Hämophilie

Robert Klamroth
Klinik für Innere Medizin – Angiologie und Hämostaseologie
Hämophiliezentrum / Gerinnungssprechstunde
Vivantes-Klinikum im Friedrichshain, Berlin

Vivantes

Interessenkonflikt

Vortrag oder Vorsitz, Beratung,

Unterstützung der Forschung:

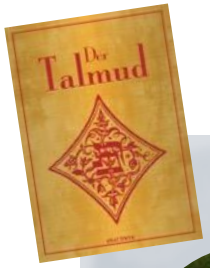
Bayer, Biotest, Biomarin, BMS, CSL Behring,

Daiichi Sankyo, LEO, NovoNordisk, Octapharma,

Pfizer, Roche/Chugai, Sanofi, SOBI, Takeda

Vivantes

Geschichte der Hämophilie

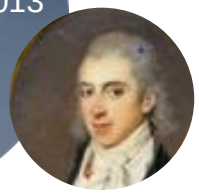


Rabbi Judah
der Patriarch
135 – 219

Regeln für rituelle Beschneidungen
bei „Familien mit Blutungsneigung“

Erste Kauterisierungen
(Verglühen)

Albucasis
936-1013



Erste wissenschaftliche Abhandlung
über familiäre Blutungsneigung (1803)

Ergänzt die Regel aus Talmud

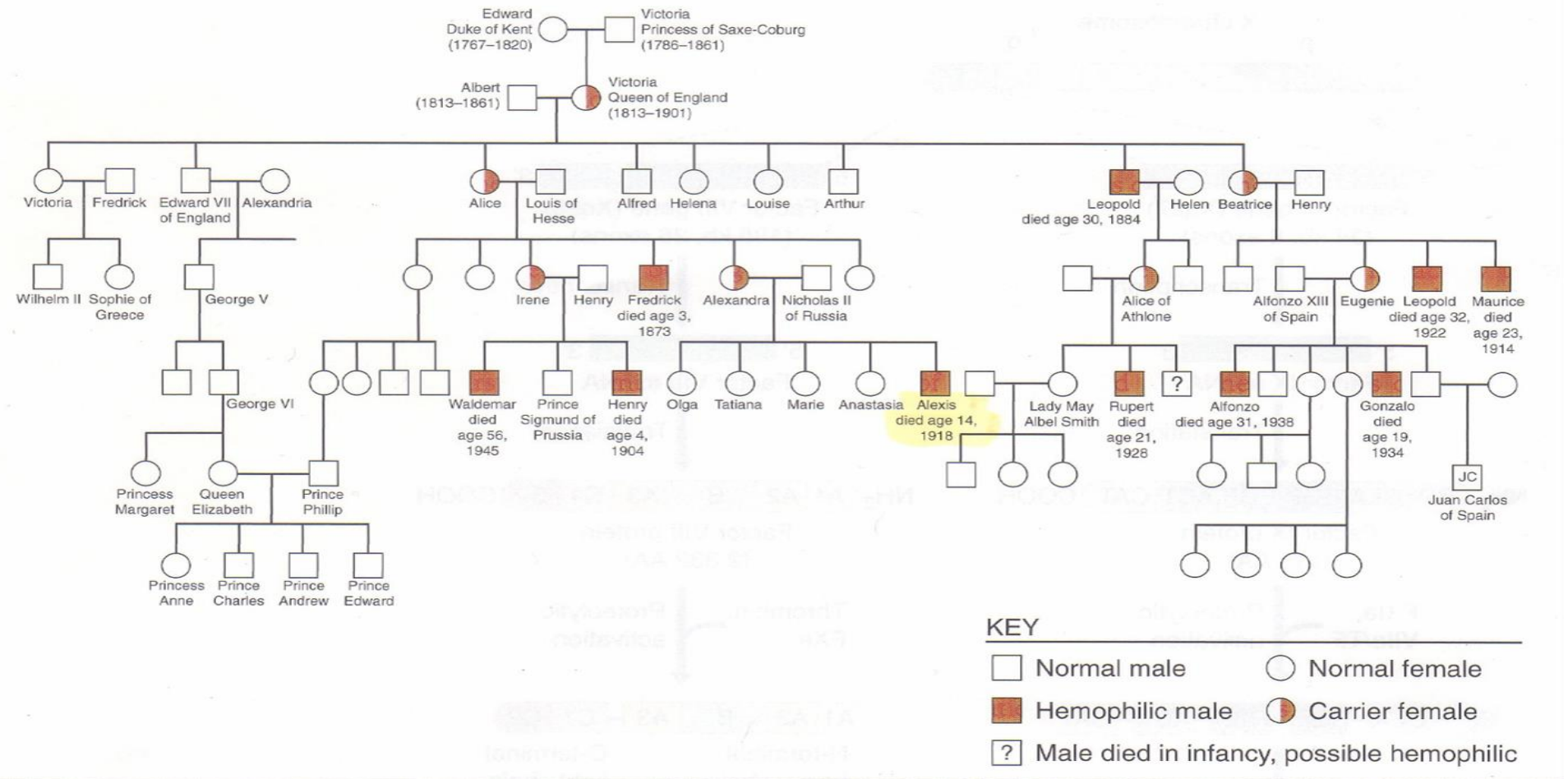
Maimonides
1135-1204

John Conrad Otto
1744-1844

Vivantes

Hämophilie

Die englische Königsfamilie



Vivantes

Formen der Hämophilie (Erstbeschreibung Hämophilie B 1950)

	Hämophilie A	Hämophilie B
Faktordefizit	VIII	IX
Häufigkeit	1-2 pro 10.000 männl. Geburten	1-2 pro 50.000 männl. Geburten
Anzahl Patienten in Deutschland (Schätzung alle Schweregrade)	Ca. 6.000	Ca. 1.000
Vererbung	X-chromosomal, rezessiv	X-chromosomal, rezessiv
Verbreitete klinische Symptome	Hämarthrosen; Muskelhämatome	Hämarthrosen; Muskelhämatome
Hemmkörper-Inzidenz	30 – 50 %	1,5 – 5 %

1. Benson G et al., Eur J Haematol 2012; 2. Sirvastava A et al., Haemophilia 2013; 3. Shankar G et al., Trends Biotechnol 2006; 4. Briet E., Blood Coagul Fibrinolysis 1991; 5. DiMichele D. Br J Haematol. 2007; 6. Male C., Haematologica 2020

Vivantes

Moritz - Blutungsneigung ?

Vivantes

Moritz - Blutungsneigung ?

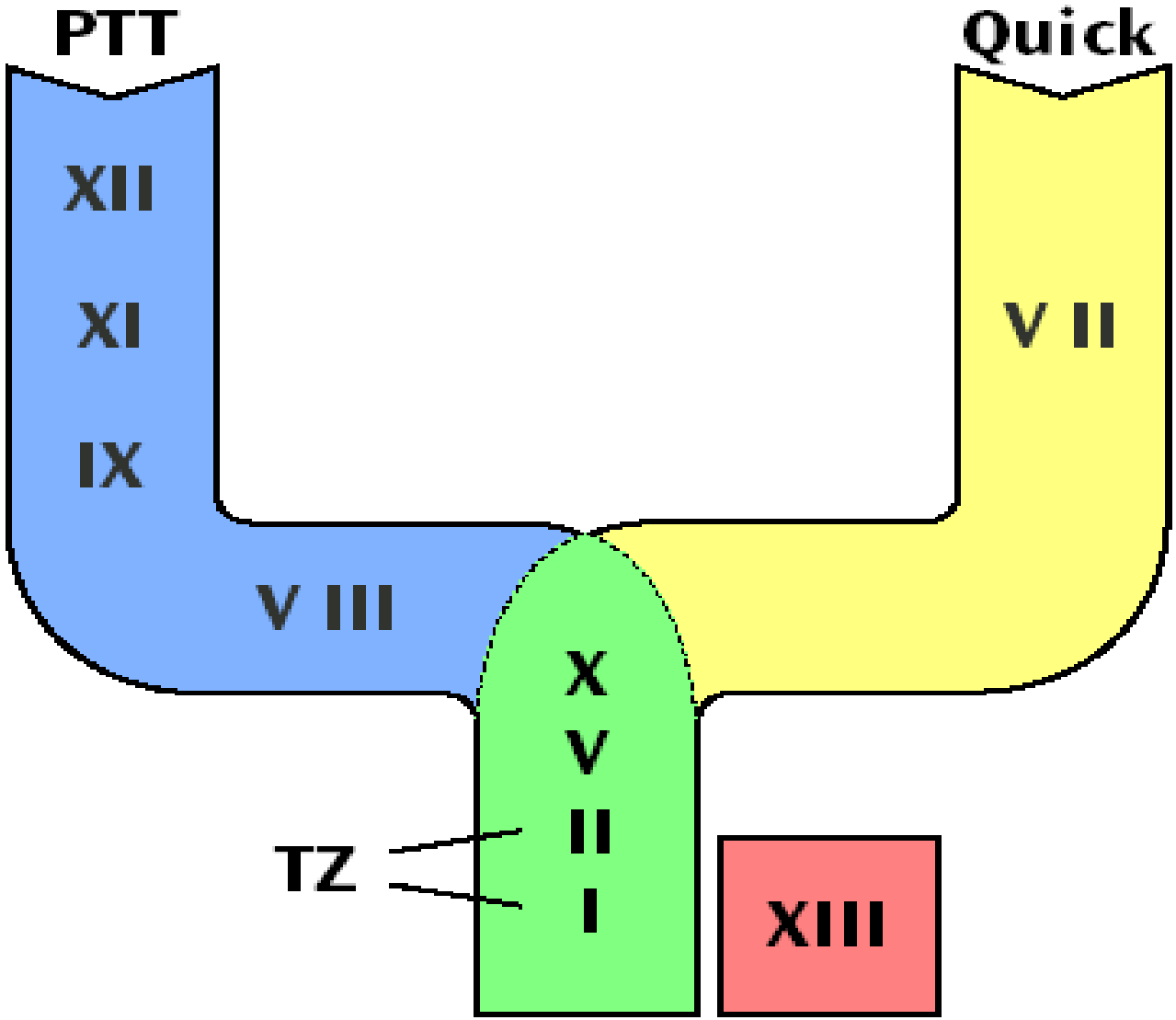
Vivantes

Labor Moritz

Quick	100%
PTT	72 sec
Thrombozyten	245 Gpt/l

Vivantes

Screeningteste der plasmatischen Gerinnung



Vivantes

Labor Moritz

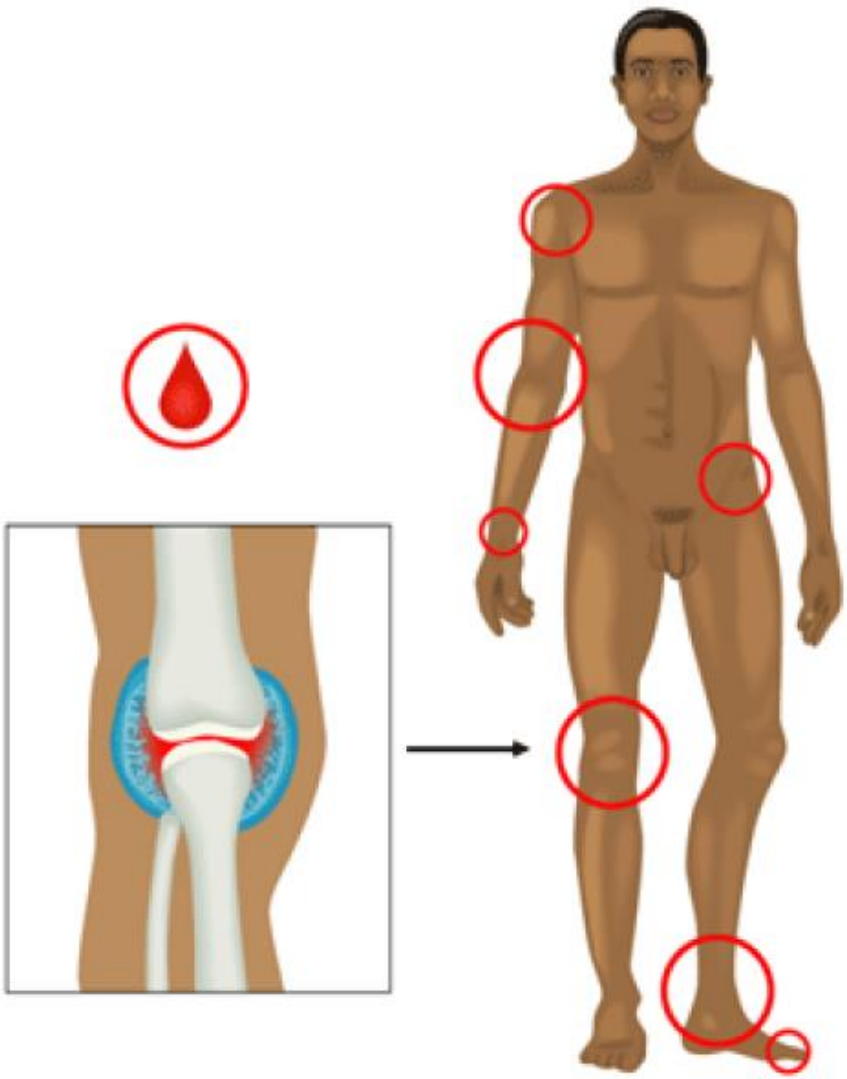
Faktor VIII	<1%
Faktor IX	82%
Von Willebrandfaktor-Ag	95%
PFA 100	unauffällige Verschlusszeiten

Vivantes

Hämophilie A & B

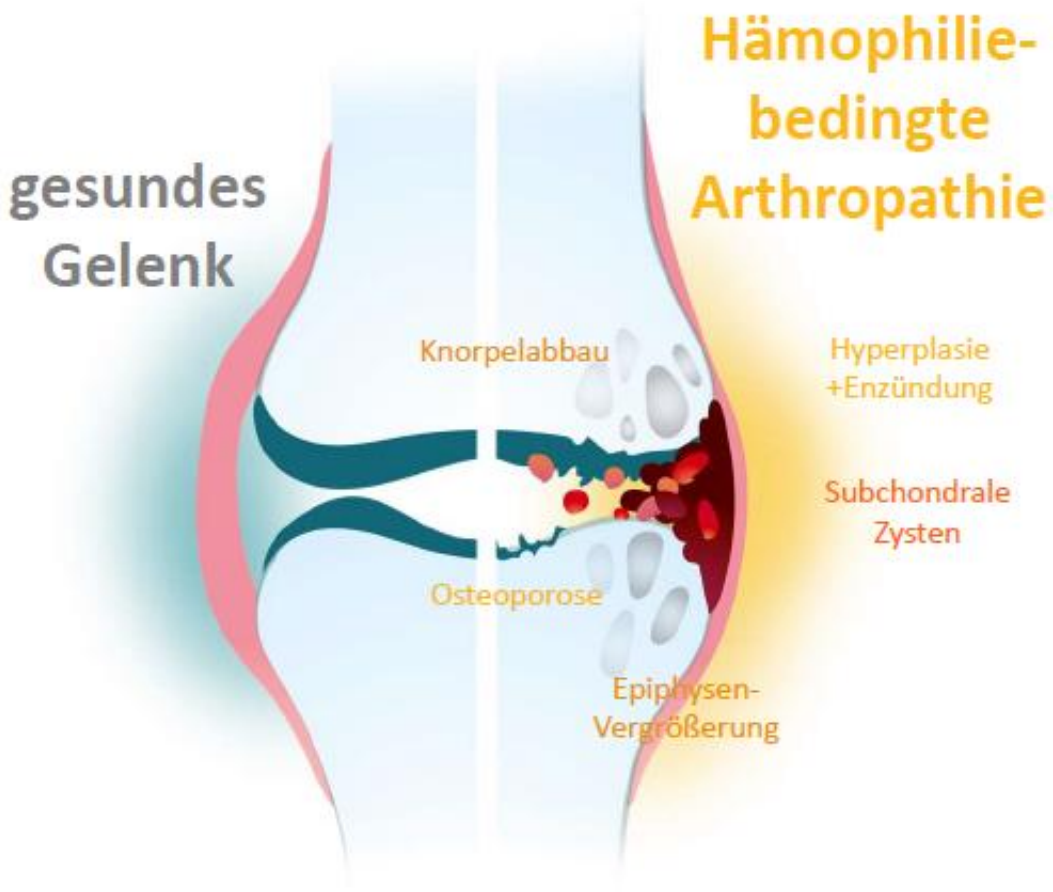
Klasse	Aktivität (%)	Blutungen
Normal	50-150	keine
Mild	5-40	nach leichtem Trauma
Mittelschwer	1-4	nach Minimaltrauma
Schwer	<1	spontan

Hämophilie - Blutungslokalisationen



Vivantes

Bleibende Gelenkschäden durch Blutungen



Vivantes

Hämophilie A & B

Klasse	Aktivität (%)	Blutungen
Normal	50-150	keine
Mild	5-40	nach leichtem Trauma
Mittelschwer	1-4	nach Minimaltrauma
Schwer	<1	spontan

Cave Diagnostik milde Hämophilie

Systematische Unterschiede zwischen dem Einstufen-Test und dem chromogenen Test bei 30% der nicht-schweren Hämophilie A-Patienten

In der Regel bei Patienten mit Missense-Mutationen

Konsequenz: Bei nicht-schwerer Hämophilie 1x Faktor VIII-Bestimmung zusätzlich chromogen

(Duncan et al. BJH 1996, Pavolova et al. TH 2014)

Hämophilie - Behandlungsziele

Therapie der Blutung

Vermeidung der Blutung

Vermeidung der Blutungsfolgen

Erhalt einer normalen Gelenkfunktion

Vermeidung unerwünschter Wirkungen

- Infektion
- Inhibitor

Integration in ein „normales“ Leben

Vivantes

Prophylaxe ist die Therapie der Wahl

1. Die Vorteile einer Prophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie sind nachgewiesen, vor allem bei frühem Beginn

2. Die Prophylaxe ist die Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Hämophilie (Rapid report, GBA Deutschland)

3. Es existiert eine Variabilität sowohl in der Blutungsneigung der Patienten als auch in dem individuellen Ansprechen auf die Substitutionstherapie.

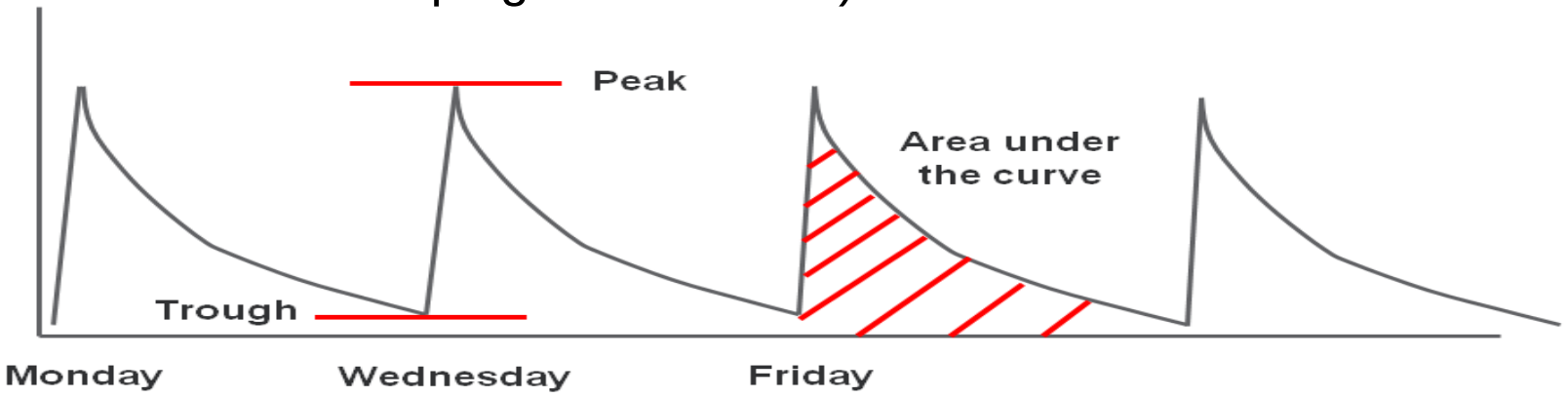
4. Für Patienten mit Hämophilie A werden eine PK-adaptierte Prophylaxe und Faktor VIII-Talspiegel von 3 -5% empfohlen.

Srivastava A, et al. *Haemophilia*. 2020; 26: 1-158

Idee der Prophylaxe – Faktor VIII > 1%

Faktor VIII-Spiegel im Verlauf einer Woche

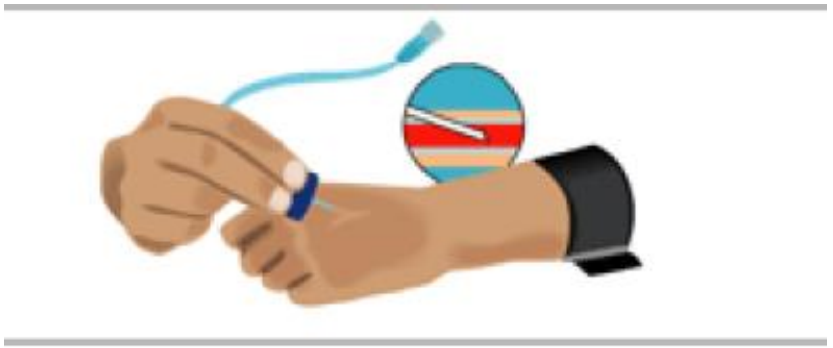
Bergspiegel (=höchster Faktor VIII-Spiegel nach Gabe)

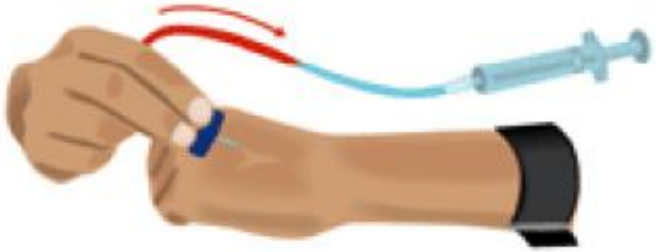


Talspiegel (=niedrigster Faktor VIII-Spiegel vor Gabe)

Vivantes

Heimselbstbehandlung





Komplikationen der Hämophilietherapie

1. Allergische Reaktionen
2. (Theoretisches) Risiko einer Infektion über das Plasmapräparat

3. Inhibitor gegen Faktor VIII oder Faktor IX
   Multifaktorielles Geschehen (Mutation, Immunsystem, Umgebungsfaktoren…)
   Hämophilie A 30%
   Hämophilie B 5%

   Auftreten in der Regel in den ersten 20 Expositionstagen
   Regelmäßige Kontrollen notwendig

   1 Bethesdaeinheit inaktiviert 50% des vorhandenen Faktor VIII
   Low Responder < 5 B.E:
   High Responder >5 B.E.

Vivantes

Klassisches Konzept zur Behandlung der Hämophilie

Beginn der Prophylaxe vor der ersten Blutung
im Alter von 10-12 Monaten als primäre Prophylaxe
Start mit 25 IE/ kg KG 1x/Woche iv

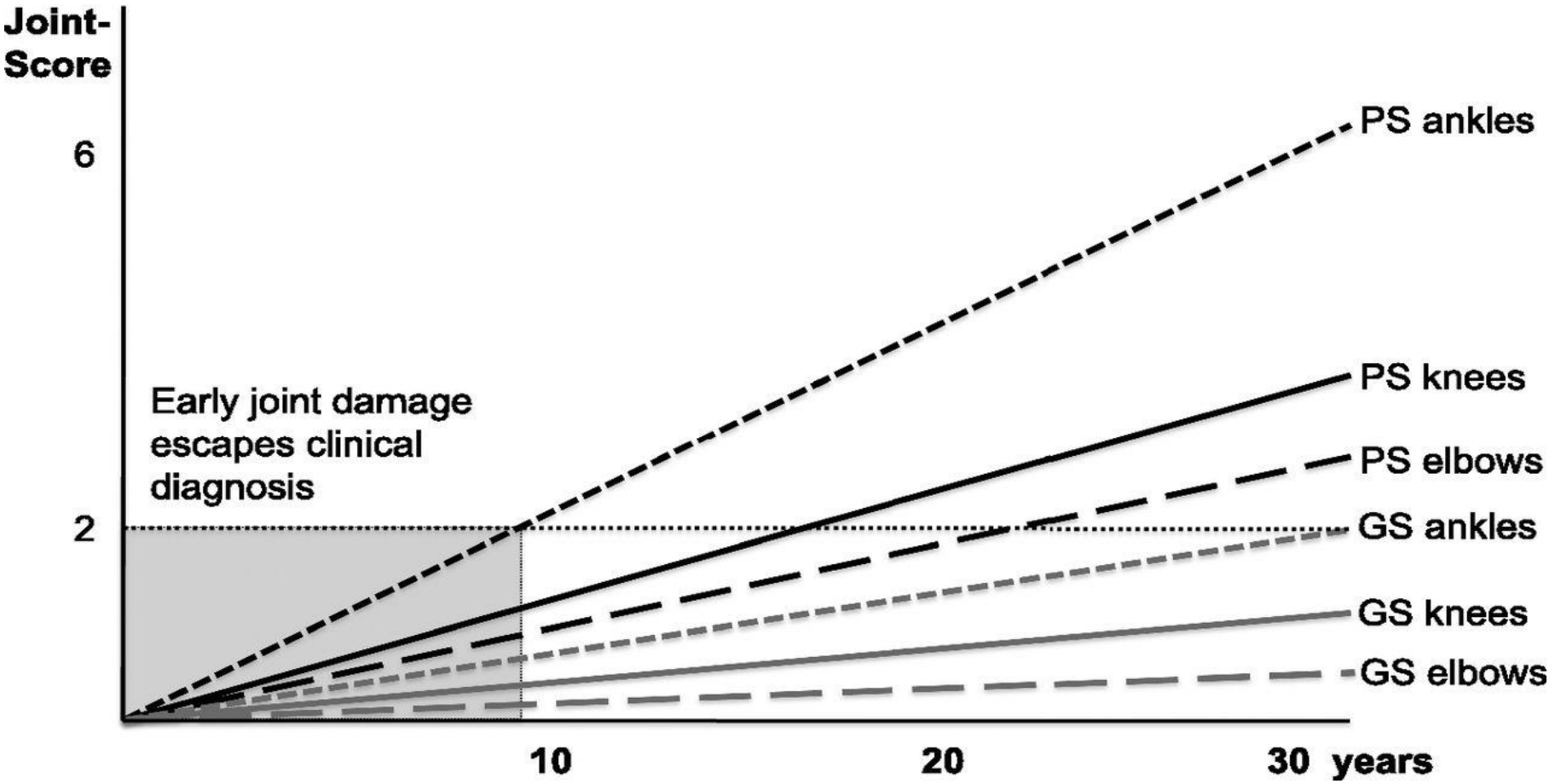
In Abhängigkeit der Praktikabilität und der Blutungsneigung:
Steigerung der Frequenz und ggf. Dosis auf 25–50 IE/kg KG
- jeden 2.Tag bzw. 3x/Woche bei der Hämophilie A oder
- jeden 3.Tag bzw. 2x/Woche bei der Hämophilie B

Anpassung der Prophylaxe anhand der Aktivitäten und der individuellen Pharmakokinetik

Alternative Therapieoptionen mit subkutaner Gabe bei Patienten mit Hämophilie A zugelassen und möglich

Vivantes

Standardprophylaxe: Long-term Outcome



PS = Pettersson score
GS = Gilbert score

Oldenburg J. *Blood* 2015; 125(13):2038-2044

Vivantes

Wie kann ich die Therapie der Hämophilie verbessern?

Strategien zur Optimierung der Prophylaxe

Klinischer Ansatz

- Das Blutungsmuster kann sich bei Patienten mit gleicher Restaktivität erheblich unterscheiden
- Festlegung der Dosis anhand des Blutungsmusters und der Reaktion auf die Behandlung

Pharmakokinetischer Ansatz

- Ziel eines Talspeigels für FVIII bzw. FIX > 1% (>3-5%)
- Dosis und Frequenz werden anhand pharmakokinetischer Daten des Patienten festgelegt

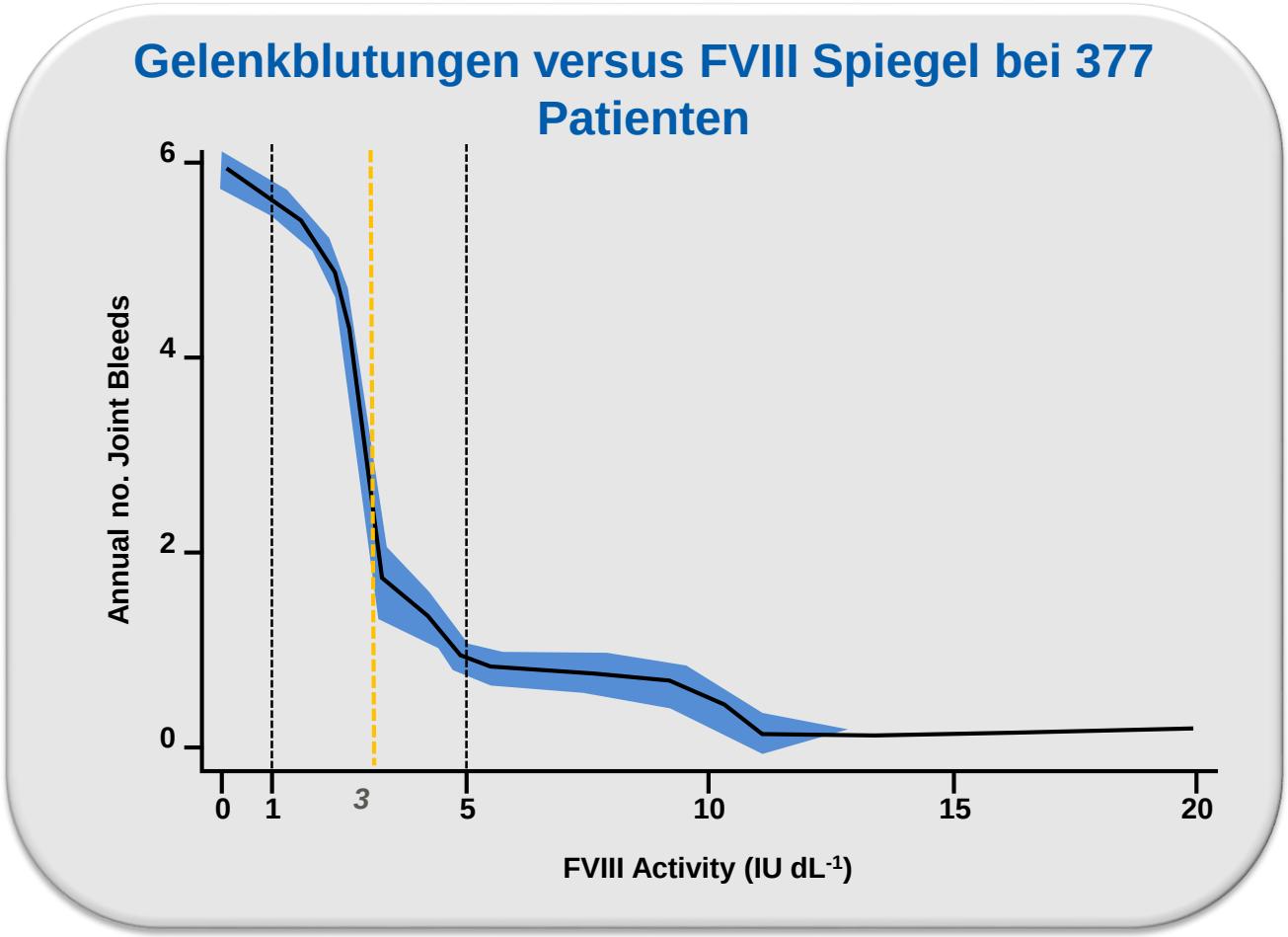
“Non-Factor”- Therapien

- Subkutane Applikation möglich
- Konstante Hämostase auf dem Niveau der moderaten/milden Hämophilie

Vivantes

Faktor VIII/IX- Spiegel und Blutungsrate

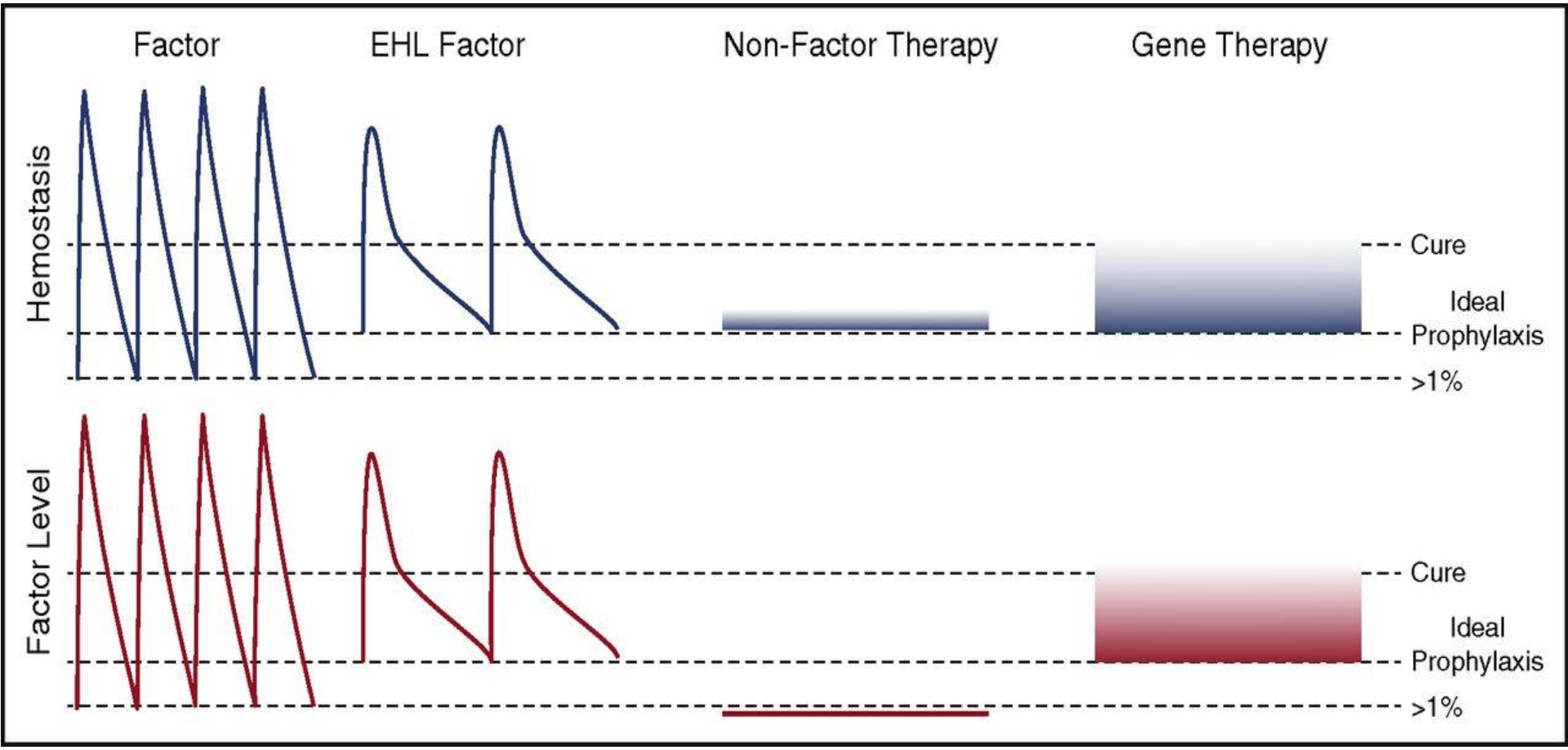
Ahlberg (1965) : 3% Restaktivität beugen einer Arthropathie vor



Aledort . *Int Med.* 1994; 236:391; den Uijl et al. 2011; Ahnström et al. *Haemophilia*. 2004;10:689–97.

Vivantes

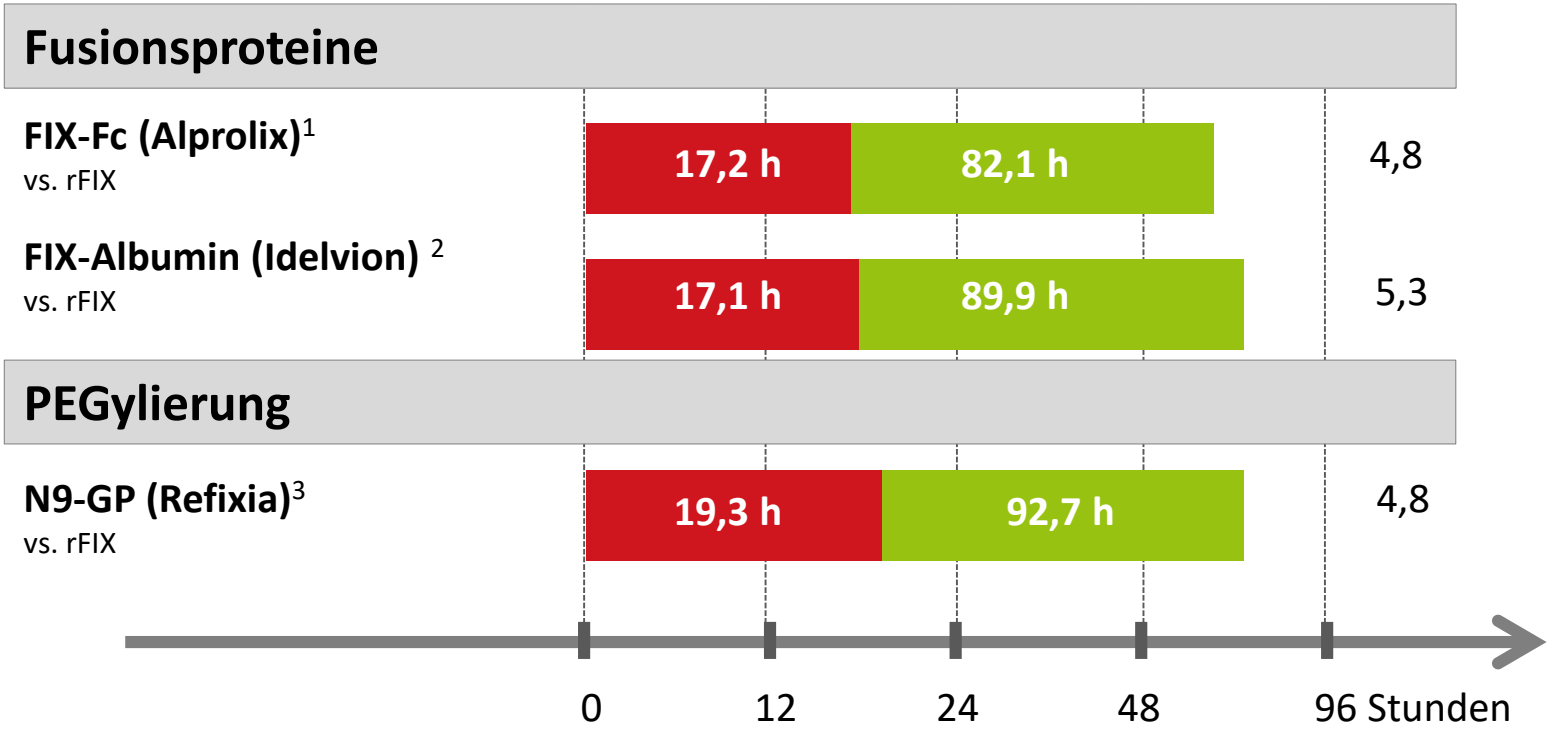
Therapieansätze zur Hämophilieversorgung



Arruda VR et al. Blood. 2017;130:2251-2256

Vivantes

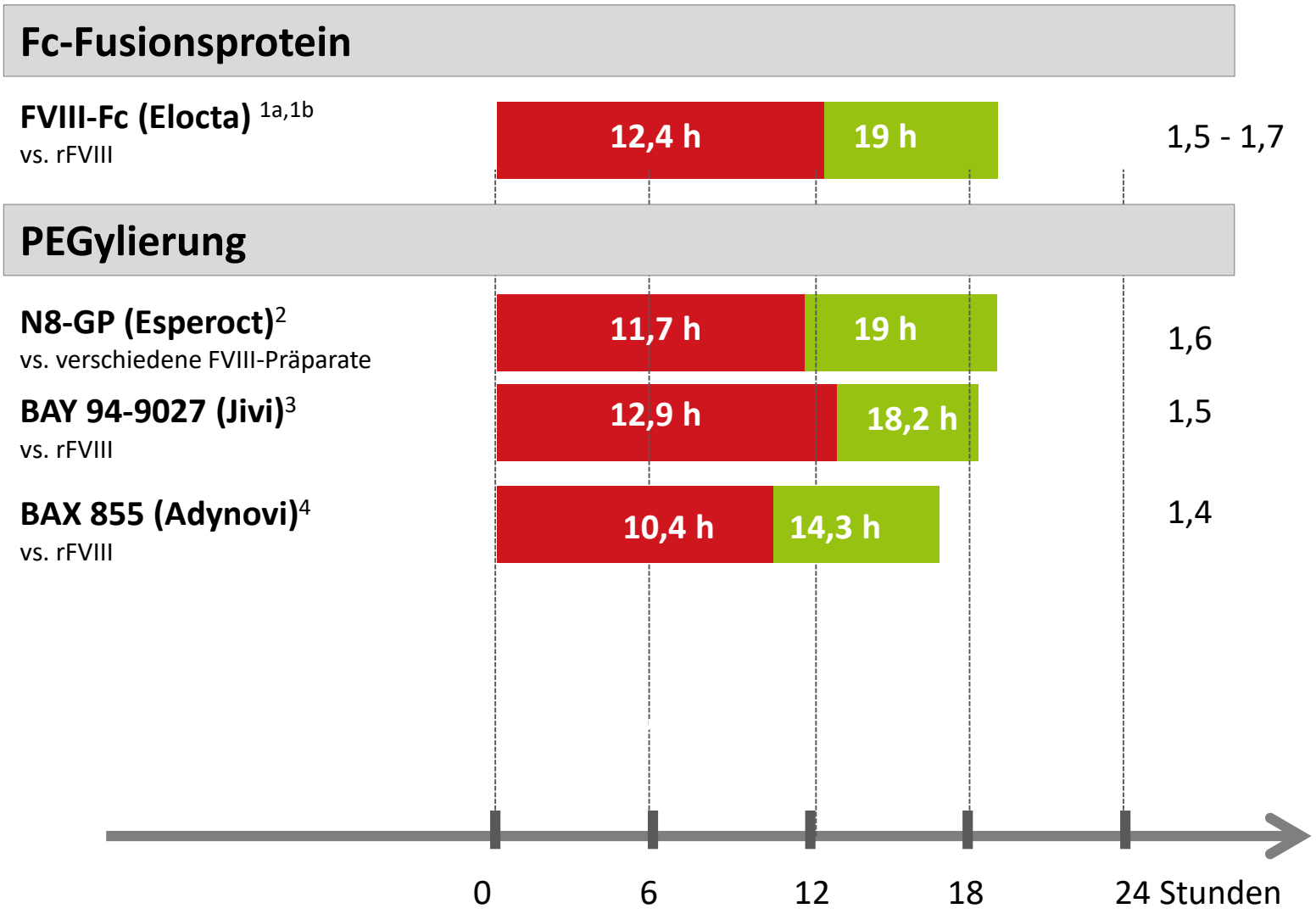
Halbwertzeit-Verlängerung FIX Produkte



1. Powell JS et al. *N Engl J Med.* 2013;369(24):2313-23.
2. Santagostino E et al. *Blood* 2012; 120(12): 2405–11.
3. Negrier C et al. *Blood* 2011;118(10):2695-701.

Vivantes

Halbwertzeit-Verlängerung FVIII Produkte



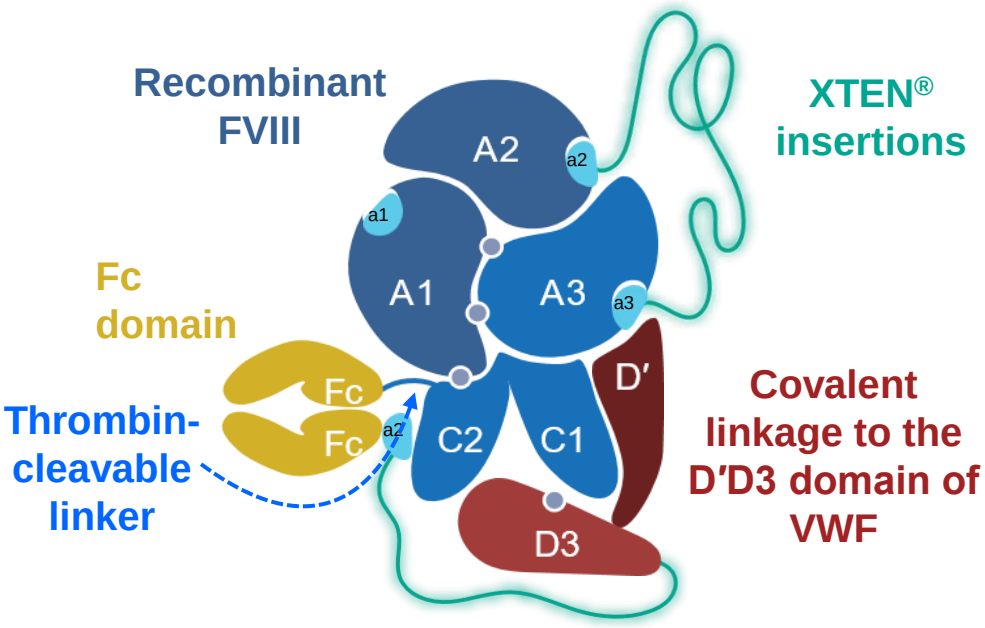
1. a) Powell JS et al. *Blood* 2012; 119: 3031–7.; b) Mahlangu J et al. *Blood* 2014;123(3):317-25.; 2.Tiede A et al. J Thromb Haemost 2013; 11: 670–8.; 3. Coyle TE et al. J Thromb Haemost 2014;12: 488–96.; 4. a) Konkle BA et al. *Blood* 2015;126(9):1078-85.; b) Bevan DH et al. *Haemophilia* 2013; 19 (Suppl. 2), 10-82. PO53. 5. Mahlangu J et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015; 13 (Suppl. 2):1–997. LB008.

Halbwertzeitverlängerter Faktor VIII: Efanesoctocog Alfa (BIVV001)

Efanesoctocog alfa is a novel fusion protein which overcomes the VWF-imposed half-life ceiling[1,2]

In a Phase 1 sequential PK study, efanesoctocog alfa had a 3–4-fold longer half-life than standard half-life and extended half-life rFVIII product comparators[3]

Efanesoctocog alfa was dosed with 50 IU/kg bodyweight once weekly in Phase 3



From Konkle BA, et al. *N Engl J Med*. 2020;383:1018-1027. Copyright © (2022) Massachusetts Medical Society. Reused with permission from Massachusetts Medical Society.

Efanesoctocog alfa is currently under clinical investigation, and its safety and efficacy have not been evaluated by any regulatory authority.
a1, a2, and a3, acidic region 1, 2, and 3; FVIII, factor VIII; Fc, fragment crystallizable; PK, pharmacokinetic; rFVIII, recombinant factor VIII; VWF, von Willebrand factor.
1. Chhabra ES, et al. *Blood.* 2020;135(17):1484-1496. 2. Konkle BA, et al. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1018-1027. 3. Lissitchkov T, et al. Oral Presentation, WFH 2022.

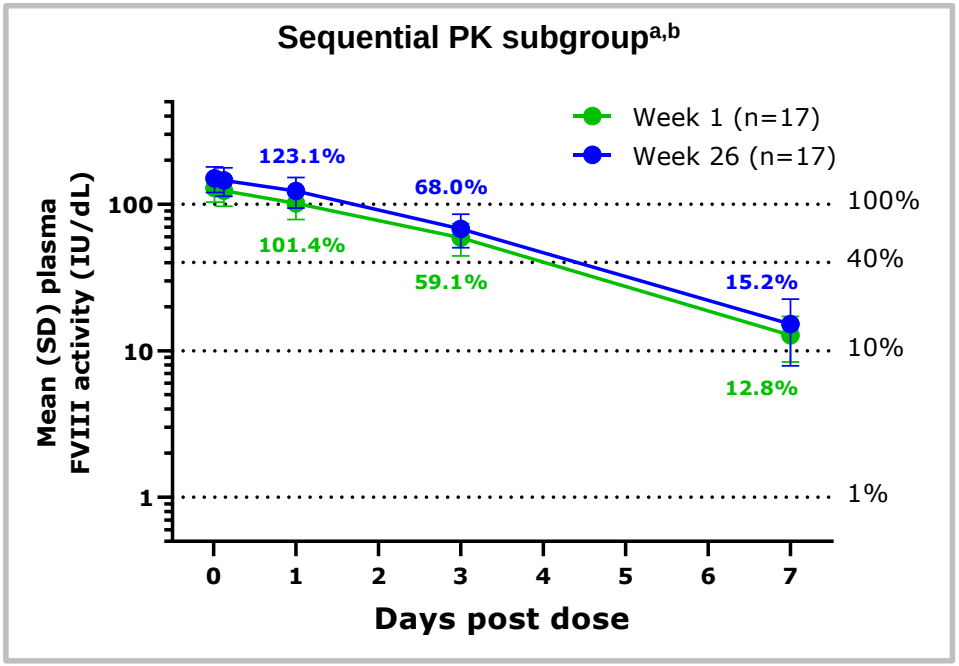
Vivantes

Efanesoctocog Alfa Prophylaxis: Results of the phase 3 trial (ISTH 2022)

At Week 26, patients had a geometric mean (95% CI) **half-life** of **47.0** (42.3–52.2) hours[a]

PK profile similar after the first dose and at Week 26

Low variability in efanesoctocog alfa clearance suggests less need to adjust dose and/or dosing frequency



aPTT, activated partial thromboplastin time; CI, confidence interval; FVIII, factor VIII; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation.
[a]FVIII activity was measured with an aPTT-based one-stage clotting assay. [b]Samples were continued out to 14 days for the sequential pharmacokinetics group. The first 7 days are depicted to correspond to the once-weekly dosing regimen used for prophylaxis in XTEND-1.

Vivantes

Efanesoctocog Alfa Prophylaxis: Results of the phase 3 trial (ISTH 2022)

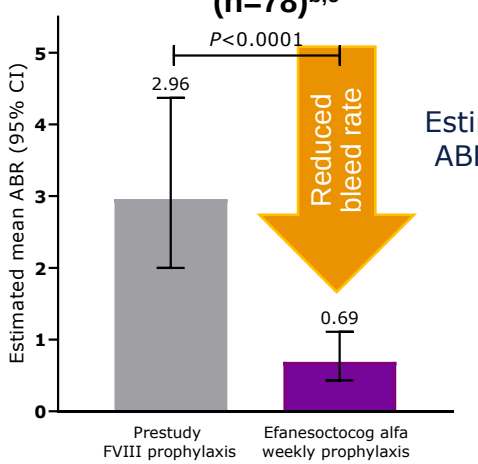
Primary Endpoint Met
Clinically meaningful bleed control

	Arm A (n=133)
ABR, median (IQR)	0.00 (0.00–1.04)
ABR, model-based[a] mean (95% CI)	0.71 (0.52–0.97)

The primary endpoint was met with an upper limit of the ABR one-sided 97.5% CI ≤6, demonstrating that efanesoctocog alfa provides **effective bleed protection**

Key Secondary Endpoint Met
Superior bleed control versus prior FVIII prophylaxis

Intrapatient ABR comparison (n=78)[b,c]



Estimated mean ABR reduction: **77%**

	Prestudy FVIII prophylaxis	Efanesoctocog alfa weekly prophylaxis
Median (IQR) ABR:	1.06 (0.00–3.74)	0.00 (0.00–1.04)

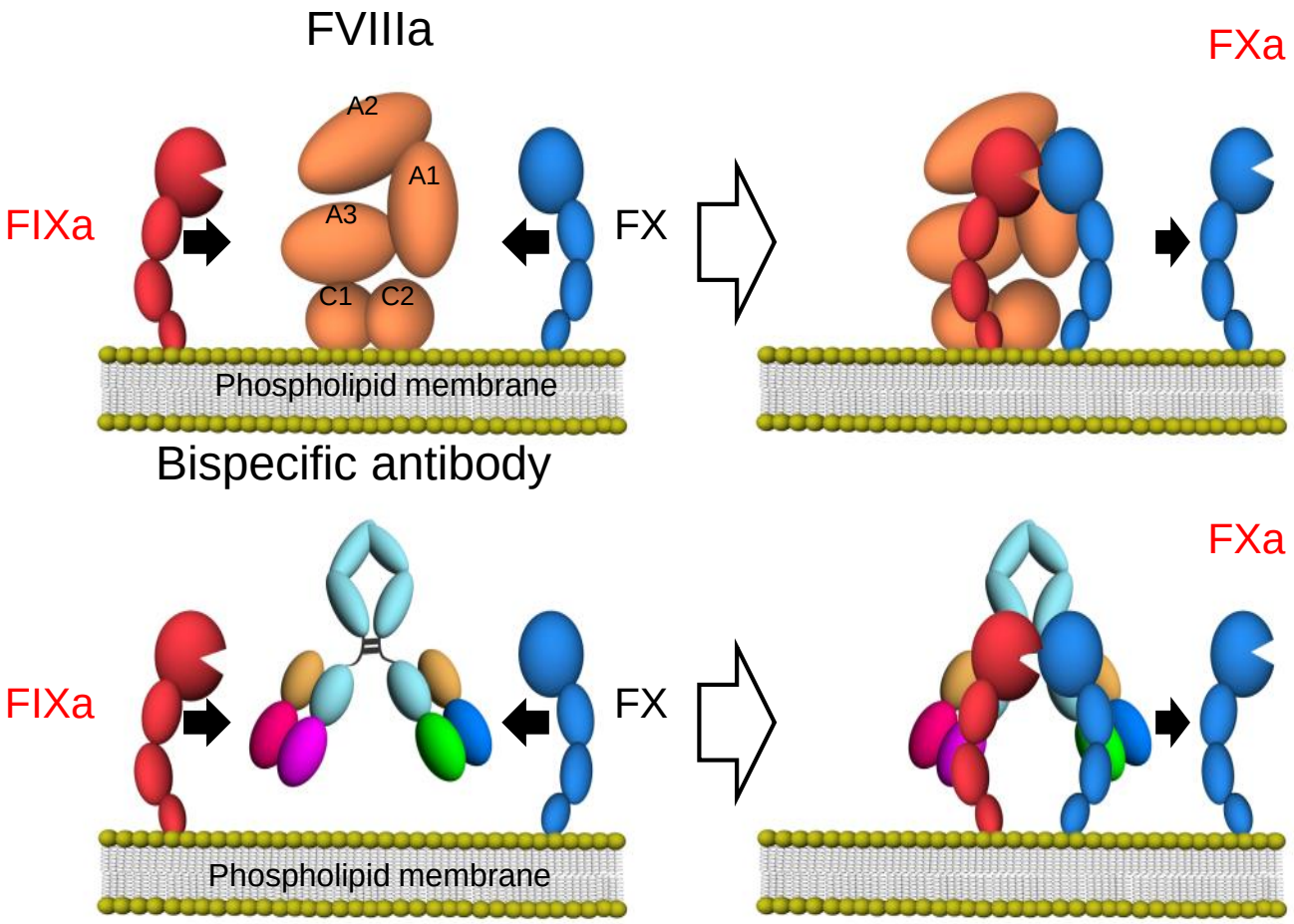
ABR, annualized bleed rate; CI, confidence interval; FVIII, factor VIII; IQR, interquartile range.
[a]The CI of the mean ABR was estimated using a negative-binomial model with the total number of treated bleeding episodes during the efficacy period as the response variable and log-transformed efficacy period duration (in years) as an offset variable. [b]Estimated using a negative binomial regression model with treatment (efanesoctocog alfa prophylaxis versus prestudy FVIII prophylaxis) as covariate. [c]*P* value relates to the null hypothesis that the rate ratio of efanesoctocog alfa prophylaxis/prestudy prophylaxis is equal to 1.

Vivantes

„Non-Factor“ - Therapien

Vivantes

Bispezifischer Antikörper, der Faktor VIIIa imitiert



Kitazawa, ·· Shima, Yoshioka, Hattori
Nature Medicine 2012;18(10):1570

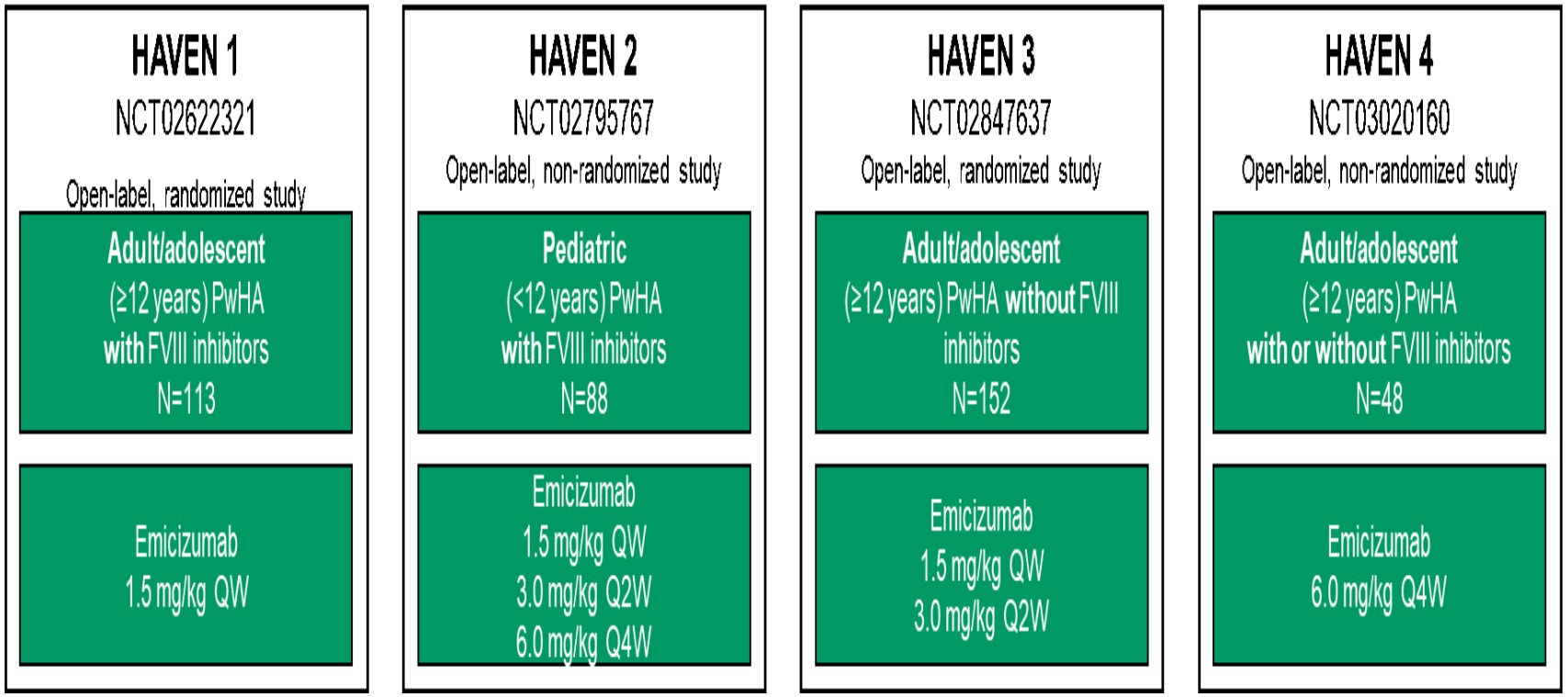
Sampei, et al.
PLoS One 2013;8(2):e57479

Muto, ·· Shima, Hattori
J Thromb Haemost 2014;12:206

Bispecific antibody supports the interaction between FIXa and FX, thereby promotes FX activation and accelerates coagulation.

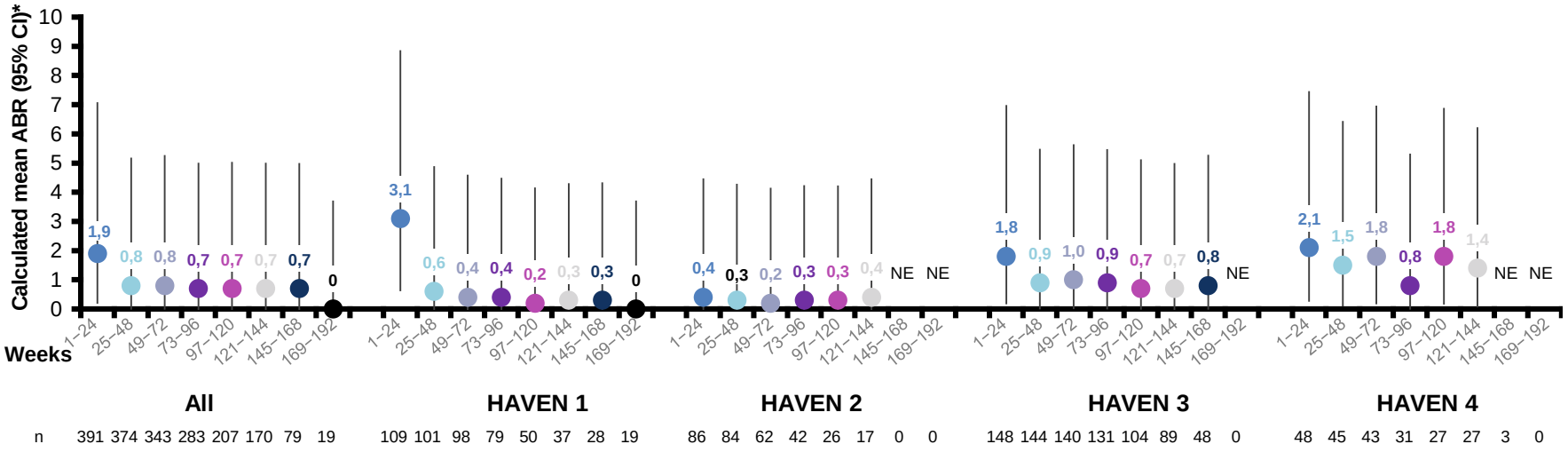
Vivantes

Emicizumab in Studien



Vivantes

Mittlerer ABR in den Haven-Studien



*This result was calculated using a negative-binomial regression model.
ABR, annualized bleed rates; CI, confidence interval; NE, not estimated.

1. Pipe SW, et al. *Lancet Haematol*. 2019;6:e295–e305.

Vivantes

Nebenwirkungen in den HAVEN-Studien

AEs of special interest	N = 399
Systemic hypersensitivity/anaphylactic reaction[§]	1 (0,3 %)
All thromboembolic events	4 (1,0 %)
Associated with concomitant aPCC use	2 (0,5 %)
Device occlusion of a peripherally inserted central catheter	1 (0,3 %)
Myocardial infarction	1 (0,3 %)
All thrombotic microangiopathy events	3 (0,8 %)
Associated with concomitant aPCC use	3 (0,8 %)

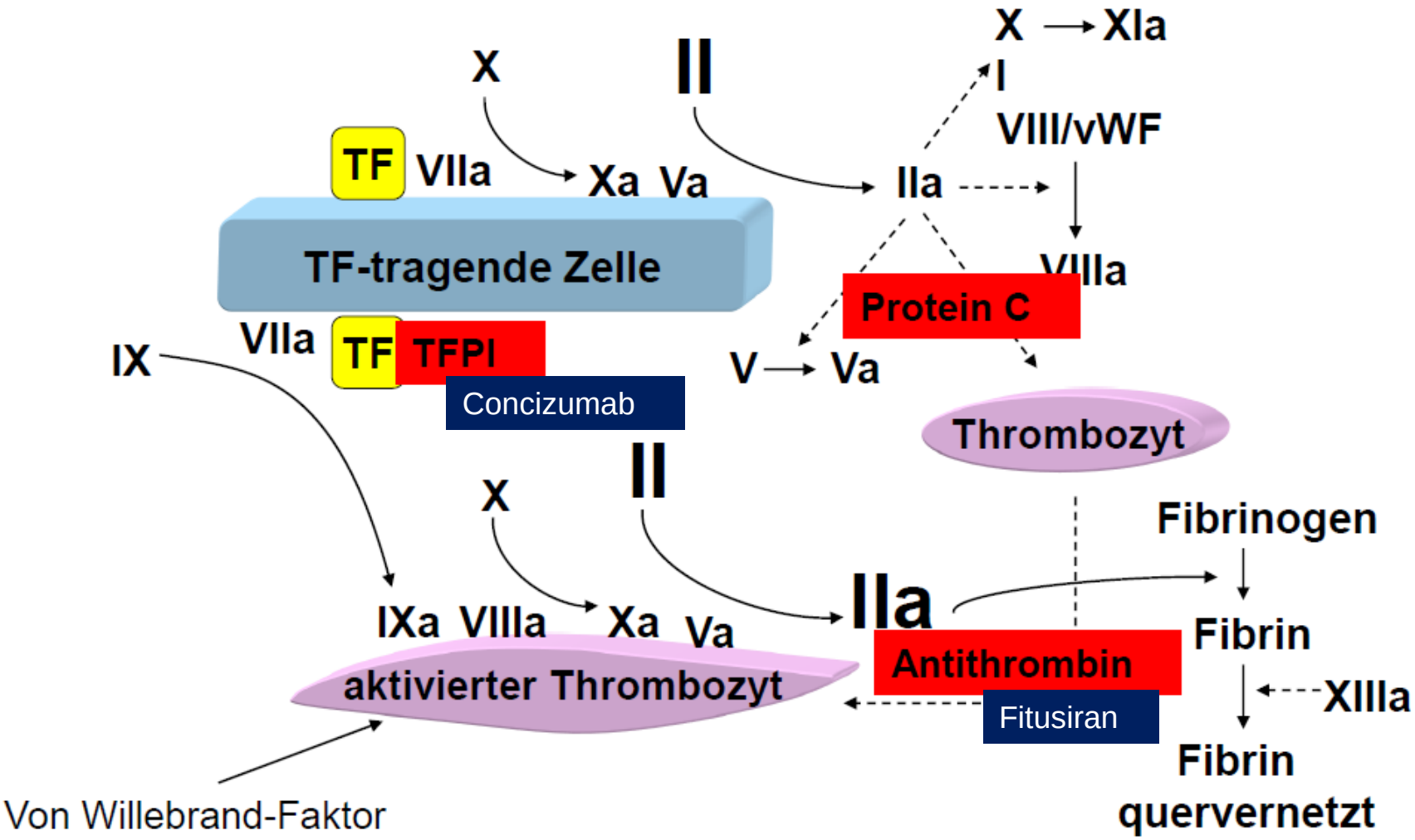
Callaghan MU et al. Blood. 2020 Dec 10;blood.2020009217. doi: 10.1182/blood.2020009217

Emicizumab zur Behandlung der Hämophilie A

- Effektive Behandlungsoption für Patienten mit und ohne Inhibitor
- Real World wvidence aus verschiedenen Ländern bestätigt Effektivität und Sicherheit
- Monitoring der hämosatstoschen Wirkung schwierig
- Zusätzliche Gerinnungsfaktorenkonzentrate notwendig bei Blutungen und Operationen

Vivantes

Rebalancierende „Non-Factor“ -Therapien

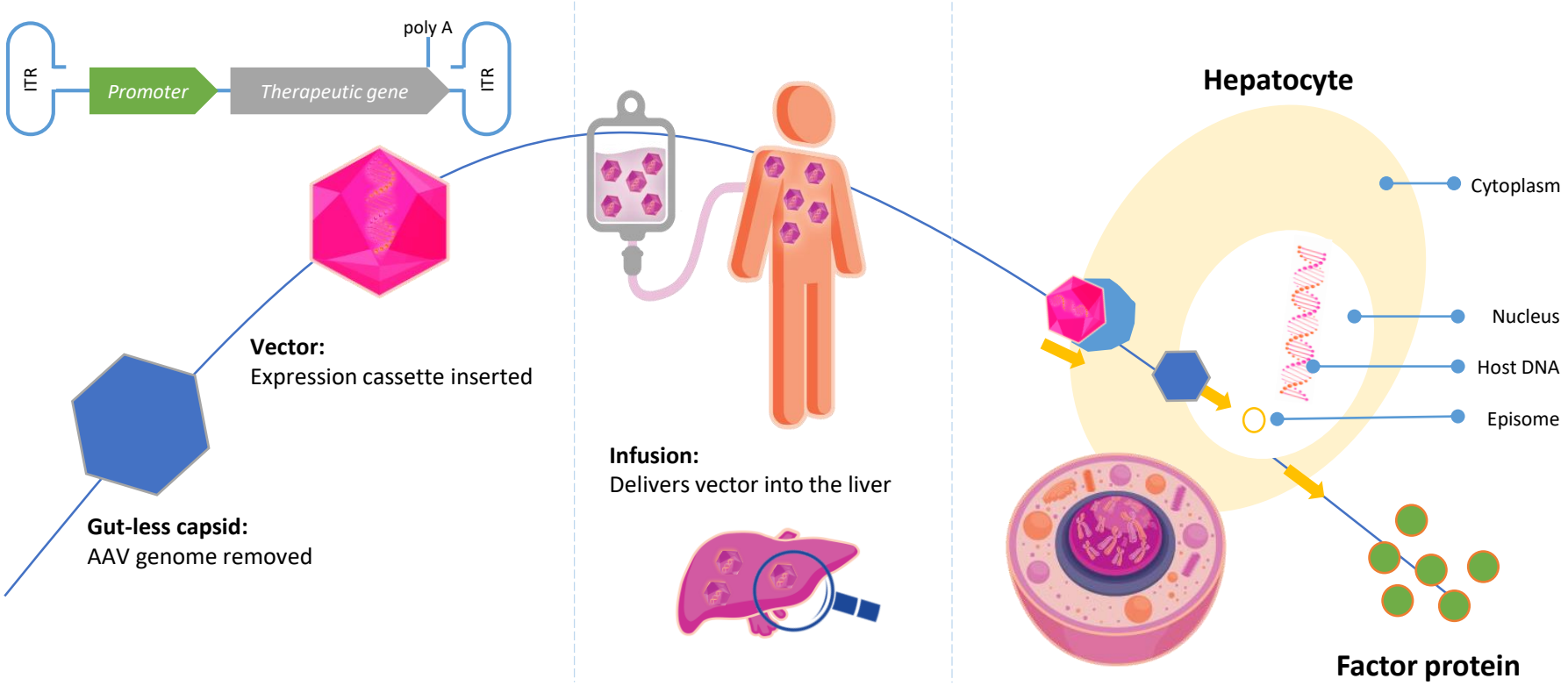


Modifiziert nach: Hoffman et al. (1998) Blood Coag Fibrinol 9 (suppl 1): S61-S65

Vivantes

Gentherapie

How it's done: AAV gene transfer



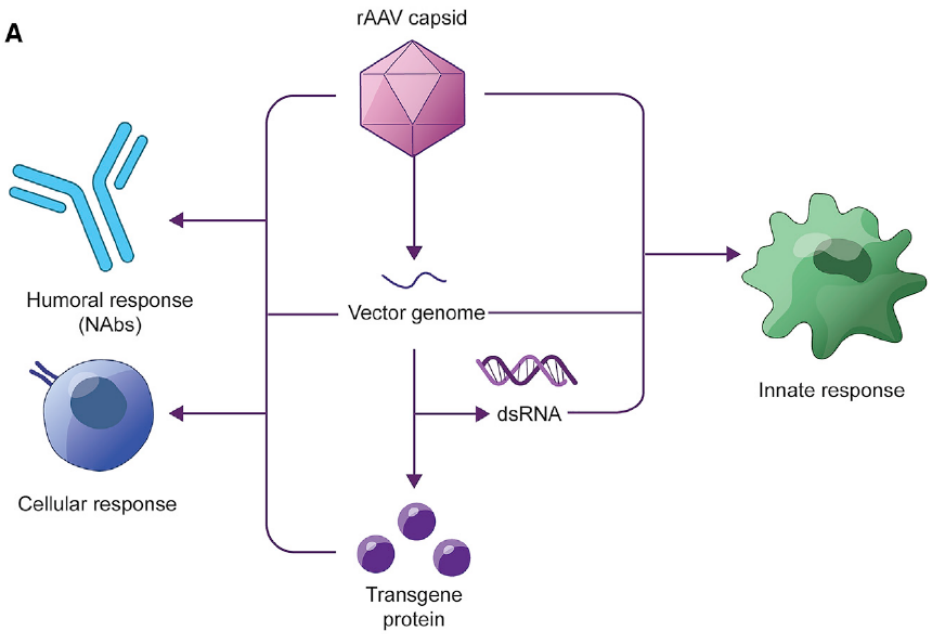
The new, functional gene is designed to enter the nucleus of the targeted cells[2]

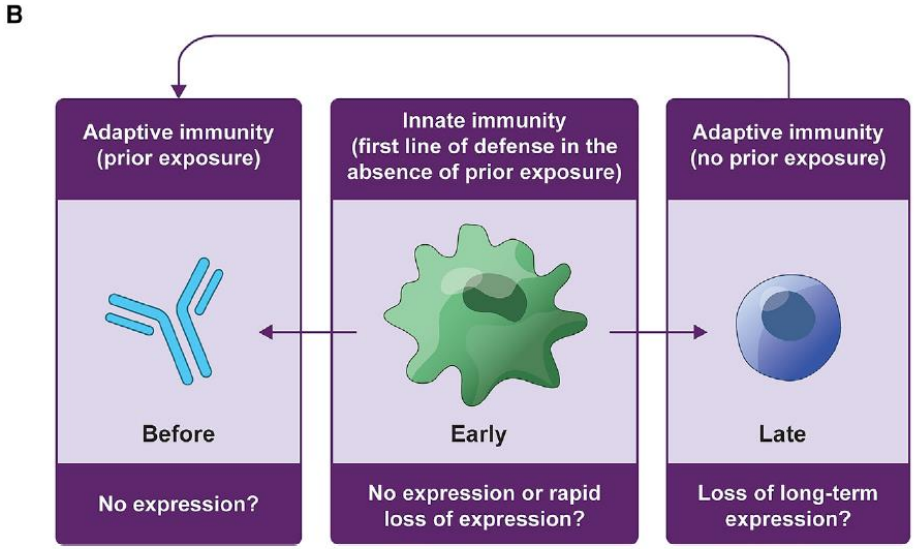
AAV: Adeno-associated virus; ITR: Inverted terminal repeat.

1. Evens et al. Haemophilia 2018;24(Suppl6):50-9; 2. Ohmori et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2015;13(Suppl1):S133-42.

Vivantes

Reaktionen des Immunsystems auf rAAV





Muhuri et al., Molecular Therapy (2022)

Vivantes

Gentherapie bei der Hämophilie A

Gene Therapy – Product Name		Clinical Trial Stage
1. BMN-270	AAV5	Phase 3
2. SB-525	rAAV2/6	Phase 3
3. SPK-8011	AAV-Spark200	Phase 3
4. BAY-19429	AAVhu37FVIII	Phase 1/2
5. Spark-8016	AAV–Spark200	Phase 1/2
6. Spark-8016 (inhib)	AAV-Spark200	Phase 1/2
7. Go-8	AAV2/8 – FVIII-V3	Phase 1
8. ET3	HSC – lentivirus	Phase 1
9. YUVA-GT-F801	HSC/MSC – lentivirus	Phase 1
10. Pleightlet (MUT6)	Autologous CD34 – lentivirus	Phase 1

Batty, P., Lillicrap, D. Hemasphere 2021 Feb 10;5(3):e540

Phase 3 Studie Valoctocogene Roxaparvovec

- 134 erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (keine Lebererkrankung,
  keine Hemmkörper, keine Antikörper gegen AAV5)

- Einmalige Infusion von $6x10^{13}$ vg/kg des AAV-5 Vektors Valoctocogene Roxaparvovec

- Mittleres Follow-up von 122,3 Wochen

Präsentation auf dem EAHAD-Congress 2022, Latest Clinical Trial Session, Mahlangu, J. et al., letzter Zugriff am 04.09.2022

Vivantes

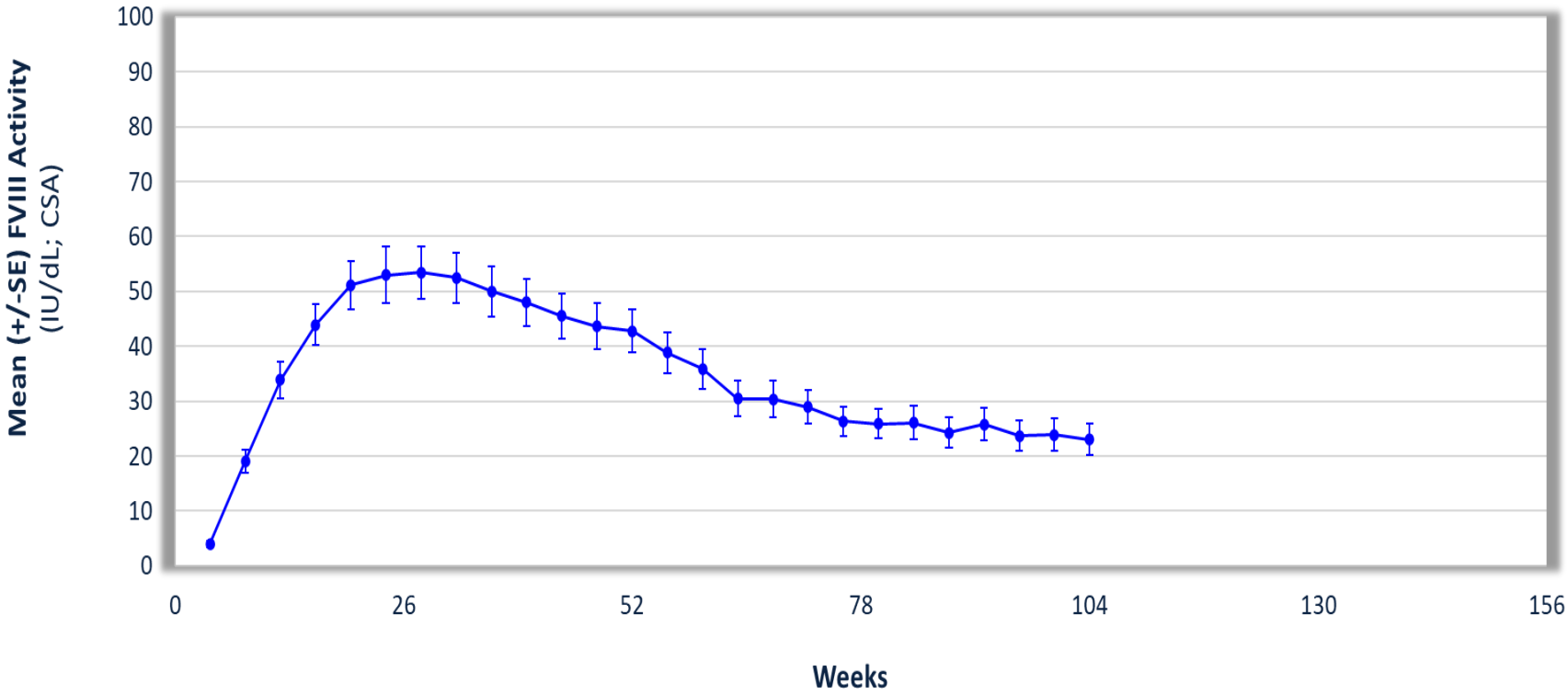
Phase 3 Studie Valoctocogene Roxaparvovec

- Reduktion der annualisierten Blutungsrate von im Mittel 4,8 auf 0,7 (Jahr 1) bzw. 0,9 (Jahr 2) und im Median von 2,8 auf 0,0 und 0,0
- 82 % der Patienten waren im ersten Jahr und 84% im zweiten Jahr blutungsfrei
- 83% Patienten benötigten bei erhöhten Transaminasen eine Immunsuppression über im Mittel 34,7 Wochen
- Keine Thrombosen, keine Faktor-VIII-Hemmkörper

Vivantes

Präsentation auf dem EAHAD-Congress 2022, Latest Clinical Trial Session, Mahlangu, J. et al., letzter Zugriff am 04.09.2022

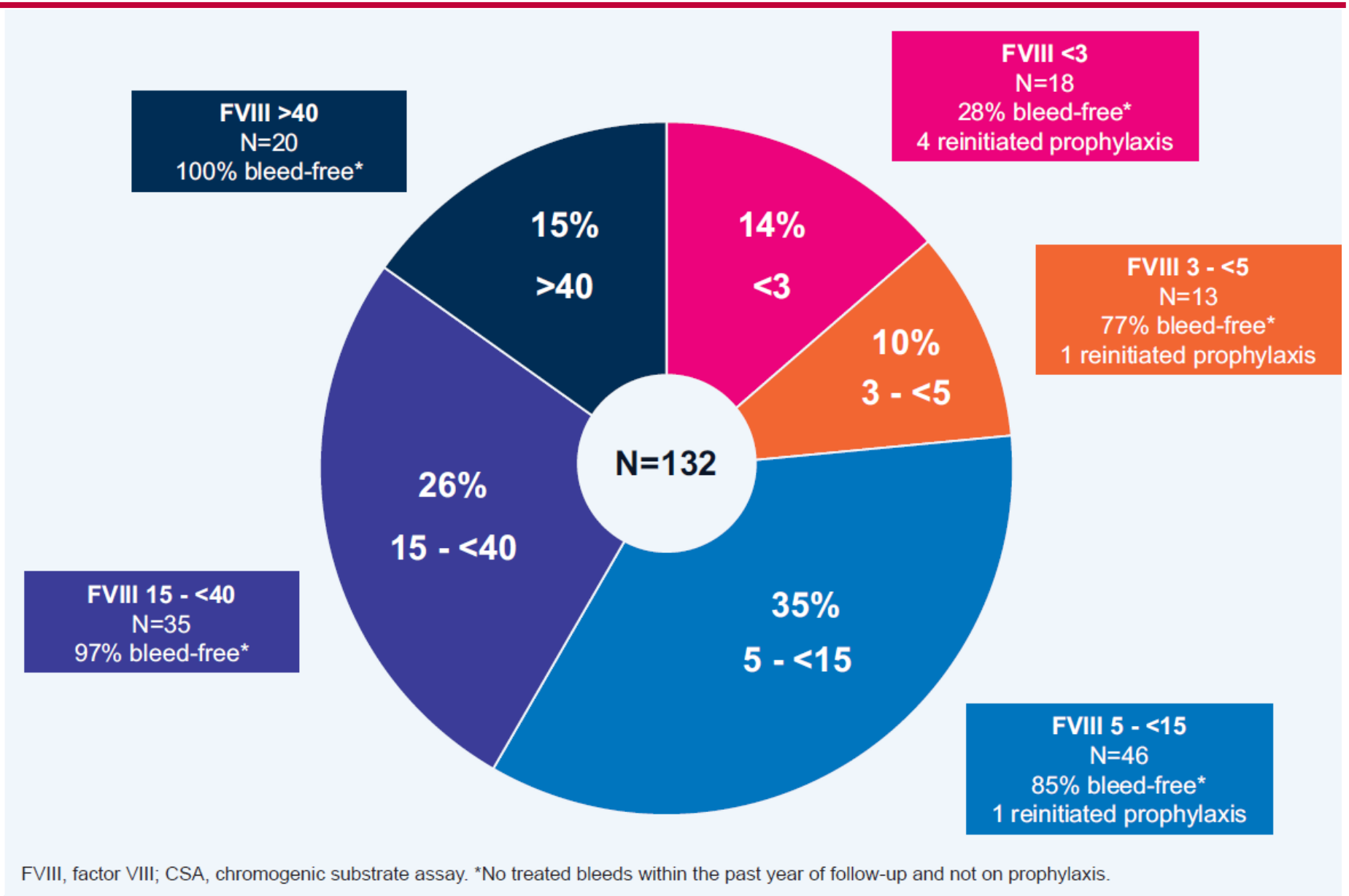
Faktor VIII-Spiegel nach 2 Jahren (n=132)



Vivantes

Präsentation auf dem EAHAD-Congress 2022, Latest Clinical Trial Session, Mahlangu, J. et al., letzter Zugriff am 04.09.2022

Faktor VIII-Spiegel nach 2 Jahren (n=132)



FVIII, factor VIII; CSA, chromogenic substrate assay. *No treated bleeds within the past year of follow-up and not on prophylaxis.

Vivantes

Präsentation auf dem EAHAD-Congress 2022, Latest Clinical Trial Session, Mahlangu, J. et al., letzter Zugriff am 04.09.2022

Gentherapie mit Valoctocogene Roxaparvovec

Effektiv bei 132 Patienten mit einer schweren Hämophilie A

Klinisch relevante Reduktion der Blutungsrate und des Faktor-VIII-Verbrauchs

Variabilität der Faktor-VIII-Spiegel nach der Gentherapie

Abfall der Faktor-VIII-Expression im Verlauf

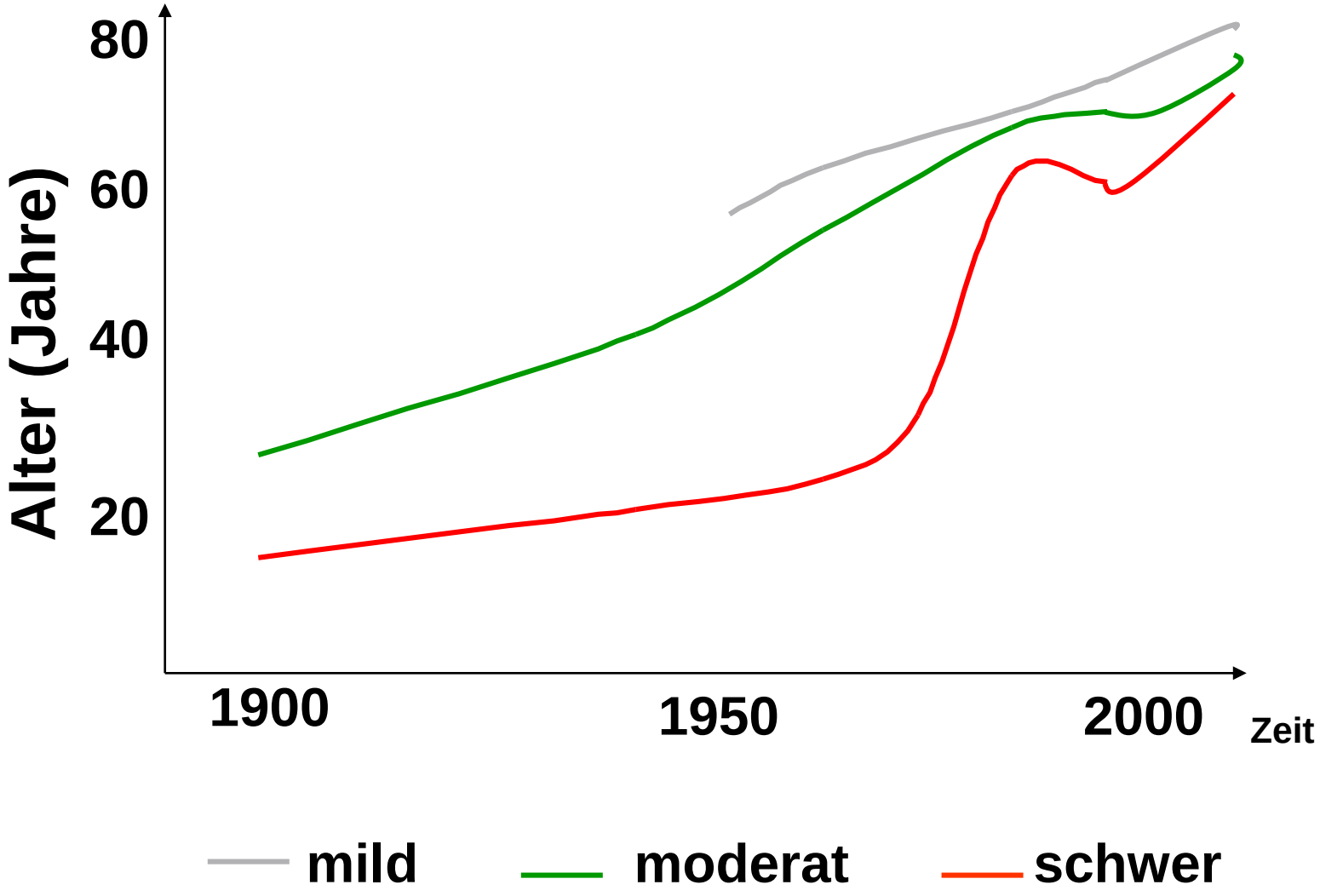
Häufige zelluläre Immunantwort mit Erhöhung der Transaminasen

Notwendigkeit einer Immunsuppression über einen mehrmonatigen Zeitraum

Zulassung in der EU erfolgte 2022

Vivantes

Lebenserwartung bei Hämophilie



Vivantes

Hämophiliebehandlung im Erwachsenenalter

Individualisierte Substitutionstherapie im Erwachsenenalter
Prophylaxe ist die Therapie der Wahl bei schwerer Hämophilie

Überwachung der Komorbiditäten
Kardiovaskuläre Erkrankungen

Interdisziplinäre Kooperation mit anderen Fachgebieten
- Orthopädie / Physiotherapie
- Infektiologie

Begleitung operativer Eingriffe

Vivantes