

Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

<p>1.</p>		<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Hallo zusammen. Ich heiße Guy Young und ich arbeite am Children's Hospital Los Angeles, das mit der University of Southern California zusammenarbeitet. Und ich freue mich wirklich sehr, dass Sie hier bei uns sind, um über das Thema „Strategien für das Management von Hämophilie neu definieren“ zu sprechen. Wir werden, wie Sie insbesondere in der Unterüberschrift sehen, das klinische Potenzial von Rebalancing-Therapien untersuchen.</p>
<p>2.</p>		<p>Man könnte auch sagen die Rückkehr zur Normalität. Wir werden Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie bewerten. Das ist der erste Teil dieser Gesprächsrunde.</p>
<p>3.</p>	<p><b>Faculty</b></p>  <p><b>Guy Young, MD (Course Director)</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><b>Flora Peyvandi, MD, PhD</b>  <small>Fondazione IRCCS Ca' Granda          Ospedale Maggiore Policlinico          Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and          Thrombosis Center          Università degli Studi di Milano, Department          of Pathophysiology and Transplantation          Milan, Italy</small></p> <p><b>Allison P. Wheeler, MD, MSCI</b>  <small>Associate Professor of Pathology,          Microbiology and Immunology          Associate Professor in Pediatrics          Vanderbilt University Medical Center          Nashville, TN</small></p>	<p>Wir haben wirklich hervorragende Experten. Ich bin der Kursleiter. Ich habe mich schon vorgestellt. Wir haben die ausgezeichnete Flora Peyvandi. Flora ist eine außergewöhnlich erfahrene Ärztin für Hämatologie bei Erwachsenen und eine Expertin für Hämophilie. Und Sie können sehen, dass sie am Angelo Bianchi Bonomi Zentrum für Hämophilie und Thrombose an der Universität von Mailand in Italien arbeitet. Und dann haben wir hier Dr. Allison Wheeler. Dr. Wheeler ist außerordentliche Professorin für Pathologie, Mikrobiologie und Immunologie sowie außerordentliche Professorin für Pädiatrie an der Vanderbilt University. Und ich werde diese Diskussion und diese Gespräche mit ihnen führen.</p>

# Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

<p>4.</p>	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;"><b>Learning Objectives</b></div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Explain</b> the latest clinical understanding of the secondary hemostasis cascade under physiological conditions, hemophilic conditions, and thrombosis conditions</li> <li>▪ <b>Describe</b> the mechanism of action and downstream clinical effects on hemostasis of non-factor rebalancing therapies under investigation for the management of hemophilia</li> <li>▪ <b>Evaluate</b> clinical data on emerging rebalancing therapies targeting anti-thrombin and other coagulation inhibitors considering varying outcomes, including PK/PD, joint bleeding, spontaneous bleeding, annual bleeding, and safety/tolerability</li> </ul> <p><small>PK/PD: pharmacokinetic/pharmacodynamic.</small></p>	<p>Unsere Tagesordnung sieht wie folgt aus: Dr. Peyvandi wird uns zunächst einen kurzen Überblick über die aktuellen Therapien und die Notwendigkeit neuer Therapien geben. Das wird als Einführung in unser Thema dienen. Ich werde dann die Erforschung neuer Mechanismen zur Wiederherstellung der Hämostase besprechen, um die Blutgerinnung wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Und dann wird Dr. Wheeler über das Erreichen neuer Ziele sprechen: Ist eine funktionelle Heilung mit neuartigen Therapien, welche die Blutgerinnung wieder ins Gleichgewicht bringen, möglich?</p>
<p>5.</p>	 <p style="text-align: center;"><b>Introduction: A Quick Review of Current Therapies and the Need for Novel Therapies</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Flora Peyvandi, MD, PhD</b>  <small>Fondazione IRCCS Ca' Granda          Ospedale Maggiore Policlinico          Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center          Università degli Studi di Milano          Department of Pathophysiology and Transplantation          Milan, Italy</small></p>	<p><i>[Flora Peyvandi, MD, PhD]</i></p> <p>Vielen Dank Dr. Young für die sehr freundliche Einführung. Ich werde den Teil zur Hämophilie-Aufklärung machen und welche neuen Behandlungsstrategien es bei diesen Arten von seltenen Erkrankungen gibt.</p>
<p>6.</p>	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;"><b>Overview of Hemophilia A and B</b></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="width: 30%;"> <p style="color: #800000;"><b>Hemophilia A</b></p> <p><b>Prevalence:</b> 1:5000 males</p> <p><b>Mode of inheritance:</b> X-linked recessive</p> <p><b>Clinical symptoms:</b> Joint bleeding, muscle hematoma, soft tissue bleeding</p> <p><b>Characteristics of missing clotting factor (FVIII):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Function:</b> Cofactor</li> <li>• <b>Molecular weight:</b> 280 kDa</li> <li>• <b>Normal plasma concentration:</b> 0.1-0.25 µg/mL</li> </ul> </div> <div style="width: 30%; text-align: center;">  </div> <div style="width: 30%;"> <p style="color: #000080;"><b>Hemophilia B</b></p> <p><b>Prevalence:</b> 1:25,000 males</p> <p><b>Mode of inheritance:</b> X-linked recessive</p> <p><b>Clinical symptoms:</b> Joint bleeding, muscle hematoma, soft tissue bleeding</p> <p><b>Characteristics of missing clotting factor (FIX):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Function:</b> Enzyme</li> <li>• <b>Molecular weight:</b> 55 kDa</li> <li>• <b>Normal plasma concentration:</b> 3-5 µg/mL</li> </ul> </div> </div> <p><small>FVIII: factor VIII. Image adapted for educational purposes from Castaman G, Malino D. Haematologica. 2019;104:1702-1709.</small></p>	<p>Zuallererst müssen wir Sie auf Folgendes aufmerksam machen: Diese Art der seltenen Erkrankung kann aufgrund eines Mangels an Faktor VIII, der Hämophilie A genannt wird, oder aufgrund eines Mangels an Faktor IX, der Hämophilie B genannt wird, auftreten. Und die Prävalenz dieser beiden Erkrankungsarten verändert sich. Hämophilie B ist viel seltener, und Hämophilie A tritt bei 1 von 5000 Männern auf. Bei beiden handelt es sich um X-chromosomal-rezessiv vererbte Krankheiten, und die klinischen Manifestationen sind sehr ähnlich, hauptsächlich Gelenkblutungen, Muskelhämatome und Weichteilblutungen. In</p>

		<p>der Literatur sind einige Daten zu finden, die berichten, dass der Schweregrad der Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B niedriger sein könnte als bei Hämophilie A, aber ich würde sagen, dass es nicht genügend Daten gibt, um eine solche Schlussfolgerung zu bestätigen. In Bezug auf das Protein: Für Faktor VIII können Sie sehen, dass Faktor VIII bei der Hämostase eine Rolle als Kofaktor spielt. Und für Faktor IX, ein Enzym. Die Molekülgröße von Faktor VIII ist fast 5-mal höher als die von Faktor IX, daher ist es viel komplexer. Und die Konzentration dieses Proteins ist ebenfalls viel niedriger, etwa 0,1 bis 0,25 µg/ml. Diese Konzentration ist tatsächlich signifikant höher für Faktor IX, etwa 3 bis 5 µg/ml.</p>				
7.	<p style="text-align: center;"><b>We've Come a Long Way...</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: center;">1960</th> <th style="width: 50%; text-align: center;">2024</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Life expectancy 20-30 years</li> <li>▪ Crippling joint disease and physical disabilities by early teens</li> <li>▪ A life defined by pain and limitation</li> <li>▪ High risk of life-threatening bleeding</li> </ul> </td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normal life expectancy</li> <li>▪ Widespread use of prophylactic therapies to prevent joint bleeding</li> <li>▪ Greatly reduced joint disease (nearly nonexistent in young patients with no inhibitor)</li> <li>▪ Low risk of life-threatening bleeding</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	1960	2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Life expectancy 20-30 years</li> <li>▪ Crippling joint disease and physical disabilities by early teens</li> <li>▪ A life defined by pain and limitation</li> <li>▪ High risk of life-threatening bleeding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normal life expectancy</li> <li>▪ Widespread use of prophylactic therapies to prevent joint bleeding</li> <li>▪ Greatly reduced joint disease (nearly nonexistent in young patients with no inhibitor)</li> <li>▪ Low risk of life-threatening bleeding</li> </ul>	<p>Hier können wir sehen, wie sich die Lebenserwartung von Patienten, bei denen Faktor VIII und Faktor IX fehlen oder die an Hämophilie A und B leiden, in den letzten 50 Jahren verändert hat. Die Lebenserwartung in den 1960er Jahren betrug etwa 20 bis 30 Jahre. Patienten mit Hämophilie haben jedoch inzwischen eine normale Lebenserwartung. In den 1960er und 1970er Jahren hatten wir Patienten mit schweren Gelenkschäden, erheblichen körperlichen Einschränkungen und schlechter Lebensqualität aufgrund von Schmerzen und einem hohen Risiko lebensbedrohlicher Blutungen. Im Jahr 2024 haben wir nun mehrere neuartige Medikamente, welche die Lebensqualität unserer Patienten verbessern, was eine einfachere prophylaktische Behandlung, eine größere klinische Verbesserung und auch ein geringes Risiko für lebensbedrohliche Blutungen bedeutet. In</p>
1960	2024					
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Life expectancy 20-30 years</li> <li>▪ Crippling joint disease and physical disabilities by early teens</li> <li>▪ A life defined by pain and limitation</li> <li>▪ High risk of life-threatening bleeding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normal life expectancy</li> <li>▪ Widespread use of prophylactic therapies to prevent joint bleeding</li> <li>▪ Greatly reduced joint disease (nearly nonexistent in young patients with no inhibitor)</li> <li>▪ Low risk of life-threatening bleeding</li> </ul>					

# Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

		<p>den letzten 5 Jahrzehnten hat sich viel bei der Diagnose und Behandlung getan.</p>																
<p>8.</p>	<h3 style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Evolution of Hemophilia Therapy</h3> <p style="font-size: small;">DHL, extended half-life.</p>	<p>In den 50er Jahren wurden Patienten mit Vollblut behandelt. In den 80er Jahren wurden nach dem Klonen von Faktor VIII 1984 und Faktor IX 1989 rekombinante Produkte entwickelt. Und danach, vor kurzem in den letzten 2 Jahrzehnten, haben wir Produkte mit verlängerter Halbwertszeit, Bypass-Therapien und Gentherapie gesehen. Was ich jetzt tun werde, ist, ein wenig diese Errungenschaften zu diskutieren und wie sich die Behandlung von Patienten verändert hat.</p>																
<p>9.</p>	<h3 style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Currently Available Hemophilia Therapies</h3> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #444; color: white;"> <th style="padding: 5px;">FVIII and FIX CFCs</th> <th style="padding: 5px;">Bypassing Agents</th> <th style="padding: 5px;">Nonfactor Therapies</th> <th style="padding: 5px;">Gene Therapies</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plasma-derived CFC</li> <li>▪ SHL rFVIII and FIX</li> <li>▪ EHL FVIII and FIX</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Provide exogenous clotting factor to replace deficient factor</p> </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aPCC</li> <li>▪ rFVIIa<sup>a</sup></li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Restore hemostasis by promoting thrombin generation or bypassing the intrinsic clotting pathway</p> </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII mimetic (emicizumab)</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Acts as a bridge between activated FIX and FX to restore hemostasis</p> </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valoctocogene roxaparvovec</li> <li>▪ Etranacogene dezaparvovec</li> <li>▪ Fidanacogene elaparvovec</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Introduce functional copies of the deficient clotting factor gene into the patient's cells</p> </td> </tr> <tr style="background-color: #800000; color: white;"> <th colspan="2" style="padding: 5px;">Prophylaxis, on-demand treatment, and surgery</th> <th colspan="2" style="padding: 5px;">Prophylaxis</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <p style="font-size: x-small; color: white;">Individuals with hemophilia A or B without inhibitors</p> </td> <td colspan="2" style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <p style="font-size: x-small; color: white;">Individuals with hemophilia A with or without inhibitors</p> <p style="font-size: x-small; color: white;">Individuals with severe hemophilia A or moderate-to-severe hemophilia B</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: x-small; margin-top: 10px;"> <small><sup>a</sup>Indicated for on-demand treatment and perioperative management.  aPCC: activated prothrombin complex concentrate; CFC: clotting factor concentrate; FX: factor X; rFVIIa: recombinant factor VII; SHL: standard half-life.  Dhawan A, et al. Hemophilia. 2022;36(suppl 6):1-118.</small> </p>	FVIII and FIX CFCs	Bypassing Agents	Nonfactor Therapies	Gene Therapies	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plasma-derived CFC</li> <li>▪ SHL rFVIII and FIX</li> <li>▪ EHL FVIII and FIX</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Provide exogenous clotting factor to replace deficient factor</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aPCC</li> <li>▪ rFVIIa<sup>a</sup></li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Restore hemostasis by promoting thrombin generation or bypassing the intrinsic clotting pathway</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII mimetic (emicizumab)</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Acts as a bridge between activated FIX and FX to restore hemostasis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valoctocogene roxaparvovec</li> <li>▪ Etranacogene dezaparvovec</li> <li>▪ Fidanacogene elaparvovec</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Introduce functional copies of the deficient clotting factor gene into the patient's cells</p>	Prophylaxis, on-demand treatment, and surgery		Prophylaxis		<p style="font-size: x-small; color: white;">Individuals with hemophilia A or B without inhibitors</p>		<p style="font-size: x-small; color: white;">Individuals with hemophilia A with or without inhibitors</p> <p style="font-size: x-small; color: white;">Individuals with severe hemophilia A or moderate-to-severe hemophilia B</p>		<p>Im Moment sind mehrere Produkten verfügbar, je nachdem, wo Sie auf der Welt leben. Wir haben Faktor VIII und Faktor IX, Plasmaprodukte, einen Standard. Wir verfügen bei rekombinanten Produkten sowohl über Produkte mit Standard-Halbwertszeit, als auch über Produkte mit verlängerter Halbwertszeit. Für diejenigen Patienten, die Inhibitoren haben, gibt es Bypass-Wirkstoffe, zum Beispiel den rekombinanten Faktor VIIa mit einer kürzeren Halbwertszeit, und wir haben die aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentrate, die eine längere Halbwertszeit haben. Und beide waren sehr, sehr wichtig für die Behandlung von Patienten mit Inhibitoren, bis zur Einführung des Faktor-VIII-Mimetikums Emicizumab. Diese Nicht-Faktor-basierte-Therapie war revolutionär und veränderte das Leben unserer Hämophilie-Patienten, insbesondere derjenigen mit Inhibitoren oder neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII und Faktor IX. Und schließlich gibt es noch die Gentherapie. Es stehen 3 Gentherapieprodukte zur Verfügung. Und</p>
FVIII and FIX CFCs	Bypassing Agents	Nonfactor Therapies	Gene Therapies															
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plasma-derived CFC</li> <li>▪ SHL rFVIII and FIX</li> <li>▪ EHL FVIII and FIX</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Provide exogenous clotting factor to replace deficient factor</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aPCC</li> <li>▪ rFVIIa<sup>a</sup></li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Restore hemostasis by promoting thrombin generation or bypassing the intrinsic clotting pathway</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII mimetic (emicizumab)</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Acts as a bridge between activated FIX and FX to restore hemostasis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valoctocogene roxaparvovec</li> <li>▪ Etranacogene dezaparvovec</li> <li>▪ Fidanacogene elaparvovec</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Introduce functional copies of the deficient clotting factor gene into the patient's cells</p>															
Prophylaxis, on-demand treatment, and surgery		Prophylaxis																
<p style="font-size: x-small; color: white;">Individuals with hemophilia A or B without inhibitors</p>		<p style="font-size: x-small; color: white;">Individuals with hemophilia A with or without inhibitors</p> <p style="font-size: x-small; color: white;">Individuals with severe hemophilia A or moderate-to-severe hemophilia B</p>																

		<p>Gentherapien, zusammen mit Nicht-Faktor-basierten-Therapien, sind nützlich für die Prophylaxe. Der Grad der Genexpression aus der Gentherapie ermöglicht es, sie nicht nur für die Prophylaxe, sondern auch für kleinere Operationen und möglicherweise sogar für regelmäßige Operationen zu verwenden. Daher würde ich sagen, dass es keinen Zweifel daran gibt, dass all diese Produkte uns helfen könnten, unsere Patienten sowohl bei bedarfsorientierter, bei prophylaktischer Therapie, als auch während Operationen besser zu behandeln. Wir müssen bedenken, dass Nicht-Faktor-basierte Therapien nur zur Prophylaxe geeignet sind und in der Regel subkutan verabreicht werden.</p>
10.	<p><b>Prophylaxis With Factor Replacement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Regular replacement of FVIII or FIX to <b>prevent</b> bleeding             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Original goal of prophylaxis was to maintain factor levels &gt;1%-2%</li> </ul> </li> <li>▪ Hemophilia A             <ul style="list-style-type: none"> <li>—FVIII <math>t_{1/2}</math> 12 hours</li> <li>—FVIII 3 times weekly (sometimes every other day)</li> </ul> </li> <li>▪ Hemophilia B (FIX)             <ul style="list-style-type: none"> <li>—FIX <math>t_{1/2}</math> 18-24 hours</li> <li>—FIX twice weekly</li> </ul> </li> </ul> <p><small><math>t_{1/2}</math> half-life</small></p>	<p>Beginnen wir mit der Prophylaxe mit Faktor-Ersatzpräparaten. Dies war konzeptionell die Initialbehandlung für Patienten – den fehlenden Faktor, sowohl Faktor VIII als auch Faktor IX zu ersetzen, um Blutungen zu verhindern. Die ursprüngliche Behandlung stützte sich hauptsächlich darauf, die Faktorspiegel über 1 % oder 2 % zu halten, da die Halbwertszeit des Produkts für Faktor VIII etwa 8 bis 12 Stunden betrug und dies eine 3-mal wöchentliche intravenöse Verabreichung erforderte. Bei Hämophilie B betrug die Halbwertszeit etwa 18 bis 24 Stunden, was eine zweimal wöchentliche Verabreichung bedeutet. Diese kurze Halbwertszeit oder Standard-Halbwertszeit erlaubte es uns also nicht, Talspiegel von mehr als 1 % oder 2 % zu halten. So war der Schutz unserer Patienten in den ersten 24 Stunden viel höher, aber dann ging er in den folgenden Tagen zurück.</p>



<p>11.</p>	<p><b>EHL Factor (First-Generation)</b></p> <p><b>FVIII</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII attached to Fc or PEG (single-chain FVIII)</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 1.5 times —~18 hours</li> <li>▪ Given twice weekly or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)</li> <li>▪ Trough levels ~5% (variable)</li> </ul> <p><small>PEG: polyethylene glycol</small></p> <p><b>FIX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FIX attached to Fc, albumin, or PEG</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 4-5 times —~4-5 days</li> <li>▪ Given once every 7-14 days</li> <li>▪ Trough levels &gt;10%-15%</li> </ul>	<p>Mit der Einführung der ersten Generation von Produkten mit verlängerter Halbwertszeit, die verschiedene Strategien verwendeten – hauptsächlich Fc-Fusion oder PEGylierung – gab es eine große Veränderung in Bezug auf die Halbwertszeit, insbesondere für Faktor IX. Dadurch konnte die Anzahl der Infusionen erheblich reduziert werden, wobei die Anzahl von zweimal pro Woche auf einmal alle 7 Tage oder sogar einmal alle 14 Tage verschoben wurde. Und der Talspiegel ist viel höher, über 10 % bis 15 %. Und das lag an der Verlängerung der Halbwertszeit des Produkts um das etwa 4- bis 5-Fache. Bei Faktor VIII wurde nicht dasselbe Ergebnis erzielt. Grund ist die Halbwertszeit des von-Willebrand-Faktors. Wie Sie wissen, ist Faktor VIII an den von-Willebrand-Faktor gebunden. Sie können die Halbwertszeit von Faktor VIII verlängern, aber aufgrund der Begrenzung der Halbwertszeit des von-Willebrand-Faktors ist die Halbwertszeit von Faktor VIII auf etwa 17 bis 18 Stunden begrenzt. Und das ist der Grund, warum Sie das Intervall maximal von 2 bis 3 Tage auf alle 4 bis 5 Tage erhöhen konnten. Und der Talspiegel wurde auf 5 % erhöht.</p>
<p>12.</p>	<p><b>Current Factor Therapy</b></p> <p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replacing what is missing</li> <li>▪ Long history of use</li> <li>▪ Safe (except inhibitor risk)</li> <li>▪ Peak levels are in normal range</li> <li>▪ Can give extra doses</li> <li>▪ Same product to treat bleeds</li> </ul> <p><small>IV: intravenous</small></p> <p><b>Cons</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Must be given as an IV</li> <li>▪ 2-4 times/wk for FVIII</li> <li>▪ 1 per week/2 weeks for FIX</li> <li>▪ Difficult to adhere</li> <li>▪ Many kids need ports</li> <li>▪ Factor levels fluctuate</li> <li>▪ Trough levels lead to bleed risk</li> </ul>	<p>Welches sind die Vorteile dieser Faktor-Ersatztherapie? Ersetzen heißt zurückgeben, was fehlt. Und mit dieser Art von Strategie können Sie planen, welches Schutzniveau Sie benötigen, und Sie können ein Ziel setzen, um dieses Niveau zu erreichen. Wie ich bereits sagte, gibt es eine lange Geschichte von fast 30 bis 50 Jahren mit der Verabreichung dieser Medikamente. Sie sind neben der Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII</p>

		<p>(insbesondere) und in gewissem Maße auch Antikörpern gegen Faktor IX (viel weniger) während der ersten 20 bis 50 Expositionstage sicher. Aber nach diesem Zeitraum ist die Entwicklung von Inhibitoren sehr, sehr selten. Der Spitzenwert liegt im normalen Bereich. Nach 15 bis 30 Minuten können wir eine völlig normale Faktoraktivität haben und zusätzliche Dosen verabreichen, wenn dies für einen chirurgischen Eingriff oder für akute Blutungen erforderlich ist. Das gleiche Produkt kann zur Behandlung von Blutungen verwendet werden. Ja, das bedeutet, dass Sie ein einziges Produkt haben können und dass dieses ein Produkt mit demselben Assay gemessen und jedes Mal sowohl für die Prophylaxe als auch für akute Blutungen verwendet werden kann.</p> <p>Was sind die Nachteile? Ein Nachteil ist die intravenöse Injektion. Und bei Kindern war das ein großes Problem, 2 bis 4 Mal pro Woche für Faktor VIII und fast 2 Mal pro Woche für Faktor IX. In der Adoleszenz gibt es Schwierigkeiten bei der Therapietreue. Viele Kinder benötigen Ports, um einen venösen Zugang zu gewährleisten (einfacher Zugang für die intravenöse Verabreichung). Außerdem schwanken die Faktorspiegel und beeinflussen die körperliche Leistungsfähigkeit. Das bedeutet, dass sich die Werte sowohl im Laufe der Zeit als auch interindividuell ändern, und der Talspiegel führt zu einem Blutungsrisiko, wenn der Spiegel niedriger wird und das Blutungsrisiko zunimmt.</p>
--	--	---

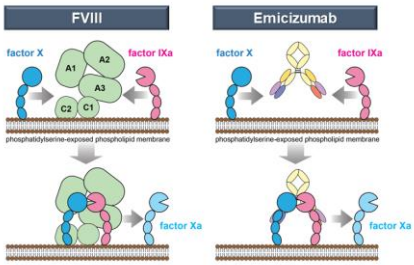
<p>13.</p>	<p><b>Joint Scores Worsen Despite Intensive Prophylaxis</b></p> <p>Joint Score</p> <p>Years</p> <p>PS ankles PS knees PS elbows GS ankles GS knees GS elbows</p> <p>Early joint damage escapes clinical diagnosis</p> <p><small>GS: Gilbert score, PS: Pettefferson score Reproduced for educational purposes only from Oldenburg J. Blood 2015;125:2038-2044.</small></p>	<p>Nun, wie ist der Zustand und die Situation der Gelenke? Wir wissen, dass alle Gelenke von Patienten betroffen sein könnten. Sie können jedoch sehen, dass die Schäden an einigen Gelenken mit zunehmendem Alter der Patienten höher sind und die Knöchel ein großes Problem für die Patienten darstellen. Und das vor allem nach 20 Jahren. Allerdings können Sie auch sehen, dass die Erhaltung der Gelenke in den ersten 5 bis 10 Jahren sehr, sehr wichtig ist. So können wir Knöchel, Knie, Ellbogen sehen – das sind die Gelenkarten, an deren Erhalt wir arbeiten und versuchen müssen, jede Art von Schaden durch Prophylaxe zu vermeiden. Trotz der Verwendung dieser Produkte und einer intensiven Prophylaxe können Sie jedoch bei unseren Patienten eine Verschlechterung dieser Gelenke mit zunehmendem Alter sehen.</p>
<p>14.</p>	<p><b>Beyond Standard Factor Replacement</b></p> <p>ASPIRATIONS FOR ADVANCED THERAPIES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacy in patients with inhibitors</li> <li>Less immunogenicity</li> <li>Steady state of protection</li> <li>Improved treatment access</li> <li>Avoidance of low trough periods</li> <li>More convenient dosing</li> <li>Less invasive mode of administration</li> </ul>	<p>Was sind nun die Ziele einer fortgeschrittenen Therapie? Es gibt mehrere. Aus den Gründen, die wir erläutert haben, sind sie praktischer, werden weniger invasiv verabreicht, zeigen Wirksamkeit bei Patienten mit Inhibitoren, haben weniger Immunogenität, bieten einen stabilen Zustand des Schutzes, verbessern den Zugang zur Behandlung und vermeiden Perioden mit niedrigen Talspiegeln. Aus all diesen Gründen war die Verlängerung der Halbwertszeit der Präparate ein großer Vorteil.</p>



Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

<p>15.</p>	<p><b>Transformative Therapies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>FVIII modification: Efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN)</b></li> <li>▪ FVIII mimetics: eg, emicizumab</li> <li>▪ Re-balancers of hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– siRNA                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• siRNA-AT for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> <li>– Inhibitors of inhibitors                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia</li> <li>• Anti-TFPI for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Cure or near-cure             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B</li> </ul> </li> </ul> <p><small>AT: antithrombin, VWF: von Willebrand factor, siRNA: small interfering RNA, TFPI: tissue factor pathway inhibitor.</small></p>	<p>Aber sehen wir uns die zweite Generation von Produkten mit verlängerter Halbwertszeit an, oder solche, die nahezu eine Normalisierung der Faktoraktivität erreichen. Das neuartige Produkt, das Efa (Efanesoctocog alfa) genannt wird, ist eine Kombination aus rekombinantem von-Willebrand-Faktor – und einem zusätzlichen Fragment des von-Willebrand-Faktors, D'D3 – und Fc plus XTEN. Die Kombination aus all diesen verschiedenen Komponenten verlängert die Halbwertszeit dieses Produkts deutlich. Das werden wir sehen. Dann stellen Faktor-Mimetika und Rebalancing-Wirkstoffe ein ganz neues Konzept in der Hämostase dar. Wir werden sehen, was das bedeutet und wie das funktioniert. Und schließlich steuern wir auf eine Beinahe-Heilung zu. Wir haben noch keine Heilung erreicht, aber vielleicht erreichen wir sie in der Zukunft. Vorerst betrachten wir die langfristigen Reaktionen auf Gentherapie sowohl für Hämophilie A als auch für Hämophilie B.</p>
<p>16.</p>	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog Alfa (BIVV001) Fusion Protein</b></p>  <p><small>Reproduced for educational purposes only from Kaithe BA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1010-1027.</small></p>	<p>Beginnen wir mit der ersten Komponente, Efavoctocog alfa oder BIVV001. Wie ich bereits sagte, besteht dieses Produkt aus rekombinantem Fc/von-Willebrand-Faktor/Faktor VIII/XTEN und ist ein sehr interessantes und faszinierendes Präparat, das die Anzahl der Blutungsepisoden bei unseren Patienten durch die Verlängerung der Halbwertszeit von Faktor VIII und auch weniger Abbau des Produkts signifikant reduziert. Mit diesem Molekül sind Sie in der Lage, tatsächlich einen Schutz von etwa 40 % für die ersten 3 Tage und von etwa 10 % bis 15 % nach einer Woche zu erreichen.</p>

Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

<p>17.</p>	<p><b>Transformative Therapies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII modification: Efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN)</li> <li>▪ <b>FVIII mimetics: eg, emicizumab</b></li> <li>▪ Re-balancers of hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– siRNA                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• siRNA-AT for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> <li>– Inhibitors of inhibitors                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia</li> <li>• Anti-TFPI for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Cure or near-cure             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B</li> </ul> </li> </ul>	<p>Wie sieht es mit den Faktor-VIII-Mimetika aus?</p>
<p>18.</p>	<p><b>Emicizumab: FVIII Mimetic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humanized bispecific antibody</li> <li>▪ <b>Exerts FVIII mimetic activity</b></li> <li>▪ Not affected by FVIII inhibitors</li> <li>▪ Good subcutaneous absorption</li> <li>▪ Long <math>t_{1/2}</math> (4-5 weeks)</li> </ul> <div style="display: flex; align-items: center;">  </div> <p><small>Shima M, et al. N Engl J Med. 2016;374:2044-2053.</small></p>	<p>Zum Beispiel Emicizumab. Dieses Molekül, das, wie ich bereits sagte, revolutionär war und die Geschichte der Behandlung von Patienten veränderte. Es handelt sich um einen humanisierten bispezifischen Antikörper, der die Faktor-VIII-Aktivität nachahmt, indem 2 Antikörperarme verwendet werden. Der eine bindet an Faktor IX und der andere an Faktor X, wodurch Faktor X zu Faktor Xa aktiviert wird. Es wird nicht durch Faktor-VIII-Inhibitoren beeinflusst. Das bedeutet, dass es sowohl bei Hämophilie A mit als auch ohne Inhibitoren verwendet werden kann. Sie können es nicht bei Hämophilie B verwenden. Die Verabreichung erfolgt subkutan, und die Halbwertszeit beträgt ca. 4 bis 5 Wochen. Es gab mehrere klinische Studien. Und wir haben heute auch eine große Auswahl an realen Nachweisen, die eine sehr hohe Wirksamkeit dieses Produkts und seine gute Sicherheit zeigen.</p>

Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

<p>19.</p>	<p><b>Transformative Therapies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII modification: Efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN)</li> <li>▪ FVIII mimetics: eg, emicizumab</li> <li>▪ <b>Re-balancers of hemostasis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>—siRNA           <ul style="list-style-type: none"> <li>• siRNA-AT for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> <li>—Inhibitors of inhibitors           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia</li> <li>• Anti-TFPI for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Cure or near-cure           <ul style="list-style-type: none"> <li>—Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B</li> </ul> </li> </ul>	<p>Was ist mit Rebalancing-Wirkstoffen? Das ist wiederum ein anderes und neues Konzept zur Behandlung von Hämophilie. Wie funktioniert das?</p>
<p>20.</p>	<p><b>Rebalancing Hemostasis</b></p> <p>The diagram illustrates the Clotting Cascade. It is divided into two main pathways: the "Intrinsic" pathway and the "Extrinsic" pathway. The Intrinsic pathway starts with XII, which is activated to XIIa. XIIa then activates XI to XIa, which in turn activates IX to IXa. IXa, along with VIII, activates X to Xa. The Extrinsic pathway starts with VII, which is activated to VIIa. VIIa, along with Tissue factor, activates X to Xa. Xa, along with V, activates Thrombin. Thrombin then converts Fibrinogen into Fibrin clot. Three red arrows indicate inhibition points: Protein C inhibits Xa, TFPI inhibits VIIa, and AT inhibits Thrombin.</p>	<p>Hier sehen Sie die Gerinnungskaskade mit fast 12 gerinnungsfördernden Proteinen. Und im roten Teil sind auch die 3 natürlichen Antikoagulanzen zu sehen: Antithrombin, TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) und Protein C. Das neue Konzept dieses therapeutischen Ansatzes ist, anstatt die gerinnungsfördernde Aktivität jedes einzelnen Faktors durch seine Verabreichung zu erhöhen, die Aktivität dieser natürlichen Antikoagulanzen zu reduzieren.</p>
<p>21.</p>	<p><b>Transformative Therapies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII modification: Efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN)</li> <li>▪ FVIII mimetics: eg, emicizumab</li> <li>▪ <b>Re-balancers of hemostasis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>—siRNA           <ul style="list-style-type: none"> <li>• siRNA-AT for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> <li>—Inhibitors of inhibitors           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia</li> <li>• Anti-TFPI for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Cure or near-cure           <ul style="list-style-type: none"> <li>—Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B</li> </ul> </li> </ul>	<p>Und mit diesem Ansatz, können Sie eine andere therapeutische Strategie, wie z. B. die Transkription der RNA von Antithrombin in der Leber zu unterdrücken. Durch die Reduzierung von Antithrombin erhöhen Sie die gerinnungsfördernde Aktivität und diese Reduktion führt zu Antithrombin-Spiegeln von 15 % bis 35 %, was sich bei der Reduzierung der Anzahl von Blutungsepisoden als sehr wirksam erwiesen hat. Andere Strategien umfassen einen aktivierten Protein-C-Inhibitor, der für alle Patienten mit Hämophilie A und Hämophilie B mit und ohne Inhibitoren verwendet werden könnte. Auch die Anwendung von Anti-TFPI für alle Hämophilie-Patienten ist eine weitere neuartige Strategie und kann sowohl für</p>

		<p>Patienten mit Hämophilie A und B mit und ohne Inhibitoren eingesetzt werden.</p>
<p>22.</p>	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p><b>Emerging Rebalancing Therapies Mostly Target Natural Anticoagulants</b></p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antithrombin             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fitusiran</li> </ul> </li> <li>▪ TFPI             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Concizumab</li> <li>– Marstacimab</li> <li>– Befovacimab</li> </ul> </li> <li>▪ Protein C             <ul style="list-style-type: none"> <li>– SerpinPC</li> <li>– SR604</li> </ul> </li> </ul> <div style="background-color: #f0e68c; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Subcutaneous administration</li> <li>▪ Long half-lives, stable PK</li> <li>▪ Hemophilia A and B</li> <li>▪ Also patients with inhibitors</li> </ul> </div> <div style="background-color: #1a3d4d; color: white; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p><b>But:</b></p> </div> <div style="background-color: #d9e1f2; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ How to measure?</li> <li>▪ Thrombosis risk</li> <li>▪ Antidrug antibodies</li> </ul> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">PK: pharmacokinetic</p>	<p>Das erste war die Reduktion der Aktivität von Antithrombin – das Molekül wird Fitusiran genannt. Und für Anti-TFPI gibt es 3 Moleküle – Concizumab, Marstacimab und Befovacimab – die in klinischen Studien untersucht werden. Concizumab ist in Kanada für die Behandlung von Hämophilie B mit Inhibitoren zugelassen. SerpinPC und SR604 wirken auf Protein C. Alle diese Moleküle werden subkutan verabreicht. Sie haben eine lange Halbwertszeit und eine stabile Pharmakokinetik. Sie könnten bei Hämophilie A und B mit oder ohne Inhibitoren eingesetzt werden. Der Unterschied in der Behandlung hier im Vergleich zu einer Ersatztherapie ist, dass Sie nicht diese Höchst- und Tiefstwerte haben, und der Schutz der Patienten im Laufe der Zeit stabil ist. Und diese Stabilität sollte dem Patienten helfen, mehr Stabilität und Sicherheit zu haben, und produktiver zu sein.</p> <p>Es gibt jedoch einige Schwierigkeiten, die auf die Neuartigkeit dieser Therapien zurückzuführen sind, und das erfordert in Zukunft weitere Arbeit. Wir müssen herausfinden, wie wir sie messen können. Die Thrombingenerierung wurde verwendet, ist aber immer noch nicht standardisiert. Thrombingenerierungs-Assays werden in der Forschung, aber nicht in der klinischen Tätigkeit von [Hämophilie]-Zentren, zur Behandlung von Patienten verwendet. Es könnte ein Thromboserisiko geben, denn wenn Sie bei diesen Patienten das Schutzniveau erhöhen, werden sie immer normaler und ähneln sehr stark der Allgemeinbevölkerung. Und in der</p>

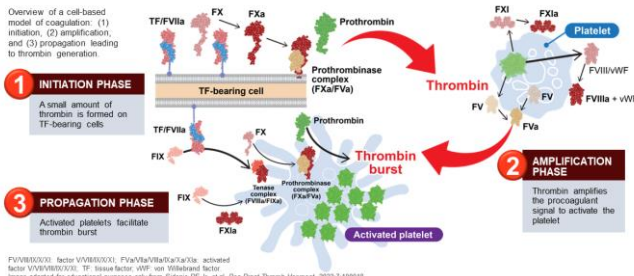
		<p>Allgemeinbevölkerung könnte eine Thrombose auftreten. Das ist der Grund, warum wir über jedes einzelne Produkt mehr herausfinden müssen. Und das Vorhandensein von Antikörpern gegen Arzneimittel, die in verschiedenen Kategorien vorhanden sein könnten. Wichtig zu verstehen ist jedoch der neutralisierende Antikörper, der bei diesen Wirkstoffen glücklicherweise niedrig zu sein scheint.</p>						
<p>23.</p>	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold;">Gene Therapies in Late-Stage Clinical Trials</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%; text-align: center;">Hemophilia A</th> <th colspan="2" style="width: 66%; text-align: center;">Hemophilia B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #e0e0e0; padding: 5px;"> <div style="background-color: #4a7c9c; color: white; padding: 2px; font-weight: bold; text-align: center;">Valoctocogene roxaparvovec<sup>1,2</sup></div> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">APPROVED (EU) 2022<sup>3</sup> APPROVED (FDA) 2023<sup>4</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAV5 vector<sup>1</sup></li> <li>• Codon-optimized B-domain-deleted human FVIII<sup>1,2</sup></li> <li>• Hybrid liver-specific promoter<sup>1</sup></li> </ul> </td> <td style="background-color: #e0e0e0; padding: 5px;"> <div style="background-color: #4a7c9c; color: white; padding: 2px; font-weight: bold; text-align: center;">Fidanacogene elaparvovec<sup>5</sup></div> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">APPROVED CANADA 2024<sup>6</sup> APPROVED (FDA) 2024<sup>7</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAVh74 variant = AAV-Spark100 vector (bioengineered)<sup>5,8</sup></li> <li>• Liver-specific enhancer/promoter (ApoE/hAAT)<sup>5</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L) transgene<sup>5</sup></li> </ul> </td> <td style="background-color: #e0e0e0; padding: 5px;"> <div style="background-color: #4a7c9c; color: white; padding: 2px; font-weight: bold; text-align: center;">Etranacogene dezaparvovec<sup>9</sup></div> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">APPROVED (EU) 2022<sup>10</sup> APPROVED (FDA) 2023<sup>11</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAV5 vector<sup>11</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L)<sup>11</sup></li> <li>• Liver-specific promoter (LP1)<sup>11</sup></li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: x-small; margin-top: 10px;"> <small>AAV5: adeno-associated virus type 5; approved in EU. European Clinical trial: human B1-00100001  <sup>1</sup> Longtin et al. <i>Nat Ther</i> 2023;20:597-610. <sup>2</sup> Valoctocogene roxaparvovec. <i>Orphanet</i> 2022; 3. EMA press release. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/valoctocogene-roxaparvovec">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/valoctocogene-roxaparvovec</a>  <sup>3</sup> FDA press release. <a href="https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/2023/08/2023-08-14-fda-approves-first-gene-therapy-treat-hemophilia-a">https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/2023/08/2023-08-14-fda-approves-first-gene-therapy-treat-hemophilia-a</a>  <sup>4</sup> FDA press release. <a href="https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/2023/08/2023-08-14-fda-approves-first-gene-therapy-treat-hemophilia-a">https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/2023/08/2023-08-14-fda-approves-first-gene-therapy-treat-hemophilia-a</a>  <sup>5</sup> Pfizer press release. <a href="https://www.pfizer.com/news/press-release/2024/01/2024-01-10-pfizer-announces-canada-approval-of-fidanacogene-elaparvovec-for-the-treatment-of-hemophilia-b">https://www.pfizer.com/news/press-release/2024/01/2024-01-10-pfizer-announces-canada-approval-of-fidanacogene-elaparvovec-for-the-treatment-of-hemophilia-b</a>  <sup>6</sup> Pfizer press release. <a href="https://www.pfizer.com/news/press-release/2024/01/2024-01-10-pfizer-announces-canada-approval-of-fidanacogene-elaparvovec-for-the-treatment-of-hemophilia-b">https://www.pfizer.com/news/press-release/2024/01/2024-01-10-pfizer-announces-canada-approval-of-fidanacogene-elaparvovec-for-the-treatment-of-hemophilia-b</a>  <sup>7</sup> Pfizer press release. <a href="https://www.pfizer.com/news/press-release/2024/01/2024-01-10-pfizer-announces-canada-approval-of-fidanacogene-elaparvovec-for-the-treatment-of-hemophilia-b">https://www.pfizer.com/news/press-release/2024/01/2024-01-10-pfizer-announces-canada-approval-of-fidanacogene-elaparvovec-for-the-treatment-of-hemophilia-b</a>  <sup>8</sup> Pfizer press release. <a href="https://www.pfizer.com/news/press-release/2024/01/2024-01-10-pfizer-announces-canada-approval-of-fidanacogene-elaparvovec-for-the-treatment-of-hemophilia-b">https://www.pfizer.com/news/press-release/2024/01/2024-01-10-pfizer-announces-canada-approval-of-fidanacogene-elaparvovec-for-the-treatment-of-hemophilia-b</a>  <sup>9</sup> Pfizer press release. <a href="https://www.pfizer.com/news/press-release/2023/08/2023-08-14-pfizer-announces-european-approval-of-etranacogene-dezaparvovec-for-the-treatment-of-hemophilia-b">https://www.pfizer.com/news/press-release/2023/08/2023-08-14-pfizer-announces-european-approval-of-etranacogene-dezaparvovec-for-the-treatment-of-hemophilia-b</a>  <sup>10</sup> EMA press release. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/etranacogene-dezaparvovec">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/etranacogene-dezaparvovec</a>  <sup>11</sup> EMA press release. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/etranacogene-dezaparvovec">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/etranacogene-dezaparvovec</a></small> </p>	Hemophilia A	Hemophilia B		<div style="background-color: #4a7c9c; color: white; padding: 2px; font-weight: bold; text-align: center;">Valoctocogene roxaparvovec<sup>1,2</sup></div> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">APPROVED (EU) 2022<sup>3</sup> APPROVED (FDA) 2023<sup>4</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAV5 vector<sup>1</sup></li> <li>• Codon-optimized B-domain-deleted human FVIII<sup>1,2</sup></li> <li>• Hybrid liver-specific promoter<sup>1</sup></li> </ul>	<div style="background-color: #4a7c9c; color: white; padding: 2px; font-weight: bold; text-align: center;">Fidanacogene elaparvovec<sup>5</sup></div> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">APPROVED CANADA 2024<sup>6</sup> APPROVED (FDA) 2024<sup>7</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAVh74 variant = AAV-Spark100 vector (bioengineered)<sup>5,8</sup></li> <li>• Liver-specific enhancer/promoter (ApoE/hAAT)<sup>5</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L) transgene<sup>5</sup></li> </ul>	<div style="background-color: #4a7c9c; color: white; padding: 2px; font-weight: bold; text-align: center;">Etranacogene dezaparvovec<sup>9</sup></div> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">APPROVED (EU) 2022<sup>10</sup> APPROVED (FDA) 2023<sup>11</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAV5 vector<sup>11</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L)<sup>11</sup></li> <li>• Liver-specific promoter (LP1)<sup>11</sup></li> </ul>	<p>Und der letzte Teil ist die Gentherapie. In mehreren klinischen Phase-III-Studien wurden Adeno-assoziierte Virusvektoren (AAV) verwendet. Hier können Sie sehen, dass 2 von ihnen von der US-amerikanischen Food and Drug Administration und der Europäischen Arzneimittel-Agentur zugelassen wurden und einer im Jahr 2024 für Faktor-IX-Mangel zugelassen wurde. Was wurde verwendet? Die erste Gentherapie (Valoctocogen roxaparvovec) ist für Hämophilie A zugelassen und verwendet einen AAV-Vektor durch Codon-Optimierung und Faktor VIII mit abgespaltener B-Domäne. Und der Promoter ist ein leberspezifischer Promoter. Die zweite Gentherapie, Fidanacogen elaparvovec, ist ein rekombinanter, Adeno-assoziiertes, leberspezifischer Enhancer/Promoter unter Verwendung von Codon-Optimierung und auch ein Faktor IX in der Padua-Mutation, welche die Aktivität der Faktor-IX-Expression signifikant erhöht. Die dritte Gentherapie, Etranacogen dezaparvovec, ist für Hämophilie B zugelassen und verwendet zudem einen AAV5-Vektor mit Codon-Optimierung, einschließlich Faktor IX mit Padua-Mutation, mit einem leberspezifischen Promoter.</p>
Hemophilia A	Hemophilia B							
<div style="background-color: #4a7c9c; color: white; padding: 2px; font-weight: bold; text-align: center;">Valoctocogene roxaparvovec<sup>1,2</sup></div> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">APPROVED (EU) 2022<sup>3</sup> APPROVED (FDA) 2023<sup>4</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAV5 vector<sup>1</sup></li> <li>• Codon-optimized B-domain-deleted human FVIII<sup>1,2</sup></li> <li>• Hybrid liver-specific promoter<sup>1</sup></li> </ul>	<div style="background-color: #4a7c9c; color: white; padding: 2px; font-weight: bold; text-align: center;">Fidanacogene elaparvovec<sup>5</sup></div> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">APPROVED CANADA 2024<sup>6</sup> APPROVED (FDA) 2024<sup>7</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAVh74 variant = AAV-Spark100 vector (bioengineered)<sup>5,8</sup></li> <li>• Liver-specific enhancer/promoter (ApoE/hAAT)<sup>5</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L) transgene<sup>5</sup></li> </ul>	<div style="background-color: #4a7c9c; color: white; padding: 2px; font-weight: bold; text-align: center;">Etranacogene dezaparvovec<sup>9</sup></div> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">APPROVED (EU) 2022<sup>10</sup> APPROVED (FDA) 2023<sup>11</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAV5 vector<sup>11</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L)<sup>11</sup></li> <li>• Liver-specific promoter (LP1)<sup>11</sup></li> </ul>						

		<p>Es wurden mehrere Daten aus den klinischen Studien veröffentlicht, welche die Sicherheit und Wirksamkeit jedes dieser Produkte belegen. Die Arbeit für uns alle – Ärzte, Wissenschaftler und Patientenorganisationen – besteht nun darin, die Sicherheit und Wirksamkeit jedes einzelnen Produkts zu verstehen. Wir müssen die Kommunikation und die Daten harmonisieren, um sie für Ärzte und Patienten zugänglich und transparent zu machen, damit wir in Zukunft die Leistung, Potenz und den Nutzen jedes Produkts verstehen und bestimmen können, welche Art von Produkt für welche Art von Patienten geeignet ist. Individualisierung ist die Zukunft. Und es gibt nicht 1 Produkt, das für alle Patienten geeignet sein könnte. Wir haben glücklicherweise mehrere Produkte, die für verschiedene Patienten verwendet werden können.</p> <p>Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.</p>
24.		<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Sehr gut. Vielen Dank, Dr. Peyvandi, für diese wirklich hervorragende Einführung in diese Sitzung. Ich werde jetzt übernehmen und über die Erforschung dieser neuen Mechanismen zur Wiederherstellung der Hämostase sprechen, im Grunde genommen über diese Rebalancing-Mechanismen.</p>



25.

### Hemophilia Is a Bleeding Disorder Caused by Defective Thrombin Generation



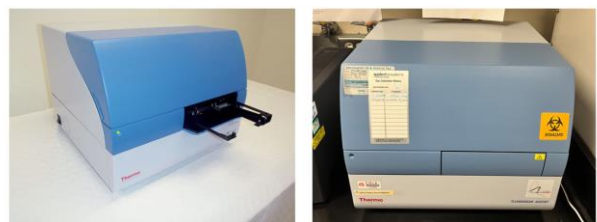
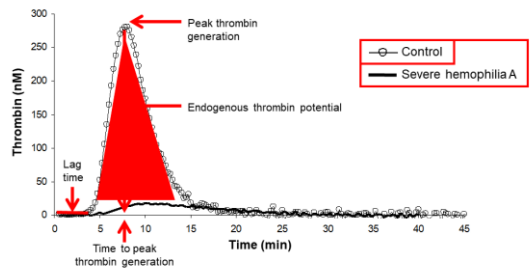
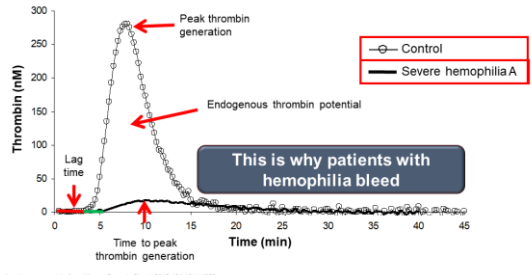
Werfen wir einen Blick auf die Rolle der Thrombingenerierung in der Gerinnungskaskade. Und das Gerinnungssystem ist eigentlich keine Kaskade. Aber es umfasst 3 Schritte: Initialphase, Amplifikationsphase und Propagationsphase.

In der Initialphase werden auf den Gewebefaktor-tragenden Zellen über den Gewebefaktor-Signalweg kleine Mengen Thrombin gebildet. Diese Menge an Thrombin – oder diese im Wesentlichen kleine Menge an Thrombin, die gebildet wird – hat mehrere Funktionen. Und Sie können hier seine Funktionen sehen: Aktivierung von Faktor V zu Va, von Faktor VIII zu VIIIa, und auch von Faktor XI zu XIa. Dies geschieht auf der Oberfläche der Thrombozyten. Mit aktiviertem Faktor VIII und aktiviertem Faktor V und, falls erforderlich, aktiviertem Faktor XI, kommen wir dann in den Thrombin-Burst. Und das ist die Amplifikation in Bezug auf die Propagationsphase. Da wir einen Thrombin-Burst benötigen, um Fibrin in seiner richtigen Form zu erzeugen, sowie das, was nicht auf der Folie zu sehen ist, Faktor XIII und thrombin-aktivierbaren Fibrinolyse-Inhibitor, die letztlich helfen, ein stabiles Fibringerinnsel zu bilden.

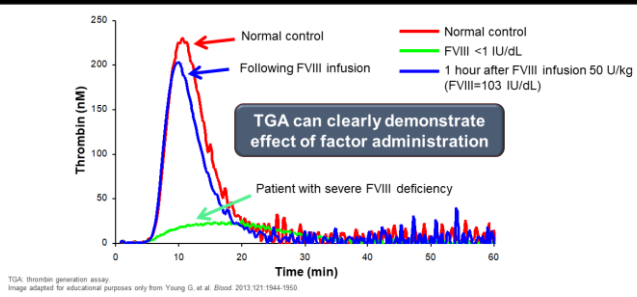
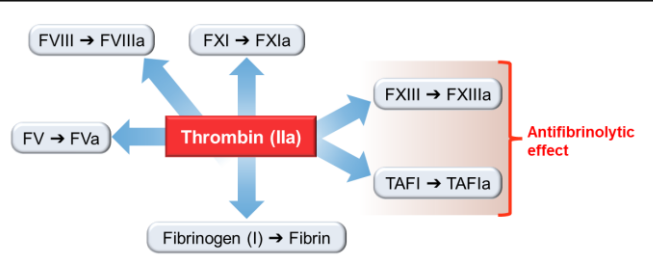
Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

<p>26.</p>	<p><b>Healthy Hemostasis</b></p>	<p>Eine weitere einfachere Art, dies zu betrachten ist die folgende: Auch hier begann die Initialphase durch den Gewebefaktor. Wenn der Gewebefaktor über VIIa und Xa dem Subendothel ausgesetzt wird, aktiviert eine geringe Menge Thrombin die Thrombozyten, und auf der Oberfläche dieser aktivierten Thrombozyten werden Faktor VIII und Faktor V aktiviert. Und Faktor VIII, der Kofaktor für Faktor IX, und Faktor V, der Kofaktor für Faktor X, führen dann zu dieser Propagationsphase, in der wir eine große Menge Thrombin erzeugen. Und diese große Menge Thrombin wird dann eine große Menge Fibrin erzeugen, um ein Gerinnsel zu bilden.</p>
<p>27.</p>	<p><b>Hemostatic System Without FVIII or FIX</b></p>	<p>Wie sieht das hämostatische System von ohne Faktor VIII oder Faktor IX aus? Das heißt, wenn Sie Hämophilie A oder Hämophilie B haben. Die Initialphase funktioniert. Sie haben eine geringe Menge Thrombin gebildet. Das ist wichtig, weil wir über einige dieser Gerinnungshemmer und die Inhibitoren dieser Gerinnungshemmer sprechen, anders ausgedrückt, die Rebalancing-Wirkstoffe. Es ist wichtig, zu verstehen, dass Hämophilie-Patienten kleine Mengen Thrombin erzeugen können. Das Problem ist, dass sie nicht in die Propagationsphase gelangen und keine großen Thrombin-Bursts erzeugen können. Und hier muss jedes Medikament zur Behandlung von Hämophilie einen Weg haben, dies zu überwinden.</p>

Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

<p>28.</p>	<p><b>Thrombin Generation Device</b></p>  <p><small>Images used for educational purposes only from Riley P. Gawell Eng Biotechnol News 2012;32:52 (left) and courtesy of Guy Young, MD (right)</small></p>	<p>Eine Möglichkeit, die Thrombingenerierung zu beurteilen, ist durch ein Gerät zur Thrombingenerierung, das Sie hier sehen können. Dieses hier auf der rechten Seite ist aus meinem Labor. Und auf der linken Seite ist ein Foto eines Fachartikels zu sehen, auf dem die Kammer geöffnet ist.</p>
<p>29.</p>	<p><b>Thrombin Generation Curve</b></p>  <p><small>Image adapted for educational purposes only from Young G, et al. Blood 2013;121:1944-1950</small></p>	<p>Betrachten wir eine normale oder kontrollierte Thrombingenerierungskurve und eine mit schwerer Hämophilie. Die y-Achse zeigt die Menge des gebildeten Thrombins, und die x-Achse ist die Zeit. Anfangs gibt es ein bisschen Rückstand. Und das ist in jeder Situation normal, eine Verzögerung zu haben, ein paar Minuten, bevor Thrombin gebildet wird. Dann haben wir die Spitze der Thrombingenerierung, den höchsten Punkt der Kurve. Wir haben die Zeit bis zum Spitzenwert. Und, was noch wichtiger ist, ist dieser Bereich unter der Kurve. Diese Fläche unter der Kurve wird endogenes Thrombin-Potenzial genannt.</p>
<p>30.</p>	<p><b>Thrombin Generation Curve (cont)</b></p>  <p><small>Image adapted for educational purposes only from Young G, et al. Blood 2013;121:1944-1950</small></p>	<p>Das ist die normale Kurve. Sehen Sie sich einen Patienten mit schwerer Hämophilie an. Die Verzögerungsphase ist mehr oder weniger die gleiche, jedoch etwas länger. Aber hier ist der große Unterschied: Obwohl die Zeit bis zum Thrombin-Spitzenwert ähnlich sein könnte, sollten Sie den Unterschied der Thrombin-Spitze betrachten, wo wir hier deutlich über 250 nm erreichen und wir hier kaum 10 oder 20 nm erreichen. Das ist der Unterschied. Hämophilie-Patienten können kein Thrombin erzeugen. Sie sehen das endogene Thrombin-Potenzial, den Bereich unter der Kurve. Sie brauchen</p>

Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

		<p>keinen Taschenrechner, um zu erkennen, dass diese Fläche dort viel größer ist als die kleine Fläche unter dieser Kurve. Und deshalb bluten Hämophilie-Patienten. Sie können kein Thrombin erzeugen.</p>
<p>31.</p>	<p><b>Thrombin Generation Curve (cont)</b></p>  <p>TGA can clearly demonstrate effect of factor administration</p> <p><small>TGA: thrombin generation assay. Image adapted for educational purposes only from Young G, et al. Blood 2013;121:1944-1950.</small></p>	<p>Was geschieht, wenn wir einen Hämophilie-Patienten nehmen und ihm z. B. Faktor VIII verabreichen? Nun, hier ist die normale Kurve. Da ist die Hämophilie-Kurve – schwerwiegender Faktor-VIII-Mangel. Und wenn wir einem Patienten 50 Einheiten/kg Faktor-VIII verabreichen – seinen Faktor VIII im Wesentlichen auf ein normales Niveau korrigieren – zeigt er eine normale Thrombingenerierungskurve. Dies ist ein gutes Experiment, das Ihnen zeigt, dass wir den Unterschied mit Behandlungen für Hämophilie sehen können, insbesondere jenen, die Thrombin erzeugen, wie Faktor VIII.</p>
<p>32.</p>	<p><b>Procoagulant/Antifibrinolytic Effects of Thrombin on Coagulation Factors</b></p>  <p><small>TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TAFIa: activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor</small></p>	<p>Nun hat Thrombin viele verschiedene Rollen. Wir haben damit begonnen, es Ihnen auf einer Folie zu zeigen, aber ich möchte sicherstellen, dass wir hier alle erfassen. Sie haben bereits erwähnt, dass Faktor V und VIII, die Kofaktoren der Gerinnungskaskade, aktiviert werden. Auch Faktor XI wird aktiviert. Faktor XI ist in der Regel nur bei chirurgischen, stressigen oder hämostatischen Situationen erforderlich. Und das ist der Grund, warum Patienten mit Faktor-XI-Mangel im Allgemeinen nicht bluten, wenn sie keine hämostatische Belastung haben. Als Schlüsselfunktion wandelt Thrombin natürlich Fibrinogen in Fibrin um, um das Gerinnsel zu bilden, und das Fibrin ist das eigentliche Material des Proteins, aus dem das Gerinnsel besteht. Aber Thrombin aktiviert auch 2 andere Proteine: Faktor XIII und</p>

		<p>Faktor XIIIa. Durch die Quervernetzung mit Faktor-XIII und durch TAFI oder einen thrombin-aktivierbaren Fibrinolyse-Inhibitor werden die Fibringerinnsel viel stärker. Der Name sagt alles. Es wird durch Thrombin aktiviert, und es hemmt die Fibrinolyse, somit ist es ein weiteres Protein, das dazu beiträgt, die Stärke des Gerinnsels und die Resilienz des Gerinnsels zu erhöhen. Diese 2 zusammen sind die antifibrinolytische Wirkung von Thrombin, während der Rest die prokoagulative Wirkung von Thrombin ist.</p>
<p>33.</p>	<p><b>Mechanisms of Action of Novel Therapeutics</b></p> <p>APC: activated protein C; mAb: monoclonal antibody; PS: protein S; siRNA: small interfering RNA.</p>	<p>Werfen wir einen Blick auf die Wirkmechanismen neuartiger Therapeutika. Wir haben in Grün die Ersatztherapien, in Blau Substitutionstherapien und in Rot die Rebalancing-Wirkstoffe. Also Efanesoctocog alfa, eine relativ neue Faktor-VIII-Ersatztherapie. Sie funktioniert direkt dort bei Faktor VIII. Wir haben Eficizumab. Und irgendwann in der Zukunft Mim8. Dabei handelt es sich um bispezifische Antikörper, die im Wesentlichen die Funktion von aktiviertem Faktor VIII ersetzen und Faktor IX und X in die richtige Ausrichtung bringen, um Faktor Xa zu generieren. Und dann haben wir die Rebalancing-Wirkstoffe. Die gestrichelte Linie bedeutet eine Hemmung. Fitusiran hemmt Antithrombin, das, wie sein Name schon sagt, Thrombin hemmt. Und es hemmt auch Faktor Xa und auch andere Proteine in der Gerinnungskaskade. Aber vor allem ist der Haupteffekt die Hemmung von Thrombin, wie der Name schon sagt. Es gibt SerpinPC und auch einen anti-aktivierten monoklonalen Protein-C-Antikörper, beide befinden sich in der klinischen Entwicklung, die aktiviertes Protein C hemmen. Und dann gibt es</p>

Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

		<p>Medikamente, die TFPI, Concizumab und Marstacimab hemmen. Sie haben wahrscheinlich schon etwas davon gehört – sie befinden sich seit geraumer Zeit in der klinischen Prüfung. Und dann MG1113, das ist ein koreanisches Produkt, das sich auch in der klinischen Prüfung befindet. Und schließlich gibt es Unternehmen, die an Anti-Protein S, monoklonalen Antikörpern sowie Anti-Protein S, kleine eingreifende RNA (siRNA), arbeiten. Und diese hemmen natürlich Protein S, und Protein S ist der Kofaktor für Protein C. Protein S dient auch als Kofaktor für TFPI.</p>
34.	<p><b>Rebalancing Agents</b></p>  <p><small>AT: antithrombin, PC: protein C</small></p>	<p>Was verstehen wir unter Rebalancing-Wirkstoffen? Das Gerinnungssystem befindet sich normalerweise in einem hämostatischen Gleichgewicht. Sie können dieses Gleichgewicht hier auf einer Wippe sehen.</p>
35.	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p>  <p><b>Bleeding Disorder</b></p> <p><small>Images courtesy of Dr. Guy Young</small></p>	<p>Wenn uns ein Protein auf der gerinnungsfördernden Seite fehlt, haben wir eine Blutungsstörung. Hier sind ein paar Bilder von Patienten von mir, mit verschiedenen Arten von Blutungen.</p>



Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

<p>36.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p>  <p>Images courtesy of Dr. Guy Young</p>	<p>Wenn ein Protein auf der anderen Seite fehlt, typischerweise Antithrombin-Protein-C-, Protein-S-Mangel, wissen wir, dass das eine thrombotische Erkrankung ist. Der Mangel an TFPI ist noch mit Fragezeichen versehen, weil nicht klar ist, ob ein TFPI-Mangel zu einem erhöhten Thromboserisiko führt. Dafür gibt es keinen belastbaren Nachweis.</p>
<p>37.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p>  <p>Balance Restored — No Bleeding/No Clotting</p>	<p>Fehlt uns jedoch z. B. der Faktor VIII, wie Sie es auf der linken Seite sehen, und wir hemmen dann auch Antithrombin, können wir das Gerinnungssystem wieder ins Gleichgewicht bringen, ohne Faktor VIII hinzuzufügen. Das ist eine Möglichkeit, das System wieder ins Gleichgewicht zu bringen, indem auf der anderen Seite, der gerinnungshemmenden Seite der Gerinnungskaskade, gearbeitet wird. Das Gleiche könnte passieren, wenn beispielsweise Faktor IX oder TFPI abgeblockt würde. So wird das Gleichgewicht wiederhergestellt, und das Ziel lautet „keine Blutung und keine Gerinnung“.</p>
<p>38.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p>But, can we get the balance right?</p> 	<p>Können wir die richtige Balance finden?</p>

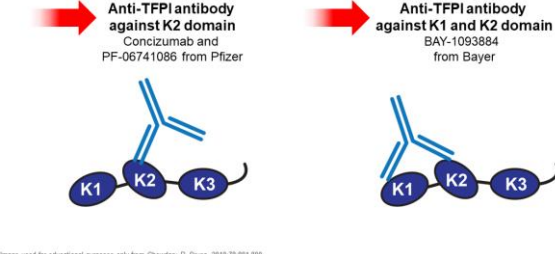
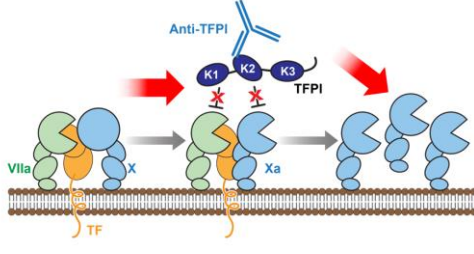
Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

<p>39.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p>Poor bleed control, no thrombosis</p> 	<p>Wenn wir das Gleichgewicht nicht vollständig auf diese Weise korrigiert bekommen, können wir eine schlechte Blutungskontrolle haben, aber wahrscheinlich haben wir keine Thrombose.</p>
<p>40.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p>Good bleed control, thrombotic events</p> 	<p>Wenn wir das Gleichgewicht zu weit neigen, haben wir möglicherweise eine wirklich gute Blutungskontrolle, aber müssen mit thrombotischen Ereignissen rechnen. Wir müssen dieses Gleichgewicht genau einstellen.</p>
<p>41.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p><i>nature medicine</i> LETTERS</p> <p>An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia</p> <p><small>Alfica Sehgal<sup>1</sup>, Scott Barros<sup>1</sup>, Lacramioara Ivanciu<sup>2</sup>, Brian Cooley<sup>3</sup>, June Qin<sup>1</sup>, Tim Racie<sup>4</sup>, Julia Hettlinger<sup>1</sup>, Mary Carrioto<sup>1</sup>, Yongfeng Jiang<sup>1</sup>, Josh Brodsky<sup>1</sup>, Harsha Prabhala<sup>1</sup>, Xuemei Zhang<sup>1</sup>, Husain Attarwala<sup>1</sup>, Renta Hutabarat<sup>1</sup>, Don Foster<sup>1</sup>, Stuart Milstein<sup>1</sup>, Klaus Charisse<sup>1</sup>, Satya Kochimanchi<sup>1</sup>, Martin A Maier<sup>1</sup>, Labo Nechev<sup>1</sup>, Pachamuthu Kandasamy<sup>1</sup>, Alexander V Kel'in<sup>1</sup>, Jayaprakash K Nair<sup>1</sup>, Kallanthottathil G Rajeev<sup>1</sup>, Muthiah Manoharan<sup>1</sup>, Rachel Meyers<sup>1</sup>, Benny Sorensen<sup>1</sup>, Amy R Simon<sup>1</sup>, Yesim Dargaud<sup>4</sup>, Claude Negrier<sup>4</sup>, Rodney M Camire<sup>2</sup> &amp; Akin Akinç<sup>1</sup></small></p> <p><small>Sehgal A, et al. <i>Nat Med</i>. 2015;21:453-457.</small></p>	<p>Ich möchte damit beginnen, über einige der Rebalancing-Wirkstoffe und deren Wirkmechanismen zu sprechen. Dies ist ein Paper, das sehr umfassend ist und in <i>Nature Medicine</i> veröffentlicht wurde. Im Grunde bespricht es das präklinische Entwicklungsprogramm für Fitusiran, ein RNA-Interferenz-Therapeutikum. Wir nennen dies siRNA.</p>
<p>42.</p>	<p><b>RNAi Therapeutics</b></p> <p><b>A New Class of Innovative Medicines</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Harness natural pathway             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Catalytic mechanism</li> <li>—Mediated by small interfering RNA or "siRNA"</li> </ul> </li> <li>▪ Therapeutic gene silencing             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Any gene in genome</li> <li>—Distinct mechanism of action vs. other drug classes</li> <li>—Unique opportunities for innovative medicines</li> </ul> </li> <li>▪ Clinically validated platform             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Human POC in multiple programs</li> </ul> </li> </ul>  <p><small>Image reproduced for educational purposes only courtesy of Alkermes.</small></p>	<p>Wie funktioniert das im Wesentlichen? Nun, siRNAs sind eine neuartige Klasse innovativer Medikamente. Es gibt bereits mehrere dieser Produkte, die für Anwendungen außerhalb der Hämophilie auf dem Markt sind. Und in diesem Fall haben wir eine siRNA, die gegen Antithrombin wirkt. Den allgemeinen Mechanismus von siRNA können Sie hier sehen: Sie haben im Grunde eine RNA-Sequenz, die im Wesentlichen ein Gen-Silencing-Mechanismus ist. Diese kleine</p>

Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

		<p>Sequenz dieser siRNA bindet an ihre komplementäre Messenger-RNA. Die Messenger-RNA eines beliebigen Proteins, dessen Menge Sie im Körper reduzieren wollen. Sie bringt dann den Silencing-Mechanismus in Gang und reduziert im Grunde die Produktion dieses spezifischen Proteins. Es gibt viel mehr Details hinsichtlich der Art und Weise, wie dies funktioniert, die Sie in diesem Artikel finden können.</p>
<p>43.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Fitusiran</b></p> <p style="text-align: center;">SC-administered GalNAc-conjugated siRNA-targeting antithrombin</p> <p style="font-size: small;">ASGPR: asialoglycoprotein receptor; GalNAc: N-acetylglucosamine; PBS: phosphate-buffered saline; QW: every week; RISC: RNA-induced silencing complex; SC: subcutaneous. Image on right reproduced for educational purposes only from Seligal A, et al. <i>Nat Med</i>. 2015;21:452-457.</p>	<p>Her haben wir Fitusiran. Hierbei handelt es sich um eine siRNA, die, wie bereits erwähnt, Antithrombin blockiert. Sie hat ein Konjugat, das es im Wesentlichen in die Leber transportiert. Sie können den zellulären Prozess in einer etwas anderen Abbildung auf der linken Seite sehen, wo er in den RNA-induzierten Silencing-Komplex (RISC) eingearbeitet wird und dann die Messenger-RNA davon abhält, in das Protein transkribiert zu werden. Auf der rechten Seite sind die Tierversuche aus diesem Paper zu sehen, die zeigen, dass dieser Vorgang ein paar Wochen dauert. Aber nach ein paar Wochen können Sie die Produktion von Antithrombin senken. Auf der y-Achse befindet sich der relative Antithrombin-Spiegel. Sie können ihn tatsächlich fast auf 0 senken, und Sie können sehen, dass Sie das in einer dosisabhängigen Weise tun könnten.</p>

<p>44.</p>	<p><b>Fitusiran Mechanism of Action</b></p> 	<p>Werfen wir einen Blick auf diese RNA-Abbildung.</p> <p>Fitusiran ist eine siRNA-Therapie, die als Rebalancing-Wirkstoff wirkt, um die Antithrombin-Produktion zu blockieren und den Thrombinspiegel wiederherzustellen, was zu einem Gleichgewicht zwischen Prokoagulation und Antikoagulation führt.</p>
<p>45.</p>		<p>Ich hoffe, dass Sie etwas aus dieser Darstellung der Funktion oder des Wirkmechanismus von Fitusiran lernen konnten. Nun werden wir über Anti-TFPI-Moleküle sprechen. Und wir werden uns auf Concizumab und Marstacimab konzentrieren. Diese beiden sind in klinischen Studien bereits am weitesten fortgeschritten.</p>
<p>46.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab)</b></p> <p>Drugs (2018) 78:881–890  <a href="https://doi.org/10.1007/s40265-018-0922-6">https://doi.org/10.1007/s40265-018-0922-6</a></p> <p>LEADING ARTICLE</p> <p><b>Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab</b></p> <p>Pratima Chowdary<sup>1</sup></p> <p><small>Chowdary P. Drugs. 2018;78:881-890</small></p>	<p>Dieses Paper hier hat eine sehr schöne Abbildung, die ich verwenden werde. Sie heißt „Fokus auf Concizumab“. Sie zeigt im Wesentlichen den Wirkmechanismus von Concizumab und Marstacimab.</p>
<p>47.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</b></p>  <p><small>Image used for educational purposes only from Chowdary P. Drugs. 2018;78:881-890</small></p>	<p>Werfen wir zunächst einen Blick auf den Gewebefaktor. Der Gewebefaktor ist ein Transmembranprotein, das hauptsächlich im Subendothel sitzt. Wenn das Endothel reißt, erfolgt eine Aktivierung, und diese hilft, Faktor VIIa ins Spiel zu bringen oder aktiviert Faktor VIIa. Zusammen mit Faktor X erzeugt dies den Faktor Xa, den Sie hier sehen können. TFPI ist ein Proteininhibitor mit Kunitz-Domänen. Und grundsätzlich können Sie hier K1, K2, K3 oder die verschiedenen</p>

		<p>Kunitz-Domänen sehen. Seine Aufgabe besteht, wie sein Name schon sagt, darin, den Gewebefaktor-Signalweg zu hemmen.</p>
<p>48.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</b></p>  <p>Image used for educational purposes only from Chowdhry P. Drugs. 2019;78:991-999.</p>	<p>Und so sitzt er im Grunde hier auf dem Faktor-VIIa-/Gewebefaktor-/Faktor-Xa-Komplex oder Faktor-X-Komplex und hindert ihn daran, Faktor-Xa zu erzeugen. Wenn wir TFPI hemmen, können wir im Wesentlichen den Faktor Xa wiederherstellen. Die Produktion geht im Grunde zurück in den Zustand, in dem wir vorher waren, in dem der Gewebefaktor-Signalweg ordnungsgemäß funktioniert und Faktor Xa erzeugt.</p> <p>Concizumab und Marstacimab. Das PF mit den vielen Zahlen von Pfizer heißt jetzt [Concizumab]. Es handelt sich dabei um Einzeldomäneninhibitoren. Sie hemmen die K2-Domäne von TFPI. Auf der rechten Seite sehen Sie ein von Bayer entwickeltes Produkt, das nicht mehr weiterentwickelt wird, welches zwei Domänen, die K1- und die K2-Domäne, hemmt. Dieses Produkt, das Bayer-Produkt, führte zu einigen ungewöhnlichen thrombotischen Ereignissen und daher wurde seine Entwicklung eingestellt.</p>
<p>49.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</b></p>  <p>Image used for educational purposes only from Chowdhry P. Drugs. 2019;78:991-999.</p>	<p>Das ist im Wesentlichen die Funktion. Wenn Sie einen TFPI-Inhibitor haben, hemmen Sie TFPI. Damit kann der Gewebefaktor/Faktor-VIIa/Xa-Komplex funktionieren und zusätzlichen Faktor Xa freisetzen. Dann erzeugt dieses Xa natürlich Thrombin zusammen mit Faktor Va. Und dort kommt es zur Hemmung. Und an dieser Stelle geschieht die zusätzliche Faktor-Xa-Generierung.</p>



Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

50.	 <p style="text-align: center;"><b>Anti-APC (SerpinePC)</b></p>	<p>Wenden wir uns nun einem anderen Molekül mit dem Namen anti-aktiviertes Protein C zu. Das ist der Mechanismus. Das Molekül wird SerpinPC genannt.</p>
51.	<p style="text-align: center;"><b>Anti-APC (SerpinePC)</b></p> <p style="text-align: center;">But, can we get the balance right?</p> <p style="text-align: center;">SerpinePC was designed to restore thrombin generation without increasing the risk for thrombosis</p> <div style="text-align: center;">  </div>	<p>Dieses Molekül lernte etwas von den anderen, weil wir in den frühen Studien thrombotische Ereignisse sahen. Das Anti-TFPI-Molekül von Bayer wurde aufgrund thrombotischer Ereignisse nicht weiterentwickelt. Es gab thrombotische Ereignisse mit Concizumab. Es gab thrombotische Ereignisse mit Fitusiran. Noch keine mit Marstacimab, aber mit den anderen Medikamenten schon. In diesem Fall gibt es ein rationales Design. SerpinPC wurde entwickelt, um die Thrombinbildung wiederherzustellen, ohne das Thromboserisiko zu erhöhen. Sie können sich das so vorstellen, als würde man die Wippe zerbrechen, sodass Sie eine gute Blutungskontrolle bekommen, aber keine Erhöhung des Thromboserisikos.</p>
52.	<p style="text-align: center;"><b>Anti-APC (SerpinePC) (cont)</b></p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;"><b>THROMBOSIS AND HEMOSTASIS</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Design and characterization of an APC-specific serpin for the treatment of hemophilia</b></p> <p style="text-align: center;">Stéphanie G. I. Polderdijk,<sup>1</sup> Ty E. Adams,<sup>1</sup> Lacramioara Ivanclu,<sup>2</sup> Rodney M. Camire,<sup>2</sup> Trevor P. Baglin,<sup>3</sup> and James A. Huntington<sup>1</sup></p> <p style="text-align: center;"><small><sup>1</sup>Department of Haematology, University of Cambridge, Cambridge Institute for Medical Research, Cambridge, United Kingdom; <sup>2</sup>Division of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; and <sup>3</sup>Department of Haematology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals National Health Service Trust, Cambridge, United Kingdom</small></p> <p style="text-align: center;"><small>Polderdijk SG, et al. Blood 2017;129:105-113.</small></p>	<p>Dies war die präklinische Entwicklung dieses Moleküls, das die Erfinder SerpinPC nannten.</p>



53.	<p><b>Primary APC Is the Target of SerpinPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ APC shuts down prothrombinase</li><li>▪ Primary APC refers to the APC that is circulating</li><li>▪ Secondary APC is generated only after thrombin generation</li><li>▪ Inhibition of primary APC allows early prothrombinase (initiation stage) more time to make thrombin</li><li>▪ Efficacy is achieved from inhibition of primary APC</li><li>▪ No further bleeding reduction by inhibiting secondary APC</li><li>▪ Secondary APC is important in preventing thrombosis</li></ul> <p><small>NHP: nonhuman primates Palendyk SGJ, et al. Blood 2017;129:105-113</small></p>	<p>Grundsätzlich ist das primäre Ziel das primär aktivierte Protein C, das sich von Protein C selbst unterscheidet. Es handelt sich dabei um die aktivierte Form von Protein C, und aktivierte Protein C hemmt im Grunde den Prothrombinase-Komplex, d. h. Faktor Va und X. Und es hemmt auch den intrinsischen Tenase-Faktor-VIII. Es hemmt im Grunde den Faktor Va und den Faktor VIIIa. Und primär aktivierte Protein C bezieht sich auf das aktivierte Protein C, das zirkuliert. Sekundär aktivierte Protein C oder die sekundäre Bildung geschieht nur nach Thrombingenerierung, und das Ziel ist, zu verhindern, dass die Gerinnselbildung zu überschwänglich erfolgt, um zu verhindern, dass das Thrombin im Bereich des Gerinnsels eine intravaskuläre Thrombose verursacht. Die Hemmung von primär aktiviertem Protein C ermöglicht eine frühzeitige Initiierung der Prothrombinase. Das bedeutet mehr Zeit, um Thrombin zu generieren, und so kann mehr Thrombin erzeugt werden. Da wir aber nur das aktivierte Protein C hemmen und nicht das Protein C, steht der sekundäre Pool von aktiviertem Proteins C, das dann über Thrombin erzeugt wird, weiterhin zur Thrombose-Prävention zur Verfügung. Das ist die Idee hinter diesem Molekül, das im Wesentlichen versucht, die Thrombingenerierung zu verbessern, aber ohne das Risiko einer Thrombose, und in diesem Fall durch die Erhaltung des sekundär aktivierten Protein-C-Pools.</p>
-----	--	--

<p>54.</p>	<p><b>Primary APC Is the Target of SerpinPC (cont)</b></p> <p>Prothrombin →<sup>Prothrombinase</sup> Thrombin</p> <p>Xa + Va</p> <p>APC (Primary APC (40 pM))</p> <p>PC →<sup>+ TM</sup> APC</p> <p>After excessive thrombin generation, secondary APC is formed (signaling and antithrombotic pool)</p> <p><small>TM: thrombomodulin</small></p>	<p>Es sieht irgendwie so aus. Die Prothrombinase sind Faktor Xa und Faktor Va, und Prothrombin wird dann durch den Prothrombinase-Komplex in Thrombin umgewandelt. Sobald sich bei Ihnen eine Thrombingenerierung gebildet hat, bindet Thrombomodulin dann an Thrombin und wandelt Protein C in aktiviertes Protein C um, das dann den Prothrombinase-Komplex hemmt. SerpinPC ist hier, um im Wesentlichen den primär aktivierten Protein-C-Pool zu hemmen, der bereits zirkuliert. Der sekundäre Pool, der nach der Thrombingenerierung gebildet wird, bleibt jedoch erhalten.</p>
<p>55.</p>	<p><b>Attaining New Goals: Is a Functional Cure Possible With Emerging Therapies That Rebalance Coagulation?</b></p> <p>Allison P. Wheeler, MD, MSCI Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p>	<p>Und hier werde ich aufhören und das Wort an Dr. Wheeler weitergeben. Und Dr. Wheeler wird einige dieser Moleküle betrachten und die folgende Frage stellen: Ist mit neuartigen Therapien, welche die Gerinnung wieder ins Gleichgewicht bringen, eine funktionelle Heilung möglich? Allison, du hast das Wort.</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Vielen Dank, Dr. Young. Hallo, ich bin Allison Wheeler, und wir werden ein wenig über das Erreichen neuer Ziele zu sprechen. Ist mit neuartigen Therapien, welche die Gerinnung wieder ins Gleichgewicht bringen, eine funktionelle Heilung möglich?</p>

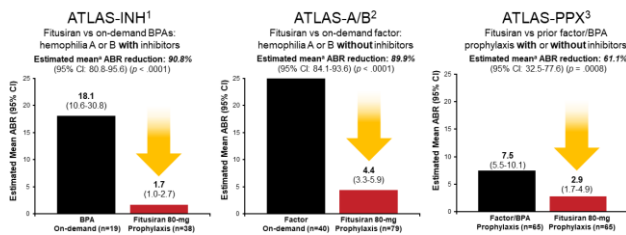
# Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

<p>56.</p>	<p><b>Outline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clinical trial data of rebalancing therapies: Efficacy considering varying endpoints, including joint bleeds, and safety; regulatory status discussion             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fitusiran</li> <li>– TFPI inhibitors</li> <li>– Introduction to early phase/preclinical data on other rebalancing therapies</li> </ul> </li> <li>▪ Focus on thrombotic events with rebalancing therapy</li> <li>▪ Clinical practice implications of rebalancing therapies             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Shifting goals to a functional cure: What that means for patients in terms of physical activity, invasive procedures, QOL, and ADL</li> <li>– Considerations for potential AEs: Thrombosis, liver enzyme elevations, etc.</li> </ul> </li> </ul> <p><small>ADL, activities of daily living; AE, adverse event; QOL, quality of life; TFPI, tissue factor pathway inhibitor</small></p>	<p>Der Aufbau dieses Teils des Programms besteht also darin, die Daten der klinischen Studien zur Rebalancing-Therapie zu besprechen. Wir werden über die Wirksamkeit unter Berücksichtigung einer Reihe von verschiedenen Endpunkten sprechen, einschließlich Gelenkblutungen und Sicherheit. Wir werden darüber im Zusammenhang mit Fitusiran, einem Anti-Antithrombin-Molekül, sowie 2 TFPIs sprechen. Und dann werde ich kurz die Frühphase und die präklinischen Daten zu anderen Rebalancing-Therapien vorstellen. Wir werden über unerwünschte Ereignisse mit einem Schwerpunkt auf thrombotischen Ereignissen sprechen. Und dann werden wir kurz über Auswirkungen für die klinische Praxis sprechen und darüber, wie wir Rebalancing-Therapien im Kontext unserer Patienten betrachten können.</p>
<p>57.</p>	<p><b>Overview of Fitusiran Clinical Program<sup>1</sup></b></p> <p>The flowchart illustrates the clinical program for Fitusiran. It starts with Phase 1 (ALN-AT3SC-001<sup>2</sup>) for Safety and PK/PD, and Phase 1/2 OLE (ALN-AT3SC-002<sup>2</sup>) for Tolerability and Dosage setting. Both are marked as 'Trial complete'. Phase 3 studies include ALN-AT3SC-004<sup>3</sup> (Efficacy and Safety), ALN-AT3SC-006<sup>4</sup> (Efficacy and Safety), ALN-AT3SC-009<sup>5</sup> (Efficacy and Safety), and NEO<sup>6</sup> (Efficacy and Safety). Phase 3 OLE (ALN-AT3SC-005<sup>10</sup>) is for Long-term safety and efficacy. Pediatric Studies<sup>7</sup> and Extension Study<sup>8</sup> are also shown. A legend indicates 'Trial complete' (green check) and 'Trial ongoing' (yellow arrow).</p> <p><small>HAB, moderate to severe hemophilia A or B; OLE, open-label extension; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic.  <sup>1</sup> Rapaia, et al. Presented at the 2023 2. ClinicalTrials.gov: NCT02035602. <sup>2</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02044773. <sup>3</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02044773. <sup>4</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02044773. <sup>5</sup> Young G, et al. Lancet 2023;401:1427-1437. <sup>6</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02417245. <sup>7</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02549871. <sup>8</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02562219. <sup>9</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02974153. <sup>10</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02754790.</small></p>	<p>Zum Einstieg werde ich zunächst ganz kurz das klinische Studienprogramm von Fitusiran durchgehen. Wir werden uns auf die Wirksamkeitsstudien konzentrieren, die drei zentralen Phase-III-Studien, die für dieses Medikament durchgeführt wurden: die ATLAS-Inhibitor-Studie, die Patienten mit Hämophilie A oder B mit Inhibitoren untersuchte, die mindestens 12 Jahre alt sind; die ATLAS-A/B-Studie, die dieselbe Patientenpopulation untersuchte, die mindestens 12 Jahre alt ist, jedoch Patienten ohne Inhibitoren sind; und dann die ATLAS-Prophylaxe-Studie, bei der Patienten mit Hämophilie A oder B mit oder ohne Inhibitoren verglichen wurden, die Standard-Faktor- oder Bypass-Prophylaxe im Vergleich zur Fitusiran-Prophylaxe bekamen, erneut ab einem Alter von mindestens</p>

12 Jahren. Vor diesen Phase-III-Studien gab es ein Phase-I-Studienprogramm, in dem Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Dynamik untersucht und die Dosis für die Phase-III-Studien festgelegt wurde. Aber wir werden heute nicht auf diese Daten eingehen. Hervorzuheben ist, dass es laufende pädiatrische Studien für dieses Medikament sowie langfristige Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit für alle 3 klinischen Phase-III-Studien gibt, die ich vorhin erwähnt habe.

58.

**Fitusiran Phase 3 Efficacy Data**



\*Mean ABR estimated using a negative binomial model. Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies. ABR: annualized bleeding rate; BPA: bypassing agent.

Betrachten wir einmal die Wirksamkeitsdaten: ATLAS-Inhibitor-Studie, ATLAS-A/B-Studie und ATLAS-Prophylaxe-Studie. Genau hier betrachten wir die geschätzte durchschnittliche annualisierte Blutungsrate (ABR) für jede der Vergleichspopulationen. Sie können hier sehen, dass die Fitusiran-Prophylaxe einen statistisch signifikanten Rückgang der mittleren ABR im Laufe der Studie gezeigt hat. Und in dieser Patientenpopulation, Patienten mit Inhibitoren, die Patienten mit bedarfsorientierter Behandlung mit einer Fitusiran-Prophylaxe verglich, gab es einen Rückgang der geschätzten mittleren ABR um 90,8 %. Für die ATLAS-A/B-Studie, Patienten ohne Inhibitoren, betrug diese Reduktion 89,9 %. Beide Studien zeigten relativ signifikante statistische Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen. Für die ATLAS-Prophylaxe-Studie sehen wir einen kleineren Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Patienten, die eine Faktor- oder Bypass-Prophylaxe erhielten, hatten eine ABR von 7,5, und diejenigen, die eine Fitusiran-Prophylaxe erhielten, eine ABR von 2,9. Dies war eine Reduktion um 61,1 % und statistisch signifikant. Aber um noch einmal

# Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

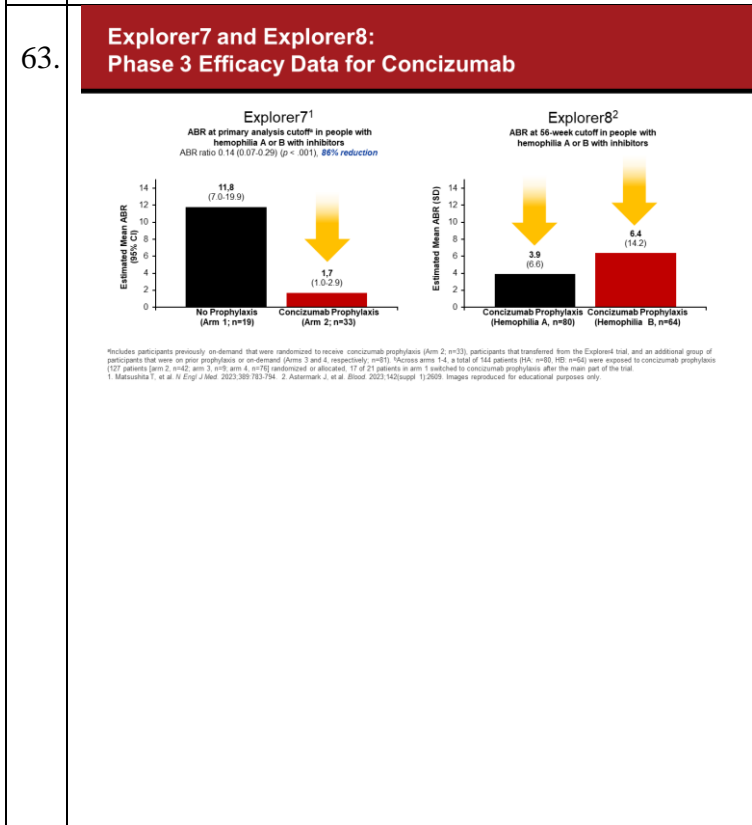
		<p>darauf hinzuweisen, dies ist der Vergleich von zwei Prophylaxe-Gruppen im Gegensatz zu den anderen beiden Studien, die eine bedarfsorientierte Behandlung mit der Prophylaxe verglichen.</p>
<p>59.</p>	<p><b>Fitusiran: Percentage of Participants With Zero Bleeds in the Efficacy Period</b></p> <p>Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies.          1. Young G. et al. <i>Lancet</i>. 2023;401:1427-1437. 2. Srinivasan A. et al. <i>Lancet Haematol</i>. 2023;10:e322-e332. 3. Kamel G. et al. <i>IBTH</i>. 2022. Abstract LB 01.1</p>	<p>Eine andere Möglichkeit, die Wirksamkeit zu betrachten, ist der Prozentsatz der Teilnehmer mit 0 Blutungen in der Wirksamkeitsdauer. Und Sie können hier die Prozentsätze der Patienten sehen, die eine Fitusiran-Prophylaxe in diesem klinischen Studienprogramm erhalten und bei denen 0 Blutungen aufgetreten sind: 65,8 % in der Inhibitor-Studie, 50,6 % in der A/B-Studie und 63,1 % in der Prophylaxe-Studie. Dies wurde mit einer viel geringeren Anzahl von Patienten verglichen, die keine Prophylaxe erhielten: 5,3 % der Patienten, die bedarfsorientiert Bypass-Wirkstoffe erhalten, 5 % der Patienten, die bedarfsorientiert Faktorpräparate erhielten, und 16,9 %, die eine Faktor-Prophylaxe erhielten.</p>
<p>60.</p>	<p><b>Fitusiran Prophylaxis Improved HRQOL as Measured by Haem-A-QoL Physical Health Domain</b></p> <p>Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies.          1. Young G. et al. <i>Lancet</i>. 2023;401:1427-1437. 2. Srinivasan A. et al. <i>Lancet Haematol</i>. 2023;10:e322-e332. 3. Kamel G. et al. <i>IBTH</i>. 2022. Abstract LB 01.1</p>	<p>Eine andere Möglichkeit, die Wirksamkeit neuer Medikamente zu untersuchen, ist der Blick auf die Lebensqualität. Für das Fitusiran-Programm wurde daher der Haemophilia Quality-of-Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL) verwendet, ein Hämophilie-spezifischer Fragebogen. Bitte beachten Sie, dass niedrigere Zahlen in diesem Fragebogen zur Lebensqualität oder mehr negative Zahlen der bessere Wert sind, nach dem wir suchen. Diese Tabellen zeigen also den Bereich zur physischen Gesundheit des Haem-A-QoL-Fragebogens. Und wie Sie in den ATLAS-Inhibitor- und ATLAS-A/B-Studien sehen können, gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die eine bedarfsorientierte Therapie</p>

# Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

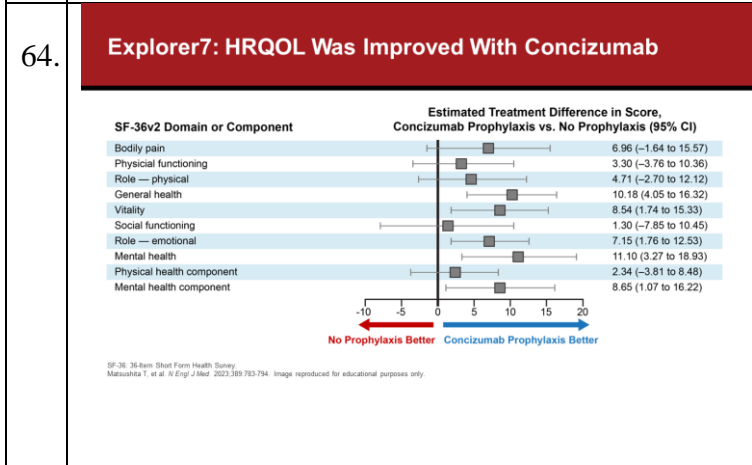
		<p>erhielten – entweder mit Bypass-Wirkstoff oder Faktor – und Patienten, die eine Fitusiran-Prophylaxe erhielten, mit einer Verbesserung der Lebensqualität für Patienten, die eine Fitusiran-Prophylaxe erhielten. Für die ATLAS-Prophylaxe-Studie können Sie sehen, dass es in der Fitusiran-Prophylaxegruppe eine Neigung zu einem niedrigeren Score gab, aber diese Zahl war statistisch nicht signifikant. Beim Vergleich von Patienten mit verschiedenen Arten der Prophylaxe sahen wir daher weniger Auswirkungen als beim Vergleich von Patienten, die eine bedarfsorientierte Therapie erhielten, mit einer Fitusiran-Prophylaxe.</p>
61.	<p><b>Fitusiran Prophylaxis Improved HRQOL as Measured by Haem-A-QoL Total Score</b></p> <p>ATLAS-INH<sup>1</sup>      ATLAS-A/B<sup>2</sup>      ATLAS-PPX<sup>3</sup></p> <p>Factor (On-demand)      Fitusiran 80 mg Prophylaxis</p> <p>LS Mean<sup>a</sup></p> <p>Mean difference of -14.85, p &lt; .0001 Fitusiran vs on-demand Factor, hemophilia A or B with inhibitors<sup>a</sup></p> <p>Mean difference of -2.66, p &lt; .001 Fitusiran vs on-demand factor, hemophilia A or B without inhibitors<sup>a</sup></p> <p>Mean difference of -4.55, p = .0039 Fitusiran vs prior factor/BPA prophylaxis, hemophilia A or B, with or without inhibitors<sup>a</sup></p> <p><small><sup>a</sup>MANOVA model includes treatment arm and randomization status of number of bleeds in the 6 months prior to study (10, &gt;10) as fixed effects, baseline score as a covariate. <sup>b</sup>No MMTR model includes change from baseline in each study period (change from month 0 to day 1 and change from month 0 to month 7) as response variable, study period (factor/BPA prophylaxis period and fitusiran treatment period) and baseline score at month 0 as fixed effects, and a robust sandwich covariance matrix is constructed to account for the within-subject dependence. Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies. 1. Young G, et al. Lancet. 2022;401:1427-1437. 2. Smolnik A, et al. Lancet Haematol. 2022;10:e202-e212. 3. Konec G, et al. ISTH 2022. Abstract LB 01.1.</small></p>	<p>Da wir denselben Fragebogen zur Lebensqualität verwenden, aber den Haem-A-QoL-Gesamtscore betrachten, können Sie ähnliche Muster mit dramatischeren Verbesserungen der Lebensqualität bei den Patienten sehen, die eine Fitusiran-Prophylaxe erhielten, im Vergleich zu einer bedarfsorientierten Bypass- oder Faktor-Therapie. Aber in dieser Messung können Sie tatsächlich sehen, dass es auch einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den 2 verschiedenen Arten von Prophylaxe in der ATLAS-Prophylaxe-Studie gab.</p>
62.	<p><b>Overview of the Concizumab Clinical Trial Program</b></p> <p>Safety      PK and PD      Efficacy      Safety</p> <p>Phase 1 Explorer1<sup>1</sup>      Phase 2 Explorer4<sup>4</sup>      Phase 3 Explorer7<sup>7</sup></p> <p>Healthy (n=26), HA (n=21), HB (n=3), aged 18-65 years ✓</p> <p>HA-B-inhibitors (n=26), aged ≥18 years ✓</p> <p>Phase 1 Explorer2<sup>2</sup>      Phase 2 Explorer5<sup>5</sup>      Phase 3 Explorer8<sup>8</sup></p> <p>Healthy (n=4), aged 18-64 years ✗</p> <p>HA-inhibitors (n=36), aged ≥18 years ✓</p> <p>HA-B-inhibitors (n=156), aged ≥12 years ⚠</p> <p>Phase 1b Explorer3<sup>3</sup>      Phase 3 Explorer6<sup>6</sup>      Phase 3 Explorer10<sup>10</sup></p> <p>HA-inhibitors (n=24), aged 18-64 years ✓</p> <p>HA-B-inhibitors (n=231), aged ≥12 years ✓</p> <p>HA-B-inhibitors (n=90), aged &lt;12 years ⚠</p> <p>✓ Trial complete      ⚠ Trial ongoing      ✗ Trial terminated</p> <p><small>1. ClinicalTrials.gov: NCT0220893. 2. Phase 2. J Blood Med. 2022;13:191-199. 3. ClinicalTrials.gov: NCT01931942. 4. ClinicalTrials.gov: NCT02087871. 5. Ecker H, et al. J Thromb Haemost. 2016;16:2184-2190. 6. ClinicalTrials.gov: NCT02196294. 7. ClinicalTrials.gov: NCT02196297. 8. ClinicalTrials.gov: NCT02194181. 9. ClinicalTrials.gov: NCT04083761. 10. ClinicalTrials.gov: NCT04080429. 11. ClinicalTrials.gov: NCT01913555.</small></p>	<p>Um nun zum klinischen Studienprogramm mit Concizumab zu kommen, sehen Sie ein ähnliches Muster wie im Studienprogramm mit Fitusiran. Patienten mit Hämophilie A oder B mit Inhibitoren wurden in der Phase-II-Explorer4-Studie und anschließend in dieser Phase-III-Explorer7-Studie untersucht. Patienten ohne Inhibitoren wurden in der Phase-II-Explorer5-Studie und der Phase-III-Explorer8-Studie untersucht. Sie können auch</p>



sehen, dass derzeit eine pädiatrische Phase-III-Studie für Patienten mit oder ohne Inhibitoren durchgeführt wird. Auch diesen klinischen Phase-III- und Phase-II-Studienprogrammen waren Phase-I-Studien zur Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik vorausgegangen. Und erneut gibt es Langzeit-Verlängerungsstudien für alle diese Phase-III-Programme.



Wir betrachten also die Wirksamkeitsdaten – wiederum die geschätzte durchschnittlicher ABR – für die Explorer-Programme. In der Explorer7-Studie wurden Patienten ohne Prophylaxe verglichen, eine bedarfsorientierte Therapie im Vergleich zu Patienten mit Concizumab-Prophylaxe. Und Sie können sehen, dass es einen signifikanten Rückgang der mittleren geschätzten ABR in dieser Patientenpopulation gab: eine Reduzierung um 86 %. Wenn wir uns die Daten der klinischen Explorer8-Studie ansehen, betrachten wir nur Patienten, die eine Concizumab-Prophylaxe erhielten und Hämophilie A hatten – eine geschätzte mittlere ABR von 3,9. Und Patienten mit Hämophilie B, einer geschätzten mittleren ABR von 6,4 (ohne die Vergleichsgruppe, die wir zuvor gesehen haben).



Mit Blick auf die Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die für das Concizumab-Programm durchgeführt wurden, wurde die Kurzform mit 36 Fragen (SF-36) Version 2 gewählt. Und dies ist ein sehr allgemeiner Fragebogen zur Lebensqualität, der sich mit verschiedenen Bereichen oder Aspekten des Lebens befasst, aber nicht speziell auf eine Krankheit konzentriert. Sie können in diesem Forest-Plot sehen, dass es einen Trend für die

		<p>meisten, wenn nicht sogar alle diese Bereiche oder Komponenten gibt, der auf bessere Werte bei der Concizumab-Prophylaxe hindeutet. Es gab jedoch auch einige Fälle, in denen es statistisch signifikante Unterschiede und Verbesserungen in der Gruppe der Concizumab-Prophylaxe gab (allgemeine Gesundheit, Vitalität, geistige Gesundheit, emotionale Verbesserung).</p>																																				
<p>65.</p>	<div data-bbox="207 590 876 961"> <p><b>Explorer8: Majority of Respondents Preferred Concizumab Over Their Previous Treatment</b></p> <p><b>Patient Preference</b> (all patients treated with concizumab in Arms 2-4)</p> <p><b>Patients With Hemophilia A (n=73)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>73% Concizumab prophylaxis</li> <li>15% missing</li> <li>11% no preference</li> <li>1% previous treatment</li> </ul> <p><b>Patients With Hemophilia B (n=94)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>69% Concizumab prophylaxis</li> <li>25% missing</li> <li>4% no preference</li> <li>2% previous treatment</li> </ul> <p><b>Main Reasons for Preferring Concizumab*</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Reason</th> <th>Hemophilia A (n=53) (%)</th> <th>Hemophilia B (n=37) (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Require less time</td> <td>~65</td> <td>~65</td> </tr> <tr> <td>Fewer bleeds</td> <td>~55</td> <td>~55</td> </tr> <tr> <td>Less painful to inject</td> <td>~45</td> <td>~45</td> </tr> <tr> <td>Easier to remember to inject</td> <td>~35</td> <td>~35</td> </tr> <tr> <td>Fewer less emotionally distressing</td> <td>~25</td> <td>~25</td> </tr> <tr> <td>Other reason</td> <td>~15</td> <td>~15</td> </tr> <tr> <td>How often do you have to inject</td> <td>~10</td> <td>~10</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Strength of Preference for Concizumab*</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strength</th> <th>Hemophilia A (n=53) (%)</th> <th>Hemophilia B (n=37) (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Very Strong</td> <td>~65</td> <td>~45</td> </tr> <tr> <td>Fairly Strong</td> <td>~25</td> <td>~55</td> </tr> <tr> <td>Not Very Strong</td> <td>~10</td> <td>~0</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Patient preference was analyzed using the Hemophilia Patient Preference Questionnaire to evaluate patient treatment preference, the main reasons for the preference, and the strength of the preference. *Analysis was performed with patients in Arms 2-4 who stated their preference for concizumab treatment. Young G, et al. ISTH 2023 Abstract OC 554. Images reproduced for educational purposes only.</small></p> </div>	Reason	Hemophilia A (n=53) (%)	Hemophilia B (n=37) (%)	Require less time	~65	~65	Fewer bleeds	~55	~55	Less painful to inject	~45	~45	Easier to remember to inject	~35	~35	Fewer less emotionally distressing	~25	~25	Other reason	~15	~15	How often do you have to inject	~10	~10	Strength	Hemophilia A (n=53) (%)	Hemophilia B (n=37) (%)	Very Strong	~65	~45	Fairly Strong	~25	~55	Not Very Strong	~10	~0	<p>Für die Explorer8-Studie gab es auch einen Fragebogen, in dem untersucht wurde, ob Patienten ihre vorherige Behandlung der Prophylaxe vorzogen oder nicht. Und wie Sie sowohl bei Patienten mit Hämophilie A in Rot als auch bei Patienten mit Hämophilie B in Blau sehen können, zog die Mehrheit der Patienten eine Concizumab-Prophylaxe ihrer vorherigen prophylaktischen Behandlung vor. Diese Patienten wurden dann gefragt, warum sie die Concizumab-Prophylaxe bevorzugten. Und Sie können hier eine Reihe von Gründen sehen. Die Hauptgründe, warum Patienten mit Hämophilie A oder B eine Concizumab-Prophylaxe bevorzugten, waren, dass sie weniger Zeit für die Prophylaxe benötigten und weniger Blutungen hatten. Und diese Tendenz war sowohl für Hämophilie A als auch für Hämophilie B vorhanden. Aber Patienten mit Hämophilie B hatten auch das Gefühl, dass es einfacher war, sich an die Injektion zu erinnern, als in ihrem vorherigen prophylaktischen Programm. Betrachtet man die Stärke der Bevorzugung von Concizumab, so waren die meisten Patienten der Meinung, dass sie die Concizumab-Prophylaxe sehr stark oder ziemlich stark ihrem vorherigen prophylaktischen Schema vorzogen.</p>
Reason	Hemophilia A (n=53) (%)	Hemophilia B (n=37) (%)																																				
Require less time	~65	~65																																				
Fewer bleeds	~55	~55																																				
Less painful to inject	~45	~45																																				
Easier to remember to inject	~35	~35																																				
Fewer less emotionally distressing	~25	~25																																				
Other reason	~15	~15																																				
How often do you have to inject	~10	~10																																				
Strength	Hemophilia A (n=53) (%)	Hemophilia B (n=37) (%)																																				
Very Strong	~65	~45																																				
Fairly Strong	~25	~55																																				
Not Very Strong	~10	~0																																				

# Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

<p>66.</p>	<h3>Overview of the Marstacimab Clinical Trial Program</h3> <p>1. ClinicalTrials.gov: NCT04832139 2. ClinicalTrials.gov: NCT03939792 3. ClinicalTrials.gov: NCT05611801 4. ClinicalTrials.gov: NCT05146127</p>	<p>Wenn wir uns das klinische Studienprogramm von Marstacimab ansehen, können wir abschließend feststellen, dass die BASIS-Studie alle Patienten in ihren einzelnen Studien zusammengefasst – mit Blick auf Patienten mit Hämophilie A oder B mit oder ohne Inhibitoren – in Phase-III-Studien für Erwachsene und Kinder. Diese Phase-III-Studien sowie die Langzeit-Verlängerungsstudie laufen noch. Und erneut ging eine Phase-I-Studie zur Pharmakokinetik des Medikaments voraus.</p>																
<p>67.</p>	<h3>Marstacimab: Phase 3 Efficacy Data</h3> <p><b>Basis (On-demand)</b> On-demand vs ATP: Marstacimab Prophylaxis (ATP)<sup>§</sup> Rate estimate (95% CI): 0.084 (0.059, 0.119) (p &lt; .0001), 92% reduction</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control (On-demand Factor) n=33</td> <td>38.00 (31.03-46.54)</td> </tr> <tr> <td>ATP n=33</td> <td>3.18 (2.09-4.86)</td> </tr> <tr> <td>LTE n=29</td> <td>3.86 (2.02-7.37)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Basis (RP)</b> RP vs Marstacimab Prophylaxis (ATP)<sup>§</sup> Difference estimate (95% CI): -2.77 (-5.37, -0.16) (p = .0376), 36% reduction</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control (Factor Prophylaxis) n=83</td> <td>7.88 (5.08-10.61)</td> </tr> <tr> <td>ATP n=83</td> <td>5.08 (3.40-6.77)</td> </tr> <tr> <td>LTE n=58</td> <td>2.27 (1.40-3.67)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>§</sup>Mean (range) duration of marstacimab treatment: 12.1 (11.5-13.1) months. <sup>§</sup>Mean (range) duration of marstacimab treatment: 11.5 (8.9-12.8) months. ATP: active treatment phase; LTE: long-term extension; SP: routine prophylaxis Maitra D, et al. Blood. 2023;142(suppl 1):265.</p>	Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	Control (On-demand Factor) n=33	38.00 (31.03-46.54)	ATP n=33	3.18 (2.09-4.86)	LTE n=29	3.86 (2.02-7.37)	Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	Control (Factor Prophylaxis) n=83	7.88 (5.08-10.61)	ATP n=83	5.08 (3.40-6.77)	LTE n=58	2.27 (1.40-3.67)	<p>Für das klinische Studienprogramm von Marstacimab haben wir unlängst Wirksamkeitsdaten zur geschätzten mittleren ABR erhalten. Aber Sie können hier in der linken Tabelle für Patienten sehen, die nur bedarfsorientiert Faktorpräparate erhielten, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied bzw. einen Rückgang um 92 % zwischen der bedarfsorientierten Gruppe und der Gruppe in der aktiven Behandlungsphase der Phase-III-Studie gab. Sie können auch sehen, dass die Daten der aktiven Behandlungsphase in der Langzeit-Verlängerungsgruppe andauern. Auf der rechten Seite können Sie Patienten sehen, die eine Faktor-Prophylaxe erhalten, und sie mit Patienten in der aktiven Behandlungsphase vergleichen, die eine Marstacimab-Prophylaxe erhalten. Und Sie können einen Rückgang der geschätzten mittleren ABR um 36 % sehen. Und hier setzt sich das in der langfristigen Verlängerungsphase fort.</p>
Group	Estimated Mean ABR (95% CI)																	
Control (On-demand Factor) n=33	38.00 (31.03-46.54)																	
ATP n=33	3.18 (2.09-4.86)																	
LTE n=29	3.86 (2.02-7.37)																	
Group	Estimated Mean ABR (95% CI)																	
Control (Factor Prophylaxis) n=83	7.88 (5.08-10.61)																	
ATP n=83	5.08 (3.40-6.77)																	
LTE n=58	2.27 (1.40-3.67)																	

<p>68.</p>	<p><b>Overall Efficacy: Key Takeaways</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bleeding rates in phase 3 clinical trials were higher than ideal (ABR 1.3-6.4).</li> <li>▪ QOL is comparable to on-demand in most instances; however, demonstrates improvement/benefit toward rebalancing agents</li> </ul>	<p>Was ist nun die Schlussfolgerung aus all diesen Wirksamkeitsdaten? Wir sehen, dass die Blutungsraten in diesen klinischen Phase-III-Studien im Vergleich zur bedarfsorientierten Therapie und auch zur Faktor-Prophylaxe in den untersuchten Studien Verbesserungen zeigten. Aber die ABR waren etwas höher als wir vielleicht erwartet hätten, wobei die höchste Zahl eine ABR von 6,4 Blutungen pro Jahr war. Wenn Sie über diese Medikamente für unsere Patienten nachdenken, sollten Sie das berücksichtigen. Wir sehen auch, dass, obwohl die Lebensqualität mit anderen prophylaktischen Therapien vergleichbar war, der Eindruck entsteht, dass es eine signifikante Verbesserung oder einen Nutzen in Bezug auf die Rebalancing-Wirkstoffe zu geben scheint, insbesondere beim Vergleich mit einer bedarfsorientierten Therapie.</p>															
<p>69.</p>	<p><b>Fitusiran and Concizumab: Thromboembolic Risks</b></p> <p>Both fitusiran and concizumab were safe and well-tolerated in phase 3 clinical trials, but carry a potential risk of thromboembolic events</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Agent</th> <th>Clinical Trial</th> <th>Thromboembolic Events</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Fitusiran</td> <td>ATLAS-INH<sup>1</sup></td> <td>4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients:                      • DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious)                      • AT activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-A/B<sup>2</sup></td> <td>No suspected/confirmed thromboembolism</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-PPX<sup>3</sup></td> <td>2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients                      • Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye)                      • ABR treatment resistant, no thromboembolic events were reported</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Concizumab</td> <td>Explorer7<sup>4</sup></td> <td>During "on-treatment" period<sup>5</sup>:                      • Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction; non-fatal)                      During "on-treatment, without data on initial regimen" period<sup>6</sup>: 0 events</td> </tr> <tr> <td>Explorer8<sup>5</sup></td> <td>4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients                      • DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal</td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>1</sup>The period during which patients were exposed to CO treatment with BIPAs or concizumab treatment. <sup>2</sup>The period during which patients were exposed to CO treatment with BIPAs or concizumab treatment, with the inclusion of the data on the initial concizumab regimen.  <sup>3</sup>DVT, deep vein thrombosis; TEAE, treatment-emergent adverse event; VTE, venous thromboembolism.  <sup>4</sup>Young G, et al. <i>Lancet</i>. 2022;401:1617-1627. <sup>5</sup>Shanbhag A, et al. <i>Lancet Haematol</i>. 2023;10:e322-e332. <sup>6</sup>Kamel G, et al. <i>ISTH</i> 2022. Abstract LB011.4. <sup>7</sup>Matsuda T, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2023;389:763-774. <sup>8</sup>Astermark J, et al. <i>Blood</i>. 2023;142(suppl 1):2609.</small></p>	Agent	Clinical Trial	Thromboembolic Events	Fitusiran	ATLAS-INH <sup>1</sup>	4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients: • DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious) • AT activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%	ATLAS-A/B <sup>2</sup>	No suspected/confirmed thromboembolism	ATLAS-PPX <sup>3</sup>	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients • Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye) • ABR treatment resistant, no thromboembolic events were reported	Concizumab	Explorer7 <sup>4</sup>	During "on-treatment" period <sup>5</sup> : • Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction; non-fatal) During "on-treatment, without data on initial regimen" period <sup>6</sup> : 0 events	Explorer8 <sup>5</sup>	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients • DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal	<p>Aber was ist mit Risiken oder unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit diesen Medikamenten? Das klinische Studienprogramm mit Marstacimab hat keine thromboembolischen Risiken identifiziert sowie über keine Patienten berichtet, bei denen eine Thrombose aufgetreten ist. In beiden klinischen Studien mit Fitusiran und Concizumab kam es jedoch bei Patienten zu Thrombosen während der Phase-III-Studien. Die Gliederung der verschiedenen Studien, in denen thromboembolische Ereignisse aufgetreten sind, können Sie hier sehen.</p> <p>Die ATLAS-Inhibitor-Studie: Es gab 4 behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, insbesondere Verdacht auf oder bestätigte venöse Thromboembolien, und dies trat bei 2 Patienten auf. Die ATLAS-A/B Studie: Es</p>
Agent	Clinical Trial	Thromboembolic Events															
Fitusiran	ATLAS-INH <sup>1</sup>	4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients: • DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious) • AT activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%															
	ATLAS-A/B <sup>2</sup>	No suspected/confirmed thromboembolism															
	ATLAS-PPX <sup>3</sup>	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients • Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye) • ABR treatment resistant, no thromboembolic events were reported															
Concizumab	Explorer7 <sup>4</sup>	During "on-treatment" period <sup>5</sup> : • Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction; non-fatal) During "on-treatment, without data on initial regimen" period <sup>6</sup> : 0 events															
	Explorer8 <sup>5</sup>	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients • DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal															



Rückkehr zur Normalität: Beurteilung von Rebalancing-Therapien zum Erreichen der Hämostase bei Hämophilie

		<p>empfohlen wurde. Und wie in der Abbildung auf der rechten Seite dieser Folie zu sehen ist, gibt es für diese Patienten, basierend auf ihrer Antithrombin-Aktivität, verschiedene Dosisanpassungsoptionen. Wenn der Antithrombin-Wert mehr als 35 % beträgt, werden Dosissteigerungen empfohlen, und wenn der Antithrombin-Wert weniger als 15 % beträgt, werden Dosisenkungen empfohlen, mit der Möglichkeit, das Medikament abzusetzen, wenn der Antithrombin-Spiegel diesen spezifischen Bereich nicht erreichen kann. Darüber hinaus gibt es, und dies ist nicht auf dieser Folie vermerkt, auch eine verringerte Faktordosierung für leichte bis mittelschwere Blutungen, deren Verabreichung gleichzeitig mit Fitusiran empfohlen wird.</p>						
71.	<p><b>Fitusiran, Concizumab, and Marstacimab: Overall Favorable Safety Profiles in Phase 3 Trials</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="235 1066 457 1115">Fitusiran (ATLAS-INH,<sup>1</sup> ATLAS-AIB,<sup>2</sup> ATLAS-PPX<sup>3</sup>)</th> <th data-bbox="480 1066 667 1115">Concizumab (Explorer7<sup>4</sup> and Explorer8<sup>5</sup>)</th> <th data-bbox="690 1066 846 1115">Marstacimab (Basis<sup>6</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="235 1115 457 1297"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Common AEs across trials:</b> Liver enzyme elevations, URTI, headache, nasopharyngitis, and abdominal pain</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> Elevated liver enzymes (&gt;3x ULN), cholecystitis, cholelithiasis, and thromboembolic events (rare)</li> <li>• <b>Reported TEAEs leading to discontinuation:</b> Spinal vascular disorder and suspected spinal vessel thrombosis in 1 patient (ATLAS-INH), cholecystitis in 1 patient; increased alanine aminotransferase concentrations in 1 patient (ATLAS-AIB)</li> <li>• <b>No treatment-related deaths reported</b></li> </ul> </td> <td data-bbox="480 1115 667 1297"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Common AEs:</b> Arthralgia, injection-site erythema, URTI, and elevation of prothrombin fragments 1 and 2</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> Thromboembolic events (rare)</li> <li>• <b>Explorer7:</b> 1 death related to COVID-19 respiratory complications; patient had ceased concizumab treatment 10 days prior and had additional risk factors (obesity and hypertension)</li> <li>• <b>Explorer8:</b> 1 serious AE resulting in fatal intra-abdominal hemorrhage; 6 patients withdrew due to AEs</li> </ul> </td> <td data-bbox="690 1115 846 1297"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Most common AEs (reported in phase 2):</b> Hemarthrosis, injection-site reactions, arthralgia, and hematoma</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> COVID-19, hemorrhages, hypersensitivity, hypotension, injection-site reactions, gastrointestinal varices, and hepatic disorders</li> <li>• <b>No discontinuations due to AEs, no deaths or thromboembolic events reported</b></li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ULN, upper limit of normal; URTI, upper respiratory tract infection.  <sup>1</sup> Young G, et al. <i>Lancet</i>. 2023;401:1427-1437. <sup>2</sup> Saitoh A, et al. <i>Lancet Haematol</i>. 2023;10:e322-e332. <sup>3</sup> Kozel G, et al. <i>BMJ</i>. 2022. Abstract LB 01.1.4. <sup>4</sup> Matsushita T, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2023;369:762-774. <sup>5</sup> Adamczak J, et al. <i>Blood</i>. 2023;142(suppl 1):2059. <sup>6</sup> Mann C, et al. <i>Blood</i>. 2023;142(suppl 1):205. <sup>7</sup> Malheiro J, et al. <i>Br J Haematol</i>. 2023;200:340-348.</small></p>	Fitusiran (ATLAS-INH, <sup>1</sup> ATLAS-AIB, <sup>2</sup> ATLAS-PPX <sup>3</sup> )	Concizumab (Explorer7 <sup>4</sup> and Explorer8 <sup>5</sup> )	Marstacimab (Basis <sup>6</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Common AEs across trials:</b> Liver enzyme elevations, URTI, headache, nasopharyngitis, and abdominal pain</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> Elevated liver enzymes (&gt;3x ULN), cholecystitis, cholelithiasis, and thromboembolic events (rare)</li> <li>• <b>Reported TEAEs leading to discontinuation:</b> Spinal vascular disorder and suspected spinal vessel thrombosis in 1 patient (ATLAS-INH), cholecystitis in 1 patient; increased alanine aminotransferase concentrations in 1 patient (ATLAS-AIB)</li> <li>• <b>No treatment-related deaths reported</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Common AEs:</b> Arthralgia, injection-site erythema, URTI, and elevation of prothrombin fragments 1 and 2</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> Thromboembolic events (rare)</li> <li>• <b>Explorer7:</b> 1 death related to COVID-19 respiratory complications; patient had ceased concizumab treatment 10 days prior and had additional risk factors (obesity and hypertension)</li> <li>• <b>Explorer8:</b> 1 serious AE resulting in fatal intra-abdominal hemorrhage; 6 patients withdrew due to AEs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Most common AEs (reported in phase 2):</b> Hemarthrosis, injection-site reactions, arthralgia, and hematoma</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> COVID-19, hemorrhages, hypersensitivity, hypotension, injection-site reactions, gastrointestinal varices, and hepatic disorders</li> <li>• <b>No discontinuations due to AEs, no deaths or thromboembolic events reported</b></li> </ul>	<p>Wenn wir uns die zusätzlichen Sicherheitsbedenken für jedes dieser klinischen Studienprogramme ansehen, sind sie wirklich sehr vielversprechend und haben insgesamt ein sehr günstiges Sicherheitsprofil. Und bei der Fitusiran-Studie gibt es in Bezug auf unerwünschte Ereignisse einen Aspekt zu beachten, und zwar eine Erhöhung der Leberenzyme. Bei einigen Patienten betrug diese Erhöhung der Leberenzyme mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normalbereichs. Wenn Sie dieses Medikament für Patienten in Betracht ziehen, sollten Sie darüber nachdenken. In der Concizumab-Studie wurden auch Veränderungen im Labor festgestellt, insbesondere Erhöhungen des D-Dimers und eine Erhöhung der Prothrombin-Fragmente 1 und 2. Und in der Marstacimab-Studie können wir sehen, dass es keine spezifischen unerwünschten Ereignisse gab, die dem</p>
Fitusiran (ATLAS-INH, <sup>1</sup> ATLAS-AIB, <sup>2</sup> ATLAS-PPX <sup>3</sup> )	Concizumab (Explorer7 <sup>4</sup> and Explorer8 <sup>5</sup> )	Marstacimab (Basis <sup>6</sup> )						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Common AEs across trials:</b> Liver enzyme elevations, URTI, headache, nasopharyngitis, and abdominal pain</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> Elevated liver enzymes (&gt;3x ULN), cholecystitis, cholelithiasis, and thromboembolic events (rare)</li> <li>• <b>Reported TEAEs leading to discontinuation:</b> Spinal vascular disorder and suspected spinal vessel thrombosis in 1 patient (ATLAS-INH), cholecystitis in 1 patient; increased alanine aminotransferase concentrations in 1 patient (ATLAS-AIB)</li> <li>• <b>No treatment-related deaths reported</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Common AEs:</b> Arthralgia, injection-site erythema, URTI, and elevation of prothrombin fragments 1 and 2</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> Thromboembolic events (rare)</li> <li>• <b>Explorer7:</b> 1 death related to COVID-19 respiratory complications; patient had ceased concizumab treatment 10 days prior and had additional risk factors (obesity and hypertension)</li> <li>• <b>Explorer8:</b> 1 serious AE resulting in fatal intra-abdominal hemorrhage; 6 patients withdrew due to AEs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Most common AEs (reported in phase 2):</b> Hemarthrosis, injection-site reactions, arthralgia, and hematoma</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> COVID-19, hemorrhages, hypersensitivity, hypotension, injection-site reactions, gastrointestinal varices, and hepatic disorders</li> <li>• <b>No discontinuations due to AEs, no deaths or thromboembolic events reported</b></li> </ul>						



		<p>Medikament selbst zugeschrieben wurden. Aber in allen 3 Studien können wir einen Anstieg bei Reaktionen an der Injektionsstelle und erwartete unerwünschte Ereignisse sehen, die wir auch bei der Allgemeinbevölkerung erwarten würden (z. B. Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen), und auch spezifische Dinge, die mit der Hämophilie-Population (Hämarthrose oder Arthralgien) in Verbindung stehen, die mit langjähriger Hämophilie verbunden sind.</p>																												
72.	<p style="text-align: center;"><b>Other Hemostatic Rebalancing Agents</b></p> <table border="1" data-bbox="232 810 854 1052"> <thead> <tr> <th>MOA</th> <th>Agent</th> <th>Development Stage</th> <th>Clinical Trial Progress</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Anti-TFPI</td> <td>MG1113</td> <td>Phase 1</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Animal models show restoration of thrombin generation and reduction in bleeds</li> <li>Preclinical and phase 1 data show non-linear PK similar to concizumab</li> <li>NCT05493631: Ascending weekly doses in patients with severe hemophilia; recruiting</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>BAX 499</td> <td>Phase 1</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 1 trial terminated due to increased bleeding and increased full-length TFPI</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Befovacimab</td> <td>Phase 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terminated because of 3 CNS VTEs in phase 2 without concurrent factor (n=24); not targeted to Kunitz domain 1 and 2</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Anti-APC</td> <td>SerpinPC</td> <td>Phase 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>First in-human study demonstrated safety and preliminary efficacy (reduced ABR)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 2 (NCT05789524; PRESent-2): 3 years of extension data with low ABR (n=20); all bleed ABR reported as 1.0 (95% reduction from baseline)</li> <li>Phase 3 trial (NCT05789537; PRESent-3): Open to recruiting for HB-inhibitors in 07/2023</li> </ul> </li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>HAPC1573 → SR604</td> <td>Preclinical</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proof of concept was successful; animal studies showed high bioavailability of SC injected SR604</li> <li>No ClinicalTrials.gov study identified</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Anti-PS</td> <td>PS siRNA</td> <td>Preclinical</td> <td>Proof of concept was successful; current status unknown</td> </tr> <tr> <td>Anti-PS mAb</td> <td>Preclinical</td> <td>Proof of concept was successful; current status unknown</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="232 1062 829 1094"><small>APC: activated protein C; CNS: central nervous system; mAb: monoclonal antibody; MOA: mechanism of action; PS: protein S; TFPI: tissue factor pathway inhibitor Gallagher R, et al. <i>Pharmacokinetics (Blood)</i> 2022;15:1183. Stage 1, et al. <i>ASB 2022</i>. Asian HB Management. <i>JH. Front Med (Lausanne)</i>. 2021;8:70529. Jiang M, et al. <i>Blood Adv</i>. 2022;6:3304-3314. Zhao X-Y, et al. <i>Nat Commun</i>. 2020;11:2992. Prince R, et al. <i>Blood</i>. 2018;131:1360-1371. Jiang M, et al. <i>Blood</i>. 2023;142:1071-1081.</small></p>	MOA	Agent	Development Stage	Clinical Trial Progress	Anti-TFPI	MG1113	Phase 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Animal models show restoration of thrombin generation and reduction in bleeds</li> <li>Preclinical and phase 1 data show non-linear PK similar to concizumab</li> <li>NCT05493631: Ascending weekly doses in patients with severe hemophilia; recruiting</li> </ul>	BAX 499	Phase 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 1 trial terminated due to increased bleeding and increased full-length TFPI</li> </ul>	Befovacimab	Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terminated because of 3 CNS VTEs in phase 2 without concurrent factor (n=24); not targeted to Kunitz domain 1 and 2</li> </ul>	Anti-APC	SerpinPC	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>First in-human study demonstrated safety and preliminary efficacy (reduced ABR)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 2 (NCT05789524; PRESent-2): 3 years of extension data with low ABR (n=20); all bleed ABR reported as 1.0 (95% reduction from baseline)</li> <li>Phase 3 trial (NCT05789537; PRESent-3): Open to recruiting for HB-inhibitors in 07/2023</li> </ul> </li> </ul>	HAPC1573 → SR604	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proof of concept was successful; animal studies showed high bioavailability of SC injected SR604</li> <li>No ClinicalTrials.gov study identified</li> </ul>	Anti-PS	PS siRNA	Preclinical	Proof of concept was successful; current status unknown	Anti-PS mAb	Preclinical	Proof of concept was successful; current status unknown	<p>Wenn wir andere Rebalancing-Wirkstoffe betrachten, können wir sehen, dass eine Reihe von ihnen durch die Pipeline der klinischen Studien kommen. Es wurden 3 Anti-TFPI-Wirkstoffe untersucht. Der Wirkstoff MG1113 hat eine klinische Phase-I-Studie abgeschlossen und rekrutiert Teilnehmer für die nächste Phase. Er zeigt ähnliche präklinische und Phase-I-Daten wie andere Anti-TFPI-Moleküle. Allerdings gab es in der Vergangenheit 2 Anti-TFPI-Moleküle, bei denen diese Studie entweder aufgrund erhöhter Blutungen oder aufgrund erhöhter venöser thromboembolischer Ereignisse abgebrochen wurde. Mit Blick auf anti-aktivierte Protein-C-Moleküle ist das klinische Studienprogramm von SerpinPC am weitesten fortgeschritten und befindet sich derzeit in klinischen Phase-III-Studien. Die klinischen Studien PRESent-3 rekrutieren derzeit Patienten. Und dann können wir sehen, dass es eine Reihe präklinischer Studien gibt: Ein anti-aktivierte Protein-C-Molekül und 2 Anti-Protein-S-Moleküle werden derzeit untersucht.</p>
MOA	Agent	Development Stage	Clinical Trial Progress																											
Anti-TFPI	MG1113	Phase 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Animal models show restoration of thrombin generation and reduction in bleeds</li> <li>Preclinical and phase 1 data show non-linear PK similar to concizumab</li> <li>NCT05493631: Ascending weekly doses in patients with severe hemophilia; recruiting</li> </ul>																											
	BAX 499	Phase 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 1 trial terminated due to increased bleeding and increased full-length TFPI</li> </ul>																											
	Befovacimab	Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terminated because of 3 CNS VTEs in phase 2 without concurrent factor (n=24); not targeted to Kunitz domain 1 and 2</li> </ul>																											
Anti-APC	SerpinPC	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>First in-human study demonstrated safety and preliminary efficacy (reduced ABR)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 2 (NCT05789524; PRESent-2): 3 years of extension data with low ABR (n=20); all bleed ABR reported as 1.0 (95% reduction from baseline)</li> <li>Phase 3 trial (NCT05789537; PRESent-3): Open to recruiting for HB-inhibitors in 07/2023</li> </ul> </li> </ul>																											
	HAPC1573 → SR604	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proof of concept was successful; animal studies showed high bioavailability of SC injected SR604</li> <li>No ClinicalTrials.gov study identified</li> </ul>																											
Anti-PS	PS siRNA	Preclinical	Proof of concept was successful; current status unknown																											
	Anti-PS mAb	Preclinical	Proof of concept was successful; current status unknown																											

73.

**Clinical Practice Implications of Rebalancing Therapies: A Functional Cure?**

Advantages	Potential Drawbacks/Complications
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Significant ABR improvement, including joint and traumatic bleeding                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– ADL is no longer the goal for patients, especially younger patients, with hemophilia</li> <li>– Allowance of increased physical activity and minor procedures                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• How much is too much? When do we still say “no”?</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ QOL reported as improved, however for most trial comparison is “on-demand”</li> <li>▪ Rebalancing agents with improved/steady-state hemostasis and ease of administration allows for more normalization of activities and ADLs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thrombotic concerns                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Adjustment of factor dosing = huge educational change for patients and providers</li> </ul> </li> <li>▪ Major surgical procedures and combination of rebalancing agents and factor products                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Best to discontinue prophylaxis product or co-treat</li> </ul> </li> <li>▪ AEs/laboratory tests: Expected abnormalities that could affect medical evaluation for other concerns                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fitusiran: Elevated LFTs (10 [24%] of 41 participants)</li> <li>– Concizumab: Elevated D-dimer</li> </ul> </li> </ul>

LFT: liver function test

Was bedeutet das für unsere Patienten? Meiner Meinung nach bedeutet das, dass die Dinge etwas komplizierter werden. Aber es bedeutet auch, dass wir viel mehr Möglichkeiten haben werden. Denken Sie dabei speziell an die Rebalancing-Wirkstoffe und die Vorteile dieser Wirkstoffe. Es gibt eine Verbesserung bei der ABR. Die Frage lautet daher: Da bei unseren Patienten die ABR abnimmt, stellt sich die Frage, ob ihre Alltagstätigkeiten für sie ein wenig einfacher werden. Können sie mehr unternehmen als bisher, wie z. B. mehr körperliche Aktivität und sportliche Betätigung? Können kleinere Eingriffe mit einem minimalen Anstieg der prophylaktischen Behandlung durchgeführt werden oder zusätzliche Behandlungen nach den Eingriffen? Dies sind alles Dinge, die mit diesen Medikamenten möglich sind. Wenn wir mehr über sie erfahren, werden wir in der Lage sein zu lernen, wo diese Linie gezogen werden muss. Wie viel ist zu viel? Welche Aktivitäten können wir unseren Patienten erlauben, und wann sollten wir zu unseren Patienten nach wie vor Nein sagen?

Da wir Verbesserungen bei der Lebensqualität sehen, sehen wir zunächst mehr gesundheitsbezogene Chancengleichheit bei diesen Patienten und wir sind in der Lage, ihnen mehr Möglichkeiten zu bieten. Und Rebalancing-Wirkstoffe haben das Potenzial, Verbesserungen in all diesen Aspekten des Lebens aufzuzeigen, insbesondere bei der dauerhaften Hämostase und der einfachen Verabreichung, die sie alle ermöglichen. Allerdings gibt es auch einige Nachteile. Die von mir angesprochenen thrombotischen Bedenken dürfen nicht ignoriert und nicht auf

		<p>die leichte Schulter genommen werden. Und selbst die Strategien zur Risikobegrenzung, bei leichten und mittelschweren Blutungen niedrigere Faktordosen zu verlangen, ist etwas, das eine Menge Aufklärung sowohl für unsere Patienten als auch für andere Gesundheitsfachkräfte erforderlich macht, die unsere Patienten in Notfällen oder dringenden Situationen behandeln könnten. Wir müssen damit beginnen, über größere chirurgische Eingriffe und den Umgang mit unseren Patienten unter diesen Umständen nachzudenken. Werden wir Zeit haben, diese prophylaktischen Rebalancing-Behandlungen einzustellen, oder werden wir mit Rebalancing-Wirkstoffen und Faktorpräparaten parallel behandeln müssen? Denken Sie auch hier an diese Dosisanpassungen in Abhängigkeit von den Umständen des chirurgischen Eingriffs. Und wir werden auch auf im Labor auf Auffälligkeiten achten müssen, die bei diesen Medikamenten zu erwarten sind. Der Anstieg bei Leberfunktionstests, den wir bei Fitusiran sehen, die erhöhten D-Dimer-Werte, die wir bei Concizumab gesehen haben – das sind Dinge, über die wir unsere Patienten aufklären müssen und die wir im Zusammenhang mit ihrer gesamten Gesundheit berücksichtigen müssen. Und ob wir ein Medikament im Vergleich zu einem anderen in Betracht ziehen sollten, wegen dieser oder anderen gesundheitlichen Bedenken oder Komplikationen mit anderen gesundheitlichen Aspekten für jeden einzelnen Patienten.</p>
--	--	--