

Steven Pipe: Ich bin Dr. Steven Pipe. Ich bin Kinderhämatologe und Professor für Pädiatrie und Pathologie an der University of Michigan. Ich präsentiere hier eine Geschichte der Hämophiliebehandlung, von Nicht-Substitutionstherapien bis zur Gentherapie.

Die Lernziele für heute sind die Darstellung der aktuellen und zukünftigen Ansätze zur Behandlung der Hämophilie, einschließlich Nicht-Substitutionstherapien und Gentherapie.

Diese Folie veranschaulicht den Zusammenhang zwischen dem zugrunde liegenden Schweregrad der Hämophilie, abhängig von den zugrunde liegenden endogenen Faktor-VIII-Werten des Patienten und seinem Risiko für Gelenkblutungen. Und diese Folie zeigt, dass bei Patienten mit einer wirklich schweren Hämophilie und einer Faktor-VIII-Aktivität unter 1 % die meisten Gelenkblutungen auftreten. Allerdings mildert selbst eine geringe Menge Faktor VIII von nur 1 % bis sogar 3 % Restfaktor VIII die Krankheit signifikant, und wir sehen eine Verringerung der jährlichen Anzahl Gelenkblutungen.

Wenn Patienten einen endogenen Spiegel von über 5 % haben, werden Gelenkblutungen recht ungewöhnlich, und es gibt wahrscheinlich einen Wert von etwa 12–15 %, bei dem das Risiko einer Gelenkblutung fast vollständig aufgehoben ist. Und diese Beobachtung der Korrelation von Gelenkblutungen mit dem endogenen Spiegel der Patienten war es, was die Idee der Prophylaxe auslöste, bei der die regelmäßige Proteinersatztherapie die Faktorspiegel über diesem kritischen Schwellenwerten halten würde, um hoffentlich die Grunderkrankung des Patienten zu mildern.

Auf dieser Folie sehen wir jedoch die Herausforderung der traditionellen Gerinnungsfaktorsubstitutionstherapie. Innerhalb weniger Minuten nach der Infusion erreicht der Patient ein Spitzenniveau. Aber nach dieser Infusion sinkt mit jedem Ticken der Uhr der Faktorspiegel basierend auf der Pharmakokinetik des Proteinersatzes, ob das nun Faktor VIII oder Faktor IX ist. Wenn wir uns ein typisches prophylaktisches Schema mit Verabreichung jeden zweiten Tag ansehen, werden die Patienten immer noch viel Zeit aufbringen müssen, besonders in den Stunden vor der nächsten Verabreichung, wenn sie unter einem kritischen Niveau liegen und weiterhin Gefahr laufen, Durchbruchblutungen zu erleiden.

Die untere Hälfte der Grafik zeigt die Auswirkungen eines Faktorprodukts, dessen pharmakokinetische Eigenschaften eine verlängerte Halbwertszeit beinhalten. Auch hier gilt, dass, obwohl dies die Pharmakokinetik für den Faktor moduliert, je nachdem, wann der Patient die nächste Dosis erhält, er immer noch eine beträchtliche Zeit unterhalb der kritischen Schwellen verbringen kann und weiterhin die Gefahr von Durchbruchblutungen besteht.



Wenn wir uns die prophylaktischen Therapien mit Faktor VIII ansehen, ist dies eine Zusammenfassung der Ergebnisse prospektiver Daten, die im Rahmen von Phase-3-Studien für eine Reihe von Faktor VIII-Produkten sowohl mit Standard-Halbwertszeit als auch mit verlängerter Halbwertszeit erhoben wurden. Betrachtet man die Bandbreite der annualisierten Blutungsraten für den Standard-Halbwertszeit-Faktor VIII, so liegen diese zwischen 1,6 und 8,5 annualisierten Blutungsraten, und betrachtet man den Prozentsatz der Teilnehmer, die während des Beobachtungszeitraums null Blutungen erlebten, so liegt dieser zwischen etwas mehr als 25 % und etwas mehr als 60 %. Bei den Studien mit verlängerter Halbwertszeit sehen wir wieder annualisierte Blutungsraten zwischen 2,9 und 4,7, und zwischen 38 % und 45 % der Teilnehmer erlebten null Blutungen.

Was bedeutet es, wenn Patienten bei einer verschriebenen prophylaktischen Therapie weiterhin, wenn auch sporadisch, bluten? Dies sind Daten aus dem HTC in Bonn, in dem Dr. Oldenburg eine Schematisierung der Langzeitergebnisse vorgelegt hat, die er in den letzten 25–30 Jahren in seiner Klinik beobachtet hat. Unten befinden sich die fortschreitenden Jahrzehnte der Patientenkohorten, und auf der linken Seite des Diagramms, auf der vertikalen Achse, liegt der Gelenkscore, und die Gelenkscores, die wir betrachten werden, beinhalten klinische und eine radiologische Scoring-Methoden. Je niedriger der Gelenkscore desto weniger Hinweise auf Gelenkschäden.

Die gelbe Box zeigt die Erfahrungen der frühen Kindheit bei Patienten, die frühzeitig in die Primärprophylaxe einbezogen werden. Und hier zeigt er, dass es unter einem willkürlich festgelegten Gelenkscore von 2 als Marker für klinisch signifikante Gelenkschäden wirklich keine Beweise für eine starke Verschlechterung des Gelenkstatus dieser Jungen gibt. Und wenn wir uns auf die klinischen Scoring-Tools allein verlassen, bis weit in die zweiten und dritten Jahrzehnte hinein, kann es schwierig sein, irgendwelche Beweise für Gelenkerkrankungen bei diesen Patienten zu finden.

Wenn Sie jedoch ein empfindlicheres radiologisches Scoring-Werkzeug verwenden, kann der Nachweis einer Gelenkschädigung in diesen Gelenken erbracht werden. Nun, denken Sie daran, dies ist eine Gruppe von Patienten, die während der gesamten Dauer dieser Datenerhebung eine primäre Prophylaxe angewendet haben, und das deutet darauf hin, dass wir bei dem derzeitigen Prophylaxeniveau, das die Patienten erhalten, immer noch ein Risiko für das Fortschreiten einer Gelenkerkrankung erkennen.

Was ich hier darstelle, sind einige der Epochen, die wir bei der Behandlung der Hämophilie durchlaufen haben. Die Vorersatztherapie führt uns bis etwa in die späten 1960er Jahre, als wir eigentlich keine Therapien für die Patienten zur Verfügung hatten. Die Ära der Ersatztherapie begann wirklich



mit der Verfügbarkeit von aus Plasma gewonnenen Faktorprodukten und schließlich mit den rekombinanten Produkten, die in den 90er Jahren auf den Markt kamen. Wenn es schwierig war, Produkte zu erhalten, tendierten die Patienten zu anlassbezogener Behandlung. Dies hatte einen Einfluss auf die klinischen Ergebnisse der Patienten, da sie zu Hause behandelt und die Blutung recht schnell überwinden konnten.

Die Prophylaxe bot jedoch die Möglichkeit, Gelenkblutungen, hoffentlich vollständig, zu verhindern. Ursprünglich kamen Standardhalbwertszeit-Produkte zum Einsatz, aber mit der rekombinanten Plattform ermöglichte das Bioengineering modifizierte rekombinante Gerinnungsfaktoren mit verlängerter Halbwertszeit.

Was wir gerade erst begonnen haben, ist die Ära der Nicht-Ersatztherapie. Hier verlassen wir uns nicht mehr auf den Proteinersatz, sondern auf ein paar verschiedene Strategien, die weder den Faktor VIII noch den Faktor IX ersetzen. Die Substitutionsbehandlung bezieht sich auf Mimetika, die die Gerinnungsfaktoraktivität des Faktors VIII ersetzen, und es gibt eine Reihe anderer Wirkstoffe, die auf die natürlichen Antikoagulanzen der Hämostase abzielen und versuchen, das hämostatische System wieder ins Gleichgewicht zu bringen.

Und es gibt eine Reihe von verschiedenen Strategien, die Teil der Ära der Nicht-Ersatztherapie sind. Bispezifische Antikörper, die als Substitutionstherapie fungieren, kleine interferierende RNA-Moleküle, die in der Lage sind, die natürlichen Gerinnungshemmer zu zerstören, monoklonale Antikörperhemmer, die auf die natürlichen Gerinnungshemmer abzielen können, und sogar biotechnologisch hergestellte Serpine können das Gleichgewicht des hämostatischen Weges wiederherstellen, und alle befinden sich in unterschiedlichen Phasen der klinischen Entwicklung.

Wir stehen kurz vor einer möglichen Gentherapie. Dies wäre ein endgültiger Proteinersatz, aber nicht aus Infusionen, sondern durch endogene Produktion, indem entweder eine gute Kopie des Gens, durch Genaddition oder möglicherweise Genbearbeitung und sogar zelluläre Therapietechniken bereitgestellt wird.

Was diese Folie veranschaulicht, sind die verschiedenen Eigenschaften der Faktorabgabe oder der Nichtfaktorabgabe oder der Gentherapie, die wir gerade besprochen haben. Unten sind also die Faktorspiegel, die erzielt werden, wenn Patienten regelmäßige Prophylaxe erhalten. Sie können die typischen Gipfel und Täler sehen, die wir schon früh in dieser Präsentation vorgestellt haben. Mit verlängerten Halbwertszeiten verändern diese Produkte die pharmakokinetischen Eigenschaften, und in einigen Fällen können sie es uns ermöglichen, die Talspiegel zu erhöhen, die Patienten während diesen prophylaktischen Therapien beibehalten.



Bei den nicht-Faktor-basierten Therapien gibt es jedoch keinen messbaren Faktor, der erreicht wird, denn wir ersetzen nicht das Protein, aber wir behalten mit dieser Behandlung immer noch einen hämostatischen Nutzen auf einem konstanten Niveau. Und dann schließlich, mit der Gentherapie, erhalten wir eine Fusion dieser beiden Techniken, bei der wir eine gleichbleibende Level-Faktor-Versorgung für den Patienten erreichen, und dies hat auch eine gleichbleibende hämostatische Wirkung.

Eine weitere Möglichkeit, uns zu helfen, einige der Nicht-Ersatztherapien zu verstehen, ist die Verwendung dieser Analogie eines Gleichgewichts. Jetzt, im normalen hämostatischen Gleichgewicht, haben wir auf der einen Seite die Prokoagulanzen, die versuchen, die Koagulation voranzutreiben, und dann haben wir die natürlichen Antikoagulanzen, die das ausgleichen. Und im stationären Zustand befinden wir uns in einem normalen hämostatischen Gleichgewicht ohne zu viel Gerinnung und ohne zu starke Blutungen. Mit dem Verlust einiger der Prokoagulanzen, wie sie bei einem Faktormangel zu finden wären, sind die natürlichen Antikoagulanzen jedoch immer noch in voller Kraft vorhanden, und so sehen wir eine Gewichtsverlagerung hin zu mehr Blutungen, und das ist der Phänotyp, den wir beispielsweise bei der Hämophilie sehen würden.

Was wir seit einigen Jahrzehnten tun, ist, die fehlenden Prokoagulanzen zu ersetzen, um die Hämostase wiederherzustellen. So können wir im Rahmen der Hämophilie A oder B den Proteinfaktor VIII oder IX ersetzen. Wenn man diese Ersatztherapien jedoch nicht anwenden kann, z.B. wenn der Patient einen Inhibitor entwickelt hat, sind wir auf Bypassmittel angewiesen. Dazu gehören die aktivierten Prothrombinkomplexe und der rekombinante Faktor VIIa.

Was wir vor kurzem in die Klinik eingeführt haben, ist eine Substitutionsbehandlung mit Emicizumab, die auch als Substitutionsbehandlung zur Verbesserung der Hämostase durch Förderung der Koagulation dient. Diese Folie veranschaulicht den Wirkmechanismus von Emicizumab. Auf der linken Seite sehen wir also den natürlichen Zustand, in dem sich Faktor IXa als Protease in unmittelbarer Nähe zu Faktor X auf der Phospholipidoberfläche befindet. Und was es ihnen ermöglicht, im Rahmen der Zusammenstellung dieses Komplexes miteinander in Kontakt zu kommen, ist die Verfügbarkeit des Cofaktors, also Faktor VIIIa. Faktor VIIIa dient in mancher Hinsicht als Gerüst, um den Faktor IXa in die richtige Orientierung und in die Nähe zu Faktor-X-Molekülen zu bringen, so dass die enzymatische Reaktion mit einer sehr hohen Geschwindigkeit vorankommen kann.

Durch die bispezifische Antikörper-Substitution wird erreicht, dass dieser bispezifische Antikörper einen Arm hat, der eine Affinität für Faktor IXa und



den anderen Arm, der eine Affinität für Faktor X hat. Und so kann er in Gegenwart dieses bispezifische Antikörpers wiederum Faktor IXa und Faktor X nahe genug bringen, um sicherzustellen, dass sich die Gerinnungsreaktion effizienter entwickeln kann.

Emicizumab ist ein humanisierter bispezifischer monoklonaler Antikörper, der den aktivierten Faktor IX, Faktor IXa und Faktor X überbrückt, um die Funktion des fehlenden Faktor VIIIa-Moleküls wiederherzustellen. Dieser Antikörper hat keine strukturelle Homologie zu Faktor VIII, sodass nicht erwartet wird, dass es Faktor-VIII-Inhibitoren induziert oder von der Anwesenheit von Faktor-VIII-Inhibitoren beeinflusst wird. Er hat den Vorteil einer sehr langen Halbwertszeit, da es sich um einen Antikörper handelt, er kann bis zu ca. 30 Tage halten, und kann auch subkutan verabreicht werden, da er eine sehr hohe Bioverfügbarkeit aufweist. Und jetzt ist dieses Medikament in mehreren Ländern für einmal wöchentlich, alle zwei Wochen oder alle vier Wochen prophylaktisch bei Personen mit Hämophilie A mit und ohne Hemmstoffe jeden Alters zugelassen.

Diese Tabelle gibt die hochrangigen Daten aus den klinischen Studienprogrammen wieder, die die HAVEN-Studienprogramme von Emicizumab waren. Dies wurde zunächst an jugendlichen Männern mit Faktor-VIII-Inhibitoren getestet. Es handelte sich um die HAVEN-1-Studie, und die Daten auf höchster Ebene hier sind von Patienten, die auf Prophylaxe mit Emicizumab gesetzt wurden. Sie hatten eine 87 %ige Reduktion der Blutungen im Vergleich zu denen, die keine Prophylaxe erhielten. Und wenn wir uns den Prozentsatz der Patienten ansehen, die während des Beobachtungszeitraums null Blutungen erreicht haben, dann hatten 63 %, die sich auf der wöchentlichen Prophylaxe befanden, null Blutungen, verglichen mit nur 6 % derjenigen, die sich keiner prophylaktischen Therapie unterzogen haben. Betrachtet man die Blutungen der mit der Emicizumab-Prophylaxe behandelten Patienten im Vergleich zu einer Gruppe von Patienten, die in einer nicht-interventionellen Studie eine vorherige Prophylaxe mit Bypasspräparaten durchgeführt haben, so zeigen die Patienten, die wöchentlich mit Emicizumab behandelt wurden, immer noch eine Reduktion von 79 % gegenüber denen, die eine Bypassprophylaxe durchgeführt haben.

So sah das Design der klinischen Studie HAVEN 1 aus. Bei Patienten, die in die Studie kamen, bestand die Behandlung vor der Studie aus einem episodischen Einsatz von Bypasspräparaten oder einer Bypassprophylaxe. Wenn sie eine episodische Therapie erhielten, gab es eine 2:1-Randomisierung auf entweder Emicizumab wöchentlich oder ohne prophylaktische Therapie. Diejenigen, die in die Studie zur Prophylaxe kamen, wurden sofort Emicizumab zugeteilt. Es gab jedoch auch eine Gruppe von Patienten, die Bypasspräparate zur Prophylaxe erhielten und Teil



der nicht-interventionellen Studie waren. Und so ermöglichte dies einen Vergleich, wenn diese Patienten in die Studie kamen und auf Emicizumab umgestellt wurden, und das war der D-Arm dieser Studie. Alle Patienten wurden vier Wochen lang mit einer Belastungsdosis von 3 mg/kg wöchentlich eingeleitet und erhielten anschließend eine Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg wöchentlich.

Diese Folie zeigt die Ergebnisse in diesen Studiengruppen. Für die Patienten der Gruppe A, die eine Emicizumab-Prophylaxe erhielten, werden die Blutungsereignisse in blau dargestellt, Blutungen, die mit Bypasspräparaten behandelt wurden, in gelb, behandelte Ereignisse für Spontanblutungen in rot und behandelte Ereignisse für Gelenkblutungen in orange. Dies kann mit der Gruppe B verglichen werden, die keine Emicizumab-Prophylaxe erhalten hat, und Sie sehen die deutliche Verbesserung für die Gruppe der Emicizumab-Prophylaxe. Zu den Patienten der Gruppe C gehören diejenigen, die bereits mit Bypassprophylaxe in die Studie gekommen sind, und sie haben weiterhin eine gute Blutungskontrolle beibehalten, ähnlich wie diejenigen, die von der anlassbezogenen Behandlung mit Bypasspräparaten auf die Emicizumab-Prophylaxe umgestellt wurden.

Diese Folie zeigt die Verbesserungen, die mit einer gesundheitsbezogenen Outcome-Messung, dem Haem-A-QoL, beobachtet wurden, und es gab eine signifikante Verbesserung bei den Patienten, bei denen die Emicizumab-Prophylaxe beibehalten wurde, und dies wurde insbesondere bei der allgemeinen körperlichen Gesundheit sowie bei einer Reihe anderer Parameter festgestellt, die in der Tabelle rechts aufgeführt sind.

Mit dem Erfolg der Beobachtungen aus der HAVEN-1-Studie hat die HAVEN-2-Studie darauf aufgebaut, indem sie die Emicizumab-Prophylaxe bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren untersucht hat. Hier lagen die annualisierten Blutungsraten bei den Patienten mit Prophylaxe nahe Null. Nun, es gab in dieser Studie keinen Komparator, da alle Patienten eine prophylaktische Therapie erhielten, aber wenn wir uns den Prozentsatz der Patienten ansehen, bei denen keine Blutungen auftraten, waren es 87 % bei der wöchentlichen Prophylaxe. Da es einige Personen gab, die in die Studie kamen, und vorher eine Bypassprophylaxe erhalten hatten, erlaubte dies einen Vergleich, und es gab immer noch eine 99 %ige Reduzierung der behandelten Blutungen für die Emicizumab-Behandlungsgruppe.

Kommen wir zu den HAVEN 3-Studien, die nun die Wirkung von Emicizumab bei Jugendlichen und Männern untersuchen, die keine Faktor-VIII-Hemmer hatten. Diese Folie zeigt Ihnen also das Design dieser Studie. Die Patienten konnten in die Studie mit episodischer Therapie oder mit prophylaktischem Faktor-VIII-Ersatz eintreten. Für diejenigen, die in die Studie über episodische Therapie kamen, gab es eine 2:2:1-Randomisierung auf



entweder Emicizumab wöchentlich, Emicizumab alle zwei Wochen oder ohne Prophylaxe. Diejenigen, die in die Studie zur prophylaktischen Therapie kamen, wechselten nach einem wöchentlichen Erhaltungsprogramm zu Emicizumab.

Die Daten der obersten Zeile zeigen, dass die annualisierte Blutungsrate immer noch recht niedrig war, mit einem Median von 1,5 und 1,3 bei wöchentlicher Dosierung bzw. alle zwei Wochen. Im Vergleich zu Personen, die zuvor nicht mit einem Faktor-VIII-Prophylaxe-Schema prophylaktisch behandelt wurden, gab es eine Reduzierung der behandelten Blutungen um 96 % bzw. 97 % bei den wöchentlichen bzw. zweiwöchentlichen prophylaktischen Schemata. Wenn wir uns den Prozentsatz der Patienten ansehen, die null behandelte Blutungen erreichten, 56 % und 60 % mit wöchentlicher bzw. zweiwöchentlicher Behandlung verglichen mit null für die Gruppe, die keine Prophylaxe erhielten. Bei den Personen, die in die Studie mit einer Vorgeschichte der Faktor-VIII-Prophylaxe aufgenommen wurden, gab es immer noch eine 68 %ige Reduktion mit dem Wechsel zur wöchentlichen Emicizumab-Prophylaxe.

Aus sicherheitstechnischer Sicht waren die häufigsten Nebenwirkungen Injektionsstellenreaktionen, Kopfschmerzen und Arthralgie. Es gab einige signifikante thrombotische Komplikationen, sowohl Thromboembolien als auch thrombotische Mikroangiopathie. Dies wurde nur in der Studie HAVEN 1 beobachtet. Die thrombotische Mikroangiopathie trat bei 0,8 % der Patienten und 8 % der Patienten, die mindestens eine Dosis aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat erhalten hatten, auf. Thromboseereignisse wurden bei 0,5 % der Patienten und bei 5,4 % der Patienten gemeldet, die mindestens eine Dosis aktivierter Prothrombinkomplexkonzentrate erhielten.

Nahm man sich diese Patienten genauer vor, so war klar, dass die Patienten, die diese thrombotischen Komplikationen hatten, alle aktivierte Prothrombinkomplexkonzentrate für mehr als 24 Stunden verwendeten, in Dosen, die über 100 Einheiten pro Kilo pro Tag lagen. Basierend auf dieser Beobachtung wurde für alle anderen HAVEN-Studien eine Risikobegrenzungsstrategie festgelegt, entweder indem die Verwendung von aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentraten vermieden oder die Dosierung und Dauer unterhalb dieser Risikogrenzwerte gehalten wurden. Seitdem diese Richtlinie zur Risikobegrenzung eingeführt wurde, traten bei Patienten, die sich daran hielten, keine weiteren Vorkommnisse auf. Dies wurde auf das Etikett aufgenommen, um sicherzustellen, dass die Patienten diese mögliche Interaktion zur Kenntnis nehmen.

Um zu unserer Gleichgewichtsanalogie zurückzukehren, präsentieren wir hier wieder den hämophilen Zustand, in dem es eine Reduzierung der Prokoagulanzen gegeben hat, aber das Vorhandensein der vollen Kraft der



natürlichen Antikoagulanzen trägt zu den allgemeinen Blutungen bei. Als andere Möglichkeit, hier einzugreifen, anstatt Prokoagulanzen hinzuzufügen könnten wir irgendwie entweder die Antikoagulanzen auf der anderen Seite des Gleichgewichts entfernen oder hemmen und damit die Hämostase wiederherstellen.

Diese Folie zeigt eine typische Ansicht des Koagulationssystems, das vom extrinsischen Weg über die Thrombinbildung bis zur schließlichen Fibrinbildung reicht, wobei die Amplifikationsschleife durch den intrinsischen Weg zur Verstärkung der Thrombinbildung verläuft. Jede Komponente dieses Weges hat ein natürliches Antikoagulanzen, das die Hämostase reguliert. Der Gewebefaktor-Pathway-Inhibitor dämpft den extrinsischen Pfad, das Anti-Thrombin dämpft den Faktor Xa und Thrombin innerhalb des gemeinsamen Pfades, und das aktivierte Protein C wirkt dämpfend auf den intrinsischen Pfad durch Faktor VIII und Faktor V, die durch Co-Faktoren aktiviert wurden.

Was wir bisher erforscht haben, ist, dass Emicizumab als Ersatz für Faktor VIIIa dienen kann, aber von den anderen Strategien für das hämostatische Rebalancing gibt es jetzt klinische Studienprogramme, die Wege untersuchen, die auf jeden dieser natürlichen Gerinnungshemmerpfade abzielen. Das erwähnte Fitusiran, ein „small interfering RNA“-Molekül, senkt den Anti-Thrombinspiegel, um die normale Hämostase wiederherzustellen. Es wurden monoklonale Antikörper entwickelt, die auf den Gewebefaktor-Pathway-Inhibitor abzielen können, und es gibt Serinprotease, die biotechnologisch hergestellt wurde, um auf das aktivierte Protein C einzuwirken.

Damit kommen wir nun zur Gentherapie der nächsten Ära, die wir möglicherweise betreten. Also, das Konzept hier ist, dass wir anstelle der Herausforderungen des Proteinersatzes, mit den pharmakokinetischen Herausforderungen, über die wir gesprochen haben, hier, anstatt regelmäßig Protein zu liefern, einen endgültigen Austausch des therapeutischen Transgens in einem Zielorgan, in diesem Fall die Leber, vornehmen werden. Dieses Transgen muss in einer Art Lieferwagen verpackt werden. Bis heute sind es virale Vektoren, die dieses therapeutische Transgen verpacken. Dieses kann dann in den Patienten injiziert werden. Diese viralen Vektoren können zum Zielorgan, wie die Leber, gelangen und werden von den einzelnen Hepatozyten aufgenommen. Die Freisetzung durch den Vektor ermöglicht dem Transgen den Zugang zum Kern, und dort bleibt das Transgen erhalten, wo es auf die normale Maschinerie der Zelle zugreifen kann. Die Zelle beginnt, entweder Faktor VIII oder Faktor IX zu synthetisieren, um die Hämostase wiederherzustellen.



Es besteht auch die Möglichkeit, dass ex vivo Zelltherapien auch als Mittel zur Behandlung der Hämophilie eingesetzt werden können, die auch in einigen innovativen klinischen Studien untersucht werden.

Wir denken über diese neuen Paradigmen der Substitution und der hämostatischen Rebalancing-Therapien nach. Wie sieht es im Vergleich zur derzeit laufenden Untersuchungen zur Gentherapie aus? Nun, wenn wir uns die Vorteile ansehen, die die Ersatz- und hämostatischen Rebalancing-Therapien bieten, dann sind dies: subkutane Verabreichung, sie haben eine sehr geringe Verabreichungslast für den Patienten, sie ermöglichen es den Patienten, eine Fließgleichgewichts-Hämostase zu erreichen, sie können sowohl pädiatrisch als auch adult angewendet werden, und sie scheinen eine gute Wirksamkeit sowohl bei Inhibitor- als auch bei Nicht-Inhibitor-Patienten zu haben.

Es gibt einige Vorteile. Es ist wahrscheinlich, dass diese Therapien keine normale Hämostase ermöglichen, aber sie wirken immer noch heilend bezüglich des Risikophänotyps der wiederholten Gelenkblutungen. Wir haben erwähnt, dass einige davon thrombotische Risiken bergen können, und es müssen für die sichere Verwendung dieser Produkte oft Strategien zur Risikobegrenzung angewendet werden. Wir hatten heute keine Zeit, darüber zu sprechen, aber diese neuartigen Therapien werfen Probleme auf, wie wir den hämostatischen Effekt testen. Bei diesen Patienten können immer noch spontane Blutungen auftreten, und so müssen diese Patienten noch Zugang zu traditionellen Therapien haben, um Durchbruchblutungen zu behandeln. Und wegen des regelmäßigen Bedarfs an Prophylaxe bei diesen Therapien gibt es immer noch einen annualisierten Aufwand für den Patienten.

Wenn wir uns die Gentherapien in der Forschung ansehen, ist einer der Vorteile die Möglichkeit einer „One and done“ Behandlung. Anstelle einer regulären prophylaktischen Therapie, sobald die endgültige Transduktion der Leberzelle vorliegt, ist zu erwarten, dass die Patienten dieses therapeutische Protein noch jahrelang exprimieren. Dadurch sollte ein Fließgleichgewicht der Hämostase erreicht werden, und es ist möglich, dass wir mit der Gentherapie nicht nur ein heilendes Niveau erreichen können, sondern vielleicht sogar Patienten im Normalbereich halten können. Und durch die „One and done“ Behandlung ist dies nun die erste Therapie, die die Möglichkeit zu jährlichen Kosteneinsparungen bietet.

Nun, es gibt viele potentielle Nachteile. Sie werden in den klinischen Studien zur Gentherapie untersucht. Es gibt einige Herausforderungen mit der Zulässigkeit. Wir haben noch keine Therapien, die wir für pädiatrische Patienten oder für solche mit Inhibitoren anbieten können, und eine beträchtliche Anzahl von Patienten ist aufgrund der bereits bestehenden Immunität gegen die viralen Vektoren nicht für diese Therapien geeignet.



Diese Therapie hat viele bekannte und unbekannte Risiken. Es gibt immunologische Herausforderungen, es gibt Probleme, die sich auf zellulären Stress durch Überexpression dieser Proteine in der Zelle beziehen können, und es gibt einige unbekannte Risiken im Zusammenhang mit potenziellen Integrationsereignissen und Genotoxizität. Wir sind uns nicht sicher, ob diese Therapien haltbar sind oder ob die Möglichkeit besteht, Patienten neu zu dosieren, wenn sie über einen längeren Zeitraum ihre Expression verlieren. Und mit ziemlicher Sicherheit werden diese Therapien hohe Anfangskosten verursachen, auch wenn sie zu annualisierten Kosteneinsparungen für die Folgejahre führen.

