

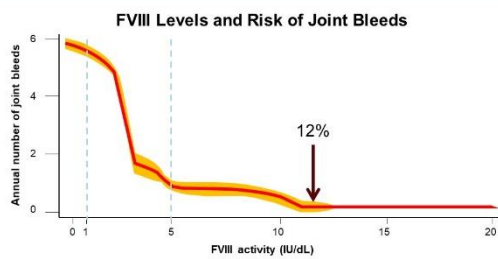
Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

<p>1.</p>		<p>[Guy Young, MD]</p> <p>Hallo! Mein Name ist Guy Young, und ich werde Ihnen gleich die anderen Podiumsgäste vorstellen. Wir sind hier, um ein Thema über Hämophilie A zu besprechen, das heißt: „Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen.“</p>
<p>2.</p>		<p>Ich arbeite am Children's Hospital Los Angeles, das mit der University of Southern California zusammenarbeitet. Mit dabei sind Angela Weyand, MD, von der University of Michigan und Michiel Coppens, MD, PhD, von der University of Amsterdam. Und wir 3 werden gleich ein paar Fälle anhören und besprechen.</p>
<p>3.</p>		<p>Beginnen wir mit der Einführung.</p>
<p>4.</p>		<p>Wir wissen, dass es eine Entwicklung in der Hämophilie-Versorgung gegeben hat. Ich werde nicht jede einzelne davon vorlesen, aber diejenigen von Ihnen, die schon lange genug dabei sind, wissen sicherlich, dass wir in den 2000er-Jahren eine ziemliche Revolution hatten, besonders in den letzten 7 bis 8 Jahren, mit der Einführung von verlängerten Halbwertszeiten, Nicht-Faktor-basierten Therapien und Genthapien.</p>

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

7.

Joint Bleeding and Hemophilia Severity






Reproduced for educational purposes only from Den Uijl IE, et al. Hemophilia 2011;17:849-853.

Dies ist eine ziemlich berühmte Folie aus einer ausgezeichneten Studie aus den Niederlanden. Die Studie untersuchte den natürlichen Verlauf der Hämophilie. Die Studie untersuchte Patienten mit unterschiedlichen Faktorwerten und bewertete die jährliche Anzahl der Gelenkblutungen. Und Sie können mehrere Wendepunkte erkennen, einen bei etwa 3 %, wo es unterhalb von 3 % zu einem starken Anstieg der Anzahl der jährlichen Blutungen kommt. Ein weiterer kleiner Wendepunkt bei 5 %. Ich denke, die wichtigste Botschaft dabei ist, dass Patienten mit einem Faktor-VIII-Ausgangsspiegel über 12 % ein sehr geringes Risiko für Gelenkblutungen zu haben scheinen. Diese Studie legt also nahe, dass mit steigenden Faktor-VIII-Spiegeln die Wahrscheinlichkeit für Gelenkblutungen immer weiter abnimmt. Tatsächlich nähert man sich sogar einem Zustand, in dem nahezu keine Gelenkblutungen mehr auftreten.


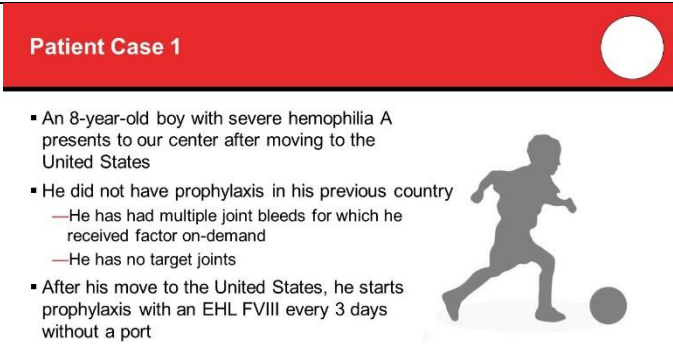
HINWEIS:

1. Clinical severity of hemophilia A...Den Uijl IE, et al. 2011, S. 850, Spalte 2, Abb. 2.
 - Bei Patienten mit mehr als 5 I.E. dl⁻¹ 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⁻¹ Faktor VIII auf etwa Null sank.
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.

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

<p>8.</p>	<p>Clinicians Increasingly Favor Higher Target FVIII Levels</p> <p>Recommendations continue to be updated with the evolving therapeutic landscape^{1,2}</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #f08080;"> <p>2012 WFH Guidelines¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxis in patients with repeated bleeding, and prior to high-risk physical activity • Target FVIII levels of >1 IU/dL </div> <div style="font-size: 2em;">➔</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #800000; color: white;"> <p>2020 WFH Guidelines²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxis for patients with a severe hemophilia phenotype • Target FVIII levels of 3-5 IU/dL or higher </div> </div> <p><small>WFH: World Federation of Hemophilia 1. Srivastava A, et al. <i>Hemophilia</i> 2013;19:e1-47. 2. Srivastava A, et al. <i>Haemophilia</i> 2020;26(suppl 6):1-158.</small></p>	<p>Inzwischen haben sich auch die Empfehlungen weiterentwickelt. So gab es Richtlinien der World Federation of Hemophilia im Jahr 2012, die einen Zielwert für den Talspiegel von 1 % nahelegten. Aber die neueren Richtlinien, die zum aktuellen Zeitpunkt etwa 4 Jahre alt sind, geben einen Zielwert für den Faktorspiegel von 3 % bis 5 % an. Und dies wurde festgelegt, bevor einige andere neue Medikamente wie Efanesoctocog alfa und Gentherapie zugelassen wurden. Ich denke, dass sich dieses Ziel für den Faktor-VIII-Talspiegel weiterhin auf immer höhere Werte verschiebt, da wir Behandlungen haben, die diese erreichen können.</p>
<p>9.</p>	<p>Aiming for Higher Factor Activity Levels</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>RISK</p> <p>Higher factor levels have been shown to be associated with lower risk of bleeding¹⁻⁴</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Higher FVIII levels associated with better joint outcomes⁵</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Higher FVIII levels are expected to improve HRQOL^{6,7}</p> </div> </div> <p><small>HRQOL: health-related quality of life. 1. Gernies F, et al. <i>J Thromb Haemostasis</i> 2023;23:1564-1571. 2. Tiede A, et al. <i>Haemostasiologie</i> 2021;100:1902-1909. 3. Klamroth R, et al. <i>Blood</i> 2021;137:1918-1927. 4. Valentino LA, et al. <i>Hemophilia</i> 2019;23:314-320. 5. Gooding R, et al. <i>J Blood Med</i> 2021;12:209-220. 6. Skinner MK, et al. <i>Hemophilia</i> 2020;26:11-21. 7. Chowdhary P, et al. <i>Thromb Haemostasis</i> 2006;106:728-736.</small></p>	<p>Wir wissen, dass das Anstreben einer höheren Faktoraktivität mit einem geringeren Blutungsrisiko verbunden ist. Ich denke, das ist ziemlich offensichtlich. Infolgedessen führen höhere Faktor-VIII-Spiegel zu besseren Gelenkergebnissen. Und wir wissen, dass Patienten am sehr milden Ende der Hämophilie, mit Werten über 12 % oder sogar, sagen wir, zwischen 15 % und 40 %, oft keine Gelenkerkrankungen haben. Und dies führt zu einer höheren und verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>
<p>10.</p>	<p>Transformative Therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FVIII modification: efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN) ▪ FVIII mimetics: eg, emicizumab ▪ Re-balancers of hemostasis <ul style="list-style-type: none"> — siRNA <ul style="list-style-type: none"> • siRNA-AT for all patients with hemophilia — Inhibitors of inhibitors <ul style="list-style-type: none"> • Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia • Anti-TFPI for all patients with hemophilia ▪ Cure or near-cure <ul style="list-style-type: none"> — Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B <p><small>AT: antithrombin; rFVIII-VWF: recombinant factor VIII from Von Willebrand factor; siRNA: small-interfering RNA; TFPI: tissue factor pathway inhibitor</small></p>	<p>Welche neueren Therapien gibt es? Es gibt ein neuartiges Faktor-VIII-Molekül. Es ist seit etwa einem Jahr in den USA und immer häufiger auch in anderen Ländern verfügbar. Es heißt Efanesoctocog alfa. Wir haben Faktor-VIII-Mimetika, wobei Emicizumab derzeit das einzige ist. Aber es gibt möglicherweise noch andere, oder es wird in Zukunft noch andere geben. Dann gibt es Wirkstoffe, die in den meisten Ländern noch nicht erhältlich sind, die Rebalancing-Wirkstoffe, die Small interfering RNA-Therapie (siRNA) zur Ausschaltung von Antithrombin, die bei allen Patienten mit Hämophilie wirken könnte. Mit anderen Worten, Hämophilie A und B, mit und ohne</p>


Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>Inhibitoren, und auch Inhibitoren anderer Inhibitoren, wie aktiviertes Protein-C und Tissue Factor Pathway Inhibitor. Und gibt es noch diese Heilung oder Beinahe-Heilung. Man kann darüber streiten, wie wir das Wort Heilung bei Hämophilie definieren würden oder was wir brauchen, um den Begriff Heilung bei Hämophilie zu definieren. Aber wie dem auch sei, die Gentherapien für Hämophilie A und B, die in einer Vielzahl von Ländern weltweit zugelassen sind, sollen eine Einzeldosis sein. Sie können zwar nur einmal verabreicht werden, aber das Ziel ist es, sie einmal zu verabreichen und Faktorwerte, entweder Faktor VIII oder Faktor IX, zu erreichen, die zumindest in dem Bereich liegen, den ich als „therapeutischen Bereich“ bezeichne. Das bedeutet, dass die Zahl der Blutungen gegen Null geht, dass es unwahrscheinlich ist, dass Sie bluten, oder dass Sie vielleicht sogar, wenn Sie Glück haben, im Normalbereich liegen.</p>
11.		<p>Damit möchte ich abschließen, und wir kommen nun zu unseren Fallbeispielen und zur Podiumsdiskussion. Ich präsentiere einen Fall und dann spreche ich mit Dr. Angela Weyand und Dr. Professor Michiel Coppens darüber. Anschließend wird Michiel seine eigenen Fälle präsentieren, und wir diskutieren dann nach jedem einzelnen Fall.</p>
12.	 <ul style="list-style-type: none"> ▪ An 8-year-old boy with severe hemophilia A presents to our center after moving to the United States ▪ He did not have prophylaxis in his previous country <ul style="list-style-type: none"> —He has had multiple joint bleeds for which he received factor on-demand —He has no target joints ▪ After his move to the United States, he starts prophylaxis with an EHL FVIII every 3 days without a port 	<p>Mein Fall ist ein Kind, und wir werden gleich einige Fälle von Erwachsenen hören. Es handelt sich um einen 8-jährigen Jungen mit schwerer Hämophilie A, und er stellte sich nach dem Umzug in die USA in unserem Zentrum vor. Er konnte in seinem vorherigen Land keine Prophylaxe erhalten und hatte eine Vorgeschichte mit mehreren Gelenkblutungen. Er erhielt Faktorpräparate nach Bedarf für diese Blutungen. Er hatte glücklicherweise keine Zielgelenke. Und</p>

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>nachdem er in die USA gezogen war, beschlossen wir, mit der Prophylaxe zu beginnen, die unser Behandlungsstandard für jedes Kind mit schwerer Hämophilie ist. Er wurde also alle 3 Tage mit Faktor VIII mit verlängerter Halbwertszeit behandelt, und das ist uns ohne Port gelungen.</p>
13.	<p>Patient Case 1 (cont)</p> <p>The diagram is a horizontal timeline titled 'Patient Case 1 (cont)'. The x-axis is labeled 'Age in years' and has markers at 8, 8.5, 12, 13-14, 15, and 15.5. Below the axis, a small note says 'IV: intravenous'. Above the axis, several boxes describe events: <ul style="list-style-type: none"> At age 8: '8-year-old boy with severe hemophilia moves to United States' (grey box) and 'Starts prophylaxis with EHL rFVIII' (red box). At age 8.5: 'IV access becomes problematic' (grey box) and 'Emicizumab is initiated for prophylaxis' (red box). At age 12: 'He starts playing competitive soccer' (grey box). At age 13-14: 'He starts having frequent sports-related bleeds (muscle and some joints)' (grey box). At age 15: 'Emicizumab is discontinued and efanesoctocog alfa is initiated' (red box). At age 15.5: 'No bleeds in the first 6 months of efanesoctocog alfa treatment' (grey box). </p>	<p>Hier ist die Zeitachse: Der Fall beginnt, als er 8 ist, aber Sie können sehen, dass sie endet, als er fast 16 Jahre alt ist. Also nochmal: Er zog in die USA. Wir haben ihn mit dem Faktor mit verlängerter Halbwertszeit behandelt. Dann wurde der intravenöse (IV) Zugang zu einem echten Problem, sogar innerhalb von 6 Monaten. Ja, wir haben versucht, die Behandlung ohne Zugang durchzuführen, aber es war eine ziemliche Herausforderung. Damals war Emicizumab bereits in den USA erhältlich und so konnten wir eine Prophylaxe mit Emicizumab initiieren. Wir spulen 3 bis 4 Jahre vor: Da beginnt er, Fußball im Verein zu spielen. Es treten häufige sportbedingte Blutungen, Muskelblutungen und einige Gelenkblutungen auf, allerdings meist mit Muskelblutungen. Mit 15 Jahren führten wir ein langes Gespräch mit ihm, und Fußball wurde zu einem wichtigen Teil seines Lebens. Er spielte in der Highschool-Fußballmannschaft, und die Blutungen, die er während der Behandlung mit Emicizumab hatte, waren einfach nicht akzeptabel. Also nochmal: Während der Behandlung mit Emicizumab traten die Blutungen nur im Zusammenhang mit Aktivität und Sport auf. Spontanblutungen hatte er nicht. Alles in allem hat Emicizumab ihm also mehrere Jahre lang gute Dienste geleistet. Aber als wir an diesem Punkt angelangt waren, beschlossen wir, das Medikament abzusetzen und mit Efanesoctocog alfa zu beginnen, da es inzwischen verfügbar war. Und so begann er diese Behandlung. Damit haben wir noch keine lange Erfahrung. Wie Sie wissen, ist das Medikament in den USA</p>

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>erst seit etwa einem Jahr erhältlich, aber zumindest in den ersten 6 Monaten, in denen er weiterhin Fußball spielte, hatte er keine weiteren Blutungen.</p> <p>Wir haben hier also einen Fall, in dem ein relativ junger Patient von einer Behandlung zu einer anderen und zur nächsten gewechselt hat. Interessant ist, dass er zunächst Faktorpräparate verwendet hat und dann auf ein subkutanes Medikament umgestiegen ist, weil der intravenöse Zugang zum Problem wurde. Allerdings wurde das subkutane Medikament, als er viel aktiver wurde, zu einem Problem für ihn, da es nicht so blutungshemmend war, wie wir es uns gewünscht hatten. Als er dann älter war, wurde der IV-Zugang natürlich einfacher. Ich meine, er war reifer, er war größer, seine Venen waren leichter zu erreichen. Außerdem wurde Efanesoctocog alfa nur noch einmal wöchentlich verabreicht, im Gegensatz zu alle 3 Tage, wie es bei dem anderen Faktor-VIII-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit der Fall war, mit dem er zuvor behandelt wurde.</p>
14.	<div data-bbox="235 1129 902 1213" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> Patient Case 1: Panel Discussion </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Shared decision-making is essential to tailor treatment according to patient goals and preferences ▪ Management plans should remain adaptable to evolving clinical needs and activity levels, at times necessitating switches in therapy ▪ High-sustained FVIII replacement therapy with efanesoctocog alfa warrants consideration for highly active patients to effectively prevent bleeds during sports and other physical activities 	<p>Das ist also der Fall, den ich besprechen wollte, denn ich habe schon einmal mit Dr. Weyand über genau diese Situation diskutiert. Ich möchte Sie zunächst fragen, welche Erfahrungen Sie mit Efanesoctocog alfa gemacht haben, seit es zusätzlich zu unseren anderen Optionen verfügbar ist.</p> <p><i>[Angela Weyand, MD]</i></p> <p>Wie Sie schon sagten, ist es etwa ein Jahr her, und ich hatte erwartet, dass sich viele Patienten dafür interessieren würden, weil wir an der Studie teilgenommen haben und es Leute gab, die sich nicht in die Studie einschreiben konnten, weil es keine freien Plätze gab. Wir hatten ähnliche Fälle wie Ihren Patienten, mit einem höheren Aktivitätsniveau. Und ich glaube, es ist für mich immer schwierig zu beurteilen, wie</p>

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>hoch das Aktivitätsniveau tatsächlich ist und warum manche Leute mit Nicht-Faktor-basierten Therapien besser zurechtkommen als andere. Aber wir hatten durchaus ähnliche Patienten, die aus genau diesem Grund von Emicizumab auf Efanesoctocog alfa umgestellt wurden. Ich denke, das unterstreicht die Bedeutung der gemeinsamen Entscheidungsfindung, denn als Emicizumab auf den Markt kam, war meiner Meinung nach die subkutane Verabreichung eine der großen Attraktionen in der Pädiatrie, und ich hatte wirklich das Gefühl, dass dies von allen Patienten bevorzugt wurde. Aber ich hatte auch schon andere Patienten, die IV bevorzugten, weil sie daran gewöhnt waren. Und wenn sie dann eine kleine Narbe bekommen, ist es weniger schmerzhaft. Genau diese Art von Gesprächen darüber, wie aktiv Sie tatsächlich sind und ob Sie dafür eine Nicht-Faktor-basierte Therapie oder eher eine Faktor-Behandlung benötigen. Aber auch Dinge wie die Verabreichung, denn ich glaube, wir haben unsere eigenen vorgefassten Meinungen darüber, was am besten ist, und das ist nicht unbedingt immer das, was der Patient denkt.</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Vielen Dank. Und ich denke, einer der anderen Punkte, die Sie angesprochen haben, ist, dass Emicizumab bei vielen Patienten gut funktioniert. Nicht jedes meiner aktiven Kinder musste das Medikament wechseln, aber einige von ihnen mussten es definitiv wechseln, weil es nicht genug Schutz bot. Und ich weiß nicht, ob dieser Junge vielleicht eine Gelenkerkrankung hatte, die nicht unbedingt sichtbar war, weil er bis zum Alter von 8 Jahren keine Prophylaxe erhalten hatte und sich das auf diese Weise manifestiert hat, oder ob es eine Besonderheit an seinen</p>
--	--	--

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>Muskeln oder Gelenken war, oder vielleicht einfach an der Art lag, wie er spielt, vielleicht spielt er etwas aggressiver. Und, Professor Coppens, ich glaube, dass auch die Niederlande eine große Fußballkultur haben. Können Sie uns sagen, wie Sie junge Erwachsene behandeln, die einen aggressiveren Sport treiben? Und gibt es auch andere Sportarten in den Niederlanden, wenn Sie an die Möglichkeiten der Faktor-VIII-Prophylaxe denken?</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Vielen Dank, Guy. Ja, absolut. Ich bin eher ein Fußballtyp. Dieser Hämophilie-Patient, der aktiv Fußball spielen möchte, ist für mich eine Herzensangelegenheit, die ich in den Kliniken so gut wie möglich berücksichtigen möchte. Diese Diskussion führen wir regelmäßig. Ich glaube, die Mehrheit der Patienten mit schwerer Hämophilie A ist hier vor ein paar Jahren auf Emicizumab umgestiegen. Und die ständige Diskussion ist, inwieweit man mit der durch Emicizumab erreichten Aktivität Sport treiben kann und unter welchen Umständen man zusätzliche Bolusgaben, zusätzliche Spitzen für aggressive Sportarten benötigt. Ich denke, dass wir in den Niederlanden im Allgemeinen sehen, dass in der Pädiatrie die meisten Strategien, die man unter Emicizumab anwendet, die meisten Kinder in der Lage versetzt, unter Emicizumab Sport zu treiben, aber im Erwachsenenalter wird Fußball viel körperlicher, viel aggressiver. Leider muss ich zugeben, dass die meisten erwachsenen Hämophilie-Patienten irgendwann das Fußballspiel aufgeben. Ich denke, wenn Sie einen idealen, maßgeschneiderten Ansatz wünschen, dann sollten Sie vielleicht ein Präparat wie Emicizumab verwenden, aber auch Faktor VIII für aggressive sportliche Aktivitäten.</p>
--	--	---

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

15.

Patient Case 1: Panel Discussion (cont)

- Tailored therapy should prioritize flexible treatment schedules to align FVIII levels with periods of increased activity
- Evaluation of sports and activities should be proactive, balancing patient desires with associated risks, guided by organizations such as the National Bleeding Disorder Foundation¹



1. National Bleeding Disorder Foundation. Table of Activity Ratings. <https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/Playing-it-Safe.pdf>

Ich habe noch eine Frage zu Ihrem Efanesoctocog alfa-Patienten. In den Niederlanden wird normalerweise 2 Mal pro Woche trainiert und 1 Mal pro Woche ein Fußballspiel ausgetragen. Wie kommen Sie hier mit einer einmal wöchentlich stattfindenden Behandlung zurecht? Denn die Spitzenwerte treten so nicht die ganze Woche über auf.

[Guy Young, MD]

Das ist eine sehr gute Frage. Ich denke, dass wir versuchen können, den Terminplan des Patienten zu berücksichtigen. In den USA ist der Sonntag in der Regel der Tag, an dem die Kinder nicht spielen. Wenn er also am Dienstag und Donnerstag trainiert und am Samstag ein Spiel hat, dann wären die Optionen, ihm am Dienstag die Dosis zu verabreichen und zu hoffen, dass es am Samstag noch ausreicht, oder ihn am Dienstag nur trainieren zu lassen. Aber erklären Sie ihm und seinem Trainer, dass es nicht zu aggressiv spielen sollte. Er kann das Fitnessstraining und einige einfache Übungen absolvieren und dann vielleicht am Donnerstag die Dosis bekommen, damit er das aggressivere Training und am Samstag das Spiel absolvieren kann. Sie sprechen einen guten Punkt an, nämlich, dass die Werte nach etwa 4 oder 5 Tagen jetzt eher bei 30 % oder 20 % liegen. Wahrscheinlich hat es dann auch nicht viel mehr Nutzen als Emicizumab. Es wurde auch in einigen unserer Meetings angesprochen, dies in Betracht zu ziehen – und das wäre natürlich ein Off-Label-Einsatz und teuer. Aber ich habe auch von Patientengruppen gehört, dass wir Efanesoctocog zweimal wöchentlich verabreichen sollten, damit die Patienten nie unter 40 % fallen. Angela, haben Sie das gehört? Was denken Sie darüber?

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p><i>[Angela Weyand, MD]</i></p> <p>Ja, das habe ich definitiv gehört. Ich denke darüber nach, weil ich ein wenig neuer auf dem Gebiet bin als einige Leute, mit denen ich arbeite. Als wir mehr als 1 % anstrebten, taten wir dies, weil wir es erreichen konnten. Und jetzt haben wir diese Produkte, mit denen wir jemanden hypothetisch für eine Woche „normal“ machen können. Ich denke, das größte Problem in den USA sind die Kosten, und ob jemand dafür bezahlen wird. Ich persönlich finde nämlich, dass wir die Menschen natürlich „normal“ einstellen sollten. Ich meine, wir tun das auch bei anderen Krankheiten. Wenn jemand mit einem Blutdruck von 220/180 kommt, sagen wir nicht: „Na, wir bringen dich auf 210/170, dann ist alles okay“, oder? Wir möchten, dass sie sich tatsächlich auf einem normalen Niveau befinden und die gewünschten klinischen Ergebnisse erzielen, anstatt nur zu sagen: „Wir verbessern Ihren Zustand ein wenig.“</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Ja. Außerdem sollten wir in die Zukunft blicken und prüfen, ob es in Zukunft möglicherweise andere Behandlungsmöglichkeiten geben wird. Insbesondere für erwachsene Patienten werden wir etwas über Gentherapie hören und sehen, welche Optionen die Gentherapie bieten könnte. Das wäre aber nur für Patienten ab 18 Jahren. Ich glaube, es geht darum, dass die Patienten so aktiv wie möglich sein wollen. In den USA gibt es auch American Football, und davon haben wir den Patienten immer abgeraten. Ich habe einigen Vätern das Herz gebrochen, bei denen dieser Sport einfach zur Familienkultur gehört. Bei Familien wie meiner, in der Fußball zur Kultur gehörte, war es etwas, das vor allem die Männer in</p>
--	--	--


Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>der Familie verband. Ich will nicht sagen, dass Frauen keinen Fußball spielen können. Sie können es und auch recht gut. Ich wuchs mit 2 Brüdern und einem Vater auf, der Profi-Fußballer war. Das ist also ein wichtiger Teil unserer Kindheit und Jugend. Wenn es also um American Football geht, was eine viel aggressivere Art von Sport ist, haben wir immer davon abgeraten. Und das war schwierig. Ich hoffe, dass ich eines Tages einen Punkt erreiche, an dem das Risiko für einen Hämophilie-Patienten, trotz des allgemeinen Risikos, das mit Tackle-Football verbunden ist, nicht höher ist als für jeden anderen. Ich glaube nicht, dass wir schon so weit sind, aber vielleicht wäre es mit Efanesoctocog alfa zweimal in der Woche möglich. Ich frage also Professor Coppens: Möchten Sie noch weitere Punkte ansprechen? Und wenn nicht, können wir zu unseren anderen Fällen übergehen.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Mich würde interessieren, ob es typische Sportarten gibt, die Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden, Ihrer Meinung nach nicht betreiben können? Denn ich bin sicher, dass es Probleme geben wird. Gibt es Sportarten, von denen Sie sagen, dass Hämophilie-Patienten diese wirklich nicht ausüben sollten? Sie haben das Thema mit American Football bereits angesprochen. Wie würden Sie Fußball bewerten? Würden Sie normalerweise eher reaktiv oder proaktiv vorgehen, indem Sie den Patienten auf ein anderes Präparat umstellen, um Spitzenwerte zu erreichen?</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Das ist eine gute Frage. Ich denke, bisher war es reaktiv, aber vielleicht sollte es proaktiv sein. Das ist ein sehr interessanter Punkt, den Sie ansprechen. Wie ich bereits sagte, haben wir die ersten Patienten von</p>
--	--	--

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>Emicizumab auf Efanesoctocog alfa umgestellt, weil Emicizumab nicht wirksam war. Die Kehrseite der Medaille ist, dass wir ein Medikament haben, das wahrscheinlich besser schützt. Basierend auf den Faktor-VIII-Werten und dem, was wir über die Wirkung von Emicizumab wissen, werden die zweiwöchentlichen subkutanen Injektionen durch wöchentliche intravenöse Injektionen ersetzt. Die Behandlung ist also mit einem höheren Behandlungsaufwand und mit entsprechenden Kosten verbunden. Aber wir sollten bei jemandem proaktiv vorgehen, von dem wir wissen, dass er auf einem relativ hohen Niveau spielen wird, ganz gleich, um welchen Sport es sich handelt. Basketball ist ein weiteres Beispiel. Wenn Sie fragen, welche Sportarten es gibt, so gibt es in den USA ein Bewertungssystem für Sportarten und Aktivitäten, das von der National Bleeding Disorders Foundation entwickelt wurde. Das meiste davon finde ich ziemlich gut, auch wenn sie Fußball und Basketball mit einem hohen Risiko einstufen. Nicht das höchste Risiko, aber eine hohe Risikostufe. Und doch habe ich immer gedacht, dass dies Sportarten sind, die ich meinen Patienten erlauben würde. Am besten stellen Sie sich folgende Frage: „Müssen Sie für diesen Sport alle möglichen Schutzvorrichtungen am Körper tragen?“ Und wenn die Antwort „Ja“ lautet, dann sollten wir es uns vielleicht zweimal überlegen. In den USA wären diese Sportarten American Football, Eishockey und ein sehr amerikanischer Sport namens Lacrosse. Natürlich müssen Sie Schienbeinschoner tragen, um Fußball zu spielen, aber das ist eine relativ unbedeutende Ergänzung der Ausrüstung. Ich denke, dass ich dort die Grenze ziehe. Aber trotzdem, vielen Dank für diese Diskussion. Ich denke, wir behandeln immer mehr Patienten, die immer aktiver werden. Und ich denke, da wir diese verschiedenen</p>
--	--	---

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>Optionen haben, müssen wir darüber nachdenken. Und proaktiv darüber nachdenken. Mir gefällt Ihre Bemerkung, Professor Coppens, dass wir proaktiver denken sollten, anstatt auf Blutungen zu warten. Wie dem auch sei, wir werden diesen Fall hiermit abschließen und können uns dem nächsten widmen.</p>
16.	<p>Patient Case 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 52-year-old man, high school physics teacher ▪ Severe hemophilia A, brother also has it ▪ HIV positive, well-controlled by ART ▪ Successfully treated for HCV in 1990s; no chronic liver damage on ultrasound  <p><small>ART: antiretroviral therapy; HCV: hepatitis C virus.</small></p>	<p>[<i>Michiel Coppens, MD, PhD</i>]</p> <p>Okay. Nun zum zweiten Fall. Den habe ich aus Amsterdam mitgebracht. Das ist ein Fall, ein Patient aus meiner Ambulanz. Es ist ein inzwischen 52 Jahre alter Mann. Von Beruf ist er Physiklehrer an einem Gymnasium. Also ein ziemlich kluger Kerl. Er wurde mit schwerer Hämophilie A geboren, und auch sein Bruder hat diese Krankheit. Er war einer der Patienten, die HIV-positiv wurden. In den 1980er-Jahren bekam er auch Hepatitis C, durch aus Plasma gewonnenen, kontaminierten Produkten. Seine Erkrankung ist unter antiretroviraler Therapie gut kontrolliert. Seine Hepatitis C wurde in den 1990er-Jahren behandelt und danach per Ultraschall untersucht. Damals gab es noch keine FibroScans und keine Anzeichen für chronische Leberschäden.</p>
17.	<p>Patient Case 2 (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A lifelong episodic/on-demand treatment with SHL FVIII ▪ Never wanted regular prophylaxis <ul style="list-style-type: none"> —“3 times a week is just too much” —“My bleeds are usually easy managed with 1 or 2 shots of FVIII” —[Psychological factors must also play a role] ▪ Has serious arthropathy in ankles and knees, clear muscle atrophy in lower extremities <ul style="list-style-type: none"> —“Due to being too wild when I was younger. Don’t have big joint bleeds anymore.” ▪ Regularly does not show up for outpatient clinic appointment; does not really see the need <ul style="list-style-type: none"> —“Experienced enough to manage his disease the way he wants” <p><small>SHL: standard half-life.</small></p>	<p>Seine Behandlung war in der Vergangenheit immer ein lebenslanger Zyklus von episodischen, bedarfsabhängigen Behandlungen mit Faktor-VIII-Produkten mit Standard-Halbwertszeit. Wir hatten im Laufe der Jahre viele, viele Gespräche in der Ambulanz, und er war nie bereit für eine regelmäßige Prophylaxe. Die Argumente lauteten in etwa so: „Dreimal pro Woche ist einfach zu viel für mich.“ Er war also nicht sehr begeistert davon. Seine Blutungen lassen sich in der Regel recht einfach mit nur 1 oder manchmal 2 Spritzen mit Faktor VIII behandeln. Die Belastung durch Blutungen ist in meinem Fall also nicht so groß wie in anderen Fällen. Allerdings</p>


Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>erwähne ich es hier, weil es wahrscheinlich eine Menge psychologischer Faktoren gibt, die auch bei seiner Einstellung zur Behandlung und dem Faktorkonzentrat aufgrund seiner besonderen Vorgeschichte eine Rolle spielen. Als Folge der lebenslangen Bedarfsbehandlung – denn in den Niederlanden gilt natürlich die Prophylaxe und fast primäre Prophylaxe als Behandlungsstandard – hat er eine schwere Arthropathie in den Knöcheln und Knien und einen typischen Muskelschwund in den unteren Extremitäten. Aber selbst wenn Sie ihn in der Ambulanz damit konfrontieren, sagt er: „Ja, aber das ist jetzt nicht der Fall. Das war, als ich diese Blutungen hatte, als ich zu wild war, als ich jünger war. In den letzten Jahren hatte ich auch keine großen, starken Gelenkblutungen mehr. Obwohl ich also alle Symptome eines Blutungsschadens habe, habe ich im Moment kein Blutungsproblem.“ Und auch das haben wir regelmäßig gesehen. Er erscheint auch regelmäßig nicht zu Terminen in der Ambulanz. Es ist nicht unwillig, aber er sieht die Notwendigkeit nicht. Er hat es nicht auf dem Schirm. Er hat den Termin vergessen und er hat zumindest in gewissem Maße recht, wenn er sagt, dass er erfahren genug ist, um seine Blutungen so zu behandeln, wie er möchte.</p>
18.	<p>Patient Case 2 (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2021 admission for melena and anemia ▪ Gastro-duodenoscopy: Small amounts of older blood in duodenum, no lesions/origin ▪ Started prophylaxis with emicizumab every 2 weeks <ul style="list-style-type: none"> —Has not had a bleed since —Has been reasonably adherent —Says it changed his life, he can do more now —Yet still has significant joint limitations 	<p>Das alles änderte sich aber im Jahr 2021, als er wegen Meläna und anschließender Anämie eingeliefert wurde. Er unterzog sich, wie alle Patienten mit Meläna, einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, und man fand kleinere Mengen älteren Bluts im Duodenum, aber keine klaren Läsionen oder Hinweise darauf, woher das Blut kam. Das wird manchmal als Dieulafoy-Läsion bezeichnet, und die Patienten neigen dazu, erneut zu bluten. Und vielleicht trägt natürlich auch seine Hämophilie dazu bei, dass die Schwelle, bei der solche Blutungen zu echten klinischen Blutungen werden,</p>

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>gesenkt wird. Aber das war der Punkt, an dem er das Gefühl hatte, und angesichts des Potenzials für wiederkehrende gastrointestinale Blutungen dachte: „Vielleicht ist das der Moment, an dem meine alte Strategie irgendwie versagt.“ Zu diesem Zeitpunkt war er vielleicht der ideale Kandidat für Emicizumab und begann eine zweiwöchentliche Prophylaxe. Und seitdem hatte er keine Blutung mehr. Er war ziemlich gewissenhaft mit der Therapie. Aber hier geht es nicht nur um mangelnde Therapietreue. Er ist ein aktiver Typ. Er versucht immer wieder, das Intervall etwas zu verlängern. Und seine Motivation dafür ist nicht, dass er sich nicht selbst injizieren will. Er sagt: „Ich möchte die Kosten für die Gesellschaft senken, also strecke ich es bis zur 3-Wochen-Grenze.“ Und er sagt: „Drei Wochen sind genug, dann bekomme ich diese leichten Gelenkschmerzen nicht.“ Aber er sagt ganz klar, dass diese Behandlung sein Leben völlig verändert hat. Ihm ist aufgefallen, dass sich der allgemeine Zustand seiner Gelenke verbessert hat. Er geht jetzt täglich schwimmen. Er kann viel mit dem Fahrrad erledigen, mehr oder weniger dorthin fahren, wo er will. In Holland, zumindest in Amsterdam, ist das Fahrrad das bevorzugte Verkehrsmittel. Und in der Vergangenheit konnte er weder schwimmen noch Rad fahren, ohne mindestens jedes zweite oder dritte Mal eine Gelenkblutung zu bekommen. Aber er hat immer noch erhebliche Einschränkungen in den Gelenken. Und bis zu einem gewissen Grad reist er auch, und manchmal unternimmt er dort hochriskante Aktivitäten. Und manchmal fragen wir uns, ob Emicizumab auch für diese Fälle geeignet ist.</p> <p>Der Grund, warum ich diesen Fall vorgebracht habe, ist also, dass wir manchmal Patienten haben, die die Therapie nicht einhalten. Und ich denke, das werden</p>
--	--	---

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>meine ersten Fragen an meine Podiumsteilnehmer hier sein: Ob sie diesen Typ von Patient aus ihren Ambulanzen kennen und wie sie mit ihm umgehen würden. Und als Emicizumab auf den Markt kam, gab es natürlich Bedenken hinsichtlich des Preises. Es gab auch eine klare Aussage, dass Patienten, die eine Faktor-VIII-Therapie nicht einhalten, möglicherweise nicht die besten Kandidaten für Emicizumab sind, weil sie auch diese Therapie nicht einhalten. Dies ist ein typischer Fall, bei dem durch die Umstellung der Behandlungsaufwand – von einer intravenösen Injektion dreimal pro Woche auf eine subkutane prophylaktische Injektion einmal alle zwei Wochen – eine so große Veränderung der Behandlungsbelastung darstellte, dass dieser Patient von einem unzuverlässigen zu einem recht zuverlässigen Patienten wurde und nun endlich die Vorteile der Prophylaxe erkennt.</p>
19.	<div data-bbox="235 1024 906 1108" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> Patient Case 2: Panel Discussion </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients may initially benefit from switching to emicizumab from traditional FVIII replacement therapy, but may later encounter adherence challenges as they adapt to their revised treatment schedule ▪ The long half-life of emicizumab may mask immediate consequences of non-adherence, making it challenging to recognize adherence issues solely based on bleeding patterns 	<p>Obwohl ich persönlich der Meinung bin, dass bereits viel Schaden entstanden ist und schon viele, viele Blutungen aufgetreten sind. Um diesen Fall abzuschließen und wie ich schon sagte, um mit meiner Frage zu beginnen, was denken Sie? Ist das ein typischer Fall aus Ihrer Klinik, und wie wären Sie mit ihm umgegangen?</p> <p><i>[Angela Weyand, MD]</i></p> <p>Ja, wir haben definitiv Patienten, die Schwierigkeiten mit der Therapietreue haben. Ich denke, was bei Emicizumab interessant ist, dass es Patienten gibt, die von 3-mal wöchentlichen Injektionen auf Emicizumab umgestiegen sind, also auf eine Injektion alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen, und dann Probleme haben, sich daran zu halten, richtig? Und man denkt: „Das ist so viel besser“, aber ich glaube, man gewöhnt sich einfach an diesen neuen Normalzustand und beginnt dann aus irgendeinem Grund,</p>

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>wieder in diese Therapietreue-Probleme abzugleiten. Ich denke auch, da Emicizumab eine so lange Halbwertszeit hat, dass Patienten mit einer sehr geringen Therapietreue irgendwie trotzdem zurechtkommen, weil der Wirkstoff einfach so lange im Körper bleibt. Ich glaube also, dass es keine so direkte Rückmeldung gibt. Ich habe das Gefühl, dass einige unserer Patienten, als sie Faktor VIII einnahmen, ziemlich schnell bluteten, wenn sie die Dosis verpasst hatten, und so die Rückmeldung bekamen: „Oh, ich muss mir meine Dosis pünktlich verabreichen.“ Und ich glaube nicht, dass wir das bei unseren pädiatrischen Patienten, die Emicizumab einnehmen, so oft gesehen haben. Sie können zwar die Einnahme von Emicizumab versäumen oder es zu spät bekommen, aber sie bekommen nicht sofort diese Blutungen.</p>
20.	<div data-bbox="235 947 901 1035" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> Patient Case 2: Panel Discussion (cont) </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adherence issues may arise from various factors beyond mode of administration, including lifestyle considerations, perceived importance of treatment, and forgetfulness ▪ Switching to emicizumab may not resolve all adherence issues, particularly those related to attitudes towards treatment or hemophilia management ▪ The shift to emicizumab may introduce cost and reimbursement considerations that can impact treatment decisions and adherence, varying across countries 	<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Ja, die Frage der Therapietreue ist ein wichtiges Thema. Und die Frage ist immer, warum jemand nicht therapietreu ist. Liegt es wirklich daran, dass sie nicht intravenös injizieren können? Wenn es Kinder sind, wollen die Eltern keinen Zugang legen lassen? Wenn es ein Erwachsener ist, findet er seine Venen nicht gut? Ich meine, sie haben sich schon so oft gespritzt, oder vielleicht haben sie einfach im Alter weniger Geschicklichkeit, weniger Fähigkeit, die Venen zu treffen. Wenn es wirklich ausschließlich an der intravenösen Verabreichung der Faktorpräparate liegt, dann denke ich, dass der Wechsel zu Emicizumab, das subkutan verabreicht wird, dem Patienten hilft. Und ich denke, in diesen Fällen ist die Therapietreue in der Regel recht gut. Wenn ein Patient die Therapie nicht einhält, zum Beispiel aufgrund seiner Lebensgewohnheiten oder weil er die Medikamente nicht als wichtig erachtet, weil er nicht oft blutet, oder wenn</p>



Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>es mehr eine Frage der Vergesslichkeit ist und er Hämophilie nicht als Priorität für seine gesundheitliche Versorgung betrachtet, dann hilft die Umstellung auf Emicizumab manchmal am Anfang, später aber nicht mehr. Ich habe eine überraschende Anzahl von Patienten, die Emicizumab nicht regelmäßig einnehmen. Sie vergessen entweder, ihr Rezept abzuholen, oder verabreichen sich das Medikament, wie sie es für richtig halten, einmal im Monat, alle 2 Monate.</p> <p>Wenn also das Problem der Therapietreue wirklich nur die intravenösen Injektionen sind, dann wird Emicizumab diesen Patienten natürlich helfen, die Therapie einzuhalten. Aber wir wissen, dass die Therapietreue komplizierter ist als das. Und in vielen Fällen ist das Problem der intravenöse Zugang, aber es gibt noch andere Gründe für die mangelnde Therapietreue, die dann separat angegangen werden müssen. Und die sind viel schwieriger zu bewältigen. Die Lebensumstände, „die Hämophilie ist nicht so wichtig“ oder „ich bin mein ganzes Leben lang so zurechtgekommen“. Eine solche Einstellung führt oft nicht zu einer verbesserten Therapietreue, wenn Sie auf Emicizumab umstellen. Und das sind die Patienten, bei denen wir, vielleicht mit dem nächsten Fall, über eine Gentherapie sprechen können, denn da müssen Sie sich nicht regelmäßig Medikamente verabreichen. Zwar gibt es einige Probleme mit der Therapietreue in Bezug auf Labortests, aber das kommt dann etwas später.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Ja, vielen Dank. Und um den Fall auf nationaler Ebene abzuschließen: Kommen irgendwann die Kosten und die Kostenerstattung ins Spiel? Als Emicizumab</p>
--	--	--


Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>in den Niederlanden evaluiert und schließlich zur Erstattung zugelassen wurde, herrschte das Gefühl vor, dass die Gesamtkosten für die Behandlung von Hämophilie in diesem Land nicht höher sein dürfen als sie jetzt sind. Aber wenn man diese Perspektive einnimmt, sind dies die Patienten, die besonders herausfordernd sind, weil die bedarfsorientierte Therapie, wie er sie bekam – medizinisch ist das keine gute Therapie für ihn – die kostengünstigste ist. Und durch die Verabreichung von Emicizumab wurde er plötzlich zu einem Prophylaxe-Patienten mit hohen Behandlungskosten. Waren solche Fragen Teil des Prozesses in den USA hinsichtlich der Rückerstattung?</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Es ist interessant, wenn man über Kostenfragen nachdenkt. Sie sind von Land zu Land sehr unterschiedlich. Ich möchte einfach nur sagen, dass sich die Kosten für Emicizumab zur Prophylaxe in den USA nicht von den Kosten für Faktor VIII zur Prophylaxe unterscheiden. Also, von welcher Faktor-VIII-Marke wir einen Patienten umstellen, spielt mehr oder weniger keine Rolle. Ich meine, einige Produkte sind aufgrund der Konkurrenz ziemlich preisgünstig geworden. Aber als Emicizumab erstmals zugelassen wurde, war der Wechsel wirklich kostenneutral. Natürlich, wenn man einen Patienten von bedarfsorientierter Therapie auf Prophylaxe umstellt, unabhängig vom Produkt, werden die Kosten steigen. Aber wir hatten dieses Kostenproblem mit Emicizumab nicht wirklich beim Wechsel von Prophylaxe zu Prophylaxe, weil es im Allgemeinen eine neutrale Kostenänderung oder keine Kostenänderung darstellt.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p>
--	--	--


Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>Vielen Dank. Ich denke, dies ist eine gute Zusammenfassung von Fall Nummer 2. Nun gehen wir zum dritten Patienten über.</p>
21.	<div style="background-color: red; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> Patient Case 3  </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 26-year-old man from Bulgaria, came to the Netherlands at age 19 years ▪ Lifelong on-demand (or no) therapy ▪ Horrible arthropathy in left knee; realistically needs an arthroplasty ▪ Started SHL FVIII prophylaxis; seemed effective, though he has chronic undulating pain in the knee ▪ Starts to not show up at the clinic, does not re-order SHL FVIII, and does not respond to calls <ul style="list-style-type: none"> —Sits at home all day on the couch playing video games; says he does not need prophylaxis because he doesn't do anything ▪ 2 years later he shows up in the clinic with his stepfather <ul style="list-style-type: none"> —<i>"I want a knee arthroplasty, and I want gene therapy for my hemophilia A"</i> 	<p>Fall Nummer 3 ist ein 26-jähriger Mann, der in Bulgarien geboren wurde und im Alter von 19 Jahren in die Niederlande kam. In Bulgarien wurde er sein Leben lang bedarfsorientiert behandelt, oder oft genug auch gar nicht. Als wir ihn das erste Mal sahen, hatte er eine schreckliche Arthropathie in seinem linken Knie. Sie verursachte wirklich eine sehr, sehr schlimme Fehlstellung. Im Grunde konnte man sehen, dass er dringend eine Arthroplastik brauchte, selbst in diesem Alter. Als er in die Niederlande kam, begann er mit einer Faktor-VIII-Prophylaxe mit Standard-Halbwertszeit, die wirksam zu sein schien, aber er hatte chronische Schmerzen in seinem Knie. Wir haben ihn gemeinsam mit unseren Orthopäden untersucht, um zu sehen, ob wir seine Mobilität verbessern können. Aber am Ende hatten wir das Gefühl, dass es auf eine Knie-Totalendoprothese hinauslaufen würde. Doch dann tauchte er nicht mehr in der Klinik auf. Und im Grunde sehen wir, dass Patienten sich nicht an ihre Prophylaxe halten, weil sie einfach ihr Faktorkonzentrat nicht rechtzeitig bestellen, um eine normale, passende Prophylaxe durchzuführen. Und als wir anfangen, ihn anzurufen, konnten wir ihn meistens nicht erreichen. Und später erklärte uns seine Mutter, die das Hämophilie-Gen trägt und sich selbst einer Knieoperation nach einem Unfall unterziehen musste: „Er sitzt den ganzen Tag zu Hause auf der Couch und spielt Videospiele, und er sagt, er braucht keine Prophylaxe mehr, weil er nichts anderes tut, als auf der Couch zu sitzen.“ Das war traurig. Wir haben versucht, seine Mutter zu ermutigen, ihn doch bitte zu uns zu schicken, denn das führt wahrscheinlich zu nichts, denke ich. Aber dann, 2 Jahre später,</p>

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>tauchte er plötzlich mit seinem Stiefvater in der Klinik auf und sie haben einen ganz klaren Plan und sagen: „Ich möchte eine Arthroplastik am Knie und eine Genthherapie für meine Hämophilie A.“</p>
22.	<div style="background-color: red; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> Patient Case 3 (cont)  </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Switched to emicizumab <ul style="list-style-type: none"> —Hard to distinguish <i>arthropathy pain</i> from <i>bleed in arthropathic joint</i> —Most patients do not want to come in for evaluation —Cost aspects of regular FVIII infusion next to emicizumab prophylaxis ▪ Re-building trust in relationship ▪ Trying to get in better shape/preparing for knee arthroplasty <ul style="list-style-type: none"> —Working hard in rehabilitation is crucial for good functional results after arthroplasty ▪ How suitable would he be for gene therapy (when/if reimbursed in the Netherlands)? 	<p>Das war schon ein seltsamer Erstkontakt, ein seltsamer erneuter Erstkontakt. Und vor kurzem haben wir ihn auf Emicizumab umgestellt. Und eine der ständigen Schwierigkeiten bei der Behandlung von Patienten mit Arthropathie mit Emicizumab ist: Wie kann ein Patient zwischen Arthropathieschmerzen und Blutungen in einem arthropathischen Gelenk unterscheiden? Man muss sich darüber im Klaren sein, dass die meisten Patienten mit schwerer Hämophilie A nicht zu einer objektiven Untersuchung kommen wollen, um festzustellen, ob es sich wirklich um eine Gelenkblutung oder arthropathische Schmerzen handelt. Wenn sie anfangen, Durchbruchblutungen zu behandeln, dann steigen die Kosten für die ohnehin schon teure Emicizumab-Prophylaxe noch weiter an. Und als behandelnder Arzt hat man das Gefühl, dass man die Kontrolle verliert. Ich denke, dass das Ziel jetzt darin besteht, das Vertrauen in der Patientenbeziehung wieder aufzubauen. Ich denke, dass sie in den letzten Jahren ziemlich in Mitleidenschaft gezogen wurde. Der Grund dafür, dass er nicht in die Klinik kam, war wohl, dass er die Behandlung und uns als Krankenhaus aufgegeben hatte. Wir versuchen, ihn auf eine Knieendoprothese vorzubereiten, und wir sind uns sehr sicher, dass er das tun sollte. Wir möchten, dass er selbst Anstrengungen zeigt, denn wir wissen, dass das funktionelle Ergebnis einer Kniearthroplastik stark davon abhängt, wie gut und intensiv man in der Rehabilitation unmittelbar nach der Arthroplastik arbeitet. Und manchmal nehmen wir die präoperative Phase als eine Art Testfall, um zu sehen, ob ein Patient die Reha-Maßnahmen</p>

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>postoperativ durchführen wird. Und die letzte Frage kam für mich natürlich völlig überraschend. Aber wie geeignet wäre er für eine Gentherapie, wenn und falls diese in den Niederlanden erstattet würde? Und welche Schritte sollten wir in Betracht ziehen, bevor wir zu dem Schluss kommen, dass er für eine Gentherapie bereit ist, wenn wir es so nennen können?</p>
23.	<div data-bbox="235 548 902 632" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> Patient Case 3: Panel Discussion </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trust building is crucial before considering gene therapy, ensuring patient understanding of potential outcomes and commitment to necessary post-treatment monitoring ▪ Valoctocogene roxaparovec shows promise in patients with hemophilia A, with around 90% experiencing sustained prophylaxis-free periods and minimal bleeding at three years ▪ Nevertheless, a subset of around 10% to 12% of patients eventually resume prophylaxis, with this proportion potentially increasing over time 	<p>Ich schätze, dass es hier viele Aspekte zu diskutieren gibt. Aber vielleicht, Guy, fangen wir mit dem letzten Punkt an. Was wären Ihrer Meinung nach die Schritte, wenn es sich um einen Gentherapie-Kandidaten handelt und die Gentherapie in den Niederlanden erstattet würde? Was würden Sie mir raten, wie ich diesen Patienten beraten soll, und wann hätten Sie das Gefühl, dass er weiß, wofür er sich entscheidet?</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Ich denke, Sie haben es auf Ihrer Folie gut ausgedrückt: Vertrauensbildung. Und ich denke, dass es bei der Gentherapie keine andere Behandlungsmöglichkeit für Hämophilie gibt. Deshalb glaube ich, dass das Vertrauen so entscheidend ist. Der Grund, warum ich das sage, ist, dass wir darauf vertrauen müssen, dass der Patient nach der Gentherapie die vorgeschriebenen wöchentlichen Labortests durchführt und möglicherweise Steroide einnimmt. Denn wir wissen, dass die meisten Patienten auf die Therapie ansprechen. Die Daten der Gentherapie mit Valoctocogen roxaparovec zeigen, dass auch nach 3 Jahren etwa 90 % der Patienten keine Prophylaxe benötigen, die meisten von ihnen keine Blutungen haben und offensichtlich auch keine Injektionen benötigen. Das bedeutet aber auch, dass etwa 10 bis 12 % zur Prophylaxe zurückgekehrt sind. Und diese Zahl scheint Jahr für Jahr zu steigen. Es gibt noch ein</p>

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>paar mehr, die am Ende wieder auf eine Prophylaxe umsteigen müssen. Der andere Teil des Vertrauens besteht darin, sicherzustellen, dass sie die möglichen Ergebnisse verstehen, damit sie später keine, wie man es nennt, „Kaufreue“ haben, und sagen: „Wenn ich gewusst hätte, dass das nicht funktioniert“, oder „Wenn ich gewusst hätte, dass ich wieder zur Prophylaxe zurückkehren muss, hätte ich es nicht gemacht“. Es ist also eine Situation, in der wir sehr detailliert erklären und sicherstellen müssen, dass der Patient versteht, was die möglichen Folgen sind, was nach der Gentherapie erforderlich ist, dass die meisten Patienten in der Studie Steroide einnehmen mussten und dass diese ihre eigenen Nebenwirkungen haben. Bei einem Patienten wie diesem denke ich, dass ich wahrscheinlich viele Monate damit verbringen würde, ihn zu beraten, mit ihm zu sprechen, ihn kennenzulernen, ihn zu verstehen, und damit er auch mich kennenlernen kann – das ist offensichtlich Teil des Vertrauensaufbaus – bevor ich mit der Gentherapie fortfahre. Im Gegensatz zu einem Patienten, der ein mustergültiger Patient war, den ich vielleicht schon seit 10 oder 15 Jahren kenne und bei dem ich denke, dass wir diese Art von Beziehung bereits haben. Aber nachdem ich all das gesagt habe, denke ich, dass jeder erwachsene Patient, der potenziell für eine Gentherapie in Frage kommt, die Möglichkeit haben sollte, dieses Gespräch zu führen. Und wenn sie die Gentherapie wirklich wollen und alle anderen Kriterien erfüllen, dann sollten sie die Möglichkeit haben, sie zu bekommen. Aber wir müssen sicherstellen, dass sie all die Dinge wissen, die ich vorhin in Bezug auf die Ergebnisse und die Nachverfolgung erwähnt habe.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p>
--	--	--

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>Ja, ich denke, sie hat einige ideale Aspekte, insofern als dass sie, wenn sie wirklich funktioniert, die Faktoraktivität auf ein gewisses Niveau anhebt – nun, sogar auf ein nicht-hämophiles Niveau. Aber auch hier haben wir gesehen, dass die Wirkung im Laufe der Zeit etwas nachgelassen hat, insbesondere bei der aktuell zugelassenen Gentherapie für Hämophilie A.</p>
<p>24.</p>	<div data-bbox="235 548 902 632" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <p>Patient Case 3: Panel Discussion (cont)</p> </div> <div data-bbox="256 646 722 871" style="margin-top: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ For patients with significant arthropathy, optimizing prophylactic therapy and targeting higher trough levels to reduce bleeding can aid in distinguishing between bleeds and arthropathic pain ▪ Selective COX2 inhibitors offer effective management of arthropathic pain while preserving platelet function ▪ Long-term management of hemophilic arthropathy requires careful consideration of the timing and frequency of arthroplasty, balancing pain relief with the potential need for multiple surgeries, and prioritizing the patient's QOL through shared decision-making discussions </div> <div data-bbox="776 655 868 905" style="margin-top: 10px; text-align: center;">  </div>	<p>Werfen wir noch einen Blick auf den anderen Aspekt dieses Falles. Es ist für mich im Alltag schwer mit einigen Patienten, die bereits eine ausgeprägte Arthropathie haben. Wie behandeln Sie Patienten, die über viele Blutungen in Gelenken berichten oder diese haben, von denen wir wissen, dass sie eine signifikante Arthropathie haben, aber nicht wirklich in die Klinik kommen wollen und einfach nur Faktor VIII injizieren möchten und es damit erledigt haben wollen, wie sie es auch in der Vergangenheit getan haben? Und irgendwann haben Sie die Prophylaxe mit Faktor VIII und Emicizumab mehr oder weniger nebeneinander. Und dann kommt natürlich der Punkt, an dem die Kosten zu hoch sind, denn das kann nicht ewig so weitergehen. Wie arbeiten Sie also mit solchen Patienten mit schwerer Arthropathie, bei denen die Unterscheidung zwischen Blutungen und arthropathischen Schmerzen nahezu unmöglich ist?</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Ja, das sind wirklich schwierige Fälle. Meiner Meinung nach ist die erste Option, die Prophylaxe so weit wie möglich zu maximieren, und was auch immer diese Option sein mag, ist entweder ein Standard-Faktor VIII oder ein Faktor VIII mit verlängerter Halbwertszeit oder Efanesoctocog alfa, wie wir in einem anderen Fall diskutiert haben, oder Emicizumab. Ich denke, dass sie alle funktionieren können, um die Prophylaxe zu</p>

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>maximieren. Und ich denke, es geht wirklich nur darum, dieses Gespräch zu führen und zu tun, was nötig ist, oder zu tun, was wir können, um einen Patienten davon zu überzeugen, seine Prophylaxe wirklich gewissenhaft durchzuführen. Und vielleicht strebe ich sogar etwas höhere Talspiegel an, sei es mit einem Faktor VIII mit verlängerter Halbwertszeit oder Efanesoctocog alfa. Ich denke, das ist alles, was wir tun können, um die Hämophilie medizinisch zu behandeln, um Blutungen zu minimieren oder um eine gewisse Sicherheit zu haben, dass es sich bei Schmerzen wahrscheinlich nicht um eine Blutung handelt.</p> <p>Die andere Seite ist die Behandlung der Arthropathie selbst. Wir verwenden entzündungshemmende Medikamente, die die Funktion der Blutplättchen nicht beeinträchtigen, also COX-2-Hemmer oder selektive COX-2-Hemmer. Wir mögen Meloxicam; es scheint recht gut zu wirken. Wir haben in der Vergangenheit Celecoxib verwendet, obwohl wir festgestellt haben, dass Meloxicam bei den Patienten besser zu wirken scheint, zumindest haben sie uns das gesagt. Und auf lange Sicht wird er wahrscheinlich eine Knieendoprothese benötigen. Und bei einem jungen Mann wie ihm stellt sich die Frage, wie schnell man ihn von den Schmerzen befreit, die er als Folge davon hat, oder wie viele Knieendoprothesen er braucht, wenn man sie mit 30 Jahren durchführt. Wie lange halten sie? Darüber sollten Sie mit Orthopäden sprechen. Ich weiß, dass sich die Technologie, wie bei der Hämophilie, auch bei diesen Prothesen ständig verbessert. Wir dachten bisher, dass sie vielleicht 10 oder 15 Jahre halten. Möglicherweise können sie länger halten, aber es ist ein schmaler Grat. Die Lebensqualität des Patienten muss berücksichtigt werden, und wir müssen eine gemeinsame Entscheidung treffen, so wie</p>
--	--	---

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>wir es bei allen anderen Dingen auch tun.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Vielen Dank. Das ist sehr hilfreich, denn morgen werde ich eine Videokonsultation mit ihm haben, um einige dieser Aspekte zu besprechen. Ich danke Ihnen für Ihre Meinung dazu. Und ich denke, das ist eine gute Zusammenfassung unserer Fälle, insbesondere dieses Falles.</p>
25.		<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Also, das schließt unsere 3 Fälle ab. Sie haben einen pädiatrischen Fall, einen Fall eines älteren Erwachsenen und einen Fall eines jungen Erwachsenen gesehen. Das sind alles echte Fälle. Dies sind alles reale Situationen, die in unserer Praxis regelmäßig vorkommen.</p>
26.		<p>Und ich denke, dass wir immer mehr Optionen zur Behandlung von Hämophilie A haben, von Faktor VIII mit normaler Halbwertszeit über Faktor VIII mit verlängerter Halbwertszeit bis hin zu Efanesoctocog alfa, Emicizumab und der Gentherapie, und in nicht allzu ferner Zukunft werden weitere Optionen hinzukommen, von denen einige völlig neue Wirkmechanismen haben. Ich denke, es wird viel komplizierter werden, zu entscheiden, welcher Patient welche Behandlung erhalten soll, aber das gibt uns auch die Möglichkeit, die Situation individuell zu betrachten. Und Sie haben drei sehr, sehr unterschiedliche Fälle gesehen. Die Möglichkeit, jedem Patienten eine maßgeschneiderte, individuelle Therapie zukommen zu lassen, die auf seinem aktuellen Krankheitsstatus, seinen Aktivitäten, seinen Lebenszielen, seiner Therapietreue und seiner mentalen Einstellung zur Hämophilie basiert, wird es</p>

Erreichen und Aufrechterhalten höherer FVIII-Spiegel bei Hämophilie A: Erforschung realer Strategien für die Behandlung und Überwachung der Talspiegel unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen

		<p>uns hoffentlich ermöglichen, die beste Behandlung für jeden Patienten zu finden. Und je nach Verfügbarkeit in den verschiedenen Ländern der Welt werden wir hoffentlich diese Optionen haben. Und auch hier gilt: Damit wir die Dinge wirklich auf die Wünsche der Patienten zuschneiden können und damit wir gemeinsam Entscheidungen treffen können, ist ein gemeinsamer Entscheidungsfindungsprozess erforderlich, ein Verständnis für die Vor- und Nachteile jeder Behandlung und das Wissen, wie sie bei jedem Patienten angewendet werden. Vielen Dank. Und hoffentlich konnten Sie aus all diesen Fällen etwas lernen.</p>
--	--	--