

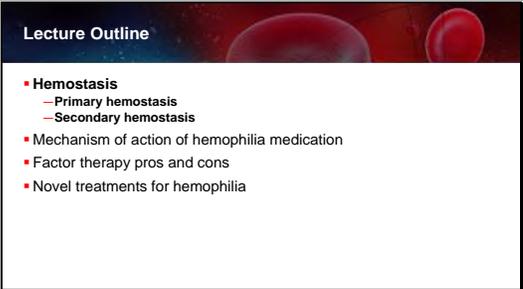
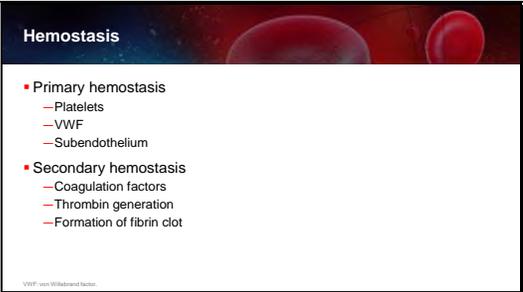
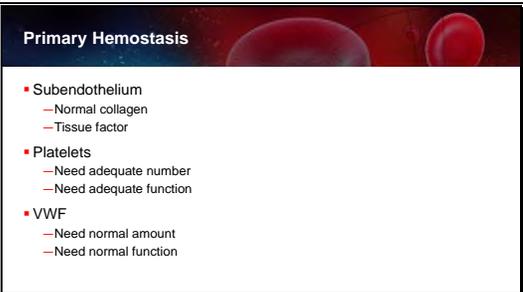
**Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen**

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

1		<p>Mein Name ist Guy Young, und wir werden einige Grundlagen der Hämophilie und auch einige der neuen Behandlungsmethoden besprechen, die wir entwickeln.</p>
2		
3	<p><b>Learning Objectives</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Explain the intrinsic pathological mechanisms of hemophilia and how emerging treatments target these pathways in efforts to normalize hemostasis</li> <li>▪ Review benefits and disadvantages of current treatments for hemophilia A and B</li> <li>▪ Evaluate recent clinical trial data on factor and nonfactor replacement strategies for patients with hemophilia A and B and how they fit within treatment paradigms to achieve goals</li> </ul>	<p>Zunächst wollen wir natürlich das Wissen über die Krankheit verstehen und wie dieses Wissen in die neue Behandlung einfließt. Hier sind die Lernziele im Einzelnen:</p> <p>Erläuterung der intrinsischen pathologischen Mechanismen der Hämophilie und der Art und Weise, wie neue Behandlungen auf diese Mechanismen abzielen, um die Hämostase zu normalisieren.</p> <p>Überprüfen der Vor- und Nachteile der derzeitigen Behandlungen für Hämophilie A und B.</p> <p>Bewertung aktueller klinischer Studiendaten zu Faktor- und Nicht-Faktor-Substitutionsstrategien für Patienten mit Hämophilie A und B und deren Einordnung in Behandlungsparadigmen zur Erreichung der Ziele.</p>

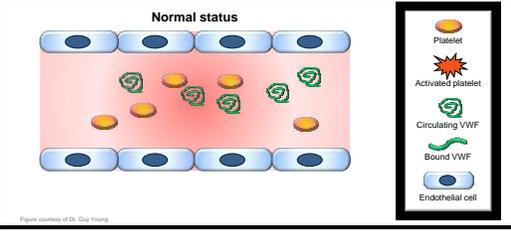
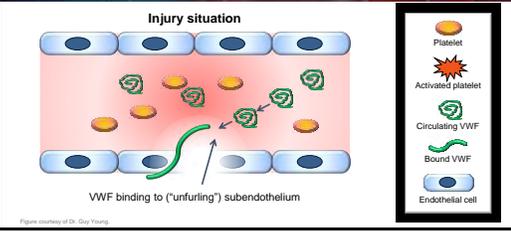
## Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

4	 <p><b>Lecture Outline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Primary hemostasis</li> <li>– Secondary hemostasis</li> </ul> </li> <li>▪ Mechanism of action of hemophilia medication</li> <li>▪ Factor therapy pros and cons</li> <li>▪ Novel treatments for hemophilia</li> </ul>	<p>Hier ist die grundlegende Gliederung der Vorlesung:</p> <p>Zuerst werden wir die Hämostase besprechen, nur einige Grundlagen der Hämostase. Wir werden über den Wirkmechanismus von Hämophilie-Medikamenten sprechen. Wir werden über die Faktor-Therapie, ihre Stärken und Schwächen sprechen. Und dann besprechen wir neue Behandlungsmöglichkeiten für Hämophilie.</p>
5	 <p><b>Hemostasis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Primary hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Platelets</li> <li>– VWF</li> <li>– Subendothelium</li> </ul> </li> <li>▪ Secondary hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Coagulation factors</li> <li>– Thrombin generation</li> <li>– Formation of fibrin clot</li> </ul> </li> </ul>	<p>Zuerst also die Hämostase. Wir unterteilen sie grundsätzlich in 2 Teile, obwohl eigentlich alles gleichzeitig geschieht.</p> <p>Zur primären Hämostase gehören die Thrombozyten, der von-Willebrand-Faktor und das Subendothel.</p> <p>Die sekundäre Hämostase ist das, worüber wir sprechen, wenn wir über die Gerinnungsfaktoren und die Bildung eines Fibringerinnsels sprechen.</p>
6	 <p><b>Primary Hemostasis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Subendothelium             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Normal collagen</li> <li>– Tissue factor</li> </ul> </li> <li>▪ Platelets             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Need adequate number</li> <li>– Need adequate function</li> </ul> </li> <li>▪ VWF             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Need normal amount</li> <li>– Need normal function</li> </ul> </li> </ul>	<p>Was ist also an der primären Hämostase beteiligt? Es gibt im Grunde 3 Teile des Körpers.</p> <p>Das Subendothel, der Bereich unter den Blutgefäßen, der diese stützt. Dort finden wir Kollagen und Gewebefaktor als wichtige Proteine, die am Gerinnungssystem beteiligt sind.</p> <p>Dann gibt es die Thrombozyten, wie ich bereits erwähnt habe, und den von-Willebrand-Faktor. Und damit die primäre Hämostase wirksam ist, brauchen wir eine ausreichende Anzahl und Funktion dieser beiden Komponenten.</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<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><small>© 2008 American Society of Hematology</small></p>	<p>Der von-Willebrand-Faktor hat im Wesentlichen 2 Funktionen: Er bindet Blutplättchen und fungiert außerdem als Trägerprotein für FVIII.</p> <p>Sie sollten sich darüber im Klaren sein, dass der von-Willebrand-Faktor ein Akute-Phase-Reaktant ist und durch physiologischen Stress, natürlich durch Medikamente wie Desmopressin und Östrogen sowie durch eine Schwangerschaft erhöht wird.</p> <p>Diese Bedingungen können also die Werte des von-Willebrand-Faktors fälschlicherweise erhöhen und dazu führen, dass die Laborwerte eines Patienten, der möglicherweise an der von-Willebrand-Krankheit leidet, eigentlich normal aussehen. Denken Sie also daran, wenn Sie über einen Test auf die von-Willebrand-Krankheit nachdenken.</p>
<p>8</p>	<p><b>VWF, Endothelial Cells, and Platelets</b></p> <p><b>Normal status</b></p>  <p><small>Figure courtesy of Dr. Guy Young</small></p>	<p>Hier sehen Sie, wie der von-Willebrand-Faktor, Endothelzellen und Blutplättchen zusammenwirken. In einem normalen Zustand haben wir hier also ein Blutgefäß mit Endothelzellen oben und unten.</p>
<p>9</p>	<p><b>VWF, Endothelial Cells, and Platelets</b></p> <p><b>Injury situation</b></p>  <p><small>Figure courtesy of Dr. Guy Young</small></p>	<p>Wenn ein Blutgefäß reißt, haben wir das von-Willebrand-Faktor-Molekül, das normalerweise in dieser kreisförmigen Form zirkuliert. Ich habe es hier in dieser Zeichnung als eine Art Spirale dargestellt. Wenn es jedoch zu einem Riss im Endothel kommt, entfaltet sich die Schleife, und der von-Willebrand-Faktor wird zu diesem langen, fadenförmigen Molekül.</p>

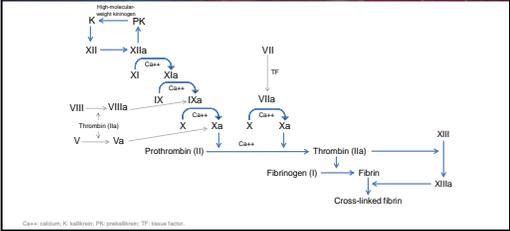
## Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>10</p>	<p>VWF binding "capturing" platelet via platelet glycoprotein 1b receptor</p>	<p>Als Nächstes bindet es nicht nur das Kollagen im Subendothel, wo sich Rezeptoren für den von-Willebrand-Faktor befinden, sondern es fängt sozusagen auch die zirkulierenden Thrombozyten über Glykoprotein 1b ein.</p>
<p>11</p>	<p>Platelet adhesion via VWF and platelet activation</p>	<p>Dies führt dann zu einer Aktivierung der Thrombozyten. Daraus resultiert im Wesentlichen der erste Teil der Hämostase, der als Thrombozytenadhäsion bezeichnet wird, die über die Bindung des von-Willebrand-Faktors und die Thrombozytenaktivierung stattfindet. Das führt wiederum zur Thrombozytenaggregation, und auf dieser Oberfläche wirkt dann die Gerinnungskaskade, und hier werden später Thrombin und Fibrin gebildet.</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>Was die sekundäre Hämostase betrifft, so werden wir uns die klassische Gerinnungskaskade ansehen, die nicht die physiologische ist, aber wichtig für das Verständnis der Gerinnungstests – PT und PTT – ist.</p> <p>Anschließend werfen wir einen Blick auf die physiologische Gerinnung und wie sie sich davon unterscheidet. Wir werden uns die Funktionen von Thrombin als Schlüsselenzym der Gerinnungskaskade ansehen. Und dann werden wir natürlich über die Gerinnungshemmer sprechen, die dafür sorgen, dass diese Reaktion nicht zu stark ausfällt und eine Thrombose verhindert wird, indem sichergestellt wird, dass sich der Thrombus nur im Bereich der Gewebeerletzung bildet.</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<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>Welcher der folgenden aktivierten Faktoren ist direkt für die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin verantwortlich?</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>Die Antwort lautet FXa.</p>
<p>14</p>	<p><b>Classic Coagulation Cascade</b></p>  <p>The diagram illustrates the classic coagulation cascade. It starts with the activation of Factor XII to XIIa, which then activates XI to XIa. XIa, along with VIII and VIIIa, activates IX to IXa. IXa, along with VIII and VIIIa, activates X to Xa. Xa, along with V and Va, activates Prothrombin (II) to Thrombin (IIa). Thrombin (IIa) then activates XIII to XIIIa and Fibrinogen (I) to Fibrin. Finally, XIIIa cross-links Fibrin to form cross-linked fibrin. The diagram also shows the activation of VII to VIIa by Tissue Factor (TF) and the activation of X to Xa by VIIa and V. Calcium ions (Ca<sup>++</sup>) are shown as cofactors for several steps in the cascade.</p>	<p>Werfen wir also einen Blick auf die klassische Gerinnungskaskade. Auf der intrinsischen Seite, die ich Ihnen hier zeige, beginnt sie mit den kontaktaktivierenden Faktoren, d. h. Kallikrein, Präkallikrein und FXIIa. Auch hier gilt, dass die Gerinnung in der Regel nicht in vivo abläuft, es sei denn, Sie haben eine künstliche Oberfläche in Ihrem Körper, z. B. eine Herzklappe oder einen Katheter oder Ähnliches.</p> <p>FXIIa aktiviert FXI, das dann FIXa aktiviert.</p> <p>FVIIIa wirkt als Kofaktor für FIXa bei der Umwandlung von X in Xa mit.</p> <p>FVa ist ein Kofaktor für FXa, das Prothrombin in Thrombin umwandelt.</p> <p>Dieses wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und bildet das Fibringerinnsel.</p> <p>Thrombin aktiviert auch FXIII, worauf wir später noch näher eingehen werden.</p> <p>Die Aktivierung von FXIII führt zur Vernetzung des Fibringerinnsels und macht das Gerinnsel resistenter gegen die Fibrinolyse.</p> <p>Dann haben wir den extrinsischen Weg, FVII, Gewebefaktor. Der Gewebefaktor aktiviert VII zu VIIa, das wiederum X zu Xa</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

		<p>aktiviert. Und das wandelt Prothrombin in Thrombin um.</p> <p>Auch hier handelt es sich nur um die klassische Gerinnungskaskade. Die PTT-Reaktion ist im Wesentlichen der intrinsische Teil, den ich Ihnen vorhin gezeigt habe. FVIII, IX, XI und XII sind die Kontaktfaktoren, die PT ist FVII, und der gemeinsame Weg, der bei FX beginnt, beeinflusst sowohl die PT als auch die PTT.</p>
15		<p>Was passiert eigentlich physiologisch? Nun, physiologisch gesehen habe ich bereits erwähnt, dass sich bei einem gerissenen Endothel der Gewebefaktor in den subendothelialen Raum setzt. Er aktiviert FVII zu VIIa, das wiederum X zu Xa umwandelt.</p> <p>Anschließend wird Prothrombin in Thrombin umgewandelt, allerdings nur in geringem Umfang. Und dieses Thrombin arbeitet hauptsächlich an der Aktivierung der Kofaktoren FVIII und FV.</p> <p>Was in der klassischen Gerinnungskaskade nicht vorkommt, ist die Tatsache, dass FVIIa tatsächlich FIX aktiviert und in IXa umwandelt. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zwischen der klassischen Gerinnungskaskade und der physiologischen Gerinnung. Behalten Sie das also im Hinterkopf.</p> <p>Der Rest, VIIIa, das als Kofaktor für IXa aktiviert wird, und Va, das als Kofaktor für Xa aktiviert wird, ist gelb hervorgehoben, weil wir hier eine große Menge an FXa erzeugen. Dadurch kann eine große Menge an Thrombin gebildet werden; im Grunde genommen explodiert das Thrombin. Ich werde Ihnen auf den</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

		<p>nächsten Folien ein wenig mehr darüber zeigen.</p> <p>Der Rest ist ähnlich wie das, was ich Ihnen zuvor gezeigt habe.</p>
<p>16</p>		<p>Wie Sie sehen, habe ich in Stresssituationen auch FXIa hinzugebracht. FXI ist also normalerweise für die physiologische Gerinnung nicht erforderlich. In Stresssituationen, wie z. B. bei Operationen oder Traumata, kann FXIa, das durch Thrombin aktiviert wird, jedoch mehr IX in IXa umwandeln.</p> <p>Das ist der Grund dafür, dass bei FXI-Mangel die Blutungsneigung möglicherweise nur bei Traumata oder chirurgischen Eingriffen auftritt und dass Patienten mit FXI-Mangel im Alltag eigentlich nicht übermäßig bluten. Und das ist genau aus dem Grund, den Sie hier sehen.</p>
<p>17</p>		<p>Betrachten wir das Ganze einmal aus einem anderen Blickwinkel. Auch hier handelt es sich um dieselben Reaktionen, die ich Ihnen zuvor gezeigt habe – Gewebefaktor FVIIa, der X in Xa umwandelt und eine kleine Menge Thrombin erzeugt. Dieses Thrombin aktiviert dann die Thrombozyten, aktiviert FVIII zu FVIIIa und FV zu FVa.</p> <p>Bei dieser Reaktion führen die intrinsische Tenase, d. h. FIXa und FVIIIa, und der Prothrombinasekomplex Xa und Va zur Ausbreitungsphase, in der eine große Menge Thrombin gebildet und eine große Menge Fibrinogen in Fibrin umgewandelt wird.</p> <p>Dies ist also eine weitere Möglichkeit, die physiologische Gerinnung zu betrachten.</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>18</p>		<p>Was geschieht ohne FVIII oder FIX? Sie haben keine Ausbreitungsphase. Die Initiationsphase findet zwar statt, aber es fehlt die Ausbreitungsphase, so dass die Menge des gebildeten Thrombins sehr viel geringer ist. Das ist der Grund, warum Hämophilie-Patienten bluten.</p>
<p>19</p>		<p>Eine andere Möglichkeit, dies zu untersuchen, ist die Verwendung eines Geräts zur Thrombinbildung. Dabei handelt es sich um ein Gerät, das die Thrombinbildung im Laufe der Zeit misst – im Grunde ein Labortest.</p> <p>Hier haben wir die Kontrollprobe und diese verschiedenen Parameter. Es gibt also eine kleine Verzögerung, es dauert ein paar Minuten, bis sich die Dinge tatsächlich entfalten. Und wenn Sie sich schon einmal geschnitten haben oder eine Blutung hatten, dann wissen Sie, dass diese nicht sofort aufhört. Diese Reaktionen brauchen also einige Augenblicke und Minuten, um sich zu entwickeln.</p> <p>Dann gibt es einen Moment, in dem die Thrombinbildung ihren Höhepunkt erreicht, oder die Menge des gebildeten Thrombins, die ihren Spitzenwert erreicht. Sie haben die Zeit bis zum Spitzenwert. Wichtig ist auch die Fläche unter der Kurve, die als endogenes Thrombinpotenzial bezeichnet wird und die Gesamtmenge des in dieser Reaktion gebildeten Thrombins angibt.</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>20</p>	<p><b>Thrombin Generation Curve</b></p> <p>Thrombin, nM</p> <p>Time, min</p> <p>Peak thrombin generation</p> <p>Endogenous thrombin potential</p> <p>Lag time</p> <p>Time to peak thrombin generation</p> <p>Control</p> <p>Severe hemophilia A</p> <p>This is why patients with hemophilia bleed</p>	<p>Bei einem Hämophilie-Patienten sieht die Sache ganz anders aus. Es gibt immer noch die Verzögerungszeit, die etwas länger sein kann. Aber das Wichtigste ist nicht die Zeit bis zum Spitzenwert, sondern der Spitzenwert der Thrombinbildung. Hier ist normal und hier ist Hämophilie. Und natürlich ist die Fläche unter der Kurve hier ziemlich groß, aber bei einem Hämophilie-Patienten ist sie fast nicht vorhanden.</p> <p>Hämophilie ist also im Wesentlichen eine Krankheit, bei der kein Thrombin gebildet werden kann. Aus diesem Grund bluten Hämophilie-Patienten.</p>
<p>21</p>	<p><b>Thrombin Generation Curve in a Patient With Hemophilia A After FVIII Infusion</b></p> <p>Thrombin, nM</p> <p>Time, min</p> <p>Normal control</p> <p>FVIII &lt;1 IU/dL</p> <p>1 hour after FVIII infusion 50 IU/kg (FVIII=103 IU/dL)</p> <p>Severe FVIII-deficient patient</p> <p>TGA can clearly demonstrate effect of factor administration</p>	<p>Wenn wir einen Hämophilie-Patienten nehmen – auch hier sehen Sie die normale Kontrolle in rot, den Hämophilie-Patienten in grün. Aber wenn wir ihnen FVIII geben und ihnen einen FVIII-Spiegel geben, der im Wesentlichen normal ist, bringen wir die Thrombinbildungskurve wirklich wieder auf den Normalwert.</p> <p>Die Faktorsubstitution ermöglicht also die Bildung von Thrombin, wenn man die richtige Menge oder genügend Faktor gibt.</p> <p>Das alles steht also wirklich im Hintergrund der Situation bei Hämophilie. Ich möchte, dass Sie verstehen, dass Thrombin eine Schlüsselkomponente ist, und die Thrombinbildung ist eine wichtige Methode zur Messung der Auswirkungen.</p>
<p>22</p>	<p><b>Procoagulant/Antifibrinolytic Effects of Thrombin on Coagulation Factors</b></p> <p>VIII → VIIIa</p> <p>XI → XIa</p> <p>V → FVa</p> <p>XIII → XIIIa</p> <p>TAFI → TAFIa</p> <p>Fibrinogen (I) → Fibrin</p> <p>Thrombin (IIa)</p> <p>Antifibrinolytic effect</p>	<p>Auch hier ist Thrombin das Schlüsselenzym in der Gerinnungskaskade. Es aktiviert FVIII zu seiner aktivierten Form und FV zu seiner aktivierten Form. Dies sind die wichtigsten Kofaktoren für die Beschleunigung der Bildung von mehr Thrombin. Es dient also als seine eigene positive Rückkopplung.</p>

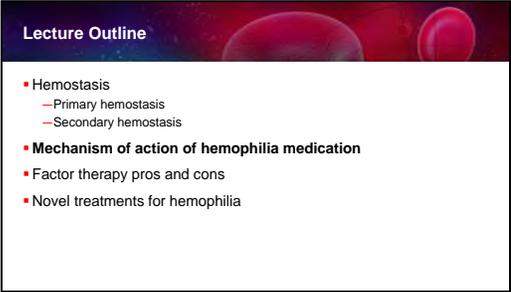
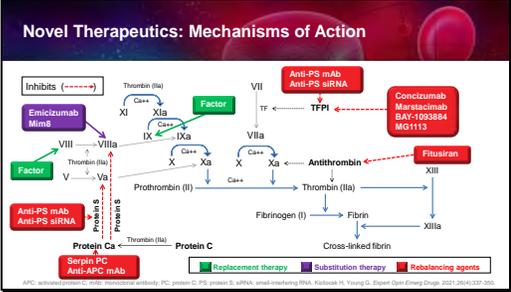
**Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen**

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

		<p>Es aktiviert auch FXI, wenn eine wirklich große Menge an Thrombin gebildet werden muss. Offensichtlich wandelt es Fibrinogen in Fibrin um. Außerdem wandelt es FXIII in XIIIa um.</p> <p>Und ich habe vorhin dieses Protein nicht erwähnt, den thrombinaktivierbaren Fibrinolysehemmer, der genau das ist, was sein Name besagt. Es wird durch Thrombin aktiviert und hemmt die Fibrinolyse. Er aktiviert sie also.</p> <p>Dies ist also die antifibrinolytische Wirkung von Thrombin, denn sowohl aktiviertes FXIII, das Fibrin vernetzt, als auch TAFI hemmen den fibrinolytischen Weg und ermöglichen die Bildung eines stabileren Thrombingerinnsels.</p>
<p>23</p>		<p>Also zurück zur physiologischen Gerinnung. Wir müssen uns nun mit den Blutgerinnungshemmern befassen.</p>
<p>24</p>		<p>Die gestrichelte Linie bedeutet also Hemmkörper. Wir haben einen Hemmkörper des Tissue Factor Pathway, der treffend als Tissue Factor Pathway Inhibitor bezeichnet wird.</p> <p>Außerdem gibt es Antithrombin, das ebenfalls einen treffenden Namen trägt, weil es zwar Thrombin hemmt, aber auch eine bedeutende Wirkung auf FXa hat. Es hat sogar auch Auswirkungen auf andere Gerinnungsproteine, aber die Hauptwirkung von Antithrombin ist die Hemmung von Thrombin in FXa.</p>

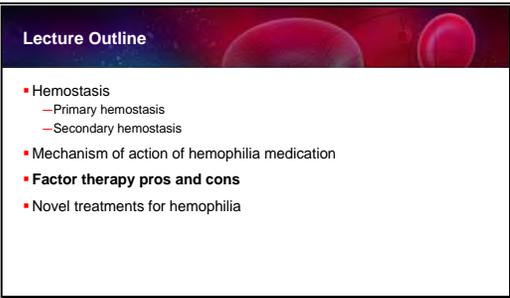
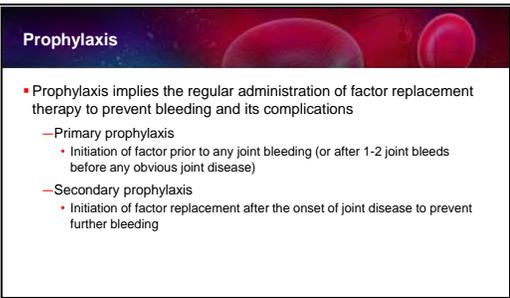
**Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen**

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

		<p>Wir haben das Protein-C- und das Protein-S-System, die dazu da sind, die Faktoren Va und VIIIa zu inaktivieren.</p> <p>Dies sind also die wichtigsten Regulatoren des Gerinnungssystems.</p>
<p>25</p>		
<p>26</p>		<p>Lassen Sie uns einen Blick auf den Wirkmechanismus von Hämophilie-Medikamenten werfen. Auch hier werde ich meine Gerinnungskaskade verwenden. Das Grüne ist die Substitutionstherapie, das Lila ist das, was ich Substitutionstherapie nenne, und das Rote sind ausgleichende Mittel. Auf diesen Begriff werden wir später zurückkommen.</p> <p>Der Faktor ist natürlich die Substitutionstherapie. Man kann ihn bei FXIII oder FIX ersetzen, je nachdem, welchen Mangel der Patient hat.</p> <p>Substitutionstherapie: Bisher haben wir Emicizumab, und es wird ein weiterer bispezifischer Antikörper entwickelt, der sich in der klinischen Erprobung befindet, nämlich Mim8, ein weiterer bispezifischer Antikörper, der wie aktiviertes FXIII wirkt.</p> <p>Dann gibt es ausgleichende Mittel: Wir haben das Fitusiran, über das wir noch ausführlich sprechen werden, das Antithrombin hemmt.</p> <p>Wir haben auch Hemmkörper des Tissue Factor Pathway Inhibitor. Das Bayer-</p>

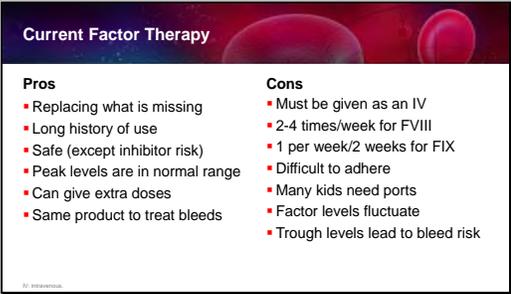
**Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen**

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

		<p>Produkt befindet sich nicht mehr in der Entwicklung, nur so zur Information.</p> <p>Und dann gibt es noch Moleküle, die auf die Hemmung des aktivierten Proteins C abzielen, insbesondere Serpin PC, das sich ebenfalls in der klinischen Prüfung am Menschen befindet.</p> <p>Und es gibt andere, die sich möglicherweise in der Entwicklung, aber noch nicht in der klinischen Erprobung befinden, um Protein S zu hemmen, was sich sowohl auf Protein S als auch auf den Tissue Factor Pathway Inhibitor auswirkt.</p>
27	 <p><b>Lecture Outline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Primary hemostasis</li> <li>– Secondary hemostasis</li> </ul> </li> <li>▪ Mechanism of action of hemophilia medication</li> <li>▪ <b>Factor therapy pros and cons</b></li> <li>▪ Novel treatments for hemophilia</li> </ul>	<p>Werfen wir also einen Blick auf die Faktor-Therapie. Die gibt es schon seit langem, und wir wenden sie wahrscheinlich immer noch häufig bei unseren Patienten an.</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>Zuerst einige Begriffe:</p> <p>Unter Prophylaxe versteht man die regelmäßige Verabreichung von Faktor-Substitutionstherapien, um Blutungen und deren Komplikationen zu verhindern. Ich denke aber, dass dieser Begriff auch für die Nicht-Faktor-Therapien gilt. Prophylaxe ist im Grunde genommen dazu da, Blutungen zu verhindern.</p> <p>Unter Primärprophylaxe versteht man die Einleitung einer Faktor- oder, wie gesagt, einer Nicht-Faktor-Therapie, bevor es zu einer Gelenkblutung kommt, oder zumindest nach ein bis zwei Gelenkblutungen, bevor sich eine offensichtliche Gelenkerkrankung entwickelt.</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

		<p>Eine Sekundärprophylaxe wäre die Einleitung einer Faktorsubstitution nach dem Auftreten einer Gelenkerkrankung bei Patienten mit Zielgelenken beispielsweise. Und das wird in den USA in der Regel nur bei Patienten gemacht, die zum Beispiel Einwanderer sind, die vorher keinen Zugang zu einer Faktor- oder Hämophilietherapie hatten und bei denen bereits eine Gelenkerkrankung auftritt.</p>		
29	 <p><b>Current Factor Therapy</b></p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replacing what is missing</li> <li>▪ Long history of use</li> <li>▪ Safe (except inhibitor risk)</li> <li>▪ Peak levels are in normal range</li> <li>▪ Can give extra doses</li> <li>▪ Same product to treat bleeds</li> </ul> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p><b>Cons</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Must be given as an IV</li> <li>▪ 2-4 times/week for FVIII</li> <li>▪ 1 per week/2 weeks for FIX</li> <li>▪ Difficult to adhere</li> <li>▪ Many kids need ports</li> <li>▪ Factor levels fluctuate</li> <li>▪ Trough levels lead to bleed risk</li> </ul> </td> </tr> </table>	<p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replacing what is missing</li> <li>▪ Long history of use</li> <li>▪ Safe (except inhibitor risk)</li> <li>▪ Peak levels are in normal range</li> <li>▪ Can give extra doses</li> <li>▪ Same product to treat bleeds</li> </ul>	<p><b>Cons</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Must be given as an IV</li> <li>▪ 2-4 times/week for FVIII</li> <li>▪ 1 per week/2 weeks for FIX</li> <li>▪ Difficult to adhere</li> <li>▪ Many kids need ports</li> <li>▪ Factor levels fluctuate</li> <li>▪ Trough levels lead to bleed risk</li> </ul>	<p>Schauen wir uns die Vor- und Nachteile der Faktor-Therapie an; auf den nächsten Folien werden wir dann auf einige davon eingehen.</p> <p>Zunächst einmal besteht ein großer Vorteil darin, dass man genau das ersetzt, was fehlt, was bei einer Enzymmangelkrankung sehr sinnvoll ist. Man ersetzt das fehlende Protein.</p> <p>Wir können auf eine jahrzehntelange Anwendungsgeschichte zurückblicken. Vor 30 Jahren wurde die erste rekombinante Faktor-Therapie zugelassen. Wir befinden uns also in einem Jubiläumsjahr. Es ist also schon lange her, drei Jahrzehnte, dass wir rekombinante FVIII's hatten, und sogar noch länger, dass wir aus Plasma gewonnene FVIII's hatten.</p> <p>Sie sind im Wesentlichen sehr sicher, abgesehen von dem Risiko der Entwicklung von Hemmkörpern, das bekanntlich nach wie vor eine Komplikation der Faktor-Therapie darstellt. Davon abgesehen haben sie aber keine weiteren Nebenwirkungen.</p> <p>Sie können Spitzenwerte in den Normalbereich bringen. Wenn man also einen hohen Spiegel haben möchte, kann man dem Patienten die richtige Dosis infundieren, und er kann einen</p>
<p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replacing what is missing</li> <li>▪ Long history of use</li> <li>▪ Safe (except inhibitor risk)</li> <li>▪ Peak levels are in normal range</li> <li>▪ Can give extra doses</li> <li>▪ Same product to treat bleeds</li> </ul>	<p><b>Cons</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Must be given as an IV</li> <li>▪ 2-4 times/week for FVIII</li> <li>▪ 1 per week/2 weeks for FIX</li> <li>▪ Difficult to adhere</li> <li>▪ Many kids need ports</li> <li>▪ Factor levels fluctuate</li> <li>▪ Trough levels lead to bleed risk</li> </ul>			

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

		<p>Spitzenwert im Normalbereich haben, z. B. für Aktivitäten oder für eine Operation oder Ähnliches.</p> <p>Es besteht immer die Möglichkeit, zusätzliche Dosen zu verabreichen. Wenn also jemand jeden zweiten Tag oder zweimal pro Woche eine Dosis erhält und dann eine Aktivität oder ein Eingriff ansteht, kann man einfach eine zusätzliche Dosis verabreichen.</p> <p>Und Sie verwenden dasselbe Produkt, um Blutungen zu behandeln, wenn sie auftreten. Das macht die Sache also noch einfacher.</p> <p>Der Nachteil ist jedoch, dass alle Faktor-Substitutionstherapien intravenös erfolgen. FVIII wird in der Regel 2 bis 4 Mal pro Woche verabreicht, je nachdem, welches Produkt Sie verwenden.</p> <p>FIX wird entweder einmal pro Woche oder alle 2 Wochen verabreicht. Das gilt für FIX mit verlängerter Halbwertszeit. Die FIX mit Standard-Halbwertszeit werden wahrscheinlich zweimal pro Woche verabreicht.</p> <p>Wir wissen, dass die Adhärenz bekanntermaßen schwierig ist, also werden wir uns das einmal ansehen.</p> <p>Kinder brauchen oft Ports, weil der wiederholte Zugang im Lauf der Zeit wirklich unmöglich ist. Ich werde Ihnen zeigen, dass die Belastung durch die Behandlung sehr hoch ist.</p> <p>Die Faktorkonzentrationen schwanken. Man hat also einen Spitzenwert, aber dann fällt er auf einen Tiefpunkt, und dann wieder einen Spitzenwert und einen</p>
--	--	---

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

Tiefpunkt. Und die Talspiegel bergen ein erhöhtes Blutungsrisiko.

30

### Factor Therapy (cont)

	Plasma-Derived Products	SHL Products	EHL Products
<b>Pros</b>	1. Decades of data and experience 2. Lower risk for inhibitors based on SIPPET study	1. Decades of data and experience 2. Safe (other than inhibitors) 3. Generally effective for prophylaxis, treatment, and surgery	1. Fewer infusions for similar outcomes to SHL factors 2. Safe (other than inhibitors) 3. Effective for prophylaxis, treatment, and surgery
<b>Cons</b>	1. High treatment burden 2. Refrigeration needed 3. Larger volume	1. High treatment burden 2. Cannot fully prevent arthropathy 3. Inhibitors 4. Cost	1. Lower (but still high) treatment burden 2. Cannot fully prevent arthropathy 3. Inhibitors (data emerging, but likely similar to SHL) 4. Cost (higher than SHL)

© 2015, Genzyme/Novartis/Novartis, Genzyme/Novartis/Novartis

Es gibt immer noch aus Plasma gewonnene Produkte. Einige Leute verwenden diese zur Vorbeugung von Hemmkörpern auf der Grundlage der SIPPET-Studie. Die meisten Menschen sind jedoch zu rekombinanten FVIII's übergegangen.

Es gibt die Produkte mit Standard-Halbwertszeit und die mit verlängerter Halbwertszeit.

Sie alle haben einen hohen Behandlungsaufwand, über den wir noch sprechen werden. Außerdem können die Produkte mit Standard-Halbwertszeit und wahrscheinlich auch die EHLs die Arthropathie nicht vollständig verhindern, und ich werde Ihnen ein paar Folien später erklären, was das bedeutet.

Die EHLs haben eine geringere Behandlungsbelastung, aber es gibt immer noch eine ziemlich hohe Behandlungsbelastung, da die Dosierung typischerweise zweimal pro Woche oder alle 4 Tage erfolgt. Es handelt sich also immer noch um mehrere Infusionen pro Monat.

31

### Advancements in Factor Therapy for Hemophilia A

APPROVED THERAPIES

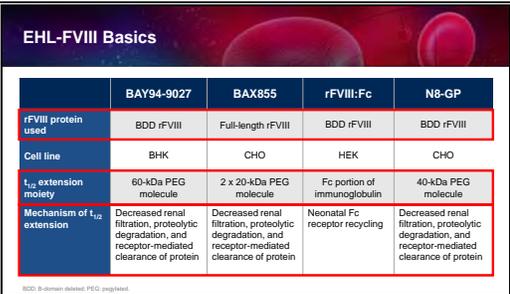
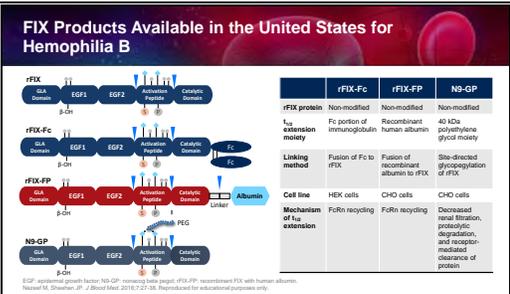
<div style="background-color: #000080; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold;">SHL-FVIII <i>(from 2008 → forward)</i></div> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afstyla® (2016)<sup>a</sup></li> <li>• Kovaltry® (2016)<sup>b</sup></li> <li>• NovoEight® (2013)<sup>c</sup></li> <li>• Nuwiq® (2015)<sup>d</sup></li> <li>• Xyntha® (2008)<sup>e</sup></li> </ul>	<div style="background-color: #000080; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold;">EHL-FVIII</div> <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>
---	--

<sup>a</sup>Genzyme/Novartis/Novartis; <sup>b</sup>Genzyme/Novartis/Novartis; <sup>c</sup>Novartis/Novartis/Novartis; <sup>d</sup>Novartis/Novartis/Novartis; <sup>e</sup>Novartis/Novartis/Novartis; <sup>f</sup>Novartis/Novartis/Novartis; <sup>g</sup>Novartis/Novartis/Novartis; <sup>h</sup>Novartis/Novartis/Novartis; <sup>i</sup>Novartis/Novartis/Novartis

Hier sind nur einige der zugelassenen Therapien aufgeführt. Dies ist die Liste der Produkte mit Standard-Halbwertszeit, die ab 2008 zugelassen wurden. Natürlich fehlen hier einige Produkte, bei denen es sich um ältere Produkte handelt, die noch auf dem Markt sind, wie z. B. Advate und Kogenate (beide Antihämophilie-Faktor [rekombinant]), obwohl Kogenate jetzt eingestellt werden soll.

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

		<p>Und hier sind die EHL-Produkte, die es noch gibt, mit ihren 4 Handelsnamen, wie Sie sie hier verwenden. Die Generika stehen in Klammern.</p>																									
<p>32</p>	 <p><b>EHL-FVIII Basics</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>rFVIII protein used</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>	rFVIII protein used	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>Die Namen der EHLs sind dort ebenfalls aufgeführt. Da wir bereits die Handelsnamen genannt haben, es sind Jivi, Adynovate, Eloctate und Esperoct, von links nach rechts auf der Folie.</p> <p>Sie können sehen, welches Protein verwendet wird. Die meisten von ihnen verwenden Proteine, bei denen die B-Domäne entfernt wurde. Drei von ihnen sind mit verschiedenen Arten von PEG-Anteilen pegyliert. Eines ist ein Fc-Fusionsprodukt. Und es gibt einen Mechanismus zur Verlängerung der Halbwertszeit, wobei eines von ihnen das neonatale Fc-Rezeptor-Recycling nutzt und die anderen im Wesentlichen verringerte Nierenfiltration über die PEG-Anteile.</p>
rFVIII protein used	BAY94-9027	BAX855	rFVIII:Fc	N8-GP																							
rFVIII protein used	BDD rFVIII	Full-length rFVIII	BDD rFVIII	BDD rFVIII																							
Cell line	BHK	CHO	HEK	CHO																							
t <sub>1/2</sub> extension moiety	60-kDa PEG molecule	2 x 20-kDa PEG molecule	Fc portion of immunoglobulin	40-kDa PEG molecule																							
Mechanism of t <sub>1/2</sub> extension	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	Neonatal Fc receptor recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein																							
<p>33</p>	 <p><b>FIX Products Available in the United States for Hemophilia B</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>rFIX protein</th> <th>rFIX-Fc</th> <th>rFIX-FP</th> <th>N9-GP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>rFIX protein</td> <td>Non-modified</td> <td>Non-modified</td> <td>Non-modified</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> extension moiety</td> <td>Fc portion of recombinant immunoglobulin</td> <td>Recombinant human albumin</td> <td>40 kDa polyethylene glycol moiety</td> </tr> <tr> <td>Linking method</td> <td>Fusion of Fc to rFIX</td> <td>Fusion of recombinant albumin to rFIX</td> <td>Site-directed glycosylation of rFIX</td> </tr> <tr> <td>Cell line</td> <td>HEK cells</td> <td>CHO cells</td> <td>CHO cells</td> </tr> <tr> <td>Mechanism of t<sub>1/2</sub> extension</td> <td>FcRn recycling</td> <td>FcRn recycling</td> <td>Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein</td> </tr> </tbody> </table>	rFIX protein	rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP	rFIX protein	Non-modified	Non-modified	Non-modified	t <sub>1/2</sub> extension moiety	Fc portion of recombinant immunoglobulin	Recombinant human albumin	40 kDa polyethylene glycol moiety	Linking method	Fusion of Fc to rFIX	Fusion of recombinant albumin to rFIX	Site-directed glycosylation of rFIX	Cell line	HEK cells	CHO cells	CHO cells	Mechanism of t <sub>1/2</sub> extension	FcRn recycling	FcRn recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	<p>Bei rekombinantem FIX haben wir das Standardprodukt, rekombinantes FIX oben. Dann haben wir rekombinantes FIX Fc, bekannt als Alprolix, rekombinantes FIX Funktionsprotein oder FP, bekannt als Idelvion, und N9-GP, bekannt als Rebinyn.</p> <p>Sie werden sehen, dass diese drei FIXs mit verlängerter Halbwertszeit unterschiedliche Technologien verwenden – eine davon ist die Fc-Fusion, ähnlich der FVIII-Fc-Fusion, eine ist die Fusion eines Albumins mit dem rekombinanten FIX und eine die PEGylierung.</p>	
rFIX protein	rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP																								
rFIX protein	Non-modified	Non-modified	Non-modified																								
t <sub>1/2</sub> extension moiety	Fc portion of recombinant immunoglobulin	Recombinant human albumin	40 kDa polyethylene glycol moiety																								
Linking method	Fusion of Fc to rFIX	Fusion of recombinant albumin to rFIX	Site-directed glycosylation of rFIX																								
Cell line	HEK cells	CHO cells	CHO cells																								
Mechanism of t <sub>1/2</sub> extension	FcRn recycling	FcRn recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein																								

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>34</p>	<p><b>Joint Scores Worsen Despite Intensive Prophylaxis</b></p> <p>Y-axis: Joint Score (0-6). X-axis: Years (0-30). Lines: PS ankles (steepest), PS knees, PS elbows, GS knees, GS elbows. A red arrow points to the PS ankles line. A horizontal dashed line at score 4 is labeled 'Early joint damage escapes clinical diagnosis'.</p> <p><small>GS: Gilbert score, PS: Pettersson score. (Owen et al. Blood 2014;125:2024-2034. Reproduced for educational purposes only.)</small></p>	<p>Was habe ich vorhin gemeint, als ich sagte, dass Faktor-Produkte nicht unbedingt langfristige Gelenkerkrankungen verhindern? Dies ist eine Studie aus Deutschland, in der Patienten in den ersten 10 Jahren untersucht wurden. Das sind Patienten, die eine gute, wirksame Prophylaxe erhalten.</p> <p>Die Studie zeigt, dass sich die Gelenkwerte über einen Zeitraum von Jahrzehnten verschlechtern, was im Kästchen durch die tatsächlichen Daten hervorgehoben wird, die sie haben, und dann hochgerechnet wird. PS ist der Pettersson-Score, ein radiologischer Wert. GS ist der Gilbert-Score, ein orthopädischer Wert. Und Sie können sehen, dass sich Knie, Ellbogen und Knöchel mit der Zeit verschlechtern, obwohl diese Patienten eine intensive Prophylaxe erhalten.</p>																																
<p>35</p>	<p><b>Joint Outcomes in Young Adults With Hemophilia A</b></p> <p>Y-axis: Joint MRT Score, mean. X-axis: Years. Legend: Early prophylaxis (solid line), Delayed prophylaxis (dashed line). Data points are shown for JOSC and Examination scores at Entry and Exit.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Average Scores (Mean (SD))</th> <th>JOS Entry eMRT</th> <th>JOS Exit eMRT</th> <th>JOS-C Entry eMRT</th> <th>JOS-C Exit eMRT</th> <th>JOS Exit CPJAS</th> <th>JOS-C Entry CPJAS</th> <th>JOS-C Exit CPJAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean age, y</td> <td>1.5</td> <td>8.1</td> <td>13.8</td> <td>18.01</td> <td>8.0</td> <td>14.1</td> <td>18.1</td> </tr> <tr> <td>Early prophylaxis</td> <td>0.4 (0.0)</td> <td>1.0 (2.2)</td> <td>2.2 (2.0)</td> <td>2.2 (2.0)</td> <td>1.0 (0.0)</td> <td>1.8 (1.2)</td> <td>2.4 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>Delayed prophylaxis</td> <td>1.2 (1.5)</td> <td>3.0 (4.7)</td> <td>3.8 (3.7)</td> <td>3.8 (3.7)</td> <td>1.7 (1.4)</td> <td>2.7 (1.8)</td> <td>3.2 (2.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CPJAS: Outcome Pediatric Joint Assessment Score. JOS: Joint Outcome Study. JOS-C: Joint Outcome Continuation Study. MRT: magnetic resonance imaging. (Owen et al. Blood 2014;125:2024-2034. Reproduced for educational purposes only.)</small></p>	Average Scores (Mean (SD))	JOS Entry eMRT	JOS Exit eMRT	JOS-C Entry eMRT	JOS-C Exit eMRT	JOS Exit CPJAS	JOS-C Entry CPJAS	JOS-C Exit CPJAS	Mean age, y	1.5	8.1	13.8	18.01	8.0	14.1	18.1	Early prophylaxis	0.4 (0.0)	1.0 (2.2)	2.2 (2.0)	2.2 (2.0)	1.0 (0.0)	1.8 (1.2)	2.4 (1.6)	Delayed prophylaxis	1.2 (1.5)	3.0 (4.7)	3.8 (3.7)	3.8 (3.7)	1.7 (1.4)	2.7 (1.8)	3.2 (2.2)	<p>Auch hier, in der Joint Outcomes Study Continuation, der JOSc, ist das sehr schön dargestellt. Sie haben hier auch einen Gelenk-Score auf der linken Seite, einen MRT-Score und dann einen Gelenk-Score für die körperliche Untersuchung. Das sind etwas andere Bewertungssysteme als die, die Sie zuvor gesehen haben.</p>
Average Scores (Mean (SD))	JOS Entry eMRT	JOS Exit eMRT	JOS-C Entry eMRT	JOS-C Exit eMRT	JOS Exit CPJAS	JOS-C Entry CPJAS	JOS-C Exit CPJAS																											
Mean age, y	1.5	8.1	13.8	18.01	8.0	14.1	18.1																											
Early prophylaxis	0.4 (0.0)	1.0 (2.2)	2.2 (2.0)	2.2 (2.0)	1.0 (0.0)	1.8 (1.2)	2.4 (1.6)																											
Delayed prophylaxis	1.2 (1.5)	3.0 (4.7)	3.8 (3.7)	3.8 (3.7)	1.7 (1.4)	2.7 (1.8)	3.2 (2.2)																											
<p>36</p>	<p><b>Joint Outcomes in Young Adults With Hemophilia A</b></p> <p>Y-axis: Joint MRT Score, mean. X-axis: Years. Legend: Early prophylaxis (solid line), Delayed prophylaxis (dashed line). Data points are shown for JOSC and Examination scores at Entry and Exit. A red arrow points to the 'Early prophylaxis' line.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Average Scores (Mean (SD))</th> <th>JOS Entry eMRT</th> <th>JOS Exit eMRT</th> <th>JOS-C Entry eMRT</th> <th>JOS-C Exit eMRT</th> <th>JOS Exit CPJAS</th> <th>JOS-C Entry CPJAS</th> <th>JOS-C Exit CPJAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean age, y</td> <td>1.5</td> <td>8.1</td> <td>13.8</td> <td>18.01</td> <td>8.0</td> <td>14.1</td> <td>18.1</td> </tr> <tr> <td>Early prophylaxis</td> <td>0.4 (0.0)</td> <td>1.0 (2.2)</td> <td>2.2 (2.0)</td> <td>2.2 (2.0)</td> <td>1.0 (0.0)</td> <td>1.8 (1.2)</td> <td>2.4 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>Delayed prophylaxis</td> <td>1.2 (1.5)</td> <td>3.0 (4.7)</td> <td>3.8 (3.7)</td> <td>3.8 (3.7)</td> <td>1.7 (1.4)</td> <td>2.7 (1.8)</td> <td>3.2 (2.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CPJAS: Outcome Pediatric Joint Assessment Score. JOS: Joint Outcome Study. JOS-C: Joint Outcome Continuation Study. MRT: magnetic resonance imaging. (Owen et al. Blood 2014;125:2024-2034. Reproduced for educational purposes only.)</small></p>	Average Scores (Mean (SD))	JOS Entry eMRT	JOS Exit eMRT	JOS-C Entry eMRT	JOS-C Exit eMRT	JOS Exit CPJAS	JOS-C Entry CPJAS	JOS-C Exit CPJAS	Mean age, y	1.5	8.1	13.8	18.01	8.0	14.1	18.1	Early prophylaxis	0.4 (0.0)	1.0 (2.2)	2.2 (2.0)	2.2 (2.0)	1.0 (0.0)	1.8 (1.2)	2.4 (1.6)	Delayed prophylaxis	1.2 (1.5)	3.0 (4.7)	3.8 (3.7)	3.8 (3.7)	1.7 (1.4)	2.7 (1.8)	3.2 (2.2)	<p>Und es zeigt sich, dass die Patienten – selbst diejenigen, die früh mit der Prophylaxe begonnen haben – im Laufe der Zeit schlechtere Gelenk-MRT-Werte und schlechtere körperliche Werte aufweisen.</p>
Average Scores (Mean (SD))	JOS Entry eMRT	JOS Exit eMRT	JOS-C Entry eMRT	JOS-C Exit eMRT	JOS Exit CPJAS	JOS-C Entry CPJAS	JOS-C Exit CPJAS																											
Mean age, y	1.5	8.1	13.8	18.01	8.0	14.1	18.1																											
Early prophylaxis	0.4 (0.0)	1.0 (2.2)	2.2 (2.0)	2.2 (2.0)	1.0 (0.0)	1.8 (1.2)	2.4 (1.6)																											
Delayed prophylaxis	1.2 (1.5)	3.0 (4.7)	3.8 (3.7)	3.8 (3.7)	1.7 (1.4)	2.7 (1.8)	3.2 (2.2)																											

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>37</p>		<p>Ich möchte Sie darauf hinweisen, dass es sich hier, wie Sie hier unten beim Alter sehen können, um Patienten handelt, die im Alter von eineinhalb Jahren mit der Joint Outcome Study begonnen haben, im Alter von 13 Jahren in die Joint Outcome Study Continuation aufgenommen wurden und dann mit 18 Jahren aus der Studie ausgeschieden sind.</p>																								
<p>38</p>		<p>Es handelt sich also um junge Patienten, die gerade ihre Kindheit beenden und ins Erwachsenenleben eintreten, und man kann sehen, dass sich die Gelenkerkrankung im Laufe der Kindheit verschlimmert, selbst bei denen, die früh mit der Prophylaxe begonnen haben.</p>																								
<p>39</p>		<p>Das ist es, was ich meinte: Der Faktor scheint die langfristige Gelenkerkrankung nicht zu verhindern, zumindest nicht bei den Versionen des Faktors, die wir bisher hatten. Und diese Patienten erhielten alle FVIIIIs mit Standard-Halbwertszeit.</p>																								
<p>40</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Character</th> <th>Patients, n (%)</th> <th>Decreased Activity</th> <th>&gt;11 Days Lost From Work or School</th> <th>Use of Cane/Crutches/Walker</th> <th>Use of Wheelchair</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inhibitor</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>5,519 (86.0)</td> <td>11.0 (&lt;.001)</td> <td>4.4 (&lt;.001)</td> <td>13.4 (&lt;.001)</td> <td>3.4 (&lt;.001)</td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>901 (14.0)</td> <td>25.4</td> <td>12.3</td> <td>23.1</td> <td>12.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Patients with inhibitors have worse physical functioning</p>	Character	Patients, n (%)	Decreased Activity	>11 Days Lost From Work or School	Use of Cane/Crutches/Walker	Use of Wheelchair	Inhibitor						No	5,519 (86.0)	11.0 (<.001)	4.4 (<.001)	13.4 (<.001)	3.4 (<.001)	Yes	901 (14.0)	25.4	12.3	23.1	12.9	<p>Was ist mit Patienten mit Hemmkörpern? Wir wissen, dass sie die schlechtesten Ergebnisse haben. Hier sehen Sie die körperliche Funktionsfähigkeit. Sie können sehen, dass in der unteren Reihe die Patienten mit Hemmkörpern stehen. Sie sind weniger aktiv, versäumen häufiger die Schule, benutzen häufiger Hilfsmittel und Rollstühle. Wir wissen also, dass Patienten mit Hemmkörpern in der Vergangenheit mehr leiden.</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																					

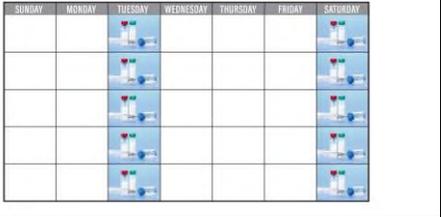
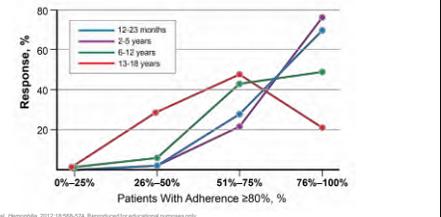
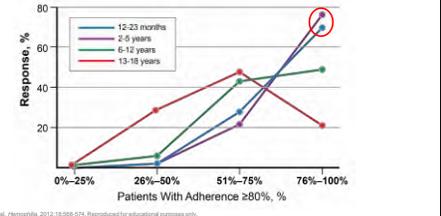
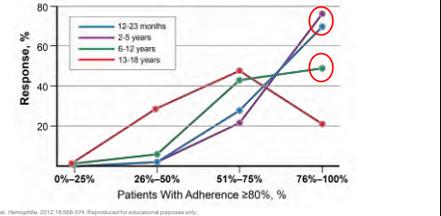
# Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>41</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Inhibitor</th> <th>% Deaths</th> <th>Multivariate OR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Yes</td> <td>7.7</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>5.7</td> <td>Ref</td> </tr> </tbody> </table>	Inhibitor	% Deaths	Multivariate OR	Yes	7.7	1.7	No	5.7	Ref	<p>Wir wissen auch, dass sie eine höhere Sterblichkeit haben. Dies geht aus einer CDC-Studie hervor, die eine 1,7-fach höhere Sterblichkeitsrate im Vergleich zu Patienten mit Hämophilie ohne Hemmkörper aufzeigt. Es handelt sich nicht um einen Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung, sondern um einen Vergleich zwischen Patienten mit Hemmkörpern und solchen ohne Hemmkörper. Und sie haben ein 70 % höheres Sterberisiko.</p>																			
Inhibitor	% Deaths	Multivariate OR																												
Yes	7.7	1.7																												
No	5.7	Ref																												
<p>42</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cause of Death Category</th> <th>With Inhibitors, n (%)</th> <th>Without Inhibitors, n (%)</th> <th>P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hemophilia related</td> <td>20 (41.7)</td> <td>46 (12.0)</td> <td>&lt; .001</td> </tr> <tr> <td>HIV related</td> <td>5 (10.4)</td> <td>71 (18.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Liver disease related</td> <td>8 (16.7)</td> <td>123 (32.0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Suicide</td> <td>0</td> <td>5 (1.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>10 (20.8)</td> <td>104 (27.1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>5 (10.4)</td> <td>35 (9.1)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Cause of Death Category	With Inhibitors, n (%)	Without Inhibitors, n (%)	P Value	Hemophilia related	20 (41.7)	46 (12.0)	< .001	HIV related	5 (10.4)	71 (18.5)		Liver disease related	8 (16.7)	123 (32.0)		Suicide	0	5 (1.3)		Other	10 (20.8)	104 (27.1)		Unknown	5 (10.4)	35 (9.1)		<p>Und wenn sie sterben, ist die Todesursache bei Menschen mit Hemmkörpern im Vergleich zu Menschen ohne Hemmkörper sehr viel häufiger hämophiliebedingt, d. h. durch Blutungen, als bei Menschen ohne Hemmkörper, bei denen andere Todesursachen häufiger sind.</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>Wie sieht es mit der Belastung durch die Behandlung aus? Hier sehen Sie also ein Dosierungsschema, das jeden zweiten Tag angewendet wird. Nicht jeder Patient ist auf diese Art von Dosierungsschema angewiesen, aber um Ihnen ein Gefühl dafür zu geben, wie hoch die Behandlungsbelastung sein würde, sehen Sie hier einen Monat.</p>																												
<p>44</p>		<p>Und das sind Injektionen für 1 Jahr. Und selbst mit der verlängerten Halbwertszeit sind es bei zweimal wöchentlicher Verabreichung 104 Infusionen pro Jahr bzw. bei Verabreichung alle 4 Tage 91/92 Infusionen im Jahr. Es sind also immer noch ziemlich viele Infusionen erforderlich.</p> <p>Das ist es, was ich mit der hohen Behandlungsbelastung, der Faktor-Belastung, meine. Und das ist nur das erste</p>																												

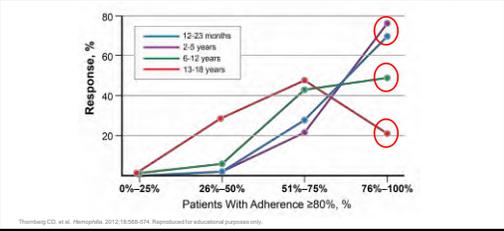
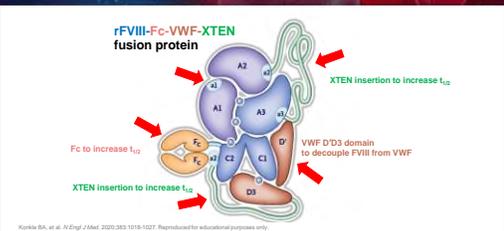
**Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen**

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

		<p>Jahr. Natürlich müssen Sie diese Behandlung Jahr für Jahr fortsetzen. Wenn man zu irgendeinem Zeitpunkt nachlässt, werden Blutungen auftreten.</p>
<p>45</p>	<p><b>Prophylaxis Schedule With EHL FVIII</b></p> 	<p>Es gibt den verlängerten Halbwertszeitfaktor, zum Beispiel bei einem Dosierungsschema von zweimal pro Woche. Das wären 104 Infusionen pro Jahr, also definitiv weniger als der Standard-Halbwertszeitfaktor, aber es sind immer noch ziemlich viele Infusionen.</p>
<p>46</p>	<p><b>Factor Infusions and Adherence</b></p> 	<p>Dies führt zu einer schlechten Adhärenz. Und dies ist eine Studie meiner Kollegin Courtney Thornberg. Sie ist schon ziemlich alt, aber sie stellt immer noch die Messlatte dafür dar, wie wir die Adhärenz bewerten.</p>
<p>47</p>	<p><b>Factor Infusions and Adherence</b></p> 	<p>Sie können sehen, dass die jüngeren Kinder in den blauen und lila Farben recht gut mitmachen.</p>
<p>48</p>	<p><b>Factor Infusions and Adherence</b></p> 	<p>Sobald man ins Schulalter kommt, nimmt die Adhärenz ab.</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>49</p>	<p><b>Factor Infusions and Adherence</b></p>  <p>The graph shows that as adherence increases, the response rate also increases for all age groups. The 12-23 months group shows the highest response rate at the highest adherence level (76%-100%), reaching approximately 75%.</p>	<p>Und bei Teenagern ist sie notorisch schlecht. Beachten Sie, dass 20 % der Teenager angaben, dass sie die meisten ihrer Infusionen selbst verabreicht haben.</p>
<p>50</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>Wenn wir uns also mit neuartigen Behandlungen für die Hämophilietherapie beschäftigen, werden wir uns zunächst mit der Verbesserung der Faktor-Therapie befassen und dann die Nicht-Faktor-Therapie und ausgleichenden Mittel untersuchen.</p>
<p>51</p>	<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>Was die Verbesserung der Faktor-Therapie betrifft, so gab es ein Molekül, das wir BIVV001 nannten. Jetzt hat es einen generischen Namen, Efanesoctocog alfa. Wir nennen es kurz EFA.</p> <p>Dabei handelt es sich um ein neuartiges, experimentelles FVIII-Konzentrat, das die Behandlungsbelastung durch ein wöchentliches Infusionschema verringern und gleichzeitig höhere Talspiegel und sogar höhere Faktorkonzentrationen während der gesamten Woche ermöglichen soll.</p>
<p>52</p>	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein</b></p>  <p>The diagram illustrates the structure of the fusion protein. It consists of the Fc domain (orange), the FVIII domain (blue) with A1, A2, A3, C1, and C2 subdomains, and the VWF D'D3 domain (brown). The XTEN domain (green) is inserted into the FVIII structure to increase its half-life (t1/2). Red arrows indicate the Fc domain and the VWF D'D3 domain, which are used to decouple FVIII from VWF.</p>	<p>Was ist dieses Molekül? Es beginnt als eine Basis von FVIII Fc, dem Molekül, das ich Ihnen vorhin gezeigt habe. Das lila/blau Molekül ist also das FVIII-Molekül selbst mit den Domänen A1, A2, A3, C1 und C2, die mit einem Fc-Fusionsprotein verbunden sind. Dieses Molekül fügt 2 Teile hinzu:</p> <p>Der eine ist die braune VWF D'D3-Domäne. Sie blockiert die Bindungsstelle für den von-Willebrand-Faktor. Dieses</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

		<p>Molekül kann also nicht an den von-Willebrand-Faktor binden.</p> <p>Wir glauben, dass dies der Grund dafür ist, dass die EHLs, die wir derzeit auf dem Markt haben, nur eine Halbwertszeit haben, die etwa 1,5 Mal länger ist als die von FVIII, denn das ist die Halbwertszeit des von-Willebrand-Faktors. Wenn also von-Willebrand-Faktoren abgebaut werden, werden auch diese Moleküle abgebaut.</p> <p>Durch das Hinzufügen dieser Blockierungsstelle mit der VWF D'D3-Domäne kann dieses FVIII-Molekül den von-Willebrand-Faktor nicht binden.</p> <p>Darüber hinaus sind 2 XTEN-Sequenzen hinzugefügt worden. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um Aminosäuresequenzen, die wie PEG wirken und dafür sorgen, dass das Molekül weniger gut von den Nieren gefiltert werden kann.</p> <p>All diese 3 Verbesserungen haben also zu einer verlängerten Halbwertszeit geführt.</p>
53		<p>Es gab eine Phase-I-Studie, die jetzt im „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht wurde. Ich zeige Ihnen hier einfach die Daten.</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

54	<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/L</p> <p>Plasma FVIII Activity, %</p> <p>Days After Injection</p> <p>rFVIII (n=9) BIVV001 (n=8)</p> <p>51% 17%</p> <p><small>Konkle SA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1018-1027. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Sie sehen einen rekombinanten Faktor mit Standard-Halbwertszeit in rot und das BIVV001 in lila. Und was wir zeigen, ist der durchschnittliche Faktorwert im Laufe der Zeit.</p>
55	<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/L</p> <p>Plasma FVIII Activity, %</p> <p>Days After Injection</p> <p>rFVIII (n=9) BIVV001 (n=8)</p> <p>51% 17%</p> <p><small>Konkle SA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1018-1027. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Betrachten wir mal Tag 3. Die Standard-Halbwertszeit von FVIII ist um etwa 2 % gesunken. Beachten Sie, dass es sich um eine logarithmische Skala handelt. Das BIVV001 hingegen liegt zu diesem Zeitpunkt immer noch bei fast 80 %.</p>
56	<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/L</p> <p>Plasma FVIII Activity, %</p> <p>Days After Injection</p> <p>rFVIII (n=9) BIVV001 (n=8)</p> <p>51% 17%</p> <p><small>Konkle SA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1018-1027. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>An Tag 7 liegt der Talspiegel bei 17 %. Natürlich wäre von dem rekombinanten FVIII nichts mehr übrig, aber selbst bei einem Faktor mit verlängerter Halbwertszeit wäre zu diesem Zeitpunkt praktisch nichts mehr übrig.</p>
57	<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/L</p> <p>Plasma FVIII Activity, %</p> <p>Days After Injection</p> <p>rFVIII (n=9) BIVV001 (n=8)</p> <p>51% 17%</p> <p><small>Konkle SA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1018-1027. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Und selbst nach zwei Wochen kann mit diesem Molekül immer noch ein Wert von 1 % gemessen werden.</p> <p>Kürzlich wurden Daten der Phase III vorgestellt, die sowohl hinsichtlich der PK als auch – und das ist wichtig – hinsichtlich der Blutungsraten sehr positiv waren. Ich gehe davon aus, dass diese Daten bald veröffentlicht werden. Weitere Daten werden auch auf den nächsten Tagungen vorgestellt werden.</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

58	<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>Was ist mit anderen FVIII-Therapien?</p> <p>Ich habe OCTA 101 und SIG 001, auf die ich hier nicht näher eingehen möchte. Eine davon war eine subkutane FVIII-Therapie. Ich habe sie hier durchgestrichen. Eine davon waren implantierte Kügelchen. Beide haben bei zuvor behandelten Patienten zu einem unerwarteten Anstieg der Zahl der Patienten mit Hemmkörpern geführt, und sie wurden eingestellt.</p> <p>BIVV001 steht also ganz oben. Es besteht immer noch die Möglichkeit eines oralen Faktors mit Hilfe einer Roboter-Pille, aber die befindet sich noch in Tierversuchen. Es ist also nicht sicher, wann es zu Studien am Menschen kommen wird.</p>
Hemophilia A Factor Products in Development																				
Product	MOA	Comments																		
BIVV 001	EHL 2.0	Much longer $t_{1/2}$ than current EHL May reduce treatment burden and improve outcomes Phase 3 clinical trials underway																		
OCTA 101	SC-FVIII	Potential for SC-delivery Reduce-treatment-burden Phase 1-clinical-trials-are-underway																		
SIG 001	Implanted spheres	May provide several years-worth-of-therapeutic-levels Phase 1-clinical-trials-are-underway																		
RANI pill	Oral FVIII	Uses robotic pill to "inject" factor into intestinal wall Preclinical																		
59	<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>— <b>Non-factor therapy</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bispecific antibodies</li> </ul> </li> <li>— Rebalancing agents</li> </ul> </li> </ul>	<p>Werfen wir einen Blick auf neuartige Behandlungen, die keine Faktor-Therapie sind.</p>																		
60	<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>Wir beginnen mit den Nicht-Faktor-Therapien, bei denen es sich um bispezifische Antikörper handelt.</p> <p>Auch bei der Nicht-Faktor-Therapie handelt es sich um Medikamente, die die Hämostase verbessern sollen, ohne den fehlenden Faktor zu ersetzen. Daher können sie subkutan verabreicht werden, und das sogar in relativ kurzen Abständen.</p> <p>Sie sind also wirklich dazu da, die von mir zuvor erwähnte schwierige Behandlungsbelastung zu bewältigen.</p>																		

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>61</p>	<p><b>Emicizumab: FVIII Mimetic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Humanized bispecific antibody</li> <li>Exerts FVIII-mimetic activity</li> <li>Not affected by FVIII inhibitors</li> <li>Good subcutaneous absorption</li> <li>Long <math>t_{1/2}</math> (4-5 weeks)</li> </ul> <p><small>Shenoi M, et al. N Engl J Med. 2016;374:2304-2015.</small></p>	<p>Emicizumab: Wir haben schon von diesem Molekül gehört. Es ist jetzt in den Vereinigten Staaten für Patienten mit Hämophilie A zugelassen und verfügbar.</p> <p>Es ist wichtig zu wissen, dass es sich um ein FVIII-Mimetikum handelt, das also nur bei Patienten mit Hämophilie A wirkt.</p> <p>Den Wirkmechanismus können Sie rechts sehen. Es handelt sich um einen bispezifischen Antikörper. Ein Arm bindet FX. Der andere Arm des Antikörpers bindet FIXa. Und er ersetzt im Wesentlichen die Funktion des aktivierten FVIII, indem er FX und FIXa in die richtige Ausrichtung bringt und daraus dann FXa erzeugt.</p> <p>Wie Sie sehen können, hat er eine lange Halbwertszeit, etwa 30 Tage. Er wird von FVIII-Hemmern nicht beeinträchtigt, kann also bei Patienten mit und ohne Hemmkörpern eingesetzt werden. Und wie ich bereits erwähnt habe, wird er subkutan verabreicht.</p>																									
<p>62</p>	<p><b>Emicizumab: Clinical Trials</b></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 BPA Prophylaxis or N/A</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>HAVEN 1</b> (NCT02232321)<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>• 73% 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>• 98% 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 colspan="3">• Primary analyses evaluating emicizumab Q4W prophylaxis on bleeding rate, safety, and PK inhibitors</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.  <sup>1</sup>Shenoi M, et al. N Engl J Med. 2016;374:2304-15. <sup>2</sup>Trnka B, et al. Blood. 2016;127:2713-8. <sup>3</sup>Malikpeyi L, et al. N Engl J Med. 2016;375:2111-22. <sup>4</sup>Flake GR, et al. Lancet Haematol. 2015;16:e268-276.</small></p>	Clinical Trial	Population	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs No Prophylaxis	Patients With Zero Treated Bleeds	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs BPA Prophylaxis or N/A	<b>HAVEN 1</b> (NCT02232321) <sup>1</sup>	Patients with hemophilia A aged ≥12 years with FVIII inhibitors	• 87% reduction (QW)	• 63% (QW) • 0% (no prophylaxis)	• 73% 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	• 98% 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>Es gab eine Reihe von Zulassungsstudien, die so genannten HAVEN-Studien – HAVEN 1, 2, 3 und 4 –, in denen dieses Medikament bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Hemmkörpern in HAVEN 1, bei Kindern mit Hemmkörpern in HAVEN 2, bei Jugendlichen und Erwachsenen ohne Hemmkörper in HAVEN 3 und dann in einem vierwöchigen Dosierungsschema in HAVEN 4 untersucht wurde.</p> <p>Ich werde nicht die ganze Tabelle durchgehen. Diese Studien wurden bereits ausführlich vorgestellt. Sie sind jetzt alle veröffentlicht und liegen bereits 5 Jahre zurück. Sie können sich diese natürlich auch ansehen.</p>
Clinical Trial	Population	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs No Prophylaxis	Patients With Zero Treated Bleeds	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs BPA Prophylaxis or N/A																							
<b>HAVEN 1</b> (NCT02232321) <sup>1</sup>	Patients with hemophilia A aged ≥12 years with FVIII inhibitors	• 87% reduction (QW)	• 63% (QW) • 0% (no prophylaxis)	• 73% 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	• 98% 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																									

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>63</p>	<p><b>Efficacy: Zero Bleeds</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Population</th> <th>Zero Bleeds (%)</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HAVEN 1</td> <td>Adults and adolescents with inhibitors<sup>1</sup></td> <td>63%</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 2</td> <td>Pediatric patients with inhibitors<sup>2</sup></td> <td>86%</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 3</td> <td>Adults and adolescents without inhibitors<sup>3</sup></td> <td>56%</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 4</td> <td>Adults and adolescents with or without inhibitors<sup>4</sup></td> <td>60%</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table>	Study	Population	Zero Bleeds (%)	n	HAVEN 1	Adults and adolescents with inhibitors <sup>1</sup>	63%	35	HAVEN 2	Pediatric patients with inhibitors <sup>2</sup>	86%	59	HAVEN 3	Adults and adolescents without inhibitors <sup>3</sup>	56%	36	HAVEN 4	Adults and adolescents with or without inhibitors <sup>4</sup>	60%	35	<p>Wenn wir uns nun die Blutungsraten betrachten, also den Prozentsatz der Patienten, bei denen keine Blutungen auftreten, werden Sie feststellen, dass er in allen Studien bei über 50 % liegt. Bei den Studien für Jugendliche und Erwachsene, HAVEN 1, 3 und 4, waren es sogar fast 60 % und bei HAVEN 2 sogar über 80 %. Der Prozentsatz der Patienten, bei denen keine Blutungen auftraten, war in diesen Studien also wirklich recht hoch.</p>
Study	Population	Zero Bleeds (%)	n																			
HAVEN 1	Adults and adolescents with inhibitors <sup>1</sup>	63%	35																			
HAVEN 2	Pediatric patients with inhibitors <sup>2</sup>	86%	59																			
HAVEN 3	Adults and adolescents without inhibitors <sup>3</sup>	56%	36																			
HAVEN 4	Adults and adolescents with or without inhibitors <sup>4</sup>	60%	35																			
<p>64</p>	<p><b>Long-term Outcomes: Emicizumab</b></p>	<p>Wenn wir uns die Langzeitergebnisse ansehen – diese Arbeit ist etwas aktueller, sie wurde vor einem Jahr veröffentlicht –, können Sie die Blutungsraten im Laufe der Zeit sehen. Wenn die Patienten in der Studie blieben, zeigt dies hier 24-Wochen-Schritte im Laufe der Zeit während die Patienten weiterhin Emicizumab erhielten.</p>																				
<p>65</p>	<p><b>Long-term Outcomes: Emicizumab</b></p>	<p>Und es fällt auf, dass die Blutungsraten in der Emicizumab-Gruppe zurückgehen. Das gilt für alle Studien zusammen.</p>																				
<p>66</p>	<p><b>Long-term Outcomes: Emicizumab</b></p>	<p>Hier ist HAVEN 1.</p>																				

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>67</p>		<p>Bei HAVEN 2 haben wir schon mit einer sehr niedrigen Blutungsrate begonnen, so dass es schwierig sein wird, diese zu verbessern.</p>
<p>68</p>		<p>Aber in HAVEN 3 sehen Sie, wie die Blutungsrate niedriger wird.</p>
<p>69</p>		<p>Bei HAVEN 4 handelt es sich um eine kleinere Studie, so dass ein leichtes Auf und Ab zu beobachten ist, was nur statistische Störungen sind.</p>
<p>70</p>		<p>Betrachtet man den Prozentsatz der Patienten, bei denen es zu keinen Blutungen kommt, so steigt dieser, wie gesagt, insgesamt an.</p>
<p>71</p>		<p>Und noch einmal, HAVEN 1.</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>72</p>	<p><b>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</b></p>	<p>HAVEN 2 war schon ziemlich hoch.</p>																		
<p>73</p>	<p><b>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</b></p>	<p>HAVEN 3 wird höher.</p>																		
<p>74</p>	<p><b>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</b></p>	<p>HAVEN 4 ist ein bisschen hoch und runter.</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><small>Colquhoun MJ, et al. Blood. 2021;137:16. 1. Braunholtz JG, et al. J Thromb Haemost. 2014;12:1035-1039. Reprinted for educational purposes only.</small></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HAVEN 1</th> <th>HAVEN 2</th> <th>HAVEN 3</th> <th>HAVEN 4</th> <th>TOTAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients with target joints at baseline, n</td> <td>68</td> <td>23</td> <td>97</td> <td>29</td> <td>217</td> </tr> <tr> <td># of target joints at baseline</td> <td>159</td> <td>45</td> <td>236</td> <td>77</td> <td>519</td> </tr> </tbody> </table>		HAVEN 1	HAVEN 2	HAVEN 3	HAVEN 4	TOTAL	Patients with target joints at baseline, n	68	23	97	29	217	# of target joints at baseline	159	45	236	77	519	<p>Wichtig ist die Behebung von Zielgelenken. Wenn man sich die Studien ansieht, haben sich über 99 % der Zielgelenke in diesen Studien gebessert.</p>
	HAVEN 1	HAVEN 2	HAVEN 3	HAVEN 4	TOTAL															
Patients with target joints at baseline, n	68	23	97	29	217															
# of target joints at baseline	159	45	236	77	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><small>Colquhoun MJ, et al. Blood. 2021;137:16. 1. Braunholtz JG, et al. J Thromb Haemost. 2014;12:1035-1039. Reprinted for educational purposes only.</small></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HAVEN 1</th> <th>HAVEN 2</th> <th>HAVEN 3</th> <th>HAVEN 4</th> <th>TOTAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients with target joints at baseline, n</td> <td>68</td> <td>23</td> <td>97</td> <td>29</td> <td>217</td> </tr> <tr> <td># of target joints at baseline</td> <td>159</td> <td>45</td> <td>236</td> <td>77</td> <td>519</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>99.2% of target joints resolved<sup>a</sup></b></p>		HAVEN 1	HAVEN 2	HAVEN 3	HAVEN 4	TOTAL	Patients with target joints at baseline, n	68	23	97	29	217	# of target joints at baseline	159	45	236	77	519	<p>Bei fast allen Patienten, die an diesen Studien mit einem Zielgelenk teilgenommen haben – insgesamt waren es über 200 Patienten mit 500 Zielgelenken – konnten nahezu alle behoben werden. Das ist ein wichtiges Ergebnis.</p>
	HAVEN 1	HAVEN 2	HAVEN 3	HAVEN 4	TOTAL															
Patients with target joints at baseline, n	68	23	97	29	217															
# of target joints at baseline	159	45	236	77	519															

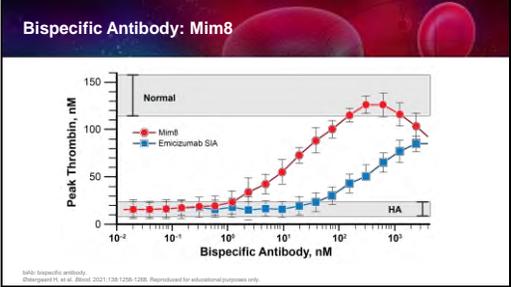
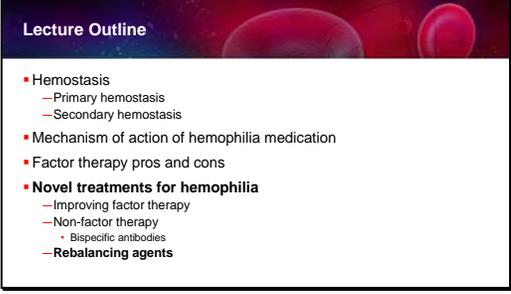
# Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>77</p>	<p><b>Long-term Safety: Emicizumab</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, 1.3%) and hemarthrosis (n=5, 1.3%)</li> </ul> </li> <li>The most common treatment-related AEs were ISRs<sup>2</sup> (n=104, 26.1%)</li> <li>ADAs with neutralizing potential were observed in &lt;1% (3/369) of participants<sup>2</sup></li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Total number of participants with ≥1 AE, n (%)</th> <th>Total (N=399)<sup>3</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>373 (93.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Total number of patients, n (%)</b></td> <td></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>9 (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> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Systemic hyperfibrinolysis/anaphylactoid/anaphylactoid reaction</td> <td>1 (0.3)<sup>4</sup></td> </tr> <tr> <td>TMA event related to concomitant aPCC and emicizumab</td> <td>3 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>TE related to concomitant aPCC and emicizumab</td> <td>2 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>Other TE (grade 1 device occlusion)</td> <td>1 (0.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small> <sup>1</sup>The safety population only included those patients who received emicizumab. One participant in HAVEN 1 discontinued prior to emicizumab treatment and was excluded from the safety analysis.             <sup>2</sup>ISRs were defined as any. Hematuria was the Standard Criteria and included all patients with hematuria and/or microscopic hematuria. One participant was not included in the safety analysis and was not included in a separate hyperfibrinolysis, anaphylactoid, or anaphylactoid reaction.             <sup>3</sup>ADAs, anti-drug antibody; AE, adverse event; aPCC, activated prothrombin complex concentrate; ISR, injection-site reaction; SAE, serious AE; TE, thromboembolic event; TMA, thrombotic microangiopathy.             <sup>4</sup>Chen et al. <i>N Engl J Med</i>. 2017;377:809-818. © The Author(s), 2017. All rights reserved.           </small></p>	Total number of participants with ≥1 AE, n (%)	Total (N=399) <sup>3</sup>	373 (93.5)		<b>Total number of patients, n (%)</b>		AE with fatal outcome	1 (0.3)	SAE	71 (17.8)	AE leading to withdrawal from treatment	9 (1.3)	Grade ≥3 AE	73 (18.3)	Related AE	134 (33.6)	Local ISR <sup>2</sup>	107 (26.8)	Systemic hyperfibrinolysis/anaphylactoid/anaphylactoid reaction	1 (0.3) <sup>4</sup>	TMA event related to concomitant aPCC and emicizumab	3 (0.8)	TE related to concomitant aPCC and emicizumab	2 (0.5)	Other TE (grade 1 device occlusion)	1 (0.3)	<p>Und was die Langzeitsicherheit betrifft, so gab es bei dieser Langzeitsicherheitsanalyse keine zusätzlichen Todesfälle, thromboembolischen Ereignisse oder thrombotische Mikroangiopathie über die in der ursprünglichen HAVEN-1-Studie berichteten hinaus.</p> <p>Die eingeführten Vermeidungsstrategien und der Warnhinweis, dieses Produkt nicht mit aPCC zu mischen, sind also richtig: Wenn aPCC zur Behandlung von Blutungen eingesetzt werden soll, darf es nur für kurze Zeit und in relativ niedriger Dosierung verwendet werden. Seitdem dies befolgt wird, sind nicht mehr derartige Sicherheitsereignisse aufgetreten wie in HAVEN 1.</p>
Total number of participants with ≥1 AE, n (%)	Total (N=399) <sup>3</sup>																											
373 (93.5)																												
<b>Total number of patients, n (%)</b>																												
AE with fatal outcome	1 (0.3)																											
SAE	71 (17.8)																											
AE leading to withdrawal from treatment	9 (1.3)																											
Grade ≥3 AE	73 (18.3)																											
Related AE	134 (33.6)																											
Local ISR <sup>2</sup>	107 (26.8)																											
Systemic hyperfibrinolysis/anaphylactoid/anaphylactoid reaction	1 (0.3) <sup>4</sup>																											
TMA event related to concomitant aPCC and emicizumab	3 (0.8)																											
TE related to concomitant aPCC and emicizumab	2 (0.5)																											
Other TE (grade 1 device occlusion)	1 (0.3)																											
<p>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>Chen et al. <i>N Engl J Med</i>. 2017;377:809-818. © The Author(s), 2017. All rights reserved.             <sup>2</sup>Chen et al. <i>N Engl J Med</i>. 2017;377:809-818. © The Author(s), 2017. All rights reserved.             <sup>3</sup>Chen et al. <i>N Engl J Med</i>. 2017;377:809-818. © The Author(s), 2017. All rights reserved.             <sup>4</sup>Chen et al. <i>N Engl J Med</i>. 2017;377:809-818. © The Author(s), 2017. All rights reserved.             <sup>5</sup>Chen et al. <i>N Engl J Med</i>. 2017;377:809-818. © The Author(s), 2017. All rights reserved.             <sup>6</sup>Chen et al. <i>N Engl J Med</i>. 2017;377:809-818. © The Author(s), 2017. All rights reserved.             <sup>7</sup>Chen et al. <i>N Engl J Med</i>. 2017;377:809-818. © The Author(s), 2017. All rights reserved.           </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>Ich möchte auf einige Sicherheitsprobleme mit Emicizumab im Allgemeinen hinweisen. Auch hier geht es um die Häufigkeit, die Identifizierung und die Abhilfestrategien.</p> <p>Thrombose und TMA – auch hier besteht die Abhilfemaßnahme im Wesentlichen darin, die Anwendung von aPCC in Dosen von mehr als 100 IE/kg für mehr als 24 Stunden zu vermeiden. So steht es im Warnhinweis. Das ist also Ihre Abhilfemaßnahme. Sie können aPCC bei Bedarf zur Behandlung von Blutungen einsetzen, aber nur in niedrigeren Dosen.</p> <p>Natürlich wird eine Thrombose durch klinische Untersuchung und Bildgebung festgestellt, eine TMA durch Labortests.</p> <p>Antikörper gegen die Medikamente – diese sind sehr selten. Es wurden insgesamt 4 Fälle gemeldet: 3 neutralisierende und 1 Clearance-Antikörper. Mit anderen Worten: Hier</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																									

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

		<p>handelt es sich um Fälle, die tatsächlich eine klinische Auswirkung hatten. Man kann sie erkennen, indem man einen Patienten mit einer verlängerten PTT zeigt. Mit Emicizumab haben die Patienten, wenn es wirksam ist, eine normale PTT. Für diese Fälle wurde keine Abhilfe festgestellt.</p> <p>Und dann gab es einen seltenen Fall von Lupus-Nephritis, der auftrat.</p>
79		<p>Dann gibt es einen weiteren bispezifischen Antikörper namens Mim8. Hier sehen Sie, wie die Thrombinbildung auf der Y-Achse aussieht. Dies ist ein Vergleich mit einem Emicizumab-Analogen.</p> <p>Im Wesentlichen zeigt sich, dass man mit Mim8 bei niedrigeren Konzentrationen höhere Thrombinspitzenwerte erhält. Und tatsächlich kann man mit diesem Molekül normale Thrombinspitzenwerte erreichen. Das war ein Ergebnis von Tierversuchen.</p> <p>Dieses Molekül befindet sich jetzt also in der klinischen Entwicklung. Die beiden Phase-I-Studien laufen noch. Die Phase-III-Studie wurde eingeleitet. Das ist also etwas, das man im Auge behalten sollte. Erst vor ein paar Wochen wurden auf der ISTH einige Daten zu den ersten Studien am Menschen vorgestellt.</p>
80		<p>Schauen wir uns jetzt die ausgleichenden Mittel an.</p>

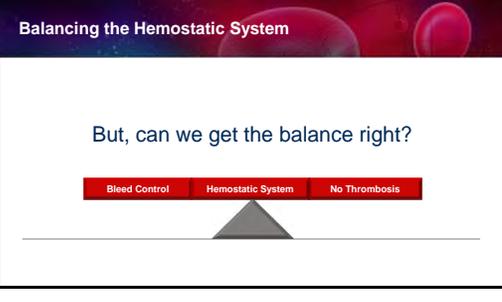
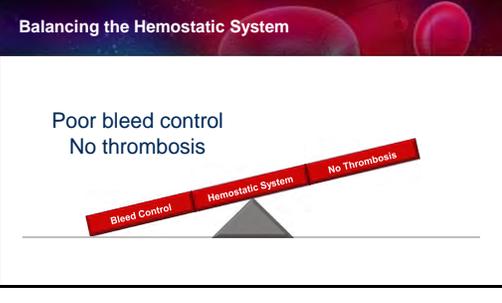
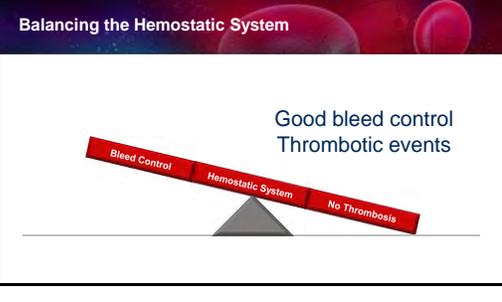
# Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>81</p>	<p><b>Novel Therapeutics: Mechanisms of Action</b></p> <p>The diagram illustrates the coagulation cascade and the mechanisms of various novel therapeutics. Key components include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inhibitors:</b> Emicizumab (mimic), Anti-PS mAb, Anti-PS siRNA, and TFPI.</li> <li><b>Replacement therapy:</b> Factor VIII, Factor IX, and Protein C.</li> <li><b>Substitution therapy:</b> Factor VII.</li> <li><b>Rebalancing agents:</b> Conicizumab, Marizumab, BAY-1093834, and MG1113.</li> <li><b>Other agents:</b> Antithrombin and Fitusiran.</li> </ul> <p>The cascade shows the conversion of Factor VIII to VIIIa and Factor IX to IXa, which then activate Factor X to Xa. Xa, along with Va and Ca<sup>2+</sup>, converts Prothrombin (II) to Thrombin (IIa). Thrombin (IIa) converts Fibrinogen (I) to Fibrin, which is then cross-linked by XIIIa to form cross-linked fibrin. Thrombin (IIa) also activates Factor XIII to XIIIa and Factor V to Va. Protein C is activated to Protein C<sup>a</sup> by Thrombin (IIa).</p>	<p>Auch hier geht es wieder um die Gerinnungskaskade. Wir werden also über Fitusiran sprechen, hauptsächlich über Fitusiran. Ein wenig über Serpin PC und die TFPI-Hemmkörper. Aber aus Zeitgründen werden wir uns nur auf Fitusiran konzentrieren.</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 normal hemostatic state.</p>	<p>Zunächst einmal: Was bedeutet „ausgleichen“? Das hämostatische System befindet sich in einem Gleichgewicht. Ich habe hier 4 Gerinnungsfaktoren auf der linken Seite und Gerinnungshemmer auf der rechten Seite. Und das ist normalerweise unser ausgeglichenes hämostatisches System.</p>
<p>83</p>	<p><b>Balancing the Hemostatic System</b></p> <p>The diagram shows a tilted scale where the procoagulant side (left) is significantly heavier than the coagulation inhibitor side (right). A large red 'X' is placed over the FII block on the procoagulant side, indicating its absence. This imbalance leads to a <b>Bleeding Disorder</b>. Small images of a bruise, a leg with a cast, and a baby are shown to illustrate the clinical consequences.</p>	<p>Wenn uns auf der linken Seite ein Protein fehlt, haben wir eine Blutungsstörung.</p>
<p>84</p>	<p><b>Balancing the Hemostatic System</b></p> <p>The diagram shows a tilted scale where the coagulation inhibitor side (right) is significantly heavier than the procoagulant side (left). A large red 'X' is placed over the PS block on the coagulation inhibitor side, indicating its absence. This imbalance leads to a <b>Thrombotic Disorder</b>. Small images of a child's hand with a cast and a hand with a clot are shown to illustrate the clinical consequences.</p>	<p>Wenn auf der rechten Seite ein Protein fehlt, liegt eine thrombotische Störung vor.</p>
<p>85</p>	<p><b>Balancing the Hemostatic System</b></p> <p>The diagram shows a perfectly balanced scale. Both the procoagulant side (left) and the coagulation inhibitor side (right) have their respective blocks (FII and PS) marked with a red 'X', indicating that the missing proteins from the previous slides have been replaced. The scale is now balanced, resulting in <b>Balance Restored — No Bleeding/No Clotting</b>.</p>	<p>Aber wenn wir auf jeder Seite ein Protein herausnehmen, können wir dann das Gerinnungssystem wieder ins Gleichgewicht bringen? Gleichgewicht wiederhergestellt, keine Blutung oder Gerinnung.</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

86	<p>Balancing the Hemostatic System</p>  <p>But, can we get the balance right?</p>	Aber können wir dieses Gleichgewicht richtig herstellen?
87	<p>Balancing the Hemostatic System</p>  <p>Poor bleed control No thrombosis</p>	Es kann sein, dass das Gleichgewicht nicht stimmt und wir eine schlechte Blutungskontrolle haben, obwohl kein Thromboserisiko besteht.
88	<p>Balancing the Hemostatic System</p>  <p>Good bleed control Thrombotic events</p>	Oder wir haben zwar eine gute Blutungskontrolle, aber das Potenzial für thrombotische Ereignisse. Wir müssen also wirklich herausfinden, wie wir dieses Gleichgewicht genau hinbekommen.
89	<p>Fitusiran</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Novel siRNA technology</li> <li>▪ Administered subcutaneously</li> </ul>	Lassen Sie uns über Fitusiran sprechen. Dabei handelt es sich um eine neuartige Technologie mit kleiner interferierender RNA (auch small interfering RNA genannt). Sie wird subkutan verabreicht. Und sie hemmt die Bildung von Antithrombinen. Dadurch wird bei dem Patienten, der dieses Molekül erhält, ein Antithrombinmangel hervorgerufen.

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

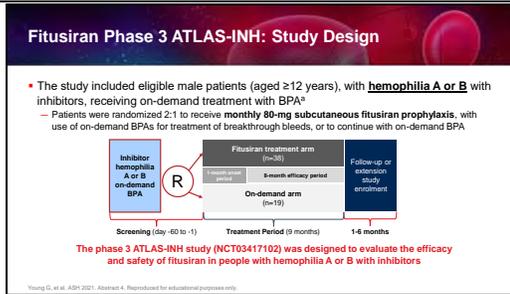
Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<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*</td> <td>24</td> <td>21</td> <td>18</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Cumulative days</td> <td>652</td> <td>638</td> <td>862</td> <td>204</td> </tr> <tr> <td>Cumulative bleeds</td> <td>43</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>ABR<sup>b</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>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> P &lt; .05. <sup>b</sup> Data as of November 12, 2015. <sup>c</sup> Number of patients with time spent in quartile. <sup>d</sup> For each subject, the ABR in each quartile is calculated by 365.24/(number of bleed events/number of days in quartile). <sup>e</sup> Based on negative binomial regression model. <sup>f</sup> 95% confidence interval of measurement. <sup>g</sup> Reproduced for educational purposes only.</p>	AT Lowering	<25%	25%-50%	50%-75%	>75%	Patients*	24	21	18	9	Cumulative days	652	638	862	204	Cumulative bleeds	43	34	35	3	ABR <sup>b</sup> mean (SEM)	34 ± 10	20 ± 7	14 ± 4	6 ± 3	ABR <sup>c</sup> median	13	11	10	0	<p>Dies wird hier veranschaulicht. Hier haben wir aus der Phase-I-Studie die ABR-Schätzung auf der Y-Achse durch die prozentuale Senkung von Antithrombin in diesen Quartilen am unteren Ende.</p> <p>Bei einer geringen Senkung des Antithrombinspiegels, d. h. weniger als 25 %, wird die Blutung nicht wirklich kontrolliert. Aber wenn man das Antithrombin mehr und mehr senkt, können Sie sehen, dass Sie auf der rechten Seite eine Antithrombinsenkung von mehr als 75 % erreichen. Dann treten tatsächlich weniger Blutungsereignisse auf.</p>
AT Lowering	<25%	25%-50%	50%-75%	>75%																												
Patients*	24	21	18	9																												
Cumulative days	652	638	862	204																												
Cumulative bleeds	43	34	35	3																												
ABR <sup>b</sup> mean (SEM)	34 ± 10	20 ± 7	14 ± 4	6 ± 3																												
ABR <sup>c</sup> median	13	11	10	0																												
<p>91</p>	<p><b>Fitusiran Phase 2 OLE Interim Results: Exploratory Analysis of Bleeding Events</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall median ABR of 0.84 during the observation period</li> </ul> <p><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>Prophylaxis (n=7)</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>On demand (n=12)</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: 5-46 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><sup>a</sup> Data cutoff: March 10, 2020. OLE: open-label extension. <sup>b</sup> Data as of November 12, 2015. <sup>c</sup> Number of patients with time spent in quartile. <sup>d</sup> For each subject, the ABR in each quartile is calculated by 365.24/(number of bleed events/number of days in quartile). <sup>e</sup> Based on negative binomial regression model. <sup>f</sup> 95% confidence interval of measurement. <sup>g</sup> Reproduced for educational purposes only.</p>	Group	Median ABR	Prophylaxis (n=7)	2.0	On demand (n=12)	12.0	Observation period (n=19)	1.01	Group	Median ABR	Prestudy (n=19)	42.0	Observation period (n=19)	0.44	<p>Es handelt sich um eine laufende Phase-II-Erweiterungsstudie. OLE steht für Open-Label-Extension.</p> <p>Betrachtet man hier die Patienten ohne Hemmkörper, so zeigt die ABR auf der Y-Achse, dass die Patienten, die eine Prophylaxe mit dem jeweiligen Faktorpräparat erhalten, niedrige Blutungsraten aufweisen. Diejenigen, die ein Bedarfsmedikament verwenden, haben eine höhere Blutungsrate. Diejenigen, die Fitusiran erhalten, haben eine sehr niedrige Blutungsrate, ähnlich wie bei der Prophylaxe.</p> <p>Bei den Patienten mit Hemmkörpern konnten wir im Laufe der Zeit einen dramatischen Rückgang der ABR feststellen, von einer ABR von 42 auf weniger als 1.</p> <p>Dies ist also die laufende Phase-II-Erweiterungsstudie.</p>																
Group	Median ABR																															
Prophylaxis (n=7)	2.0																															
On demand (n=12)	12.0																															
Observation period (n=19)	1.01																															
Group	Median ABR																															
Prestudy (n=19)	42.0																															
Observation period (n=19)	0.44																															

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

92



Vor kurzem wurden die Phase-III-Studien vorgestellt. Es gibt drei davon:

Die ATLAS-INH, die Hemmkörperstudie für Patienten, die älter als 12 Jahre sind.

Außerdem gibt es die ATLAS-A/B-Studie, die für Patienten ohne Hemmkörper bestimmt ist. Diese wurde auf dem ASH als Late-Breaking Abstract vorgestellt. Diese wurde auf dem ASH als Plenary Abstract vorgestellt.

Und erst kürzlich hatten wir auf der ISTH die ATLAS-PPX-Studie (d. h. die Prophylaxestudie), in der Patienten verglichen wurden, die eine Prophylaxe erhielten.

In dieser Studie geht es also um Patienten mit Hemmkörpern, und wir vergleichen Fitusiran mit einer Bedarfsbehandlung. Die A/B-Studie, die ich Ihnen aus Zeitgründen nicht zeigen kann, vergleicht Fitusiran ebenfalls mit einer Bedarfsbehandlung, allerdings bei Patienten ohne Hemmkörper. Und in der Prophylaxestudie wurden Patienten mit und ohne Hemmkörper, die eine Prophylaxe erhielten, mit Fitusiran verglichen.

Ich werde nur Zeit haben, Ihnen diese Studie zu zeigen. Ich möchte sagen, dass die beiden anderen Studien – die A/B-Studie und die Prophylaxestudie – ähnliche Ergebnisse zeigen.

Hier haben wir also Patienten, die nach dem Zufallsprinzip entweder mit Fitusiran oder mit einer fortgesetzten Bedarfsmedikation behandelt werden. Auch hier handelt es sich um Patienten mit Hemmkörpern, Hämophilie A oder B.

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>93</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Study Endpoints</b></p> <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> <p><small>Haem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; QoL, quality of life. Young D, et al. ABR 2021; Abstract 4.</small></p>	<p>Der Hauptendpunkt war die ABR. Und dann gibt es noch eine Reihe von sekundären Endpunkten.</p>																																
<p>94</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Subject Demographics</b></p> <p>Patient demographics and characteristics at baseline were generally similar between the 2 arms</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristics</th> <th>BPA On-demand Arm (n=19)</th> <th>Fitusiran 80-mg Arm (n=38)</th> <th>Overall (N=57)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, mean (SD), years</td> <td>28.4 (11.1)</td> <td>26.8 (9.8)</td> <td>28.4 (11.1)</td> </tr> <tr> <td>Weight, mean (SD)</td> <td>70.2 (17.6)</td> <td>66.7 (19.0)</td> <td>67.9 (18.5)</td> </tr> <tr> <td>Hemophilia type, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Hemophilia A</td> <td>16 (36)</td> <td>29 (64)</td> <td>45 (78.9)</td> </tr> <tr> <td>  Hemophilia B</td> <td>3 (25)</td> <td>9 (75)</td> <td>12 (21.1)</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD) number of bleeding episodes in the last 6 months prior to screening</td> <td>12.3 (8.2)</td> <td>12.8 (8.2)</td> <td>12.6 (8.1)</td> </tr> <tr> <td>Number of target joints at baseline, mean (SD)</td> <td>1.5 (1.4)</td> <td>1.4 (1.4)</td> <td>1.4 (1.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Young D, et al. ABR 2021; Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Characteristics	BPA On-demand Arm (n=19)	Fitusiran 80-mg Arm (n=38)	Overall (N=57)	Age, mean (SD), years	28.4 (11.1)	26.8 (9.8)	28.4 (11.1)	Weight, mean (SD)	70.2 (17.6)	66.7 (19.0)	67.9 (18.5)	Hemophilia type, n (%)				Hemophilia A	16 (36)	29 (64)	45 (78.9)	Hemophilia B	3 (25)	9 (75)	12 (21.1)	Mean (SD) number of bleeding episodes in the last 6 months prior to screening	12.3 (8.2)	12.8 (8.2)	12.6 (8.1)	Number of target joints at baseline, mean (SD)	1.5 (1.4)	1.4 (1.4)	1.4 (1.4)	<p>Bei den Patienten handelte es sich überwiegend um Hämophilie-A-Patienten, aber Sie sehen, dass 20 % eine Hämophilie B hatten. Das ist also in der Regel das typische Verhältnis, auch wenn bei Hämophilie B weniger Hemmkörper auftreten.</p> <p>Sie sehen, dass diese Patienten eine hohe Blutungsrate hatten. Das war in den 6 Monaten vor dem Screening. Man kann das also für die ABR von mehr oder weniger 25 einfach verdoppeln.</p> <p>Die meisten von ihnen haben Zielgelenke.</p>
Characteristics	BPA On-demand Arm (n=19)	Fitusiran 80-mg Arm (n=38)	Overall (N=57)																															
Age, mean (SD), years	28.4 (11.1)	26.8 (9.8)	28.4 (11.1)																															
Weight, mean (SD)	70.2 (17.6)	66.7 (19.0)	67.9 (18.5)																															
Hemophilia type, n (%)																																		
Hemophilia A	16 (36)	29 (64)	45 (78.9)																															
Hemophilia B	3 (25)	9 (75)	12 (21.1)																															
Mean (SD) number of bleeding episodes in the last 6 months prior to screening	12.3 (8.2)	12.8 (8.2)	12.6 (8.1)																															
Number of target joints at baseline, mean (SD)	1.5 (1.4)	1.4 (1.4)	1.4 (1.4)																															
<p>95</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Bleeding Events (Primary Endpoint)</b></p> <p>Observed Median ABR of 0.0 for Treated Bleeds (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, <math>P &lt; .0001</math>)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Arm</th> <th>Median (IQR) ABR</th> <th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand (n=19)</td> <td>16.8 (Q1: 6.7, Q3: 23.5)</td> <td>18.1 (10.60-30.81)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)</td> <td>0.0 (Q1: 0.0, Q3: 1.7)</td> <td>1.7 (1.01-2.74)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Q1, interquartile range. Young D, et al. ABR 2021; Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Arm	Median (IQR) ABR	Estimated Mean ABR (95% CI)	BPA on-demand (n=19)	16.8 (Q1: 6.7, Q3: 23.5)	18.1 (10.60-30.81)	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	0.0 (Q1: 0.0, Q3: 1.7)	1.7 (1.01-2.74)	<p>Hier sind also die Eckdaten. Der Arm für Bypassmittel nach Bedarf ist blau dargestellt. Sie hatten eine ABR von 17 im Median. Und bei Fitusiran lag die ABR im Median bei Null.</p>																							
Arm	Median (IQR) ABR	Estimated Mean ABR (95% CI)																																
BPA on-demand (n=19)	16.8 (Q1: 6.7, Q3: 23.5)	18.1 (10.60-30.81)																																
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	0.0 (Q1: 0.0, Q3: 1.7)	1.7 (1.01-2.74)																																
<p>96</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Bleeding Events (Primary Endpoint)</b></p> <p>Observed Median ABR of 0.0 for Treated Bleeds (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, <math>P &lt; .0001</math>)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Arm</th> <th>Median (IQR) ABR</th> <th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand (n=19)</td> <td>16.8 (Q1: 6.7, Q3: 23.5)</td> <td>18.1 (10.60-30.81)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)</td> <td>0.0 (Q1: 0.0, Q3: 1.7)</td> <td>1.7 (1.01-2.74)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Q1, interquartile range. Young D, et al. ABR 2021; Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Arm	Median (IQR) ABR	Estimated Mean ABR (95% CI)	BPA on-demand (n=19)	16.8 (Q1: 6.7, Q3: 23.5)	18.1 (10.60-30.81)	Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	0.0 (Q1: 0.0, Q3: 1.7)	1.7 (1.01-2.74)	<p>Die Mittelwerte auf der linken Seite sind von 18 auf 1,7 gesunken.</p>																							
Arm	Median (IQR) ABR	Estimated Mean ABR (95% CI)																																
BPA on-demand (n=19)	16.8 (Q1: 6.7, Q3: 23.5)	18.1 (10.60-30.81)																																
Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38)	0.0 (Q1: 0.0, Q3: 1.7)	1.7 (1.01-2.74)																																

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<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> <p>Young G, et al. ASH 2021. Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Wenn wir uns hier den Prozentsatz der Patienten mit null Blutungen ansehen, hatten wir in der Hauptphase der Studie, die 9 Monate dauerte, 1 von 19 Patienten, 5 % der Patienten in der Bedarfsmittelgruppe.</p>																		
<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> <p>Young G, et al. ASH 2021. Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Und in der Fitusiran-Gruppe gab es bei fast zwei Dritteln der Patienten (66 %) keine Blutungsereignisse. Offensichtlich ein sehr dramatischer und wichtiger Unterschied.</p>																		
<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>      <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> <p>Young G, et al. ASH 2021. Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Betrachtet man die spontanen Blutungen oder die behandelten Blutungen, so sind die gleichen Rückgänge zu verzeichnen.</p>																		
<p>100</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>      <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> <p>Young G, et al. ASH 2021. Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Beim Vergleich von Bypassmitteln nach Bedarf mit Fitusiran – wiederum null mediane ABR sowohl für spontane Blutungen als auch für behandelte Gelenkblutungen, was auf der rechten Seite zu sehen ist.</p>																		
<p>101</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH Results: Safety and Tolerability</b></p> <p><b>Overview of TEAEs</b></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 TESAE</td> <td>5 (26.3)</td> <td>7 (17.1)</td> </tr> <tr> <td>Any TEAESI</td> <td>0 (0)</td> <td>11 (26.8)</td> </tr> <tr> <td>Any TEAE leading to treatment discontinuation</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Any TEAE leading to death</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>TEAE: treatment emergent AE; TESAE: TEAE of special interest. Young G, et al. ASH 2021. Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</p>	TEAE Category, n (%)	BPA On-demand (n=19)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)	Any TEAE	11 (57.9)	38 (92.7)	Any TESAE	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>Es gab einige unerwünschte Ereignisse, insbesondere 11 behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Fitusiran-Gruppe.</p>
TEAE Category, n (%)	BPA On-demand (n=19)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)																		
Any TEAE	11 (57.9)	38 (92.7)																		
Any TESAE	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)																		

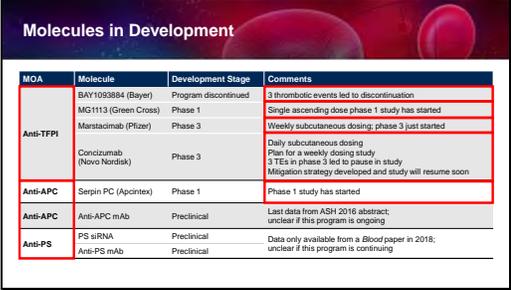
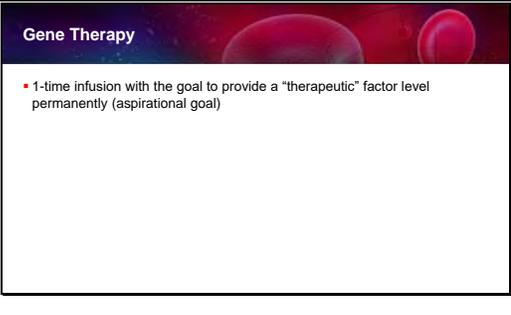
## Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>102</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH Results: Safety and Tolerability (cont)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">TEAESIs</th> </tr> <tr> <th>AESi Category Preferred Term, n (%)</th> <th>BPA On-demand (n=19)</th> <th>Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>ALT or AST elevations &gt;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><small>Differences in reported TEAESIs between the fitusiran prophylaxis arm and BPA on-demand arm were consistent with previously identified risks of fitusiran</small></p> <p><small>ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ULN, upper limit of normal; Young D, et al. ASH 2017, Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	TEAESIs			AESi 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>Dabei handelte es sich hauptsächlich um ALT-Erhöhungen, wie Sie oben sehen.</p> <p>Keine dieser Erhöhungen führte zum Absetzen des Studienmedikaments. Die meisten dieser Erhöhungen bildeten sich im Laufe der Zeit zurück oder blieben im Wesentlichen in unbedenklichen Bereichen stabil. Diese Patienten nahmen also trotz der AST/ALT-Erhöhungen weiter an der Studie teil. Auch hier waren die Werte nicht sehr bedeutend erhöht.</p> <p>Und dann gab es noch 2 Patienten mit tiefen Venenthrombosen. Es sieht aus wie 4, aber diese 3, die Klammer sollte eigentlich ein bisschen niedriger sein. Bei den ersten 3 handelt es sich um denselben Patienten, nur mit unterschiedlichen Bezeichnungen für das Gerinnsel – tiefe Venenthrombose, Thrombose der Vena subclavia, eine oberflächliche Form der Venenentzündung.</p> <p>Bei dem anderen Patienten bestand der Verdacht auf eine Thrombose der Wirbelsäulengefäße, die sich aber nicht wirklich bestätigt hat.</p> <p>Aber das sind die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.</p>
TEAESIs																																						
AESi 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>103</p>	<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>Ich habe keine Zeit, auf diese anderen Moleküle einzugehen. Für einige von ihnen gibt es klinische Daten.</p>																																				

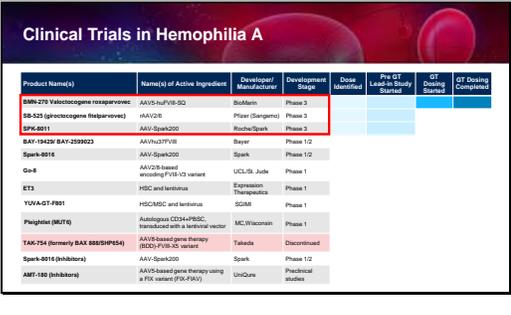
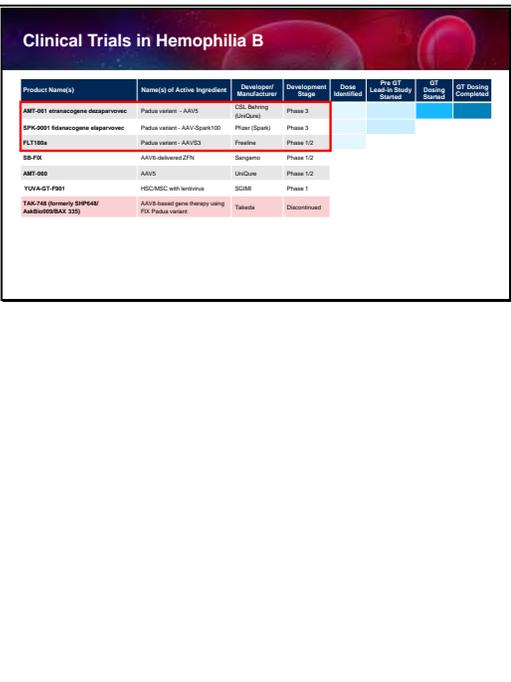
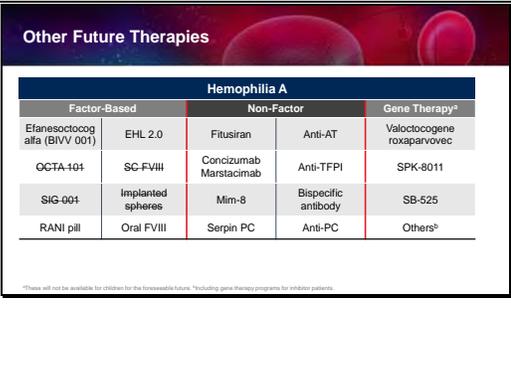
## Veränderte Ziele bei Hämophilie A und B: Neue Behandlungen, die auf den inneren Mechanismus der Krankheitspathologie abzielen

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

104	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>MOA</th> <th>Molecule</th> <th>Development Stage</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Anti-TFPI</td> <td>BAY1093884 (Bayer)</td> <td>Program discontinued</td> <td>3 thrombotic events led to discontinuation</td> </tr> <tr> <td>MG1113 (Green Cross)</td> <td>Phase 1</td> <td>Single ascending dose phase 1 study has started</td> </tr> <tr> <td>Marstacimab (Pfizer)</td> <td>Phase 3</td> <td>Weekly subcutaneous dosing; phase 3 just started</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Anti-APC</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>Serpin PC (Apointex)</td> <td>Phase 1</td> <td>Phase 1 study has started</td> </tr> <tr> <td>Anti-APC</td> <td>Anti-APC mAb</td> <td>Preclinical</td> <td>Last data from ASH 2016 abstract; unclear if this program is ongoing</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Anti-PS</td> <td>PS siRNA</td> <td>Preclinical</td> <td>Data only available from a Blood paper in 2018;</td> </tr> <tr> <td>Anti-PS mAb</td> <td>Preclinical</td> <td>unclear if this program is continuing</td> </tr> </tbody> </table>	MOA	Molecule	Development Stage	Comments	Anti-TFPI	BAY1093884 (Bayer)	Program discontinued	3 thrombotic events led to discontinuation	MG1113 (Green Cross)	Phase 1	Single ascending dose phase 1 study has started	Marstacimab (Pfizer)	Phase 3	Weekly subcutaneous dosing; phase 3 just started	Anti-APC	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	Serpin PC (Apointex)	Phase 1	Phase 1 study has started	Anti-APC	Anti-APC mAb	Preclinical	Last data from ASH 2016 abstract; unclear if this program is ongoing	Anti-PS	PS siRNA	Preclinical	Data only available from a Blood paper in 2018;	Anti-PS mAb	Preclinical	unclear if this program is continuing	<p>Ich zeige Ihnen hier einfach eine Tabelle. Wir haben hier die Anti-TFPI-Moleküle. Zunächst einmal ist das Bayer-Molekül aufgrund von thrombotischen Ereignissen nicht mehr in der Entwicklung.</p> <p>Wir haben das Produkt von Pfizer, Marstacimab, das sich in Phase III befindet.</p> <p>Concizumab befindet sich ebenfalls in Phase III. Hier gab es einige thrombotische Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Studie führten, und es wurde eine Strategie zur Schadensbegrenzung entwickelt. Die Studie wurde wieder aufgenommen. Es steht da, dass sie bald wieder aufgenommen wird, aber sie ist jetzt schon seit einer Weile wieder aufgenommen worden.</p> <p>Die Serpin-PC-Moleküle befinden sich in Phase I und werden bald mit Phase III beginnen.</p> <p>Mir ist nicht bekannt, was mit den anderen beiden unten, dem monoklonalen Anti-APC-Antikörper oder den Molekülen gegen Protein S, geschieht.</p> <p>Das ist also die Zusammenfassung dieser Moleküle.</p>
MOA	Molecule	Development Stage	Comments																															
Anti-TFPI	BAY1093884 (Bayer)	Program discontinued	3 thrombotic events led to discontinuation																															
	MG1113 (Green Cross)	Phase 1	Single ascending dose phase 1 study has started																															
	Marstacimab (Pfizer)	Phase 3	Weekly subcutaneous dosing; phase 3 just started																															
Anti-APC	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																															
	Serpin PC (Apointex)	Phase 1	Phase 1 study has started																															
Anti-APC	Anti-APC mAb	Preclinical	Last data from ASH 2016 abstract; unclear if this program is ongoing																															
Anti-PS	PS siRNA	Preclinical	Data only available from a Blood paper in 2018;																															
	Anti-PS mAb	Preclinical	unclear if this program is continuing																															
105	 <p>Gene Therapy</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>Und schließlich, ganz kurz, die Genterapie. Es handelt sich um eine einmalige Infusion mit dem Ziel, ein Niveau zu erreichen, das wir als therapeutischen Faktor bezeichnen, und zwar hoffentlich dauerhaft. Das angestrebte Ziel ist also, dass dies dauerhaft ist.</p>																																

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>106</p>	 <p><b>Clinical Trials in Hemophilia A</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Product Name(s)</th> <th>Name(s) of Active Ingredient</th> <th>Developer/Manufacturer</th> <th>Development Stage</th> <th>Dose Identified</th> <th>Pre-CT Lead-in Study Started</th> <th>CT Dosing Started</th> <th>CT Dosing Completed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SB-275 Valoctocogene roxaparvec</td> <td>AAV5-huFVIII-SQ</td> <td>Boehringer</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SB-525 (piscocogene fitelparvec)</td> <td>AAV5-F8</td> <td>Pfizer (Sarepta)</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SPK-8011</td> <td>AAV-Spork200</td> <td>Roche/Spark</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>BAV-19429 BAV-2099023</td> <td>AAV-h2FPVIII</td> <td>Bayer</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spark-8016</td> <td>AAV-Spork200</td> <td>Spark</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Car-8</td> <td>AAV58-based encoding FVIII-V3 variant</td> <td>UCI, St. 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>Expreon Therapeutics</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>YUSA-QT-F901</td> <td>HSC/MSC and lentivirus</td> <td>SCDM</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Plingster (M76)</td> <td>Autologous CD34+HSC transduced with a lentiviral vector</td> <td>MCW/Iconman</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAK-754 (formerly BAX 888/SPK54)</td> <td>AAV5-based gene therapy encoding FVIII-SQ variant</td> <td>Takeda</td> <td>Discontinued</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spark-8016 (inhibitor)</td> <td>AAV-Spork200</td> <td>Spark</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AMT-182 (inhibitor)</td> <td>AAV5-based gene therapy using a FVIII variant (FVIII-V3)</td> <td>UniQure</td> <td>Preclinical studies</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Product Name(s)	Name(s) of Active Ingredient	Developer/Manufacturer	Development Stage	Dose Identified	Pre-CT Lead-in Study Started	CT Dosing Started	CT Dosing Completed	SB-275 Valoctocogene roxaparvec	AAV5-huFVIII-SQ	Boehringer	Phase 3					SB-525 (piscocogene fitelparvec)	AAV5-F8	Pfizer (Sarepta)	Phase 3					SPK-8011	AAV-Spork200	Roche/Spark	Phase 3					BAV-19429 BAV-2099023	AAV-h2FPVIII	Bayer	Phase 1/2					Spark-8016	AAV-Spork200	Spark	Phase 1/2					Car-8	AAV58-based encoding FVIII-V3 variant	UCI, St. Jude	Phase 1					ET3	HSC and lentivirus	Expreon Therapeutics	Phase 1					YUSA-QT-F901	HSC/MSC and lentivirus	SCDM	Phase 1					Plingster (M76)	Autologous CD34+HSC transduced with a lentiviral vector	MCW/Iconman	Phase 1					TAK-754 (formerly BAX 888/SPK54)	AAV5-based gene therapy encoding FVIII-SQ variant	Takeda	Discontinued					Spark-8016 (inhibitor)	AAV-Spork200	Spark	Phase 1/2					AMT-182 (inhibitor)	AAV5-based gene therapy using a FVIII variant (FVIII-V3)	UniQure	Preclinical studies					<p>Es gibt eine Reihe von klinischen Studien mit FVIII. Drei davon befinden sich in Phase III: Valoctocogene roxaparvec, Giroctocogene fitelparvec und das SPK-Molekül.</p> <p>Und dann gibt es noch andere, die sich in früheren Stadien befinden, von denen einige noch in der Entwicklung sind.</p>
Product Name(s)	Name(s) of Active Ingredient	Developer/Manufacturer	Development Stage	Dose Identified	Pre-CT Lead-in Study Started	CT Dosing Started	CT Dosing Completed																																																																																																			
SB-275 Valoctocogene roxaparvec	AAV5-huFVIII-SQ	Boehringer	Phase 3																																																																																																							
SB-525 (piscocogene fitelparvec)	AAV5-F8	Pfizer (Sarepta)	Phase 3																																																																																																							
SPK-8011	AAV-Spork200	Roche/Spark	Phase 3																																																																																																							
BAV-19429 BAV-2099023	AAV-h2FPVIII	Bayer	Phase 1/2																																																																																																							
Spark-8016	AAV-Spork200	Spark	Phase 1/2																																																																																																							
Car-8	AAV58-based encoding FVIII-V3 variant	UCI, St. Jude	Phase 1																																																																																																							
ET3	HSC and lentivirus	Expreon Therapeutics	Phase 1																																																																																																							
YUSA-QT-F901	HSC/MSC and lentivirus	SCDM	Phase 1																																																																																																							
Plingster (M76)	Autologous CD34+HSC transduced with a lentiviral vector	MCW/Iconman	Phase 1																																																																																																							
TAK-754 (formerly BAX 888/SPK54)	AAV5-based gene therapy encoding FVIII-SQ variant	Takeda	Discontinued																																																																																																							
Spark-8016 (inhibitor)	AAV-Spork200	Spark	Phase 1/2																																																																																																							
AMT-182 (inhibitor)	AAV5-based gene therapy using a FVIII variant (FVIII-V3)	UniQure	Preclinical studies																																																																																																							
<p>107</p>	 <p><b>Clinical Trials in Hemophilia B</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Product Name(s)</th> <th>Name(s) of Active Ingredient</th> <th>Developer/Manufacturer</th> <th>Development Stage</th> <th>Dose Identified</th> <th>Pre-CT Lead-in Study Started</th> <th>CT Dosing Started</th> <th>CT Dosing Completed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMT-091 Etranacogene dezaparvec</td> <td>Faktor variant - AAV5</td> <td>CSL Behring (UniQure)</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FLT180a Etranacogene elaparvec</td> <td>Faktor variant - AAV-Spork100</td> <td>Pfizer (Spark)</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FLT180a</td> <td>Faktor variant - AAV5</td> <td>Freeline</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SB-F8</td> <td>AAV5-delivered FVIII</td> <td>Sarepta</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AMT-093</td> <td>AAV5</td> <td>UniQure</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>YUSA-QT-F901</td> <td>HSC/MSC with lentivirus</td> <td>SCDM</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAK-749 (formerly SPP64F AAB000BAX 333)</td> <td>AAV5-based gene therapy using FVIII Factor variant</td> <td>Takeda</td> <td>Discontinued</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Product Name(s)	Name(s) of Active Ingredient	Developer/Manufacturer	Development Stage	Dose Identified	Pre-CT Lead-in Study Started	CT Dosing Started	CT Dosing Completed	AMT-091 Etranacogene dezaparvec	Faktor variant - AAV5	CSL Behring (UniQure)	Phase 3					FLT180a Etranacogene elaparvec	Faktor variant - AAV-Spork100	Pfizer (Spark)	Phase 3					FLT180a	Faktor variant - AAV5	Freeline	Phase 1/2					SB-F8	AAV5-delivered FVIII	Sarepta	Phase 1/2					AMT-093	AAV5	UniQure	Phase 1/2					YUSA-QT-F901	HSC/MSC with lentivirus	SCDM	Phase 1					TAK-749 (formerly SPP64F AAB000BAX 333)	AAV5-based gene therapy using FVIII Factor variant	Takeda	Discontinued					<p>Für Hämophilie B gibt es drei Moleküle, die sich in Phase III befinden. Eines davon ist Etranacogene Dezaparvec, das ursprünglich von uniQure entwickelt wurde und inzwischen zu CSL Behring gehört. Fidanacogene elaparvec, das ist das Molekül von SPK. Und dann das Molekül von Freeline, bekannt als FLT180a. Aber es hat jetzt auch einen Namen, Verbrinacogene Setparvec. Ich weiß, es ist schwierig, sich diese Namen zu merken oder sie auszusprechen.</p> <p>Das sind die, die in der Entwicklung am weitesten fortgeschritten sind, obwohl es noch einige andere gibt, die, wie Sie hier sehen, etwas weiter zurückliegen. Ich werde nicht wirklich Zeit haben, auf diese einzugehen.</p>																																								
Product Name(s)	Name(s) of Active Ingredient	Developer/Manufacturer	Development Stage	Dose Identified	Pre-CT Lead-in Study Started	CT Dosing Started	CT Dosing Completed																																																																																																			
AMT-091 Etranacogene dezaparvec	Faktor variant - AAV5	CSL Behring (UniQure)	Phase 3																																																																																																							
FLT180a Etranacogene elaparvec	Faktor variant - AAV-Spork100	Pfizer (Spark)	Phase 3																																																																																																							
FLT180a	Faktor variant - AAV5	Freeline	Phase 1/2																																																																																																							
SB-F8	AAV5-delivered FVIII	Sarepta	Phase 1/2																																																																																																							
AMT-093	AAV5	UniQure	Phase 1/2																																																																																																							
YUSA-QT-F901	HSC/MSC with lentivirus	SCDM	Phase 1																																																																																																							
TAK-749 (formerly SPP64F AAB000BAX 333)	AAV5-based gene therapy using FVIII Factor variant	Takeda	Discontinued																																																																																																							
<p>108</p>	 <p><b>Other Future Therapies</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Hemophilia A</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Factor-Based</th> <th colspan="2">Non-Factor</th> <th>Gene Therapy<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eftanesoctocog alfa (BIVV 001)</td> <td>EHL 2.0</td> <td>Fitusiran</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><sup>a</sup>These will not be available for children in the foreseeable future. <sup>b</sup>Including gene therapy programs for inhibitor patients.</small></p>	Hemophilia A					Factor-Based		Non-Factor		Gene Therapy <sup>a</sup>	Eftanesoctocog alfa (BIVV 001)	EHL 2.0	Fitusiran	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>Andere zukünftige Therapien – hier haben wir die Hämophilie A, deren Therapien wir bereits erwähnt haben. Für die Hämophilie A gibt es also Nicht-Faktor-Therapien. Wir haben Fitusiran erwähnt. Concizumab und Marstacimab, Anti-TFPIs. Kurz erwähnt wurde Mim8. Serpin PC. Und dann die Gentherapien, die Sie auf der rechten Seite sehen.</p>																																																																										
Hemophilia A																																																																																																										
Factor-Based		Non-Factor		Gene Therapy <sup>a</sup>																																																																																																						
Eftanesoctocog alfa (BIVV 001)	EHL 2.0	Fitusiran	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>																																																																																																						

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

<p>109</p>	<p>Other Future Therapies (cont)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Hemophilia B</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Factor-Based</th> <th colspan="2">Non-Factor</th> <th>Gene Therapy*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dalcinonacog A</td> <td>SubQ FIX</td> <td>Fitusiran</td> <td>Anti-AT</td> <td>Etranacogene dezaparvovec</td> </tr> <tr> <td>SIG-002</td> <td>Implanted spheres</td> <td>Concizumab</td> <td>Anti-TFPI</td> <td>Fidanacogene elaparvovec</td> </tr> <tr> <td>RANI pill</td> <td>Oral FIX</td> <td>Serpin PC</td> <td>Anti-PC</td> <td>FLT-180a</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Others</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*These will not be available for children for the foreseeable future</small></p>	Hemophilia B					Factor-Based		Non-Factor		Gene Therapy*	Dalcinonacog A	SubQ FIX	Fitusiran	Anti-AT	Etranacogene dezaparvovec	SIG-002	Implanted spheres	Concizumab	Anti-TFPI	Fidanacogene elaparvovec	RANI pill	Oral FIX	Serpin PC	Anti-PC	FLT-180a					Others	<p>Für Hämophilie B gibt es auch diese implantierten Kügelchen, aber ich glaube nicht, dass sich das weiterentwickelt. Ich bin mir nicht sicher, was mit diesem Molekül Dalcinonacog alfa, einem subQ FIX, passiert ist. Ich weiß, dass es dieses Unternehmen nicht mehr gibt. Ich vermute also, dass dieses Molekül möglicherweise noch zu haben ist, wenn jemand daran arbeiten möchte.</p> <p>Und dann die RANI-Pille, dies ist, wie schon gesagt, eine Roboter-Pille, die noch nicht in Studien am Menschen getestet wurde.</p> <p>Bei den Nicht-Faktor-Therapien für Hämophilie B, haben wir Fitusiran, Concizumab und Marstacimab sowie Serpin PC und die Gentherapie-Moleküle erwähnt.</p>
Hemophilia B																																
Factor-Based		Non-Factor		Gene Therapy*																												
Dalcinonacog A	SubQ FIX	Fitusiran	Anti-AT	Etranacogene dezaparvovec																												
SIG-002	Implanted spheres	Concizumab	Anti-TFPI	Fidanacogene elaparvovec																												
RANI pill	Oral FIX	Serpin PC	Anti-PC	FLT-180a																												
				Others																												
<p>110</p>	<p>Case Study</p> 	<p>Hier sehen Sie eine Fallstudie mit einem 20-jährigen Studenten mit schwerer Hämophilie A.</p>																														
<p>111</p>	<p>Case: Introduction</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>20-year-old college student with severe hemophilia A             <ul style="list-style-type: none"> <li>He has been on SHL-FVIII prophylaxis, 3 times weekly (Monday/Wednesday/Friday early morning) since he was a toddler</li> </ul> </li> <li>His work study job is to open the college library at 6 AM, 4 days a week             <ul style="list-style-type: none"> <li>Since taking this job, he occasionally misses his morning FVIII dose</li> </ul> </li> </ul> <p><i>He is asking about alternatives to his current prophylaxis regimen</i></p>	<p>Seit er ein Kleinkind war, bekam er dreimal pro Woche ein prophylaktisches Molekül mit Standard-Halbwertszeit.</p> <p>Da er als Student arbeitet und frühmorgens die Universitätsbibliothek öffnen muss, ist es für ihn sehr schwierig, seine Dosis früh am Morgen zu bekommen, so dass er sich nicht sehr daran hält.</p> <p>Er erkundigt sich nach Alternativen zu seinem derzeitigen Prophylaxeschema.</p>																														

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

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>Ansonsten ist er bei guter Gesundheit. Nimmt keine anderen Medikamente ein. Er raucht nicht. Trinkt gelegentlich Alkohol.</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>Die Diagnose wurde kurz nach der Geburt gestellt, als er bei seiner Beschneidung starke Blutungen hatte. Und er hatte einen typischen Verlauf. Ich werde hier aus Zeitgründen nicht jede Zeile lesen.</p> <p>Er hatte nicht wirklich Gelenkblutungen, und er hat alle Infusionen gut vertragen. Er war also im Allgemeinen recht zuverlässig. Es ist nur so, dass dieser Job um 6 Uhr morgens die Dinge sehr erschwert.</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>Außerdem wird er jetzt noch aktiver. Daher ist er an einem günstigeren Dosierungsschema interessiert, macht sich aber Sorgen wegen der Blutungen, die er bisher sehr gut vermeiden konnte.</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>Welches Molekül könnten Sie also für ihn wählen? Nun, BIV001 ist noch nicht verfügbar, aber es wird einmal wöchentlich verabreicht, so dass er es zum Beispiel am Wochenende einnehmen könnte, ohne sich Sorgen machen zu müssen, dass es seine Arbeit beeinträchtigt. Es gibt ihm die ganze Woche über hohe Werte, so dass es ihm helfen sollte, auch bei seiner Aktivität.</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

116	<p><b>Case: What Treatment Would You Consider?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BIVV001 (investigational) – 1x a week dosage</li> <li>▪ Subcutaneous therapy options</li> </ul>	<p>Andererseits möchte er vielleicht eine andere Art von Therapie, z. B. eine subkutane Therapie, die, sagen wir, alle zwei Wochen, alle vier Wochen oder sogar jeden Monat oder seltener gegeben werden kann. Es gibt also einige subkutane Optionen, die jetzt in Form von Emicizumab verfügbar sind. Es gibt auch andere subkutane Optionen, die in Zukunft für ihn infrage kommen könnten.</p>
117	<p><b>Case: What Treatment Would You Consider?</b></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>Ich denke, der wichtigste Punkt ist, dass Sie Ihre Patienten wirklich gut kennen. Fragen Sie sie nach ihren Werten, was ist ihnen wichtig? Ist es für sie wichtig, einen wirklich hohen Blutungsschutz zu haben? Ist es für sie wichtig, eine wirklich geringe Behandlungsbelastung zu haben? Ist es eine Kombination aus beidem, bei der sie mit einer verbesserten Behandlungsbelastung zufrieden wären, gleichzeitig aber auch sicherstellen wollen, dass sie bei Aktivitäten geschützt sind?</p> <p>Das sind die Fragen, die Sie stellen müssen. Und dann müssen Sie die verfügbaren Moleküle und die in nicht allzu ferner Zukunft verfügbaren Moleküle kennen, damit Sie die beste Wahl für Ihren Patienten treffen können.</p>
118	<p><b>Conclusions</b></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>Zusammenfassend kann ich also sagen, dass es viele neue Therapien für Hämophilie gibt. In der Vergangenheit mussten wir uns im Grunde für eine Faktor-Therapie entscheiden, weil wir nichts anderes zur Verfügung hatten. Und es gab nicht viel Auswahl, bis wir die FVIIIs mit verlängerter Halbwertszeit bekamen. Und dann gab es einige verschiedene Optionen.</p> <p>Aber jetzt haben wir auch Emicizumab. In Zukunft werden wir auch Efanesoctocog alfa haben. Und in nicht allzu ferner</p>

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

Hämostase bei Hämophilie: Wie verbessertes Wissen über Krankheiten zu neuen Behandlungen führt

		<p>Zukunft auch Concizumab, Fitusiran und Marstacimab. Schon bald werden Sie also eine Vielzahl von Optionen für Ihre Patienten mit Hämophilie A und B haben.</p> <p>Sind es Kinder? Sind es Erwachsene? Haben sie Hemmkörper? Haben sie keine Hemmkörper? Sind sie adhären? Sind sie nicht adhären? Es gibt viele Fragen, die Sie ihnen stellen müssen, damit Sie die beste Wahl für sie treffen können.</p> <p>Und vergessen wir nicht die Gentherapie. Für diejenigen, die älter als 18 Jahre sind, könnte das auch eine Option sein, eine Möglichkeit, eine einmalige Infusion zu bekommen, die sie vor Blutungen schützt, und vielleicht jahrelang keine Infusionen mehr geben zu müssen. Und vielleicht sogar dauerhaft. Aber auch hier bin ich mir nicht sicher, ob wir das schon wissen, denn wir müssen diese Daten noch abwarten.</p>
119		<p>Damit bin ich am Ende unserer Erörterung angelangt. Vielen Dank.</p>