



Neuartige Therapien bei Hämophilie und anderen Blutungsstörungen: eine regelmässige Übersicht des EHC

Ausgabe 2 – 2020

November 2020

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort	S. 3
Abkürzungen	S. 4
Highlights	S. 6
Lagebericht zu neuartigen Therapien bei Hämophilie A	S. 7
Faktor-Substitutionstherapien	S. 7
Gentherapie	S. 11
Lagebericht zu neuartigen Therapien bei Hämophilie B	S. 16
Faktor-Substitutionstherapien	S. 16
Gentherapie	S. 17
Lagebericht zu neuartigen Therapien für Menschen mit HA oder HB sowie Hemmkörpern	S. 22
Wirkstoffe mit Bypassing-Aktivität	S. 22
Nicht-Substitutionstherapien	S. 22
Lagebericht zu neuartigen Therapien bei Hämophilie A und B	S. 25
Nicht-Substitutionstherapien	S. 25
Lagebericht zu neuartigen Therapien bei der Von-Willebrand-Erkrankung	S. 28
Tabelle der Therapien	S. 29

Haftungsausschluss:

Das European Haemophilia Consortium (EHC) erstellt diese Publikation in erster Linie als Aufklärungsinstrument für unsere nationalen Mitgliedsorganisationen (NMOs). Angesichts des sich fortlaufend verändernden therapeutischen Umfelds beabsichtigen wir, auf regelmässiger Basis aktualisierte Lageberichte zu veröffentlichen. Die hierin enthaltenen Informationen und zum Ausdruck gebrachten Meinungen stellen den gemeinschaftlichen Beitrag der EHC-Arbeitsgruppe «EHC New Products Working Group» dar. Das EHC beteiligt sich nicht an der medizinischen Versorgung und empfiehlt unter gar keinen Umständen eine bestimmte Therapie für spezifische Personen. Das EHC gibt weder ausdrücklich noch stillschweigend Zusicherungen dafür ab, dass in dieser Publikation angegebene Arzneimitteldosen oder andere Therapieempfehlungen korrekt sind. Aus diesen Gründen empfiehlt das EHC dringend, dass Personen ärztlichen Rat einholen und die vom Arzneimittelunternehmen bereitgestellten Gebrauchsanweisungen konsultieren, bevor sie Arzneimittel einnehmen oder verabreichen, auf die in dieser Publikation verwiesen wird. Das EHC befürwortet keine bestimmten Arzneimittelprodukte oder -hersteller; Verweise auf Produktnamen stellen keine Unterstützung durch das EHC dar.

VORWORT

Willkommen zur neuen Ausgabe der regelmässigen Übersicht des European Haemophilia Consortium (EHC) zu neuartigen Therapien bei Hämophilie und anderen seltenen Blutungsstörungen.

In dieser Ausgabe berichten wir vor allem über Neuigkeiten von der virtuellen Gipfelkonferenz 2020 der World Federation of Hemophilia (WFH), die im Juni 2020 stattfand, vom virtuellen Kongress der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) im Juli 2020 sowie über weitere allgemeine aktuelle Branchenentwicklungen und -nachrichten. Die Abstracts der [WFH](#)- und [ISTH](#)-Konferenzen können online abgerufen werden. Zur Einfachheit haben wir für Sie eine Tabelle aufgenommen, in der alle Therapien, über die in diesem Newsletter berichtet wird, sowie andere in der Entwicklung befindliche, neuartige Therapieoptionen zusammengefasst sind. Wir hoffen, dass Sie sich dadurch einen leichteren Überblick über die Therapielandschaft verschaffen können.

Der Zweck dieses Newsletters ist zum einen, den nationalen Mitgliedsorganisationen (National Member Organisations, NMOs) des EHC aktuelle Informationen bereitzustellen, und zum anderen, einen allgemeinen Überblick und Verständnis einer sich rasch verändernden Landschaft der Arzneimittelentwicklungen im Bereich der seltenen Blutungsstörungen zu vermitteln. Das EHC fordert seine NMOs dazu auf, diesen Newsletter an ihre jeweiligen nationalen Bedürfnisse anzupassen, übernimmt allerdings keinerlei Verantwortung für vorgenommene Änderungen.

In diesem Newsletter sind die Informationen nach den spezifischen Krankheitstypen Hämophilie A und B unterteilt, sowie nach Hemmkörpern bei Hämophilie, Von-Willebrand-Erkrankung und anderen seltenen Blutungsstörungen zusammengestellt.

Das EHC bedankt sich bei seiner New Products Working Group, die sowohl die Inhalte als auch die Erstellung dieses Newsletters betreut hat. Ihre Mitglieder sind:

- Dr. Mariëtte Driessens, Volontärin des EHC,
- Dr. Radoslaw Kaczmarek, Mitglied der Medical and Scientific Advisory Group (MASAG),
- Dr. Dan Hart, Mitglied der EHC MASAG,
- Dr. Ilmar Kruis, Volontär des EHC,
- Prof. Mike Makris, Vorsitzender der EHC Medical Advisory Group (MAG),
- Hr. Declan Noone, Präsident des EHC,
- Ass. Prof. Brian O'Mahony, Mitglied des MASAG,
- Hr. David Page, Canadian Hemophilia Society,
- Prof. Flora Peyvandi, Mitglied der EHC Medical Advisory Group (MAG),
- Dr. Geneviève Piétu, Volontärin des EHC,
- Fr. Laura Savini, Beauftragte des EHC für Öffentliche Politik und Kommunikation,
- Dr. Uwe Schlenkrich, Volontär des EHC.

Das EHC begrüsst alle Therapieentwicklungen, die den Patienten in der Zukunft einen Nutzen bringen könnten. Das EHC bezieht keinerlei Position hinsichtlich eines Produkttyps oder einer Produktklasse, über den bzw. die in diesem Newsletter berichtet wird. Dieses Dokument ersetzt nicht den ärztlichen Rat, der von fachkundigen Angehörigen der Gesundheitsberufe erteilt wird.

Wir hoffen, dass die in diesem Dokument enthaltenen Informationen nützlich sind und stehen für eventuell aufkommende Fragen zur Verfügung. Mit freundlichen Grüssen

Declan Noone
Präsident des EHC

Amanda Bok
CEO des EHC

ABKÜRZUNGEN

AAV:	adeno-assoziiert viral
ABD:	albuminbindende Domäne
ABR:	annualisierte Blutungsrate
aPCC:	aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (activated prothrombin complex concentrate)
AUC:	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
BPA:	Wirkstoff mit Bypassing-Aktivität (bypassing agent)
BU/ml:	Bethesda-Einheiten pro Milliliter
CBDR:	Kanadisches Register der Blutungsstörungen (Canadian Bleeding Disorders Registry)
CT:	klinische Studie (clinical trial)
EMA:	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
FDA:	US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration)
FIX:	Faktor IX
FVIII:	Faktor VIII
gc/kg:	Genomkopien pro Kilogramm
h:	human
HA:	Hämophilie A
HAwl:	Hämophilie A mit Hemmkörpern (haemophilia with inhibitors)
HB:	Hämophilie B
HBwl:	Hämophilie B mit Hemmkörpern (haemophilia with inhibitors)
HCPs:	Angehörige der Gesundheitsberufe (healthcare professionals)
HJHS:	Hämophilie-Gelenkgesundheits-Score (Haemophilia Joint Health Score)
IQR:	Interquartilsabstand (interquartile range)
ISTH:	Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (International Society on Thrombosis and Haemostasis)
IU/dl:	Internationale Einheiten pro Deziliter
IU/kg:	Internationale Einheiten pro Kilogramm
IU:	Internationale Einheiten (International Units)
n:	Anzahl
NAb:	neutralisierende Antikörper (neutralizing antibodies)

NHPs:	nicht menschliche Primaten (non-human primates)
pd:	aus Plasma gewonnen (plasma-derived)
PK:	Pharmakokinetik
PPX:	Prophylaxe
PwHA:	Person mit Hämophilie A (person with haemophilia A)
PwHB:	Person mit Hämophilie B (person with haemophilia B)
r:	rekombinant
rFVIIa:	rekombinanter aktivierter Faktor VII
RNA:	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
s.c.:	subkutan UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
SUE:	schweres unerwünschtes Ereignis
UE:	unerwünschtes Ereignis
US:	Vereinigte Staaten von Amerika (United States)
vg/kg:	Vektorgenomkopien pro Kilogramm
vs.:	versus
VWE:	Von-Willebrand-Erkrankung
VWF:	Von-Willebrand-Faktor
WFH:	World Federation of Hemophilia
µg/kg:	Mikrogramm pro Kilogramm

HIGHLIGHTS

Hämophilie A

- In einer Studie der Phase I/IIa führt eine einzelne intravenöse Injektion von **BIVV001** (rFVIII_{Fc}-VWF-XTEN), ein FVIII-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit zur Behandlung von Hämophilie A, zu einer hohen anhaltenden Faktor-VIII-Aktivität, mit einer Halbwertszeit von bis zum Vierfachen der Halbwertszeit von Standard-rFVIII, woraus sich das Potenzial für wöchentliche Infusionen ergibt (siehe Seite 7).
- Am 18. August gab die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA bekannt, dass sie weitere Daten benötige, um die behördliche Beurteilung der Gentherapie von BioMarin für Hämophilie A, **ROCTAVIAN® (Valoctocogen Roxaparvovec)**, zu unterstützen. In ihrem vollständigen Antwortschreiben forderte die FDA Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit über einen Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren zur Phase-III-Studie an 134 Patienten an, um die Nutzen-Risiko-Evaluierung zu unterstützen. Am 5. November gab BioMarin den Rückzug des Antrags auf Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bekannt; dies geschah nach einer Aufforderung durch die EMA, die vollständigen 12-Monats-Daten aller Teilnehmer an der Phase-III-Studie bereitzustellen (siehe Seite 11).

Hämophilie B

- Die endgültigen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus der Phase-IIb-Studie zu **Dalcinonacog alfa (DalcA)**, einem subkutan (s.c.) verabreichten Faktor IX (FIX) der nächsten Generation, der von Catalyst Bioscience entwickelt wurde, haben ergeben, dass nach 28 Tagen bei allen Teilnehmern mit täglicher s.c. Dosisgabe von DalcA schützende Ziel-FIX-Level von > 12 % erreicht wurden; die FIX-Level betragen dabei bis zu 27 %, bei einer Halbwertszeit von 2,5 bis 5,1 blutungsfreien Tagen (siehe Seite 17).
- Forscher von uniQure berichteten über eine Studie zur eingehenden Untersuchung des Einflusses von vor Behandlungsbeginn bestehenden, den Anti-Adeno-assoziiert-viralen (AAV-) Vektor des Serotyps 5 neutralisierenden Antikörpern (NAbs) auf die Wirksamkeit von AAV5-basierenden Gentherapien, im Rahmen der Studien zu **AMT-060 und AMT-061**. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Anti-AAV5-NAbs vor Behandlungsbeginn und der therapeutischen Wirksamkeit festgestellt. Folglich werden Patienten zurzeit nicht auf der Basis der Anti-AAV5-NAbs-Konzentration von der Studie *HOPE-B* (der klinischen Phase-III-Studie zu AMT-061) ausgeschlossen (siehe Seite 18).
- Freeline gab Ergebnisse seiner Phase-I/II-Studie *B-AMAZE* zu **FLT180a** bekannt. Eine Dosis zwischen 7,5 und 9,75e11 vg/kg kann unter Umständen andauernde, normale FIX-Aktivitätslevel bei Patienten mit schwerer Hämophilie B (HB) herbeiführen. Freeline gab Pläne bekannt, eine zulassungsrelevante Studie für FLT180a zu initiieren (siehe Seite 19).

Hämophilie A, B mit und ohne Hemmkörper

- Novo Nordisk gab im August bekannt, dass seine Studien *Explorer 6, 7 und 8* zur Untersuchung der Anwendung von **Concizumab** wieder aufgenommen werden, nachdem die FDA in den USA die Aussetzung der Studien aufgehoben hat. Die Studien wurden im März 2020 ausgesetzt, nachdem es bei drei Patienten zu nicht-tödlich verlaufenen thrombotischen Komplikationen gekommen war (siehe Seite 25).
- Pfizer gab die Dosisgabe von **Marstacimab** beim ersten Patienten seiner klinischen Phase-III-Studie BASIS bekannt.

Faktor-Substitutionstherapien

Bericht über die Daten aus der klinischen Studie zu BIVV001

In [einem](#) in der Ausgabe vom 10. September des *New England Journal of Medicine* veröffentlichten Artikel (N Engl J Med 2020; 383:1018–1027 - DOI: 10.1056/NEJMoa2002699) von Konkle et al. wird über die von Sanofi und Sobi gesponserte Studie (NCT03205163) zu **BIVV001** (rFVIII-Fc-VWF-XTEN) berichtet, einem neuartigen Fusionsprotein, das entwickelt wurde, um die beim Von-Willebrand-Faktor bestehende Obergrenze bei der Halbwertszeit zu überwinden.

In dieser offenen Phase-I/IIa-Studie erhielten 16 vorbehandelte Männer (im Alter von 18 bis 65 Jahren) mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Aktivität < 1 %) eine einzelne intravenöse Injektion von BIVV001, und zwar in der Dosierung 25 IU/kg (Gruppe mit niedriger Dosis) oder 65 IU/kg (Gruppe mit höherer Dosis). An diese Injektion schloss sich eine Ausschwemm-Phase (Wash-out) von mindestens drei Tagen an. Die Patienten erhielten dann eine einzelne intravenöse Injektion BIVV001 in derselben entsprechenden Dosis von entweder 25 IU/kg oder 65 IU/kg. Es wurden in einem Zeitraum von bis zu 28 Tagen nach Injektion der Einzeldosis BIVV001 keine gegen FVIII gerichteten Hemmkörper nachgewiesen und keine Überempfindlichkeits- oder Anaphylaxie-Ereignisse dokumentiert. Die Halbwertszeit von BIVV001 war im geometrischen Mittel drei- bis viermal länger als die von rFVIII (37,6 Stunden vs. 9,1 Stunden in der Gruppe mit Niedrigdosierung bzw. 42,5 Stunden vs. 13,2 Stunden in der Gruppe mit höherer Dosierung). In der Hochdosis-Gruppe war das mittlere FVIII-Aktivitätslevel nach der Injektion von BIVV001 für vier Tage im Normbereich ($\geq 51\%$) und lag am siebten Tag noch bei 17 %; dies legte die Möglichkeit eines Wochenintervalls zwischen einzelnen Behandlungen nahe.

In dieser Phase-I-Studie führte eine einzelne intravenöse Injektion von BIVV001 zu anhaltend hohen FVIII-Aktivitätsleveln, mit einer bis zu vierfach längeren Halbwertszeit als Standard-rFVIII; eine solche Zunahme könnte auf eine neue Klasse der Faktor-VIII-Substitutionstherapie mit einem wöchentlichen Behandlungsintervall hindeuten. Während der 28-tägigen Phase nach der Verabreichung wurden keine Bedenken hinsichtlich der Sicherheit gemeldet.

Cross-over-Studien zu Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit

In einer zweiarmigen Cross-over-Studie zum Vergleich der Pharmakokinetik (PK) von **Jivi**[®] und **Elocta**[®] bei 18 bis 65 Jahre alten Patienten mit schwerer Hämophilie wurden die Probanden entweder auf eine Behandlung mit entweder einer intravenösen Einzeldosis von 60 IU/kg **Jivi**[®] und anschliessend 60 IU/kg rFVIII-Fc (**Elocta**[®]) oder in umgekehrter Reihenfolge randomisiert, wobei eine mindestens 7-tägige Wash-out-Phase zwischen den beiden Dosismengen eingehalten wurde. Die FVIII-Aktivität wurde mittels des Einstufentests gemessen. Die Area under the Curve (AUC) war bei **Jivi**[®] signifikant höher als bei **Elocta**[®] und repräsentierte bei Anwendung eines populationsbasierten PK-Modells eine im Median um etwa 13 h verlängerte Wirkungsdauer bis zum Erreichen von 1 IU/dl im Falle von **Jivi**[®]. In einer zweiten Studie wurde **Jivi**[®] bei Anwendung vergleichbarer Methoden mit **Adynovate**[®] verglichen, und zwar in der Dosis 50 IU/kg. Ein weiterer untersuchter Aspekt in dieser Studie betraf die Unterschiede bei der chargenspezifischen Dosierung; die Medianwerte der dokumentierten, tatsächlich verabreichten Dosen lag bei 54,3 IU/kg für **Jivi**[®] und 61,4 IU/kg für **Adynovate**[®]. Auf der Grundlage der populationsbasierten PK-Modellierung war die Wirkungsdauer bis zum Erreichen von 1 IU/dl bei **Jivi**[®] verglichen zu **Adynovate**[®] im Median um 16 h verlängert. *Diese beiden Studien wurden von Bayer gesponsert.*

Ingenza gibt Fortschritt im Hinblick auf kostengünstigen FVIII bekannt

In einer [Pressemitteilung](#) gab Ingenza bekannt, dass das Unternehmen einen wichtigen Meilenstein bei seinen Bemühungen zur Entwicklung eines kostengünstigen rFVIII-Produktionsprozesses erreicht hat, um Materialien für ProFactor Pharma Ltd (PFP) herzustellen. Ingenza arbeitet nun an der Finalisierung des Herstellungsprozesses und der Herstellung von Material für die präklinischen toxikologischen Studien von PFP, die zum Jahresende 2020, vor den klinischen Studien 2021, geplant sind.

Biotest stellt präklinische Daten zu neuartigem rFVIII vor

In einem Abstract ([PB1144](#)) zum virtuellen ISTH-Kongress präsentierte Biotest präklinische Ergebnisse für ein neuartiges rFVIII-Protein, das vier albuminbindende Domänen enthält (FVIII-ABD). Es wurde intravenös und subkutan bei zehn Hämophilie-A-Mäusen und drei Göttinger Minischweinen injiziert; zum Vergleich diente Moroctocog alfa (**Refacto**[®]). Zu festgelegten Zeitpunkten (0–240 h) nach Verabreichung wurden Blutproben genommen und auf chromogene FVIII-Aktivität und/oder FVIII-Antigenkonzentration analysiert. Bei den Hämophilie-A-Mäusen wurde eine subkutane Bioverfügbarkeit von FVIII-ABD in Höhe von 15,3 % (Mittelwert) bzw. 18,6 % (Medianwert) bestimmt. Moroctocog alfa konnte nicht nachgewiesen werden. Am Tiermodell der Göttinger Minischweine, deren dermale Struktur der beim Menschen besser entspricht, wurde hinsichtlich des FVIII-ABD – in Abhängigkeit von Dosis und Formulierung – eine subkutane Bioverfügbarkeit von bis zu 50 % festgestellt. Die Autoren des Abstracts kamen zu der Schlussfolgerung, dass mit einem rFVIII-Molekül der nächsten Generation, bei dem vier albuminbindende Domänen vorliegen, eine praktikable Therapieoption erzielt wurde, die eine s.c. Hämophilie-A-Prophylaxe mit dem Vorteil einer erheblichen Verlängerung der Halbwertszeit ermöglicht.

Biotest stellt präklinische Daten zu FVIII mit geringerer Immunogenität vor

In einem Abstract ([PB0223](#)) zum virtuellen ISTH-Kongress stellte Biotest Ergebnisse aus *In-vitro*-Studien vor. Ihr Ziel war die Entwicklung eines FVIII mit geringerer Immunogenität, indem die Anzahl der auf Immunzellen präsentierten FVIII-Peptide reduziert wird, was eine reduzierte Reifung FVIII-spezifischer naiver T-Zellen und folglich eine Abnahme der Produktion hochaffiner inhibitorischer Antikörper zur Folge hätte. Funktions- und Strukturanalysen dieser entimmunisierten FVIII-Variante offenbarten Ähnlichkeiten zu einem nicht modifizierten FVIII-Vergleichsmolekül und anderen zugelassenen rFVIII-Präparaten. Mittels eines *In-vitro*-DC-T-Zell-Assays wurde die Immunogenität der entimmunisierten FVIII-Variante untersucht, die sich dabei als signifikant vermindert erwies. Die Forscher kamen zu Schluss, dass dieses Molekül das Potenzial besitzt, das Risiko der Entwicklung von Hemmkörpern bei Hämophilie-A-Patienten zu senken.

Nicht-Substitutionstherapien

Novo Nordisk stellt Eigenschaften von Mim8 vor

In einem Abstract ([PB1147](#)) zum virtuellen ISTH-Kongress beschrieben Forscher von Novo Nordisk einen bispezifischen Anti-FIXa/Anti-FX-Antikörper, **Mim8**, der hämostatische Eigenschaften sowohl in *in vitro* als auch in Blutungsmodellen bei HA-Mäusen zeigte. In den präklinischen Tiermodellen zeigt Mim8 eine um den Faktor 15 erhöhte Potenz im Vergleich zu **Hemlibra**[®]. Das Fazit des Abstracts lautet, dass Mim8 in den präklinischen Studien einen wirksamen hämostatischen Effekt hatte. Die Aktivität von Mim8 ergibt sich aus der effizienten Anlagerung an FIXa und FX auf der gerinnungsfördernden Membranoberfläche und einer starken Stimulierung der proteolytischen Aktivität von FIXa. Die physiologische Funktion von FIXa besteht in der Aktivierung des FX durch proteolytische Spaltung (Abspaltung eines Teils des Proteins).

Gleichwertigkeit des Faktor-VIII-Levels von Hemlibra®

In einem Abstract ([PB1149](#)) auf dem virtuellen ISTH-Kongress präsentierten Forscher Daten zum Ausmass, in dem **Hemlibra®** die Gerinnungsstörung korrigiert und wie dies mit den FVIII-Aktivitätsleveln korrespondiert. 25 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hämophilie (Gruppe 1) und 11 Patienten mit schwerer Hämophilie mit Hemmkörpern unter einer Therapie mit Hemlibra® (Gruppe 2) nahmen an der Studie teil. Die bei beiden Gruppen entnommenen Blutproben wurden auf FVIII-Aktivität (Gruppe 1) und Thrombinbildung (beide Gruppen) getestet. Alle Patienten unter Hemlibra® hatten ein prognostiziertes FVIII-Aktivitätsniveau von über 10 %, die meisten über 20 %. Die breite Streuung beim prognostizierten FVIII-Aktivitätsniveau korrelierte eng mit dem Körpergewicht: Die schwersten Patienten hatten die niedrigsten vorhergesagten FVIII-Aktivitätslevel. Zur Beurteilung dieses Zusammenhangs werden weitere Daten erhoben. Bei den weiteren Untersuchungen ist das Verständnis der Korrektur der Gerinnungsstörung durch die Nicht-Substitutionstherapien ein wichtiges Ziel.

Daten zu Gelenkgesundheit und körperlicher Aktivität unter Hemlibra® aus der klinischen Routinepraxis

In einem Abstract ([PB1161](#)) zum virtuellen ISTH-Kongress untersuchten Forscher die Ergebnisse der körperlichen Gelenkuntersuchung und der körperlichen Aktivität an einer Kohorte von Probanden mit Hämophilie A (PwHA) unter Therapie mit **Hemlibra®**. Die Daten in Bezug auf Alter, Hemmkörperstatus, Vorbehandlung, körperliche Aktivität, ABR und Hämophilie-Gelenkgesundheits-Score (HJHS) von Menschen mit HA, die über mindestens 6 Monate mit Hemlibra® behandelt worden waren, wurden nach erteilter Einwilligung aus einer monozentrischen Kohortenstudie (*HemoPICS*) extrahiert. Für jeden Teilnehmer wurde die Gelenk-ABR- und HJHS-Progression vor und nach Beginn der Hemlibra®-Therapie verglichen. Es wurden Daten von 58 HA-Patienten mit einem Ausgangs-FVIII-Level von < 1 % bis 6 % (bei Baseline) ausgewertet. Das Alter zu Studienbeginn lag im Median bei 12,8 Jahren (Bereich: 0,6–79,8 Jahre). Die mediane Dauer unter Hemlibra® betrug 10,9 Monate (Bereich: 6,2–44,2 Monate). 9 Teilnehmer wiesen aktive Hemmkörper auf, während dies bei 49 nicht der Fall war, darunter 39 (80 %) mit bestehender FVIII-Prophylaxe. Bei allen Patienten kam es zu einer verbesserten Gelenk-Blutungsrate (ABR), einschliesslich der Patienten ohne Hemmkörper ($p = 0,03$). In der gesamten untersuchten Gruppe verlangsamte sich die HJHS-Progression ($p = 0,03$), jedoch war dies bei den Subgruppen-Analysen nicht signifikant.

Auswirkungen von Hemlibra® auf die gesellschaftliche Belastung: eine australische Studie

In [einem](#) in *Haemophilia* (Haemophilia. 2020;26(Suppl. 5): 21–29) im Mai 2020 veröffentlichten Artikel des Institute for Governance and Policy Analysis an der Universität von Canberra wurden (mit finanzieller Unterstützung durch Roche) die gesellschaftlichen Kosten der Einführung von **Hemlibra®** für die Behandlung der Hämophilie A (HA) in Australien modelliert. Insgesamt ergab das Modell eine geschätzte Reduktion der Kosten für FVIII-Blutprodukte in Höhe von 64,2 % und für Bypassing-Medikamente (BPA) in Höhe von 92 %. Die Modellierung ergab zudem eine Reduktion um 30,7 % bei den nicht behandlungsbezogenen direkten Kosten sowie um 19,1 % bei den indirekten Kosten (2,732 Mio. AU\$), inklusive Erwerbsunfähigkeitsrenten, Produktivitätseinbussen und Fehlzeiten bei Arbeit und Schule.

Meldung unerwünschter Ereignisse bei Patienten unter Hemlibra® in Grossbritannien

In einem Abstract ([PB0962](#)) zum virtuellen ISTH-Kongress berichtete die Arbeitsgruppe «Komorbiditäten» der UK Haemophilia Centres Doctors' Organisation (HCDO) über unerwünschte Ereignisse (UE), die an die nationale Hämophilie-Datenbank (National Haemophilia Database) im Zusammenhang mit Patienten gemeldet wurden, die im UK im Zeitraum von Februar 2018 bis Januar 2020 mit **Hemlibra®** behandelt worden waren. Die 101 HA-Patienten mit Hemmkörpern und 71 HA-Patienten ohne Hemmkörper wurden im Median (IQR) für 13,1 Monate (Bereich: 4,6–194 Monate) mit Hemlibra® behandelt, entsprechend 969 Monaten insgesamt, bzw. im Median für 2,0 Monate (Bereich: 1,3–

2,7 Monate), entsprechend 1.080 Monaten insgesamt. Thrombotische Mikroangiopathien oder gegen den Wirkstoff gerichtete Antikörper wurden nicht gemeldet. Es wurden drei mögliche thrombotische Ereignisse und zwei Todesfälle gemeldet: Beim ersten handelte es sich um einen 51-Jährigen, der an Multiorganversagen mit Komplikation durch eine virale Infektion verstarb. Im zweiten Fall, einem 27 Jahre alten Mann, war es zu einer intraabdominalen Blutung gekommen; er wurde mit erheblicher Verzögerung mit einem hypovolämischen Schock und Multiorganversagen ins Krankenhaus eingeliefert. Acht Patienten (4,5 %) berichteten über Hautreaktionen: Bei fünf von ihnen (2,9 %) handelte es sich um leichte lokalisierte Reaktionen, um systemischen Ausschlag bei zwei Patienten sowie um rezidivierende Reaktionen von zunehmenden Schweregrad, die zum Absetzen von Hemlibra® führten, bei einem Patienten (0,6 %). Arthralgien an kleinen Gelenken wurden bei zwei (1,2 %) und gastrointestinale Symptome bei drei Patienten (1,7 %) gemeldet. Fünf Patienten (2,9 %) meldeten Kopfschmerzen, die kurz nach der Dosisgabe auftraten: leichte, die von selbst abklangen, bei zwei Patienten; stärkere, die eine bildgebende Abklärung erforderten, ebenfalls bei zwei; sowie so starke, dass eine Einweisung ins Krankenhaus und Absetzung des Arzneimittels erforderlich war, bei einem Patienten. Zu den weiteren Meldungen gehörten Appendizitis (n = 1) und Osteonekrose (n = 1). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine fortgesetzte Nachbeobachtung notwendig ist, um Aussagen zur langfristigen Sicherheit machen zu können, insbesondere im Hinblick auf thrombotische Ereignisse. Kopfschmerzen, die so stark waren, dass eine Bildgebung erforderlich war, wurden erstmals gemeldet. Eine zuverlässige, belastbare Daten liefernde Pharmakovigilanz ist bei allen HA-Therapien erforderlich, um eine Verzerrung (Bias) bei den Meldungen zu vermeiden.

Einfluss von Hemlibra® auf den Lebensstil der Patienten

Forscher der Universität von Colorado ([Abstract MED-PP-010 \(616\)](#) der virtuellen Gipfelkonferenz der WFH) befragten im Rahmen einer Massnahme zur Qualitätsverbesserung Menschen mit HA, die für mindestens einen Monat am Hemophilia and Thrombosis Center (UCHTC) mit **Hemlibra®** behandelt worden waren; dadurch sollten Herausforderungen bei den Versorgungsleistungen identifiziert werden, ausserdem sollte dadurch engmaschig auf unerwünschte Wirkungen oder unerwartete Komplikationen kurz nach der Zulassung des Arzneimittels überwacht werden. Die mittels schriftlich fixierter Fragebögen durchgeführten telefonischen Befragungen von erwachsenen Patienten oder Betreuungspersonen von behandelten Kindern dauerten 5–10 Minuten und hatten unerwünschte Wirkungen, Blutungen, die körperliche Aktivität, Einnahme von Schmerzmitteln und Reiseaktivitäten zum Inhalt. 69 Patienten wurden (Stand 1. September 2019) in die Studie aufgenommen. Für 47 Patienten im Alter von 6 Monaten bis 79 Jahren (Mittelwert 18,3 Jahre, Median 13,1 Jahre), die Hemlibra® für 1,2 bis 40,5 Monate (Mittelwert 9,4 Monate, Median 6,6 Monate) angewendet hatten, wurden Befragungsergebnisse erhoben. Hemlibra® war mit einer Verbesserung des Gelenkgesundheits-Score (23/29, 79 %), verminderter Schmerzmittelanwendung (13/20, 65 %), Abnahme der Arbeits-/Schulfehlzeiten (23/33, 70 %) sowie vermehrter körperlicher Aktivität (26/47, 55 %) assoziiert. Mehrere Menschen mit HA berichteten von ausgelassenen Dosen Hemlibra®, was auf eine mangelhafte Therapietreue hindeuten könnte.

Präklinische Studien zu einem neuen FVIII-mimetischen bispezifischen Antikörper

In einem Abstract ([PB1145](#)) zum virtuellen ISTH-Kongress stellten Forscher aus Chugai in Japan die Ergebnisse ihrer Arbeit zur Entwicklung neuer Generationen von Emicizumab vor; das Ziel dabei ist, eine Verbesserung bei der Häufigkeit der Dosisgabe oder dem Volumen und/oder der hämostatischen Aktivität und letztlich den Status «nicht hämophil» zu erreichen. Sie entwickelten vierkettige asymmetrische, bispezifische Antikörper mit den Bezeichnungen **NXT004** bis **NXT007**, die in vitro die FVIII-äquivalente Aktivität der Plasmathrombin-Bildung auf ein Niveau ähnlich dem von Standard-FVIII (100 %) erhöhten. Die hämostatische Aktivität wurde an nicht menschlichen Primaten (NHPs) mit erworbener Hämophilie A mit einer niedrigen Dosis des Antikörpers bestätigt. Dabei zeigte NXT004 bei den NHPs eine annähernd dreiwöchige Halbwertszeit. Aus diesen Ergebnissen schlossen die Autoren durch Simulation, dass der entwickelte Antikörper das Potenzial haben kann, einen nicht hämophilen Bereich der FVIII-äquivalenten Thrombinbildungsaktivität durch s.c. verabreichte Dosen alle vier Wochen klinisch aufrechtzuerhalten. Derzeit läuft eine klinische Studie der Phase I/II an gesunden Freiwilligen und Menschen mit HA.

Gentherapie

FDA verweigert wegen noch ausstehender Bereitstellung von Daten der vollständigen Patientenkohorte in der klinischen Phase-III-Studie die Zulassung für ROCTAVIAN® (Valoctocogen Roxaparvovec)

Am 18. August gab die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA ein vollständiges Antwortschreiben (Complete Response Letter, CRL) an BioMarin heraus, in dem sie weitere Informationen anforderte, um eine belastbare Evaluierung der Gentherapie von BioMarin für Hämophilie A, **ROCTAVIAN®**, zu ermöglichen. In dem Antwortschreiben forderte die FDA BioMarin dazu auf, die Zwei-Jahres-Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für alle 134 Patienten der Phase-III-Studie (*GENEr8-1*, NCT03370913) bereitzustellen. Nach einer Aufforderung durch die EMA, die vollständigen 12-Monats-Daten aller Teilnehmer an der Phase-III-Studie, die Ende November 2020 vorliegen, bereitzustellen, gab BioMarin am 5. November den Rückzug des Antrags auf Zulassung durch die EMA bekannt. BioMarin geht davon aus, im zweiten Quartal 2021 den neuen Antrag auf Marktzulassung bei der EMA einreichen zu können.

Die zuvor erwähnte Anfrage nach zusätzlichen Daten betrifft vermutlich die Beständigkeit der FVIII-Expression. In der Phase-I/II-Studie sanken die FVIII-Aktivitätslevel von 64,3 IU/dl (Mittelwert) ein Jahr nach der Hochdosis-Behandlung auf einen Mittelwert von 24,2 IU/dl vier Jahre nach der Behandlung, entsprechend einer Abnahme um 63 %.

Die Aktualisierung nach vier Jahren für die Kohorte mit 6×10^{13} vg/kg sowie die nach drei Jahren für die Kohorte mit 4×10^{13} vg/kg zeigte, dass alle Patienten weiterhin keine prophylaktische FVIII-Therapie erhielten, seitdem ihnen ihre Einzeldosis Valoctocogen Roxaparvovec verabreicht worden war. Die kumulative mittlere ABR bleibt bei beiden Kohorten auf einem Wert < 1 und unterhalb dem Ausgangsniveau vor der Behandlung (Baseline). Die mittlere ABR nach vier Jahren für die Kohorte mit 6×10^{13} vg/kg betrug 1,3 und die mittlere ABR nach drei Jahren für die Kohorte mit 4×10^{13} vg/kg lag bei 0,5. Im Laufe des zurückliegenden Jahres blieben sechs der sieben Teilnehmer in der Kohorte mit 6×10^{13} vg/kg und fünf der sechs Teilnehmer in der Kohorte mit 4×10^{13} vg/kg frei von spontanen Blutungen. Vier Jahre nach der Infusion von Valoctocogen Roxaparvovec wurde das mittlere FVIII-Aktivitätslevel aller Patienten der 6×10^{13} -vg/kg-Kohorte mittels des chromogenen Substrat-(CS-)Assays als 24,2 IU/dl und mittels des One-Stage-(OS-)Assays als 35,4 IU/dl bestimmt. Das mediane FVIII-Aktivitätslevel nach vier Jahren betrug 16,4 IU/dl (gemessen mittels CS-Assay) bzw. 23,4 IU/dl (gemessen mittels OS-Assay). Diese Messwerte beruhen auf Daten von sechs der sieben Teilnehmer, da im Falle des siebten Studienteilnehmers keine auswertbare Probe erhalten werden konnte.

Es wurden keine grösseren Bedenken hinsichtlich der Sicherheit gemeldet.

Aktualisierte Ergebnisse für SB-525 in der ALTA-Studie und Dosisgabe beim ersten Patienten in der AFFINE-Studie

Bei der virtuellen Gipfelkonferenz der WFH wurden aktualisierte Ergebnisse der Gentherapie-Studie ALTA der Phase I/II (NCT03061201) zu **SB-525** (Giroctocogen Fitelparvovec) zur Behandlung von Hämophilie A vorgestellt. Bis zu 14 Monate nach einer einmaligen Infusion von SB-525 blieben bei allen fünf Patienten mit schwerer Hämophilie A, die mit der höchsten Dosis behandelt wurden, dauerhafte Anstiege der FVIII-Gerinnungsaktivität aufrechterhalten. Mit Stand zum März 2020 wurden fünf Patienten mit der höchsten Dosis (3×10^{13} vg/kg) zwischen 33 und 65 Wochen nachbeobachtet und zeigten Anstiege der FVIII-Aktivität, und zwar einen medianen Anstieg von 64,2 %, gemessen mittels chromogenem Assay. Nur für einen Patienten waren Ein-Jahres-Daten verfügbar. Es wurden keine Blutungsereignisse dokumentiert und nach der ersten Anwendung des prophylaktischen Faktors waren keine weiteren FVIII-Infusionen erforderlich.

Bei der ALTA-Studie werden die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer einmaligen Infusion von vier ansteigenden Dosen SB-525 – 9×10^{11} vg/kg, 2×10^{12} vg/kg, 1×10^{13} vg/kg und 3×10^{13} vg/kg – an elf Männern mit schwerer Hämophilie A untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 30 Jahre (Bereich: 18–47 Jahre).

Pfizer und Sangamo [gaben im Oktober bekannt](#), dass dem ersten Teilnehmer an der Phase-III-Studie AFFINE eine Dosis SB-525 verabreicht worden ist. [AFFINE](#) ist eine weltweite, multizentrische offene Phase-III-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von SB-525 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie A zu bewerten. Primärer Endpunkt ist der Einfluss auf die ABR über einen Zeitraum von 12 Monaten nach der Behandlung im Vergleich zur ABR unter einer FVIII-Substitutionstherapie.

Aktuelle Daten aus der Phase-I/II-Studie SPK-8011

Im Rahmen einer Präsentation anlässlich des virtuellen ISTH-Kongresses stellten Forscher von Spark (ein Unternehmen der Roche-Gruppe) aktuelle Daten der Phase-I/II-Studie zu **SPK-8011** vor, einem neuartigen biotechnologisch hergestellten AAV-Vektor, bei dem das Capsid AAV-LK03 verwendet wird, das auch als Spark200 bezeichnet wird. 14 Teilnehmern dieser Phase-I/II-Studie wurde eine Einzeldosis des Prüfpräparats SPK-8011 verabreicht, und zwar in Höhe von 5×10^{11} vg/kg bei zwei, von 1×10^{12} vg/kg bei drei sowie von 2×10^{12} vg/kg bei neun Probanden.

Mit Stand vom 3. Juni 2020, dem Daten-Stichtag, zeigen die Ergebnisse für die insgesamt fünf Teilnehmer in den Kohorten mit der Dosis 5×10^{11} vg/kg bzw. 1×10^{12} vg/kg sowie für sieben Teilnehmer der Kohorte mit der Dosis 2×10^{12} vg/kg ein für den Übergang in die Phase III akzeptables Sicherheitsprofil: eine Reduktion der ABR um 91 %, eine Reduktion der FVIII-Infusionen um 96 % sowie eine stabile und dauerhafte Faktor-FVIII-Expression nach einer Nachbeobachtung von 2 (n = 5) bis 3,3 (n = 1) Jahren. Wie bereits berichtet, ging bei zwei von neun Teilnehmern in der Dosiskohorte mit 2×10^{12} vg/kg die FVIII-Expression verloren, vermutlich aufgrund einer capsidbasierten Immunreaktion, und es wurde eine medikamentöse Behandlung mit Steroiden und auch Immunsuppressiva erforderlich. Therapieschemata mit optimaler Vektordosis und Immunsuppressiva, einschliesslich Alternativen zur täglichen oralen Einnahme von Steroiden, werden in der Phase I/II untersucht, um eine vorhersagbare, sichere, wirksame und dauerhafte FVIII-Expression zu optimieren.

Langzeit-Studie zur AAV-Gentherapie an Hunden mit Hämophilie A zeigt Integration des viralen Vektors

Im Oktober wurde ein Bericht über eine Langzeit-Studie zur Adeno-assoziiert-viralen (AAV-) Gentherapie an neun Hunden mit Hämophilie A veröffentlicht, die mit einer AAV-Gentherapie behandelt und über einen Zeitraum von bis zu zehn Jahren [behandelt und nachbeobachtet worden waren](#). Den Hunden waren AAV8- oder AAV9-Vektoren verabreicht worden, die den caninen Faktor VIII exprimieren (AAV-cFVIII); dadurch wurde die FVIII-Defizienz auf ein Niveau von 1,9–11,3 % der normalen FVIII-Aktivitätslevel korrigiert. Bei zwei der neun Hunde stieg die FVIII-Aktivität, beginnend etwa vier Jahre nach der Behandlung, graduell an. Diese Daten lassen darauf schließen, dass der Anstieg der FVIII-Proteinexpression bei zwei Hunden durch klonale Expansion der Zellen mit den integrierten Vektoren verursacht sein könnte. Die Ergebnisse unterstützen die klinische Entwicklung einer auf die Leber gerichtete AAV-Gentherapie für Hämophilie A; zugleich unterstreichen sie die Bedeutung der langfristigen Überwachung hinsichtlich einer potenziellen Genotoxizität. Bei keinem der Hunde zeigten sich Anzeichen eines Tumors oder einer veränderten Leberfunktion.

Daten aus der ersten gentherapeutischen Studie zur Anwendung von BAY 2599023 beim Menschen

Die in einer Präsentation von Dr. Steven Pipe von der Universität von Michigan anlässlich des virtuellen ISTH-Kongresses vorgestellten [Ergebnisse](#) von den ersten sechs Patienten, die in der Phase-I/II-Studie zu **BAY 2599023** eine Einzeldosis erhielten, zeigen, dass die Gentherapie auf sichere Weise eine anhaltende Produktion von FVIII fördert.

Damit wird spontanen Blutungen bei Menschen mit schwerer Hämophilie A effektiv vorgebeugt. Nach Angaben der Forscher zeigen die bislang im Rahmen dieser klinischen Studie behandelten Patienten auch über ein Jahr nach der Behandlung eine andauernde FVIII-Aktivität. Diese Gentherapie-Studie zu Hämophilie A ([NCT03588299](#)) wird von Bayer in Zusammenarbeit mit Ultragenyx Pharmaceuticals entwickelt. Bei BAY 2599023 wird der AAVhu37-Serotyp verwendet, der wegen seines effizienten, auf die Leber als Zielorgan gerichteten FVIII-Gentransfers und der langfristig andauernden FVIII-Expression ausgewählt wurde. Dr. Pipe präsentierte auch vorläufige Daten zur Seroprävalenz, die darauf schließen lassen, dass aufgrund einer niedrigen Rate an zuvor existierenden neutralisierenden Antikörpern gegen den AAVhu37-Vektor im Vergleich zu anderen AAV-basierten Gentherapien eine breite Patientenbasis geeignet sein könnte. Ziel bei der Phase-I/II-Studie ist es, 30 geeignete Patienten in verschiedenen Prüfzentren in den USA und Europa zu rekrutieren. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten werden jeweils einer der folgenden vier ansteigenden Dosen von BAY 2599023 zugewiesen: 0,5 x 10¹³ Genkopien pro Kilogramm (gc/kg), 1,0 x 10¹³ gc/kg, 2,0 x 10¹³ gc/kg und 4,0 x 10¹³ gc/kg.

Präklinische Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten für SIG-001

In einem Abstract ([PB1153](#)) zum virtuellen ISTH-Kongress bewerteten Forscher von Sigilon Therapeutics die präklinische Sicherheit und Toxikologie von **SIG-001**, einer Zelltherapie mit gentechnisch veränderten humanen Zellen, die hFVIII exprimieren.

SIG-001 ist ein Produktkandidat, der aus einer zwei Kompartimente umfassenden, 1,5 mm grossen Alginat-Sphäre besteht.

Diese Kugel enthält die Zellen, die dosisabhängig einen funktionell aktiven hFVIII produzieren können, den Blutungsphänotyp von Hämophilie-A-Mäusen korrigieren und in Tiermodellen für mindestens sechs Monate lebensfähige Zellen erhalten können (Carmona, ASH 2019). Die Zellen befinden sich in einem inneren Kompartiment, das von einer äusseren Alginat-Schicht umgeben ist, an die eine firmenintern entwickelte Verbindung konjugiert ist, die die Fremdkörper-Immunreaktion verhindern soll. Sechs Monate nach Einbringen in die Mäuse blieben die SIG-001-Sphären mitsamt lebensfähiger Zellen intakt, ohne dass sicherheits- oder toxikologie-relevante Befunde festgestellt wurden. Die Wissenschaftler führten an immunkompetenten Mäusen ausserdem eine Untersuchung mit defekten Sphären durch;

dabei ergaben sich für bis zu einen Monat nach Verabreichung für keine der Komponenten der absichtlich beschädigten Sphären sicherheitsbezogene Bedenken. Schliesslich wurden auch keine toxikologisch relevanten Effekte beobachtet, nachdem 6 Monate zuvor leere Sphären laparoskopisch in den Peritonealraum von NHPs eingebracht worden waren. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass diese Sicherheitsstudien, in Kombination mit den zuvor publizierten *In-vivo*-Wirksamkeitsdaten darauf hindeuten, dass bei der präklinischen Evaluierung von SIG-001 keine sicherheits- oder toxikologisch relevanten Anzeichen festgestellt wurden und die Behandlung zu langfristig andauernden FVIII-Aktivitätsniveaus führt.

Die Rekrutierungsphase für die erste Studie zu SIG-001 am Menschen begann im September 2020.

uniQure gibt Herabstufung der Priorität des klinischen Studienprogramms zu AMT-180 bekannt

In einer Pressemitteilung gab uniQure bekannt, dass das Unternehmen plant, die Priorität seines Forschungsprogramms zu AMT-180 für Patienten mit Hämophilie A herabzustufen. AMT-180 ist ein neuartiger klinischer AAV5-Gentherapie-Kandidat, der ein Transgen für eine Variante von FIX (FIX-FIAV) codiert. Er weist vier Aminosäure-Substitutionen auf, welche durch einen proprietären, für die Primatenleber spezifischen Promotor reguliert werden. Nach Aktivierung des inaktiven FIX-FIAV zum aktivierten FIX-FIAV wird die Hämostase durch FVIII-unabhängige Aktivierung von FX induziert; somit wird AMT-180 zu einem starken Kandidaten zur Behandlung von Hämophilie-A-Patienten mit oder ohne Hemmkörper. Das AMT-180-Forschungsprogramm befand sich in der präklinischen Phase.

Faktor-Substitutionstherapien

Befragung von mit Idelvion®, Alprolix® oder Standard-rFIX behandelten japanischen HB-Patienten

Die mit CSL Behring verbundenen Forscher untersuchten die Erfahrungen der Patienten, die eine Prophylaxe mit entweder rIX-FP mit verlängerter Halbwertszeit (**Idelvion®**), rFIXFc (**Alprolix®**) oder dem rFIX mit Standard-Halbwertszeit erhielten ([Abstract MED-PP-009 \(382\)](#) bei der virtuellen Gipfelkonferenz der WFH)).

An dieser Querschnittsstudie nahmen 74 Hämophilie-B-Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren teil, davon 66 mit einem FIX-Level von < 1 %, die für mindestens sechs Monate mit rIX-FP, rFIXFc oder rFIX behandelt wurden. Sie füllten einen Fragebogen aus, in dem neben Daten zur Person (Alter, Schweregrad der Erkrankung, Gewicht) die Anzahl der spontanen und verletzungsbedingten Blutungen in den zurückliegenden 12 Monaten sowie die aktuelle Infusionshäufigkeit und Dosierung erfasst wurden. Die mittlere (mediane) ABR bei den Patienten, die ihr derzeitiges Markenprodukt für mindestens 1 Jahr erhalten hatten, betrug bei rIX-FP 3,1 (2,0; n = 17), bei rFIXFc 6,3 (4,5; n = 18) und bei rFIX 13,8 (13,0; n = 19); hinsichtlich der spontanen ABR (AsBR) wurden Werte von 1,6 (1,0; n = 17) für rIX-FP, 3,4 (2,0; n = 18) für rFIXFc und 4,4 (4,0; n = 19) für rFIX erhalten. Alle rIX-FP-Patienten und 69,6 % der rFIXFc-Patienten erhielten die Prophylaxe einmal wöchentlich oder in längeren Dosierungsintervallen; alle rFIX-Patienten erhielten ihre Prophylaxe-Dosis alle vier Tage oder häufiger. Der mittlere (mediane) Arzneimittelverbrauch lag bei 31,7 (31,5) IU/kg/Woche bei rIX-FP, 58,9 (54,5) IU/kg/Woche bei rFIXFc sowie 90,3 (89,7) IU/kg/Woche bei rFIX.

Die Forscher schlussfolgerten, dass Produkte mit verlängerter Halbwertszeit wie rIX-FP den Verbrauch und die Dosierung bei Aufrechterhaltung und potenziell verbesserter Wirksamkeit senken können.

Daten zu kanadischen Hämophilie-B-Patienten aus der klinischen Routinepraxis

Im Rahmen des virtuellen ISTH-Kongresses wurden Daten des kanadischen Registers für Blutungsstörungen (Canadian Bleeding Disorders Registry, CBDR; [Abstract PB0905](#)) zu einer nicht interventionellen, retrospektiven Studie vorgestellt, die anhand von Infusionsberichten aus spezialisierten Hämophilie-Therapiezentren und direkt von Patienten erfasst wurden. Diese Berichte dienten dazu, um die unter klinischen Routinebedingungen erhaltenen Therapieergebnisse bei kanadischen Hämophilie-B-Patienten zu bewerten, die für mindestens 3 Monate **Rebinyn®/Refixia®** in verschiedenen klinischen Situationen (Prophylaxe, bedarfsweise Behandlung, Behandlung von Durchbruchblutungen) erhalten hatten. Zum Vergleich mit zuvor angewendeten Produkten wurden nur Patienten eingeschlossen, für die Daten im CBDR für den 6-monatigen Zeitraum vor der Umstellung auf Rebinyn®/Refixia® vorlagen.

Zum Zeitpunkt des Daten-Cut-off (30. September 2019) wurden 40 Patienten im Alter von 44 Jahren (Median) in die Auswertung aufgenommen. Hinsichtlich des Krankheitsschweregrads ergab sich folgende Verteilung: 2,5 % leicht, 40 % mittelschwer, 55 % schwer und 2,5 % unbekannt. Zu Studienbeginn lagen bei fünf Patienten zehn Zielgelenke gemäss Definition der ISTH vor. Die meisten Patienten hatten zuvor **Alprolix®** erhalten (55 % versus 40 % rFIX), die meisten davon erhielten zuvor eine prophylaktische Therapie (85 % versus 15 % bedarfsweise). Bei keinem der Patienten lag eine Hemmkörperbildung vor – weder aktuell noch in der Vorgeschichte. Während der Behandlung mit Rebinyn®/Refixia® über eine mediane Dauer von 11,11 Monaten wurden bei 22 Patienten insgesamt 106 Durchbruchblutungen gemeldet; von 42 % der Patienten wurden keine Blutungen gemeldet. Die annualisierte Blutungsrate (ABR) war nach Umstellung auf Rebinyn®/Refixia® niedriger als unter den zuvor angewendeten Arzneimittelprodukten.

Bei den von Alprolix® auf Rebinyn®/Refixia® umgestellten Patienten sank die ABR von 4,8 auf

2,7. Der Zeitraum seit der letzten dokumentierten prophylaktischen Injektion bis zum Beginn der Blutung betrug im Median 7,1 Tage und die mittlere Anzahl der erforderlichen Injektionen zur Behandlung einer Blutung lag bei 1,23.

Die ersten Daten deuten auf verbesserte blutungsbezogene Ergebnisse mit geringerem Faktor-Verbrauch hin, nachdem auf Rebinyn®/Refixia® umgestellt wurde, und zwar unabhängig davon, ob die Patienten zuvor Standard-Präparate oder solche mit verlängerter Halbwertszeit erhalten hatten. *Zu den Autoren dieses Abstracts gehören Vertreter von Novo Nordisk.*

Endgültige Ergebnisse der Phase-II-Studie DLZ-201

Endgültige Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Phase-IIb-Studie zu **Dalcinonacog alfa (DalcA)**, einer s.c. verabreichten FIX-Therapie, die zur Behandlung von Hämophilie B von Catalyst Biosciences entwickelt wurde, wurden im Rahmen der virtuellen Gipfelkonferenz der World Federation of Hemophilia im Juni 2020 vorgestellt.

Das Studiendesign sollte die tägliche s.c. Dosisgabe und Fähigkeit zur Aufrechterhaltung eines schützenden Steady-State-FIX-Levels von über 12 % bei sechs Probanden mit schwerer Hämophilie B bewerten. Jeder Patient erhielt eine intravenöse Einzeldosis, gefolgt von täglichen s.c. DalcA-Dosen über einen Zeitraum von 28 Tagen. Erfasst wurden Daten zu Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit, Verträglichkeit und Bildung von Arzneimittelantikörpern. Die Daten der Studie zeigten, dass nach 28 Tagen mit täglicher s.c. DalcA-Dosisgabe das schützende Ziel-FIX-Level von > 12 % bei allen Teilnehmern erreicht wurden; die FIX-Level betrugen dabei bis zu 27 %, bei einer Halbwertszeit von 2,5 bis 5,1 blutungsfreien Tagen. Dies belegt die prophylaktische Wirkung sowie das Potenzial für geringere Dosen oder eine weniger häufige Verabreichung der Dosis. Die Injektionsvolumina lagen unter 1 ml. Ein Patient brach an Tag 7 die Teilnahme ab, nachdem er von Reaktionen an der Injektionsstelle nach subkutaner Verabreichung der ersten 3 Dosen berichtet hatte. Es wurden keine neutralisierenden Hemmkörper nachgewiesen, ebenso wurden keine schweren unerwünschten Ereignisse (SUE) dokumentiert. Einige Patienten berichteten über leichte Schmerzen und/oder Rötungen, hauptsächlich im Zusammenhang mit den ersten Injektionen. Es traten keine thrombotischen Ereignisse auf, und bei den Blutgerinnungsmarkern D-Dimer, Prothrombinfragment 1 + 2, Thrombin-Antithrombin und Fibrinogen ergaben sich keinerlei prothrombotischen Anzeichen.

Gentherapie

Erfahrungen bei Operationen an Patienten, die mit einer Gentherapie mit Fidanacogen Elaparvovec (ehemals SPK-9001) behandelt wurden

In einem Abstract ([PB1096](#)) anlässlich des virtuellen ISTH-Kongresses bewerteten Forscher von Spark-Pfizer die Sicherheit und Wirksamkeit einer Gentherapie unter Verwendung von **Fidanacogen Elaparvovec** (ehemals **SPK-9001**) bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen mussten.

Diese Gentherapie nutzt ein biotechnologisch hergestelltes Capsid eines hepatotropen AAV-Vektors und eine transgene Kassetten zur Expression einer hoch aktiven Variante des hFIX-Padua-Transgens mithilfe eines leberspezifischen Promotors. Im Rahmen einer Phase-I/IIa-Studie mit fortlaufender Nachbeobachtung erhielten 15 Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Hämophilie B (FIX-Aktivität ≤ 2 %) Fidanacogen Elaparvovec. Fidanacogen Elaparvovec zeigte über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren eine anhaltende Wirksamkeit, gemessen anhand der FIX-Aktivität im Steady-State, der ABR und der annualisierten Infusionsrate. Das Präparat wurde gut vertragen; bislang wurden keine behandlungsbedingten SUE gemeldet. Zwei Patienten hatten SUE, die nicht mit der Behandlung in Zusammenhang standen, und zwar in Form einer Appendizitis und einer als Notfall behandelten lumbalen Diskektomie. Diese beiden SUE wurden erfolgreich, ohne übermäßige Blutung und ohne exogen zugeführten FIX behandelt. Die FIX-Aktivitätslevel waren bei der letzten verfügbaren Messung vor dem Ereignis im leicht erhöhten Bereich (26,3 % bzw. 11,8 %, gemessen mittels eines im Zentrallabor durchgeführten Einstufentests).

Dies sind die ersten dokumentierten Fälle von operativen Eingriffen an Patienten mit Hämophilie B, die FIX-Padua über eine AAV-basierte Gentherapie erhalten hatten.

Jüngste Fortschritte bei der Entwicklung von AMT-061

Zu den laufenden Studien zu **AMT-060** (Dosis 5e12 gc/kg und 2e13 gc/kg; n = 5 pro Dosis) und **AMT-061** (2e13 gc/kg; n = 3) an Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B präsentierten die Forscher im Rahmen der virtuellen WFH-Gipfelkonferenz einen Überblick über die Ergebnisse ([Abstract MED-FP-010 \(258\)](#)). Bei AMT-060/AMT-061 handelt es sich um AAV5-Vektoren, die ein codonoptimiertes hFIX-Gen (AMT-060: Wildtyp; AMT-061: 2 Nukleotid-Austausche, die zur hoch aktiven Padua-Variante führen) mit einem leberspezifischen Promotor enthalten.

Alle Teilnehmer sind erwachsene Männer mit einem FIX-Level von $\leq 2\%$ und schwerem Blutungsphänotyp. Bei allen Teilnehmern der Phase-I/II-Studie wurde 3–3,5 Jahre nach der Dosisgabe stabil FIX exprimiert (mittlere FIX-Aktivität nach 1, 2 und 3 Jahren: 4 %, 6,8 % und 7,3 % bei niedrigdosiertem AMT-060 sowie 7,1 %, 8,4 % 7,9 % bei der höheren Dosis). Acht von neun Teilnehmern brachen nach der Behandlung die Prophylaxe ab und hatten bis zur letzten Nachuntersuchung keine weitere Prophylaxe bekommen. Bei drei Teilnehmern kam es nach 4–16 Wochen zu vorübergehenden, asymptomatischen Erhöhungen der Leberenzyme ohne Auswirkung auf die FIX-Expression. Nach den ersten 3,5 Monaten der Nachbeobachtung wurde ein einziges UE (Gelenkschwellung) im Zusammenhang mit der Behandlung gemeldet. Bei drei Teilnehmern der Gruppe mit niedriger Dosis wurde retrospektiv das Vorliegen von neutralisierenden Antikörpern (NAbs) gegen AAV5 bei Baseline festgestellt. Die NAbs hatten keinen Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von AMT-060. In der Phase-IIb-Studie stieg die mittlere FIX-Aktivität – trotz der geringen Titer von AAV5-NAbs bei Baseline – von 31 % nach sechs Wochen bzw. auf 45 % nach 36 Wochen an. Nach der Behandlung traten keine Blutungen auf, es war keine FIX-Substitution erforderlich (ausser im Fall einer Operation) und es gab keine klinisch bedeutsamen Erhöhungen der Leberenzyme. Ein Teilnehmer hatte zwei leichte UE, die möglicherweise mit der Behandlung in Zusammenhang standen: Kopfschmerzen und leicht erhöhtes C-reaktives Protein (CRP ist ein Marker für das Vorliegen einer Entzündung). Bei keinem Teilnehmer der beiden Studien kam es zur Bildung von FIX-Hemmkörpern.

Die Forscher kamen zu dem Schluss, dass eine einmalige AMT-060-Behandlung zu einer stabilen, langfristigen FIX-Aktivität führte, ohne dass es zu spät auftretenden sicherheitsrelevanten Ereignissen kommt. AMT-061 führte 36 Wochen nach der Behandlung zu anhaltenden Erhöhungen der FIX-Aktivität auf einen leicht erhöhten bis normalen Bereich. Beide Präparate waren sicher und wurden gut vertragen. Die Ergebnisse dieser Studien unterstützen die noch laufende Phase-III-Studie *HOPE-B*, bei der alle 54 Patienten die Visiten der 26-wöchigen Nachbeobachtung absolviert haben.

Primärer Endpunkt der FIX-Aktivität bei HOPE-B nach 26 Wochen erreicht, unabhängig von vorbestehenden NAbs

Am 19. November 2020 gab [uniQure die](#) übergreifenden Daten seiner zulassungsrelevanten Phase-III-Studie *HOPE-B* zur Gentherapie mit **AMT-061** (Etranacogen Dezaparvovec) für die Behandlung von Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B bekannt. Es handelt sich dabei um die ersten veröffentlichten Daten aus einer Gentherapie-Studie der Phase III zu Hämophilie; 54 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Diese klinischen Daten wurden als «Late-Breaking Abstract» für die bevorstehende 62. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) veröffentlicht. Der Abstract ist [hier](#) abrufbar.

Die Patienten erhielten eine einzelne intravenöse Infusion des Etranacogen-Dezaparvovec-Gentherapeutikums in der Dosis 2×10^{13} gc/kg, darunter auch 23 Patienten mit vorbestehenden NAbs gegen AAV5. Die FIX-Aktivität stieg bei den 54 Patienten nach 26 Wochen auf einen Mittelwert von 37,2 % an. Während der 26-wöchigen Nachbeobachtungsphase nach der Dosisgabe wurde von 72 % der Patienten keine Blutung

berichtet. 15 Patienten meldeten insgesamt 21 Blutungen.¹ Die mittlere annualisierte Anwendung einer FIX-Substitutionstherapie sank um 96 %.

Es bestand keine Korrelation zwischen den vorbestehenden NABs und der bei den Patienten mit NAb-Titer gemessenen FIX-Aktivität. Ein Patient mit NAb-Titer zeigte keine erhöhte FIX-Aktivität. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse wurden als leicht eingestuft (81,5 %). Die häufigsten Ereignisse waren: erhöhter Transaminase-Spiegel, der gemäss Protokoll mit Steroiden behandelt wurde (neun Teilnehmer; 17 %), infusionsbedingte Reaktionen (sieben Teilnehmer; 13 %), Kopfschmerzen (sieben Teilnehmer; 13 %) und grippeähnliche Symptome (sieben Teilnehmer; 13 %). Die erhöhten Leberenzym-Spiegel gingen nach Gabe von Kortikosteroiden in absteigender Dosis zurück, während die FIX-Aktivität bei den mit Steroiden behandelten Patienten im leicht erhöhten Bereich blieb. Es wurde kein Zusammenhang zwischen sicherheitsrelevanten Parametern und dem Titer der NABs festgestellt.

Auf der Grundlage des Dialogs mit der FDA und der EMA plant das Unternehmen, einen Gesprächstermin mit der FDA über einen Zulassungsantrag als Biologikum-Vorstufe zu vereinbaren und die Nachuntersuchungsvisite des letzten Patienten nach 52 Wochen im ersten Quartal 2021 abzuschliessen.

¹ Die Gesamtzahl der Blutungen umfasste sämtliche Blutungsereignisse, die nach der Behandlung mit Etranacogen Dezaparvec gemeldet wurden, einschliesslich spontaner, verletzungsbedingter und solcher Blutungen, die mit unzusammenhängenden medizinischen Eingriffen assoziiert waren, unabhängig davon, ob eine Behandlung mit FIX erforderlich war oder nicht.

Ergebnisse einer Phase-I/II-Gentherapie-Studie zu FLT180a bei Hämophilie B

Freeline untersucht in seiner Phase-I/II-Studie *B-AMAZE* (NCT03369444) zurzeit die Sicherheit und Wirksamkeit einzeln verabreichter, ansteigender Dosen von **FLT180a** und gab beim virtuellen ISTH-Kongress Ergebnisse dazu bekannt ([Abstract LB/C001.1](#)).

Zehn Patienten mit schwerer HB wurden auf vier unterschiedlichen Dosisstufen behandelt; in der Folge wurden nach 3 Wochen FIX-Aktivitätslevel zwischen 24 % und 168 % erhalten. Die ersten beiden Patienten, die die Dosis 4,5e11 vg/kg erhielten, weisen bis zur 104. Woche ein stabiles, therapeutisches FIX-Aktivitätslevel auf. Bei keinem der Patienten kam es zu einer Blutungsepisode, die die Gabe eines FIX-Konzentrats erforderlich machte. Das häufigste arzneimittelbedingte SUE war eine vorübergehende Transaminasenerhöhung (bei vier Patienten), die eine ergänzende Immunsuppression erforderlich machte. Es wurden FIX-Aktivitätsniveaus von deutlich über 150 % gemessen, die im Einzelfall hinsichtlich des Thromboserisikos abgeklärt wurden; der betroffene Patient wird mit direkten oralen Antikoagulanzen behandelt. Durch ein genauer angepasstes immunsuppressives Therapieschema bei den letzten drei Patienten (mit der Dosis 9,75e11 vg/kg) wurde die Transaminasenerhöhung in der kritischen Phase (Woche 4–16) vermieden. Durch FLT180a wurden klinisch relevante, dauerhafte FIX-Aktivitätslevel bei Patienten mit HB einhergehend mit einer Unabhängigkeit von einer FIX-Substitutionstherapie erreicht, ohne dass es zu behandlungspflichtigen Blutungen kam. Die vorübergehende Transaminasenerhöhung konnte durch prophylaktische Immunsuppression grösstenteils vermieden werden. Eine Dosis zwischen 7,5 und 9,75e11 vg/kg kann unter Umständen andauernde, normale FIX-Aktivitätslevel bei Patienten mit schwerer Hämophilie B herbeiführen.

Freeline gab Pläne bekannt, eine zulassungsrelevante Studie für FLT180a (NCT03641703) zu initiieren.

FIX-Aktivität nach einmaliger Behandlung mit AMT-060 oder AMT-061 bei Patienten mit vorbestehender AAV5-Immunität

Die Forscher von uniQure berichteten über eine Studie zur Untersuchung des Einflusses von vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpern (Anti-AAV5-NABs) auf die Wirksamkeit der AAV5-basierten Gentherapie (virtueller WFH-Kongress, [Abstract MED-FP-008 \(583\)](#)). Zuvor war gezeigt worden, dass NABs gegen AAV-Serotypen die Wirksamkeit von einer

systemisch verabreichten AAV-basierten Gentherapie sowohl beim Menschen als auch bei NHPs senken. Infolgedessen wurden Probanden mit vorbestehenden Anti-AAV-NAbs mit einem Titer von mehr als 5 von den meisten klinischen Studien zu systemischen AAV-basierten Gentherapien ausgeschlossen.

Die vor der Behandlung entnommenen Serumproben von zehn Hämophilie-B-Patienten von klinischen Studien mit AAV5-FIX (**AMT-060**) sowie von drei Patienten der klinischen Phase-IIb-Studie mit AAV5-hFIX-Padua (**AMT-061**) wurden auf Vorliegen von Anti-AAV5-NAbs analysiert. Die Ergebnisse wurden mit der hFIX-Aktivität nach Behandlung mit AMT-060/AMT-061, der AAV5-spezifischen T-Zell-Reaktion und den Transaminase-Spiegeln korreliert. Zusätzlich wurden vor der Behandlung entnommene Serumproben von 14 nicht menschlichen Primaten (NHPs) auf Anti-AAV5-NAbs analysiert und die dabei erhaltenen Ergebnisse mit der hFIX-Proteinexpression nach Behandlung mit AAV5-hFIX korreliert. Drei der zehn Patienten der klinischen Studie zu AMT-060 und alle drei mit AMT-061 behandelten Patienten wurden hinsichtlich eines vorbestehenden Anti-AAV5-NAb-Titers positiv getestet. Es wurde kein Zusammenhang zwischen den vor der Behandlung bereits vorliegenden Anti-AAV5-NAbs und der therapeutischen Wirksamkeit festgestellt.

Bei der klinischen AMT-060-Studie wurde bei dem Patienten mit dem höchsten Titer (340) an Anti-AAV5-NAb die höchste mittlere hFIX-Aktivität (6,8 %) in dieser Dosiskohorte festgestellt. Die anderen beiden positiv getesteten Patienten wiesen Titer von 210 bzw. 21 auf, bei einer mittleren hFIX-Aktivität von < 2 % bzw. 3,0 %. Drei an der klinischen Phase-IIb-Studie zu AMT-061 teilnehmende Patienten hatten einen Titer an vorbestehenden Anti-AAV5-NAbs in Höhe von 48, 44 bzw. 25 und hatten neun Monate nach Behandlung eine mittlere hFIX-Aktivität von 45 % des Normalwerts. Bei keinem der Patienten wurden relevante Transaminasenerhöhungen oder klinisch relevante T-Zell-Reaktionen gegen das Capsid nachgewiesen. Weitere Studien an NHPs zeigten, dass die Wirksamkeit der AAV5-Transduktion nach hochdosierter und niedrigdosierter AAV5-hFIX-Behandlung vergleichbar war, und zwar unabhängig von der Höhe des Titers an vorbestehenden Anti-AAV5-NAbs. Bei NHPs wurde zirkulierendes hFIX-Protein in dem beim Menschen therapeutischen Konzentrationsbereich nachgewiesen; dabei betrug der Titer an zuvor vorhandenem Anti-AAV5-NAb bis zu 1030.

Diese Ergebnisse belegen den wirksamen systemischen Gentransfer mittels AAV5 mit der Leber als Zielorgan auch in Anwesenheit von vorbestehenden Anti-AAV5-NAbs. Folglich werden Patienten zurzeit nicht basierend auf der Anti-AAV5-NAbs-Konzentration von der Studie *HOPE-B* (der klinischen Phase-III-Studie zu AMT-061) ausgeschlossen.

Ergebnisse präklinischer Studien zu CB 2679D-GT

Catalyst Biosciences stellte anlässlich der virtuellen WFH-Gipfelkonferenz Daten der präklinischen Studien zu seiner Hämophilie-B-Gentherapie **CB 2679d-GT** vor. Diese präklinischen Ergebnisse zu CB 2679d-GT, der neuartigen FIX-Gentherapie des Unternehmens, wurden im [Vortrag mit dem Titel](#) «Combination of a Novel Chimeric AAV Capsid and Potency Enhanced FIX Variant for Hemophilia B Gene Therapy» präsentiert.

CB 2679d-GT wurde entwickelt, um klinisch bedeutsame FIX-Aktivitätslevel bei verminderter viraler Vektorlast zu erreichen, indem biotechnologisch hergestellte AAV-Capside mit dem neuartigen hochwirksamen FIX-Transgen von Catalyst kombiniert wurden. Studien zu CB 2679d-GT an Hämophilie-B-Mäusen haben eine vierfache Reduktion des Blutverlusts sowie eine achtfache Reduktion der Blutungsdauer im Vergleich zu derselben Dosis der Padua-Variante von FIX ergeben. Darüber hinaus zeigte CB 2679d-GT bei Verpackung in einem proprietären chimären AAV-Capsid eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung mit hoch stabilen FIX-Leveln bei den drei an Hämophilie-B-Mäusen untersuchten Dosisstufen. Bei einer an NHPs durchgeführten Pilotstudie wurden die Expression und Verträglichkeit von CB 2679d-GT im neuartigen chimären Capsid KP1 mit dem LK03-Capsid verglichen.

Die Studie hat gezeigt, dass CB 2679d-GT gut vertragen wurde, und zwar bei hoher FIX-Expression, die sich zum Zeitpunkt des zwischenzeitigen Daten-Cut-off nach sechs Wochen auf FIX-Werte von 25 % bis 50 % über dem Ausgangsniveau (bei Baseline) stabilisierte. Das neuartige chimäre Capsid zeigte beim Screening der NHPs für die Studie gegenüber dem Komparator-Capsid LK03 eine differenzierte und überlegene Reaktion auf Anti-Capsid-NAbs.

LAGEBERICHT ZU NEUARTIGEN THERAPIEN FÜR MENSCHEN MIT HÄMOPHILIE A ODER B SOWIE HEMMKÖRPERN

Wirkstoffe mit Bypassing-Aktivität

Behandlung akuter Blutungen mit MarzAA

Catalyst Biosciences präsentierte beim virtuellen ISTH-Kongress zwei Poster zu seinem neuen rekombinanten FVIIa-Präparat. Das [erste Poster](#) mit dem Titel «Phase I study to evaluate the PK, pharmacodynamics, and safety of ascending doses of subcutaneous (SQ) **marzeptacog alfa (activated) (MarzAA)** in adult patients with haemophilia» enthielt die endgültigen Daten von *MAA-102*. Diese Studie wurde an Erwachsenen mit Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper durchgeführt, um die Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik und die Sicherheit einer einzelnen intravenösen Dosis und ansteigenden subkutan (s.c.) verabreichten (Einzel- und Mehrfach-)Dosen von MarzAA zu evaluieren. Die endgültigen Daten zeigten das Potenzial von s.c. MarzAA, um schnell therapeutische Level zu erreichen und aufrechtzuerhalten, um akute Blutungsereignisse bei Hämophilie zu behandeln; ausserdem bestätigten sie das gewählte Dosierungsschema für die bevorstehende Phase-III-Studie, *Crimson 1*.

Inhalt des [zweiten Posters mit dem Titel](#): «Marzeptacog alfa (activated) population PK: Simulations for dose selection in Phase 3 trials» war ein populationsbasiertes PK-Modell, das für Simulationen von klinischen Studien entwickelt und angewendet wurde. Auf der Basis der simulierten PK für bei 1000 Patienten s.c. verabreichtes MarzAA bestätigte das Modell, dass durch einmalige s.c. Gabe von 60 µg/kg die Hämostase-Zielwerte in der bevorstehenden Phase-III-Studie *Crimson 1* schnell und anhaltend und über 24 Stunden andauernd erreicht werden könnten bzw. über einen Zeitraum von 36–48 Stunden, wenn die Dosis auf zwei oder drei Injektionen nach jeweils 3-Stunden-Intervallen verteilt verabreicht wird.

Des weiteren gab Catalyst Biosciences das Design für die zulassungsrelevante Phase-III-Studie *Crimson 1* («Subcutaneous Marzeptacog alfa (Activated) For On Demand Treatment and Control of Bleeding Episodes in patients with Haemophilia A or Haemophilia B with Inhibitors») bekannt, in die Personen, bei denen es zu episodischen Blutungen kommt, eingeschlossen werden (NCT04489537). Bei *Crimson 1* handelt es sich um eine offene, weltweit durchgeführte Studie mit Cross-over-Design, bei der die Sicherheit und Wirksamkeit von s.c. MarzAA im Rahmen der Behandlung von ungefähr 244 Blutungsepisoden bei etwa 60 Patienten evaluiert werden, und zwar im Vergleich zu einer Standardtherapie bei einer ähnlichen Anzahl von Blutungsepisoden. Die Studie wird die Wirksamkeit von subkutan verabreichtem MarzAA bewerten, wobei bis zu drei Dosen zur Behandlung einer Blutungsepisode angewendet werden. Primärer Endpunkt wird die hämostatische Wirksamkeit nach 24 Stunden sein, bestimmt anhand einer vier Punkte umfassenden Standard-Bewertungsskala.

Nicht-Substitutionstherapien

Vergleich von Bypass-Präparaten bei Patienten unter Hemlibra®

In einem beim virtuellen ISTH-Kongress präsentierten Abstract ([PB1148](#)) beschreiben die Forscher die Untersuchung des Effekts auf die Thrombinbildung, indem sie dem Plasma, das bei Patienten unter einer **Hemlibra®**-Therapie entnommen wurde, verschiedene Konzentrationen an BPAs zusetzten. Das Management von Ereignissen mit Durchbruchblutungen bei mit Hemlibra® behandelten Patienten mit Hemmkörpern beinhaltet die episodische Behandlung mit aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) und rekombinantem aktiviertem FVII (rFVIIa). Eine gleichzeitig auftretende Arzneimittelreaktion zwischen Hemlibra® und aPCC, die zu thrombotischen Ereignissen führte, wurde bei den klinischen Studien des *HAVEN*-Programms als SUE beobachtet. Elf Patienten mit schwerer HA mit Hemmkörpern und aktueller, seit mindestens sechs Wochen bestehender Therapie mit

Hemlibra® wurden in die Studie eingeschlossen. Die Parameter des Thrombinbildungs-Assays wurden erfasst und bewertet.

Schlussfolgernd ergab sich, dass geringere Dosen von aPCC möglicherweise sicher und wirkungsvoll bei Patienten mit Hemmkörpern, die Hemlibra® erhalten, eingesetzt werden könnten. Es sei wichtig, diese Hypothese in einer klinischen Studie zu überprüfen.

Hemmkörperstatus bei Patienten mit Hämophilie A, die nach ITI auf Hemlibra® umgestellt wurden

Wissenschaftler der Emory University ([Abstract MED-FP-011 \(139\) bei der virtuellen WFH-Gipfelkonferenz](#)) untersuchten den Hemmkörperstatus von Patienten mit Hämophilie A und einer Vorgeschichte von Hemmkörpern, bei denen nach Immuntoleranz-Induktion (ITI) die Hemmkörper erfolgreich oder teilweise toleriert wurden und die von einer FVIII-Prophylaxe auf **Hemlibra® umgestellt wurden**. Dazu wurden die Krankenakten von mit Hemlibra® behandelten pädiatrischen Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörperbildung in der Vorgeschichte (ohne Angaben zur Dauer des Vorliegens der Hemmkörper) ausgewertet. Die Hälfte der bei dieser Studie untersuchten acht Patienten hatten in der Anamnese einen hohen Hemmkörper-Titer (Bereich: 1,7–819 BU/ml). Nach ITI wurde bei drei Patienten erfolgreich eine Immuntoleranz induziert und bei fünf Patienten eine teilweise Toleranz erreicht. Sechs Patienten (75 %) wurden auf alleinige Gabe von Hemlibra® und zwei Patienten (25 %) auf Hemlibra® mit intermittierender Gabe von FVIII umgestellt. In der Gruppe der sechs Patienten unter Hemlibra®-Monotherapie wies ein Patient fünf Monate nach Beginn der Hemlibra®-Therapie einen Peak des Hemmkörper-Titers von 2,5 chromogenen BU/ml auf. Bei drei der fünf Patienten mit negativem Hemmkörper-Titer ergab sich jedoch ein positiver Anti-FVIII-IgG4-Antikörper-Nachweis. Beide Patienten unter Hemlibra® mit intermittierender FVIII-Dosisgabe wurden teilweise immuntolerant und hatten negative Hemmkörper-Titer, wurden jedoch positiv auf Anti-FVIII-IgG4-Antikörper getestet. Die verordneten FVIII-Dosierungsschemata für Patienten unter Kombinationstherapie aus Hemlibra® und intermittierender FVIII-Exposition sahen die zweimal wöchentliche Gabe von 50 IU/kg oder Infusionen alle zwei Wochen vor. Bei keinem der Patienten konnten Anti-FVIII-IgG1-Antikörper nachgewiesen werden. Bei der Mehrzahl der Patienten blieben die negativen Hemmkörper-Titer nach der Umstellung auf Hemlibra®, mit oder ohne intermittierende FVIII-Exposition, erhalten. Die Persistenz der Anti-FVIII-IgG4-Antikörper gibt jedoch Anlass zu Bedenken hinsichtlich eines zugrunde liegenden Hemmkörpers, der zum erneuten Auftreten des Hemmkörpers nach intensiver Faktor-Exposition, zum Beispiel aufgrund einer Blutung von grossem Ausmass oder einer grösseren Operation, führen könnte.

Vorläufiger Bericht über grössere orthopädische operative Eingriffe unter Hemlibra® und rFVIIa

Wissenschaftler aus Florenz in Italien berichteten (im [Abstract MED-PP-025 \(101\) bei der virtuellen Gipfelkonferenz der WFH](#)) über ihre Erfahrungen bei grösseren orthopädischen Operationen bei Patienten mit HA und Hemmkörpern unter **Hemlibra®**.

Seit vielen Jahren wurden HA-Patienten mit Hemmkörpern, bei denen eine Operation notwendig war, mit aPCC oder rFVIIa behandelt. Hemlibra® wurde wegen des Thromboserisikos, das mit der Anwendung von aPCC und Hemlibra® assoziiert ist, in Kombination mit rFVIIa eingesetzt. Zwischen 2018 und 2019 wurden bei drei HA-Patienten mit hohen Hemmkörper-Titern insgesamt vier grössere orthopädische Operationen durchgeführt: eine Amputation oberhalb des Knies und eine Kniegelenksersatz-OP (Totalendoprothese, Knie-TEP) bei einem 56-jährigen Patienten, eine Hüftgelenksersatz-OP (Hüft-TEP) bei einem 59 Jahre alten Patienten sowie eine partielle Revisions-OP nach Kniegelenksersatz-OP bei einem 49-jährigen Patienten. Alle Patienten wurden zuvor durch eine rFVIIa-Prophylaxe auf die Operation vorbereitet. Die bei der Evaluierung erfassten Parameter waren: Schmerzen anhand einer visuellen Analogskala (VAS), der HJHS-Score sowie die radiologische Untersuchung. Die Hemlibra®-Therapie einmal wöchentlich wurde

fortgesetzt, und die Patienten wurden vor und für bis zu zwei Wochen nach der OP durch Bolusinjektionen von rFVIIa (90 µg/kg) behandelt, und zwar: alle vier Stunden an den ersten beiden Tagen, alle sechs Stunden an den darauffolgenden und alle acht Stunden an den daran anschliessenden beiden Tagen sowie danach nach längeren Intervallen.

Alle Patienten wurden erfolgreich durch einen Chirurgen behandelt, ohne dass es in der intra- und postoperativen Phase sowie bei der letzten Nachuntersuchung nach der OP zu Komplikationen kam. Die Nachbeobachtungsdauer betrug im Mittel 15,3 Monate (Bereich: 5–22 Monate). Die wirksame Blutungsstillung wurde während der OP bestätigt. Hinsichtlich der hämatologischen Prophylaxe wurden keine UE und insbesondere keine signifikanten Veränderungen bei den Markern für Thrombophilie/Mikroangiopathie beobachtet. Alle Patienten wurden regulär, nach einer frühzeitigen Rehabilitation mit einer mittleren Verweildauer im Krankenhaus von 12,1 Tagen (Bereich: 12–13 Tage) entlassen bzw. anschliessend in die Rehabilitationsstation desselben Krankenhauses verlegt.

Alle Patienten gaben hinsichtlich der Schmerzlinderung sowie der Verbesserung der Gelenk- und generellen Funktion an, zufrieden zu sein, gemessen anhand der VAS- und HJHS-Scorewerte.

Die Forscher kamen zu dem Schluss, dass eine grössere orthopädische Operation mit einem Therapieschema bestehend aus Hemlibra® und rFVIIa bei HA-Patienten mit Hemmkörpern wirksam und mit erfolgreichem Behandlungsergebnis und effektiver Blutungsstillung durchgeführt werden konnte. Diese grösseren orthopädischen Operationen bilden die erste dokumentierte Serie derartiger Eingriffe unter den Bedingungen dieser klinischen Situation. Es ist allerdings eine grössere Anzahl von Eingriffen notwendig, um dieses hämatologische Protokoll bei orthopädischen Operationen zu validieren.

LAGEBERICHT ZU NEUARTIGEN THERAPIEN FÜR MENSCHEN MIT HÄMOPHILIE A ODER B

Nicht-Substitutionstherapien

Studie zu Concizumab von Novo Nordisk wieder aufgenommen

Novo Nordisk [gab](#) im August bekannt, dass seine Studien *Explorer 6*, *7* und *8* zur Untersuchung der Anwendung von **Concizumab**, einem TFPI-hemmenden Antikörper wieder aufgenommen werden, nachdem die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA die Aussetzung aufgehoben hat.

Die Studien wurden im März 2020 ausgesetzt, nachdem es bei drei Patienten zu nicht-tödlich verlaufenen thrombotischen Komplikationen gekommen war. In Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden wurden neue Sicherheitsmassnahmen und Richtlinien festgelegt. *Explorer 6* (NCT03741881) ist eine Beobachtungsstudie, um Daten zu Blutungen und zur Lebensqualität bei Menschen mit angeborener schwerer Hämophilie A oder B (mit oder ohne Hemmkörper) unter ihrer üblichen Therapie zu erfassen. Daten aus dieser Studie dienen dazu, patienteninterne Vergleiche anhand der Daten aus der klinischen Phase-III-Studie *Explorer 8* vorzunehmen. *Explorer 7* (NCT04083781) ist eine Untersuchung zur Anwendung von Concizumab bei Patienten mit Hämophilie A oder B und mit Hemmkörpern gegen FVIII oder FIX. In *Explorer 8* (NCT04082429) wird die Anwendung von Concizumab bei Patienten mit Hämophilie A oder B ohne Hemmkörper untersucht.

Ergebnisse einer Umfrage unter Patienten und dem medizinischen Fachpersonal zur Erfahrung mit Concizumab in klinischer Studie

Forscher von Novo Nordisk stellten die Ergebnisse einer elektronischen Umfrage unter Angehörigen der Gesundheitsberufe vor, die an den Phase-II-Studien zu **Concizumab** (*Explorer 4* [NCT03196284] und *Explorer 5* [NCT03196297]) beteiligt waren.

Concizumab befindet sich in der klinischen Entwicklung zur einmal täglichen, subkutan (s.c.) verabreichten prophylaktischen Behandlung von Hämophilie-Patienten mit oder ohne Hemmkörper. Die Befragung wurde im Januar/Februar 2019 durchgeführt und umfasste 22 Fragen: 12 betrafen die Eindrücke des medizinischen Fachpersonals in Bezug auf die Patientenerfahrung im Zusammenhang mit der Verabreichung von Concizumab (Präferenz, Therapietreue und Bedenken); fünf thematisierten die Auswirkung von Concizumab auf das alltägliche Leben der Patienten (soziale/körperliche Aktivitäten, emotionales Wohlbefinden); bei drei Fragen wurden demografische Merkmale erfasst und bei zwei Fragen ging es um die Erfahrungen der medizinischen Fachkräfte mit der Verabreichung von Concizumab. Von 30 befragten Personen in Europa (n = 18), Nordamerika (n = 3) und Asien (n = 9) wurden Antworten erhalten, darunter 16 Ärzte, 13 Pflegekräfte sowie eine Person mit unbekanntem Beruf; von diesen Fachkräften haben über 75 % einen oder zwei Patienten im Rahmen der Phase-II-Studien zu Concizumab betreut. Die medizinischen Fachleute wählten die subkutane Verabreichungsrouten (47 %) und die Wirksamkeit der Therapie (40 %) als die beiden wesentlichen Differenzierungsfaktoren für die Patienten. Die Concizumab-Injektionen wurden gut vertragen, so die Angaben von 94 % der antwortenden Ärzte bzw. 84 % der Pflegekräfte; sie beschrieben die Patientenerfahrung bei der Injektion als vollkommen oder ziemlich schmerzlos. Bedenken im Hinblick auf die Anwendung der s.c. Selbstinjektion gab es nur in begrenztem Umfang (87 % der medizinischen Fachkräfte berichteten, dass ihre Patienten keinerlei Bedenken hatten). In Bezug auf die Befähigung der Patienten zur Teilnahme an körperlichen/sportlichen und sozialen Aktivitäten unter der Concizumab-Therapie gaben 73 % der medizinischen Fachleute eine Verbesserung in gewissem bis grossem Umfang an.

Überblick über die klinische Entwicklung von Fitusiran

In einem [Abstract \(MED-FP-002 \(598\)\)](#) anlässlich der virtuellen WFH-Gipfelkonferenz berichteten Forscher von Sanofi über Studien mit **Fitusiran**, einem einmal monatlich s.c. verabreichten Prüfpräparat, das den natürlichen RNA-Interferenzmechanismus nutzbar macht, um den Antithrombinspiegel zu senken, die Thrombinbildung zu erhöhen und die Hämostase bei Hämophilie A oder B (mit oder ohne Hemmkörper) wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Von 42 mit Fitusiran behandelten Hämophilie-Patienten in der Phase-I-Studie wurden 34 in die offene Verlängerungsstudie der Phase I/II übernommen. Mit Stand vom 30. September 2019 betrug die mediane Exposition in der offenen Phase-I/II-Verlängerungsstudie 2,1 Jahre, die maximale Exposition 3,3 Jahre und die Gesamtexposition belief sich auf 68,6 Patientenjahren. Seit dem 1. November 2019 wurden 162 Patienten in das ATLAS-Studienprogramm eingeschlossen (35 Patienten in ATLAS-INH; 66 Pat. in ATLAS-A/B und 61 Pat. in ATLAS-PPX). Die bis heute vorliegenden Daten zeigen, dass einmal monatlich verabreichtes Fitusiran eine Steady-State-AT-Senkung und erhöhte Level der Thrombinbildung ermöglicht und somit die Wiedereinstellung des hämostatischen Gleichgewichts bei Hämophilie-Patienten fördert. Die fortlaufende Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fitusiran wird dessen therapeutisches Potenzial bei Hämophilie A oder B (mit oder ohne Hemmkörper) klären.

Sanofi Genzyme veranlasst weltweite Aussetzung der Dosisgaben in Fitusiran-Studie zur Prüfung neu aufgetretener unerwünschter Ereignisse

In einer im November von der WFH, dem EHC und der National Hemophilia Foundation (NHF) veröffentlichten Erklärung gaben diese Organisationen bekannt, dass sie über eine von Sanofi Genzyme getroffene und anschliessend bestätigte Entscheidung informiert wurden: Demnach hat das Unternehmen eine freiwillige, sponsorengeführte, weltweite Aussetzung der Dosisgaben in seinem kompletten klinischen Entwicklungsprogramm für **Fitusiran** veranlasst, die durch die Ermittlung neuer unerwünschter Ereignisse bedingt ist. [Lesen Sie die vollständige Erklärung.](#)

Dosisgabe von Pfizers Marstacimab bei den ersten Patienten in Phase-III-Studie

Im November hat Pfizer [bei](#) seinem ersten Teilnehmer an der Phase-III-Studie *BASIS* die Dosisgabe von **Marstacimab** (PF-06741086) zur Behandlung von Menschen mit schwerer Hämophilie A oder B (mit oder ohne Hemmkörper) vorgenommen ([NCT03938792](#)). Marstacimab ist ein gegen den Tissue Factor Pathway Inhibitor gerichteter (Anti-TFPI-)Antikörper. Bei der *BASIS*-Studie wird die annualisierte Blutungsrate (ABR) über 12 Monate unter einer prophylaktischen Behandlung mit Marstacimab bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Hämophilie A oder B im Vergleich zu einer Run-in-Phase bei einer Substitutionstherapie mit FVIII, FIX-Gerinnungsfaktor oder Wirkstoffen mit Bypassing-Aktivität evaluiert. Die Studie wird voraussichtlich an ungefähr 145 jugendlichen und erwachsenen Teilnehmern im Alter zwischen 12 und unter 75 Jahren mit schwerer Hämophilie A oder B (definiert als eine Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Aktivität von < 1 %) mit oder ohne Hemmkörper durchgeführt. Ungefähr 20 % der Teilnehmer werden Jugendliche sein.

Perioperatives Management von Patienten mit Hämophilie unter Fitusiran

In einem [e-Poster](#) beim virtuellen ISTH-Kongress berichteten die Forscher über ein erfolgreiches perioperatives Hämostase-Management bei Patienten im Zusammenhang mit der Antithrombin-Regulation mittels **Fitusiran**. Sechs HA-Patienten im Alter von 27 bis 53 Jahren (vier mit Hemmkörpern) mussten sich insgesamt sieben operativen Eingriffen unterziehen, darunter eine Thorakotomie mit partieller Segmentektomie der Lunge und einer Knie-TEP. Das Patientenmanagement umfasste eine verminderte oder Standardgabe von ergänzendem Faktor oder eines BPA bei sechs Eingriffen; bei einer OP erfolgte keine zusätzliche Gabe eines Hämostatikums. Alle operativen Eingriffe führten laut Einschätzung der

jeweiligen Prüfarzte nur zu einem minimalen Blutverlust bzw. einem Blutverlust ähnlich dem bei Patienten ohne Hämophilie. Bei keiner der OPs wurde eine Thromboseprophylaxe durchgeführt.

Diese Fälle lassen darauf schliessen, dass die durch Fitusiran vermittelte hämostatische Kapazität eine verminderte Dosisgabe des Faktors oder BPA beim perioperativen Management ermöglichen könnte.

LAGEBERICHT ZU NEUARTIGEN THERAPIEN FÜR MENSCHEN MIT DER VON-WILLEBRAND-ERKRANKUNG

Vergleich von rekombinatem VWF vs. aus Plasma gewonnenem VWF

Forscher von Takeda präsentierten anlässlich des virtuellen ISTH-Kongresses einen Abstract ([Abstract PB1545](#)) zu einem Vergleich der strukturellen und funktionellen Eigenschaften von aus Plasma gewonnenen Konzentraten (**HAEMATE P[®]/HUMATE-P[®]**, **VONCENTO[®]**, **WILATE[®]/EQWILATE[®]**, **WILFACTIN[®]/WILLFACT[®]**) und rekombinanten VWF-Konzentraten (**Vonvendi[®]/Veyvondi[®]**). Bei allen pdVWF-Konzentraten war das Verhältnis zwischen den Messwerten der biologischen Funktion von VWF und dem VWF-Antigengehalt < 1 , was auf einen unvollständig aktiven VWF im Bereich zwischen 5 und 30 % hindeutet. Die entsprechenden Verhältniszahlen für rVWF waren > 1 . Folglich hat rVWF bei allen biologischen Messungen eine höhere spezifische Aktivität. Nur beim rVWF liegt das gesamte Spektrum der ultragrossen und hochmolekularen Multimere vor. Während pdVWF ein variables Muster an Satellitenbanden zeigte, was unterschiedliche Ausmasse der Proteolyse anzeigt, wies rVWF ein intaktes multimeres Bandenmuster auf. Die VWF:GpIbM-Messwerte waren bei allen Arzneimittelprodukten höher als die beim VWF:RCo-Test erhaltenen Werte. Die VWF-Produkte unterscheiden sich folglich in ihrer Zusammensetzung, der Grösse des Multimers und der Struktur des funktionellen VWF. Diese Unterschiede könnten sich in einer verbesserten biologischen Aktivität des rVWF in klinischen Situationen widerspiegeln und sich entsprechend auf die Therapieschemata bei Patienten mit Von-Willebrand-Erkrankung auswirken.

SUBSTITUTIONSTHERAPIE					
Typ des Arzneimittels	Indikation / Behandlung von	Produktname(n)	Wirkungsmechanismus	Entwickler / Hersteller	Entwicklungsphase
VWF-Ersatz, rekombinant	VWE	Veyvondi Vonvendi	rVWF (Vonicog alfa)	Takeda	Zugelassen
VWF-Ersatz, aus Plasma gewonnen	VWE Hämophilie A	Voncento	humaner Gerinnungsfaktor VIII & humaner Von-Willebrand-Faktor	CSL Behring	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Advate	humaner Gerinnungsfaktor VIII (rDNA), Octocog alfa	Takeda	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Adynovi Adynovate BAX855 TAK-660 SHP-660	PEGylierter rekombinanter Faktor VIII (Rurioctocog alfa pegol)	Takeda	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Afstyla CSL627	rVIII-Einzelkette	CSL Behring	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Elocta Eloctate	rFVIII Fc (Efmo octocog alfa)	Sobi	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Esperoct N8-GP NNC 0129-0000-1003	rFVIII (Turoctocog alfa pegol)	Novo Nordisk	Zugelassen

FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Jivi BAY 94-9027	rFVIII (Damoctocog alfa pegol)	Bayer	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Kovaltry BAY 81-8937	unmodifizierter rFVIII (Octocog alfa), in voller Länge	Bayer	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Novoeight®	Turoctocog alfa	Novo Nordisk	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Nuwiq	in humanen Zelllinien produzierter rekombinanter humaner FVIII (Simoctocog alfa, Human- cl-rhFVIII)	Octapharma	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Refacto AF	Moroctocog alfa	(Pfizer)	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	BIVV001	rFVIII-Fc-VWFD'D3-XTEN	Gemeinschaftsent- wicklung von Sanofi und Sobi	Phase III
FIX-Ersatz	Hämophilie B	Alprolix	rFIX-Fc (Eftrenonacog alfa)	Sobi	Zugelassen
FIX-Ersatz	Hämophilie B	Benefix	Nonacog alfa	(Pfizer)	Zugelassen
FIX-Ersatz	Hämophilie B	Idelvion	rFIX-FP / rekombinanter Faktor IX Albumin- Fusionsprotein	CSL Behring	Zugelassen

FIX-Ersatz	Hämophilie B	Refixia / Rebinyn	rekombinanter FIX, glykopegyliert / rFIX-GP (Nonacog beta pegol)	Novo Nordisk	Zugelassen
FIX-Ersatz	Hämophilie B	RIXubis	Nonacog gamma	Takeda	Zugelassen
FIX-Ersatz	Hämophilie B	Dalcinonacog alfa (Dalca)	subkutane Gerinnungsfaktor-IX- Variante	Catalyst Bioscience	Phase II

WIRKSTOFFE MIT					
Typ des Arzneimittels	Indikation / Behandlung von	Produktname(n)	Wirkungsmechanismus	Entwickler / Hersteller	Entwicklungsphase
WIRKSTOFFE MIT BYPASSING- AKTIVITÄT	Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern	Sevenfact	rekombinanter FVIIa-jncw	LFB	In den USA zugelassen
Wirkstoff mit Bypassing-Aktivität	Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper	Marzeptacog alfa (aktiviertes) MarzAA	subkutane Gerinnungsfaktor- rFVIIa-Variante	Catalyst Bioscience	Phase III

NICHT-					
Typ des Arzneimittels	Indikation / Behandlung von	Produktname(n)	Wirkungsmechanismus	Entwickler Hersteller	Entwicklungsphase
Nicht-Substitutionstherapie (NRT) Bispezifischer	Hämophilie A mit oder ohne Hemmkörper	Hemlibra Emicizumab ACE-910	Bispezifischer Antikörper	Roche	Zugelassen
NRT Bispezifischer Antikörper	Hämophilie A	Mim8	Bispezifischer Antikörper	Novo Nordisk	Phase II
NRT Bispezifischer Antikörper	Hämophilie A	KY1049	Bispezifischer Antikörper	Kymab	Präklinische Studien
NRT Bispezifischer Antikörper	Hämophilie A	NXT004 bis NXT007	Bispezifischer Antikörper	Chugai	Präklinische Studien
NRT Anti-TFPI	Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper	Concizumab	Anti-TFPI	Novo Nordisk	Phase-III-Studien wieder aufgenommen ⁴
NRT Anti-TFPI	Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper	BAY 1093884	Anti-TFPI	Bayer	Phase-II-Studie aufgrund von Thrombose abgebrochen
NRT Anti-TFPI	Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper	PF-06741086 Marstacimab	Anti-TFPI	(Pfizer)	Phase-III-Dosierungsstudie begonnen

⁴ Text in roter Schrift zeigt an, dass es seit der letzten Ausgabe Änderungen gegeben hat.

NRT Anti-TFPI	Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper	MG1113	Anti-TFPI	Green Cross	Phase I
NRT siRNA	Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper	Fitusiran	Antithrombin small interfering (si)RNA	Sanofi Genzyme	globale Dosierungsstudie ausgesetzt
NRT Aktivierter Protein-C-Inhibitor	Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper	SerpinPC	Aktivierter Protein-C-Inhibitor	Apcintex	Phase I/II

GENTHERAPIE					
Typ des Arzneimittel	Indikation / Behandlung	Produktname(n)	Wirkstoffname(n)	Entwickler Hersteller	Entwicklungsphase
Gentherapie	Hämophilie A	Roctavian® Valoctocogen Roxaparovec BMN-270	AAV5-huFVIII-SQ Valoctocogen Roxaparovec	BioMarin	Zulassung verweigert
Gentherapie	Hämophilie A	SB-525 Giroctocogen Fitelparovec	Gentherapie mit Anwendung eines rAAV2/6-Vektors	(Pfizer) (ursprünglich Sangamo)	Phase III
Gentherapie	Hämophilie A	BAY-2599023 / DTX 201	Gentherapie mit Anwendung von AAVhu37FVIII	Bayer	Phase I/II
Gentherapie	Hämophilie A	Spark-8011	AAV-LK03 (AAV-Spark200), BDD-FVIII codierend	Spark	Phase I/II

Gentherapie	Hämophilie A	TAK-754 (ehemals BAX 888/SHP654)	AAV8-basierte Gentherapie mit Anwendung einer FVIII-X5- Variante mit B-Domänen- Deletion (BDD)	Takeda	Klinische Studie ausgesetzt
Gentherapie	Hämophilie A	AAV2/8-HLP-FVIII-V3	AAV2/8-basierte Gentherapie mit codierender FVIII-V3- Variante	UCL/St. Jude	Phase I
Gentherapie	Hämophilie A	ET3	Gentherapie mit Anwendung einer Kombination von hämatopoetischen Stammzellen und Lentivirus- Vektoren	Expression Therapeutics	Phase I
Gentherapie	Hämophilie A	Spark-8016	Rekombinantes AAV, zusammengesetzt aus einem hepatotropen, biotechnologisch hergestellten Capsid und einer codonoptimierten B- Domänen-deletierten FVIII- Expressionskassette	Spark	Phase I/II
Gentherapie	Hämophilie A	YUVA-GT-F801	autologe HSC/MSC, modifiziert mit einem FVIII codierenden Lentivirus	SGIMI	Phase I
Gentherapie	Hämophilie A	AMT-180	Gentherapie mit Anwendung einer AAV5-basierten Gentherapie unter Verwendung einer FIX-Variante (FIX-FIAV)	uniQure	Priorität des klinischen Programms herabgestuft
Gentherapie	Hämophilie B	PF-06838435 Fidanacogen Elaparvovec (ehemals SPK- 9001)	Padua- Variante (AAV-Spark100) (Fidanacogen Elaparvovec)	Pfizer (ursprünglich entwickelt von Spark Therapeutics)	Phase III

Gentherapie	Hämophilie B	AMT-061	Gentherapie unter Verwendung eines AAV5-Vektors mit der FIX-Padua-Variante (Etranacogen Dezaparvovec)	uniQure	Phase III
Gentherapie	Hämophilie B	AMT-060	Gentherapie unter Verwendung eines für FIX codierenden AAV5-Vektors	uniQure	Phase I/II
Gentherapie	Hämophilie B	SB-FIX	über AAV6 abgegebene ZFN, die das korrigierende FIX-Transgen in den Albumin-Locus integriert	Sangamo	Phase I/II
Gentherapie	Hämophilie B	FLT180a	die FIX-Padua-Variante codierendes AAV	Freeline	Phase I/II
Gentherapie	Hämophilie B	AAV2/8-LP1-FIX	AAV2/8-LP1-FIX-Vektor	SICRH	Phase I
Gentherapie	Hämophilie B	YUVA-GT-F901	autologe HSC/MSC, modifiziert mit einem FIX codierenden Lentivirus	SGIMI	Phase I
Gentherapie	Hämophilie B	CB2679d-GT	neuartiger chimärer AAV-Vektor, der einen FIX mit erhöhter Potenz freisetzt	Catalyst Bioscience	Präklinische Studien

Gentherapie	Hämophilie B	TAK-748 (ehemals SHP648/ AskBio009/BAX 335)	AAV8-basierte Gentherapie mit Anwendung der FIX-Padua-Variante	Takeda	Klinische Studie ausgesetzt
--------------------	---------------------	---	--	--------	------------------------------------

ZELLBASIERTE					
Typ des Produkt	Indikation / Behandlung	Produktname(n)	Wirkstoffname(n)	Entwickler / Hersteller	Entwicklungsphase
Zellbasierte Therapie	Hämophilie A	SIG-001	Zweikompartiment-Sphären mit eingekapselten humanen Zellen, die humanen FVIII exprimieren	Sigilon Therapeutics	Phase I/II