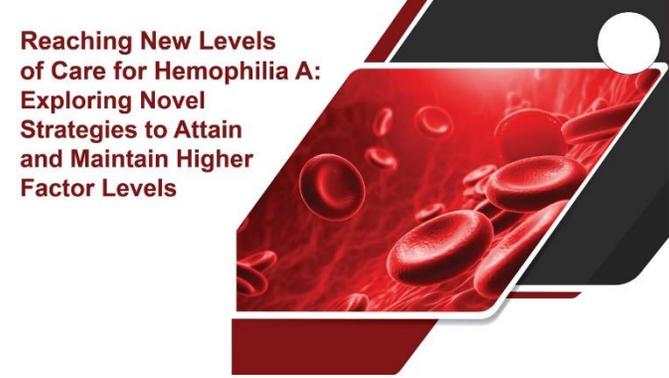
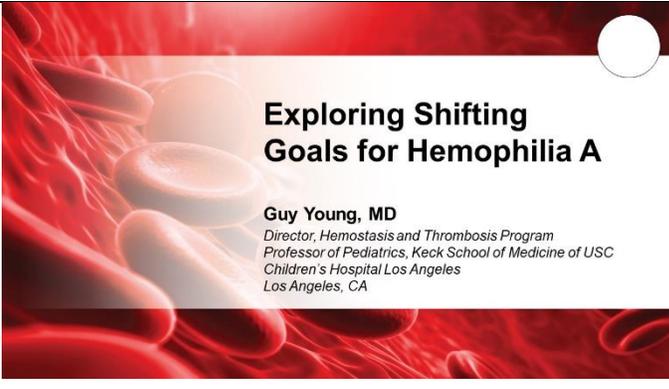


Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

1.	 <p><b>Reaching New Levels of Care for Hemophilia A: Exploring Novel Strategies to Attain and Maintain Higher Factor Levels</b></p>	<p>[Guy Young, MD]</p> <p>Hallo zusammen, mein Name ist Guy Young, und wir haben ein tolles Programm für Sie namens „Erreichen einer neuen Behandlungsqualität für Hämophilie A: Betrachtung neuartiger Strategien zur Erzielung und Aufrechterhaltung höherer Faktorwerte.“</p>
2.	 <p><b>Achieving Freedom From Bleeding: Exploring the Evolving Evidence on New and Emerging Treatment Strategies to Maintain Higher FVIII Levels</b></p>	<p>Der Untertitel dieses Abschnitts lautet: „Freiheit von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer Faktor-VIII-Werte.“</p>
3.	 <p><b>Faculty</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>Guy Young, MD</b> (Course Director) <small>Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</small></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Angela C. Weyand, MD</b> <small>Clinical Associate Professor Pediatric Hematology/Oncology, Pediatrics Ann Arbor, MI</small></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Michiel Coppens, MD, PhD</b> <small>Internist, Vascular Medicine and Haemophilia Amsterdam UMC Acting Head, Haemophilia Treatment Center Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences Amsterdam, The Netherlands</small></p> </div> </div>	<p>Ich arbeite am Children's Hospital Los Angeles und bin dort der Leiter des Hemostasis and Thrombosis Center. Außerdem anwesend sind Dr. Angela Weyand, MD, Clinical Associate Professor an der University of Michigan in Ann Arbor, Michigan, und Dr. Michiel Coppens, MD, PhD, Internist und Facharzt für Gefäßmedizin und Hämophilie an der Universität Amsterdam.</p>
4.	 <p><b>Exploring Shifting Goals for Hemophilia A</b></p> <p><b>Guy Young, MD</b> <small>Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics, Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</small></p>	<p>Ich möchte diese Diskussion bzw. dieses Programm mit einer Betrachtung der sich ändernden Behandlungsziele für Hämophilie A eröffnen.</p>

## Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

5.	<p><b>Prophylaxis With FVIII Replacement in Hemophilia A</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Factor prophylaxis entails the scheduled infusion of FVIII replacement therapy to prevent bleeding episodes and their associated complications</li><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> <p>The original goal of prophylaxis was to maintain factor levels &gt;1%-2%</p>	<p>Prophylaxe mit Faktor-VIII-Ersatzpräparaten. Das ist in der Tat seit mehreren Jahrzehnten unsere tragende Säule. In Europa seit etwa 50 Jahren oder vielleicht sogar etwas mehr. Und die Faktor-Prophylaxe umfasst geplante Injektionen einer Faktor VIII-Substitutionstherapie, um Blutungsepisoden und den damit verbundenen Komplikationen vorzubeugen. Es ist lose definiert – es gibt einige verschiedene Definitionen – aber im Wesentlichen bedeutet eine primäre Prophylaxe die Verabreichung von Faktorpräparaten vor dem Auftreten von Gelenkblutungen. Das wäre die beste Option, oder nach 1 bis 2 Gelenkblutungen, aber vor dem Auftreten einer offensichtlichen Gelenkerkrankung. Die sekundäre Prophylaxe wäre die Behandlung mit Faktorerersatzpräparaten nach dem Beginn einer Gelenkerkrankung, um weitere Blutungen zu verhindern und letztlich hoffentlich die Lebensqualität langfristig zu verbessern. Bisher war das Ziel der Prophylaxe, Faktorspiegel über 1 % aufrechtzuerhalten. Das geht aus Daten aus den 60er- und 70er-Jahren hervor, insbesondere aus Schweden, aber auch aus den Niederlanden, wo es mit diesem Ziel gelungen ist, die Lebensqualität der Patienten über die episodische Behandlung hinweg deutlich zu verbessern. Das war wirklich jahrzehntelang der Standard, bis in die 90er und 2000er Jahre hinein.</p>
----	---	---

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

6.

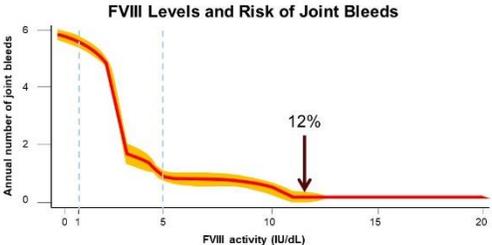
**SHL vs EHL (First-Generation) FVIII**

	SHL FVIII Replacement Therapy	EHL FVIII Replacement Therapy
Type	Traditional FVIII	FVIII attached to Fc, albumin, or PEG (single chain FVIII)
Half-life	Standard (12 hours)	Extended 1.5x, approximately 18 hours
Dosage frequency	Typically administered 3 times weekly (sometimes every other day)	Given twice weekly or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)
Trough levels	Maintained at approximately 1%-2%	Approximately 5% (variable)

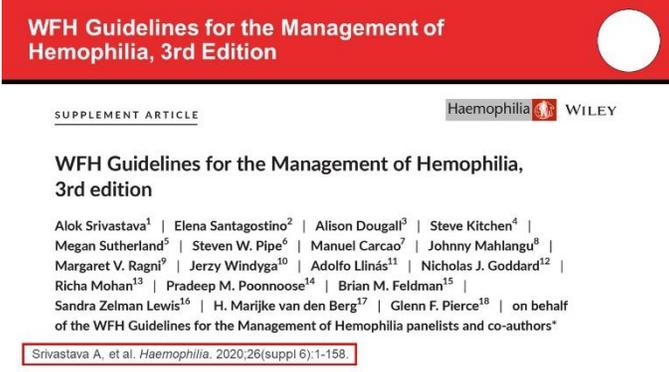
EHL, extended half-life; PEG, polyethylene glycol; SHL, standard half-life.

Wir haben aktuell verschiedene Optionen für Faktor VIII. Wir haben Faktor VIII mit Standard-Halbwertszeit, und wir haben Produkte mit verlängerter Halbwertszeit, die ich hier als verlängerte Halbwertszeit der ersten Generation bezeichnen werde. Wir werden später über ein Molekül namens Efanesoctocog alfa sprechen, das ziemlich anders ist als das, was die Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit tun können. Und bis wir eine Bezeichnung für diese neuere Kategorie haben, werde ich die anderen Präparate als verlängerte Halbwertszeit der ersten Generation bezeichnen, was jedoch kein typischer Begriff ist, den wir aktuell verwenden. Wenn Sie die zwei Präparate in dieser Tabelle betrachten, ist der Wirkmechanismus für die verlängerte Halbwertszeit von Faktor VIII entweder Faktor-VIII-Fc-Fusionsprotein oder Polyethylenglycol (PEG). Die Halbwertszeit der Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit beträgt etwa das 1,5-fache, also 18 Stunden statt 12 Stunden. Eine längere Halbwertszeit konnten wir mit diesen Produkten, die wir als Präparate mit verlängerter Halbwertszeit der ersten Generation bezeichnen, nicht erreichen. Und noch einmal, Sie werden ein wenig später von einem neueren Molekül hören, das mehr kann als das. Die Dosierungsfrequenz für diese Therapien mit verlängerter Faktor-VIII-Halbwertszeit beträgt in der Regel alle 3 bis 5 Tage oder zweimal wöchentlich. So steht es in den Verschreibungsinformationen der vier Medikamente in dieser Kategorie, die derzeit verfügbar sind. Und das ist besser als bei der Faktor-VIII-

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>Substitutionstherapie mit Standard-Halbwertszeit, die in der Regel 3 Mal pro Woche oder jeden zweiten Tag verabreicht wird. Die Talspiegel bei Faktor VIII mit Standard-Halbwertszeit liegen, wie ich erwähnt habe, in der Regel bei 1 % bis 2 %. Sofern Sie nicht jeden Tag eine Dosis verabreichen, werden Sie nicht in der Lage sein, einen deutlich besseren Talspiegel als das zu erreichen. Bei den Faktor-VIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit gibt es eine gewisse Variabilität. Einige Talspiegel sind gering, auch um 1 % bis 2 %, aber mit einer weniger häufigen Dosierung. Andere konnten Werte von 3 % bis 5 % erreichen. Es besteht ein großer Unterschied zwischen den Produkten und zwischen den Studien, je nachdem, ob sie versuchten, die Zahl der Injektionen zu minimieren, oder den Faktor-VIII-Spiegel ein wenig höher zu halten.</p>
7.	<p><b>Joint Bleeding and Hemophilia Severity</b></p>  <p><small>Reproduced for educational purposes only from Der UU EM, et al. Hemophilia. 2011;17:305-83.</small></p>	<p>Das ist eine ziemlich berühmte Folie, die wir in vielen Treffen gesehen haben, und sie kommt aus den Niederlanden aus einer naturwissenschaftlichen Studie. Grundsätzlich wurden Patienten mit allen Schweregraden von Hämophilie A – leicht, mittelschwer und schwer – und die Anzahl der Gelenkblutungen im Verhältnis zum Faktor-VIII-Ausgangswert untersucht. Sie können einige Wendepunkte sehen. Unter 3 % beispielsweise steigt die Zahl der zu erwartenden jährlichen Blutungen stark an. Ein kleinerer Wendepunkt bei 5 %, der von 5 % auf 3 % geht. Dann ist die Kurve ziemlich flach zwischen ca. 5 % und 10 %, aber ein weiterer kleiner Wendepunkt, sobald Sie über 10 % erreichen. Und über 12 % können Sie sehen, dass die Kurve flach ist und bei nahezu Null</p>

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>Gelenkblutungen liegt. Was wir daraus lernen ist, dass Ihr Faktor-VIII-Ausgangswert die Anzahl der zu erwartenden Gelenkblutungen bestimmt und sich darauf bezieht, aber auch, dass, wenn Sie über 12 % (manche sagen etwa 15 %) erreichen, die Anzahl der Gelenkblutungen sehr, sehr niedrig und sogar nahe Null sein wird.</p> <p><b>HINWEIS:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clinical severity of hemophilia A...Den Uijl IE, et al. 2011, S. 850, Spalte 2, Abb. 2. <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Bei Patienten mit mehr als 5 I.E. dl<sup>-1</sup> Faktor VIII stiegen das Alter bei der Diagnose, der Beginn der Behandlung und die Anzahl der Gelenkblutungen stetig an, während die Anzahl der Gelenkblutungen bei Patienten mit mehr als 12 I.E. dl<sup>-1</sup> Faktor VIII auf etwa Null sank.</li> </ul> </li> <li>2. NHF MASAC Document 179: Es wird empfohlen, die Talspiegel von Faktor VIII oder Faktor IX zwischen den Dosen auf einem Wert von über 1 % zu halten.</li> </ol>
8.		<p>Das sind die Richtlinien der World Federation of Hemophilia (WFH), die 2020 veröffentlicht wurden. Sie sehen einige der Autoren. Es gibt mehrere Kapitel. Wie Sie hier unten sehen, umfasst dieser Artikel, bzw. diese Richtlinie 158 Seiten, und die gute Nachricht für Sie, und die noch bessere Nachricht für mich ist, dass ich nicht alle 158 Seiten besprechen werde.</p>

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

<p>9.</p>	<p><b>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition</b></p>  <p>SUPPLEMENT</p> <p>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition</p> <p>Alok Srivastava<sup>1</sup> Megan Sutherland<sup>2</sup> Margaret V. R. Marshall<sup>3</sup> Richa Mohan<sup>1</sup> Sandra Zelmacher<sup>4</sup> on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia Committee</p> <p>Srivastava A, et al. <i>Haemophilia</i>. 2020;26(suppl 6):1-158.</p>	<p>Das wäre in einem Zoom-Webinar schwer zu verstehen. Ich werde also einige wichtige Punkte herausgreifen.</p>
<p>10.</p>	<p><b>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition: Prophylaxis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ All patients with severe hemophilia A and B should be receiving prophylaxis that is sufficient to prevent bleeds at all times</li> <li>▪ In countries with less access to factor, WFH recommends prophylaxis to those patients as well though with less intensive regimens</li> <li>▪ When prophylaxis is not available, on-demand treatment must be available for early bleed treatment</li> </ul> <p>WFH: World Federation of Hemophilia Srivastava A, et al. <i>Haemophilia</i>. 2020;26(suppl 6):1-158.</p>	<p>Einige dieser Punkte, beispielsweise das Kapitel über die Prophylaxe, besagen, dass alle Patienten mit schwerer Hämophilie A und B eine Prophylaxe erhalten sollten, die ausreicht, um Blutungen jederzeit zu verhindern. Das ist eine ziemlich starke Aussage, aber ich denke, das ist letztlich das Ziel der Prophylaxe: Blutungen jederzeit vorzubeugen. In Ländern mit geringerem Zugang zu Faktorpräparaten – denn in der WFH steht das W natürlich für Welt, also bedienen wir die ganze Welt mit diesen Richtlinien – wird für diese Patienten ebenfalls eine Prophylaxe empfohlen, wenn auch möglicherweise mit weniger intensiven Therapien, um die Kosten zu senken. Und wenn keine Prophylaxe verfügbar ist (und beachten Sie, die Richtlinie besagt, dass alle Patienten eine Prophylaxe erhalten sollten, aber wir wissen, dass sie in einigen Ländern nicht verfügbar ist), sollte zumindest eine Bedarfsbehandlung für die frühzeitige Behandlung von Blutungen zur Verfügung stehen.</p>

## Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

11.	<p><b>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition: Prophylaxis (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Early initiation of prophylaxis is recommended with clotting factor concentrates or other agents prior to the onset of joint bleeding or by age 3 years<ul style="list-style-type: none"><li>— This is primary prophylaxis</li></ul></li><li>▪ All forms of prophylaxis are superior to episodic therapy<ul style="list-style-type: none"><li>— pdFVIII/FIX, rFVIII/FIX, SHL, EHL, and emicizumab</li></ul></li><li>▪ New therapeutic options:<ul style="list-style-type: none"><li>— Efanesoctocog alfa and valoctocogene roxaparvovec – approved after the publication of the guidelines</li></ul></li></ul> <p><small>pdFVIII/FIX: plasma-derived factor VIII/factor IX; rFVIII/FIX: recombinant factor VIII/factor IX; SHL/EHL: A. H. et al. Hemophilia. 2002;8(suppl 5): 1-153.</small></p>	<p>Darüber hinaus wird ein frühzeitiger Beginn der Prophylaxe mit Faktorkonzentraten oder anderen Wirkstoffen vor dem Auftreten von Gelenkblutungen oder im Alter von 3 Jahren empfohlen. Anders ausgedrückt, niemand sollte eine Prophylaxe nach dem Alter von 3 Jahren beginnen. Bei schwerer Hämophilie, und in den meisten Fällen von mittelschwerer Hämophilie, treten Gelenkblutungen bereits deutlich unter diesem Marker von 3 Jahren auf, in der Regel im Alter zwischen 1 und 1,5 Jahren. Und das ist es, was als primäre Prophylaxe bezeichnet wird. Und schließlich werden alle Formen der Prophylaxe als der episodischen Therapie überlegen angesehen. Mit anderen Worten, wenn es ein Land gibt, in dem aus Plasma gewonnener Faktor VIII oder Faktor IX oder was auch immer verfügbar ist, ist das in Ordnung und das funktioniert auch. Wenn es sich um einen rekombinanten Faktor VIII oder IX mit Standard-Halbwertszeit handelt, ist das in Ordnung. Wenn Sie Produkte mit verlängerter Halbwertszeit haben und wenn Sie Emicizumab haben, ist das noch besser. Aber der Punkt hier ist, dass jede Art von Prophylaxe besser ist als keine Prophylaxe. Jetzt gibt es neue therapeutische Optionen, die verfügbar geworden sind, seit diese Richtlinien veröffentlicht wurden. Und wenn man bedenkt, dass diese Richtlinien 2020 veröffentlicht wurden, bedeutet das, dass sie vermutlich 2018 und 2019 verfasst und bearbeitet wurden, also etwas älter als 2020 sind. In den letzten Jahren wurde mit Efanesoctocog alfa und Valoctocogen roxaparvovec zum einen eine neue Generation der Faktor-VIII-Substitutionstherapie und zum anderen</p>
-----	---	--

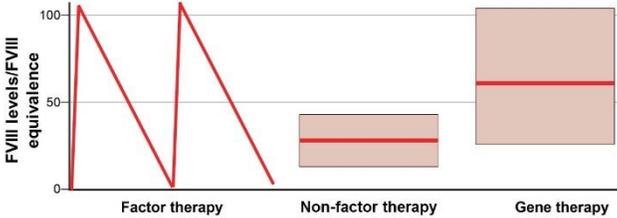
Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>eine Gentherapie verfügbar. Diese Präparate wurden nach der Veröffentlichung der Richtlinien zugelassen, und daher werden sie in diesen Richtlinien überhaupt nicht besprochen.</p>
12.	<div style="background-color: #e61e20; color: white; padding: 5px;"> <p><b>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition: Prophylaxis (cont)</b></p> </div> <p><b>We can do better</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ It is recognized that troughs of 1%-3% are insufficient to prevent joint disease</li> <li>▪ Gradual onset of joint disease over the years</li> <li>▪ Trough levels should be aimed for 3%-5%             <ul style="list-style-type: none"> <li>— EHL allow us to reach this range</li> </ul> </li> <li>▪ Emicizumab allows for better bleed control</li> </ul> <p style="font-size: small; margin-top: 20px;">Shestak A, et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 6):1-158.</p>	<p>Doch in den Richtlinien heißt es: „Wir können es besser machen.“ Es ist bekannt, dass Tal Spiegel von 1 % bis 3 % nicht ausreichen, um Gelenkerkrankungen vorzubeugen. Und noch einmal, diese Aussage ist direkt aus den Richtlinien übernommen. Und dass die Gelenkerkrankung im Laufe der Jahre allmählich einsetzt. Die WFH-Richtlinien aus dem Jahr 2020 besagen daher, dass Tal Spiegel von 3 % bis 5 % angestrebt werden sollten und dass halbwertszeitverlängerte Produkte es uns ermöglichen, diesen Bereich zu erreichen. Und noch einmal, wie Sie später mit Efanesoctocog alfa sehen werden, haben wir ein neueres Faktorpräparat, das wesentlich höhere Tal Spiegel erreichen kann. Und dann heißt es auch, dass Emicizumab eine bessere Blutungskontrolle ermöglicht. Und auch das beruht auf der Tatsache, dass diese Richtlinien veröffentlicht wurden, bevor Efanesoctocog alfa verfügbar war. Und die Studie HAVEN 3, bei der Emicizumab mit Faktor VIII mit Standard-Halbwertszeit oder verlängerter Halbwertszeit verglichen wurde, zeigte, dass Emicizumab eine bessere Kontrolle ermöglichte. Daher kommt diese Aussage in den Richtlinien aus dem Jahr 2020.</p>

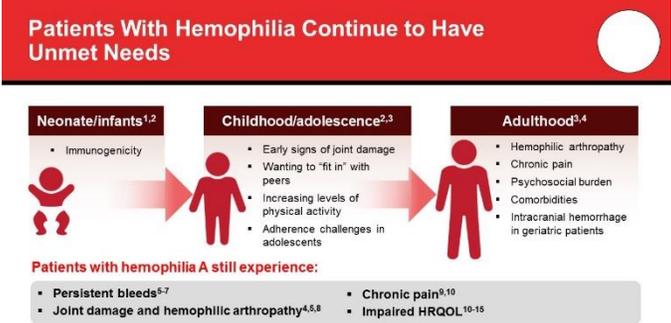
Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

<p>13.</p>	<p><b>Comparison of FVIII Replacement Therapies</b></p> <p>The left graph shows FVIII levels (0-100) over 7 days. SHL drops to 0 by day 3, EHL to ~10 by day 7, and Efa-a to ~10 by day 7. The right graph shows the annual number of joint bleeds (0-6) versus FVIII activity (0-20 IU/dL). A red line shows a sharp drop from 6 to ~1.5 at 5 IU/dL, and a further drop to ~0.5 at 12 IU/dL, labeled '12%'.</p>	<p>Wir vergleichen die Faktor-VIII-Ersatztherapien. Faktor VIII mit Standard-Halbwertszeit, wir haben Spitzen, und dann haben wir Täler, bei halbwegszeitverlängertem Faktor VIII können wir in Bezug auf die Täler etwas weiter gehen, da wir für bis zu 3 Tage einen besseren Spiegel erreichen. Und dann, mit Efanesoctocog alfa, wie Sie ein wenig später im Detail sehen werden, liegen die Talspiegel näher an 15 % bis 20 %, im Gegensatz zu 1 % bis 3 %.</p>
<p>14.</p>	<p><b>Comparison of FVIII Replacement Therapies</b></p>	<p>Wenn ich die Zahl aus der niederländischen Studie nehme, die ich vorhin gezeigt habe, und sie hierher lege, dann ziehe ich eine Linie von etwa 10 %, wie Sie dort sehen können, von 10 % bis 12 %. Was Sie sehen ist, dass man mit Efanesoctocog alfa während des gesamten Dosierungsintervalls über diesem Marker bleiben kann, bei einem Dosierungsintervall einmal alle 7 Tage.</p>
<p>15.</p>	<p><b>Prophylaxis Is No Longer Just Factor Replacement Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>For patients with severe hemophilia A, emicizumab can prevent hemarthrosis, spontaneous bleeds, and breakthrough bleeding</li> <li>There are very little long-term data, and such data should be obtained</li> </ul> <p>The diagram shows a progression from 'Whole blood' (1950s) to 'Cryoprecipitate' (1960s), 'Plasma-derived intermediate purity concentrates' (1970s), 'Plasma-derived high purity concentrates' (1980s), and 'Recombinant factors' (1990s). A large red arrow labeled 'PROPHYLAXIS' points to the right, containing 'EHL factors', 'Non-factor therapies', and 'Gene therapies' (2000s forward).</p>	<p>Der andere Teil der WFH-Richtlinie, und darauf komme ich jetzt zurück, ist, dass Prophylaxe nicht mehr nur Faktor-Ersatztherapie ist. Für Patienten mit schwerer Hämophilie A kann Emicizumab Hämarthrose, spontanen Blutungen und Durchbruchblutungen vorbeugen. Und sie sagt, dass es sehr wenig Langzeitdaten gibt, und solche Daten gewonnen werden sollten. Zur Erinnerung: Diese Richtlinie wurde 2019 geschrieben und nahezu fertiggestellt, zu diesem Zeitpunkt war Emicizumab in den meisten Ländern nur seit etwa einem Jahr erhältlich und in vielen Ländern noch nicht zugelassen. Diese Daten werden also erhoben. Wie Sie wissen, gibt es Langzeitstudien und Praxisstudien, und Sie können Studien zu Emicizumab in der gesamten Literatur</p>

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>zu finden. Hier sind wir auf der Zeitachse von den 1950er bis in die 2000er Jahre. Und wenn wir weiter gehen, befinden wir uns nun in einer Ära, in der wir verlängerte Halbwertszeiten haben, einschließlich des neueren Faktorpräparats, oder des Produkts, das vermutlich nicht genau in diese Kategorie passt, Efanesoctocog alfa, Nicht-Faktorbasierte Therapien und Gentherapien, die alle verfügbar sind, zumindest in einigen Teilen der Welt.</p>
16.	<div data-bbox="266 653 935 743" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>Factor Therapy vs Non-Factor Therapy vs Gene Therapy</b> </div>  <p>The graph plots FVIII levels/FVIII equivalence on the y-axis (0 to 100) against three therapy types on the x-axis. Factor therapy shows a sharp peak at 100% followed by a drop to 0%. Non-factor therapy shows a lower, sustained level around 20-30%. Gene therapy shows a sustained level around 60-70%.</p>	

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>Patienten zu haben; jedoch haben wir Patienten, die, zumindest für einige Zeit, im normalen Bereich sind, und Sie werden später mehr über die Gentherapien erfahren, und die Details der Faktorspiegel.</p>
<p>17.</p>	 <p><b>Increasing Target FVIII Goals: Rationale, Evidence, Challenges, and Opportunities</b></p> <p><b>Angela C. Weyand, MD</b> Clinical Associate Professor Pediatric Hematology/Oncology, Pediatrics Ann Arbor, MI</p>	<p>Damit wollen wir zu Dr. Weyand übergehen. Sie wird mehr Details über die Erhöhung der Ziele für Faktor-VIII-Spiegel verraten. Oder anders ausgedrückt, über höhere Faktor-VIII-Spiegel als wir traditionell erreicht haben und höher als das, was die WFH-Richtlinien vorschlagen. Und sie wird sich die Gründe, die Evidenz, die Herausforderungen und die Chancen ansehen. Also, Dr. Weyand, bitte fahren Sie fort und führen Sie uns durch diesen nächsten Abschnitt.</p> <p><i>[Angela Weyand, MD]</i></p> <p>Vielen Dank, Dr. Young. Mein Name ist Dr. Angela Weyand und ich werde über die „Erhöhung der Faktor-VIII-Ziele: Begründung, Evidenz, Herausforderungen und Chancen“ sprechen.</p>
<p>18.</p>	 <p><b>Patients With Hemophilia Continue to Have Unmet Needs</b></p> <p><b>Neonate/infants<sup>1,2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Immunogenicity</li> </ul> <p><b>Childhood/adolescence<sup>2-3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Early signs of joint damage</li> <li>Wanting to "fit in" with peers</li> <li>Increasing levels of physical activity</li> <li>Adherence challenges in adolescents</li> </ul> <p><b>Adulthood<sup>3,4</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemophilic arthropathy</li> <li>Chronic pain</li> <li>Psychosocial burden</li> <li>Comorbidities</li> <li>Intracranial hemorrhage in geriatric patients</li> </ul> <p><b>Patients with hemophilia A still experience:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Persistent bleeds<sup>5-7</sup></li> <li>Joint damage and hemophilic arthropathy<sup>4,5,8</sup></li> <li>Chronic pain<sup>9,10</sup></li> <li>Impaired HRQOL<sup>10-15</sup></li> </ul> <p><small>HRQOL health-related quality of life 1. Kasperk M, et al. Hematology/Oncology Clinics. 2013;27:103-112. 2. Antkowiak J, et al. Ther Adv Hematol. 2013;14:1040-1051. 3. Wang D, et al. Patient Prefer Adherence. 2012;6:143-147. 4. Chui A, et al. Hematology/Oncology Clinics. 2012;26:117-124. 5. Hildebrandt P, et al. Blood. 2012;120:1025-1030. 6. Sorensen K, et al. Hematology/Oncology Clinics. 2012;26:117-124. 7. Phillips C. Hematology/Oncology Clinics. 2012;26:117-124. 8. Zangheri A, et al. J Thromb Haemostasis. 2012;12:1025-1030. 9. O'Brien S, et al. Hematology/Oncology Clinics. 2012;26:117-124. 10. Oberlin J, et al. Hematology/Oncology Clinics. 2012;26:117-124. 11. Forthofer R, et al. Patient Prefer Adherence. 2012;6:143-147. 12. Antkowiak J, et al. Ther Adv Hematol. 2013;14:1040-1051. 13. Hildebrandt P, et al. Blood. 2012;120:1025-1030. 14. Chui A, et al. Hematology/Oncology Clinics. 2012;26:117-124. 15. Oberlin J, et al. Hematology/Oncology Clinics. 2012;26:117-124.</small></p>	<p>Wir wissen, dass es trotz der unglaublichen Fortschritte, die wir in den letzten zehn Jahren bei der Behandlung unserer Patienten mit Hämophilie gemacht haben, weiterhin unerfüllte und sehr unterschiedliche Bedürfnisse gibt. Wenn der Patient jung ist, wissen wir, dass unsere Neugeborenen und Säuglinge mit ihrer ersten Exposition gegenüber Faktor-VIII-Therapien und der Immunogenität dieser Therapien und der Entwicklung von Inhibitoren zu kämpfen haben. Wenn sie älter werden und die Kindheit beginnt, sehen wir frühe Anzeichen einer Gelenkschädigung. Wir wissen, dass sie sich ihrer Krankheit zunehmend</p>

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>bewusst werden, und dass sie sich dadurch anders fühlen als ihre Freunde und gleichaltrige Kinder – sie würden gerne dazugehören. Sie werden auch zunehmend aktiver, und wenn sie in die Pubertät kommt, gibt es oft Probleme mit der Therapietreue. Später auf ihrem Lebensweg wissen wir, dass die Blutungen und Hämarthrosen, die sie früher in ihrem Leben hatten, zu hämophiler Arthropathie führen können. Diese Arthropathie geht oft mit chronischen Schmerzen einher. Die psychosoziale Belastung ist beträchtlich, ebenso wie die Komplikationen, die durch zusätzliche Komorbiditäten entstehen. Und so wissen wir trotz der Fortschritte, die wir gemacht haben, und der unglaublichen Behandlungen, die wir zur Verfügung haben, dass Patienten mit Hämophilie A immer noch anhaltende Blutungen, Gelenkschäden und Arthropathie, chronische Schmerzen und eine beeinträchtigte allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität haben.</p>						
19.	<p><b>Patients Continue to Experience Bleeds Regardless of Disease Severity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modern hemophilia therapies allow for treatment optimization and a significant reduction in bleeding frequencies<sup>1,2</sup></li> <li>Despite progress, patients with mild to severe hemophilia are still burdened by joint bleeds and impaired QOL<sup>3-7</sup></li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Severe Hemophilia</th> <th>Mild Hemophilia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>UKHCDO National Hemophilia Database<sup>4,5</sup></p> <p>60% of adults (n=157)</p> <p>33% of children (n=80)</p> <p>are affected by hemarthrosis</p> </td> <td> <p>PROBE Study<sup>3,6</sup></p> <p>53% of adults (n=102)</p> <p>report &gt;2-3 bleeds per year</p> </td> </tr> <tr> <td></td> <td> <p>CBDS Registry<sup>7,8</sup></p> <p>People with hemophilia (n=315) had:</p> <p>16% greater arthropathy diagnosis</p> <p>9x higher arthropathy-related hospital admission</p> <p>compared with non-hemophilic counterparts (n=1529)</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>1. Borchers A, et al. Hematology 2017;23(7):1155-1158. 2. Caveney J, et al. Hematology 2017;23(7):1155-1158. 3. Caveney J, et al. Hematology 2017;23(7):1155-1158. 4. Caveney J, et al. Hematology 2017;23(7):1155-1158. 5. Caveney J, et al. Hematology 2017;23(7):1155-1158. 6. Caveney J, et al. Hematology 2017;23(7):1155-1158. 7. Caveney J, et al. Hematology 2017;23(7):1155-1158. 8. Caveney J, et al. Hematology 2017;23(7):1155-1158.</small></p>	Severe Hemophilia	Mild Hemophilia	<p>UKHCDO National Hemophilia Database<sup>4,5</sup></p> <p>60% of adults (n=157)</p> <p>33% of children (n=80)</p> <p>are affected by hemarthrosis</p>	<p>PROBE Study<sup>3,6</sup></p> <p>53% of adults (n=102)</p> <p>report &gt;2-3 bleeds per year</p>		<p>CBDS Registry<sup>7,8</sup></p> <p>People with hemophilia (n=315) had:</p> <p>16% greater arthropathy diagnosis</p> <p>9x higher arthropathy-related hospital admission</p> <p>compared with non-hemophilic counterparts (n=1529)</p>	<p>Und wir wissen, dass es bei Patienten mit Hämophilie immer wieder zu Blutungen kommt, und dies unabhängig von der Schwere ihrer Erkrankung. Wir haben die Behandlung unserer Patienten mit modernen Hämophilie-Therapien optimiert, und konnten so die Blutungshäufigkeit deutlich reduzieren. Doch trotz dieses Fortschritts gibt es immer noch eine Belastung durch Gelenkblutungen und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität. Hier sehen Sie Daten von schweren Hämophilie-Patienten in Großbritannien, die zeigen, dass mehr als die Hälfte der erwachsenen Patienten von Hämarthrose betroffen</p>
Severe Hemophilia	Mild Hemophilia							
<p>UKHCDO National Hemophilia Database<sup>4,5</sup></p> <p>60% of adults (n=157)</p> <p>33% of children (n=80)</p> <p>are affected by hemarthrosis</p>	<p>PROBE Study<sup>3,6</sup></p> <p>53% of adults (n=102)</p> <p>report &gt;2-3 bleeds per year</p>							
	<p>CBDS Registry<sup>7,8</sup></p> <p>People with hemophilia (n=315) had:</p> <p>16% greater arthropathy diagnosis</p> <p>9x higher arthropathy-related hospital admission</p> <p>compared with non-hemophilic counterparts (n=1529)</p>							

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>ist, und ein Drittel der Kinder. Wie ich bereits erwähnt habe, gilt dies unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Betrachtet man also Patienten mit leichter Hämophilie, so berichten mehr als die Hälfte dieser Patienten über 2 bis 3 Blutungen pro Jahr, also viel mehr, als wir für optimal halten würden. Und dass Patienten mit Hämophilie viel wahrscheinlicher eine Arthropathie-Diagnose und arthropathiebezogene Krankenhauseinweisungen haben.</p>																				
20.	<div data-bbox="266 659 935 1031"> <p><b>Joint Damage Can Occur Even in the Absence of Joint Bleeds</b></p> <p><b>Joint Outcome Study (JOS): Analysis of 65 Pediatric Patients With Severe Hemophilia A<sup>1,2</sup></b></p> <p>Joint damage evident despite zero joint bleeds</p> <p>MRI score for index joint according to the number of hemorrhages in that joint<sup>3</sup></p> <p><b>Joint Outcome Continuation Study (JOS-C): Average Joint MRI Scores for Patients on Early and Delayed Prophylaxis<sup>2,6</sup></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Average Scores (Mean (SD))</th> <th>JOS Entry MRI</th> <th>JOS Exit eMRI</th> <th>JOS-C entry eMRI</th> <th>JOS-C Exit eMRI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean age (y)</td> <td>1.5</td> <td>6.1</td> <td>13.8</td> <td>18.0</td> </tr> <tr> <td>Early prophylaxis</td> <td>0 (0.9) n=15</td> <td>1.9 (2.2) n=10</td> <td>2.3 (2.8) n=14</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Delayed prophylaxis</td> <td>0 (1.5) n=18</td> <td>3.8 (4.1) n=11</td> <td>3.8 (3.7) n=18</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>1</sup>Based on a cohort of 65 patients aged &lt;math&gt;&lt; 10&lt;/math&gt; months with a factor activity level of &lt;math&gt;&lt; 2&lt;/math&gt; IU/dL, patients were randomly assigned to prophylaxis (2 hours or on-demand treatment (23 days), index joint structure was assessed by MRI at Day 0, entry. <sup>2</sup>Total number of hemorrhages was compared with MRI scores for each joint. <sup>3</sup>Patients from the JOS study entered in JOS-C (including 6 with a history of high-weight, bilateral hip dysplasia, and MRI-negative revision surgery). <sup>6</sup>Figures represent the index-joint MRI scores from 11 patients who were included in the JOS-C study.</small></p> </div>	Average Scores (Mean (SD))	JOS Entry MRI	JOS Exit eMRI	JOS-C entry eMRI	JOS-C Exit eMRI	Mean age (y)	1.5	6.1	13.8	18.0	Early prophylaxis	0 (0.9) n=15	1.9 (2.2) n=10	2.3 (2.8) n=14		Delayed prophylaxis	0 (1.5) n=18	3.8 (4.1) n=11	3.8 (3.7) n=18		<p>Neben klinisch evidenten Blutungen wissen wir auch, dass Gelenkschäden auch bei denjenigen auftreten, denen keine klinisch evidente Blutung bewusst war. Dies sind Daten aus der Joint Outcome Study, einer Analyse von 65 pädiatrischen Patienten mit schwerer Hämophilie A. Wie Sie sehen können, haben wir auch bei Patienten ohne klinisch evidente Gelenkblutungen immer noch abnorme Gelenk-MRT-Werte, die auf Gelenkschäden hinweisen, obwohl keine Vorgeschichte oder Kenntnis von Gelenkblutungen vorliegt. Und dies geschieht bei Patienten, die eine Prophylaxe erhalten, mit sich verschlechternden Gelenk-MRT-Scores im Laufe der Zeit. Zwar ein wenig bessere Scores bei denjenigen, die früh mit der Prophylaxe beginnen, aber immer noch eine Verschlechterung im Lauf der Zeit, und noch schlimmer bei denjenigen mit einem verzögerten Beginn der Prophylaxe.</p>
Average Scores (Mean (SD))	JOS Entry MRI	JOS Exit eMRI	JOS-C entry eMRI	JOS-C Exit eMRI																		
Mean age (y)	1.5	6.1	13.8	18.0																		
Early prophylaxis	0 (0.9) n=15	1.9 (2.2) n=10	2.3 (2.8) n=14																			
Delayed prophylaxis	0 (1.5) n=18	3.8 (4.1) n=11	3.8 (3.7) n=18																			

## Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

<p>21.</p>	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px;"> <p><b>Joint Pain Is a Common Problem for People With Hemophilia</b></p> </div> <div style="margin-top: 10px;">  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Around half of people with hemophilia live with chronic pain<sup>1</sup></li> <li>▪ More than half report receiving pain management from the healthcare provider, with around 40% reporting their pain is not well treated<sup>2</sup></li> </ul> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>Adults</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 46% of adults with hemophilia report living with chronic pain despite prophylaxis<sup>3,a</sup></li> </ul> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Children</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 70% of pediatric patients with hemophilia (aged 3-17 years) report some level of pain despite treatment<sup>4,b</sup></li> </ul> </div> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;"> <small><sup>a</sup>106 patients received primary prophylaxis, 30% report mild pain, 6% moderate pain, 10%171, 60% of patients in receipt of continuous prophylaxis, 13% intermittent prophylaxis, 22% on-demand.</small>  <small><sup>1</sup> Stavitsky AC, et al. J Pain. 2021;22:1154-1164. <sup>2</sup> Vohray M, et al. Hemophilia. 2012;16:e110-e119. <sup>3</sup> O'Hara C, et al. Hemophilia. 2021;25:1113-1116. <sup>4</sup> Castelli FA, et al. ISHM 2019. Abstract PB0255</small> </p>	<p>Wir wissen, dass nicht nur Gelenkblutungen und Gelenkschäden, wie durch den Gelenk-MRT-Score dargestellt, bei Hämophilie-Patienten häufig sind, sondern auch Gelenkschmerzen ein häufiges Problem darstellen. Und das ist wahrscheinlich eine Folge der auftretenden Gelenkschäden und Gelenkblutungen. Etwa die Hälfte der Menschen mit Hämophilie lebt mit chronischen Schmerzen, und mehr als die Hälfte der Menschen mit Hämophilie berichtet, dass sie eine Schmerztherapie erhalten, obwohl ein wirklich bedeutender Teil dieser Patienten tatsächlich berichtet, dass ihre Schmerzen nicht gut behandelt werden. So berichten 46 % der Erwachsenen mit Hämophilie, dass sie mit chronischen Schmerzen leben, und 70 % der pädiatrischen Patienten berichten über ein gewisses Maß an Schmerzen trotz Behandlung. Wir versäumen es also ganz klar, unseren Patienten eine vergleichbare Lebensqualität zu bieten wie Menschen ohne Hämophilie.</p>
<p>22.</p>	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px;"> <p><b>WFH Guidelines</b></p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Historically, prophylaxis recommendations aimed to keep factor trough &gt;1%</li> <li>▪ Given short half-life of factor products, this required multiple infusions per week             <ul style="list-style-type: none"> <li>—High burden of treatment</li> <li>—Required port placement in those with poor access</li> </ul> </li> <li>▪ Despite this high burden of treatment, patients continued to bleed and suffer downstream consequences of this bleeding</li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 10px;">Shrestha A, et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 6):1-158</p>	<p>Die WFH-Richtlinien haben in der Vergangenheit empfohlen, eine Prophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie einzuleiten und das Ziel zu verfolgen, die Faktor-Talspiegel über 1 % zu halten. Ich denke, dieser Wert wurde vor allem festgelegt, weil wir gesehen haben, dass es einen Unterschied bei Blutungen zwischen Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie gibt. Aber auch aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Faktorpräparaten erfordert selbst dieses niedrige Ziel, die Faktor-Talspiegel über 1 % zu halten, mehrere Injektionen pro Woche. Eine wirklich erhebliche Behandlungsbelastung und bei</p>

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>Patienten, insbesondere bei pädiatrischen Patienten, bei denen die Venen möglicherweise schwer zugänglich sind, muss oft ein Zugang gelegt werden, was mit einer ganzen Reihe anderer Probleme einhergeht. Und trotz dieser hohen Belastung durch die Behandlung, die mehrmals pro Woche verabreicht wird, nur um die Faktorspiegel über 1 % zu halten, haben wir eine Menge Daten, die zeigen, dass die Patienten weiterhin bluten und alle nachgelagerten Folgen dieser Blutung erleiden.</p>
23.	<div data-bbox="266 695 935 779" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <p><b>Overcoming VWF-Imposed Limits on FVIII Half-Life</b></p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ The majority of plasma FVIII (~95%-97%) circulates in complex with VWF and is cleared via VWF clearance mechanisms</li> <li>▪ This interaction sets a half-life limit of 15-19 hours on FVIII replacement products, as VWF itself has a half-life of ~15 hours</li> <li>▪ Novel FVIII replacement therapies such as efanesoctocog alfa have been designed to function independently of VWF, overcoming the imposed half-life limitation</li> </ul> <div data-bbox="565 827 909 1020" style="text-align: center;"> <p>The diagram illustrates the equilibrium between VWF and FVIII. VWF (35 nmol/L) binds to FVIII with a dissociation constant <math>K_d = 0.2 \text{ nmol/L}</math>. This results in VWF bound-FVIII (95%-97%) and Free-FVIII (3%-5%). The total FVIII concentration is 0.8 nmol/L.</p> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;"> <small>VWF, Von Willebrand factor  Tansick JL, et al. Hemophilia. 2020;26(5):548-583. Tansick V, et al. Hemophilia. 2010;16(3):13. Pipe SW, et al. Blood. 2016;128:2007-2015.</small> </p>	<p>Leider sind wir in der Vergangenheit nicht in der Lage gewesen, die Halbwertszeit von Faktor-VIII-Produkten signifikant zu verlängern. Wir haben gelernt, dass dies auf die durch den Von-Willebrand-Faktor (VWF) bedingten Beschränkungen der Halbwertszeit von Faktor VIII zurückzuführen ist. Der Großteil des Plasmafaktors VIII zirkuliert im Komplex mit VWF und wird daher über VWF-Clearing-Mechanismen abgebaut. Da der VWF selbst eine Halbwertszeit von etwa 15 Stunden hat, wurde die Halbwertszeit dieser Produkte aufgrund dieser Wechselwirkung und der Tatsache, dass injizierte Faktor-VIII-Produkte mit VWF abgebaut werden, auf 15 bis 19 Stunden begrenzt. Aber jetzt haben wir Produkte, die versuchen, dies zu berücksichtigen. Das erste davon war Efanesoctocog alfa, das speziell entwickelt wurde, um unabhängig von VWF zu funktionieren, um die dadurch bedingte Begrenzung der Halbwertszeit zu überwinden. HINWEIS: Der endogene VWF stabilisiert und schützt Faktor VIII vor Abbau und Clearance, unterwirft Faktor VIII aber auch einer</p>

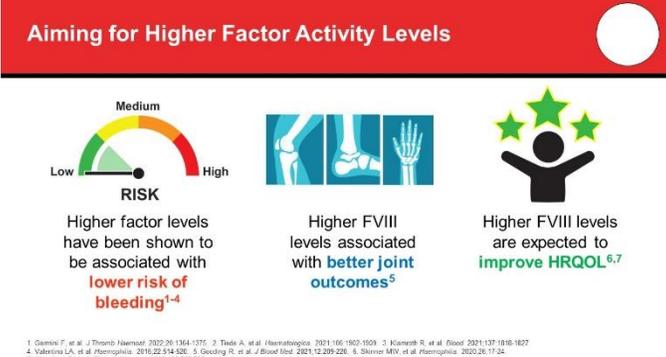
Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		Halbwertszeit von etwa 15 bis 19 Stunden.																								
24.	<div data-bbox="266 302 938 682"> <h3 style="background-color: red; color: white; padding: 5px;">Approaches to Extend Half-Life of Factor VIII</h3> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #800000; color: white;">Plasma-derived products</th> <th style="background-color: #800000; color: white;">SHL products</th> <th style="background-color: #800000; color: white;">EHL products</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Decades of data and experience</td> <td>Decades of data and experience</td> <td>Fewer infusions for similar outcomes to SHL factors</td> </tr> <tr> <td>Lower risk for inhibitors based on SIPPET study<sup>1</sup></td> <td>Safe (other than inhibitors)</td> <td>Safe (other than inhibitors)</td> </tr> <tr> <td>High treatment burden</td> <td>Generally effective for prophylaxis, treatment, and surgery</td> <td>Effective for prophylaxis, treatment, and surgery</td> </tr> <tr> <td>Refrigeration needed</td> <td>High treatment burden</td> <td>Lower (but still high) treatment burden</td> </tr> <tr> <td>Larger volume</td> <td>Cannot fully prevent arthropathy</td> <td>Cannot fully prevent arthropathy</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Inhibitors</td> <td>Inhibitors (data emerging, but likely similar to SHL)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Cost</td> <td>Cost (higher than SHL)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">SIPPET: Survey of Inhibitors in Plasma Products Exposed Toddlers. T. Peyrandi P, et al. N Engl J Med. 2016;374:2654-2664.</p> </div>	Plasma-derived products	SHL products	EHL products	Decades of data and experience	Decades of data and experience	Fewer infusions for similar outcomes to SHL factors	Lower risk for inhibitors based on SIPPET study <sup>1</sup>	Safe (other than inhibitors)	Safe (other than inhibitors)	High treatment burden	Generally effective for prophylaxis, treatment, and surgery	Effective for prophylaxis, treatment, and surgery	Refrigeration needed	High treatment burden	Lower (but still high) treatment burden	Larger volume	Cannot fully prevent arthropathy	Cannot fully prevent arthropathy		Inhibitors	Inhibitors (data emerging, but likely similar to SHL)		Cost	Cost (higher than SHL)	<p>Im Laufe der Zeit haben wir, wie ich bereits erwähnt habe, versucht, die Halbwertszeit von Faktor VIII zu verlängern, um die Behandlungsbelastung für unsere Patienten zu verringern und ihnen gleichzeitig einen besseren hämostatischen Schutz zu bieten. Wir haben also zunächst mit aus Plasma gewonnenen Produkten begonnen. Das Positive an Plasmaprodukten ist, wie wir wissen, dass wir jahrzehntelange Erfahrung und Daten aus ihrer Verwendung haben. Wir wissen aufgrund der SIPPET-Daten, dass ein leicht verringertes Risiko von Inhibitoren besteht, aber sie bedeuten eine ziemlich hohe Behandlungsbelastung und benötigen ein größeres Volumen und eine stärkere Kühlung, was die Anwendung für die Patienten schwierig machen kann. Als nächstes hatten wir rekombinante Produkte mit Standard-Halbwertszeit, mit denen wir wiederum große Mengen Daten und jahrzehntelange Erfahrung mit der Verwendung haben. Sie sind relativ sicher, vor allem, weil es keine Bedenken bezüglich der Übertragung von Viren gibt, aber sie haben natürlich das Risiko von Inhibitoren. Sie sind im Allgemeinen wirksam, aber auch hier ist der Behandlungsaufwand recht hoch und sie sind etwas teurer als aus Plasma gewonnene Produkte. Und dann die Produkte mit verlängerter Halbwertszeit, deren Halbwertszeit ebenfalls durch die Interaktion zwischen VWF und Faktor VIII begrenzt war. Also, obwohl wir sie als Produkte mit verlängerter</p>
Plasma-derived products	SHL products	EHL products																								
Decades of data and experience	Decades of data and experience	Fewer infusions for similar outcomes to SHL factors																								
Lower risk for inhibitors based on SIPPET study <sup>1</sup>	Safe (other than inhibitors)	Safe (other than inhibitors)																								
High treatment burden	Generally effective for prophylaxis, treatment, and surgery	Effective for prophylaxis, treatment, and surgery																								
Refrigeration needed	High treatment burden	Lower (but still high) treatment burden																								
Larger volume	Cannot fully prevent arthropathy	Cannot fully prevent arthropathy																								
	Inhibitors	Inhibitors (data emerging, but likely similar to SHL)																								
	Cost	Cost (higher than SHL)																								

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>Halbwertszeit bezeichnen, ist ihre Halbwertszeit im Vergleich zur Standard-Halbwertszeit nicht so viel länger. Manchmal können wir weniger Injektionen geben, obwohl viele Mediziner die Anzahl der Infusionen pro Woche gleich halten und einfach etwas höhere Talspiegel anstreben würden. Sie sind außer dem Risiko von Inhibitoren sicher und sind zur prophylaktischen Behandlung und bei Operationen sehr wirksam, aber selbst bei geringfügig verminderter Behandlungsbelastung verursachen sie nach wie vor eine erhebliche Behandlungslast mit mehrmaligen intravenösen Injektionen pro Woche. Wir wissen, dass die Patienten weiterhin Blutungen haben, und sie verursachen auch hohe Kosten sowie das Risiko von Inhibitoren.</p>
25.	<p><b>Clinicians Increasingly Favor Higher Target FVIII Levels</b></p> <p>Recommendations continue to be updated with the evolving therapeutic landscape<sup>1,2</sup></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #f08080;"> <p><b>2012 WFH Guidelines<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prophylaxis in patients with repeated bleeding, and prior to high-risk physical activity</li> <li>▪ Target FVIII levels of &gt;1 IU/dL</li> </ul> </div> <div style="font-size: 2em; color: #4682b4;">➔</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #800000; color: white;"> <p><b>2020 WFH Guidelines<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prophylaxis for patients with a severe hemophilia phenotype</li> <li>▪ Target FVIII levels of 3-5 IU/dL or higher</li> </ul> </div> </div> <p><small>1. Srivastava A, et al. Hemophilia. 2012;19:141-7. 2. Srivastava A, et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 6):1-106.</small></p>	<p>Während wir weiterhin Fortschritte bei unseren Produkten machen, die zur Behandlung von Faktor-VIII-Mangel bei Hämophilie A verfügbar sind, bevorzugen Ärzte und Organisationen zunehmend höhere Faktor-VIII-Zielwerte und die Empfehlungen werden aktualisiert, insbesondere im Hinblick auf die sich entwickelnde therapeutische Landschaft. Daher empfehlen die WFH-Richtlinien 2012 zur Behandlung der Hämophilie eine Prophylaxe bei Patienten mit wiederholten Blutungen und vor einer risikoreichen körperlichen Aktivität. Und diese zielten wiederum auf Faktor-VIII-Werte von mehr als 1 % ab. Der Talspiegel wäre also in diesem Bereich, knapp über 1 %. Diese Richtlinien wurden 2020 aktualisiert, um eine Prophylaxe für Patienten mit einem schweren Hämophilie-Phänotyp zu empfehlen, und anstatt nur die Werte über 1 % zu halten, schlagen sie nun vor, Faktor-VIII-Werte von 3 %</p>

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>bis 5 % anzuvisieren. Und ich denke, da wir bessere Produkte haben, sind wir auch besser in der Lage, diese höheren Ziele zu erreichen.</p>
26.	<p><b>Aiming for Higher Factor Activity Levels</b></p>  <p>Higher factor levels have been shown to be associated with <b>lower risk of bleeding</b><sup>1-4</sup></p> <p>Higher FVIII levels associated with <b>better joint outcomes</b><sup>5</sup></p> <p>Higher FVIII levels are expected to <b>improve HRQOL</b><sup>6,7</sup></p> <p><small>1. Gamiel F, et al. J Thromb Haemost. 2022;26:1364-1375. 2. Tiede A, et al. Haematologica. 2021;106:1502-1509. 3. Klamroth R, et al. Blood. 2021;137:1916-1927. 4. Valentin LA, et al. Haemophilia. 2016;22:314-320. 5. Gooding R, et al. J Blood Med. 2021;12:209-226. 6. Skinner MV, et al. Haemophilia. 2020;26:17-24. 7. Chouksey G, et al. Thromb Haemost. 2020;120:22-29.</small></p>	<p>Streben nach einer höheren Faktor-Aktivität: Warum sollten wir das tun? Wir wissen, dass höhere Faktorkonzentrationen nachweislich mit einem geringeren Blutungsrisiko verbunden sind, was wir uns natürlich für unsere Patienten wünschen. Wir wissen, dass ein höherer Faktor-VIII-Spiegel mit besseren Gelenkergebnissen verbunden ist, und wir erwarten, dass ein höherer Faktor-VIII-Spiegel die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert, da die Patienten weniger Blutungen und bessere Gelenkergebnisse haben werden.</p>
27.	<p><b>It Is Time for a New Therapeutic Goal for Hemophilia A</b></p> <p>Normalized factor levels may lead to absence of spontaneous bleeding, long-term preservation of joint function, and increased ability to enjoy an active life, contributing to the achievement of a new therapeutic goal—health equity</p>  <p>An updated treatment model (left) has been co-developed by a panel of hemophilia providers, patient advocates, and health economists</p> <p>In this model, people with hemophilia can progress toward attainment of a "functional cure" by achieving specific milestones in a stepwise fashion</p> <p><b>Key milestones include:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Participation in work, career, and family life without restriction</li> <li>Attainment of "normal" mobility</li> <li>Freedom from spontaneous bleeds</li> </ul> <p><small>Adapted for educational purposes only from Skinner MV, et al. Haemophilia. 2022;26:17-26.</small></p>	<p>Daher denke ich, dass es an der Zeit ist, uns wirklich zu fragen, ob wir über ein neues therapeutisches Ziel für Hämophilie A nachdenken sollten. Wir wissen, dass die Patienten vermutlich keine spontanen Blutungen haben, wenn die Faktorspiegel normal sind, dass ihre Gelenksfunktion erhalten bleiben sollte, und dass sie ein aktives Leben ähnlich wie Patienten ohne Hämophilie führen können sollten. Diese Abbildung zeigt ein aktualisiertes Behandlungsmodell, das nicht nur von Hämophilie-Experten entwickelt wurde, sondern gemeinsam mit Patientenvertretern und Gesundheitsökonomern. Und tatsächlich zielt das Modell darauf ab, dass Menschen mit Hämophilie auf dem Weg zu einer „funktionellen Heilung“ vorankommen können, indem sie schrittweise bestimmte Meilensteine erreichen. Früher, als wir noch keine großartigen Produkte hatten, war manchmal einfach nur das Überleben das Ziel.</p>

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>Aber da wir unsere Behandlung von Hämophilie weiter verbessern, müssen wir wirklich auf gesundheitliche Chancengleichheit und eine normalisierte Hämostase abzielen – nicht nur besser, sondern tatsächlich normal – damit unsere Patienten ein Leben führen können, das dem von Patienten ohne Hämophilie ähnelt.</p>
28.	<p><b>FVIII Levels of up to 40 IU/dL May Be Required to Achieve a Near-Zero Joint Bleed Rate</b></p> <p><b>FVIII Activity Levels Associated With a Near-Zero Joint Bleed Rate</b></p> <p>15 IU/dL: den Uijl et al. <i>Haemophilia</i>, 2011<sup>1</sup> Based on a multivariate model to estimate joint bleeds in people with non-severe haemophilia A</p> <p>30 IU/dL: Soucie et al. <i>Blood Adv</i>, 2018<sup>2</sup> Based on a regression model to predict joint bleeds in people with non-severe haemophilia A</p> <p>35-40 IU/dL: Fischer et al. <i>Blood</i>, 2016<sup>3</sup> Chowdhary et al. <i>Thromb Haemost</i>, 2020<sup>4</sup> Based on PK models used to predict FVIII levels associated with zero bleeds in people with severe haemophilia A</p> <p>Date published: 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020</p> <p><small>1. den Uijl JE, et al. <i>Haemophilia</i>. 2011;17:41-44. 2. Soucie JJ, et al. <i>Blood Adv</i>. 2018;2:2155-2164. 3. Fischer K, et al. <i>Blood</i>. 2016;128:2376. 4. Chowdhary P, et al. <i>Thromb Haemost</i>. 2020;120:725-735.</small></p>	<p>Wir wissen, dass dies wahrscheinlich viel höhere Faktor-VIII-Werte erfordern wird, als wir sie bisher angestrebt haben. Wir haben inzwischen viele Daten, die zeigen, dass tatsächlich ein Faktor-VIII-Spiegel von bis zu 40 % erforderlich sein kann, um nahezu null Gelenkblutungen zu erreichen. Einige dieser Daten wurden bereits 2011 veröffentlicht. Es wurde ein multivariates Modell erstellt, um Gelenkblutungen bei Menschen mit nicht-schwerer Hämophilie A abzuschätzen, und das ist offensichtlich eine etwas andere Population als unsere schweren Hämophilie-Patienten, die eine Prophylaxe erhalten, aber diese 15 % sind viel höher als das, was wir in der Vergangenheit angestrebt hatten. Eine weitere Veröffentlichung aus dem Jahr 2018 verwendete erneut ein Regressionsmodell, um Gelenkblutungen bei Menschen mit nicht-schwerer Hämophilie A vorherzusagen, und stellte fest, dass wahrscheinlich Werte von 30 % erforderlich sind, um eine Gelenkblutungsrate von nahezu null zu erreichen. Eine andere Studie verwendete ein pharmakokinetisches (PK) Modell, um Faktor-VIII-Spiegel vorherzusagen, die mit null Blutungen assoziiert werden, dieses Mal bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. Und diese Studie ergab, dass</p>

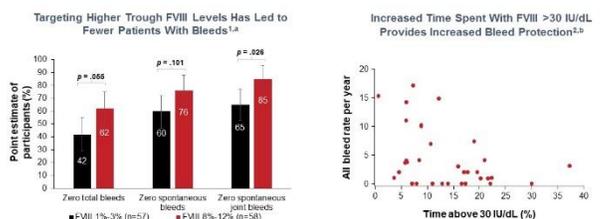
Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>wahrscheinlich Spiegel zwischen 35 % und 40 % erforderlich sind, um null Gelenkblutungen zu erreichen.</p> <p><b>HINWEIS:</b> Zusätzliche Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eine Umfrage unter 1587 niederländischen Hämophilie-Patienten erfasste Daten von 119 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie und 314 Patienten mit leichter Hämophilie. Nach Schätzungen auf der Grundlage von selbst berichteten Daten über Gelenkblutungen hatten Patienten mit Faktorspiegeln von weniger als 5 % das höchste Risiko für Gelenkblutungen. Ein Schutzniveau, das keinen erwarteten Gelenkblutungen entsprach, wurde nur bei Patienten mit einem Faktorspiegel von 15 % und höher erreicht<sup>1</sup>.</li><li>• Gemäß einem Regressionsmodell auf der Grundlage von Daten von 4771 männlichen Patienten mit nicht-schwerer Hämophilie A oder B, wurden 1,4 Gelenkblutungen pro Jahr für Hämophilie-A-Patienten mit einem Faktor-Aktivitätsniveau von 15 % vorhergesagt. Die prognostizierte Anzahl der Blutungen erreichte null für alle Altersgruppen bei einem Faktor-Aktivitätsniveau von 30 %<sup>2</sup>.</li></ul>
--	--	---

## Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

29.

### Higher Factor Levels Are Associated With Lower Bleed Rates



\*Results from a phase 3 trial in which patients were randomized to receive 12 months of prophylaxis targeting FVIII trough levels of either 1%-3% or 8%-12%; patients participated in an initial no-treatment equidose period of 6 months, followed by evaluation of the primary endpoint during a second 6-month study period; error bars indicate 95% CI. <sup>1</sup> Khamis H, et al. *Blood* 2021;137:1818-1827. <sup>2</sup> Valletto LA, et al. *Haemophilia*. 2016;22:514-520.

Wir wissen, dass diese höheren Faktorspiegel mit niedrigeren Blutungsraten verbunden sind. Die Abbildung links zeigt Blutungen bei Patienten, die randomisiert worden waren. In dieser Phase-3-Studie wurden die Patienten entweder auf Faktor-VIII-Talspiegel zwischen 1 % und 3 % oder auf Faktor-VIII-Talspiegel zwischen 8 % und 12 % randomisiert. Hier in Schwarz ist das untere Talspiegel-Ziel, und in Rot das höhere Talspiegel-Ziel. Und wie Sie sehen können, führte das höhere Talspiegel-Ziel von 8 % bis 12 % zu viel höheren Proportionen von Patienten mit null Blutungen, null spontanen Blutungen und null spontanen Gelenkblutungen. In dieser Studie wurde festgestellt, dass es für Patienten eine Herausforderung war, dieses höhere Talspiegel-Ziel zwischen 8 % und 12 % zu erreichen, da dies vor Efanesoctocog alfa und anderen Optionen erfolgte, die es uns ermöglicht haben, diese Talspiegel zu erhöhen. Und so benötigten diese Patienten, um diese Werte von 8 % bis 12 % zu erreichen, sehr häufige Injektionen, was eine hohe Behandlungsbelastung darstellte. Und dann sehen Sie hier auf der rechten Seite, dass die verlängerte Zeit, die Patienten über einem Faktor-VIII-Spiegel von mehr als 30 % verbringen, wirklich einen erhöhten Schutz gegen Blutungen bietet. Das zeigt, dass es nicht nur darum geht, wo sich unsere Talspiegel befinden, sondern um die gesamte Fläche unter der Kurve und die gesamte Zeit während der Woche, die mit höheren Spiegeln verbracht wird.

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

30.

**Modelling Study Suggests FVIII Activity Levels of 35-40 IU/dL Are Required to Prevent All Bleeds**

Proportion of Patients That Experience No Spontaneous Joint Bleeds Above Predicted FVIII Levels<sup>1,2,4</sup>

Predicted FVIII Activity Level, IU/dL	Spontaneous Joint Bleeds Estimate, %	(95% CI), %
1	63.49	(51.15-74.24)
3	68.25	(56.00-78.41)
5	71.43	(59.30-81.10)
10	79.37	(67.83-87.52)
15	85.71	(75.03-92.30)
20	88.89	(78.80-94.51)
30	98.41	(91.54-99.72)
40	100.00	(94.25-100.00)

Proportion of Patients Expected to Experience Zero Bleeds for a Given Minimum FVIII Trough Level<sup>2</sup>

<sup>4</sup>Post-hoc analysis conducted on a cohort of adult patients with severe hemophilia A (n=63) in receipt of prophylactic therapy. Individual patient PK models were used to predict the FVIII activity level at the time of bleed or the occurrence of bleed. PK and no side-effect variability.  
<sup>1</sup> Fischer K, et al. *Blood*. 2016;128:2575. <sup>2</sup> Chowdhry P, et al. *Haemophilia*. 2021;128:728-736. Reproduced for educational purposes only.

31.

**Emicizumab: FVIII Mimetic**

- Humanized BsAb
- **Exerts FVIII mimetic activity<sup>1</sup>**
- Not affected by FVIII inhibitors
- Good subcutaneous absorption
- Long half-life (4-5 weeks)
- Emerging anti-FIXa/anti-FX BsAbs Mim8, NXT007 may surpass emicizumab potency<sup>2,3</sup>

FVIII

Emicizumab

<sup>1</sup>Shen M, et al. *N Engl J Med*. 2016;374:2304-2315. <sup>2</sup>Parsons F, et al. *Haemophilia*. 2022;7:162181. <sup>3</sup>Terasaki-Kawa Y, et al. *J Thromb Haemost*. 2022;22:436-440.

Das ist die Modellstudie, in der untersucht wurde, welche Faktor-VIII-Spiegel erforderlich sind, um alle Blutungen zu verhindern. Dabei wurde festgestellt, dass bei Faktorspiegeln zwischen 35 % und 40 % wirklich null Blutungen zu erwarten sind, was in einer optimalen Situation deutlich macht, dass dies das Ziel sein könnte, das wir anstreben sollten.

Wir haben neuere Therapien, die uns jetzt zur Verfügung stehen und die es uns ermöglichen sollten, unseren Patienten einen stärkeren hämostatischen Schutz zu bieten. Eine davon ist Emicizumab, ein Faktor-VIII-Mimetikum, das für Hämophilie A sowohl mit als auch ohne Inhibitoren zugelassen ist. Es übt eine Faktor-VIII-mimetische Aktivität aus. Es handelt sich also nicht um Faktor VIII und wird daher nicht durch Faktor-VIII-Inhibitoren beeinflusst. Es hat eine gute subkutane Resorption und eine ziemlich lange Halbwertszeit, was zu einer signifikant verringerten Behandlungsbelastung für Patienten beiträgt, die sich wöchentlich, alle 2 Wochen oder jeden Monat eine subkutane Dosis injizieren müssen, was einen großen hämostatischen Schutz für unsere Patienten ermöglicht, die einen schlechten intravenösen Zugang haben. Zusätzlich zu Emicizumab gibt es mehrere neu aufkommende bispezifische Therapien mit Faktor-VIII-Mimetika, einschließlich Mim8 und NXT007. Es wird vermutet, dass diese beiden Moleküle tatsächlich die Potenz von Emicizumab übertreffen und einen höheren Schutz bieten, ebenfalls mit einer subkutanen Verabreichung und einer längeren Halbwertszeit, was eine seltenere Behandlung ermöglicht.

Guy Young, MD  
 Angela C. Weyand, MD  
 Michiel Coppens, MD, PhD

Deutsch

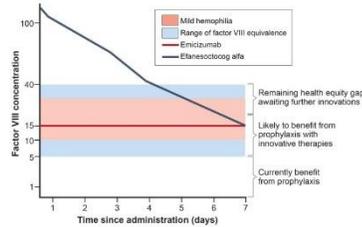
Seite 22 von 42

## Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

32.

### Optimizing Prophylaxis in Hemophilia A: Efficacy and Equity With Novel Therapies

- FVIII mimetics achieve steady hemostasis without the peaks and troughs of factor replacement
- Efanesoctocog alfa enables weekly dosing, keeping factor concentrations near non-hemophilic levels throughout the week, with troughs at 15%
- With such products now available to patients, prophylaxis recommendations can now shift from what is feasible to what is optimal



Weyand AC, et al. *Lancet Haematol*. 2021;11:e64-92.

Da wir also diese neuen Therapien wie Emicizumab und Efanesoctocog alfa zur Verfügung haben, müssen wir wirklich darüber nachdenken, wer die Prophylaxe erhält, wer von diesen großen Fortschritten profitiert, die wir bei der Behandlung von Hämophilie machen, und wen wir möglicherweise zurücklassen. Wir wissen, dass Faktor-VIII-Mimetika eine stetige Hämostase ohne die Spitzen und Täler der Faktorthherapie erreichen. Es ist ein wenig umstritten, welche Faktor-VIII-Äquivalenz Emicizumab genau bietet, aber sie ist auf jeden Fall viel höher als die 1 %, die wir bisher mit unseren Talspiegeln angestrebt haben. Wir wissen, dass Efanesoctocog alfa eine wöchentliche Dosierung ermöglicht und die Faktorkonzentrationen über die halbe Woche in der Nähe der nicht-hämophilen Werte hält, wobei die Talspiegel etwa 15 % betragen. Und da diese Therapien jetzt verfügbar sind, müssen wir die Tatsache berücksichtigen, dass wir eine Prophylaxe nur bei Patienten mit schwerer Hämophilie und typischerweise mittelschwerer Hämophilie oder bei Patienten mit einem schweren Hämophilie-Phänotyp empfehlen. Aber jetzt, da wir in der Lage sind, diese nahezu normalen hämostatischen Äquivalenzen zu erreichen, müssen wir darüber nachdenken, ob einige unserer Patienten mit leichter Hämophilie in unserem derzeitigen Behandlungsparadigma zurückgelassen werden könnten und ob diese Patienten auch von einigen der neueren verfügbaren Therapien profitieren könnten.

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

33.

**Achieving Sustained Hemostasis With Novel Therapies for Hemophilia A**

**Michiel Coppens, MD, PhD**  
 Internist, Vascular Medicine and Haemophilia  
 Amsterdam UMC  
 Acting Head, Haemophilia Treatment Center  
 Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences  
 Amsterdam, The Netherlands

Damit möchte ich Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit danken, und ich freue mich, das Wort an meinen Kollegen, Dr. Coppens, zu übergeben. Vielen Dank!

*[Michiel Coppens, MD, PhD]*

Vielen Dank, Dr. Weyand. Und jetzt zu meinem Teil. Nun, ich denke, als behandelnder Arzt für Hämophilie in den letzten Jahren kann ich nicht anders, als absolut erstaunt und begeistert über die große Zahl an neuen Molekülen und neuen therapeutische Ansätze zu sein, die erforscht werden und im Begriff sind, auf den Markt zu kommen oder bereits zugelassen wurden. Und ich denke, das ist wirklich eine faszinierende und spektakuläre Zeit für Hämatologen. Ich denke, ich bin zuversichtlich, dass auch unsere Patienten von diesen neuen Therapien profitieren, aber wir sind noch nicht [ganz] am Ziel.

34.

**High-Sustained FVIII Replacement Factor Therapy**

Im ersten Abschnitt dieser Präsentation werde ich tatsächlich dazu übergehen, die Messlatte für Faktor VIII höher zu hängen. Nicht durch Faktor-VIII-Mimetika, mit denen Dr. Weyand soeben abschloss, sondern wirklich die Messlatte mit echtem Faktor VIII. Beginnen wir also dort.

35.

**Efanesoctocog Alfa**

rFVIII-Fc-VWF-XTEN fusion protein

XTEN insertion to increase half-life

Fc to increase half-life

VWF D'D3 domain to decouple FVIII from VWF

XTEN insertion to increase half-life

ORIGINAL ARTICLE

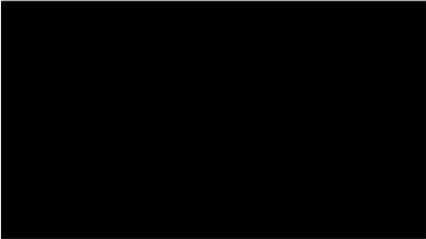
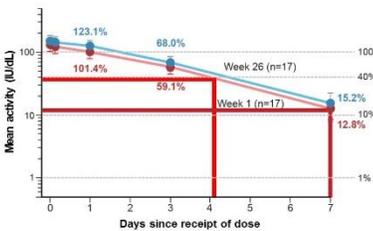
**Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A**

Annette von Drygalski, M.D., Pharm.D., R.M.S.K., Pratima Chowdhary, M.D., Roshni Kulkarni, M.D., Sophie Susen, M.D., Ph.D., Barbara A. Konkle, M.D., Johannes Oldenburg, M.D., Davide Mainini, M.D., Robert Hamrock, M.D., Ph.D., Angela C. Weyand, M.D., Victor Jimenez-Yuste, M.D., Ph.D., Keiji Nogami, M.D., Stacey Polosky, M.D., Bent Winding, M.D., Annetieke Willemze, M.D., Ph.D., and Karin Knobe, M.D., Ph.D., for the XTEND-3 Trial Group\*

Hanke BA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1010-1027. von Drygalski A, et al. N Engl J Med. 2023;389:310-318.

Das erste Molekül, das bereits erwähnt wurde, ist Efanesoctocog alfa. Und ich denke, Dr. Weyand hat bereits die Gründe dafür erklärt. Nun, das intrinsische, technische Problem mit der Erhöhung der Eliminationshalbwertszeit von Faktor VIII ist VWF. Faktor VIII ist mit VWF verbunden und daher bestimmt die Clearance von VWF zu einem großen Teil die Clearance von Faktor-VIII-

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>Molekülen. Und da betritt Efanesoctocog alfa wirklich mit etwas Neuem und Spektakulärem die Bühne, denn im Grunde hat es dieses Molekül, das völlig unabhängig von der Bindung an den VWF ist. Und dann, in Kombination mit anderen, sagen wir, molekularen Modifikationen, bringt es etwas, das wir vielleicht als verlängerte Halbwertszeit der zweiten Generation bezeichnen können. Eine Verlängerung der Halbwertszeit weit über das hinaus, was wir von den Produkte mit verlängerter Halbwertszeit, die jetzt verfügbar sind, kennen.</p>
<p>36.</p>	<p><b>Efanesoctocog Alfa (BIVV001)</b></p> 	<p>Efanesoctocog alfa ist eine verbesserte Faktor-VIII-Substitutionstherapie mit 3 wesentlichen Verbesserungen zur Erhöhung der Halbwertszeit und zur Verringerung der Verabreichungshäufigkeit. Die Zugabe der D'D3-Domäne des VWF verhindert eine Bindung und entkoppelt den rekombinanten Faktor von der endogenen VWF-Clearance. Zwei XTEN Polypeptide bieten eine sterische Hinderung, um die Halbwertszeit zusätzlich zu einer dimeren Fc-Domäne zu erhöhen.</p>
<p>37.</p>	<p><b>XTEND-1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N=159, severe hemophilia A</li> <li>▪ Previously treated patients</li> <li>▪ Aged ≥12 years</li> <li>▪ Efanesoctocog alfa 50 IU/kg, once weekly</li> <li>▪ PK in subset of 17 patients</li> </ul> <p><b>Peaks of ~150 IU/dL</b></p> <p><b>Non-hemophilic range 4/7 days</b></p> <p><b>Trough levels 13%-15% at day 7, 47-hour half-life</b></p>  <p><small>Image reproduced for educational purposes only from von Drygalski A, et al. // Engl J Med. 2023;388:319-318.</small></p>	<p>Lassen Sie uns nun die Ergebnisse ansehen. Efanesoctocog alfa wurde bei Erwachsenen in der XTEND-1-Studie untersucht. Diese Studie umfasste 159 Patienten, alle mit schwerer Hämophilie A. Sie mussten vorbehandelte Patienten mit einem Alter von mindestens 12 Jahren sein, und sie erhielten einmal wöchentlich 50 I.E./kg Efanesoctocog alfa. Bei einer Untergruppe von 17 Patienten wurde eine umfangreiche PK durchgeführt, und das ist im Wesentlichen der Graph, den Sie auf der rechten Seite sehen. In Bezug auf den Faktor-VIII-Spiegel ist das mehr</p>

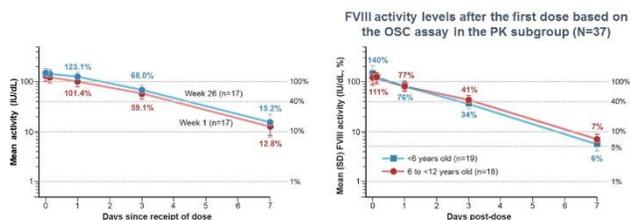
Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>oder weniger das, was Sie von Efanesoctocog alfa erwarten können. Es gibt also ein paar Dinge, auf die man hinweisen sollte. Zunächst überschreiten wir bei Spitzenwerten die 100 %. Wir erreichen 150 %, was immer noch innerhalb des Referenzbereichs oder der Normalwerte der Allgemeinbevölkerung liegt, aber es ist die Obergrenze dieses Referenzbereichs. Und in gewissem Maße fragen sich die Leute vielleicht, ob 50 % über 100 % bei den höchsten Werten ein Thromboserisiko verursachen könnte. Noch wichtiger, oder spektakulärer, ist jedoch, dass der Patient an 4 von 7 [Tagen], also in der überwiegenden Zeit, einen Faktor-VIII-Spiegel von 40 % oder mehr aufweist. Das liegt wirklich im nicht-hämophilen Bereich. Bei einmal wöchentlicher intravenöser Injektion liegt man an von 4 von 7 Tagen außerhalb des hämophilen Bereichs. Und schließlich, was bedeutet das für den Talspiegel? Eine Woche nach der Verabreichung liegen die erreichten Talspiegel an Tag 7 bei 13 % bis 15 %. Alles in allem bedeutet das, dass sich die Halbwertszeit von Efanesoctocog alfa wirklich in Richtung 47 Stunden verschoben hat, und das ist etwas völlig Neues im Bereich der Hämophilie A.</p>
--	--	--

## Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

38.

### XTEND-1 vs XTEND-Kids



OSC, 1-stage -clotting  
Image on left reproduced for educational purposes only from von Drygalski A, et al. *N Engl J Med*. 2023;388:318-318.

Wenn man das mit Kindern vergleicht: Im Allgemeinen bauen Kinder Faktorprodukte schneller ab als Erwachsene. Es gab also auch eine XTEND-Kids-Studie, und im Grunde kann man in diesen 2 PK-Graphen die Unterschiede sehen. Und es ist tatsächlich so, dass Efanesoctocog alfa bei Kindern etwas schneller abgebaut wurde als bei Erwachsenen, aber immer noch einen Talspiegel von insgesamt 6 % bis 7 % aufweist. Und das gilt gleich nach der ersten Dosis in dieser speziellen Studie. Wenn Sie in den Steady-State gehen, also wöchentliche Injektionen erhalten, steigt dieser Wert tatsächlich auf etwa 10 %, was immer noch etwas niedriger ist als bei Erwachsenen, aber es hebt die Messlatte für den Talspiegel auf etwa 10 %.

39.

### Efficacy and Safety XTEND-1

#### ABRs

Endpoint	Group A (N=133)	
	Prestudy Prophylaxis	Efanesoctocog Alfa Prophylaxis
Inpatient ABR comparison		
No. of patients evaluated	78	78
Median (IQR)	1.06 (0-3.74)	0 (0-1.04)
Mean ABR (95% CI), model based	2.96 (2.00-4.37)	0.69 (0.43-1.11)
Rate ratio vs prestudy prophylaxis (95% CI)	-	0.23 (0.13-0.42)
p value for superiority	-	p < .001

ABR, annualized bleeding rate; IQR, interquartile range  
von Drygalski A, et al. *N Engl J Med*. 2023;388:318-318.

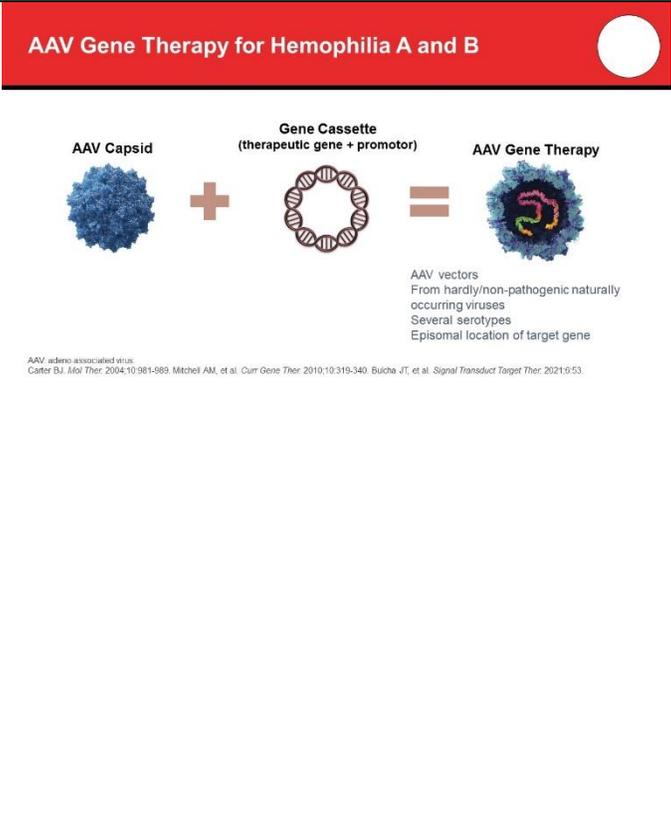
#### Safety

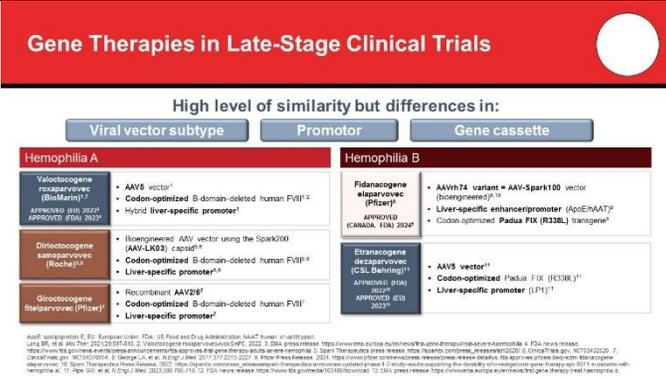
- 15% antidrug antibodies
- 7% pre-existing
- 3% during study

No effect on FVIII PK

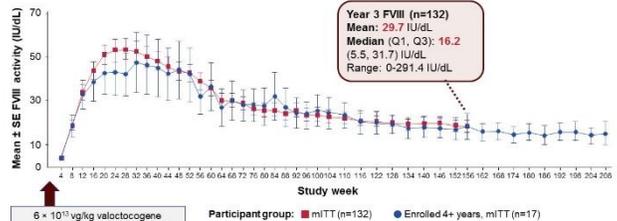
Was können Sie also erwarten, wenn Sie Faktor VIII auf dieses Niveau anheben? Dies sind die Ergebnisse der XTEND-1-Studie, der Studie für Erwachsene. Und es gab einen Vorher-Nachher-Vergleich mit der Vorstudien-Prophylaxe bei 78 Patienten. Sie können sehen, dass die annualisierte Blutungsrate von etwa 3 in einer modellbasierten annualisierten Blutungsrate in der Vorstudien-Prophylaxe auf deutlich unter 1 sinkt. Und das sind fast 70 % bis 80 % weniger Blutungen. Und ja, das ist statistisch signifikant. Was die Sicherheit betrifft, so wurde berichtet, dass 15 % der Patienten Antikörper gegen das Arzneimittel hatten. Das ist interessant. Und das muss ich die Autoren irgendwann wirklich fragen. Sie sagen, 7 % hatten vorab bestehende Antikörper gegen das Arzneimittel, also vor der Exposition gegenüber Efanesoctocog alfa, und 3 entwickelten solche Antikörper

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>gegen das Arzneimittel während der Studie. In der Studie wurde jedoch auch behauptet, dass diese Antikörper keinen Einfluss auf die Faktor VIII-PK hatten. Ich denke also, es gibt noch viele Fragen zu beantworten, ob es sich wirklich um Antikörper gegen das Arzneimittel handelt und was die Prävalenz und die klinische Auswirkung solcher Antikörper sein könnte, wenn wir dieses Molekül täglich verwenden.</p>
40.		<p>Ich würde fast sagen, das ist der „Science-Fiction“-Teil dieser Präsentation, oder zumindest der verlockendste Teil. Darüber wird schon seit Jahren geredet, und es ist etwas, das immer als mögliche Heilung von Hämophilie A und B bezeichnet wird. Die Genterapie.</p>
41.		<p>Also zunächst einmal, was ist Genterapie? Nun, die 2 Genterapien, die für Hämophilie zugelassen sind, sind Genterapien mit adeno-assoziierten Viren (AAV). Und so sieht die Genterapie im Wesentlichen aus. Die Genterapie nutzt die Außenseite (das Kapsid) des AAV. Sie tut dies, um in die Zelle zu gelangen, ohne sie zu zerstören, und sie hat eine Spezifität, um sich in bestimmte Gewebe zu bewegen. Das Ziel der Genterapie ist es, die Genkassette in die Leber zu bringen. Und natürlich enthält die Genkassette das therapeutische Gen, aber auch, was ganz wichtig ist, einen Promoter, in diesem Fall einen Leber-spezifischen Promoter. Und warum verwenden wir AAV-Vektoren? Nun, im Grunde sind sie kaum oder fast gar nicht pathogen, die natürlichen Varianten. Wenn Sie sich also anstecken, werden Sie</p>

		<p>wahrscheinlich keine Symptome bekommen, und wenn überhaupt, dann vielleicht eine laufende Nase, mehr nicht. Es gibt verschiedene Serotypen, und was es tatsächlich tut, ist, dass es sich nicht in die Chromosomen einbaut, sondern die DNA episomal im Zellkern platziert.</p>							
42.	 <p><b>Gene Therapies in Late-Stage Clinical Trials</b></p> <p>High level of similarity but differences in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Viral vector subtype</li> <li>Promotor</li> <li>Gene cassette</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Hemophilia A</th> <th>Hemophilia B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <b>Valoctocogene roxaparvovec (Dorland)</b>                      APPROVED (EMA 2022)                      APPROVED (FDA 2022)                 </td> <td> <b>Fidanacogene elaparvovec (Pitzer)</b>                      APPROVED (EMA 2024)                      APPROVED (FDA 2024)                 </td> </tr> <tr> <td> <b>Difetocogene vaspaparvovec (Roche)</b>                      IN PHASE 3                 </td> <td> <b>Etranacogene eziparvovec (CSL Behring)</b>                      APPROVED (EMA 2024)                      APPROVED (FDA 2024)                 </td> </tr> <tr> <td> <b>Girtococogene fitaparvovec (Pitzer)</b>                      IN PHASE 3                 </td> <td> <b>Valoctocogene hexaparvovec (Pitzer)</b>                      IN PHASE 3                 </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>AAV8: serotype 8; F8: European Union; FDA: US Food and Drug Administration; hAAT: human 5' untranslated region; Lenti CR, et al. <i>Adv Ther</i> 2022;10(1):1-10. 2. Valoctocogene roxaparvovec (Dorland). 2022. 3. Data press release: <a href="https://www.dorland.com/press-releases/valoctocogene-roxaparvovec">https://www.dorland.com/press-releases/valoctocogene-roxaparvovec</a>. 4. FDA news release: <a href="https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/2022/08/2022-08-18-fda-approves-valoctocogene-roxaparvovec">https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/2022/08/2022-08-18-fda-approves-valoctocogene-roxaparvovec</a>. 5. Data: The standard press release: <a href="https://www.pitzer.com/press-releases/2024/08/2024-08-20-pitzer-announces-approval-of-fidanacogene-elaparvovec">https://www.pitzer.com/press-releases/2024/08/2024-08-20-pitzer-announces-approval-of-fidanacogene-elaparvovec</a>. 6. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 7. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 8. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 9. Pfizer press release: <a href="https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-2024-08-20">https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-2024-08-20</a>. 10. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 11. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 12. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 13. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 14. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 15. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 16. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 17. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 18. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 19. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 20. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 21. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 22. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 23. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 24. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 25. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 26. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 27. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 28. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 29. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 30. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 31. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 32. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 33. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 34. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 35. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 36. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 37. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 38. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 39. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 40. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 41. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 42. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 43. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 44. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 45. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 46. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 47. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 48. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 49. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 50. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 51. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 52. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 53. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 54. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 55. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 56. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 57. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 58. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 59. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 60. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 61. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 62. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 63. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 64. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 65. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 66. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 67. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 68. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 69. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 70. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 71. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 72. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 73. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 74. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 75. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 76. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 77. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 78. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 79. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 80. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 81. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 82. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 83. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 84. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 85. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 86. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 87. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 88. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 89. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 90. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 91. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 92. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 93. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 94. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 95. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 96. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 97. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 98. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 99. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 100. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 101. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 102. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 103. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 104. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 105. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 106. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 107. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 108. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 109. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 110. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 111. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 112. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 113. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 114. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 115. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 116. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 117. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 118. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 119. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 120. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 121. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 122. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 123. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 124. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 125. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 126. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 127. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 128. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 129. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 130. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 131. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 132. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 133. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 134. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 135. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 136. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 137. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 138. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 139. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 140. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 141. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 142. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 143. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 144. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 145. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 146. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 147. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 148. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 149. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 150. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 151. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 152. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 153. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 154. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 155. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 156. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 157. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 158. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 159. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 160. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 161. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 162. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 163. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 164. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 165. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 166. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 167. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 168. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 169. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 170. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 171. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 172. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 173. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 174. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 175. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 176. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 177. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 178. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 179. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 180. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 181. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 182. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 183. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 184. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 185. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 186. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 187. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 188. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 189. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 190. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 191. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 192. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 193. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 194. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 195. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 196. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 197. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 198. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 199. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 200. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 201. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 202. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 203. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 204. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 205. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 206. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 207. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 208. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 209. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 210. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 211. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 212. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 213. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 214. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 215. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 216. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 217. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 218. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 219. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 220. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 221. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 222. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 223. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 224. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 225. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 226. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 227. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 228. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 229. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 230. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 231. ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03220202">NCT03220202</a>. 232. ClinicalTrials.gov: </small></p>	Hemophilia A	Hemophilia B	<b>Valoctocogene roxaparvovec (Dorland)</b> APPROVED (EMA 2022) APPROVED (FDA 2022)	<b>Fidanacogene elaparvovec (Pitzer)</b> APPROVED (EMA 2024) APPROVED (FDA 2024)	<b>Difetocogene vaspaparvovec (Roche)</b> IN PHASE 3	<b>Etranacogene eziparvovec (CSL Behring)</b> APPROVED (EMA 2024) APPROVED (FDA 2024)	<b>Girtococogene fitaparvovec (Pitzer)</b> IN PHASE 3	<b>Valoctocogene hexaparvovec (Pitzer)</b> IN PHASE 3
Hemophilia A	Hemophilia B								
<b>Valoctocogene roxaparvovec (Dorland)</b> APPROVED (EMA 2022) APPROVED (FDA 2022)	<b>Fidanacogene elaparvovec (Pitzer)</b> APPROVED (EMA 2024) APPROVED (FDA 2024)								
<b>Difetocogene vaspaparvovec (Roche)</b> IN PHASE 3	<b>Etranacogene eziparvovec (CSL Behring)</b> APPROVED (EMA 2024) APPROVED (FDA 2024)								
<b>Girtococogene fitaparvovec (Pitzer)</b> IN PHASE 3	<b>Valoctocogene hexaparvovec (Pitzer)</b> IN PHASE 3								

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>Faktor-IX-Gen. Und die andere zugelassene Therapie ist Etranacogen dezaparvec, auch ein AAV5, die ebenfalls das Faktor-IX-Padua-Gen in der Genkassette verwendet.</p>
43.	<div data-bbox="266 365 935 449" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <p><b>Hemophilia A: Valoctocogene Roxaparvec</b></p> </div>  <p>Year 3 FVIII (n=132)  Mean: 29.7 IU/dL  Median (Q1, Q3): 16.2 (5.5, 31.7) IU/dL  Range: 0-291.4 IU/dL</p> <p>5 × 10<sup>13</sup> vg/kg valoctocogene roxaparvec infusion at week 0</p> <p>Participant group: ■ mITT (n=132) ● Enrolled 4+ years, mITT (n=17)</p> <p>mITT: modified intention to treat  Mahangu J, et al. ISTH 2023, Abstract OC 20.1.</p>	<p>Kommen wir zu den Ergebnissen bei Hämophilie A: Valoctocogen roxaparvec. Dies ist die Folie zur 3- bis 4-jährigen Nachbeobachtung der Phase-3-Studie. Und was Sie hier sehen können: Auf der Y-Achse, sehen Sie die Faktor-VIII-Aktivität, aber die Fehlerbalken, die Sie hier sehen, sind Standardfehler des Mittelwerts, also keine Standardabweichung. Die tatsächliche Verbesserung des Faktor-VIII-Spiegels ist also viel höher als die Fehlerbalken, die Sie hier sehen. Aber in diesem Fall wurden 133 Patienten behandelt und haben die 3-jährige Nachbeobachtung abgeschlossen. Der mittlere Faktor-VIII-Spiegel liegt bei etwa 13 %, der Median bei 16 % und zeigt, dass er irgendwie schief ist. Aber es gibt immer noch eine große Bandbreite von Patienten, die ihre Expression verloren haben, bis hin zu fast 300 %. Und wir haben gerade über das Thromboserisiko mit Efanesoctocog alfa gesprochen, aber Patienten, die in den 300-Bereich gehen und dort jahrelang bleiben, haben vermutlich ein erhöhtes Thromboserisiko. Es gibt viele epidemiologische Studien aus dem Thrombosebereich, die tatsächlich zeigen, dass ein erhöhtes Thromboserisiko besteht, wenn diese Werte erreicht werden. Was Sie auch deutlich in der Abbildung sehen können, ist die Spitze in der Wirkung irgendwo um die 6-Monats-Marke, und dann gehen die Werte nach unten. Und die Diskussion betrifft wirklich den hinteren Teil. Ist das ein Wert, der absinkt und schließlich bei allen</p>

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>Patienten auf Null gehen wird, oder gibt es eine Untergruppe von Patienten, bei denen die Expression über Jahre stabil bleibt? Vielleicht über viele, viele Jahre? Die Antwort steht noch aus.</p>								
44.	<div data-bbox="266 407 935 716"> <h3 style="background-color: red; color: white; padding: 5px;">Hemophilia B: Etranacogene Dezaparvec</h3> <p><b>Endogenous FIX Activity Levels At Year 3</b></p> <table border="1"> <tr><td>Mean ± SD</td><td>38.6 ± 17.8</td></tr> <tr><td>Median</td><td>36.0</td></tr> <tr><td>IQR</td><td>29.5-48.1</td></tr> <tr><td>Min-max</td><td>4.8-80.3</td></tr> </table> <p>Stable FIX activity levels over 3 years post-treatment</p> </div>	Mean ± SD	38.6 ± 17.8	Median	36.0	IQR	29.5-48.1	Min-max	4.8-80.3	<p>Dann wechseln wir zur Hämophilie B. Hier gibt ein anderes Bild, das wir hier sehen. Dies ist die Studie zu Etranacogen dezaparvec. Auch hier sehen Sie die 3-jährige Nachbeobachtung. Schauen Sie sich die Fehlerbalken für Faktor IX an. Auch eine beträchtliche Verteilung, obwohl die Verteilung kleiner ist als in der Hämophilie-A-Studie. Die Mittel- und Medianwerte sind viel näher beieinander und liegen beide um die 40 %-Marke. Und der auffälligste Unterschied ist die Stabilität der Expression. Sie können an diesem Graphen sehen, dass es über einen Zeitraum von 3 Jahren keine Spitze zu geben scheint, und was am wichtigsten ist, dass die Werte nach diesem 3-Jahres-Zeitraum nicht zu sinken scheinen. Vor allem hier gibt es also viel Hoffnung, dass diese Expression über Jahre erfolgen kann, vielleicht viele Jahre, und einige spekulieren sogar, dass es für den Rest des Lebens eines Menschen so sein könnte, obwohl die Antwort darauf mit so wenigen Jahren der Nachbeobachtung noch aussteht.</p>
Mean ± SD	38.6 ± 17.8									
Median	36.0									
IQR	29.5-48.1									
Min-max	4.8-80.3									
45.	<div data-bbox="266 1472 935 1843"> <h3 style="background-color: red; color: white; padding: 5px;">From a Different Perspective at Year 3</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="289 1556 592 1801"> <p><b>Hemophilia A (valoctocogene roxaparvec)</b></p> </div> <div data-bbox="609 1556 912 1801"> <p><b>Hemophilia B (etranacogene dezaparvec)</b></p> </div> </div> </div>	<p>Also, wechseln wir die Perspektive. Was können Sie 3 Jahre nach der Gentherapie erwarten? Zuerst von links das Hämophilie-A-Feld. Ich denke das ist wichtig Wir haben gesagt, dass die Gentherapie das Potenzial hat, Patienten in die Normalität zu bringen. Nun, ich denke, ein Realitätscheck ist, dass 3 Jahre nach der Gentherapie nur noch 11 % der Patienten über 40 % liegen; die</p>								

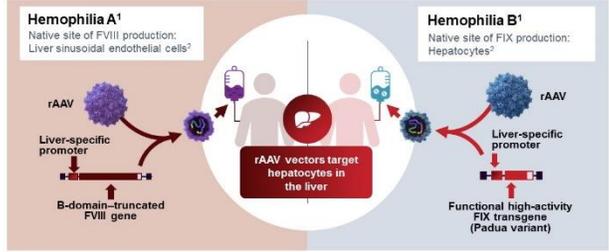
Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>große Masse liegt zwischen 5 % und 40 %. Und ich habe einige Zahlen gesehen, die darauf hindeuten, dass eine Gruppe dieser Patienten am unteren Ende dieses Bereichs liegt. Und etwa 33 % – 1 von 3 Patienten – sind jetzt unter 5 %. Und laut dem letzten Update mussten 17 Patienten, das sind 13 %, nach diesen 3 Jahren wieder auf eine Prophylaxe zurückgreifen. Betrachten wir die Hämophilie B. Hier ergibt sich wieder ein anderes Bild. Hier ist ein Drittel der Patienten im Normalbereich, über 40 %, etwa die Hälfte der Kohorte, irgendwo zwischen 12 % und 40 %. Und es gab 2 Patienten, die keine anfängliche Expression erreichten, und dann verlor ein dritter Patient im Verlauf der Studie die Expression und wechselte zurück zur Prophylaxe. Die Gesamtzahl der Patienten, die eine Prophylaxe erhielten, beträgt 3 Patienten und 6 % der Kohorte.</p>
46.	<div data-bbox="266 1062 937 1142" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <p><b>Safety: ALT Increase</b> What Is It? How to Manage?</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Typically within 3 months</li> <li>▪ Presumed to be immune response to virus vector parts             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Can lead to expression loss</li> <li>— Corticosteroid regimens effective</li> </ul> </li> <li>▪ More often with valoctocogene roxaparvovec (86%) than with etranacogene dezaparvovec (20%)</li> </ul> <div data-bbox="613 1157 899 1409" style="text-align: center;"> <p>Killing Hepatocytes</p> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">ALT, alanine aminotransferase; CTL, cytotoxic T cell; MHC, major histocompatibility complex; TCR, T cell receptor. Image reproduced for educational purposes only from Clouthier MB, et al. <i>Hem Gene Ther</i>. 2012;22:571-585.</p>	

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>Und das deckt sich mehr oder weniger auch mit dem 12-Wochen-Zeitraum, in dem antigenpräsentierende Zellen unserem Immunsystem Teile des viralen Vektors anbieten, was zu einer selektiven Zerstörung der transfizierten Zellen führt. Die Befürchtung war also immer, dass dies zur selektiven Zerstörung transfundierter Zellen und damit zum Verlust der Expression führen kann. Aber in dieser ersten Studie wurde gezeigt, dass Kortikosteroidbehandlungen tatsächlich wirksam sind, um den ALT-Wert zu normalisieren, und wenn Sie sie schnell genug aufnehmen, können Sie wahrscheinlich den Verlust der Expression verhindern. Seit diesem ersten Fall haben alle nachfolgenden Hämophilie-Gentherapie-Studien eine mehr oder weniger strenge Nachbeobachtung, wöchentliche Nachbeobachtungen in den ersten 12 Wochen nach der Gentherapie, um auf diese ALT-Anstiege zu achten, und Kortikosteroidbehandlungen, die sofort aufgenommen werden, wenn die ALT-Werte ansteigen. Und im Nachhinein denke ich, dass die Ergebnisse zeigen, dass es funktioniert. Es gibt kaum Patienten, die die Expression nach einer ALT-Erhöhung verlieren, obwohl die Kosten für die Therapie ziemlich hoch sind, und auch ziemlich hohe Dosen von Kortikosteroiden benötigt werden. In der Hämophilie-A-Studie betrug die mediane Dauer der Anwendung von Kortikosteroiden 6 Monate. Es ist also realistisch, dort Nebenwirkungen zu erwarten. Etwas Seltsames, das wir bis heute nicht wirklich verstehen, ist, dass dieser ALT-Anstieg bei Valoctocogen roxaparvovec viel häufiger auftritt, nämlich in 86 % der</p>
--	--	---

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

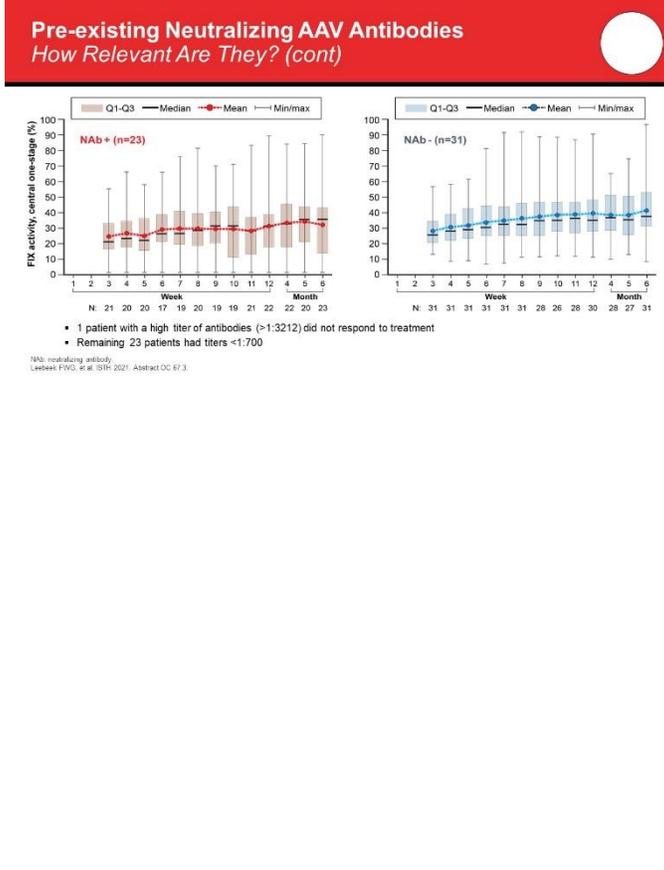
		<p>Fälle, im Vergleich zu Etranacogen dezaparvec, wo er nur bei 20 % auftritt. Und bedenken Sie, dass diese Gentherapien denselben AAV5-Virusvektor verwenden. Wenn dies also wirklich eine Reaktion auf den Virusvektor ist, warum sehen wir dann einen so großen Unterschied zwischen den beiden Therapien?</p>
47.	 <p><b>Differences Between Hemophilia A vs B Gene Therapies</b></p> <p><b>Hemophilia A<sup>1</sup></b> Native site of FVIII production: Liver sinusoidal endothelial cells<sup>2</sup></p> <p><b>Hemophilia B<sup>1</sup></b> Native site of FIX production: Hepatocytes<sup>2</sup></p> <p>rAAV vectors target hepatocytes in the liver</p> <p><b>Hemophilia A<sup>1</sup></b> Liver-specific promoter B-domain-truncated FVIII gene</p> <p><b>Hemophilia B<sup>1</sup></b> Liver-specific promoter Functional high-activity FIX transgene (Padua variant)</p> <p><small>rAAV: recombinant adeno-associated virus. 1. Anada VL, Doshi BS. Medley J Hematol Infect Dis. 2020;12:e022095. 2. George LA. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021;2021:225-233.</small></p>	<p>Nun, die gängige Hypothese ist, dass es wahrscheinlich mit dem Ort oder den Zielzellen der Gentherapie zu tun haben könnte. Gentherapien zielen auf Hepatozyten ab. Im Grunde dringt die DNA in den Hepatozyten ein und nutzt die Mechanismen der Hepatozyten zur Proteinherstellung, um Faktor VIII oder Faktor IX zu produzieren. Und bei Hämophilie B ist das im Wesentlichen eine Nachbildung der Natur, denn die Hepatozyten sind der natürliche Ort der Faktor-IX-Produktion. Sie transfizieren also tatsächlich an den normalen, natürlichen Produktionsort. Aber obwohl Faktor VIII aus der Leber kommt, kommt er nicht aus Hepatozyten. Er stammt eigentlich aus den sinusoidalen Endothelzellen der Leber. Und jetzt zielen wir in der Gentherapie tatsächlich auf Hepatozyten ab. Könnte es also sein, dass die Behandlung von nicht natürlichem Gewebe zu anderen Problemen führt? Könnte das die Erklärung für den Unterschied sein, den wir beim ALT-Anstieg sehen? Kann das die Erklärung für die verschiedenen Kurven sein, die wir im Laufe der Zeit sehen, wenn der Faktor-VIII-Spiegel absinkt, aber der Faktor-IX-Spiegel stabil bleibt? Ich denke, das ist die am besten klingende Hypothese, aber wir sind noch weit davon entfernt, sie zu beweisen, also wird das definitiv etwas</p>

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

48.	<p><b>Pre-existing Neutralizing AAV Antibodies</b> <i>How Relevant Are They?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Typically excluded from trials</li> <li>▪ Fear of non-expression</li> <li>▪ Until a fluke accident in the phase 1-2 trial of etranacogene dezaparvovec</li> </ul> <p>Prevalence of donors seropositive for neutralizing factors against different AAV types</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AAV Type</th> <th>n</th> <th>Seropositive individuals (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AAV1</td> <td>152</td> <td>~50</td> </tr> <tr> <td>AAV2</td> <td>89</td> <td>~60</td> </tr> <tr> <td>AAV5</td> <td>49</td> <td>~5</td> </tr> <tr> <td>AAV6</td> <td>56</td> <td>~35</td> </tr> <tr> <td>AAV8</td> <td>50</td> <td>~20</td> </tr> <tr> <td>AAV9</td> <td>62</td> <td>~30</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Shubin S, et al. Hum Gen Ther. 2010;21:701-712.</small></p>	AAV Type	n	Seropositive individuals (%)	AAV1	152	~50	AAV2	89	~60	AAV5	49	~5	AAV6	56	~35	AAV8	50	~20	AAV9	62	~30	<p>sein, das wir uns in Zukunft ansehen werden.</p> <p>Eine andere Sache, die wichtig ist, sind bereits vorhandene neutralisierende Antikörper. Wenn Sie mit einer natürlichen Variante eines bestimmten AAV in Kontakt gekommen sind, dann haben Sie AAV-Antikörper. Und die Befürchtung war immer, dass, wenn Sie einen Patienten mit Gentherapie behandeln, diese Gentherapiepartikel bereits abgebaut werden, bevor die Leber tatsächlich transfiziert wird, also bevor die Hepatozyten durch die Gentherapie infiziert werden und die DNA übertragen wird.</p> <p>In der Regel wurden diese Patienten von den Studien ausgeschlossen. Es wurde befürchtet, dass es zu einer Nichtexpression kommen würde, bis ein lustiger Zufall in der Phase-1/2-Studie mit Etranacogen dezaparvovec eintrat. An dieser Studie nahmen nur 10 Patienten teil. Alle diese Patienten mussten AAV5-Antikörper-negativ sein, während der Studie wurden sie jedoch auf einen besseren AAV5-Test umgestellt. Und dann stellte sich heraus, dass 3 der Patienten bereits Antikörper hatten und trotzdem behandelt wurden. Und tatsächlich hatte der Patient mit dem höchsten Antikörpertiter die höchste Expression. Und in einem recht kühnen Schritt wurde in der Phase-3-Studie das Ausschlusskriterium der bereits vorhandenen neutralisierenden Antikörper komplett entfernt.</p>
AAV Type	n	Seropositive individuals (%)																					
AAV1	152	~50																					
AAV2	89	~60																					
AAV5	49	~5																					
AAV6	56	~35																					
AAV8	50	~20																					
AAV9	62	~30																					

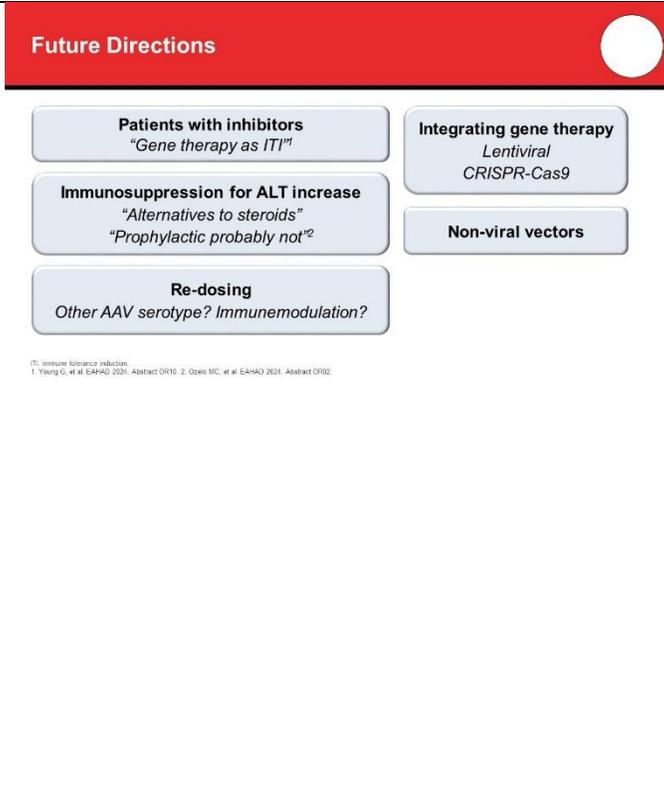
Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

49.



Auf der nächsten Folie sehen Sie, was der Unterschied zwischen den Patienten mit Antikörpern auf der linken Seite und den Patienten ohne Antikörper auf der rechten Seite war. Und fast idealerweise hatten etwa 40 % der Kohorte bereits vorhandene neutralisierende Antikörper. Hier sehen Sie, dass die Expression bei den Patienten mit und den Patienten ohne neutralisierende Antikörper wirklich in etwa gleich ist. Der Titer kann jedoch wichtig sein. Es gab einen Patient mit einem zu hohen Antikörpertiter, 1 von 3212, und dieser Patient sprach nicht auf die Behandlung an. Und die Hypothese ist, dass er auf die Behandlung wegen dieser Antikörper nicht anspricht. Die verbleibenden 23, die in der Grafik zu sehen sind, hatten Titer unter 700. Das gilt jetzt mehr oder weniger als die akzeptable Zahl, bei der Sie die Gentherapie trotz dieser Antikörper noch verabreichen können.

50.



Wo geht die Reise hin? Ich denke, wir befinden uns in einer Phase, in der wir noch nicht von einer Heilung der Hämophilie sprechen können. Und es gibt laufende Entwicklungen, die die Therapie dorthin bringen können, aber auch andere interessante Teile. Ein faszinierender Gedanke ist, Patienten mit Hemmstoffen zu behandeln. Vielleicht ist eine Leber, die jede Minute Faktor-VIII-Moleküle produziert, die beste Immuntoleranz-Induktion, die Sie sich vorstellen können. Und tatsächlich präsentierte Dr. Young im Februar 2024 auf dem Kongress der European Association for Haemophilia and Allied Disorders die ersten Ergebnisse der ersten zwei Patienten mit Inhibitoren, die im Rahmen einer Studie behandelt wurden. Und darauf freuen wir uns sehr. Ich denke, wir können mit der

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>Immunsuppression die ALT-Erhöhung besser behandeln. Ich denke, Kortikosteroide sind wirksam, werden aber Nebenwirkungen verursachen. Und wahrscheinlich gibt es bessere Immunsuppressiva mit weniger Nebenwirkungen, die die gleiche immunologische Wirkung haben wie Kortikosteroide. Und ich denke, es gibt einen klaren Trend, dass prophylaktische Steroide wahrscheinlich nicht der Behandlungsstandard werden, denn es gibt Hinweise darauf, dass die prophylaktische Gabe von Kortikosteroiden auch die anfängliche Expression von Faktor VIII oder Faktor IX beeinträchtigt. Können wir eine weitere Dosis verabreichen? Insbesondere bei Hämophilie A, wo es zu einem Verlust der Expression kommen kann und 13 % der Patienten nach 3 Jahren wieder auf Prophylaxe angewiesen sind? Können wir irgendwie nachdosieren? Wenn eine andere Gentherapie zugelassen wird, die einen anderen Serotyp verwendet, können Sie dann einfach diese verwenden? Braucht man eine Form der Immunmodulation, um trotz Antikörpern verabreichen zu können? Denn als Folge der Verabreichung der Hämophilie-Gentherapie steigen Ihre Antikörperwerte an, und zwar dramatisch, bis in den Bereich dieses Patienten mit einem Titer von 1 zu 3000, was es vermutlich unwahrscheinlich macht, dass eine erneute Verabreichung derselben Gentherapie ohne vorherige Maßnahmen wirksam ist. Schließlich denke ich, dass wir uns auch mit der Integration der Gentherapie befassen sollten. Das war immer der beängstigende Teil, denn wenn man die Chromosomen öffnet, kann man</p>
--	--	--

		<p>sie an der falschen Stelle öffnen. Es besteht immer die Gefahr einer Onkogenese. In der Vergangenheit wurden lentivirale Ansätze vorgeschlagen, aber insbesondere bei lentiviralen Ansätzen, bei denen die Integration mehr oder weniger zufällig erfolgt, ist dies ein potenziell ernstes Risiko. Aber ich denke, dass wir in Zukunft vor allem CRISPR-Cas einsetzen werden, das nicht so zufällig ist. Und schließlich, warum ist Integration vielleicht wichtig? Wenn die Gentherapie irgendwann auf Kinder, die Pädiatrie, übertragen werden soll, um sie vielleicht schon in jungen Jahren zu heilen, dann brauchen Sie eine integrierende Form der Gentherapie, die tatsächlich auf die Tochterzelle übertragen wird, wenn die Leber proliferiert und mit der Zeit wächst. Der letzte Punkt ist, dass wir uns auch mit nicht-viralen Vektoren befassen sollten. Und es gab auch andere Krankheitsbereiche, in denen inzwischen nicht-virale Vektoren verwendet werden. Sie können auch eine gewisse Spezifität für die Leber hinzufügen, selbst wenn Sie die Spezifität der AAV-Viren nicht nutzen. Das ist also etwas, das ebenfalls sehr interessant ist.</p>
51.		<p>In den letzten Minuten möchte ich über das Rebalancing sprechen. Und wie ich bereits sagte, befinden wir uns wirklich in einer Zeit der wunderbaren neuen Moleküle.</p>

52.

**Emerging Rebalancing Therapies  
Mostly Target Natural Anticoagulants**

- Antithrombin
  - Fitusiran
- Tissue factor pathway inhibitor
  - Concizumab
  - Marstacimab
  - Befovacimab
- Protein C
  - SerpinPC
  - SR604

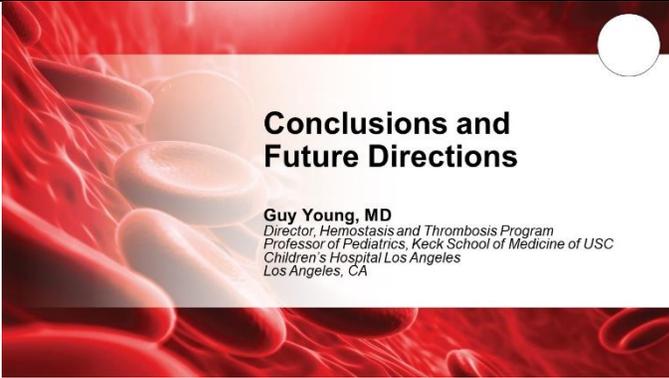
- Subcutaneous administration
- Long half-lives, stable PK
- Hemophilia A and B
- Also patients with inhibitors

**But:**

- How to measure?
- Thrombosis risk
- Antidrug antibodies

Im Wesentlichen zielt das Rebalancing auf natürliche Antikoagulanzen ab, und es sind eher die Ziele, die wir mehr aus dem Thrombosebereich als aus dem Hämophiliebereich kennen. Fitusiran ist eine Small interfering RNA, die die Produktion von Antithrombin blockiert. Das heißt, sie führt zu einer schweren Form des Antithrombinmangels mit 50 % bis 75 % weniger Antithrombinaktivität. Aber ein schwerer Antithrombin-Mangel, um der Hämophilie entgegenzuwirken. Der Tissue Factor Pathway Inhibitor war das Ziel von einigen Molekülen. Concizumab kommt in einigen Ländern bereits in die Kliniken und die Bewertung und Erprobung des Medikaments läuft auf Hochtouren. Marstacimab befindet sich in Phase 3 der klinischen Prüfung und hinkt etwas hinterher, aber für Befovacimab wurde die Studie bereits begonnen. Die Entwicklung wurde jedoch in der Vergangenheit gestoppt, da bei den Patienten in diesen Studien thrombotische Komplikationen auftraten. Das ist ein beunruhigendes Zeichen. Weitere Ziele, die auch aus dem Thrombosebereich kommen: Die Bildung von Protein-C-Mangel oder -Resistenz. Und dafür gibt es 2 Präparate, SerpinPC und im präklinischen Stadium SR604. Die meisten von ihnen werden subkutan verabreicht. Sie haben eine wirklich lange Halbwertszeit, haben eine stabile PK, können sowohl für Hämophilie A als auch für Hämophilie B eingesetzt werden und können besonders auch bei Patienten mit Inhibitoren eingesetzt werden. Ich denke, es ist wahrscheinlich wichtig, die Hämophilie B mit Inhibitoren zu erwähnen, die für die meisten

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>Hämophilie-Ärzte der schrecklichste Fall ist, für den wir praktisch keine alternative Behandlung haben. Also, das ist wirklich die erste Behandlung für diese Art von Patienten. Wie messen wir solche Produkte? Was ist das Äquivalent zu Faktor VIII oder Faktor IX? Ich habe Ihnen von Thromboserisiken erzählt. Aber nicht nur bei Befovacimab, sondern auch bei Concizumab-Studien sind thrombotische Episoden aufgetreten. In Fitusiran-Studien kam es ebenfalls zu thrombotischen Episoden. Und als Reaktion darauf haben die Studien risikomindernde Pläne erstellt, die sehr sinnvoll sind und wahrscheinlich das Produkt verbessert haben. Dennoch besteht eine leichte Besorgnis hinsichtlich einer Thrombose bei diesen Produkten. Und schließlich könnten Antikörper gegen jedes neue Molekül ein Problem darstellen, das jede Behandlung unwirksam macht.</p>
53.		<p>Und damit möchte ich abschließen. Und schließlich übergebe ich das Wort für die Zusammenfassung und die zukünftige Richtung gerne an Dr. Young. Vielen Dank.</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Dankeschön. Eine sehr detaillierte Präsentation.</p>

54.

Conclusions and Future Directions

- Hemophilia A treatment options are expanding with high-sustained factor VIII replacement therapy, factor VIII mimetics, rebalancing agents, and gene therapy
- This wider range of treatment options has allowed for more personalized therapy, tailored to each patient's unique needs, lifestyle, and preferences
- However, the growing complexity of treatment options introduces challenges, including the interpretation of laboratory assays, monitoring requirements, long-term management of gene therapy, and considerations for treatment switching (especially with long half-life drugs)

Abschließend möchte ich sagen, dass wir immer mehr Möglichkeiten zur Behandlung von Patienten haben. Ziemlich viele verschiedene Optionen durch neuartige Faktorthérapien. Wir haben Faktor-VIII-Mimetika, und wir werden noch mindestens 1 oder 2 weitere davon bekommen. Wir werden die Rebalancing-Wirkstoffe haben, die Sie uns gerade kurz vorgestellt haben, und es gibt offensichtlich mehrere verschiedene Wirkmechanismen. Und dann natürlich die Gentherapie. Das Angebot wächst also, und der Vorteil eines wachsenden Angebots ist, dass wir den Patienten eine sehr individuelle Auswahl bieten können, die zu ihrem Lebensstil, dem aktuellen Status ihrer Hämophilie, der von ihnen bevorzugten Behandlungsform oder dem von ihnen angestrebten Aktivitätsniveau passt. Und mit zunehmenden Optionen steigt auch die Komplexität. Das Verstehen von Labortests, wie Sie bereits erwähnt haben, insbesondere für Rebalancing-Wirkstoffe, von denen einige ein therapeutisches Arzneimittelmonitoring erfordern, das Verständnis dafür, wie man Gentherapie-Patienten auf lange Sicht betreut. Was ist, wenn die Werte von Faktor VIII oder Faktor IX auf einen bestimmten Punkt sinken? Für Faktor IX sehen wir das nicht ganz so häufig. Wie greifen wir dann ein? Welche Prophylaxe ist in diesen Szenarien am sinnvollsten? Es gibt eine Menge zu lernen, und es gibt eine Menge zu verstehen über diese zukünftigen Behandlungen. Und schließlich wird auch die Umstellung von einer Behandlung auf eine andere kompliziert, wenn Medikamente eine lange Halbwertszeit haben. Emicizumab bleibt 4 bis 6 Monate im

Freiheit Von Blutungen erreichen: Betrachtung der neuen Erkenntnisse über neue und aufkommende Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung höherer FVIII-Werte

		<p>Blut, bis es vollständig aus dem Blut verschwunden ist. Wie funktioniert das, wenn Sie einen Patienten von Emicizumab auf ein anderes Präparat umstellen wollen? Es gibt Studien, die darauf abzielen, dieses Problem zu lösen. Ich denke also, dass die Zukunft der Hämophilie immer besser wird, aber für uns als Behandler wird es immer komplizierter. Und wir müssen wirklich auf dem Laufenden bleiben, um all diese neuen Wirkstoffe, ihre Wirkmechanismen, die Auswirkungen auf das Labor und die Probleme bei der Umstellung zu verstehen. Aber dafür sind diese Fortbildungsprogramme da, um den Zuhörern zumindest einige Informationen zu geben. Und ich möchte Sie ermutigen, weiterhin Fragen zu stellen und sich diese Fortbildungsprogramme anzuhören, damit Sie Ihren Patienten die bestmöglichen Behandlungen anbieten und die bestmöglichen Entscheidungen treffen können.</p>
55.	 <p><b>Thank You!</b></p>	<p>Ich danke Ihnen, dass Sie zugehört haben, und wir werden uns an dieser Stelle verabschieden. Auf Wiedersehen.</p>