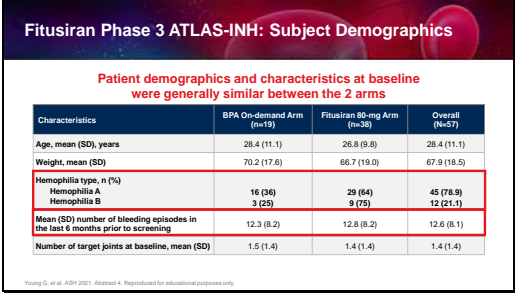
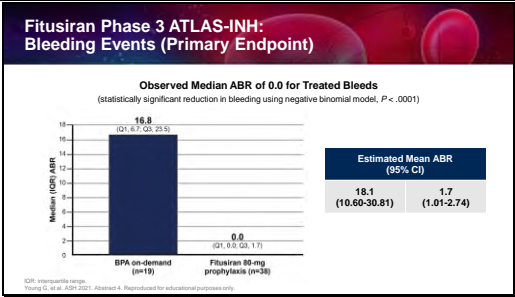
**Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad**

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

		<p>Este es el estudio de extensión en curso de fase 2.</p>
<p>92</p>		<p>Recientemente se han presentado los estudios de fase 3. Son tres:</p> <p>El ATLAS-INH, que es el estudio de inhibidores para pacientes mayores de 12 años.</p> <p>También está el estudio ATLAS-A/B, que es para pacientes sin inhibidores. Se presentó en la ASH como resumen de última hora. Se presentó en la ASH como resumen plenario.</p> <p>Y hace poco, en el ISTH, realizamos el estudio ATLAS-PPX, o estudio de profilaxis, en el que se compararon pacientes que recibían profilaxis.</p> <p>En otras palabras, este estudio es de pacientes con inhibidores y estamos comparando el fitusiran con el tratamiento a demanda. El estudio A/B que no tengo tiempo de mostrar compara el fitusiran también con el tratamiento a demanda, pero en pacientes sin inhibidores. Y el estudio de profilaxis tomó pacientes con y sin inhibidores que estaban en profilaxis y los comparó con fitusiran.</p> <p>Sólo tendré tiempo para explicar este estudio. Diré que los otros dos estudios, el estudio A/B y el estudio de profilaxis, muestran resultados similares.</p> <p>Así que aquí tenemos pacientes aleatorizados a fitusiran o a tratamiento continuado a demanda. De nuevo, estos</p>

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

		son pacientes con inhibidores, hemofilia A o B.																																
93	 <p><b>Primary endpoint</b>: ABR in people with hemophilia A or B with inhibitors on fitusiran prophylaxis compared with those on BPA on-demand in the efficacy period</p> <p><b>Secondary endpoints</b>: Spontaneous ABR, joint ABR, and QoL measured by Haem-A-QoL, frequency of bleeding episodes during the onset period, and safety and tolerability of fitusiran</p>	El criterio de valoración principal fue el ABR. Y luego hay una serie de puntos finales secundarios.																																
94	 <p><b>Patient demographics and characteristics at baseline were generally similar between the 2 arms</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristics</th> <th>BPA On-demand Arm (n=19)</th> <th>Fitusiran 30mg 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 (86)</td> <td>29 (64)</td> <td>45 (78.9)</td> </tr> <tr> <td>  Hemophilia B</td> <td>3 (25)</td> <td>9 (25)</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>	Characteristics	BPA On-demand Arm (n=19)	Fitusiran 30mg 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 (86)	29 (64)	45 (78.9)	Hemophilia B	3 (25)	9 (25)	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>Los pacientes eran en su mayoría pacientes con hemofilia A, pero se ve que el 20% tenía hemofilia B. Así que esa es la proporción típica, por lo general, a pesar de que con la hemofilia B vemos menos inhibidores.</p> <p>Se puede ver que estos pacientes tenían altas tasas de hemorragia. Esto es en los 6 meses anteriores al cribado; así que, en realidad, basta con doblar esa cifra para que el ABR sea más o menos de 25.</p> <p>La mayoría de ellos tienen articulaciones objetivo.</p>
Characteristics	BPA On-demand Arm (n=19)	Fitusiran 30mg 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 (86)	29 (64)	45 (78.9)																															
Hemophilia B	3 (25)	9 (25)	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)																															
95	 <p><b>Observed Median ABR of 0.0 for Treated Bleeds</b> (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 (Q1, Q3) ABR</th> <th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand (n=19)</td> <td>16.8 (6.7, 23.5)</td> <td>18.1 (10.60-30.81)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 30 mg prophylaxis (n=38)</td> <td>0.0 (0.0, 1.7)</td> <td>1.7 (1.01-2.74)</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Median (Q1, Q3) ABR	Estimated Mean ABR (95% CI)	BPA on-demand (n=19)	16.8 (6.7, 23.5)	18.1 (10.60-30.81)	Fitusiran 30 mg prophylaxis (n=38)	0.0 (0.0, 1.7)	1.7 (1.01-2.74)	He aquí los datos clave. El brazo del agente de derivación a demanda es de color azul. Tenían un ABR medio de 17. Y en fitusiran, la media de ABR era cero.																							
Group	Median (Q1, Q3) ABR	Estimated Mean ABR (95% CI)																																
BPA on-demand (n=19)	16.8 (6.7, 23.5)	18.1 (10.60-30.81)																																
Fitusiran 30 mg prophylaxis (n=38)	0.0 (0.0, 1.7)	1.7 (1.01-2.74)																																

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>96</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Bleeding Events (Primary Endpoint)</b></p> <p><b>Observed Median ABR of 0.0 for Treated Bleeds</b> (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 (SDR) ABR</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand (n=19)</td> <td>16.8</td> <td>(10.60-30.81)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)</td> <td>0.0</td> <td>(1.01-2.74)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Estimated Mean ABR (95% CI)</p> <p>18.1 (10.60-30.81) vs 1.7 (1.01-2.74)</p>	Group	Median (SDR) ABR	95% CI	BPA on-demand (n=19)	16.8	(10.60-30.81)	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	0.0	(1.01-2.74)	<p>Las medias, a la izquierda, bajaron de 18 a 1,7.</p>									
Group	Median (SDR) ABR	95% CI																		
BPA on-demand (n=19)	16.8	(10.60-30.81)																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	0.0	(1.01-2.74)																		
<p>97</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Analysis of Patients With Zero Bleeding Events</b></p> <p><b>Zero Observed Treated Bleeding Events</b> (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 Bleeding Events</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand (n=19)</td> <td>5.3 (n=1)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)</td> <td>65.8 (n=25)</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Percentage of Patients With Zero Bleeding Events	BPA on-demand (n=19)	5.3 (n=1)	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	65.8 (n=25)	<p>Si nos fijamos en el porcentaje de pacientes con cero hemorragias, tuvimos 1 paciente de los 19, el 5% en el brazo a demanda durante la fase principal del ensayo, que fue de 9 meses.</p>												
Group	Percentage of Patients With Zero Bleeding Events																			
BPA on-demand (n=19)	5.3 (n=1)																			
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	65.8 (n=25)																			
<p>98</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Analysis of Patients With Zero Bleeding Events</b></p> <p><b>Zero Observed Treated Bleeding Events</b> (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 Bleeding Events</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand (n=19)</td> <td>5.3 (n=1)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)</td> <td>65.8 (n=25)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Reduction of Bleeding Events</p>	Group	Percentage of Patients With Zero Bleeding Events	BPA on-demand (n=19)	5.3 (n=1)	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	65.8 (n=25)	<p>Y en el brazo de fitusiran, casi dos tercios de los pacientes, el 66%, no tuvieron ninguna hemorragia. Obviamente, una diferencia muy dramática e importante.</p>												
Group	Percentage of Patients With Zero Bleeding Events																			
BPA on-demand (n=19)	5.3 (n=1)																			
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	65.8 (n=25)																			
<p>99</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Treated Spontaneous and Joint Bleeds (Secondary Endpoints)</b></p> <p><b>Median Observed ABR for Treated Spontaneous Bleeds During Efficacy Period</b> (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>(3.4-23.3)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)</td> <td>0.0</td> <td>(0.0-0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Median Observed ABR for Treated Joint Bleeds During Efficacy Period</b> (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>(3.4-20.0)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)</td> <td>0.0</td> <td>(0.0-0.0)</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Median Observed ABR	95% CI	BPA on-demand (n=19)	13.4	(3.4-23.3)	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	0.0	(0.0-0.0)	Group	Median Observed ABR	95% CI	BPA on-demand (n=19)	11.7	(3.4-20.0)	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	0.0	(0.0-0.0)	<p>Si observamos las hemorragias espontáneas o las hemorragias tratadas, volvemos a ver las mismas reducciones.</p>
Group	Median Observed ABR	95% CI																		
BPA on-demand (n=19)	13.4	(3.4-23.3)																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	0.0	(0.0-0.0)																		
Group	Median Observed ABR	95% CI																		
BPA on-demand (n=19)	11.7	(3.4-20.0)																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	0.0	(0.0-0.0)																		

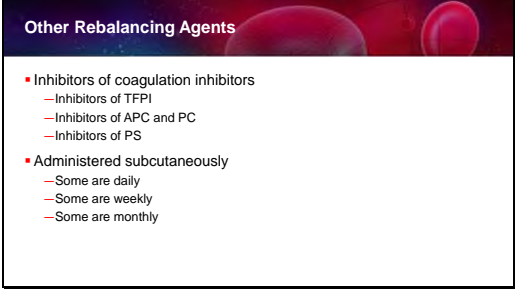
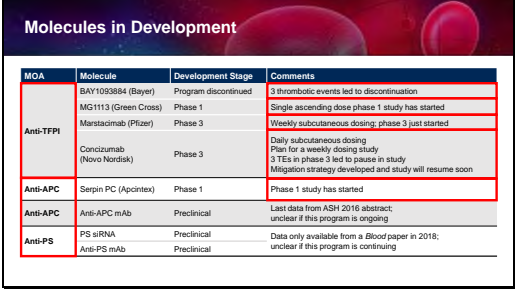
# Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>100</p>		<p>Al comparar el agente de derivación a demanda con el fitusiran, de nuevo, mediana ABR cero tanto para las hemorragias espontáneas como para las hemorragias articulares tratadas, que es lo que aparece a la derecha.</p>																																	
<p>101</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 TESA</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>	TEAE Category, n (%)	BPA On-demand (n=19)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)	Any TEAE	11 (57.9)	38 (92.7)	Any TESA	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>Hubo algunos acontecimientos adversos; en particular 11 acontecimientos adversos derivados del tratamiento de especial interés en el grupo de 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 TESA	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>102</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>TEAES 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;3 x 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>Differences in reported TEAES between the fitusiran prophylaxis arm and BPA on-demand arm were consistent with previously identified risks of fitusiran</p>	TEAES Category Preferred Term, n (%)	BPA On-demand (n=19)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)	<b>ALT or AST elevations &gt;3 x 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>Y estos comprendían en su mayoría elevaciones ALT, como se ve en la parte superior.</p> <p>Ahora bien, ninguno de ellos condujo a la interrupción del fármaco del estudio. La mayoría de ellos se resolvieron con el tiempo o básicamente se mantuvieron estables en rangos que no eran preocupantes. Así que estos pacientes continuaron a pesar de las elevaciones de AST/ALT. De nuevo, no eran muy significativamente elevados.</p> <p>Y luego hubo 2 pacientes con trombosis venosa profunda. Parecen 4, pero en esos 3, el nivel en realidad debería estar un poco más abajo. Los 3 primeros son el mismo paciente, sólo que con diferentes nombres para su coágulo: trombosis venosa profunda, trombosis venosa subclavia, una forma superficial de flebitis.</p> <p>El otro paciente tenía una sospecha de evento trombótico llamado trombosis de</p>
TEAES Category Preferred Term, n (%)	BPA On-demand (n=19)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)																																	
<b>ALT or AST elevations &gt;3 x 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)																																	

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

		<p>los vasos espinales que en realidad no se confirmó del todo.</p> <p>Pero esos son los acontecimientos adversos de especial interés.</p>																																				
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>No tengo tiempo para entrar en esas otras moléculas. Tenemos datos clínicos sobre algunos de ellos.</p>																																				
104	 <table border="1" data-bbox="305 898 784 1087"> <thead> <tr> <th>MOA</th> <th>Molecule</th> <th>Development Stage</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>BAY1093884 (Bayer)</td> <td>Program discontinued</td> <td>3 thrombotic events led to discontinuation</td> </tr> <tr> <td></td> <td>MG1113 (Green Cross)</td> <td>Phase 1</td> <td>Single ascending dose phase 1 study has started</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Marstacimab (Pfizer)</td> <td>Phase 3</td> <td>Weekly subcutaneous dosing; phase 3 just started</td> </tr> <tr> <td>Anti-TFPI</td> <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 (Apcintex)</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 the program is ongoing</td> </tr> <tr> <td>Anti-PS</td> <td>PS siRNA</td> <td>Preclinical</td> <td>Data only available from a Blood paper in 2016;</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Anti-PS mAb</td> <td>Preclinical</td> <td>unclear if this program is continuing</td> </tr> </tbody> </table>	MOA	Molecule	Development Stage	Comments		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	Anti-TFPI	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 (Apcintex)	Phase 1	Phase 1 study has started	Anti-APC	Anti-APC mAb	Preclinical	Last data from ASH 2016 abstract: unclear if the program is ongoing	Anti-PS	PS siRNA	Preclinical	Data only available from a Blood paper in 2016;		Anti-PS mAb	Preclinical	unclear if this program is continuing	<p>Ahora os mostraré una tabla aquí. Tenemos las moléculas anti-TFPI. En primer lugar, la molécula de Bayer ya no está en desarrollo debido a los acontecimientos trombóticos.</p> <p>Tenemos el producto de Pfizer, marstacimab, que está en fase 3.</p> <p>El concizumab también está en fase 3. Se produjeron algunos episodios trombóticos, lo que llevó a una pausa en el estudio y al desarrollo de una estrategia de mitigación. Y el estudio realmente se ha reanudado; dice que se reanudará pronto, pero se ha reanudado ahora por un tiempo.</p> <p>Las moléculas serpin PC están en fase 1 y pronto iniciarán la fase 3.</p> <p>No estoy al tanto de lo que ocurre con esos otros 2 de la parte inferior, el anticuerpo monoclonal anti-APC o esas moléculas contra la proteína S.</p> <p>Así que ese es realmente el resumen de estas moléculas.</p>
MOA	Molecule	Development Stage	Comments																																			
	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																																			
Anti-TFPI	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 (Apcintex)	Phase 1	Phase 1 study has started																																			
Anti-APC	Anti-APC mAb	Preclinical	Last data from ASH 2016 abstract: unclear if the program is ongoing																																			
Anti-PS	PS siRNA	Preclinical	Data only available from a Blood paper in 2016;																																			
	Anti-PS mAb	Preclinical	unclear if this program is continuing																																			

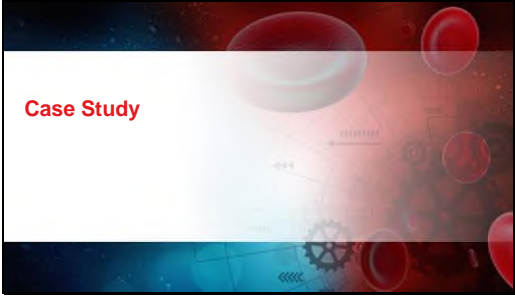
# Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

<p>105</p>	<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>Por último, brevemente, la terapia génica. Es una infusión de una sola vez con el objetivo de proporcionar lo que llamamos nivel de factor terapéutico y esperamos que de forma permanente. Así que el objetivo al que aspiramos es que esto sea permanente.</p>																																																																																																								
<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>Date 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>Valoctocogene roxaparvec</td> <td>AAV1-10710-02</td> <td>BioCrine</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Valoctocogene fitelparvec</td> <td>AAV1-05</td> <td>Pfizer (Sangamo)</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SPK-8011</td> <td>AAV-SpA200</td> <td>Roche/Spark</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AAV-19428/AAV-2098623</td> <td>AAV1-27FV8</td> <td>Sangamo</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spark-8016</td> <td>AAV-SpA200</td> <td>Spark</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Go-8</td> <td>AAV10-based encoding FVIII-V3 variant</td> <td>UCLA/8 Jude</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ET3</td> <td>HSC and lentivirus</td> <td>Expression Therapeutics</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>YUVA-01-F901</td> <td>HSC/MSC and lentivirus</td> <td>SGMR</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Phagelet (MUT6)</td> <td>Autologous CD34+PBSC transduced with a lentiviral vector</td> <td>MCWiconan</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAK-754 (formerly BAX 005/SPK54)</td> <td>AAV1-based gene therapy (B2019-FVIII variant)</td> <td>Takeda</td> <td>Discontinued</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spark-8016 (inhibitor)</td> <td>AAV-SpA200</td> <td>Spark</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AMT-103 (inhibitor)</td> <td>AAV1-based gene therapy using a F1X variant (F1X-F1X)</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	Date Identified	Pre-CT Lead-in Study Started	CT Dosing Started	CT Dosing Completed	Valoctocogene roxaparvec	AAV1-10710-02	BioCrine	Phase 3					Valoctocogene fitelparvec	AAV1-05	Pfizer (Sangamo)	Phase 3					SPK-8011	AAV-SpA200	Roche/Spark	Phase 3					AAV-19428/AAV-2098623	AAV1-27FV8	Sangamo	Phase 1/2					Spark-8016	AAV-SpA200	Spark	Phase 1/2					Go-8	AAV10-based encoding FVIII-V3 variant	UCLA/8 Jude	Phase 1					ET3	HSC and lentivirus	Expression Therapeutics	Phase 1					YUVA-01-F901	HSC/MSC and lentivirus	SGMR	Phase 1					Phagelet (MUT6)	Autologous CD34+PBSC transduced with a lentiviral vector	MCWiconan	Phase 1					TAK-754 (formerly BAX 005/SPK54)	AAV1-based gene therapy (B2019-FVIII variant)	Takeda	Discontinued					Spark-8016 (inhibitor)	AAV-SpA200	Spark	Phase 1/2					AMT-103 (inhibitor)	AAV1-based gene therapy using a F1X variant (F1X-F1X)	UniQure	Preclinical studies					<p>Existen varios ensayos clínicos con FVIII. Hay tres en fase 3: el valoctocogén roxaparvec, el giroctocogén fitelparvec y la molécula SPK.</p> <p>Y luego hay otras que se pueden ver que están en fases más tempranas, algunas de las cuales continúan su desarrollo.</p>
Product Name(s)	Name(s) of Active Ingredient	Developer/Manufacturer	Development Stage	Date Identified	Pre-CT Lead-in Study Started	CT Dosing Started	CT Dosing Completed																																																																																																			
Valoctocogene roxaparvec	AAV1-10710-02	BioCrine	Phase 3																																																																																																							
Valoctocogene fitelparvec	AAV1-05	Pfizer (Sangamo)	Phase 3																																																																																																							
SPK-8011	AAV-SpA200	Roche/Spark	Phase 3																																																																																																							
AAV-19428/AAV-2098623	AAV1-27FV8	Sangamo	Phase 1/2																																																																																																							
Spark-8016	AAV-SpA200	Spark	Phase 1/2																																																																																																							
Go-8	AAV10-based encoding FVIII-V3 variant	UCLA/8 Jude	Phase 1																																																																																																							
ET3	HSC and lentivirus	Expression Therapeutics	Phase 1																																																																																																							
YUVA-01-F901	HSC/MSC and lentivirus	SGMR	Phase 1																																																																																																							
Phagelet (MUT6)	Autologous CD34+PBSC transduced with a lentiviral vector	MCWiconan	Phase 1																																																																																																							
TAK-754 (formerly BAX 005/SPK54)	AAV1-based gene therapy (B2019-FVIII variant)	Takeda	Discontinued																																																																																																							
Spark-8016 (inhibitor)	AAV-SpA200	Spark	Phase 1/2																																																																																																							
AMT-103 (inhibitor)	AAV1-based gene therapy using a F1X variant (F1X-F1X)	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>Date 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 etranacogene dezaparvec</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-2001 fidanacogene elaparvec</td> <td>Factor variant - AAV-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 - AAV1-03</td> <td>Freeline</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SB-FIX</td> <td>AAV1-delivered ZFN</td> <td>Sangamo</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AMT-000</td> <td>AAV5</td> <td>UniQure</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>YUVA-01-F901</td> <td>HSC/MSC with lentivirus</td> <td>SGMR</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAK-760 (formerly BIPR040/AAV1000/BAX 335)</td> <td>AAV1-based gene therapy using F1X 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	Date Identified	Pre-CT Lead-in Study Started	CT Dosing Started	CT Dosing Completed	AMT-001 etranacogene dezaparvec	Factor variant - AAV5	CSL Behring (UniQure)	Phase 3					SPK-2001 fidanacogene elaparvec	Factor variant - AAV-SpA100	Pfizer (Spark)	Phase 3					FLT180a	Factor variant - AAV1-03	Freeline	Phase 1/2					SB-FIX	AAV1-delivered ZFN	Sangamo	Phase 1/2					AMT-000	AAV5	UniQure	Phase 1/2					YUVA-01-F901	HSC/MSC with lentivirus	SGMR	Phase 1					TAK-760 (formerly BIPR040/AAV1000/BAX 335)	AAV1-based gene therapy using F1X Factor variant	Takeda	Discontinued					<p>Para la hemofilia B, hay 3 que están en fase 3. Uno es el etranacogene dezaparvec, desarrollado originalmente por uniQure y ahora por CSL Behring. Fidanacogene elaparvec, que es la molécula de SPK. Y luego la molécula de Freeline conocida como FLT180a. Pero ahora también tiene un nombre, verbrinacogene setparvec. Sé que es difícil recordar y decir esos nombres.</p> <p>Esos son los que están más avanzados en el desarrollo, aunque hay algunos otros, como vemos ahí, que están un poco más retrasados. Realmente no tendré tiempo de entrar en esos.</p>																																								
Product Name(s)	Name(s) of Active Ingredient	Developer/Manufacturer	Development Stage	Date Identified	Pre-CT Lead-in Study Started	CT Dosing Started	CT Dosing Completed																																																																																																			
AMT-001 etranacogene dezaparvec	Factor variant - AAV5	CSL Behring (UniQure)	Phase 3																																																																																																							
SPK-2001 fidanacogene elaparvec	Factor variant - AAV-SpA100	Pfizer (Spark)	Phase 3																																																																																																							
FLT180a	Factor variant - AAV1-03	Freeline	Phase 1/2																																																																																																							
SB-FIX	AAV1-delivered ZFN	Sangamo	Phase 1/2																																																																																																							
AMT-000	AAV5	UniQure	Phase 1/2																																																																																																							
YUVA-01-F901	HSC/MSC with lentivirus	SGMR	Phase 1																																																																																																							
TAK-760 (formerly BIPR040/AAV1000/BAX 335)	AAV1-based gene therapy using F1X 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>Factor-Based</th> <th colspan="2">Non-Factor</th> <th colspan="2">Gene Therapy*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Efanesoctocog alfa (BIVV 001)</td> <td>EHL 2.0</td> <td>Fitisiran</td> <td>Anti-AT</td> <td>Valoctocogene roxaparvec</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. <sup>b</sup>Excluding gene therapy programs for inhibitor patients.</small></p>	Hemophilia A					Factor-Based	Non-Factor		Gene Therapy*		Efanesoctocog alfa (BIVV 001)	EHL 2.0	Fitisiran	Anti-AT	Valoctocogene roxaparvec	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>Otras terapias futuras -de nuevo, aquí tenemos la hemofilia A, ya las hemos mencionado. Para la hemofilia A, también, terapias no de factor. Hemos mencionado fitusiran. Concizumab y marstacimab, anti-TFPI. De forma abreviada Mim8. Serpin PC. Y luego, las terapias génicas que se ven a la derecha.</p>																																																																										
Hemophilia A																																																																																																										
Factor-Based	Non-Factor		Gene Therapy*																																																																																																							
Efanesoctocog alfa (BIVV 001)	EHL 2.0	Fitisiran	Anti-AT	Valoctocogene roxaparvec																																																																																																						
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>																																																																																																						

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

109	<p><b>Other Future Therapies (cont)</b></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 dezaparovec</td> </tr> <tr> <td>SIG-002</td> <td>Implanted spheres</td> <td>Concizumab</td> <td>Anti-TFPI</td> <td>Fidanacogene elaparovec</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 dezaparovec	SIG-002	Implanted spheres	Concizumab	Anti-TFPI	Fidanacogene elaparovec	RANI pill	Oral FIX	Serpin PC	Anti-PC	FLT-180a					Others	<p>Para la hemofilia B, también existen esas esferas implantadas, pero no creo que eso avance. No estoy seguro de lo que pasó con esta molécula dalcinonacog alfa, un FIX subQ. Sé que esa empresa ya no existe. Así que supongo que esa molécula está potencialmente disponible si alguien quiere trabajar en ella.</p> <p>Y la píldora RANI, una píldora robótica que aún no se ha probado en humanos.</p> <p>Para las terapias no de factor de la hemofilia B, de nuevo, mencionamos fitusiran, concizumab y marstacimab, así como serpin PC y luego las moléculas de terapia génica.</p>
Hemophilia B																																
Factor-Based		Non-Factor		Gene Therapy*																												
Dalcinonacog A	SubQ FIX	Fitusiran	Anti-AT	Etranacogene dezaparovec																												
SIG-002	Implanted spheres	Concizumab	Anti-TFPI	Fidanacogene elaparovec																												
RANI pill	Oral FIX	Serpin PC	Anti-PC	FLT-180a																												
				Others																												
110	 <p><b>Case Study</b></p>	<p>Un caso práctico con un estudiante universitario de 20 años con hemofilia A grave.</p>																														
111	<p><b>Case: Introduction</b></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>Había estado tomando una molécula profiláctica de semivida estándar 3 veces por semana desde que era muy pequeño, un niño pequeño.</p> <p>Su trabajo/estudio consiste en abrir la biblioteca de la universidad a primera hora de la mañana y le resulta muy difícil tomar sus dosis a primera hora del día, por lo que no ha sido muy constante.</p> <p>Pregunta por alternativas a su actual régimen profiláctico.</p>																														



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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

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>Por lo demás, goza de buena salud. No toma otros medicamentos. No fuma. Bebe alcohol ocasionalmente.</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>Se le diagnosticó poco después de nacer, cuando sufrió una hemorragia importante a causa de una circuncisión. Y de nuevo, ha tenido un curso típico. No voy a leer todas las líneas por falta de tiempo.</p> <p>Realmente no ha tenido hemorragias articulares, y ha estado bastante bien haciendo todas sus infusiones. Así que ha sido, en general, bastante adherente. Es sólo que este trabajo de las 6 de LA mañana le está complicando su rutina.</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>Ahora también es más activo. Por lo tanto, está interesado en un programa de dosificación más conveniente, pero le preocupa tener hemorragias porque ha conseguido evitarlas bastante bien.</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>¿Qué molécula podría elegir para él? Bueno, el BIV001 aún no está disponible, pero es una vez a la semana, por lo que podría dosificarlo los fines de semana, por ejemplo, y no preocuparse de que interfiera con el trabajo. Le proporciona niveles altos durante toda la semana, por lo que debería ayudarle, incluso con su actividad.</p>

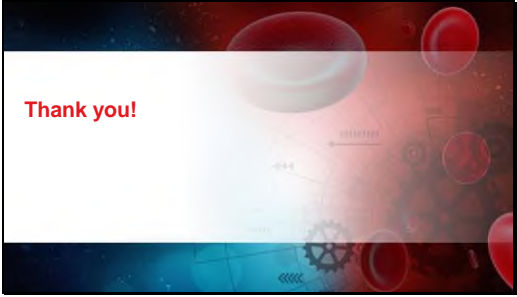
## Cambio de objetivos en la hemofilia A y B: Nuevos tratamientos dirigidos al mecanismo intrínseco de la patología de la enfermedad

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

116	<p>Case: What Treatment Would You Consider?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BIVV001 (investigational) – 1x a week dosage</li> <li>▪ Subcutaneous therapy options</li> </ul>	<p>Por otro lado, puede que quiera un tipo de terapia diferente, como una terapia subcutánea que pueda administrarse, digamos, cada 2 semanas, cada 4 semanas, o incluso cada mes, o menos. Y por eso, hay algunas opciones subcutáneas que están disponibles ahora en forma de emicizumab. También hay otras opciones subcutáneas que serán una posibilidad para él en el futuro.</p>
117	<p>Case: What Treatment Would You Consider?</p> <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>Así que creo que la clave está en conocer bien a los pacientes. Pregúnteles cuáles son sus valores, qué es importante para ellos ¿Es importante que tengan una protección contra la hemorragia muy alta? ¿Es importante que tengan una carga de tratamiento realmente baja? ¿Se trata de una combinación de ambas cosas en la que estarían contentos con una carga de tratamiento mejorada, pero al mismo tiempo quieren asegurarse de que están protegidos por participar en actividades?</p> <p>Ésas son las preguntas que debes hacerte. Y, por último, conocer las moléculas disponibles y las que estarán disponibles en un futuro no muy lejano para poder elegir la mejor opción para el paciente.</p>
118	<p>Conclusions</p> <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>Para resumir, diré que se están desarrollando muchas terapias para la hemofilia. En el pasado, básicamente elegíamos qué tipo de terapia de factor porque era lo único que teníamos. Y no había mucho donde elegir hasta que conseguimos los FVIII de semivida prolongada. Y entonces había algunas opciones diferentes.</p> <p>Pero ahora también tenemos emicizumab. En el futuro, también tendremos efanesoctocog alfa. En un futuro demasiado lejano también, concizumab, fitusiran y marstacimab. Así que muy</p>

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

Hemostasia en Hemofilia: Los nuevos tratamientos se basan en un mejor conocimiento de la enfermedad

		<p>pronto, va a tener muchas opciones para sus pacientes con hemofilia A y B.</p> <p>¿Son niños? ¿Son adultos? ¿Tienen inhibidores? ¿No tienen inhibidores? ¿Son adherentes? ¿No son adherentes? Hay muchas preguntas que debemos hacerles para poder elegir la mejor opción para ellos.</p> <p>Y no olvidemos la terapia génica. Para los mayores de 18 años, eso también podría convertirse en una opción, la posibilidad de recibir una única infusión que les proteja de las hemorragias y no tener que infundirse ningún tipo de producto durante quizá años. Y puede que incluso de forma permanente; aunque, de nuevo, no estoy seguro de que lo tengamos todavía porque necesitamos ver esos datos avanzando.</p>
119		<p>Con esto, pongo punto final a mi intervención. Muchas gracias.</p>