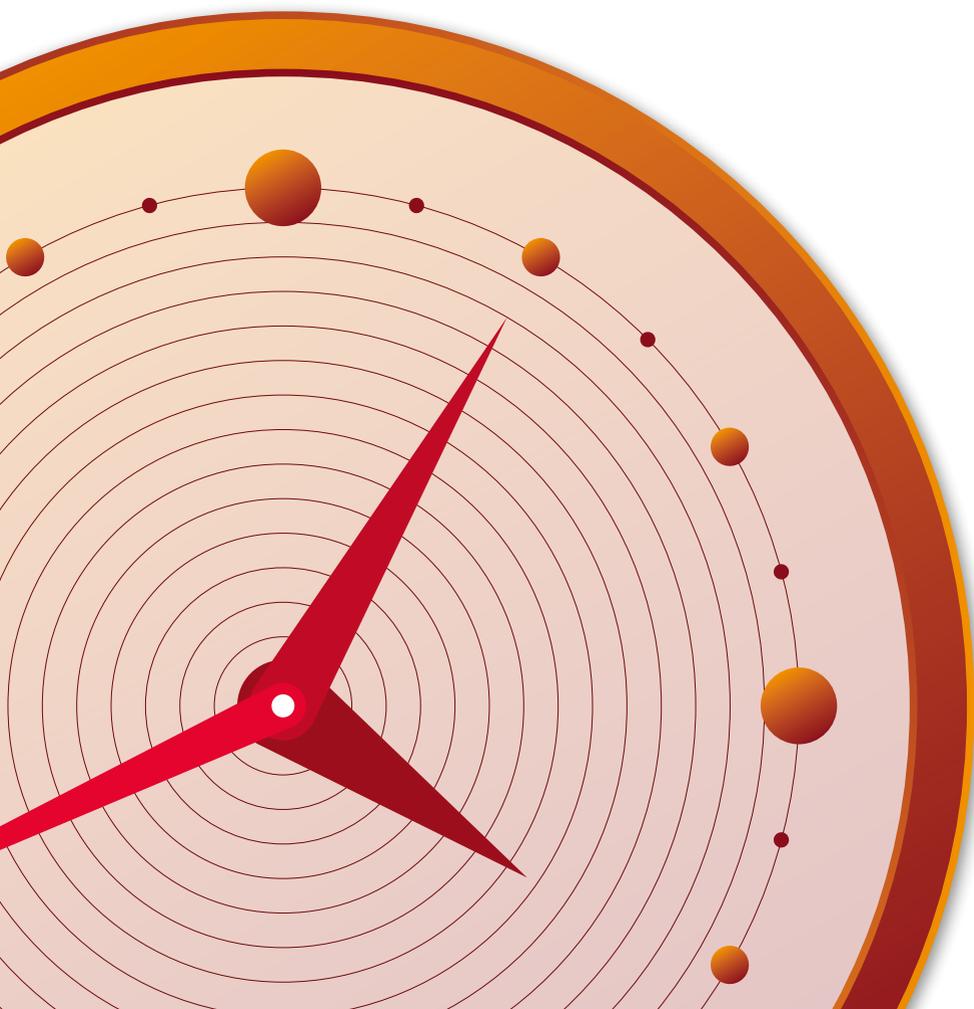




Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft  
Association Suisse des Hémophiles  
Società Svizzera Emofilia

## **Informationen über Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit (HWZ)**

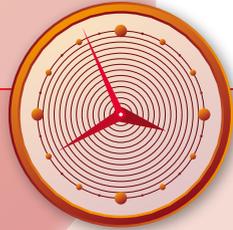




## Inhalt

Geschichte der Hämophilie-Behandlung .....	5
Zusammenhang von Faktorspiegel, Blutungsrate und Gelenkserkrankung .....	6
Verfahren und alternative Technologien zur Verlängerung der HWZ .....	8
HWZ-verlängerte Produkte .....	10
Verschiedene Szenarien für Produkte mit verlängerter HWZ .....	13
Zusammenfassung .....	18
Glossar .....	19

Im Glossar erklärte Begriffe sind mit einem Stern (\*) gekennzeichnet.



## Geschichte der Hämophilie-Behandlung

Bis ca. 1960 wurden Blutungen bei Hämophilie gestoppt, indem frische Vollblutkonserven oder Frischplasma verabreicht wurden. Der Anteil an Gerinnungsfaktor\* war damals so gering, dass sich praktisch kein Effekt zeigte.

Die heutige Standardtherapie ist die Prophylaxe, bei der durch regelmässige Verabreichung des entsprechenden Gerinnungsfaktors\* (bei Hämophilie A Faktor VIII, bei Hämophilie B Faktor IX) versucht wird, Blutungen vorzubeugen. Dadurch kann der Patient ein relativ normales Leben führen.

Derzeit sind bereits einige rekombinante\* Produkte mit verlängerter HWZ in der Schweiz verfügbar, die den Schutz erhöhen und/oder das Spritzintervall verlängern können. Mittelfristig wird es dann neue Techniken mit subkutaner\* Applikation (analog Diabetes), deutlich verlängerten Intervallen und langfristig auch die Möglichkeit der Gentherapie für Hämophilie A und B geben.

Diese Broschüre möchte einen einfachen, verständlichen Überblick über diese Entwicklungen geben und die aktuell sowie die in naher Zukunft verfügbaren Produkte mit verlängerter HWZ aufzeigen. Der Vollständigkeit halber werden auch alternative Ansätze dargestellt, die ohne besondere Techniken auskommen und trotzdem vergleichbare Halbwertszeiten erreichen.

Wie HWZ funktioniert, erklärt ein kurzer Videofilm der SHG. Sie finden ihn auf unserer Webseite [www.shg.ch](http://www.shg.ch).

## Zusammenhang von Faktorspiegel, Blutungsrate und Gelenkserkrankung

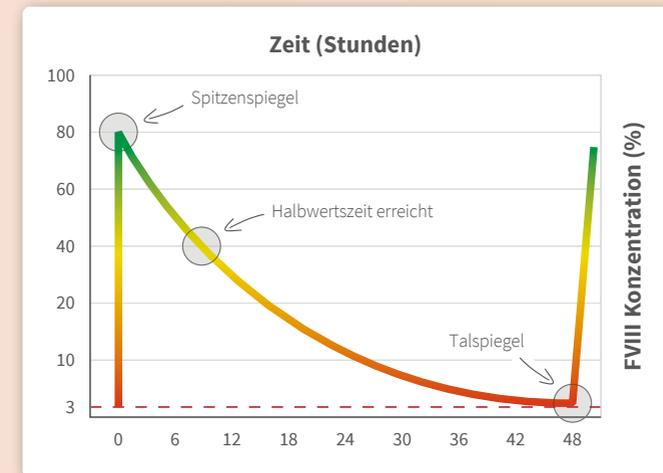
Hämophilie ist eine lebenslang bestehende, chronische Erkrankung, die bei ungenügender Behandlung zu Schmerzen, bleibenden Gelenkschäden oder lebensbedrohlichen Blutungen führen kann. Gerade Gelenkserkrankungen können zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen. Die Verhinderung dieser Gelenkschäden ist ein wichtiges Behandlungsziel. Die Behandlung soll den Patienten eine weitgehende Teilhabe am normalen Leben ermöglichen. Dass dieses Ziel bislang mit den herkömmlichen Gerinnungspräparaten und deren Anwendung nicht optimal gelungen ist, konnte in einer über 30 Jahre laufenden Untersuchung aufgezeigt werden. Trotz scheinbar optimaler prophylaktischer Therapie können die Betroffenen teilweise schon als junge Erwachsene deutliche Gelenkschäden aufweisen. Warum? Man nimmt heute an, dass die mit der prophylaktischen Gabe erreichten Talspiegel\* von 1 % bei weitem nicht ausreichen, um Gelenkschäden zu vermeiden. Zuverlässige Aussagen, welche Talspiegel\* tatsächlich notwendig sind, werden jedoch durch grosse individuelle Unterschiede erschwert.



## Individuelle Bestimmung der Dosierung

- Die individuellen Reaktionen der Patienten (HWZ, Verlauf des Abbaus von Faktor im Körper) sind sehr unterschiedlich. Hier spricht man von der sogenannten Pharmakokinetik\*.
- Die Dosierung und der Faktorspiegel müssen an den Patienten angepasst werden.
- Die Faktorkonzentrate haben eine eigene Halbwertszeit.

### Verlauf der Faktorkonzentration nach Faktorgabe



Unmittelbar nach Faktorgabe wird ein Spitzenspiegel von ca. 80 % erreicht. Nach ca. 9 Stunden ist nur noch die Hälfte (40 %) der Faktorkonzentration nachweisbar. Der Körper hat also die Hälfte des Faktors VIII abgebaut (HWZ).

Nach 48 Stunden hat der Organismus fast den gesamten Faktor VIII abgebaut. Der Faktorspiegel ist nur noch auf ca. 3 % (Talspiegel\*). Nun erfolgt die nächste Faktorgabe.

## Verfahren und alternative Technologien zur Verlängerung der HWZ

Verfahren und alternative Technologien, die den Patienten mit Hämophilie A und B in den nächsten Jahren zur Verfügung stehen werden, sind vielfältig. Eine Übersicht ist nachfolgend dargestellt. Die Begriffe werden am Ende dieser Broschüre beschrieben. Kurzfristig bzw. bereits verfügbar sind:

### 1. Chemische Modifikation → PEGylierung\*

Das PEG ist ein Polymer, das heisst ein Kettenmolekül, welches den Gerinnungsfaktors VIII oder IX vor abbauenden Substanzen abschirmt und dazu führt, dass der Gerinnungsfaktor in einen Wassertropfen gebettet ist. Somit vergrössert sich die Struktur des Gerinnungsfaktors und verlangsamt dessen Ausscheidung. Bei einer Blutung wird das PEG-Molekül vom Gerinnungsfaktor abgeschnitten und vom Körper wieder ausgeschieden, ohne Rückstände zu hinterlassen. Bis jetzt wurden keine Toxizitäten festgestellt.

### 2. Fusionsproteine\*

Der Gerinnungsfaktor VIII oder IX\* wird mit einem anderen weiteren rekombinanten Eiweiss (Immunglobulin\* oder Albumin\*) verschmolzen. Immunglobuline und Albumine haben eine deutlich längere HWZ als Gerinnungsfaktoren. Durch die Fusion verlängert sich somit auch die HWZ der Gerinnungsfaktoren VIII und IX. Die Fusionsproteine\* werden vom Körper vollständig abgebaut.

### 3. Protein-Sequenz-Modifikation

Der Gerinnungsfaktor VIII wird so verändert, dass eine erhöhte Bindungsaffinität an den von Willebrand-Faktor\* erfolgt. Dies führt zu einer längeren HWZ des Gerinnungsproteins.

### 4. Bispezifischer Antikörper

Das Produkt (Emicizumab) wurde in mehreren Zulassungsstudien bei Patienten mit schwerer Hämophilie A mit und ohne FVIII-Hemmkörper geprüft und ist in der Schweiz seit 2019 zugelassen. Bei dieser Art der Blutungsprophylaxe wird ein entsprechender Antikörper subkutan (unter die Haut) injiziert, der sowohl Faktor IXa als auch Faktor X bindet. Durch die Bindung beider Faktoren wird die Aktivierung von FX verstärkt und die Blutgerinnung beschleunigt. Emicizumab kann wöchentlich, alle zwei Wochen oder alle 4 Wochen subkutan appliziert werden.

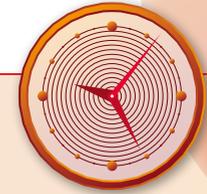
### 5. Alternative Ansätze

#### → Blockierung der Gerinnungshemmung (TFPI)

Damit der natürliche Gerinnungsvorgang nicht in eine Thrombose\* umschlägt, gibt es natürliche Wege der Gerinnungshemmung, z.B. das hemmende Protein TFPI. Da bei Hämophilen die Gerinnung sowieso vermindert ist, ist eine Gerinnungshemmung nicht erwünscht und durch eine Blockierung von TFPI kann erreicht werden, dass bei den Betroffenen die Gerinnung verbessert wird.

#### → Regulation von Antithrombin\* (AT)

Eine ähnliche Wirkung wie TFPI hat AT. Mittels eines natürlichen Mechanismus wird verhindert, dass AT gebildet wird. Es kommt zum Effekt wie bei der Blockierung von TFPI: die Gerinnung wird verbessert.



## HWZ-verlängerte Produkte

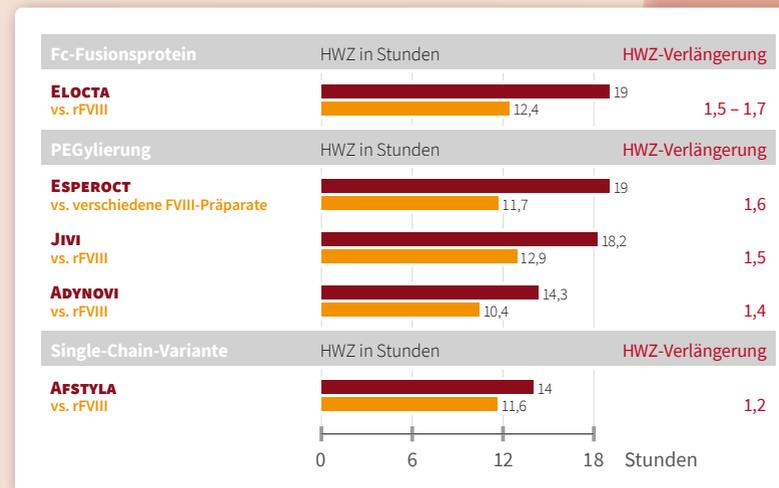
Auf den folgenden Seiten ist eine Übersicht der bereits zugelassenen und in Entwicklung befindlichen Produkte mit längerer HWZ dargestellt. Darin sieht man, dass die Faktor VIII-Produkte im Durchschnitt eine HWZ-Verlängerung erreichen, die 1,5 Mal die bisherigen Werte von rund 12 Stunden übertreffen. Es gibt keine grossen Unterschiede in der HWZ bei den verschiedenen Technologien.

Anders sieht es bei den FIX-Produkten aus. Hier wird bei allen Produkten eine ca. 5-Fache HWZ-Verlängerung erreicht. Somit kann man von einem deutlichen Therapiefortschritt sprechen.

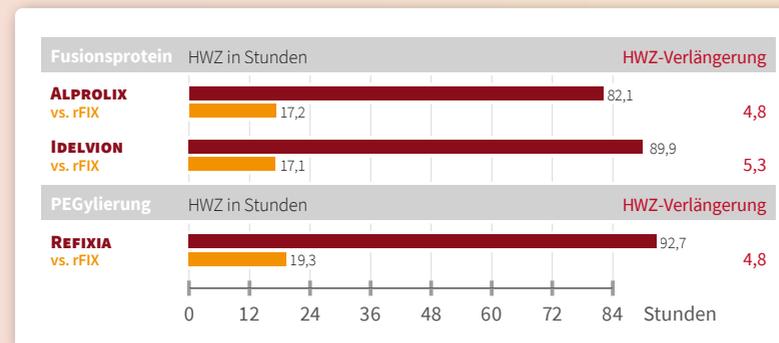
Da sich sowohl beim rekombinanten\* FVIII als auch FIX die Zusammensetzung der Patienten und das Studiendesign unterscheiden, ist ein Vergleich der Produkte untereinander nicht sinnvoll. Da Betroffene unterschiedlich auf Faktorprodukte reagieren, ist es sinnvoll verschiedene Präparate auszuprobieren um das Optimale für sich zu finden.



### FVIII Produkte



### FIX Produkte



Die roten Balken zeigen die durchschnittlich verlängerten Halbwertszeiten.  
Bei Faktor VIII werden HWZ-Verlängerungen von 4 bis 6 Stunden erreicht. Bei Faktor IX sogar bis zu 70 Stunden!

## Alternativer Ansatz



### Vor- und Nachteile der neuen Technologien:

#### Vorteile

- Mögliche Reduktion des Injektionsintervalls
- Erhöhter Schutz vor Blutungen
- Höhere Akzeptanz der Prophylaxe
- Verbesserte langfristige Gelenkgesundheit

#### Nachteil

- Mögliche allergische Reaktionen

## Verschiedene Szenarien für Produkte mit verlängerter HWZ

Nachstehend werden drei Szenarien von möglichen Prophylaxen mit HWZ-verlängerten rekombinanten\* FVIII und ein Beispiel für rekombinanten FIX gezeigt. Letztlich wird vor allem der klinische Zustand des Patienten in enger Abstimmung mit dem Arzt über das Therapiekonzept entschieden.

Bei Hämophilie A besteht die Möglichkeit, die Häufigkeit der Injektionen zu reduzieren oder die Dosierung anzupassen. Auch für Betroffene, die bisher eine Bedarfsbehandlung hatten, könnten die HWZ-verlängerten Produkte neue Optionen eröffnen um eventuell in ein Prophylaxe-Modell zu wechseln.

Bei Hämophilie B wird es wahrscheinlich eine häufige Variante sein, dass Patienten von einer zweimaligen Injektion pro Woche zu einer einmaligen wechseln werden. Der Talspiegel\* dürfte in etwa derselbe bleiben.



### Eine Injektion weniger pro Woche mit gleicher Dosierung (Hämophilie A)

#### → Häufigkeit von Injektionen

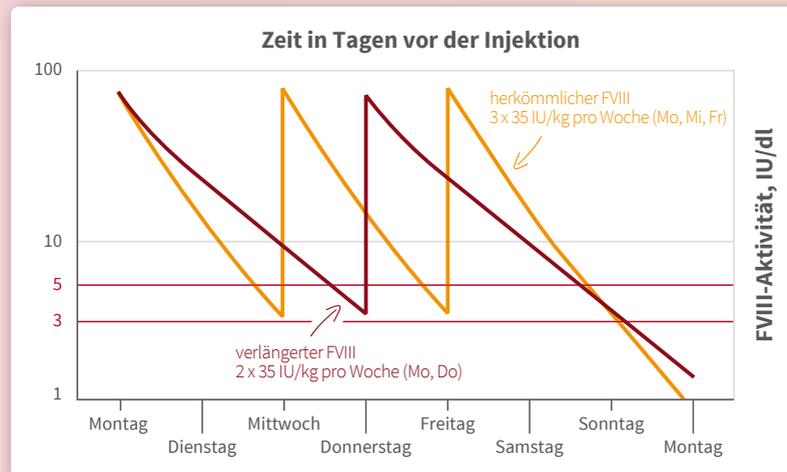
- 3x wöchentlich / 2x wöchentlich

#### → Dosierung

- verlängerter rFVIII: 2 x 35 IU/kg pro Woche (z.B. Montag, Donnerstag)
- herkömmlicher FVIII: 3 x 35 IU/kg pro Woche (z.B. Montag, Mittwoch, Freitag)
- geringerer Wochenverbrauch

#### → Gleicher Talspiegel und weniger Injektionen

(vermutlich gleicher Schutz vor spontanen Blutungen)



### Eine Injektion weniger pro Woche mit höherer Dosierung (Hämophilie A)

#### → Häufigkeit von Injektionen

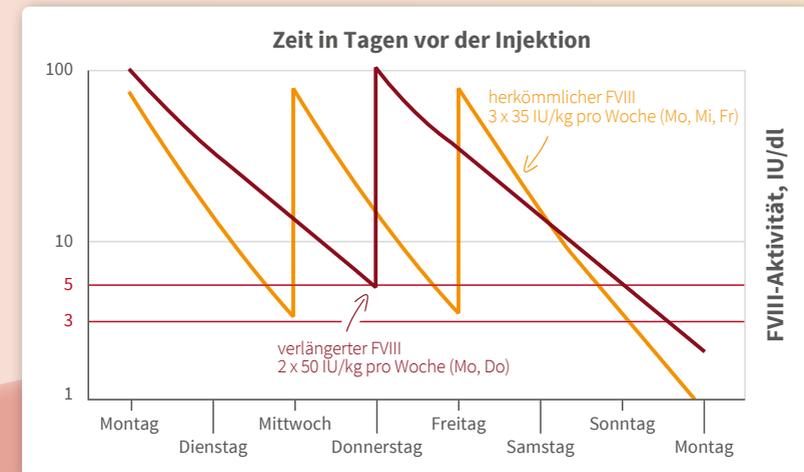
- 3x wöchentlich / 2x wöchentlich

#### → Dosierung

- verlängerter rFVIII: 2 x 50 IU/kg pro Woche (z.B. Montag, Donnerstag)
- herkömmlicher FVIII: 3 x 35 IU/kg pro Woche (z.B. Montag, Mittwoch, Freitag)
- ca. gleicher Wochenverbrauch

#### → Höhere Talspiegel und weniger Injektionen

(vermutlich höherer Schutz vor Spontanblutungen)



### Gleiches Behandlungsregime mit gleicher Dosierung (Hämophilie A)

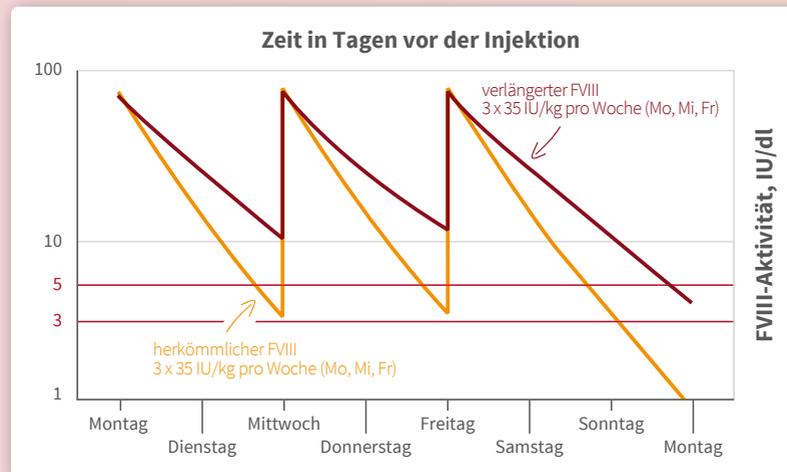
#### → Häufigkeit von Injektionen

- 3x wöchentlich

#### → Dosierung

- verlängerter rFVIII: 3 x 35 IU/kg pro Woche (z.B. Montag, Mittwoch, Freitag)
- herkömmlicher FVIII: 3 x 35 IU/kg pro Woche (z.B. Montag, Mittwoch, Freitag)
- gleicher Wochenverbrauch

#### → Viel höherer Talspiegel bei gleicher Anzahl von Injektionen (vermutlich deutlich höherer Schutz vor Spontanblutungen)



### Eine Injektion weniger pro Woche mit gleicher Dosierung (Hämophilie B)

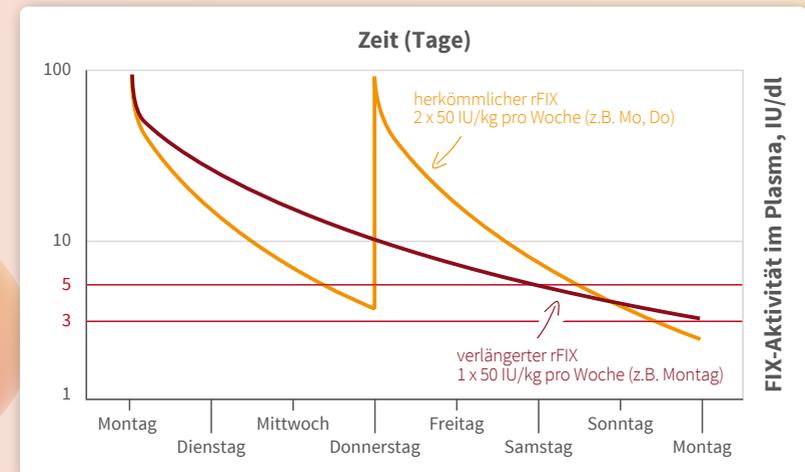
#### → Häufigkeit von Injektionen

- 2x wöchentlich / 1x wöchentlich

#### → Dosierung

- verlängerter rFIX: 1x 50 IU/kg pro Woche (z.B. Montag)
- herkömmlicher rFIX: 2x 50 IU/kg pro Woche (z.B. Montag, Donnerstag)
- geringerer Wochenverbrauch

#### → Gleicher Talspiegel und weniger Injektionen (vermutlich gleicher Schutz vor spontanen Blutungen)



## Zusammenfassung

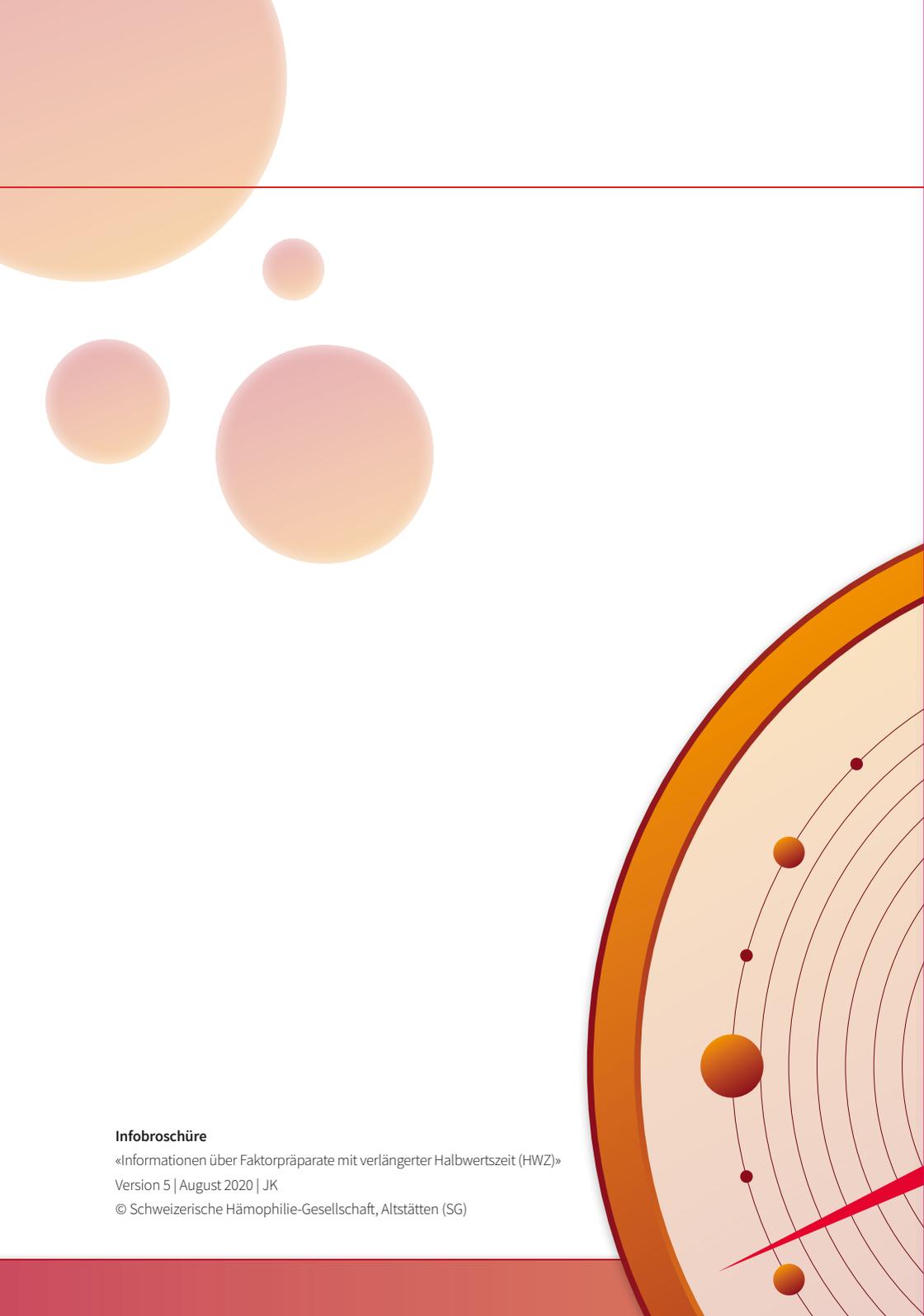
### Zusammenfassend kann folgendes festgehalten werden:

- Verschiedene Technologien sind zur Verlängerung der HWZ entwickelt worden und werden noch entwickelt.
- Seit 2016 sind bereits HWZ-verlängerte Produkte auf dem Schweizer Markt zugelassen.
- Eine Verlängerung der HWZ ist bei Faktor VIII um ca. das 1,5-Fache und bei Faktor IX um ca. das 5-Fache möglich.
- Die Verbesserung der Behandlungsergebnisse ist das Hauptziel.
  - höherer Talspiegel\* = besserer Schutz
  - weniger spontane Blutungen (vor allem bei schweren Hämophilen)
  - weniger belastende Therapie
- Mittelfristig werden auch alternative Arten der Anwendung verfügbar sein.



## Glossar

<b>Albumin</b>	gut wasserlösliches Eiweiss, das ca. 50–60 % des Gesamteiweisses im Blutplasma ausmacht; wird in der Leber produziert
<b>Aminosäure</b>	organische Verbindung, Grundbaustein der Eiweisse
<b>Antikörper</b>	sind Eiweisse, die als Reaktion auf Fremdstoffe vom Körper produziert werden, siehe auch Immunglobuline
<b>Antithrombin (AT)</b>	Eiweiss, einer der wichtigsten natürlichen Hemmstoffe der Blutgerinnung, wird in der Leber erzeugt. Gegenspieler des Thrombin
<b>Fusionsprotein</b>	Verschmelzung zweier Eiweisse, erscheint dann als einziges Gen
<b>Gerinnungsfaktoren</b>	sind Enzyme oder Substrate, die gerinnungsaktive Komplexe bilden
<b>Immunglobuline</b>	sind körpereigene Eiweisse, die der Abwehr von Infektionen dienen
<b>Halbwertszeit</b>	Dauer, in der die Hälfte des zugeführten Gerinnungsfaktors vom Körper abgebaut wird
<b>PEG</b>	ein wasserlösliches, nichttoxisches Polymer, welches ausgeschieden wird ohne Rückstände zu hinterlassen
<b>Pharmakokinetik</b>	beschreibt die Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Medikament im Körper unterliegt (Aufnahme, Verteilungen, Um- und Abbau sowie Ausscheidung)
<b>Polymer</b>	ein Kettenmolekül, das aus aneinandergereihten gleichen Teilen besteht
<b>Proteine</b>	Eiweisse
<b>Rekombinant</b>	gentechnisch hergestellt, z.B. aus humanen Zelllinien oder Hamsterzellen
<b>Subkutane Verabreichung</b>	in die Unterhaut
<b>Talspiegel</b>	tiefster Faktorspiegel
<b>Thrombin</b>	ist ein Gerinnungsfaktor und aktiviert andere Faktoren, u.a. FVIII
<b>Thrombose</b>	Blutgerinnsel im Blutgefäss
<b>Viren</b>	infektiöse Partikel, die Krankheiten übertragen können
<b>Von Willebrand-Faktor</b>	Träger- und Schutzprotein des Faktor VIII-Proteins

The page features a decorative design with several orange and red circles of varying sizes in the upper left quadrant. On the right side, there is a large, stylized diagram of a planet with concentric rings and several smaller spheres orbiting it, all in shades of orange and red. A red diagonal line cuts across the bottom right corner of this diagram.

## Infobroschüre

«Informationen über Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit (HWZ)»

Version 5 | August 2020 | JK

© Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft, Altstätten (SG)