

Novel Treatment Review (NTR)

Eine regelmäßige EHC-Überprüfung

Juli 2026 – Ausgabe

Inhaltsverzeichnis

<i>Vorwort</i>	3
<i>Haftungsausschluss</i>	5
<i>Abkürzungen</i>	6
<i>Abschnitt 1 – Aktuelle Zulassungen, Indikationserweiterungen und frühe klinische Studien</i>	8
<i>Abschnitt 2 – Höhepunkte des Berichts</i>	9
Aktuelles zu neuartigen Therapien bei Hämophilie A	9
<i>Faktorsersatztherapien</i>	9
<i>Bispezifische monoklonale Antikörper (einschließlich FVIII-Mimetika)</i>	11
<i>Gentherapie</i>	14
Ein Überblick über neue Therapien bei Hämophilie B	15
Faktorsersatztherapien	15
Gentherapie	15
Ein Überblick über Therapien zur Wiederherstellung des Gleichgewichts	17
Ein Überblick über neuartige Therapien bei der von-Willebrand-Krankheit und anderen seltenen Blutungsstörungen	18
<i>Abschnitt 3 – Forschungszusammenfassungen und Artikel</i>	22
Hämophilie A	22
<i>Faktorsersatztherapien</i>	22
<i>Bispezifische monoklonale Antikörper (einschließlich FVIII-Mimetika)</i>	27
<i>Gentherapie</i>	34
Hämophilie B	37
<i>Faktorsersatztherapien</i>	37
<i>Gentherapie</i>	38
Bypass-Mittel	42
Ausgleichstherapien	43
Von-Willebrand-Krankheit und andere seltene Blutungsstörungen	47
<i>Abschnitt 4 – Tabellen</i>	54
VIII Mimetika und andere Nicht-Ersatztherapien in der Entwicklung	54
Ausgleichstherapien (Nicht-Ersatztherapien) in der Entwicklung	56
Gentherapien in der Entwicklung	57
Zellbasierte Therapien in der Entwicklung	61
Zugelassene Faktorsersatztherapien	62
Zugelassene Umgehungsmittel	67
Zugelassene Nicht-Ersatztherapien	68
Zugelassene Gentherapien	69

Vorwort

Willkommen zur zweiten Ausgabe des Jahres 2026 des regelmäßigen Überblicks des European Haemophilia Consortium (EHC) über neuartige Therapien bei Hämophilie, dem von-Willebrand-Syndrom und anderen seltenen Blutgerinnungsstörungen.

Ziel dieses Newsletters ist es, unserer breiten Gemeinschaft und insbesondere den nationalen Mitgliedsorganisationen (NMOs) des EHC aktuelle Informationen sowie einen allgemeinen Überblick und ein Verständnis für die sich rasch entwickelnde Landschaft der Gerinnungsproduktentwicklungen bei seltenen Blutgerinnungsstörungen zu vermitteln. Das EHC ermutigt seine NMOs, die in diesem Überblick enthaltenen Informationen auf nationaler Ebene gemeinsam mit Patienten und Pflegepersonen, Gesundheitsdienstleistern und anderen interessierten Akteuren zu nutzen und anzupassen, übernimmt jedoch keine Verantwortung für etwaige Änderungen. Dieser Newsletter liefert Informationen nach spezifischen Krankheitsbildern – Hämophilie A, Hämophilie B, von-Willebrand-Syndrom und andere seltene Blutungsstörungen – sowie nach Produktklassen: Faktorsersatztherapien, Bypass-Mittel, Mimetika, Rebalancing-Therapien und Gentherapie.

Bitte beachten Sie, dass Bypass-Mittel und Ausgleichstherapien in eigenen Kategorien aufgeführt sind, die von den spezifischen Blutgerinnungsstörungen getrennt sind, da sie bei mehreren Erkrankungen von Nutzen sein können. Diese Publikation behandelt Entwicklungen bei Gerinnungsprodukten, die sich in klinischen Studien befinden, kürzlich eine Marktzulassung erhalten haben oder deren Indikationen erweitert werden, geht jedoch nicht auf die Grundlagenforschung zu seltenen Blutgerinnungsstörungen und deren Behandlungen ein. Um diese Art von Informationen zu erhalten, empfehlen wir die Nutzung der EHCucate-App (verfügbar für iOS und bei Google Play), die grundlegende wissenschaftliche Konzepte zu seltenen Blutungsstörungen und den Wirkmechanismen ihrer Behandlungen vermittelt, sowie den Bereich „Education and E-Learning“ der World Federation of Hemophilia: (<https://wfh.org/education-and-elearning/>)

In dieser Ausgabe berichten wir vor allem über Fortschritte, die auf dem EAHAD-Kongress im Februar 2026, dem WFH-Weltkongress im April 2026 und dem ISTH-Kongress im Juli 2026 vorgestellt wurden, sowie über weitere Branchenentwicklungen und allgemeine Nachrichten.

Der erste Abschnitt, „Aktuelles zu kürzlich erteilten Zulassungen, Indikationserweiterungen und frühen klinischen Studien“, enthält Nachrichten, die seit dem 1. Februar 2026 bekannt gegeben wurden.

Der zweite Abschnitt, „Report Highlights“, fasst sehr prägnant einige der wichtigsten Fortschritte seit der letzten Ausgabe dieses Überblicks im Februar 2026 in den einzelnen Krankheitsbereichen und Produktklassen zusammen.

Der dritte Abschnitt, „Forschungszusammenfassungen und Artikel“, gibt Veröffentlichungen aus der medizinischen Fachliteratur wieder. Die Zusammenfassungen sind in ihrer Originalfassung zu finden unter:

EAHAD-Kongress-Abstracts: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652516/32/S1>

Abstracts des WFH-Weltkongresses:
<https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652516/2026/32/S2>

ISTH-Kongress-Abstracts:
<https://isth.m-anage.com/programme?segment=abstracts&sort=short&view=list>



Im letzten Abschnitt finden Sie zur besseren Übersicht eine Tabelle mit allen in diesem Newsletter behandelten Therapien – sowohl in der Entwicklung befindliche als auch bereits zugelassene – sowie weiteren neuartigen Therapien, die sich derzeit in der Entwicklung befinden. Wir hoffen, dass dies Ihnen das Verständnis der sich wandelnden therapeutischen Landschaft erleichtert.

Danksagungen

Das EHC bedankt sich bei seinem Ausschuss für die Begutachtung neuartiger Therapien (NTR), der den Inhalt und die Erstellung dieses Newsletters betreut hat. Zu dessen Mitgliedern gehören:

- Dr. Paul Batty, ehrenamtlicher Mitarbeiter des EHC
- Prof. Jan Blatny, ehrenamtlicher Mitarbeiter des EHC
- Prof. Ana Boban, ehrenamtliche Mitarbeiterin des EHC
- Dr. Radoslaw Kaczmarek, ehrenamtlicher Mitarbeiter des EHC
- Dr. Ilmar Kruis, EHC-Ehrenamtlicher
- Dr. Maria Elisa Mancuso, EHC-Freiwillige
- Assistenzprofessor Brian O'Mahony, EHC-Freiwilliger
- Dr. Uwe Schlenkrich, EHC-Freiwilliger
- Miguel Crato, EHC-Freiwilliger
- Gaëtan Duport, EHC-Freiwilliger
- Prof. Pratima Chowdary, EHC-Freiwillige
- Dr. Robert Klamroth, EHC-Freiwilliger
- Prof. Cédric Hermans, EHC-Freiwilliger

Wir hoffen, dass die hierin enthaltenen Informationen hilfreich sind, und stehen Ihnen bei Fragen gerne zur

Verfügung. Mit freundlichen Grüßen,

Tatjana Marković, EHC-Präsidentin



Haftungsausschluss

Die EHC erstellt diese Publikation in erster Linie als Informationsmaterial für ihre nationalen Mitgliedsorganisationen (NMOs). Angesichts des sich ständig wandelnden therapeutischen Umfelds ist die EHC bestrebt, zweimal jährlich Aktualisierungen zu veröffentlichen. Die hierin enthaltenen Informationen und die zum Ausdruck gebrachten Ansichten stellen den gemeinsamen Beitrag des EHC-NTR-Ausschusses dar. Die EHC übt keine medizinische Tätigkeit aus und empfiehlt unter keinen Umständen eine bestimmte Behandlung für bestimmte Personen. Die EHC gibt keine ausdrückliche oder stillschweigende Zusicherung, dass die in dieser Publikation genannten Medikamentendosen oder sonstigen Behandlungsempfehlungen korrekt sind. Aus diesen Gründen empfiehlt das EHC nachdrücklich, vor der Verabreichung eines der in dieser Publikation genannten Arzneimittel den Rat eines Arztes einzuholen und die vom Hersteller bereitgestellten gedruckten Anweisungen zu konsultieren. Das EHC unterstützt keine bestimmten Behandlungsprodukte oder Hersteller; jede Bezugnahme auf einen Produktnamen stellt keine Empfehlung seitens des EHC dar. Das EHC begrüßt alle Entwicklungen im Bereich der Behandlung, die den Patienten in Zukunft zugutekommen könnten.

Der Name „European Haemophilia Consortium (EHC)“ und das EHC-Logo sind ausschließliches Eigentum des European Haemophilia Consortium. Jede Verwendung des Namens oder des Logos bedarf der vorherigen Genehmigung durch den EHC-Lenkungsausschuss. Die Verwendung des EHC-Namens und/oder des EHC-Logos ist nur zulässig, wenn der Inhalt der Veröffentlichung vom EHC geprüft und genehmigt wurde. Diese Regelung gilt für alle Formen der Veröffentlichung, einschließlich gedruckter und digitaler Formate. Der Nachdruck, die Weiterverbreitung oder die Übersetzung von EHC-Veröffentlichungen unterliegt der Genehmigungspflicht.

Anträge auf Prüfung und Genehmigung sind rechtzeitig an das EHC-Kommunikationsteam undercommunications@ehc.eu zu richten.

Abkürzungen

Ab	Antikörper	DVT	Tiefe Venenthrombose
AAV	Adeno-assoziiertes Virus	EAHAD	Europäische Vereinigung für Hämophilie und verwandte Erkrankungen
ABR	Jährliche Blutungsrate	EK	Europäische Kommission
ADAs	Anti-Medikament-Antikörper	ECLA	Elektrochemilumineszenz-Assay
AE	Unerwünschte Ereignisse	ED	Expositionstage
AFP	Alpha-Fetoprotein	EHL	Verlängerte Halbwertszeit
ALT	Alanin-Transaminase	ELISA	Enzymgebundener Immunoassay
AjBR	Annualisierte Gelenkblutungsrate	EMA	Europäische Arzneimittelagentur
AsBR	Annualisierte Rate spontaner Blutungen	EQ-5D-5 L	Standardisiertes Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität
ASH	Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie	F	Faktor
APC	Aktiviertes Protein C	FDA	Food and Drug Administration
APTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit	FVII	Faktor VII
AST	Aspartat-Transaminase	FVIIa	Aktivierter Faktor VII
AT	Antithrombin	FVIID	Faktor-VII-Mangel
ATHN	American Thrombosis and Hemostasis Network	FVIII	Faktor VIII
AUCinf	Fläche unter der Kurve, extrapoliert bis ins Unendliche	FIX	Faktor IX
BDD	B-Domäne deletiert	FX	Faktor X
BE	Blutungsereignis	gc/kg	Genomkopien pro Kilogramm
BLA	Antrag auf Zulassung eines biologischen Arzneimittels	GT	Glanzmann-Thrombasthenie
BP	Körperschmerzen / Blutdruck	HA	Hämophilie A
BPA	Bypass-Mittel	HB	Hämophilie B
BU/ml	Bethesda-Einheiten pro Milliliter	HPPQ	Fragebogen zur Präferenz von Hämophilie-Patienten
CFB	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	INR	International normalisiertes Verhältnis
CFC	Gerinnungsfaktorkonzentrate	IV	Intravenös
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel	MAD	Mehrfach-Dosissteigerung
CI	Kumulative Inzidenz	nAb	Neutralisierender Antikörper
CI	Konfidenzintervalle	OD	Auf Anfrage
CID	Klinisch relevante Unterschiede	OSA	Einstufiger Test
CL	Clearance	PK	Pharmakokinetik
Cmax	Die maximale Plasmakonzentration nach Verabreichung des Arzneimittels	PwH	Menschen mit Hämophilie
CSA	Chromogener Substrat-Assay	RNA	Ribonukleinsäure

CV	Kardiovaskulär	SAD	Einzelosis mit steigender Dosierung
CVAD	Zentralvenöser Zugang	SC	Subkutan
CWA	Gerinnungswellenformanalyse	SD	Standardabweichung
DNA	Desoxyribonukleinsäure	TFPI	Gewebefaktor-Signalweg-Inhibitor
DMC	Datenüberwachungsausschuss	VWD	Von-Willebrand-Syndrom



Abschnitt 1 – Kürzlich erteilte Zulassungen, Indikationserweiterungen und frühe klinische Studien

Neuausrichtung der Therapien

Im Mai 2026 erteilte die Europäische Kommission (EK) die Zulassung für die Erweiterung der genehmigten Indikation für Hympavzi® (Marstacimab) auf Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die an Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren oder Hämophilie B mit FIX-Inhibitoren leiden. Bereits im Jahr 2024 war die Zulassung für Hympavzi® (Marstacimab) für Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg erteilt worden, die an schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren oder schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren leiden.

Im Juni 2026 hat die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) eine Indikationserweiterung für Hympavzi® (Marstacimab) genehmigt, wodurch die Indikation auf die Vorbeugung oder Verringerung von Blutungsereignissen bei Patienten ab 6 Jahren mit Hämophilie A oder Hämophilie B, unabhängig vom Inhibitorstatus, ausgeweitet wurde.

Gentherapie bei Hämophilie A

Im Anschluss an die Ankündigung vom Oktober 2025 bezüglich der möglichen Veräußerung von Roctavian führte BioMarin eine Überprüfung durch, um einen qualifizierten Käufer zu finden. Da kein geeigneter Käufer gefunden wurde, beschloss das Unternehmen, Roctavian ab Mai 2026 freiwillig vom Markt zu nehmen.

Gentherapie bei Hämophilie B

Im Juni 2026 stellte Be Biopharma eine frühe Phase-1/2-Studie (BeCoMe-9) zu seiner B-Zell-Therapie bei Hämophilie B ein.

Andere Blutgerinnungsstörungen

Im Juli 2026 genehmigte die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) den Einsatz von Wilate® (von-Willebrand-Faktor/Gerinnungsfaktor-VIII-Komplex) zur routinemäßigen Prophylaxe zur Verringerung der Häufigkeit von Blutungsereignissen bei pädiatrischen Patienten unter sechs Jahren mit von-Willebrand-Syndrom (VWD).



Abschnitt 2 – Höhepunkte des Berichts

Ein Update zu neuartigen Therapien bei Hämophilie A

Faktorerersatztherapien

Efmoroctocog alfa (Markenname Elocta, Eloctate®)

Zwischenanalyse der A-MORE-Realweltstudie: 4-Jahres-Behandlungsergebnisse mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Fc in der Gesamtpopulation und in der Population mit nicht schwerer Erkrankung (ISTH 2026, PB3324)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 stellten J. Astermark et al. die fünfte Zwischenanalyse der A-MORE-Real-World-Studie (NCT04293523) vor und berichteten über die 4-Jahres-Ergebnisse der Prophylaxe mit Efmoroctocog alfa (rFVIII-Fc, Elocta/Eloctate®) bei 423 Menschen mit Hämophilie A in 14 Ländern Europas und des Nahen Ostens, darunter 38 Patienten mit nicht schwerer Erkrankung. Die Blutungskontrolle blieb über 48 Monate hinweg niedrig und stabil: Die annualisierte Blutungsrate (ABR) lag von Jahr 1 bis Jahr 4 bei etwa 0,65–0,69 und die annualisierte Gelenkblutungsrate (AJBR) bei etwa 0,41–0,42, wobei der Anteil der Patienten ohne Blutungen von 66,9 % auf 74,1 % und der Anteil der Patienten ohne Gelenkblutungen von 76,6 % auf 82,6 % stieg. In der Untergruppe der Patienten mit nicht schwerer Erkrankung waren die Ergebnisse trotz ähnlicher Dosierung und Verabreichungshäufigkeit etwas besser. Zielgelenke traten selten auf, waren größtenteils abgeklungen (22 von 26) und es kam zu keinem Rezidiv. Die Gelenkgesundheitswerte (HEAD-US, HJHS) blieben vom Ausgangswert bis zum 48. Monat im Wesentlichen unverändert. Insgesamt belegen die Daten einen anhaltenden Schutz vor Blutungen und den Erhalt der Gelenkgesundheit bei einer langfristigen rFVIII-Fc-Prophylaxe sowohl bei Patienten mit schwerer als auch bei Patienten mit nicht schwerer Form der Erkrankung.

Efanesoctocog alfa (Altuvoc, Altuviio®)

Gelenkgesundheit bei Patienten mit schwerer Hämophilie A, die mit Efanesoctocog alfa behandelt wurden: 12-Monats-Zwischenergebnisse der FREEDOM-Studie (ISTH 2026, OC 43.1)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 berichteten C. Königs et al. über Ergebnisse der FREEDOM-Phase-3b-Studie, in der die Auswirkungen einer einmal wöchentlichen Prophylaxe mit Efanesoctocog alfa auf die Gelenkgesundheit bei Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht wurden. Bei 93 Teilnehmern, die über 12 Monate hinweg beobachtet wurden, führte die Behandlung zu sehr niedrigen Blutungsraten, wobei bei den meisten Patienten keine behandelten Gelenkblutungen auftraten. Die Beurteilung der Gelenkgesundheit anhand des Haemophilia Joint Health Score (HJHS) und der HEAD-US-Bildgebung zeigte moderate Verbesserungen, wobei bei einem Teil der Patienten eine Verringerung der Gesamtgelenkwerte und eine Verbesserung der Synovialhypertrophie festzustellen war.

Gelenkgesundheitsergebnisse bei der Prophylaxe mit Efanesoctocog alfa bei Patienten mit schwerer Hämophilie A: Dritte Zwischenanalyse der Phase-3-Studie XTEND-ed (ISTH 2026, PB3282)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 berichteten C. Königs et al. über die dritte Zwischenanalyse von XTEND-ed, der Langzeitverlängerung der Phase-3-Studie XTEND-1, und stellten die 4-Jahres-Ergebnisse zur Gelenkgesundheit bei einer einmal wöchentlichen Prophylaxe mit Efanesoctocog alfa (50 IE/kg) bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A. Bei 132 Teilnehmern mit auswertbaren „Hemophilia Joint Health Scores“ (HJHS) zu Studienbeginn von XTEND-1 (medianer Gesamtwert 19) wurden bis zum 36. Monat der XTEND-ed-Studie allmähliche Verbesserungen beobachtet, wobei die größten Fortschritte auf Domänenebene in den Bereichen Kraft und Schwellung zu verzeichnen waren; die Gangbildwerte blieben im Wesentlichen stabil. Im 36. Monat wiesen 85,6 % der auswertbaren Teilnehmer ($n = 90$) verbesserte oder unveränderte

HJHS-Werte auf. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine langfristige wöchentliche Prophylaxe mit Efanesoctocog alfa die Gelenkgesundheit in dieser Population über einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren weiter verbessert und/oder aufrechterhält.

Damoctocog Alfa Pegol (Jivi®)

Sechste Zwischenanalyse der HEM-POWR-Studie: Wirksamkeit und Sicherheit von Damoctocog Alfa Pegol in der Praxis bei Patienten mit schwerer und nicht schwerer Hämophilie A (WFH 2026, PP-085 (291))

In einem Vortrag auf der WFH 2026 stellten M. T. Reding et al. die sechste Zwischenanalyse der HEM-POWR-Studie vor und berichteten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Damoctocog Alfa Pegol (Jivi®) in der Praxis bei zuvor behandelten Patienten mit schwerer und nicht schwerer Hämophilie A. Unter den 250 Patienten mit schwerer und den 52 Patienten mit nicht schwerer Erkrankung in der vollständigen Analysegruppe verbesserte sich die annualisierte Blutungsrate (ABR) durch den Wechsel von der vorherigen FVIII-Behandlung zu Damoctocog alfa pegol: von 3,0 auf 2,2 bei schwerer Erkrankung und von 1,6 auf 1,0 bei nicht schwerer Erkrankung. Die Sicherheit war akzeptabel: Bei 41,1 % der 370 Patienten im Sicherheits-Set traten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse auf, bei 14,1 % kam es zu schwerwiegenden Ereignissen; unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren selten (3 Patienten mit schwerer Erkrankung: Arthralgie, Petit-mal-Epilepsie und vorübergehende, wieder abgeklungene Inhibitorbildung), und nur 2 Patienten brachen die Behandlung ab (aufgrund von Tendinitis und Arthropathie). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Damoctocog alfa pegol sowohl bei schwerer als auch bei nicht schwerer Hämophilie A eine anhaltende Wirksamkeit und ein akzeptables Sicherheitsprofil zeigte, was den weiteren Einsatz unterstützt.

Sechste Zwischenanalyse der Real-World-Studie HEM-POWR: Chirurgische Hämostase mit Damoctocog alfa pegol bei Patienten mit Hämophilie A (WFH 2026, PP-086 (297))

In einem Vortrag auf der WFH 2026 stellten M. T. Reding et al. die sechste Zwischenanalyse der HEM-POWR-Studie vor, die sich auf die Ergebnisse der chirurgischen Blutstillung mit Damoctocog alfa pegol (Jivi®) bei zuvor behandelten Patienten mit Hämophilie A konzentrierte. Von den 370 Patienten im Sicherheitsanalyseset (Medianalter 36 Jahre, 81,6 % mit schwerer Form) unterzogen sich 76 (20,5 %) während des Beobachtungszeitraums mindestens einer Operation, insgesamt 118 Eingriffe (83 kleinere, 35 größere). Damoctocog alfa pegol wurde bei 79,5 % der kleineren und bei 80,0 % der größeren Operationen eingesetzt, wobei die mittleren Dosen pro Infusion 41,8 IE/kg (kleinere Eingriffe) bzw. 44,9 IE/kg (größere Eingriffe) betrugen. Die Blutungsverluste waren bei kleineren Eingriffen gering (im Mittel 5,7 ml), bei größeren Eingriffen jedoch höher (im Mittel 342,8 ml), wobei bei 1,2 % der kleineren und 14,3 % der größeren Eingriffe (wobei letztere sowohl elektive als auch Notfallfälle umfassten) Bluttransfusionen erforderlich waren. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Damoctocog alfa pegol während des Beobachtungszeitraums eine wirksame hämostatische Unterstützung für Patienten mit Hämophilie A darstellte, die sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen.

Rurioctocog Alfa Pegol (Adynovi, Adynovate®)

Niedrige Inhibitorrate und Bewertung von Bindungsantikörpern bei zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A, die mit Rurioctocog Alfa Pegol behandelt wurden: Endergebnisse einer prospektiven Phase-3-Studie (ISTH 2026, PB1432)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 stellten S. Tangada et al. die endgültigen Ergebnisse einer prospektiven Phase-3-Studie mit Rurioctocog Alfa Pegol (Adynovate/Adynovi®) bei zuvor unbehandelten Patienten (PUPs) mit schwerer Hämophilie A vor, wobei der Schwerpunkt auf der Entwicklung von FVIII-Inhibitoren und Bindungsantikörpern gegen FVIII, PEG und PEG-FVIII lag. Von den 120 behandelten PUPs entwickelten 11 FVIII-Inhibitoren (5 mit niedrigem Titer, 6 mit hohem Titer). Unter den 92 inhibitorfreien Teilnehmern mit mindestens 100 Expositionstagen wurden 50 positiv auf IgM- und/oder IgG-bindende Antikörper getestet, wobei 18 positiv auf mehr als einen Antikörpertyp waren; PEG-FVIII-IgG-Antikörper wurden am häufigsten nachgewiesen und kamen bei 47 inhibitorfreien Teilnehmern vor. Die Persistenz der Antikörperreaktionen variierte: Einige waren bereits zu Studienbeginn vorhanden, andere hielten an, wieder andere waren vorübergehend. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass trotz der Entwicklung von bindenden Antikörpern bei einer Untergruppe der PUPs die Gesamtinzidenz von FVIII-Inhibitoren unter Rurioctocog alfa pegol niedrig blieb.

Bispezifische monoklonale Antikörper (einschließlich FVIII-Mimetika)

Emicizumab (Hemlibra®)

MRT-basierte Beurteilung der Gelenkergebnisse bei Kindern mit schwerer Hämophilie A unter Emicizumab-Prophylaxe: Eine prospektive Beobachtungsstudie (EAHAD 2026, OR02)

In einem Vortrag auf der EAHAD 2026 stellten L.M. Sherief et al. Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie vor, in der die MRT-basierten Gelenkergebnisse bei Kindern mit schwerer Hämophilie A unter Emicizumab-Prophylaxe untersucht wurden. Die Studie begleitete 39 Jungen (Medianalter 8 Jahre) an 54 Indexgelenken (Knie, Sprunggelenke, Ellenbogen) und verglich klinische und MRT-Befunde zu Studienbeginn und nach 12 Monaten. Nach einem Jahr sank die mittlere annualisierte Blutungsrate stark von 50 auf 0,46, und der mittlere HJHS-Wert verbesserte sich von 13 auf 8 (beide $p < 0,001$). Die MRT zeigte erhebliche strukturelle Verbesserungen: Mäßige Gelenkergüsse sanken von 22,2 % auf 11,1 %, und große Ergüsse verschwanden vollständig; die Synovialhypertrophie verringerte sich von 83,3 % auf 61,1 %, und die Hämosiderinablagerungen sanken von 66,7 % auf 16,7 %. Bei 22,2 % der Gelenke verbesserten sich die osteochondralen Veränderungen, während bei nur 5,6 % eine Progression beobachtet wurde. Insgesamt zeigten 88,9 % der Gelenke eine MRT-Verbesserung und 11,1 % blieben stabil, während sich keines verschlechterte. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Emicizumab-Prophylaxe sowohl klinische als auch radiologische Vorteile bietet, was ihre Rolle bei der Eindämmung des Fortschreitens der Gelenkerkrankung und der Verbesserung der langfristigen muskuloskelettalen Ergebnisse bei Kindern mit schwerer Hämophilie A untermauert.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Variabilität von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A in der Praxis: Erkenntnisse aus einer langfristigen, an einem einzigen Zentrum durchgeführten Kohortenstudie (WFH 2026, FP-031 (482))

In einem Vortrag auf der WFH 2026 stellten A. Colombo et al. Langzeitdaten aus einer Einzelzentrumstudie vor, in der die pharmakokinetische und pharmakodynamische Variabilität von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A in der klinischen Praxis untersucht wurde. Die Kohorte umfasste 40 Personen mit Hämophilie A (97,5 % mit schwerer Ausprägung, 40 % mit aktuellen Inhibitoren, 30 % unter 12 Jahren), die über einen Median von 5,7 Jahren unter Emicizumab-Prophylaxe standen. Während die Emicizumab-Plasmakonzentrationen durchgehend im therapeutischen Bereich blieben (Median 49 µg/ml) und die entsprechende FVIII-ähnliche Aktivität deutlich über 15 IE/dl lag (Median 19,6 IE/dl) – wobei die beiden Messgrößen stark miteinander korrelierten –, korrelierte keine der beiden mit der Zeit seit der letzten Injektion. Bemerkenswerterweise waren nur 30 % der Patienten während der Nachbeobachtungszeit blutungsfrei, während bei 28 Patienten 118 Blutungsepisoden auftraten (hauptsächlich Gelenk- und Spontanblutungen); die Emicizumab-Konzentration und die FVIII-ähnliche Aktivität waren bei Patienten mit und ohne Blutungen ähnlich. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Emicizumab-Plasmakonzentration und die FVIII-ähnliche Aktivität den hämostatischen Schutz des Medikaments nicht zuverlässig widerspiegeln und nicht als Indikator für das Blutungsrisiko herangezogen werden können.

Entwicklung von Inhibitoren während der Emicizumab-Prophylaxe bei zuvor behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (weniger als 50 Expositions-Tage) (ISTH 2026, OC 35.4)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 berichteten V. Labarque et al. über die Inhibitorentwicklung bei zuvor behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A, die bei Beginn der Emicizumab-Prophylaxe weniger als 50 Expositions-Tage (EDs) gegenüber FVIII aufwiesen. Anhand von Daten aus dem internationalen PedNet-Register wurden im Rahmen der Analyse 49 Patienten (Median 14 EDs bei Beginn der Emicizumab-Behandlung) ohne vorherige Inhibitor-Vorgeschichte identifiziert, die über einen Median von 2,2 Jahren nachbeobachtet wurden. Trotz des reduzierten Bedarfs an FVIII unter Emicizumab entwickelten 5 dieser 49 Patienten (10 %) einen klinisch relevanten Inhibitor, bevor sie 30 EDs erreichten (Bereich 9–28 EDs). Alle fünf wiesen einen Hochrisiko-Genotyp auf (vier mit einer Inversion im Intron 22, einer mit einer großen strukturellen Veränderung), und keiner erhielt während der Emicizumab-Behandlung regelmäßige FVIII-Infusionen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Entwicklung von Inhibitoren auch im Zeitalter von Emicizumab ein relevantes Risiko darstellt, was die Notwendigkeit einer

fortgesetzte Überwachung auf Inhibitoren – auch wenn das tatsächliche Ausmaß des Risikos noch unklar ist, da die meisten Patienten in der Kohorte noch nicht genügend FVIII-Expositionstage für eine vollständige Beurteilung angesammelt hatten.

NXT007

NXT007-Prophylaxe bei Menschen mit Hämophilie A mit oder ohne Faktor-VIII-Inhibitoren: Kombinierte Analyse zweier Phase-I/II-Studien mit mehrfacher Dosissteigerung (ISTH 2026, OC 02.2)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 berichteten M. E. Mancuso et al., dass die Prophylaxe mit NXT007 in gepoolten Analysen aus zwei Phase-I/II-Studien mit mehrfacher Dosissteigerung bei Menschen mit Hämophilie A – mit oder ohne Faktor-VIII-Inhibitoren – günstige Ergebnisse hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit zeigte. Die einmal monatlich subkutan verabreichte Dosis von NXT007 führte zu sehr niedrigen behandelten annualisierten Blutungsraten (ABR), wobei 85,7 % der Teilnehmer während der Erhaltungsphase keine behandelten Blutungen aufwiesen. NXT007 zeigte eine dosisabhängige Pharmakokinetik und eine erhöhte Thrombingenerierung, wobei keine dosisabhängigen Sicherheitsbedenken, thrombotischen Ereignisse oder klinisch relevante Anzeichen einer Immunogenität beobachtet wurden, was eine weitere Bewertung in Phase-III-Studien unterstützt.

Große chirurgische Eingriffe bei Menschen mit Hämophilie A unter NXT007-Prophylaxe: Erfahrungen aus der NXTAGE-Phase-I/II-Studie (ISTH 2026, OC 02.3)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 berichteten K. Nogami et al. über eine Fallserie aus der Phase-I/II-Studie NXTAGE, in der drei größere Operationen bei Patienten mit Hämophilie A unter NXT007-Prophylaxe beschrieben wurden. Alle drei Patienten erhielten die Erhaltungsdosis von 1,08 mg/kg einmal alle vier Wochen: Zwei Patienten ohne Inhibitoren (laparoskopische Cholezystektomie und totale Ellenbogenendoprothese) erhielten präoperativ lediglich eine einzige geringe Dosis Faktor VIII, während bei einem dritten Patienten mit Inhibitoren eine arthroskopische Synovektomie am Sprunggelenk unter ausschließlicher Gabe von oralem Tranexamsäure und ohne jegliche Gerinnungsfaktorenprodukte durchgeführt wurde. In keinem Fall traten operationsbedingte Blutungen oder thrombotische Ereignisse auf. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass NXT007 größere orthopädische Eingriffe – einschließlich solcher mit hohem Blutungsrisiko – mit minimaler perioperativer Faktorunterstützung ermöglichen könnte, was sein Potenzial zur Normalisierung der Hämostase untermauert; allerdings sind weitere Daten zu chirurgischen Fällen erforderlich.

Mim8

Mim8 (Denecimig)-Prophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Hämophilie A mit oder ohne Inhibitoren: Zwischenergebnisse der Langzeitstudie FRONTIER4 zur Sicherheit und Wirksamkeit (ISTH 2026, OC 02.4)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 berichteten J. Windyga et al., dass die Langzeitprophylaxe mit Mim8 (Denecimig) in der Phase-3-/Verlängerungsstudie FRONTIER4 bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Hämophilie A, mit oder ohne Faktor-VIII-Inhibitoren, eine anhaltende Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil zeigte. Die subkutanen Mim8-Behandlungsschemata – einmal wöchentlich, alle zwei Wochen und einmal monatlich – führten zu durchweg niedrigen annualisierten Blutungsraten (ABR), wobei die Mehrheit der Teilnehmer über alle Dosierungsschemata hinweg keine behandelten Blutungen aufwies. Es wurden keine thromboembolischen Ereignisse berichtet, Reaktionen an der Injektionsstelle traten selten und in milder Form auf, und es wurden keine klinisch relevanten Effekte durch neutralisierende Anti-Denecimig-Antikörper beobachtet, was die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit flexibler Mim8-Prophylaxetherapien untermauert.

Mim8-Prophylaxe bei Kindern mit Hämophilie A: 52-Wochen-Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit aus der FRONTIER3-Studie (EAHAD 2026, OR09)

In einem Vortrag auf der EAHAD 2026 berichteten G. Kenet et al. über die 52-Wochen-Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus der FRONTIER3-Studie, einer pädiatrischen Phase-3-Studie zu Mim8 (Denecimig), einem aktivierten Faktor-VIII-Mimetikum der nächsten Generation



Mimetikum zur subkutanen Prophylaxe bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren mit Hämophilie A. Nach einer anfänglichen 26-wöchigen Phase mit wöchentlicher (QW) Dosierung konnten die Patienten für die zweiten 26 Wochen auf eine monatliche (QM) Dosierung umstellen; von den 70 Patienten, die die Studie vollständig absolvierten, entschieden sich 32 (45,7 %) für die QM-Dosierung, während 38 bei der QW-Dosierung blieben. Mim8 wurde bei beiden Dosierungsschemata gut vertragen: Es traten keine schweren unerwünschten Ereignisse, thromboembolischen Ereignisse oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf; Reaktionen an der Injektionsstelle waren selten (0,9 % der QW-Injektionen, 2,6 % der QM-Injektionen), und keiner der 5 Patienten mit Anti-Mim8-Antikörpern zeigte eine neutralisierende Aktivität. Der Schutz vor Blutungen war robust, mit geschätzten mittleren annualisierten Blutungsraten in Teil 2 von 0,42 für die wöchentliche und 0,25 für die monatliche Dosierung; bei 81,6 % der Patienten mit wöchentlicher und 87,5 % der Patienten mit monatlicher Dosierung traten keine behandelten Blutungen auf; bei keinem Patienten mit Inhibitoren wurden behandelte Blutungen berichtet, und alle 10 Zielgelenke aus der Ausgangsbasis waren bis Woche 52 wieder beschwerdefrei. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass sowohl die wöchentliche als auch die monatliche Mim8-Gabe bei Kindern mit Hämophilie A einen starken, gut verträglichen Schutz vor Blutungen bot und dass sich alle Teilnehmer, die die Studie vollständig absolvierten, dafür entschieden, an der offenen Verlängerungsstudie FRONTIER4 teilzunehmen.

Mim8 (Denecimig)-Prophylaxe bei Kindern mit Hämophilie A mit oder ohne Inhibitoren: Vorläufige Ergebnisse zu Sicherheit und Wirksamkeit aus der Langzeit-Verlängerungsstudie FRONTIER4 (ISTH 2026, OC 02.5)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 berichteten M. Carcao et al. über vorläufige Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse aus FRONTIER4, der Langzeit-Verlängerungsstudie, in der Kinder mit Hämophilie A (mit oder ohne Inhibitoren) beobachtet wurden, die nach Abschluss von FRONTIER3 die Denecimig (Mim8)-Prophylaxe fortsetzten, wobei sie entweder die wöchentliche (QW) oder monatliche (QM) Dosierung beibehielten oder neu mit einer Dosierung alle zwei Wochen (Q2W) begannen. Bei 61 Jungen (Durchschnittsalter 6 Jahre, 90,2 % mit schwerer Form, 23,0 % mit Inhibitoren) blieb das Sicherheitsprofil über 839 Injektionen hinweg günstig: Es traten keine thromboembolischen Ereignisse oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf, Reaktionen an der Injektionsstelle waren selten (2,0 %) und mild, und es gab keine klinischen Hinweise auf neutralisierende Anti-Denecimig-Antikörper. Der Schutz vor Blutungen war bei allen Dosierungsschemata stark, mit geschätzten mittleren annualisierten Blutungsraten von 0,50 (QW), 0,37 (QM) und null behandelten Blutungen bei Q2W; 85,2 %, 88,5 % bzw. 100,0 % der Kinder unter QW, QM und Q2W wiesen keine behandelten Blutungen auf. Die Ergebnisse waren unabhängig vom Inhibitorstatus ähnlich niedrig. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass diese vorläufigen Ergebnisse die Ergebnisse der FRONTIER3-Studie untermauern und die Sicherheit und Wirksamkeit von Denecimig bei Kindern unabhängig von der Dosierungshäufigkeit und dem Inhibitorstatus bestätigen.

INNO8

Inno8, das erste oral verabreichte Faktor-VIII-Mimetikum, zeigt bei gesunden männlichen Probanden günstige Sicherheits-, pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften (ISTH 2026, LB 02.3)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 stellten L. Ingemann et al. die ersten Daten zu Inno8 vor, dem ersten oral verabreichten Faktor-VIII-Mimetikum, bei gesunden männlichen Probanden. Inno8 ist ein bispezifisches Nanokörperfragment, das mit einem Resorptionsverstärker (SNAC) formuliert ist, um eine orale Bioverfügbarkeit für die Prophylaxe von Hämophilie A zu ermöglichen. Die Studie umfasste sowohl einzelne, steigend dosierte intravenöse Gaben als auch mehrere, steigend dosierte orale Gaben über einen Zeitraum von 10 Tagen im Vergleich zu Placebo. Es traten keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschten Ereignisse auf, und es wurden keine Antikörper gegen das Medikament nachgewiesen. Die Pharmakokinetik war bei beiden Verabreichungswegen dosisproportional, und es wurden dosisabhängige Effekte auf Gerinnungsmarker wie aPTT und Thrombingenerierung beobachtet. Insgesamt erwies sich Inno8 bei allen getesteten Dosierungen als sicher und gut verträglich, und diese Ergebnisse sprechen für die Fortsetzung der klinischen Entwicklung einer oralen Prophylaxeoption für Hämophilie A, die eine potenzielle Alternative zu den derzeitigen injizierbaren Therapien darstellen würde.

Gentherapie

Valoctocogene Roxaparvovec (Roctavian®)

Charakterisierung von ALT-Erhöhungen während der 5-jährigen GENE8-1-Studie zur Gentransfertherapie mit Valoctocogene Roxaparvovec bei schwerer Hämophilie A (EAHAD 2026, OR16)

In einem Vortrag auf der EAHAD 2026 präsentierten R. Klamroth et al. 5-Jahres-Daten aus der GENE8-1-Studie, in der Erhöhungen der Alaninaminotransferase (ALT) nach einer Gentherapie mit Valoctocogene Roxaparvovec (Roctavian®) bei 134 Teilnehmern mit schwerer Hämophilie A charakterisiert wurden. ALT-Erhöhungen traten am häufigsten und ausgeprägtesten im ersten Jahr nach der Infusion auf, mit 297 Ereignissen bei 78,4 % der Teilnehmer, die alle Glukokortikoide erhielten; die Raten gingen anschließend zurück und stabilisierten sich in den folgenden Jahren (Jahr 2: 29,1 % der Teilnehmer; Jahre 3–5: 15,4–17,8 %), wobei die Einleitung einer Glukokortikoidtherapie auf das zweite Jahr beschränkt war (33,6 %) und danach nicht mehr erfolgte. Über den Zeitraum von fünf Jahren waren die meisten Erhöhungen leicht (65,0 % lagen im Bereich des 1- bis 1,5-fachen des oberen Normwerts), wobei schwere Erhöhungen (>5-facher ULN) auf die ersten beiden Jahre beschränkt waren und danach nicht mehr auftraten. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die ALT-Erhöhungen nach dem Gentransfer mit Valoctocogene Roxaparvovec im Allgemeinen vorübergehend und leicht waren, im ersten Jahr ihren Höhepunkt erreichten, bevor sie abnahmen und sich stabilisierten, was zur Charakterisierung des allgemeinen Sicherheitsprofils der Therapie beitrug.

ΔSQ-F309S-X5

Deutlich verbesserte hepatische AAV-Gentherapie bei Hämophilie A unter Verwendung modifizierter Faktor-VIII-Kombinationsvarianten mit geringfügigen Aminosäureveränderungen (ISTH 2026, OC 18.4)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 stellten R. Herzog et al. präklinische Daten zu gentechnisch veränderten Faktor-VIII-Varianten (FVIII) vor, die darauf ausgelegt sind, die hepatische AAV-Gentherapie bei Hämophilie A zu verbessern. Aufbauend auf früheren Varianten, die sich mit ER-Stress, Sekretionseffizienz und proteolytischer Stabilität befassten, testete das Team 10 Kombinationsvarianten in Mausmodellen für Hämophilie A. Die Variante ΔSQ-F309S-X5 erwies sich als der vielversprechendste Kandidat: Sie erreichte eine 6- bis 9-fach höhere Expression als der Standard-FVIII mit deletierter B-Domäne (BDD-WT) und zeigte eine stabile Expression im normalen physiologischen Bereich, die über 4 bis 6 Monate bei reduzierten Vektordosen aufrechterhalten wurde, ohne Inhibitoren zu induzieren – selbst bei inhibitoranfälligen und BDD-toleranten Mausstämmen. In primären menschlichen Hepatozyten wurde diese Variante effizienter synthetisiert und sekretiert, aggregierte weniger und löste geringere zelluläre Stressreaktionen aus als BDD-WT. Unabhängig davon erreichten die X5-QQ-Kombinationsvarianten überphysiologische Expressionsniveaus, wobei die Autoren jedoch anmerken, dass diese eine größere Interpatient-Variabilität und ein erhöhtes Thromboserisiko mit sich bringen könnten. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass

ΔSQ-F309S-X5 einen vielversprechenden Kandidaten für eine deutlich verbesserte Gentherapie bei Hämophilie A darstellt.

BS7189-HSA

Eine neuartige AAV-vermittelte Gentherapie für Hämophilie A unter Verwendung eines FVIII-mimetischen trispezifischen VHH-Antikörpers (ISTH 2026, OC 18.1)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 stellten R. Liu et al. einen neuartigen AAV-vermittelten Gentherapieansatz für Hämophilie A vor, bei dem ein kompakter, FVIII-mimetischer, trispezifischer VHH-Antikörper zum Einsatz kommt, der entwickelt wurde, um die Einschränkungen herkömmlicher FVIII-Gentransfers hinsichtlich Verpackung, Dosierung, Haltbarkeit und Inhibitoren zu überwinden. Der gentechnisch hergestellte Antikörper BS7189-HSA (38 kDa, gerichtet gegen aktivierten Faktor IX, Faktor X und humanes Serumalbumin zur Verlängerung der Halbwertszeit) stellte die Thrombingenerierung in FVIII-defizientem Plasma etwa zehnmal wirksamer wieder her als Emicizumab-SIA. Wiederholte Verabreichungen an nicht-menschliche Primaten zeigten keine Anti-Wirkstoff-Antikörper oder Nebenwirkungen. Bei Verabreichung über einen lebergerichteten AAV8-Vektor führte eine einzige

Dosis bei Mäusen über mindestens 24 Wochen anhaltende therapeutische Serumspiegel und bei nicht-menschlichen Primaten eine robuste, dauerhafte Expression ohne Hepatotoxizität, Zytokinanstieg oder andere behandlungsbedingte Pathologien. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass dieser lebergerichtete, mittels AAV verabreichte FVIII-mimetische Antikörper einen vielversprechenden Ansatz der nächsten Generation für eine dauerhafte hämostatische Korrektur bei Hämophilie A darstellt, der unabhängig vom FVIII-Inhibitorstatus wirksam ist.

Ein Update zu neuartigen Therapien bei Hämophilie B

Faktorsersatztherapien

Eftrenonacog alfa (Alprolix®)

Abschließende chirurgische Daten aus der B-MORE-Studie: Eine 24-monatige, prospektive, nicht-interventionelle Studie zur Wirksamkeit und Anwendung von rFIXFc in der klinischen Praxis bei Hämophilie B (ISTH 2026, PB2117)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 stellten H. Glosli et al. die endgültigen chirurgischen Daten aus der B-MORE-Studie vor, einer 24-monatigen prospektiven, nicht-interventionellen Untersuchung zu Eftrenonacog alfa (rFIXFc, Alprolix) bei Menschen mit Hämophilie B (PwHB) in Europa und im Nahen Osten. Von den 151 in die Studie aufgenommenen PwHB unterzogen sich 32 insgesamt 52 Operationen (10 größere, 42 kleinere). Bei größeren Operationen betrug der mediane rFIXFc-Verbrauch 134,2 IE/kg bis 24 Stunden nach der Operation und 227,1 IE/kg bis 72 Stunden, wobei die hämostatische Wirksamkeit in allen auswertbaren Fällen als ausgezeichnet/gut bewertet wurde und die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer 6 Tage betrug. Bei kleineren Eingriffen war der mediane Verbrauch geringer (66,7 IE/kg bis 24 Stunden, 81,7 IE/kg bis 72 Stunden), wobei in der großen Mehrheit der auswertbaren Fälle eine ausgezeichnete/gute Wirksamkeit festgestellt wurde, kein Blutverlust gemeldet wurde und die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer 2 Tage betrug. Es wurden weder die Entwicklung von Inhibitoren noch schwerwiegende operationsbedingte unerwünschte Ereignisse berichtet. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die B-MORE-Daten aus der Praxis bestätigen, dass rFIXFc bei der perioperativen Behandlung von Menschen mit Hämophilie B hochwirksam und gut verträglich ist.

Gentherapie

Dalnacogene Ponparvovec (BBM-H901)

Sicherheit und Wirksamkeit von Dalnacogene Ponparvovec (BBM-H901) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B: Langzeit-Follow-up-Daten aus einer Pilotstudie der frühen Phase (WFH 2026, FP-014 (77))

In einem Vortrag auf der WFH 2026 stellten F. Xue et al. Langzeit-Nachbeobachtungsdaten aus einer Pilotstudie der frühen Phase zu Dalnacogene Ponparvovec (BBM-H901) vor, einer AAV-basierten Gentherapie unter Verwendung eines lebertropischen AAV843-Kapsids und einer hyperaktiven Padua-FIX-Variante bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B. Bei den 10 Teilnehmern, die zwischen 2019 und 2021 behandelt wurden (mediane Nachbeobachtungszeit 235,5 Wochen, drei erreichten 5 Jahre), blieb die FIX-Aktivität stabil und dauerhaft, mit einem mittleren Wert von 40,95 % bei der letzten Nachuntersuchung jedes Patienten; 9 von 10 Teilnehmern stellten die FIX-Substitution vollständig ein, und einer nahm die exogene FIX-Gabe wieder auf, nachdem der Wert in Woche 130 unter 5 % gesunken war. Die mediane Anzahl der Zielgelenke sank von 1,5 auf 0, und während der Langzeitnachbeobachtung wurden keine Lebertoxizität, keine arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse, keine FIX-Inhibitoren, keine Thrombosen und keine Malignome berichtet (He berichtete, dass 76 % eine FIX-Expression > 40 % aufwiesen, 20 %

< 40 %, 10 % < 20 %, 5 % < 10 % und 2 % < 5 %; 84 % wiesen einen ABR von 0 auf). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Dalnacogene Ponparvovec bis zu 5 Jahre nach der Behandlung einen dauerhaften Schutz vor Blutungen bot und im Allgemeinen gut vertragen wurde.

Etranacogene Dezaparvovec (Hemgenix®)

Anhaltender Schutz vor Blutungen bei allen Blutungssubtypen und günstiges Sicherheitsprofil über 5 Jahre (Studienende) in der Phase-3-Studie HOPE-B bei Personen mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B (EAHAD 2026, OR11)

In der mündlichen Präsentation auf der EAHAD 2026 berichteten F. W. G. Leebeek et al. über die Ergebnisse der Phase-3-Studie HOPE-B bei Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B. Die 5-jährige Nachbeobachtungsphase der HOPE-B-Studie zeigte eine anhaltende Wirksamkeit, einschließlich einer anhaltenden Verringerung der mit FIX behandelten Blutungen, sowie ein günstiges Sicherheitsprofil.

Anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit bei Respondern: 5-Jahres-Post-hoc-Analyse zum Studienende zu Etranacogene Dezaparvovec in der Phase-3-Studie HOPE-B bei Patienten mit schwerer/mittelschwerer Hämophilie B (ISTH 2026, OC 21.4)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 berichteten C. Hermans et al. über eine 5-Jahres-Post-hoc-Analyse der HOPE-B-Studie bei Erwachsenen mit schwerer/mittelschwerer Hämophilie B. Bei den 52 Respondern (96 % der Studienteilnehmer) blieb die endogene Faktor-IX-Aktivität vom 6. Monat bis zum 5. Jahr stabil (39,0 bis 36,1 IU/dL), während die annualisierten Blutungsraten bei allen Blutungssubtypen signifikant sanken (Reduktion um 82–90 % gegenüber der Einleitungsphase) und der exogene FIX-Einsatz um 98 % zurückging. Nur ein Teilnehmer (2 %) kehrte zur kontinuierlichen Prophylaxe zurück, und die Therapie wies ein günstiges langfristiges Sicherheitsprofil auf, ohne schwerwiegende behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, Onkogenität oder späte Hepatotoxizität.

CSL220

Stabile Faktor-IX-Expression und anhaltende Reduzierung des Faktor-IX-Verbrauchs 9 Jahre nach der Gentherapie mit CSL220 bei Erwachsenen mit Hämophilie B (EAHAD 2026, OR12)

In einem Vortrag auf der EAHAD 2026 präsentierten W. Miesbach et al. 9-Jahres-Follow-up-Daten aus der Phase-I/II(b)-Studie zu CSL220 (früher AMT-060), einem AAV5-Vektor, der für codonoptimiertes Wildtyp-FIX kodiert, bei Erwachsenen mit Hämophilie B. Bei den Patienten, die an der Verlängerungsstudie teilnahmen, ohne zur Prophylaxe zurückzukehren (Kohorte 1, niedrigere Dosis, n = 3; Kohorte 2, höhere Dosis, n = 5), blieb die endogene FIX-Aktivität im 9. Jahr stabil (Median 5,0 IU/dL in Kohorte 1, 5,7 IU/dL in Kohorte 2). Die Blutungskontrolle war in der Kohorte 2 mit der höheren Dosis besser aufrechterhalten, mit einer mittleren annualisierten Blutungsrate von 1,1 gegenüber 3,6 in Kohorte 1 und einer annualisierten Rate spontaner Blutungen von 0,3 gegenüber 2,3. Der FIX-Verbrauch blieb in beiden Kohorten niedrig (3.644 IE/Jahr in Kohorte 2 gegenüber 13.067 IE/Jahr in Kohorte 1). Im 9. Jahr traten keine neuen Sicherheitsereignisse auf, und kein Patient nahm die kontinuierliche FIX-Prophylaxe wieder auf. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass diese 9-jährige Nachbeobachtung die Dauerhaftigkeit, Stabilität und Sicherheit der FIX-Expression nach der CSL220-Gentherapie untermauert, insbesondere bei der für die Phase-3-Entwicklung gewählten höheren Dosis, wobei die Ergebnisse als potenziell aussagekräftig für das eng verwandte Nachfolgeprodukt Etranacogene Dezaparvovec (CSL222) angesehen werden.

Ein Update zu Rebalancing-Therapien

Concizumab (Alhemo®)

Concizumab-Prophylaxe bei pädiatrischen Teilnehmern mit Hämophilie A/B und Inhibitoren in der Phase-3-Studie „explorer10“: Ergebnisse zu Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik zum 32-Wochen-Zeitpunkt (ISTH 2026, OC 02.1)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 berichteten S. Šaulytė Trakymienė et al. über die 32-Wochen-Ergebnisse aus der Phase

3 Die Explorer10-Studie untersuchte die Prophylaxe bei 24 pädiatrischen Teilnehmern (unter 12 Jahren) mit Hämophilie A oder B und Inhibitoren. Die tägliche subkutane Gabe von Concizumab senkte die annualisierte Blutungsrate im Vergleich zur bisherigen Bedarfsbehandlung um 82 % (2,08 gegenüber 11,51), wobei bei mehr als der Hälfte der Teilnehmer während des Studienzeitraums keine behandelten Blutungen auftraten. Die Plasmakonzentrationen von Concizumab und die pharmakodynamischen Marker blieben stabil, und die Therapie wurde gut vertragen; das Sicherheitsprofil entsprach den früheren Beobachtungen bei älteren Patienten, und es traten keine thromboembolischen Ereignisse auf. Bei 29 % wurden Antikörper gegen das Medikament nachgewiesen, die jedoch keine klinischen Auswirkungen hatten. Es wurden keine Fälle von Thrombosen beobachtet. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Concizumab-Prophylaxe eine wirksame Option zur Blutungsprävention bei dieser jüngeren Population mit Inhibitoren darstellt.

Marstacimab (Hympavzi®)

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Marstacimab bei Teilnehmern mit schwerer Hämophilie A oder mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B mit Inhibitoren: Ergebnisse der Phase-3-Studie BASIS (WFH 2026, FP-010 (214))

In einem Vortrag auf der WFH 2026 berichteten J. Mahlangu et al. über die Ergebnisse der Phase-3-Studie BASIS. Die Studie zeigt, dass Marstacimab bei HA/HB-Teilnehmern mit Inhibitoren klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des Funktionsstatus und des von den Patienten wahrgenommenen Nutzens bewirkte.

Gelenkgesundheit bei Teilnehmern mit Hämophilie A oder B und Inhibitoren, die in der Phase-3-BASIS-Studie mit Marstacimab behandelt wurden (EAHAD 2026, OR08)

In einem Vortrag auf der EAHAD 2026 berichteten J. Mahlangu et al. über die Ergebnisse zur Gelenkgesundheit aus der Phase-3-Studie BASIS, in der Marstacimab, ein monoklonaler Antikörper, der auf Inhibitoren des Gewebefaktor-Signalwegs abzielt, bei Teilnehmern mit Hämophilie A oder B und Inhibitoren untersucht wurde. Von den 60 Teilnehmern mit Inhibitoren (47 mit Hämophilie A, 13 mit Hämophilie B; medianes Alter 23 Jahre) wiesen 71,7 % bei Studienbeginn mindestens ein Zielgelenk auf. In der On-Demand-Untergruppe (n = 48) senkte der Wechsel von Bypass-Mitteln zu einmal wöchentlich subkutan verabreichtem Marstacimab die annualisierte Blutungsrate für behandelte Gelenkblutungen um 93 % (von einem modellbasierten Mittelwert von 15,15 auf 1,10) und für behandelte Zielgelenkblutungen um 88 % (von 6,42 auf 0,79). Die durchschnittliche Anzahl der Zielgelenke sank über 12 Monate von 0,6 auf praktisch null, und der „Hemophilia Joint Health Score“ zeigte einen frühen, moderaten Verbesserungstrend, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Marstacimab Gelenk- und Zielgelenkblutungen deutlich reduzierte und die meisten Zielgelenke über einen Zeitraum von 12 Monaten eliminierte, was es als vielversprechende prophylaktische Option für Patienten mit Inhibitoren und dem Risiko fortschreitender Gelenkschäden bestätigt; die längerfristigen Auswirkungen auf die Gelenkgesundheit sollen in der offenen Verlängerungsstudie untersucht werden.

Marstacimab-Prophylaxe bei pädiatrischen Teilnehmern mit Hämophilie A oder B mit oder ohne Inhibitoren: Zwischenergebnisse der Phase-3-Studie BASIS KIDS (ISTH 2026, LB 02.1)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 berichteten G. Kenet et al. über Zwischenergebnisse der Phase-3-Studie BASIS KIDS, in der die Prophylaxe bei 92 pädiatrischen Teilnehmern (Medianalter 10 Jahre) mit Hämophilie A oder B, mit oder ohne Inhibitoren, untersucht wurde. Die wöchentliche subkutane Gabe von Marstacimab reduzierte die annualisierte behandelte Blutungsrate im Vergleich zur bisherigen Behandlung erheblich: eine Reduktion um 92,4 % gegenüber der Bedarfsbehandlung in der Inhibitor-Kohorte und eine Reduktion um 48,1 % gegenüber der routinemäßigen Prophylaxe in der Nicht-Inhibitor-Kohorte. Das Sicherheitsprofil war günstig: Die unerwünschten Ereignisse waren überwiegend leicht bis mittelschwer, es traten nur zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, und es gab keine Todesfälle, thrombotischen Ereignisse oder Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Diese Ergebnisse untermauern die Wirksamkeit und Sicherheit von Marstacimab bei Kindern und stehen im Einklang mit früheren Ergebnissen bei Jugendlichen und Erwachsenen.

Ein Update zu neuartigen Therapien bei VWD und anderen Blutungsstörungen

Vonicog alfa (Veyvondi, Vonvendi®)**Prophylaxe mit rekombinantem von-Willebrand-Faktor bei schwerer von-Willebrand-Krankheit: Endergebnisse mit Schwerpunkt auf Erwachsenen, die in einer Phase-3b-Folgestudie eine einmal wöchentliche Prophylaxe erhielten (EAHAD 2026, OR14)**

In einem Vortrag auf der EAHAD 2026 stellten S. Susen et al. die endgültigen Ergebnisse einer Phase-3b-Folgestudie zur Prophylaxe mit rekombinantem von-Willebrand-Faktor (rVWF) bei Erwachsenen mit schwerer VWD vor, wobei der Schwerpunkt auf einer Post-hoc-Analyse der einmal wöchentlichen (QW) Dosierung lag. Von insgesamt 14 erwachsenen Teilnehmern erhielten 5 eine einmal wöchentliche rVWF-Prophylaxe (2 aus einer früheren Phase-3-Studie übernommen, 3 nicht übernommen; medianes Alter 35 Jahre, überwiegend VWD Typ 2A), die alle eine Behandlungsdauer von 35–36 Monaten absolvierten. Die mediane annualisierte Spontanblutungsrate über 12 Monate bei der QW-Dosierung betrug 1,0 und entsprach damit derjenigen der gesamten Prophylaxekohorte; bei den nicht aus der Vorstudie übernommenen Patienten kam es im Vergleich zu ihrer vorherigen Bedarfsbehandlung zu einer Verringerung der Blutungen, während die aus der Vorstudie übernommenen Patienten die gleiche niedrige Blutungsrate wie in der Stammstudie beibehielten. Die mittlere wöchentliche Dosis betrug

63,8 IE/kg über etwa 1,1 Infusionen, und nur 2 von 5 Patienten benötigten nach etwa 2 Jahren aufgrund von Durchbruchblutungen eine Dosiserhöhung auf eine zweimal wöchentliche Verabreichung. Es traten keine rVWF-bedingten unerwünschten Ereignisse, Überempfindlichkeitsreaktionen, thromboembolischen Ereignisse oder die Entwicklung von Inhibitoren auf. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine einmal wöchentliche rVWF-Prophylaxe eine wirksame Behandlungsoption mit einem günstigen Sicherheitsprofil für Erwachsene mit schwerer VWD darstellen kann.

HMB-002**Erste Studie am Menschen mit HMB-002: einem subkutan verabreichten Antikörper zur prophylaktischen Behandlung der von-Willebrand-Krankheit (ISTH 2026, OC 12.5)**

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 berichteten P. Raheja et al. über die Ergebnisse der ersten Studie am Menschen mit HMB-002. Die Studie zeigt, dass HMB-002 gut vertragen wurde und zu anhaltenden, dosisabhängigen Steigerungen der pharmakokinetischen und *pharmakodynamischen Parameter* (VWF und FVIII) führte, was den Wirkmechanismus und das Potenzial für eine seltene subkutane Verabreichung untermauert. Ihr Vortrag umfasste Daten zu VWD Typ 1, 2A und 3. Es wurden sowohl Männer als auch Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit einem vorherigen ABR-Wert von mindestens 3 einbezogen. Es traten keine Thrombosen auf. Der ATBR sank von 20,1 auf 1,6

HMB-003**Ein langwirksamer peptidischer Plasminhemmer mit verlängerter antifibrinolytischer Aktivität, der eine subkutane Behandlung einmal pro Zyklus bei starken Menstruationsblutungen ermöglicht: Präklinische Entwicklung von HMB-003 (ISTH 2026, OC 05.1)**

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 stellten H. Østergaard et al. präklinische Entwicklungsdaten zu HMB-003 vor, einem langwirksamen Peptid-Plasmin-Inhibitor, der für die einmal pro Zyklus subkutane Behandlung starker Menstruationsblutungen entwickelt wurde. Im Gegensatz zu Tranexamsäure, die die Plasminogenaktivierung hemmt und dreimal täglich verabreicht werden muss, hemmt HMB-003 Plasmin direkt an seinem aktiven Zentrum und erreicht eine Verlängerung der Halbwertszeit durch Konjugation mit einer Fettsäurediester sowie durch reversible Albuminbindung. In-vitro-Studien zeigten eine Affinität zu Plasmin im Sub-Nanomolarbereich sowie eine konzentrationsabhängige, selektive Hemmung der Fibrinolyse (IC_{50} 1–5 μ M), ohne die Thrombingenerierung oder die Thrombozytenaggregation zu beeinflussen. Bei Minischweinen führte die subkutane Verabreichung innerhalb eines Tages zu Spitzenkonzentrationen und einer terminalen Halbwertszeit von 153 Stunden, während bei intravenöser Verabreichung eine vollständige Hemmung der Fibrinolyse über 7 Tage erreicht wurde, bevor die Werte allmählich wieder auf den Ausgangswert zurückkehrten. In einem Maus-Verletzungsmodell stellte HMB-003 die Fibrinakkumulation an den Verletzungsstellen dosisabhängig wieder her. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die starke, selektive antifibrinolytische Aktivität und das pharmakokinetische Profil von HMB-003 eine anhaltende hämostatische Wirkung nach einer einzigen subkutanen Dosis über einen gesamten Menstruationszyklus hinweg unterstützen, was eine weitere Entwicklung als nicht-hormonelle antifibrinolytische Therapie rechtfertigt.

HMB-003, ein langwirksamer peptidischer Plasminhemmer, hemmt die Fibrinolyse wirksam und reicht sich in einem mikrofluidischen Durchflussmodell mit menschlichem Vollblut zusammen mit Fibrin an (ISTH 2026, OC 09.5)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 stellten M. Zivkovic et al. Daten zur Charakterisierung von HMB-003 vor, einem langwirksamen Peptid-Plasmin-Inhibitor, der für starke Menstruationsblutungen entwickelt wird, und zwar in einem mikrofluidischen Durchflussmodell mit menschlichem Vollblut, das darauf ausgelegt ist, die physiologische Hämostase nachzuahmen. Unter Verwendung von fluoreszenzmarkierten Thrombozyten und Fibrin unter Strömungsbedingungen mit durch Gewebe-Plasminogenaktivator induzierter Fibrinolyse hemmte HMB-003 die Fibrinolyse konzentrationsabhängig mit einem mittleren IC_{50} -Wert von 2 μ M und war damit etwa 30-mal wirksamer als Tranexamsäure (IC_{50} 67 μ M). Ein Plasmin-bindungsdefizientes Analogon von HMB-003 zeigte keine antifibrinolytische Wirkung, was bestätigt, dass die Aktivität von einer direkten Plasminbindung abhängt, und es zeigte sich, dass fluoreszenzmarkiertes HMB-003 innerhalb des gebildeten Gerinnsels mit Fibrin kolokalisiert. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass HMB-003 die Fibrinolyse unter für die menschliche Hämostase relevanten Strömungsbedingungen wirksam hemmt, wobei die Kolokalisierung mit Fibrin mit seiner Fähigkeit übereinstimmt, sowohl freies als auch an Fibrin gebundenes Plasmin zu hemmen, was die weitere Entwicklung als neuartiges antifibrinolytisches Mittel bei starken Menstruationsblutungen unterstützt.

SR604**Klinische Bewertung von SR604, einem neuartigen Antikörper gegen aktiviertes Protein C, zur prophylaktischen Behandlung von Hämophilie und Faktor-VII-Mangel (ISTH 2026, OC 32.4)**

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 stellten R. Yang et al. die Ergebnisse der Phase I/IIa für SR604 vor, einen monoklonalen Antikörper, der aktiviertes Protein C selektiv blockiert und als breitwirksame prophylaktische Therapie für Hämophilie A/B und angeborenen Faktor-VII-Mangel untersucht wurde. In beiden Phasen wurde SR604 gut vertragen, es traten keine schwerwiegenden oder thrombotischen Ereignisse auf und die Pharmakokinetik verlief linear; bei einer kleinen Anzahl von Patienten traten Anti-Wirkstoff-Antikörper mit niedrigem Titer auf, ohne dass dies Auswirkungen auf die Sicherheit hatte. Die Phase-IIa-Prophylaxe (24 Patienten, zweiwöchentliche Dosierung) führte zu einer erheblichen Senkung der jährlichen Gesamt-, Spontan- und Gelenkblutungsraten, wobei ein Patient mit Faktor-VII-Mangel über 24 Wochen hinweg blutungsfrei blieb. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass SR604 eine ausgezeichnete Sicherheit und eine bedeutende prophylaktische Wirksamkeit aufweist, was es als langwirksame, breitwirksame Option für angeborene Blutgerinnungsstörungen empfiehlt; derzeit wird in einer Phase-IIb-Studie die Verlängerung der Dosierungsintervalle untersucht.

Sutacimig

Sutacimig-Prophylaxe bei Glanzmann-Thrombasthenie: Ergebnisse einer Langzeit-Verlängerungsstudie der Phase 2 (ISTH 2026, OC 57.3)

In einem Vortrag auf der ISTH 2026 berichteten Q. Van Thillo et al. über Ergebnisse einer Langzeit-Verlängerungsstudie der Phase 2 zu Sutacimig, einem neuartigen bispezifischen Antikörper, der an endogenen Faktor VIIa bindet und diesen über TLT-1 an aktivierte Thrombozyten bindet. Sutacimig wird als prophylaktische Therapie für die Glanzmann-Thrombasthenie (GT) entwickelt – eine Erkrankung, für die es derzeit keine zugelassene prophylaktische Option gibt. Bei 34 Erwachsenen, die in vier Dosierungskohorten eingeschlossen wurden (Medianalter 40,5, mediane Expositionsdauer 6,9 Monate), zeigte sich während des Behandlungszeitraums eine Senkung der annualisierten behandelten Blutungsrate (ATBR) um 47 % gegenüber einem Ausgangswert von 42,0, wobei die Kohorte mit wöchentlicher Dosierung eine Senkung um 87 % erreichte und bei sieben Teilnehmern eine 100-prozentige Senkung der ATBR erzielt wurde; Der Nutzen zeigte sich über alle Dosierungsstufen und Blutungsarten hinweg sowie bei verlängerter Behandlung. Bei drei Teilnehmern wurden chirurgische oder zahnärztliche Eingriffe mit erfolgreichen hämostatischen Ergebnissen durchgeführt. Das Sicherheitsprofil war im Allgemeinen günstig, mit überwiegend leichten bis mittelschweren unerwünschten Ereignissen, obwohl drei behandlungsbedingte thromboembolische Ereignisse des Grades 2 auftraten (eine proximale TVT bei der höchsten Dosis, eine isolierte distale TVT und eine subsegmentale Lungenembolie), jeweils in Verbindung mit anderen begleitenden Risikofaktoren und unter Antikoagulation behandelt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass diese Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse weiterhin das Potenzial von Sutacimig als erste prophylaktische Option bei GT untermauern und als Grundlage für die Dosisfindung und die Konzeption der geplanten Phase-3-Entwicklung dienen.

VGA039

Die vierwöchige subkutane Verabreichung des neuartigen Protein-S-Antikörpers VGA039 zeigt Sicherheit und eine klinisch bedeutsame Verringerung von Blutungen bei Patienten mit Von-Willebrand-Krankheit: Ergebnisse einer Phase-1/2-Mehrfachdosierungsstudie (WFH 2026, FP-006 (389))

In einem Vortrag auf der WFH 2026 berichteten J. Mason et al. über die Ergebnisse einer Phase-1/2-Studie mit Mehrfachdosierung von VGA039, einem vollständig humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der die Cofaktoraktivität von Protein S hemmt, um die Thrombingenerierung zu fördern, und der bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom (VWD) alle vier Wochen subkutan verabreicht wurde. Bei 16 Teilnehmern aller VWD-Typen, die eine Initialdosis gefolgt von bis zu 5 Erhaltungsdosen (entweder eine pauschale Dosis von 225 mg oder gewichtsabhängige Dosen von 262,5 mg oder 450 mg) erhielten, erreichte VGA039 Plasmakonzentrationen innerhalb des erwarteten therapeutischen Bereichs, ohne dass schwerwiegende arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse oder klinisch signifikante D-Dimer-Erhöhrungen auftraten. Bei den 8 Teilnehmern, die den Behandlungszeitraum abschlossen, wurden Blutungsreduktionen von 41 % bis 100 % beobachtet, und alle Teilnehmer, die die Studie abschlossen, entschieden sich für die Teilnahme an der offenen Verlängerungsphase. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die vierwöchentliche subkutane Gabe von VGA039 sicher und gut verträglich war und über alle VWD-Subtypen hinweg mit einer klinisch bedeutsamen Blutungsreduktion einherging, was die laufende Phase-3-Studie untermauert.

Pilotstudie zur Untersuchung der Lebenserfahrungen von Jugendlichen und Erwachsenen mit von-Willebrand-Krankheit, die im Rahmen der klinischen Phase-1/2-Studie VIVID-3 mit VGA039 behandelt wurden, sowie ihrer Familien (WFH 2026, PP-370 (404))

In einem Vortrag auf der WFH 2026 beschrieben S. Nataraj et al. eine qualitative Pilotstudie, die die Lebenserfahrungen von Jugendlichen und Erwachsenen mit von-Willebrand-Krankheit (VWD) und ihren Familien untersuchte, die an der VIVID-3-Phase-1/2-Studie mit VGA039 teilnahmen, einem in der Erprobung befindlichen, einmal monatlich subkutan verabreichten monoklonalen Antikörper, der gegen Protein S gerichtet ist. Die nicht-interventionelle Studie umfasst halbstrukturierte Interviews mit bis zu drei VIVID-3-Teilnehmern und einer Pflegeperson, die thematisch analysiert wurden, um Bereiche wie Blutungsbelastung, emotionales und körperliches Wohlbefinden, soziale und berufliche/schulische Funktionsfähigkeit, Alltagsaktivitäten, Lebensqualität, Auswirkungen auf die Familie sowie die Wahrnehmung der Behandlung zu erfassen. Da es sich um einen Bericht zum Studienprotokoll bzw. zu frühen Studienergebnissen handelt, liegen noch keine konkreten thematischen Ergebnisse vor; diese werden auf dem Kongress vorgestellt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass dieser qualitative Ansatz einen patientenzentrierten Kontext rund um VGA039 als neuartige, einmal monatlich verabreichte subkutane Therapie liefern wird, der dazu beiträgt,

die Erfassung von Wirkungsbereichen, die durch die üblichen Endpunkte klinischer Studien nicht vollständig abgedeckt werden, und als Grundlage für zukünftige patientenzentrierte Forschung im Bereich der von-Willebrand-Krankheit dienen.



Abschnitt 3 – Forschungszusammenfassungen und Artikel

Hämophilie A

Faktorersatztherapien

Efmoroctocog alfa (Markenname Elocta, Eloctate®)

Zwischenanalyse der A-MORE-Realweltstudie: 4-Jahres-Behandlungsergebnisse mit einem rekombinanten Faktor VIII-Fc in der Gesamtpopulation und bei Patienten mit nicht schwerer Form (ISTH 2026, PB3324)

J. Astermark et al.

Hintergrund: Die A-MORE-Studie untersucht die langfristige Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Efmoroctocog alfa (rFVIII-Fc) mit verlängerter Halbwertszeit auf die Gelenkgesundheit bei Menschen mit Hämophilie A (PwHA).

Ziele: Darstellung der Behandlungsergebnisse über einen Zeitraum von 4 Jahren in der Gesamtpopulation und in der Population mit nicht schwerer Form.

Methoden: A-MORE (NCT04293523) ist eine laufende, prospektive, nicht-interventionelle Studie zur rFVIII-Fc-Prophylaxe in 14 Ländern Europas und des Nahen Ostens. Eine Einverständniserklärung sowie die ethische Genehmigung wurden eingeholt. In der fünften Zwischenanalyse (Stichtag: 29. August 2025) wurden die Blutungsraten mittels negativer binomialer Regression untersucht. Der „Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound“ (HEAD-US) und der „Hemophilia Joint Health Score“ (HJHS) wurden mittels gemischter Modelle mit wiederholten Messungen geschätzt.

Methoden: Von 423 Personen mit Hämophilie (PwHA) wiesen 38 eine nicht schwere Form der Hämophilie auf (Tabelle 1). Die mediane (Interquartilsbereich) Beobachtungsdauer betrug 38,4 (30,0–44,1) Monate in der Gesamtpopulation und 39,2 (31,2–46,6) Monate in der Untergruppe mit nicht schwerer Hämophilie. Die annualisierte Blutungsrate (ABR) und die annualisierte Gelenkblutungsrate (AJBR) blieben über 48 Monate hinweg niedrig und waren in der Untergruppe mit nicht schwerer Form trotz vergleichbarer Dosen und Injektionshäufigkeiten etwas niedriger als in der Gesamtpopulation (Tabelle 2). In der Gesamtpopulation betrug die modellbasierte mittlere (95 %-Konfidenzintervall) ABR im ersten Jahr ($n = 414$) und im vierten Jahr ($n = 201$) 0,69 (0,56–0,85) bzw. 0,65 (0,46–0,91) und die AJBR bei 0,42 (0,33–0,54) bzw. 0,41 (0,27–0,63), bzw. 0,42 (0,33–0,54) und 0,41 (0,27–0,63). Während derselben Zeiträume traten bei 66,9 % bzw. 74,1 % der Menschen mit HIV keine Blutungen auf, und bei 76,6 % bzw. 82,6 % traten keine Gelenkblutungen auf. Von 21 Zielgelenken ($n = 14$ Menschen mit HIV) bei Studienbeginn befanden sich vier bei Menschen mit HIV ohne schweren Krankheitsverlauf ($n = 3$). Fünf weitere Zielgelenke ($n = 4$) traten im Verlauf der Studie auf (keines bei Menschen mit nicht schwerer HIV-Erkrankung). Von den 26 Zielgelenken ($n = 17$) klangen 22 ($n = 13$) wieder ab. Es gab keine wiederkehrenden Zielgelenke. Die Bewertungen des Gelenkzustands blieben während des gesamten Beobachtungszeitraums stabil. In der Gesamtpopulation betrug der Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate (Standardfehler) des HEAD-US ($n = 162$) zu Studienbeginn und nach 48 Monaten 8,5 (0,9) bzw. 8,5 (1,0) und der HJHS-Wert ($n = 191$) bei 10,2 (1,3) bzw. 10,3 (1,3).

Schlussfolgerungen: Die fünfte Zwischenanalyse zeigt, dass die rFVIII-Fc-Prophylaxe einen anhaltenden Schutz vor Blutungen bietet und die Erhaltung des Gelenkzustands bei Menschen mit HIV in der Gesamtpopulation sowie in der Gruppe mit nicht schwerem Krankheitsverlauf der A-MORE-Studie unterstützt.

Efanesoctocog alfa (Altuvoc, Altuviio®)

Gelenkgesundheit bei Patienten mit schwerer Hämophilie A, die mit Efanesoctocog alfa behandelt werden: 12-Monats-Zwischenergebnisse aus der FREEDOM-Studie (ISTH 2026, OC 43.1)

C. Königs et al.

Hintergrund: Efanesoctocog alfa ist eine First-in-Class-Faktor-VIII-Ersatztherapie mit hochgradig anhaltender Wirkung (FVIII mit ultralanger Halbwertszeit).

Ziele: Bericht über die vorläufigen 12-Monats-Daten zur Gelenkgesundheit und Wirksamkeit aus der FREEDOM-Studie (NCT05817812), einer prospektiven, 24-monatigen Phase-3b-Studie bei Patienten mit schwerer Hämophilie A, die eine prophylaktische Behandlung mit Efanesoctocog alfa erhielten.

Methoden: Zuvor behandelte Patienten (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A erhielten einmal wöchentlich 50 IE/kg Efanesoctocog alfa. Der Gelenkzustand wurde anhand des Haemophilia Joint Health Score (HJHS) und des Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) bewertet. Die Synovialhypertrophie (SH) wurde auf Patientenebene (≥ 1 Gelenk mit einem HEAD-US-SH-Score von 1–2) und auf Gelenkebene (SH-Scores von 1–2) definiert. Veränderungen der SH werden als Rückgang (≥ 1 Gelenk mit einer Verringerung des HEAD-US-SH-Scores um ≥ 1 Punkt im Monat 12) oder als Rückbildung (alle zu Studienbeginn von SH betroffenen Gelenke erreichen im Monat 12 einen Score von 0) angegeben. Datenerhebungsstichtag: 21.07.2025. Die Patienten erteilten ihre Einwilligung nach Aufklärung; FREEDOM wurde von einer unabhängigen Ethikkommission genehmigt.

Ergebnisse: An der FREEDOM-Studie nahmen 93 Patienten teil; 91 waren im 12. Monat noch in der Studie. Tabelle 1 zeigt die annualisierten Blutungsraten insgesamt und pro Gelenk sowie die Anzahl der Patienten ohne Blutungen. Die mittleren (SD) HJHS-Gesamtwerte betrugen zu Studienbeginn 13,0 (17,6) ($n = 83$) und im 12. Monat 11,5 (16,7) ($N = 85$); die mittlere Veränderung (SD) gegenüber dem Ausgangswert bei den Patienten mit beiden Erhebungen ($N = 78$) betrug $-1,1$ (4,4). Die mittleren (SD) HEAD-US-Gesamtwerte lagen zu Studienbeginn ($N = 88$) bei 9,8 (11,4) und im 12. Monat ($N = 85$) bei 8,6 (10,5); die mittlere Veränderung (SD) bei Patienten mit beiden Erhebungen ($N = 82$) betrug 0,0 (2,8). Zu Studienbeginn wiesen 53,8 % ($n = 50/93$) der Patienten eine HEAD-US-SH in ≥ 1 Gelenk, gegenüber 45,1 % ($n = 41/91$) im 12. Monat. Von den 47 Patienten mit ≥ 1 von SH betroffenem Gelenk zu Studienbeginn und einer Beurteilung im 12. Monat wiesen 25 (53,2 %) eine Verringerung des Scores oder eine Besserung auf; 19,1 % ($n = 9/47$) erreichten eine vollständige Besserung. Bei den Gelenken mit SH zu Studienbeginn zeigten 44,4 % ($n = 48/108$) im 12. Monat eine Verringerung oder ein Abklingen der Werte.

Schlussfolgerungen: Die Prophylaxe mit Efanesoctocog alfa war bei der Vorbeugung von Gelenkblutungen hochwirksam; bei den meisten Patienten traten über einen Zeitraum von 12 Monaten keine behandelten Gelenkblutungen auf. Trotz vorheriger FVIII-Prophylaxe trat etwa die Hälfte der Patienten mit SH in ≥ 1 Gelenk in die FREEDOM-Studie ein; von diesen wies etwa die Hälfte nach 12 Monaten Behandlung mit Efanesoctocog alfa eine Verringerung oder ein Verschwinden der SH auf.

Gelenkgesundheitsergebnisse bei der Prophylaxe mit Efanesoctocog alfa bei Patienten mit schwerer Hämophilie A: Dritte Zwischenanalyse der Phase-3-Studie XTEND-ed (ISTH 2026, PB3282)

C. Königs et al.

Hintergrund: Efanesoctocog alfa ist eine First-in-Class-Faktor-VIII-Ersatztherapie mit lang anhaltender Wirkung, die die durch den von-Willebrand-Faktor bedingte Halbwertszeit-Obergrenze überwindet. Die Studie XTEND-1 (NCT04161495) zeigte, dass Efanesoctocog alfa bei einmal wöchentlicher Gabe bei Erwachsenen und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie A gut vertragen wurde und eine überlegene Blutungsprävention gegenüber der bisherigen Faktor-VIII-Prophylaxe bot. Teilnehmer, die die XTEND-1-Studie abgeschlossen hatten, konnten die wöchentliche Gabe von Efanesoctocog alfa (50 IE/kg) im Arm A der XTEND-ed-Studie (NCT04644575) fortsetzen.

Ziele: Bericht über die langfristige Gelenkgesundheit unter Efanesoctocog alfa bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Jahren vom Studienbeginn der XTEND-1-Studie bis zur dritten Zwischenanalyse der XTEND-ed-Studie (Datenschnitt: 21. Februar 2025).

Methoden: Die Teilnehmer gaben ihre Einwilligung nach Aufklärung; die Studie wurde von den zuständigen Ethikkommissionen genehmigt. Die Veränderung des Hemophilia Joint Health Score (HJHS; Bereich 0–124) vom Ausgangswert der Stammstudie (XTEND-1) bis zum 36. Monat der XTEND-ed-Studie wird deskriptiv dargestellt. Höhere HJHS-Werte stehen für einen schlechteren Gelenkzustand. Die einzelnen Gelenke (linker/rechter Ellenbogen, Knie, Sprunggelenke) wurden anhand von 8 HJHS-Domänen bewertet, um den Gesamt-Gelenk-Score zu ermitteln; der Gang-Score reichte von 0 bis 4. Als verbesserte bzw. verschlechterte HJHS-Werte wurden Abnahmen bzw. Zunahmen um ≥ 4 Punkte definiert, während Werte zwischen -3 und +3 Punkten als unverändert (oder konstant) galten.

Ergebnisse: Insgesamt wiesen 132 von 146 Teilnehmern zu Studienbeginn von XTEND-1 auswertbare HJHS-Werte auf; der Median (Bereich) des HJHS-Gesamtwerts betrug 19 (0–98) (Mittelwert [SD]: 20,5 [18,4]). Bei Teilnehmern mit einer auswertbaren Veränderung des HJHS-Gesamtwerts in 12-Monats-Intervallen (Abbildung) wurden über einen Zeitraum von 4 Jahren der Efanesoctocog-alfa-Prophylaxe, vom Ausgangswert der XTEND-1-Studie bis zum 36. Monat der XTEND-ed-Studie, allmähliche Verbesserungen beobachtet. Im 36. Monat wurden die größten Veränderungen der Domänenwerte gegenüber dem Ausgangswert der XTEND-1-Studie bei der Kraft -0,6 (2,6) und Schwellung -0,5 (1,7) (Tabelle). Die mittleren (SD) HJHS-Gangs-Werte blieben konstant: Ausgangswert XTEND-1: 1,7 (1,6); Monat 36: 1,5 (1,6). Im Monat 36 der XTEND-ed-Studie verbesserte sich der HJHS-Gesamtwert bei 85,6 % der auswertbaren Teilnehmer ($n = 90$) oder blieb konstant.

Schlussfolgerungen: Die langfristige, einmal wöchentliche Prophylaxe mit Efanesoctocog alfa über einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren verbessert und/oder erhält weiterhin die Gelenkgesundheit bei Erwachsenen und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie A.

Damoctocog Alfa Pegol (Jivi®)

Sechste Zwischenanalyse der HEM-POWR-Studie: Wirksamkeit und Sicherheit von Damoctocog Alfa Pegol in der Praxis bei Patienten mit schwerer und nicht schwerer Hämophilie A (WFH 2026, PP-085 (291))

M. T. Reding et al.

Einleitung und Zielsetzung: Damoctocog alfa pegol ist ein Faktor-VIII-Präparat (FVIII) mit verlängerter Halbwertszeit, das zur Behandlung von Hämophilie A bei zuvor behandelten Patienten (PTPs) im Alter von ≥ 12 Jahren eingesetzt wird; kürzlich wurde die Zulassung für Kinder im Alter von ≥ 7 Jahren erteilt. Diese aktualisierte Subgruppenanalyse der HEM-POWR-Studie präsentiert Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für PTPs mit schwerer und nicht schwerer (leichter/mittelschwerer) Hämophilie A.

Material und Methoden: HEM-POWR (NCT03932201) ist eine laufende Phase-4-Studie an PTPs im Alter von ≥ 12 Jahren, die Damoctocog alfa pegol prophylaktisch oder bei Bedarf erhalten. Primärer Endpunkt war die annualisierte Blutungsrate (ABR). PTPs mit einer erstmals dokumentierten Dosis von Damoctocog alfa pegol, Blutungsdaten und ≥ 1 dokumentierter Infusion im Patiententagebuch wurden in den vollständigen Analysesatz (FAS) aufgenommen; der modifizierte FAS (mFAS) umfasste diejenigen mit ≥ 90 Tagen Beobachtungsdaten im Patiententagebuch. Die Sicherheit, ein sekundärer Endpunkt, wurde im Sicherheitsanalyseset (SAF) bewertet, das PTPs mit unterzeichneter Einwilligung und ≥ 1 Studiendosis während des Beobachtungszeitraums umfasste.

Ergebnisse: Zum Stichtag (5. Juni 2025) waren 250 Patienten mit schwerer und 52 mit nicht schwerer Erkrankung in das FAS aufgenommen. Die mediane Beobachtungsdauer betrug bei Patienten mit schwerer Erkrankung 957,5 und bei Patienten mit nicht schwerer Erkrankung 1072,5 Tage. Das mediane Alter (Quartil 1, Quartil 3) der Patienten mit schwerer Erkrankung lag bei 35,0 (22,0, 47,0) und bei Patienten mit nicht schwerem Krankheitsverlauf 42,0 (27,0, 59,0) Jahre. In der mFAS ($N = 279$) betrug der Mittelwert (Standardabweichung) der ABR für alle Blutungen unter vorheriger Gabe eines FVIII-Präparats innerhalb von 12 Monaten vor Beginn der Behandlung mit Damoctocog

alfa-Pegol lag bei 3,0 (6,1) bei schwerer Erkrankung (n = 226; fehlende Werte n = 4) und bei 1,6 (2,5) bei nicht schwerer Erkrankung (n = 49) (Abbildung 1). Während des Beobachtungszeitraums betrug der Gesamt-ABR unter Damoctocog alfa pegol 2,2 (4,9) bei schwerer Erkrankung und 1,0 (1,3) bei nicht schwerer Erkrankung. In der SAF (N = 370) traten bei 152 (41,1 %) Patienten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) auf; 52 (14,1 %) wiesen schwerwiegende TEAs auf. Bei drei Patienten (0,8 %) mit schwerer Erkrankung traten unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf, darunter Arthralgie, Petit-mal-Epilepsie und die Entwicklung von Inhibitoren (vorübergehend und abgeklungen). Zwei Patienten (0,5 %) mit schwerer Erkrankung brachen die Behandlung aufgrund einer Tendinitis und einer Arthropathie ab.

Schlussfolgerungen: Damoctocog alfa pegol zeigte bei Patienten mit schwerer und nicht schwerer Hämophilie A eine anhaltende Wirksamkeit und ein akzeptables Sicherheitsprofil, was den fortgesetzten Einsatz zur Wiederholungsbehandlung unterstützt.

Sechste Zwischenanalyse der Real-World-Studie HEM-POWR: Chirurgische Hämostase mit Damoctocog alfa pegol bei Patienten mit Hämophilie A (WFH 2026, PP-086 (297))

M. T. Reding et al.

Einleitung und Zielsetzung: Damoctocog alfa pegol, ein Faktor-VIII-Präparat (FVIII) mit verlängerter Halbwertszeit, ist für die Behandlung von Hämophilie A bei zuvor behandelten Patienten (PTPs) im Alter von ≥ 7 Jahren zugelassen. Die HEM-POWR-Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit unter realen Bedingungen bei PTPs im Alter von ≥ 12 Jahren. Hier präsentieren wir Daten aus der sechsten Zwischenanalyse der HEM-POWR-Studie zur chirurgischen Blutstillung während des Beobachtungszeitraums.

Materialien und Methoden: HEM-POWR (NCT03932201) ist eine Phase-4-Studie zur prophylaktischen bzw. bedarfsorientierten Anwendung von Damoctocog alfa pegol bei PTPs. Zu den sekundären Endpunkten gehörte die Beurteilung der chirurgischen Hämostase, gemessen anhand der Anzahl der Infusionen und des Verbrauchs des FVIII-Präparats. Die Sicherheitsanalysegruppe (SAF) umfasste Patienten, die ihre Einwilligung nach Aufklärung erteilt hatten und im Beobachtungszeitraum ≥ 1 Dosis Damoctocog alfa pegol erhielten. Die Operationsdaten wurden von den Ärzten erfasst; die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv.

Ergebnisse: Zum Stichtag (5. Juni 2025) waren 370 PTPs im SAF erfasst. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 909,5 Tage. Das Medianalter lag bei 36 Jahren, und 81,6 % der PTPs wiesen bei der Erstdiagnose eine schwere Hämophilie A auf (fehlende n = 4) bei der Erstdiagnose. Die meisten PTPs (> 90 %) erhielten vor und während der Studie eine Prophylaxe. In der SAF unterzogen sich 76 (20,5 %) PTPs während des Beobachtungszeitraums ≥ 1 Operation (Abbildung 1). Von 118 Operationen waren 83 (70,3 %) kleinere und 35 (29,7 %) größere Eingriffe (Tabelle 1). Das mittlere (Standardabweichung [SD]) Gesamtblutungsvolumen bei kleineren Eingriffen betrug 5,7 (11,3; fehlende Werte n = 76) ml; bei einem (1,2 %) elektiven und kleineren Eingriff (Zahmentfernung) war eine Bluttransfusion erforderlich. Das Gesamtblutungsvolumen bei größeren Eingriffen betrug 342,8 (401,7; fehlende Werte n = 27) ml. Bei fünf (14,3 %) größeren Eingriffen waren Bluttransfusionen erforderlich; drei davon waren elektive Eingriffe (Hüftendoprothese, laparoskopische Schlauchmagenbildung) und zwei waren Notfalleingriffe (Nierenembolisation, spontane abdominale Blutung). FVIII-Präparate wurden bei 69/83 (83,1 %; fehlende Werte n = 1) kleineren und bei 32/35 (91,4 %) größeren Eingriffen eingesetzt; Damoctocog alfa pegol wurde bei 66/83 (79,5 %; fehlende Werte n = 1) kleineren und bei 28/35 (80,0 %) größeren Eingriffen eingesetzt. Die mittlere (SD) Anzahl der Infusionen betrug 3,8 (4,6) bei kleineren Operationen und 2,5 (4,1) bei größeren. Die mittlere (SD) Dosis pro Infusion pro kg für Damoctocog alfa pegol betrug 41,8 (14,0) internationale Einheiten (IE)/kg bei kleineren und 44,9 (16,8) IE/kg bei größeren Operationen.

Schlussfolgerungen: Damoctocog alfa pegol zeigte eine hämostatische Wirkung bei Patienten mit Hämophilie A, die während des Beobachtungszeitraums operiert wurden.

Geringe Inhibitorrate und Bewertung von Bindungsantikörpern bei zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A, die mit Rurioctocog Alfa Pegol behandelt wurden: Endergebnisse einer prospektiven Phase-3-Studie (ISTH 2026, PB1432)

S. Tangada et al.

Hintergrund: In einer prospektiven, unkontrollierten, offenen Phase-3-Studie (NCT02615691) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Rurioctocog Alfa Pegol (rAHF-PEG; Adynovate; Baxalta US Inc., ein Unternehmen von Takeda, Lexington, MA, USA) bei zuvor unbehandelten Patienten (PUPs) mit schwerer Hämophilie A (HA) untersucht.

Ziele: Bewertung des Potenzials von rAHF-PEG, Faktor-VIII-Inhibitoren (FVIII) sowie IgM- und IgG-Antikörper gegen FVIII, Polyethylenglykol (PEG) und PEG-FVIII aus dieser Phase-3-Studie zu induzieren.

Methoden: Zu den Einschlusskriterien gehörten schwere HA (FVIII < 1 %), ein Alter < 6 Jahre und < 3 Expositionstage (EDs) gegenüber rAHF-PEG, Octocog alfa oder Plasmatransfusionen. Die Teilnehmer erhielten rAHF-PEG bedarfsweise (10–50 IE/kg, bis zu 80 IE/kg je nach Schweregrad der Blutung) oder prophylaktisch ($\geq 1 \times$ /Woche, 25–50 IE/kg, bis zu 80 IE/kg nach Ermessen des Prüfarztes) über ≥ 100 EDs oder bis zur Entwicklung eines FVIII-Inhibitors ($\geq 0,6$ BU/ml). FVIII-Inhibitoren wurden mittels der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Assays nachgewiesen. Die Spezifität von bindenden Antikörpern mit Titern von $\geq 1:80$ wurde durch Antigenkompetition mittels Enzymimmunoassay bestätigt. Die Genehmigung der Ethikkommission lag vor, und alle Teilnehmer/gesetzlich bevollmächtigten Vertreter erteilten ihre Einwilligung nach Aufklärung. Die Daten stammen vom letzten Besuch des letzten Teilnehmers (29. Oktober 2024).

Ergebnisse: Von den 146 untersuchten Teilnehmern erhielten 120 eine Dosis rAHF-PEG. Bei elf Teilnehmern entwickelten sich FVIII-Inhibitoren: fünf mit niedrigem Titer ($\geq 0,6$ –5 BU/ml) und sechs mit hohem Titer (> 5 BU/ml). Von den 120 Teilnehmern wurden 92 ohne Inhibitoren mit ≥ 100 rAHF-PEG-EDs auf Bindungsantikörper untersucht. Fünfzig Teilnehmer ohne Inhibitoren mit ≥ 100 rAHF-PEG-EDs wurden positiv auf IgM- und/oder IgG-Antikörper getestet, von denen 18 positiv auf > 1 Antikörperart waren. Bei 23 Teilnehmern wurden bereits vor Studienbeginn (beim Screening/zum Studienbeginn) vorhandene IgM-/IgG-Antikörper nachgewiesen; 22 wiesen persistierende IgM-/IgG-Antikörper auf; 33 wiesen vorübergehende IgM-/IgG-Antikörper auf. Am häufigsten wurden PEG-FVIII-IgG-Antikörper nachgewiesen.

Schlussfolgerungen: Trotz der Bildung von bindenden Antikörpern bei einigen PUPs mit schwerer HA, die rAHF-PEG erhielten, blieb die FVIII-Inhibitor-Rate niedrig. Bemerkenswert ist, dass bei 47 Teilnehmern ohne Inhibitoren PEG-FVIII-IgG-Antikörper beobachtet wurden, obwohl weniger Teilnehmer FVIII- oder PEG-IgG-Antikörper entwickelten.



Bispezifische monoklonale Antikörper (einschließlich FVIII-Mimetika)

Emicizumab (Hemlibra®)

MRT-basierte Beurteilung der Gelenkergebnisse bei Kindern mit schwerer Hämophilie A unter Emicizumab- Prophylaxe: Eine prospektive Beobachtungsstudie (EAHAD 2026, OR02)

L. M. Sherief et al.

Einleitung: Kinder mit schwerer Hämophilie A leiden unter wiederkehrenden Gelenkblutungen, die zu langfristigen Arthropathien und einer beeinträchtigten Lebensqualität führen. Emicizumab ist der erste bispezifische monoklonale Antikörper, der für die routinemäßige Prophylaxe bei Kindern mit Hämophilie A zugelassen wurde. Während sich die meisten Studien auf klinische Endpunkte konzentrierten, bewertete diese Studie die Wirksamkeit von Emicizumab in der Praxis hinsichtlich der Verbesserung struktureller Endpunkte anhand einer MRT-basierten Beurteilung und klinischer Bewertungsskalen.

Methoden: Diese prospektive, beobachtende, multizentrische Studie umfasste männliche Kinder (< 18 Jahre) mit der Diagnose schwerer Hämophilie A, die eine Emicizumab-Prophylaxe erhielten. Bei jedem Patienten wurden zu Studienbeginn und nach 12 Monaten eine klinische Untersuchung sowie eine MRT-Untersuchung der Indexgelenke durchgeführt. Die klinischen Bewertungen umfassten Veränderungen der jährlichen Blutungsrate (ABR), den Hemophilia Joint Health Score (HJHS) sowie MRT-Scores unter Verwendung der Skala der International Prophylaxis Study Group (IPSG), Version 1.0.

Ergebnisse: An dieser Studie nahmen 39 Kinder mit schwerer Hämophilie A teil, deren medianes Alter bei 8 Jahren lag (Bereich: 4–17 Jahre). Insgesamt wurden 54 Gelenke untersucht, darunter 33 Knie, 12 Sprunggelenke und 9 Ellenbogen. Nach einem Jahr Emicizumab-Prophylaxe zeigten die Patienten deutliche klinische und radiologische Verbesserungen. Der mittlere ABR-Wert sank signifikant von 50 auf 0,46 ($p < 0,001$), und der mittlere HJHS-Wert verbesserte sich von 13 auf 8 ($p < 0,001$). Die MRT-Untersuchung zu Studienbeginn ergab Gelenkergüsse in 100 % der Gelenke, wobei 50,0 %, 22,2 % bzw. 27,8 % kleine, mäßige und große Ergüsse aufwiesen. Nach einem Jahr waren mäßige Gelenkergüsse signifikant auf 11,1 % zurückgegangen, und es lagen keine großen Ergüsse mehr vor. Die Synovialhypertrophie ging von 83,3 % auf 61,1 % zurück, und die Hämosiderinablagerungen sanken von 66,7 % auf 16,7 % ($p < 0,001$). Bei 22,2 % der Gelenke zeigten sich osteochondrale Veränderungen, während nur bei 5,6 % eine Progression festzustellen war. Fast 88,9 % der Gelenke zeigten im MRT eine Verbesserung, wobei 11,1 % nach einem Jahr Prophylaxe stabil blieben.

Diskussion/Schlussfolgerung: Die Emicizumab-Prophylaxe führte bei Kindern mit schwerer Hämophilie A sowohl zu klinischen als auch zu radiologischen Verbesserungen. Diese Ergebnisse untermauern die Bedeutung von Emicizumab für die Eindämmung des Fortschreitens der Gelenkerkrankung und die Verbesserung der langfristigen muskuloskelettalen Ergebnisse bei Kindern mit schwerer Hämophilie A.

Entwicklung von Inhibitoren während der Emicizumab-Prophylaxe bei zuvor behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (weniger als 50 Expositions-Tage) (ISTH 2026, OC 35.4)

V. Labarque et al.

Hintergrund: Die Inhibitorbildung ist eine schwerwiegende Komplikation der Faktor-VIII-Ersatztherapie (FVIII) bei schwerer Hämophilie A (sHA), insbesondere während der ersten 50 Expositions-Tage (EDs). Obwohl die Emicizumab-Prophylaxe den Bedarf an Gerinnungsfaktorkonzentrat (CFC) erheblich reduziert hat, sind FVIII-Infusionen bei Durchbruchblutungen, Operationen und Traumata erforderlich. Folglich ist die Entstehung von Inhibitoren

Entstehung weiterhin möglich. Ob sich das Risiko und der Zeitpunkt der Inhibitorbildung im Emicizumab-Zeitalter von der Vergangenheit unterscheiden, bleibt unklar.

Ziele: Analyse der Inhibitorbildung nach Beginn der Emicizumab-Therapie bei Patienten mit sHA (≥ 6 EDs und < 50 EDs) ohne Inhibitoren in der Anamnese.

Methoden: Daten zu CFC-EDs, zur Inhibitorbildung und zu etablierten Risikofaktoren wurden aus dem Register des internationalen Pediatric Network on Hemophilia Management (PedNet) für zuvor behandelte Patienten (≥ 6 EDs und < 50 EDs) unter Emicizumab (1. Januar 2025) extrahiert. Inhibitoren wurden als klinisch relevant angesehen, wenn mindestens zwei aufeinanderfolgende Messungen positiv waren.

Ergebnisse: Von 1.625 Patienten mit sHA und ohne Inhibitoren in der Anamnese nach ≥ 6 EDs hatten 331 eine Emicizumab-Prophylaxe begonnen. 49 Patienten wiesen bei Beginn der Emicizumab-Behandlung < 50 EDs auf (Median der EDs 14; IQR 8–21). Die mediane Beobachtungsdauer betrug 2,2 Jahre (IQR 1,3–3,2). Sechs Patienten erhielten fortlaufend regelmäßige FVIII-Infusionen (1/Woche bis 1/Monat). Bemerkenswert ist, dass zum Zeitpunkt der Datenextraktion nur 6 von 49 Patienten 50 EDs erreicht hatten. Fünf dieser 49 Patienten (10 %) entwickelten einen Inhibitor, bevor sie 30 EDs FVIII erreicht hatten (9, 15, 19, 21 und 28 EDs). Alle 5 Patienten wiesen einen Hochrisikogenotyp auf (Inversion im Intron 22: $n = 4$; große strukturelle Veränderung: $n = 1$). Ihr medianer ED-Wert vor Beginn der Emicizumab-Behandlung betrug 9 (IQR 7–13). Keiner von ihnen erhielt während der Emicizumab-Behandlung regelmäßig FVIII. Der Median der EDs nach Beginn der Emicizumab-Therapie betrug bei diesen 5 Patienten 11 (IQR 4–13); die mediane Behandlungsdauer mit Emicizumab betrug 1 Jahr (IQR 0,4–2,7). Der mediane Spitzenwert des Inhibitor-Titers lag bei 2,5 (IQR 1,25–14,3) Bethesda-Einheiten.

Schlussfolgerungen: Selbst im Zeitalter von Emicizumab bleibt die Inhibitorbildung eine wichtige Komplikation bei sHA, was die anhaltende Bedeutung von Inhibitor-tests unterstreicht. Das tatsächliche Ausmaß dieses Risikos muss jedoch noch ermittelt werden, da viele Patienten noch nicht genügend FVIII-EDs erhalten haben.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Variabilität von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A in der klinischen Praxis: Erkenntnisse aus einer langfristigen, an einem einzigen Zentrum durchgeführten Kohortenstudie (WFH 2026, FP-031 (482))

A. Colombo et al

Einleitung und Zielsetzung: Emicizumab bietet Menschen mit Hämophilie A (PwHA) einen stabilen Schutz vor Blutungen, unabhängig vom Inhibitorstatus und der Altersgruppe. Dennoch kommt es bei einer Untergruppe von Patienten trotz scheinbar ausreichender Behandlungsexposition weiterhin zu Blutungen. Ziel dieser Studie war es, die pharmakokinetische und pharmakodynamische Variabilität von Emicizumab unter realen Bedingungen zu bewerten.

Material und Methoden: Es wurden Menschen mit Hämophilie A (PwHA) analysiert, die eine Emicizumab-Prophylaxe erhielten und regelmäßig in unserem Hämophilie-Zentrum nachuntersucht wurden. Plasmaproben wurden während der Nachuntersuchungen entnommen, unabhängig vom seit der letzten Emicizumab-Injektion verstrichenen Zeitraum. Die Emicizumab-Konzentration im Plasma und die FVIII-ähnliche Aktivität wurden mittels eines chromogenen Assays mit humanen Reagenzien (Biophen FVIII:C, Hyphen BioMed) gemessen. Zu den klinischen Daten gehörten Anzahl und Art der Blutungsereignisse.

Ergebnisse: Vierzig Menschen mit Hämophilie A (97,5 % mit schwerer Ausprägung; 40 % mit aktuellen Inhibitoren; 30 % im Alter von < 12 Jahren) erhielten über einen Median von 5,7 Jahren (IQR: 4,4–7,6) eine Emicizumab-Prophylaxe. Während der Nachbeobachtungszeit blieben 12 Patienten (30 %) blutungsfrei, während bei 28 Patienten 118 Blutungsereignisse auftraten (81, 69 % Gelenkblutungen; 77, 65 % spontan – Abbildung 1), die entweder mit FVIII-Konzentraten oder rFVIIa behandelt wurden. Blutproben zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Emicizumab und der FVIII-ähnlichen Aktivität wurden nach einer medianen Zeitspanne von 5 Tagen seit der letzten Emicizumab-Gabe entnommen (IQR: 2–7; Bereich: 1–21). Die mediane Emicizumab-Konzentration betrug 49 $\mu\text{g/ml}$ (IQR: 43–59) und die mediane FVIII-ähnliche Aktivität 19,6 IE/dl (IQR: 16–24). Es bestand keine Korrelation zwischen der Emicizumab-Konzentration und dem seit der letzten Verabreichung verstrichenen Zeitintervall; hingegen gab es eine signifikante Korrelation zwischen der Emicizumab-

Konzentration und der mit einem humanbasierten chromogenen Assay gemessenen FVIII-ähnlichen Aktivität (r^2 : 0,81, $p < 0,001$). Die mediane Emicizumab-Plasmakonzentration und die mediane FVIII-ähnliche Aktivität waren bei Patienten mit Blutungen und solchen ohne Blutungen ähnlich (47 gegenüber 50,6 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 20 gegenüber 19,9 IE/dl).

Schlussfolgerungen: In dieser Patientenkohorte, die über einen Median von 6 Jahren nachbeobachtet wurde, lagen die Emicizumab-Konzentrationen im Plasma durchgehend im therapeutischen Bereich, wobei die FVIII-ähnliche Aktivität deutlich über 15 IE/dl lag. Im Gegensatz zu den aufgrund der Laborergebnisse erwarteten Befunden traten bei nur 30 % der Patienten keine Blutungsereignisse auf. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die Emicizumab-Konzentration und/oder die FVIII-ähnliche Aktivität das hämostatische Potenzial des Medikaments nicht widerspiegeln und nicht als Indikator für den Schutz vor Blutungen herangezogen werden können.

NXT007

NXT007-Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A mit oder ohne Faktor-VIII-Inhibitoren: Kombinierte Analyse zweier Phase-I/II-Studien mit mehrfacher Dosissteigerung (ISTH 2026, OC 02.2)

M. E. Mancuso et al

Hintergrund: NXT007, ein auf Emicizumab basierender bispezifischer Antikörper der nächsten Generation, der die Funktion des aktivierten Faktors (F)VIII bei Menschen mit Hämophilie A (HA) nachahmt, wurde in zwei offenen, nicht randomisierten, multizentrischen Phase-I/II-Studien mit mehrfacher Dosissteigerung (MAD) untersucht: einer in Asien (NXTAGE Teil B; JRCT2080224835), eine weltweit (NCT05987449).

Ziele: Bericht über die Ergebnisse in drei gepoolten NXT007-Dosiskohorten aus zwei MAD-Studien (F. Hoffmann-La Roche Ltd/Chugai Pharmaceutical Co., Ltd) mit gleicher Dosierung.

Methoden: Teilnahmeberechtigt waren Emicizumab-naive Teilnehmer im Alter von 12 bis 64 Jahren (globale Studie: ≤ 59 Jahre). Die subkutanen NXT007-Erhaltungsdosen in den NXTAGE-Kohorten B2, B3 und B4 sind identisch mit denen der globalen Kohorten 1, 2 und 3 (0,28, 0,70 bzw. 1,08 mg/kg alle 4 Wochen; voraussichtlich zur Erreichung der FVIII-Aktivität bei Nicht-Hämophilie-Patienten) und werden in die Gruppen X, Y und Z zusammengefasst. Die Initialdosen wurden in den NXTAGE-Gruppen X und Y wöchentlich verabreicht (X: sechs Dosen; Y: vier Dosen) und in der globalen Studie sowie in der NXTAGE-Gruppe Z als zwei Dosen im Abstand von zwei Wochen. Eine Einverständniserklärung und eine ethische Genehmigung wurden eingeholt. Zu den Endpunkten gehörten Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Immunogenität und modellbasierte annualisierte Blutungsraten (ABRs).

Ergebnisse: Insgesamt erhielten 42 Teilnehmer NXT007 (Gruppe X: $n = 13$; Gruppe Y: $n = 15$; Gruppe Z: $n = 14$). Vierzig (95,2 %) litten an schwerer Hämophilie A; einer (2,4 %; Global-Studie) wies FVIII-Inhibitoren auf. Das mediane (Bereich) Alter betrug 36 (12–56) Jahre. Zum Stichtag (NXTAGE: 06. November 24; Global: 21. April 25) betrugen die medianen (Bereich) Beobachtungszeiträume in den Gruppen X, Y und Z 80,0 (61,1–113,3), 44,1 (42,1–72,4) bzw. 21,6 (5,4–34,4) Wochen. NXT007 zeigte über alle Dosierungen hinweg günstige Sicherheitsergebnisse. Das D-Dimer blieb im Normbereich, und das Prothrombinfragment 1+2 war leicht erhöht; beide Werte stiegen nicht dosisabhängig an. Die ABR (95 %-Konfidenzintervall) für behandelte Blutungen in der Erhaltungsphase betrug 0,3 (0,1–0,8); 36 von 42 (85,7 %) Teilnehmern hatten keine behandelten Blutungen. Die Plasmakonzentrationen von NXT007 stiegen dosisabhängig an, wobei keine ethnischen Unterschiede festzustellen waren. Die Spitzenhöhe der Thrombingenerierung stieg bei allen Dosierungen gegenüber dem Ausgangswert an. Insgesamt entwickelten 34 von 42 (81,0 %) Teilnehmern Antikörper gegen das Medikament (ADAs); bei einem Teilnehmer (2,4 %; Gruppe Y, NXTAGE) hatten die ADAs Auswirkungen auf die Pharmakokinetik; keine hatten Auswirkungen auf die Sicherheit oder führten zu einer Kreuzreaktion mit Emicizumab.

Schlussfolgerungen: NXT007 zeigte günstige Sicherheitsergebnisse mit niedrigen behandelten ABR-Werten. Bei einem Teilnehmer traten ADAs auf, die die Pharmakokinetik beeinflussten. Diese Daten sprechen für den Übergang zu Phase-III-Studien.

Große Operationen bei Menschen mit Hämophilie A unter NXT007-Prophylaxe: Erfahrungen aus der NXTAGE-Phase-I/II-Studie (ISTH 2026, OC 02.3)

K. Nogami et al.

Hintergrund: NXT007 ist ein in der Entwicklung befindlicher bispezifischer Antikörper der nächsten Generation, der auf Emicizumab basiert und zur Steigerung der aktivierten FVIII-mimetischen Aktivität optimiert wurde. In den Teilen B und C einer Phase-I/II-Studie (NXTAGE; jRCT2080224835; für Emicizumab-naive Menschen mit Hämophilie A (PwHA) ohne Inhibitoren bzw. für mit Emicizumab behandelte PwHA mit oder ohne Inhibitoren) wurden in den beiden Kohorten mit den höchsten Dosierungen keine behandelten Blutungen berichtet, was auf das Potenzial einer Normalisierung der Hämostase hindeutet. Es bleibt jedoch unklar, ob größere chirurgische Eingriffe unter minimaler zusätzlicher perioperativer Behandlung erfolgreich durchgeführt werden können.

Ziele: Bericht über eine erste Fallserie, in der bei PwHA unter NXT007-Prophylaxe invasive größere Operationen ohne oder mit minimalen Dosen zusätzlicher Gerinnungsfaktoren durchgeführt wurden.

Methoden: Für diesen Bericht wurden Daten zu Menschen mit HIV aus der NXTAGE-Studie herangezogen, die NXT007 in einer Dosis von 0,7 bzw. 1,08 mg/kg einmal alle vier Wochen (Q4W) (vorhergesagte Talspiegel der FVIII-äquivalenten Aktivität im Steady State: 73,8 bzw. 93,1 IU/dL) als Erhaltungsdosis erhielten und sich einer größeren Operation unterziehen mussten. NXTAGE wurde von den Ethikkommissionen der jeweiligen Einrichtungen genehmigt, und alle Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einwilligung nach Aufklärung ab.

Ergebnisse: Drei Patienten mit schwerer Hämophilie A unterzogen sich einer größeren Operation, und alle erhielten eine Erhaltungsdosis von NXT007 in einer Dosierung von 1,08 mg/kg Q4W. Patient 1: Ein 56-jähriger Patient ohne Inhibitoren unterzog sich einer laparoskopischen Cholezystektomie wegen Polypen in der Gallenblase. Einzeldosen von 1.000 IE (16,7 IE/kg) FVIII mit verlängerter Halbwertszeit wurden präoperativ am Tag der Operation bzw. am darauffolgenden Tag verabreicht. Patient 2: Ein 52-jähriger Patient ohne Inhibitoren unterzog sich einer totalen Ellenbogenendoprothese wegen einer Erkrankung des Nervus ulnaris. Am Tag der Operation wurde präoperativ eine Einzeldosis von 1.000 IE (12,7 IE/kg) FVIII mit Standardhalbwertszeit verabreicht. Patient 3: Ein 24-jähriger Patient mit Inhibitoren und einer sich verschlimmernden hämophilen Arthropathie des rechten Sprunggelenks unterzog sich einer arthroskopischen Synovektomie. Perioperativ wurde oral Tranexamsäure verabreicht, jedoch keine Gerinnungsfaktorenpräparate. In allen drei Fällen traten nach diesen Operationen keine operationsbedingten Blutungen und keine thrombotischen Ereignisse auf.

Schlussfolgerungen: Bei Patienten, die im Rahmen der NXTAGE-Studie NXT007 in Dosen von $\geq 0,7$ mg/kg alle vier Wochen erhielten, konnten größere Operationen, darunter orthopädische Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko, unter perioperativer Behandlung sicher durchgeführt werden, wobei auf Gerinnungsfaktoren oder nur in minimalem Umfang zurückgegriffen wurde. Diese Ergebnisse stützen die Normalisierung der Hämostase mit

Mim8

Mim8 (Denecimig) bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Hämophilie A mit oder ohne Inhibitoren: Zwischenergebnisse der Langzeitstudie FRONTIER4 zur Sicherheit und Wirksamkeit (ISTH 2026, OC 02.4)

J. Windyga et al.

Hintergrund: Denecimig (Mim8) ist ein aktiviertes Faktor-VIII-Mimetikum der nächsten Generation, das für die subkutane Prophylaxe der Hämophilie A mit oder ohne Faktor-VIII-Inhibitoren (HAWI/HA) vorgesehen ist. Frühere FRONTIER-Studien ergaben, dass Denecimig wirksam und gut verträglich ist und keine Sicherheitsbedenken aufwirft.

Ziele: Untersuchung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit bei verschiedenen Dosierungshäufigkeiten von Denecimig bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HAWI/HA.

Methoden: In die laufende FRONTIER4-Verlängerungsstudie (NCT05685238) wurden Teilnehmer aus abgeschlossenen Denecimig-Studien der Phasen 2 und 3 aufgenommen. Teilnehmer im Alter von ≥ 12 Jahren erhielten Denecimig einmal wöchentlich (QW), einmal alle zwei Wochen (Q2W) oder einmal monatlich (QM). Primäre Endpunkte waren die Anzahl der unerwünschten Ereignisse (UE). Zu den unterstützenden sekundären Endpunkten zählten Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs), Anti-Denecimig-Antikörper und behandelte Blutungsereignisse. Blutungen wurden mithilfe eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert. Die Studie wurde von den zuständigen lokalen Ethikkommissionen genehmigt, und die Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einwilligung nach Aufklärung ab.

Ergebnisse: Von den 365 erwachsenen und jugendlichen Teilnehmern waren 24,4 % im Alter von 12–17 Jahren, 11,0 % litten an HAwI und 87,1 % an schwerer Hämophilie. Das mittlere (SD) Alter betrug 33 (16) Jahre, und 98,6 % waren männlich. Über einen mittleren Behandlungszeitraum von 0,57 Jahren wurden keine thromboembolischen Ereignisse berichtet. Von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen stand ein tödlicher Verlauf wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit Denecimig. Von 6.138 Injektionen führten nur 1,8 % zu Injektionsstellenreaktionen (ISRs), darunter 0,4 % in Verbindung mit Schmerzen/Brennen. Alle ISRs waren von leichter Schwere und vorübergehend. Die Inzidenz von Anti-Denecimig-Antikörpern betrug 4,7 %, ohne klinische Hinweise auf eine neutralisierende Wirkung. Über die Dosierungsschemata QW, Q2W und QM hinweg lagen die geschätzten mittleren annualisierten Blutungsraten (ABRs [95 %-KI]) bei 0,91 (0,66–1,27), 0,55 (0,34–0,87) bzw. 0,74 (0,54–1,02), und der Anteil der Teilnehmer ohne behandelte Blutungen betrug 70,4 %, 80,8 % bzw. 70,9 %. Die ABRs waren über alle Blutungssubtypen hinweg niedrig, und die meisten Teilnehmer wiesen keine behandelten Blutungen auf (Abbildung 1). Die ABRs (95 %-KI) für Teilnehmer der HA- und HAwI-Gruppen lagen über alle Dosierungshäufigkeiten hinweg bei 0,88 (0,71–1,08) bzw. 0,15 (0,05–0,45).

Schlussfolgerungen: Zwischenanalysen aus der FRONTIER4-Studie bestätigen die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Denecimig-Prophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen mit durchweg niedrigen ABRs über flexible Dosierungshäufigkeiten und unabhängig vom Inhibitorstatus hinweg. Novo Nordisk A/S hat diese Studie finanziert.

Mim8-Prophylaxe bei Kindern mit Hämophilie A: 52-Wochen-Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit aus FRONTIER3 (EAHAD 2026, OR09)

G. Kenet et al

Einleitung: Mim8 (Denecimig) ist ein bispezifischer Antikörper der nächsten Generation, der als Mimetikum des aktivierten Faktors VIII entwickelt wird und zur subkutanen (SC) Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A (HA) mit (HAwI) oder ohne Inhibitoren eingesetzt werden soll. Wir berichten über die Ergebnisse der offenen Phase-3-Studie FRONTIER3 bei Kindern (NCT05306418) am Ende von Teil 2.

Methoden: In die FRONTIER3-Studie wurden Patienten im Alter von 1 bis 11 Jahren mit HA (jeden Schweregrads) aufgenommen. In Teil 1 (26 Wochen) erhielten die Patienten Mim8 einmal wöchentlich (QW) subkutan. In Teil 2 (26 Wochen) entschieden sich die Patienten bzw. ihre Betreuungspersonen, entweder bei der wöchentlichen Dosierung (QW) zu bleiben oder auf eine monatliche Dosierung (QM) umzustellen. Primärer Endpunkt: Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs). Zu den sekundären Endpunkten zählten behandelte Blutungen, Blutungssubtypen, Anti-Wirkstoff-Antikörper (ADAs) und Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs). Die mittlere annualisierte Blutungsrate (ABR) und die 95%-Konfidenzintervalle (KI) wurden unter Verwendung eines negativen Binomialmodells geschätzt.

Ergebnisse: Von den 70 Patienten, die Teil 1 abschlossen, wechselten 32 (45,7 %) in Teil 2 zu QM (38 [54,3 %] blieben bei QW). Die meisten (60/70, 85,7 %) litten an schwerer HA; wenige (14/70, 20,0 %) hatten HAwI (7 unter QW; 7 unter QM in Teil 2). Über einen Zeitraum von 52 Wochen wurden 184 TEAEs bei 54 (77,1 %) QW-Patienten (Gesamtexpositionszeit [TET]: 54,6 Jahre) und 47 TEAEs bei 20 (62,5 %) QM-Patienten (TET: 16,1 Jahre) gemeldet. Keines davon war schwerwiegend; es traten keine thromboembolischen Ereignisse oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf. ISRs traten bei 7 (10,0 %) QW-Patienten (26/2.885 Injektionen; 0,9 %) und bei 1 (3,1 %) QM-Patienten (5/194 Injektionen; 2,6 %) auf. Von den 5 (7,1 %) Patienten mit Anti-Mim8-Antikörpern wies keiner klinische Anzeichen für neutralisierende ADAs auf. Der geschätzte mittlere ABR (95 %-KI) für mit QW behandelte Blutungen betrug in Teil 1 0,53 (0,30; 0,94); 74,3 % der Patienten hatten keine behandelten Blutungen. In Teil 2 betrug der geschätzte mittlere ABR 0,42 (0,18; 1,00) unter QW und 0,25 (0,09; 0,66) unter QM; 81,6 % der QW- und 87,5 % der QM-Patienten wiesen keine behandelten Blutungen auf. Der geschätzte

mittlere ABR für alle QW-Patienten während Teil 1 und Teil 2 betrug 0,50 (0,30; 0,85). Über einen Zeitraum von 52 Wochen meldeten keine HAWI-Patienten behandelte Blutungen. Von 39 behandelten Blutungen waren 6 spontan (4 in Teil 1 QW, 1 in Teil 2 QW, 1 in Teil 2 QM). Bei 8 (11,4 %) Patienten waren alle 10 Zielgelenke, die zu Studienbeginn betroffen waren, bis Woche 52 geheilt.

Diskussion/Schlussfolgerung: Über einen Zeitraum von 52 Wochen wurde Mim8 QW und QM gut vertragen und bot Kindern mit HA einen zuverlässigen Schutz vor Blutungen. Alle Teilnehmer, die die FRONTIER3-Studie vollständig absolvierten, entschieden sich für den Wechsel in die offene Verlängerungsstudie FRONTIER4 (NCT05685238).

Mim8 (Denecimig)-Prophylaxe bei Kindern mit Hämophilie A mit oder ohne Inhibitoren: Vorläufige Ergebnisse zu Sicherheit und Wirksamkeit aus der Langzeit-Verlängerungsstudie FRONTIER4 (ISTH 2026, OC 02.5)

M. Carcao et al.

Hintergrund: Denecimig (Mim8) ist ein aktiviertes Faktor-VIII-Mimetikum der nächsten Generation, das zur subkutanen Prophylaxe von Hämophilie A mit oder ohne Faktor-VIII-Inhibitoren (HAWI/HA) bestimmt ist. Die Phase-3-Studie FRONTIER3 (NCT05306418) ergab, dass Denecimig bei Kindern im Alter von 1–11 Jahren mit HAWI/HA wirksam und gut verträglich ist und keine Sicherheitsbedenken aufwirft.

Ziele: Nachbeobachtung zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Denecimig einmal wöchentlich (QW) bzw. einmal monatlich (QM) sowie Bewertung der Dosierung alle zwei Wochen (Q2W) bei Kindern, die an der Langzeit-Verlängerungsstudie FRONTIER4 (NCT05685238) teilnehmen.

Methoden: In die laufende FRONTIER4-Studie wurden Teilnehmer aufgenommen, darunter Kinder, die die FRONTIER3-Studie abgeschlossen hatten und anschließend die Behandlung mit Denecimig QW/QM fortsetzten oder mit der Q2W-Dosierung begannen. Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse (UE, primärer Endpunkt) sowie sekundäre Endpunkte, darunter Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs), Anti-Denecimig-Antikörper und behandelte Blutungsepisoden (analysiert unter Verwendung eines negativen binomialen Regressionsmodells), wurden bewertet. Die Studie wurde von den zuständigen lokalen Ethikkommissionen genehmigt, und eine entsprechende schriftliche Einverständniserklärung wurde sichergestellt.

Ergebnisse: Von den 61 eingeschlossenen männlichen Kindern wiesen 77,0 % HA auf (23,0 % hatten HAWI), 90,2 % litten an schwerer Hämophilie und das mittlere (SD) Alter betrug 6 (3) Jahre. Es traten keine thromboembolischen Ereignisse oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Von 839 Injektionen führten nur 2,0 % zu Injektionsstellenreaktionen (ISRs), darunter 0,8 % in Verbindung mit Schmerzen und/oder Brennen. Alle ISRs waren leicht und vorübergehend. Es gab keine klinischen Hinweise auf neutralisierende Anti-Denecimig-Antikörper. Die geschätzten mittleren annualisierten Blutungsraten (ABRs [95 %-KI]) waren über alle Dosierungshäufigkeiten hinweg niedrig (0,50 [0,21–1,22] bzw. 0,37 [0,10–1,34] für QW und QM, während bei Q2W keine behandelten Blutungen beobachtet wurden). Bei der wöchentlichen (QW), alle zwei Wochen (Q2W) und monatlichen (QM) Dosierung wiesen 85,2 %, 100,0 % bzw. 88,5 % der Kinder während der mittleren Beobachtungsdauer von 0,37 Jahren keine behandelten Blutungen auf. Über alle Dosierungshäufigkeiten hinweg lagen die geschätzte mittlere ABR (95 %-KI) und die mediane ABR für behandelte Blutungen bei 0,37 (0,17–0,76) bzw. 0, wobei die ABRs über alle Blutungssubtypen hinweg durchweg niedrig waren. Die geschätzten mittleren ABR-Werte (95 %-KI) bei Teilnehmern der HA- und HAWI-Gruppen betrugen 0,42 (0,16–1,09) bzw. 0,20 (0,02–1,72).

Schlussfolgerungen: Diese Zwischenergebnisse stimmen mit den Daten aus der FRONTIER3-Studie überein und untermauern erneut die Sicherheit und Wirksamkeit der Denecimig-Prophylaxe bei Kindern, die unabhängig vom Inhibitorstatus und der Dosierungshäufigkeit an einer Langzeit-Verlängerungsstudie teilnahmen.



INNO8

Inno8, das erste oral verabreichte Faktor-VIII-Mimetikum, zeigt bei gesunden männlichen Teilnehmern günstige Sicherheits-, pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften (ISTH 2026, LB 02.3)

L. Ingemann et al.

Hintergrund: Inno8 ist ein bispezifisches Antikörperfragment, das ausschließlich aus der schweren Kette besteht und den aktivierten Faktor VIII nachahmt; es wird als orale Prophylaxe für Hämophilie A entwickelt. Um die orale Bioverfügbarkeit zu gewährleisten, wird Inno8 als Tablette mit Salcaprozat-Natrium (SNAC) formuliert, einem Absorptionsverstärker, der die Aufnahme durch das Magenepithel erleichtert.

Ziele: Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Inno8 bei gesunden Probanden.

Methoden: VOYAGER1 (NCT06649630) war eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-1-Studie („First-in-Human“) mit Teilen zur Einzeldosis-Eskalation (SAD) und zur Mehrfachdosis-Eskalation (MAD) bei gesunden männlichen Probanden. Im SAD-Teil wurden 5 Kohorten (jeweils $n = 8$) randomisiert, um eine einmalige intravenöse Infusion von Inno8 ($n = 6$ pro Kohorte) in aufsteigenden Dosierungen oder Placebo ($n = 2$ pro Kohorte) zu erhalten. Im MAD-Teil wurden 3 Kohorten (jeweils $n = 13$) randomisiert, um 10 aufeinanderfolgende Tage lang einmal täglich Inno8 oral ($n = 10$) in steigenden Dosierungen oder Placebo ($n = 3$) zu erhalten. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs). Zu den sekundären Endpunkten gehörten die maximal beobachtete Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis unendlich (AUC_{0-inf}) im SAD-Teil sowie die AUC über das 24-Stunden-Dosierungsintervall (AUC_{0-24h}) im MAD-Teil. Zu den pharmakodynamischen (PD) Bewertungen gehörten die Veränderung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und der maximalen Thrombingenerierung gegenüber dem Ausgangswert. Die Studie VOYAGER1 wurde von einer unabhängigen Ethikkommission genehmigt. Die Einverständniserklärungen der Teilnehmer wurden eingeholt.

Ergebnisse: Es wurden keine schwerwiegenden oder schweren behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE) berichtet, und es wurden keine Antikörper gegen den Wirkstoff nachgewiesen. Im SAD-Teil war die Pharmakokinetik dosisproportional, mit geschätzten Steigungen von 1,07 (95 % KI, 1,03–1,12) für C_{max} und 1,09 (95 % KI, 0,99–1,19) für AUC_{0-inf} . Im MAD-Teil betrugen die Schätzwerte der Steigung 0,98 (95 % KI, 0,74–1,22) für C_{max} und 0,97 (95 % KI, 0,73–1,21) für AUC_{0-24h} , was mit einer dosisproportionalen Exposition übereinstimmt. Über den gesamten Dosisbereich wurden bei intravenöser und oraler Verabreichung von Inno8 dosisabhängige Veränderungen der aPTT und der Thrombin-Spitzenhöhe beobachtet.

Schlussfolgerungen: Inno8 erwies sich bei allen getesteten intravenösen und oralen Dosierungen als sicher und gut verträglich. Die dosisproportionale Pharmakokinetik und die dosisabhängigen pharmakodynamischen Effekte sprechen für eine weitere klinische Entwicklung von Inno8 als orale Prophylaxe bei Hämophilie A. Diese Studie wurde von Novo Nordisk gesponsert.

Gentherapie

Valoctocogene Roxaparvovec (Roctavian®)

Charakterisierung von ALT-Erhöhungen während der 5-jährigen GENER8-1-Studie zum Gentransfer mit Valoctocogene Roxaparvovec bei schwerer Hämophilie A (EAHAD 2026, OR16)

R. Klamroth et al

Einleitung: Valoctocogene Roxaparvovec, die erste zugelassene Gentherapie für schwere HA (FVIII < 1 IU/dL), nutzt einen AAV5-Vektor, um eine FVIII-cDNA zu übertragen, die die FVIII-Produktion in Hepatozyten ermöglicht und so Schutz vor Blutungen bietet. Die offene Phase-3-Studie GENER8-1 (NCT03370913) untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Valoctocogene Roxaparvovec bei 134 Teilnehmern mit schwerer HA. Das häufigste unerwünschte Ereignis war ein asymptomatischer, vorübergehender Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT), der vermutlich auf eine immunvermittelte Schädigung der transduzierten Hepatozyten zurückzuführen ist. Hier charakterisieren wir die ALT-Anstiege anhand von Daten des Zentrallabors während der fünfjährigen Studie.

Methoden: Erwachsene männliche Teilnehmer mit schwerer HA ohne Vorgeschichte einer signifikanten Leberfunktionsstörung erhielten eine Infusion von 6×10^{13} vg/kg Valoctocogene Roxaparvovec. Die ALT-Werte wurden während der gesamten Studie überwacht. Bei einem ALT-Anstieg wurden nach Ermessen des Prüfarztes reaktive Glukokortikoide (GCs) eingesetzt. Ein vom Zentrallabor gemeldeter ALT-Anstieg wurde für alle Teilnehmer als ALT

> 43 U/l (Obergrenze des Normalbereichs [ULN]). Die Anzahl der Teilnehmer mit Erhöhungen, die Anzahl der einzelnen Erhöhungsereignisse pro Jahr (Beginn), der Schweregrad sowie der Einsatz von GC bei ALT-Erhöhungen werden angegeben. Die Dauer einer Erhöhung wurde als Zeitraum vom Beginn > ULN bis zur nächsten Messung < ULN betrachtet.

Ergebnisse: Zu Studienbeginn hatten 14,9 % bzw. 30,6 % der Teilnehmer eine Hepatitis-B- bzw. -C-Vorgeschichte. Die Anzahl und der Schweregrad der ALT-Erhöhungen waren im ersten Jahr (Y) nach dem Gentransfer am höchsten, mit 297 Erhöhungen bei 105 von 134 (78,4 %) Teilnehmern; alle 105 Teilnehmer erhielten Glukokortikoide. Anschließend nahmen die Anzahl der ALT-Erhöhungen und die Anzahl der Teilnehmer mit Erhöhungen ab und stabilisierten sich (Jahr 2: 48 Ereignisse bei 39 von 134 [29,1 %] Teilnehmern; Jahr 3: 24 Ereignisse bei 20 von 130 [15,4 %] Teilnehmern; Jahr 4: 27 Ereignisse bei 21 von 131 [16,0 %] Teilnehmern; Jahr 5: 27 Ereignisse bei 23 von 129 [17,8 %] Teilnehmern). Im Jahr 2 begannen 45 von 134 (33,6 %) Teilnehmern mit einer GC-Therapie; in den Jahren 3–5 tat dies keiner. Über einen Zeitraum von 5 Jahren lagen 65,0 % der ALT-Erhöhungen bei >1–1,5-fachen des oberen Normwerts (ULN), 18,6 % bei >1,5–2-fachen, 10,0 % bei >2–3-fachen, 3,9 % bei >3–5-fachen und 2,6 % bei >5-fachen des ULN. Nach Jahr 2 traten keine Erhöhungen >5-fachen des ULN auf. Die meisten Erhöhungen waren vorübergehend. Mögliche Störfaktoren, die zu den ALT-Erhöhungen beitragen, werden vorgestellt.

Diskussion/Schlussfolgerung: In den fünf Jahren nach dem Gentransfer waren die ALT-Erhöhungen im Allgemeinen vorübergehend und leicht; sie erreichten im ersten Jahr ihren Höhepunkt, bevor sie abnahmen und sich stabilisierten. Diese Daten tragen zum Verständnis des Sicherheitsprofils von Valoctocogene Roxaparvovec bei.



Deutlich verbesserte hepatische AAV-Gentherapie bei Hämophilie A unter Verwendung modifizierter Faktor-VIII-Kombinationsvarianten mit geringfügigen Aminosäureveränderungen (ISTH 2026, OC 18.4)*R. Herzog et al*

Hintergrund: Die klinische Gentherapie bei Hämophilie A (HA) hat zahlreiche Einschränkungen bei der Expression von FVIII mit Deletion der B-Domäne (BDD) in Hepatozyten mittels AAV-Vektoren aufgezeigt, darunter hohe Vektordosen zur Überwindung einer ineffizienten FVIII-Synthese und -Sekretion, erhebliche interindividuelle Variabilität, Hepatotoxizitäten sowie eine abnehmende FVIII-Expression, die unserer Erkenntnis nach multifaktoriell bedingt ist und Entzündungsreaktionen, zellulären Stress sowie einen Translationsstillstand umfasst.

Ziele: Wir wollten verbesserte Varianten des humanen FVIII mit nur wenigen Aminosäureänderungen entwickeln.

Methoden: Aufbauend auf unseren früheren Varianten F309S (verringertes ER-Stress und Aggregation), X5 (5 Aminosäuren durch Schweine-Aminosäuren ersetzt zur verstärkten Sekretion), R336Q/R562 („QQ“, für APC-Resistenz) sowie der Deletion des SQ-Linkers („ΔSQ“ zur Eliminierung proteolytischer Spaltstellen) haben wir 10 (codonoptimierte) Varianten generiert. Diese wurden zunächst in C57BL6/129-HA-Mäusen verglichen (1,0E+11 vg/Maus, AAV8-Vektor mit Transthyretin-Promotor, intravenöse Verabreichung, 2-Wochen-Zeitpunkt). Die längerfristige Expression wurde in anderen HA-Stämmen (BALB/c, die zu einer instabilen FVIII-Expression neigen, und C57BL/6) unter Verwendung reduzierter Dosen ($\leq 2,0 \times 10^{10}$ vg) untersucht. Im inhibitoranfälligen BALB/c-Stamm wurde eine vorübergehende B-Zell-Depletion durchgeführt. Für mechanistische Untersuchungen wurden Kulturen primärer humaner Hepatozyten (PHH) transduziert.

Ergebnisse: Einzelne Varianten verbesserten die Expression moderat, wobei X5 die beste Leistung zeigte. F309S-X5, ΔSQ-F309S-X5 sowie alle X5-QQ-Kombinationen wiesen die höchste Expression auf (6- bis 9-fache Verbesserung gegenüber BDD-WT). In BALB/c-HA-Mäusen wurde ΔSQF309S-X5 stabil im normalen Bereich exprimiert (87 ± 30 % des Normalwerts über 6 Monate, 6-fach höher als BDD-WT) und zeigte dabei eine bessere Haltbarkeit als X5 allein oder F309S-X5. Überraschenderweise wurden bei allen X5-QQ-Kombinationen stabil überphysiologische Konzentrationen exprimiert. In HA-C57BL/6-Mäusen war die Expression von ΔSQ-F309S-X5 bei 100–130 % stabil und wies zumindest

4 Monate stabil bei 100–130 % mit geringer Variabilität, ohne Immunmodulation unter Verwendung von $5,0 \times 10^9$ vg, was einen 10-fachen Vorteil gegenüber BDD-WT darstellt. In transgenen Mäusen, die gegenüber BDD-WT tolerant waren, blieb die Expression von ΔSQ-F309S-X5 in ähnlicher Weise aufrechterhalten, ohne dass sich Inhibitoren bildeten. Bei PHH wurde die ΔSQ-F309S-X5-Variante effizienter synthetisiert, stärker sekretiert und bildete weniger Aggregate als BDD-WT, bei geringerer Induktion des zellulären UPR-Aktivierungsmarkers BiP.

Schlussfolgerungen: ΔSQ-F309S-X5 ist ein vielversprechender Kandidat für eine wesentlich verbesserte HA-Gentherapie, während interindividuelle Variabilität und thrombotische Risiken den Einsatz von X5-QQ-„Super“-Varianten erschweren könnten.

Eine neuartige AAV-vermittelte Gentherapie für Hämophilie A unter Verwendung eines FVIII-mimetischen trispezifischen VHH-Antikörpers (ISTH 2026, OC 18.1)

R. Liu et al.

Hintergrund: Die auf dem adeno-assoziierten Virus (AAV) basierende Gentherapie ist ein bahnbrechender Ansatz für Hämophilie A (HA), der darauf abzielt, einen Faktor-VIII-Mangel (FVIII) durch eine einmalige intravenöse Gabe eines auf Hepatozyten ausgerichteten funktionellen Genvektors zu beheben. Es bestehen jedoch weiterhin zentrale Herausforderungen: Die große Größe des FVIII-Transgens übersteigt die Verpackungskapazität des AAV, hohe Vektordosen bergen das Risiko einer Hepatotoxizität, die Transgenexpression ist oft nicht dauerhaft, und herkömmliche Behandlungen sind bei Patienten mit neutralisierenden FVIII-Inhibitoren unwirksam.

Ziele: Um diese Einschränkungen zu überwinden, haben wir eine auf die Leber ausgerichtete AAV-Gentherapie entwickelt, die einen kompakten und wirksamen FVIII-mimetischen Antikörper mit variabler Domäne der schweren Kette (VHH) kodiert, mit dem Ziel, die Hämostase unabhängig vom Inhibitorstatus wiederherzustellen.

Methoden: Wir entwickelten BS7189-HSA mit einem Molekulargewicht von nur 38 kDa, einen einkettigen trispezifischen Antikörper, der aus drei VHHs besteht: einer, der gegen den aktivierten Faktor IX (FIXa) gerichtet ist, einer, der gegen Faktor X (FX) gerichtet ist, und einer, der an humanes Serumalbumin (HSA) bindet, um die Halbwertszeit zu verlängern. Seine hämostatische Aktivität wurde *in vitro* anhand der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und des Thrombingenerationsassays (TGA) sowie *in vivo* durch Blutverlustmessungen bei FVIII-defizienten Mäusen und in Modellen mit erworbener HA bei nicht-menschlichen Primaten (NHPs) bewertet. BS7189-HSA wurde unter der Kontrolle eines leberspezifischen Thyroxin-bindenden Globulin (TBG)-Promotors in AAV8-Vektoren verpackt, und seine Plasmaspiegel wurden mittels ELISA quantifiziert.

Ergebnisse: BS7189-HSA stellte die Thrombingenerierung in FVIII-defizientem Plasma dosisabhängig wieder her und zeigte dabei eine etwa 10-fach höhere Wirksamkeit als Emicizumab-SIA. Die wiederholte subkutane Verabreichung von BS7189-HSA (13 Dosen à 0,5 mg/kg) bei NHPs löste keine Antikörper gegen das Medikament aus und verursachte keine beobachtbaren Nebenwirkungen, was die geringe Immunogenität und das günstige Sicherheitsprofil untermauert. Bei Mäusen führte eine einmalige intravenöse Dosis von AAV8-TBG-BS7189-HSA ($1,5 \times 10^{11}$ vg/kg) zu anhaltenden Serumspiegeln (5–10 µg/ml, deutlich über den Schwellenwerten für die Gerinnungskorrektur) über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen. Ebenso zeigten nichtmenschliche Primaten, denen AAV8-TBG-BS7189-HSA in einer Dosis von 5×10^{12} vg/kg verabreicht wurde, eine robuste und anhaltende Expression ohne Anzeichen von Hepatotoxizität, erhöhten Zytokinwerten oder anderen behandlungsbedingten Pathologien.

Schlussfolgerungen: Die lebergerichtete AAV-Verabreichung des FVIII-mimetischen trispezifischen VHH-Antikörpers stellt eine vielversprechende Therapie der nächsten Generation für HA dar. Dieser Ansatz umgeht die Einschränkungen des FVIII-Gentransfers, ermöglicht eine dauerhafte hämostatische Korrektur und ist bei Patienten mit oder ohne FVIII-Inhibitoren wirksam.



Hämophilie B

Faktorersatztherapien

Eftrenonacog alfa (Alprolix®)

Abschließende chirurgische Daten aus der B-MORE-Studie: Eine 24-monatige, prospektive, nicht-interventionelle Studie zur Wirksamkeit und Anwendung von rFIXFc in der Praxis bei Hämophilie B (ISTH 2026, PB2117)

H. Glosli et al.

Hintergrund: Das rekombinante Faktor-IX-Fc-Fusionsprotein (rFIXFc) mit verlängerter Halbwertszeit hat in Phase-3-Studien bei Menschen mit Hämophilie B (PwHB) über verschiedene chirurgische Eingriffe hinweg seine Wirksamkeit und Sicherheit unter Beweis gestellt. Daten aus der klinischen Praxis können als Leitfaden für das perioperative Management dienen.

Ziele: Bericht über die endgültigen chirurgischen Daten aus der B-MORE-Studie (NCT03901755), einer 24-monatigen, prospektiven, nicht-interventionellen Real-World-Studie zur Wirksamkeit und Anwendung von rFIXFc in Europa und im Nahen Osten.

Methoden: Die analysierten PwHB unterzogen sich ≥ 1 Operation, während sie rFIXFc im retrospektiven bzw. prospektiven Zeitraum erhielten. Größere Operationen umfassten eine Vollnarkose und/oder Atemunterstützung mit Penetration oder Freilegung einer größeren Körperhöhle; andere invasive Eingriffe waren geringfügig. Die Daten zur Anwendung von rFIXFc beziehen sich auf Operationen mit Bolusinjektionen; die Ergebnisse zur hämostatischen Wirksamkeit umfassen, sofern verfügbar, auch Operationen mit kontinuierlicher Infusion. Die Patienten erteilten ihre Einwilligung nach Aufklärung; die B-MORE-Studie wurde von einer unabhängigen Ethikkommission genehmigt.

Ergebnisse: An der B-MORE-Studie nahmen 151 PwHB teil; 32 PwHB unterzogen sich 52 Operationen (Tabelle 1). Sechszwanzig Operationen erfolgten mit Bolusinjektionen (9 größere, 37 kleinere), 2 Operationen mit kontinuierlicher Infusion (1 größere, 1 kleinere) und 4 kleinere Operationen mit regelmäßiger Prophylaxe. Zehn Operationen waren größere Eingriffe (5 orthopädische, 5 nicht-orthopädische; $n = 9$ Menschen mit Hämophilie). Der Median (Interquartilsabstand; IQR) des rFIXFc-Verbrauchs von der präoperativen Initialdosis bis 24 und 72 Stunden nach der Operation betrug 134,2 (111,1–182,0) IE/kg bei 3,0 (2–3) Injektionen bzw. 227,1 (155,6–266,7) IE/kg bei 5,0 (3–5) Injektionen ($n = 9$ Operationen). Die hämostatische Wirksamkeit wurde bei 9 größeren Operationen als ausgezeichnet/gut bewertet ($n = 1$ fehlend). Die mediane (Bereich) Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 6,0 (2–10) Tage ($n = 9$ Operationen). Der Median (Bereich) des geschätzten intra- und postoperativen Blutverlusts betrug 0,0 (0–750) ml ($n = 7$ Operationen). Zweiundzwanzig Operationen waren kleinere Eingriffe ($n = 25$ Menschen mit Hämophilie). Der Median (IQR) des rFIXFc-Verbrauchs von der präoperativen Initialdosis bis 24 und 72 Stunden nach der Operation betrug 66,7 (39,7–96,4) bei 1,0 (1–1) Injektion und 81,7 (42,3–151,3) IE/kg bei jeweils 1,0 (1–2) Injektionen ($n = 37$ Eingriffe). Die hämostatische Wirksamkeit war bei 35 kleineren Eingriffen ausgezeichnet/gut ($n = 35$; $n = 1$ mäßig, $n = 6$ fehlende Angaben). Die mediane (Bereich) Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 2,0 (1–7) Tage ($n = 32$ Eingriffe). Bei kleineren Eingriffen wurde kein Blutverlust berichtet. Es wurde weder über die Entwicklung von Inhibitoren noch über operationsbedingte unerwünschte Ereignisse (schwerwiegend/zum Abbruch der Behandlung führend) berichtet.

Schlussfolgerungen: Die B-MORE-Daten aus der klinischen Praxis bestätigen, dass perioperatives rFIXFc bei Menschen mit Hämophilie B hochwirksam und gut verträglich ist.

Gentherapie

Dalnacogene Ponparvovec (BBM-H901)

Sicherheit und Wirksamkeit von Dalnacogene Ponparvovec (BBM-H901) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B: Langzeit-Follow-up-Daten aus einer Pilotstudie der frühen Phase (WFH 2026, FP-014 (77))

F. Xue et al.

Einleitung und Zielsetzung: Dalnacogene Ponparvovec (BBM-H901) ist eine neuartige, auf dem adeno-assoziierten Virus (AAV) basierende Gentherapie, die aus einem gentechnisch veränderten, lebertropischen AAV843-Kapsid und einer leberspezifischen Genexpressionskassette besteht, die die hyperaktive Variante des humanen Faktors IX (FIX)

-R338L (Padua-FIX) enthält. Im Jahr 2019 wurde eine Pilotstudie (NCT04135300) durchgeführt, um das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil zu bewerten. Diese Zusammenfassung dient der Darstellung der bis November 2025 erhobenen 5-Jahres-Nachbeobachtungsdaten.

Materialien und Methoden: Es handelt sich um eine offene, einarmige, an einem einzigen Zentrum durchgeführte klinische Studie an erwachsenen Teilnehmern mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B am Institut für Hämatologie und Blutkrankheiten (Tianjin, China). Zu den wichtigsten Einschlusskriterien zählen: FIX-Gerinnungsaktivität (FIX:C) zu Studienbeginn ≤ 2 %, kein FIX-Inhibitor, AAV-neutralisierende Antikörper $\leq 1:4$ und bindende Antikörper $\leq 1:200$ sowie Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq$ dem Zweifachen des oberen Normwerts (ULN). Zu den wichtigsten Ausschlusskriterien zählen: eine Infektion mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus, ALT- und AST-Werte $>$ das Zweifache des ULN sowie andere schwere zugrunde liegende Lebererkrankungen. Dalnacogene Ponparvovec wurde intravenös in einer Einzeldosis von 5×10^{12} vg/kg verabreicht. Vor der Gentherapie wurde prophylaktisch Prednison in einer Dosis von 1 mg/kg/Tag oral verabreicht und anschließend schrittweise ausgeschlichen. FIX:C, die jährliche Blutungsrate (ABR) und unerwünschte Ereignisse wurden regelmäßig erfasst.

Ergebnisse: Von Oktober 2019 bis Januar 2021 wurden zehn Teilnehmer in die Studie aufgenommen und mit Dalnacogene Ponparvovec behandelt. Die mediane Nachbeobachtungsdauer bis November 2025 beträgt 235,5 Wochen, und drei Teilnehmer haben die 5-jährige Nachbeobachtungszeit abgeschlossen. Während der bis zu 5-jährigen Nachbeobachtungszeit nach der Gentherapie blieb der mittels Ein-Stufen-Actin-FSL gemessene FIX:C-Spiegel stabil, wobei der mittlere FIX:C-Wert über 35 % lag. Bei der letzten Nachuntersuchung aller Patienten betrug der mittlere (+ SD) FIX:C-Spiegel 40,95 ($\pm$ 24,78) %. Bei einem Teilnehmer kam es in Woche 130 zu einem Absinken des FIX:C-Wertes auf < 5 %, woraufhin die exogene FIX-Infusion wieder aufgenommen wurde. 9 von 10 Teilnehmern stellten die FIX-Substitution vollständig ein. Die mediane Anzahl der Zielgelenke sank von 1,5 auf 0. Während der Langzeitnachbeobachtung wurden keine Lebertoxizität, keine arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse, keine FIX-Inhibitoren, keine Thrombosen und keine Malignome berichtet.

Schlussfolgerungen: Dalnacogene Ponparvovec kann bei Patienten mit Hämophilie B nach der Gentherapie einen dauerhaften Schutz vor Blutungen für bis zu 5 Jahre bieten und wurde im Allgemeinen gut vertragen.

Etranacogene Dezaparvovec (Hemgenix®)

Anhaltender Schutz vor Blutungen bei allen Blutungssubtypen und günstiges Sicherheitsprofil über 5 Jahre (Studienende) in der Phase-3-Studie HOPE-B bei Personen mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B (EAHAD 2026, OR11)

F. W. G. Leebeek et al

Einleitung: Etranacogene Dezaparvovec (CSL222, Hemgenix) ist die erste und einzige zugelassene Gentherapie für Hämophilie B (HB) bei Menschen mit und ohne bereits vorhandene neutralisierende Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus Serotyp 5 (AAV5). Die zulassungsrelevante HOPE-B-Studie (NCT03569891) zeigte während einer Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren nach der Behandlung einen überlegenen Schutz vor Blutungen durch Etranacogene Dezaparvovec (ein AAV5-Vektor, der das Faktor-IX-[FIX]-Padua-Transgen enthält) im Vergleich zur FIX-Prophylaxe. Diese Analyse konzentriert sich auf FIX-behandelte Blutungen über einen Zeitraum von 5 Jahren nach der Behandlung (Ende der HOPE-B-Studie).

Methoden: 54 erwachsene männliche Teilnehmer mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 IE/dl) erhielten Etranacogene Dezaparvovec nach einer ≥ 6 -monatigen Einleitungsphase mit ihrer üblichen FIX-Prophylaxe. Es werden die adjustierten annualisierten Blutungsraten (ABR) für FIX-behandelte Blutungen, der FIX-Verbrauch sowie die Sicherheit bis zu 5 Jahre nach der Behandlung berichtet.

Ergebnisse: Die mittlere (SD) endogene FIX-Aktivität (IU/dL) betrug im 6. Monat ($n = 51$) 39,0 (18,7) und blieb im 5. Jahr ($n = 48$) nach der Behandlung bei 36,1 (15,7) stabil. Die mittlere adjustierte ABR für alle mit FIX behandelten Blutungen sank von 3,61 in der Einleitungsphase auf 1,25 ($p = 0,0190$) während des gesamten Zeitraums nach der Dosisverabreichung und lag in jedem der fünf Jahre nach der Behandlung unter 1 (Tabelle 1). Eine anhaltende Verringerung über den gesamten 5-jährigen Nachbeobachtungszeitraum bei den mittleren adjustierten ABR-Werten für jeden Subtyp der mit FIX behandelten Blutungen – spontane, traumatische und Gelenkblutungen – beobachtet (Tabelle 1) und lag in jedem der 5 Jahre nach der Behandlung unter 0,5. Der FIX-Verbrauch (ohne chirurgische Eingriffe) verringerte sich um 96 %, und 94 % der Teilnehmer blieben prophylaxefrei. Es wurden keine langfristige Hepatotoxizität oder AAV-bedingte Onkogenität beobachtet.

Diskussion/Schlussfolgerung: Die 5-jährige Nachbeobachtung der HOPE-B-Studie zeigte eine anhaltende Wirksamkeit, einschließlich einer dauerhaften Verringerung der mit FIX behandelten Blutungen, sowie ein günstiges Sicherheitsprofil. Einwilligende HOPE-B-Teilnehmer werden im Rahmen der IX-TEND-3003-Studie (NCT05962398) über einen Zeitraum von insgesamt 15 Jahren nach der Behandlung langfristig beobachtet.

Anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit bei Respondern: 5-Jahres-Post-hoc-Analyse zum Studienende zu Etranacogene Dezaparvovec in der Phase-3-Studie HOPE-B bei Patienten mit schwerer/mittelschwerer Hämophilie B (ISTH 2026, OC 21.4)

C. Hermans et al.

Hintergrund: Etranacogene Dezaparvovec ist eine Gentherapie gegen Hämophilie B, bestehend aus einem Adeno-assoziierten Virus vom Serotyp 5 (AAV5) als Vektor und einem Transgen, das die hochaktive Faktor-IX-Variante (FIX) aus Padua exprimiert. Der primäre Endpunkt der zulassungsrelevanten HOPE-B-Studie wurde erreicht (Nichtunterlegenheit der annualisierten Blutungsraten [ABRs] 7–18 Monate nach der Infusion im Vergleich zur Einleitungsphase [FIX-Prophylaxe ≥ 6 Monate]). Über einen Zeitraum von 5 Jahren nach der Behandlung wurden keine schwerwiegenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, keine Onkogenität und keine späte Hepatotoxizität berichtet; es traten zwei Todesfälle auf, die nicht mit der Behandlung in Zusammenhang standen.

Ziele: Bericht über eine Post-hoc-Analyse der 5-Jahres-Ergebnisse zum Studienende bei HOPE-B-Teilnehmern, die nach der Behandlung mit Etranacogene Dezaparvovec transgen-abgeleitetes FIX exprimierten und die Prophylaxe abbrachen (Responder-Population).

Methoden: HOPE-B war eine internationale Studie, die bei erwachsenen Männern mit schwerer/mittelschwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 IU/dL) durchgeführt und von unabhängigen Ethikkommissionen genehmigt wurde. Alle Teilnehmer erteilten ihre Einwilligung nach Aufklärung. Es wurde eine einmalige intravenöse Infusion von Etranacogene Dezaparvovec (2×10^{13} Genomkopien/kg) verabreicht. Zu den Endpunkten der Post-hoc-Analyse gehörten die endogene FIX-Expression, die adjustierten ABR-Werte und der Verbrauch an exogenem FIX.

Ergebnisse: Insgesamt sprachen 52 von 54 (96 %) der eingeschlossenen Teilnehmer auf die Behandlung an; 50 von 54 schlossen die Studie ab. Von den beiden Teilnehmern ohne Ansprechen wies einer den höchsten Ausgangs-Titer an AAV5-neutralisierenden Antikörpern (NAb) auf (3.212,3), und einer erhielt aufgrund einer infusionsbedingten Reaktion nur etwa 10 % der geplanten Dosis. Der AAV5-NAb-Titer lag in der Gruppe der Responder zwischen <7 und 678. Die mittlere ($\pm$ SD) endogene FIX-Aktivität blieb von Monat 6 (39,0 IU/dL [$\pm 18,7$]; $n = 51$) bis zum 5. Jahr (36,1 IU/dL [$\pm 15,7$]; $n = 48$) stabil. Die adjustierten ABRs sanken im Zeitraum von Monat 7 bis 60 im Vergleich zur Einleitungsphase signifikant (Abbildung 1). Der exogene FIX-Verbrauch wurde um 98 % reduziert (262.077 IE/Jahr während der Einleitungsphase gegenüber 5.919 IE/Jahr im Zeitraum von Monat 7 bis 60; $p < 0,0001$). Ein Teilnehmer (2 %) kehrte etwa 29 Monate nach der Infusion zur kontinuierlichen FIX-Prophylaxe zurück. Etranacogene Dezaparvovec wies ein günstiges Sicherheitsprofil auf (Pipe SW et al. N Engl J Med. 2026).

Schlussfolgerungen: Etranacogene Dezaparvovec führte bei den Respondern über einen Zeitraum von 5 Jahren nach der Infusion zu einer anhaltenden, nahezu normalen endogenen FIX-Aktivität, einer verstärkten Verringerung von Blutungen und einem deutlich reduzierten FIX-Verbrauch und war mit einem günstigen Sicherheitsprofil verbunden. Die HOPE-B-Studie wurde von uniQure und CSL Behring finanziert (NCT03569891).

CSL220

Stabile Faktor-IX-Expression und anhaltende Reduktion des Faktor-IX-Verbrauchs 9 Jahre nach Gentherapie mit CSL220 bei Erwachsenen mit Hämophilie B (EAHAD 2026, OR12)

W. Miesbach et al

Einleitung: CSL220 (früher AMT-060) ist ein Vektor auf Basis des adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 (AAV5), der ein codonoptimiertes Wildtyp-Gen für den humanen Faktor IX (FIX) kodiert, das von einem leberspezifischen Promotor gesteuert wird. Die Phase-I/II-Studie (NCT02396342) umfasste 10 Patienten mit Hämophilie B (FIX ≤ 2 IU/dL), die eine einmalige Infusion von CSL220 (5×10^2 gc/kg [Kohorte 1; $n = 5$] bzw. 2×10^3 gc/kg [Kohorte 2; $n = 5$]) erhielten und über einen Zeitraum von 5 Jahren nach der Behandlung nachbeobachtet wurden. Die Kohorten 1 und 2 unterschieden sich hinsichtlich des Durchschnittsalters [Kohorte 1: 60,2 (15,9); Kohorte 2: 38,2 (5,9)] sowie hinsichtlich des Ausmaßes der Hämarthropathie vor der Behandlung. Neun von zehn Patienten stellten die FIX-Prophylaxe nach der Behandlung ein. Die medianen (Bereich) FIX-Aktivitäten betrugen bei Studienabschluss 6,5 (6,3–6,7) IE/dl in Kohorte 1 ($n = 2$) und 7,2 (3,8–8,3) IE/dl in Kohorte 2 ($n = 4$). Dauerhaftigkeit und Sicherheit sind Schlüsselemente für die Entscheidungsfindung hinsichtlich der Gentherapie.

Methoden: Patienten, die alle Untersuchungen in der ursprünglichen Studie abgeschlossen hatten, wurden in die offene Phase-I/IIb-Verlängerungsstudie (NCT05360706) aufgenommen. Vier von fünf Patienten aus Kohorte 1 (darunter ein Patient, der weiterhin eine FIX-Prophylaxe erhielt) sowie alle fünf Patienten aus Kohorte 2 nahmen an der Verlängerungsstudie teil. Die derzeit verfügbaren Daten reichen bis zu 9 Jahre nach der Behandlung zurück. Die vorgestellten Daten berücksichtigen den Patienten, der weiterhin eine Prophylaxe erhielt, nicht; daher gilt: Kohorte 1: $n = 3$; Kohorte 2: $n = 5$.

Ergebnisse: Die mediane (SD) endogene FIX-Aktivität im 9. Jahr betrug 5,0 (3,2–5,5) IE/dl in Kohorte 1 und 5,7 (2,9–7,0) IE/dl in Kohorte 2. Die mittlere (SD) annualisierte Blutungsrate im 9. Jahr betrug 3,6 (4,1) bzw. 1,1 (1,3) für

Kohorte 1 bzw. Kohorte 2. Die mittlere (SD) annualisierte Spontanblutungsrate betrug 2,3 (3,9) in Kohorte 1 und 0,3 (0,7) in Kohorte 2. Der mittlere (SD) annualisierte FIX-Verbrauch im 9. Jahr betrug 13.067 (15.416) IE/Jahr in Kohorte 1 und 3.644 (6.090) IE/Jahr in Kohorte 2. Im 9. Jahr wurden keine neuen Sicherheitsereignisse festgestellt, und kein Patient kehrte zur kontinuierlichen FIX-Prophylaxe zurück.

Diskussion/Schlussfolgerung: Diese 9-jährige Nachbeobachtung nach der Verabreichung von CSL220 liefert weitere Belege für die Dauerhaftigkeit, Stabilität und Sicherheit der FIX-Expression nach einer AAV5-basierten Gentherapie, insbesondere bei der für die Anwendung in Phase 3 gewählten Dosis von 2×10^3 gc/kg. CSL220 ist der Vorläufer von Etranacogene Dezaparvovec (CSL222), mit dem es nur einen einzigen Aminosäureunterschied aufweist; daher könnten diese Ergebnisse auf die Wirkung von CSL222 hindeuten.

Bypass-Wirkstoffe



Ausgleichstherapien

Concizumab (Alhemo®)

Concizumab-Prophylaxe bei pädiatrischen Teilnehmern mit Hämophilie A/B und Inhibitoren in der Phase-3-Studie „explorer10“: Ergebnisse zu Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik zum 32-Wochen-Zeitpunkt (ISTH 2026, OC 02.1)

S. Šaulytė Trakymienė et al.

Hintergrund: Concizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Inhibitoren des Gewebefaktor-Signalwegs (TFPI), der in den USA, Europa und anderen Ländern für die einmal täglich subkutan verabreichte Prophylaxe bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A/B mit oder ohne Inhibitoren zugelassen ist.

Ziele: Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Concizumab bei pädiatrischen Teilnehmern mit Hämophilie A/B mit Inhibitoren (HAWI/HBWI) zum 32-Wochen-Zeitpunkt der explorer10-Studie (NCT05135559).

Methoden: Die multizentrische, nicht randomisierte Phase-3-Studie „explorer10“ umfasste männliche pädiatrische Teilnehmer (< 12 Jahre), die noch keine Behandlung mit Concizumab erhalten hatten (Arm 1), sowie Teilnehmer, die zuvor im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms mit Concizumab behandelt worden waren (Arm 2). Concizumab-naive Teilnehmer erhielten eine Concizumab-Anfangsdosis von 1,0 mg/kg (Tag 1), gefolgt von einer täglichen Dosis von 0,20 mg/kg ab Tag 2, mit einer möglichen Dosisanpassung (5–8 Wochen) auf 0,15 oder 0,25 mg/kg basierend auf der Concizumab-Plasmakonzentration. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der behandelten spontanen/traumatischen Blutungsereignisse während der Concizumab-Prophylaxe im Vergleich zu ihrer vorherigen Bedarfsbehandlung (≥ 26 Wochen; basierend auf historischen Krankenakten) bei Concizumab-naiven Teilnehmern (Arm 1), wobei der Cut-off als der Zeitpunkt definiert wurde, zu dem alle Teilnehmer in Arm 1 ihren Besuch in Woche 32 abgeschlossen hatten (oder aus der Studie ausgeschieden waren). Zudem wurden Sicherheits- sowie pharmakokinetische und pharmakodynamische (PK/PD) Parameter ausgewertet. Alle Teilnehmer gaben ihre Einwilligung nach Aufklärung; die Studie wurde von lokalen Ethikkommissionen genehmigt.

Ergebnisse: Die geschätzte mittlere annualisierte Blutungsrate (ABR) und das 95%-Konfidenzintervall (KI) für 24 Teilnehmer unter Concizumab-Prophylaxe betrugen 2,08 (1,27; 3,41) gegenüber 11,51 (7,75; 17,09) bei der bisherigen bedarfsorientierten Behandlung. Das ABR-Verhältnis betrug 0,18 (0,11; 0,29; $P < 0,001$), was einer Reduktion der ABR um 82 % entspricht und die Überlegenheit der Concizumab-Prophylaxe gegenüber der bisherigen Bedarfsbehandlung belegt (Tabelle 1). Die Concizumab-Plasmakonzentration blieb im Zeitverlauf stabil, und die freien TFPI-Plasmaspiegel sanken und blieben stabil. Der geometrische Mittelwert des Thrombin-Spitzenwerts stieg auf einen Wert im Normbereich für Erwachsene an. Concizumab wurde gut vertragen, und es wurden keine Sicherheitsbedenken festgestellt.

Schlussfolgerungen: Bei pädiatrischen HAWI/HBWI-Patienten war die Concizumab-Prophylaxe im Vergleich zur bisherigen bedarfsorientierten Behandlung wirksam bei der Blutungsprävention. Das Sicherheitsprofil entspricht früheren Beobachtungen.



Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Marstacimab bei Teilnehmern mit schwerer Hämophilie A oder mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B mit Inhibitoren: Ergebnisse der Phase-3-Studie BASIS (WFH 2026, FP-010 (214))

J. Mahlangu et al.

Einleitung und Zielsetzung: Menschen mit Hämophilie A (HA) oder B (HB) leiden unter einer erheblichen Krankheitslast, Funktionseinschränkungen und einer verminderten Lebensqualität. Dies ist die erste umfassende Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) und der patientenberichteten Ergebnisse (PROs) bei HA/HB-Teilnehmern mit Inhibitoren, die im Rahmen der Phase-3-Studie BASIS (NCT03938792) mit Marstacimab behandelt wurden.

Material und Methoden: Männer im Alter von ≥ 12 bis < 75 Jahren mit schwerer HA (Faktor VIII $< 1\%$) oder mittelschwerer bis schwerer HB (Faktor IX $\leq 2\%$) nahmen an einer 6-monatigen Beobachtungsphase (OP) mit bedarfsorientierter (OD) oder prophylaktischer Gabe von Bypass-Präparaten teil, gefolgt von einer 12-monatigen aktiven Behandlungsphase (ATP) mit subkutanem Marstacimab (300 mg Initialdosis, 150 mg einmal wöchentlich als Erhaltungsdosis). Die Teilnehmer füllten zu Studienbeginn und bei den geplanten Terminen PRO-Fragebögen aus: den Haemophilia QoL Questionnaire (Haem-A-QoL; Domäne „körperliche Gesundheit“ und Gesamtwert), den EQ-SD-5L, die Hemophilia Activities List v2 (HAL2), den Patient Global Impression of Change-Hemophilia Questionnaire (PGIC-H) und den Hemophilia Life Impacts Questionnaire (HLIQ). Fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation unter der Annahme „Missing-at-Random“ ergänzt (mit Ausnahme des HLIQ).

Ergebnisse: Von den 60 Teilnehmern der OP (Medianalter 23 Jahre) erhielten 51 (OD, $n = 48$; RP, $n = 3$) im Rahmen des ATP Marstacimab. Die primäre Wirksamkeitsanalyse konzentrierte sich auf die OD-Teilnehmer ($n = 48$). Marstacimab verbesserte mehrere HRQOL-Maße signifikant. Die Veränderungen im Bereich „körperliche Gesundheit“ des Haem-A-QoL sowie im Gesamtwert und im EQ-SD-5L-Indexwert lagen nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert über der minimal klinisch bedeutsamen Differenz (Tabelle 1). Signifikante Verbesserungen wurden im Bereich „körperliche Gesundheit“ des Haem-A-QoL ($p < 0,0001$) und im Gesamtwert ($p < 0,0001$) festgestellt, beim EQ-SD-5L-Indexwert ($p = 0,0377$) sowie bei den selbst wahrgenommenen funktionellen Fähigkeiten nach HAL2 ($p = 0,0085$), wobei sich beim EQ-VAS eine numerische Verbesserung zeigte ($p = 0,1184$). PGIC-H: Die meisten OD-Teilnehmer gaben an, dass sich ihr Lebensgefühl durch Marstacimab stark verbessert habe (Tabelle 2). HLIQ: Verbesserungen zeigten sich in den meisten Bereichen, die sich auf die Auswirkungen des Lebens mit Hämophilie und deren Behandlung beziehen. Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden auch bei den RP-Teilnehmern beobachtet (keine statistische Analyse durchgeführt).

Schlussfolgerungen: Marstacimab führte bei HA/HB-Teilnehmern mit Inhibitoren zu klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), des Funktionsstatus und des von den Patienten wahrgenommenen Nutzens. Trotz Einschränkungen im Zusammenhang mit dem offenen Studiendesign, der geringen Stichprobengröße und dem Fehlen eines gleichzeitigen Vergleichspräparats untermauern diese Ergebnisse den bedeutenden Einfluss von Marstacimab auf die patientenberichteten Ergebnisse (PROs). Die längerfristige Nachhaltigkeit und der Zusammenhang mit einer Verringerung der Blutungen werden in der offenen Verlängerungsstudie untersucht.

Gelenkgesundheit bei Teilnehmern mit Hämophilie A oder B und Inhibitoren, die in der Phase-3-Studie BASIS mit Marstacimab behandelt wurden (EAHAD 2026, OR08)

J. Mahlangu et al.

Einleitung: Patienten mit Hämophilie A (HA) oder B (HB) mit Inhibitoren haben nur begrenzte prophylaktische Behandlungsmöglichkeiten und sind weiterhin dem Risiko fortschreitender Gelenkschäden ausgesetzt. Marstacimab, ein humaner monoklonaler Antikörper, der gegen Inhibitoren des Gewebefaktor-Signalwegs gerichtet ist, stellt das Gleichgewicht der Hämostase unabhängig vom Faktor

Ersatz wieder ins Gleichgewicht. Wir untersuchten den Einfluss von Marstacimab auf die Gelenkgesundheit bei Teilnehmern (Pts) mit Inhibitoren in der BASIS-Studie (NCT03938792).

Methoden: BASIS war eine offene Phase-3-Studie bei Männern im Alter von ≥ 12 bis < 75 Jahren mit schwerer HA (FVIII $< 1\%$) oder mittelschwerer bis schwerer HB (FIX $\leq 2\%$). Die Patienten durchliefen eine 6-monatige Beobachtungsphase (OP) mit bedarfsorientierten oder prophylaktischen Bypass-Medikamenten, gefolgt von einer 12-monatigen aktiven Behandlungsphase (ATP) mit subkutanem (SC) Marstacimab (300 mg Initialdosis, 150 mg einmal wöchentlich [QW] als Erhaltungsdosis). Behandelte Gelenkblutungen und behandelte Zielgelenkblutungen, Zielgelenke (Großgelenke mit ≥ 3 spontanen Blutungen über 6 Monate) sowie der Hemophilia Joint Health Score (HJHS) wurden bewertet.

Ergebnisse: Von 60 Patienten mit Inhibitoren (HA n = 47; HB n = 13; Medianalter 23 Jahre) in der OP erhielten 51 Marstacimab in der ATP. Bei Studienbeginn wiesen 43/60 (71,7 %) Patienten ≥ 1 Zielgelenk auf. In der On-Demand-Untergruppe (n = 48) sank die modellbasierte mittlere (deskriptiver Median) annualisierte Blutungsrate (ABR) für Blutungen an behandelten Gelenken von 15,15 (11,66) in der OP auf 1,10 (0,00) im ATP (mittleres Verhältnis 0,07 [95 % KI 0,04; 0,14]; $P < 0,0001$). Die mittlere (Spanne) Anzahl der Zielgelenke sank numerisch von 0,6 (0,0–4,0) in der OP auf 0,0 (0,0–1,0) über 12 Monate in der ATP. Der modellbasierte Mittelwert (deskriptiver Median) der ABR für behandelte Zielgelenkblutungen sank von 6,42 (2,09) auf 0,79 (0,00) (mittleres Verhältnis 0,12 [95 % KI 0,06; 0,25]; $P = 0,0001$). Der HJHS verbesserte sich gegenüber dem Ausgangswert leicht; der Gesamtwert war nach 6 Monaten in der ATP-Gruppe niedriger als nach 6 Monaten in der OP-Gruppe (Medianunterschied: -2,2 [95 % KI -5,7; 1,4]; $P = 0,2341$).

Diskussion/Schlussfolgerung: Bei BASIS-Patienten mit Inhibitoren reduzierte Marstacimab über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten die Gelenkblutungen und Blutungen an Zielgelenken deutlich und führte zu Beseitigung der meisten Zielgelenke, wobei sich frühzeitig Trends hin zu einer Verbesserung des HJHS abzeichneten. Längerfristige Verbesserungen der Gelenkgesundheit werden im Rahmen der offenen BASIS-Verlängerungsstudie untersucht. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Marstacimab in wöchentlicher subkutaner Gabe eine vielversprechende prophylaktische Option für Patienten mit Inhibitoren darstellt, bei denen das Risiko einer fortschreitenden Arthropathie besteht.

Marstacimab-Prophylaxe bei pädiatrischen Teilnehmern mit Hämophilie A oder B mit oder ohne Inhibitoren: Zwischenergebnisse der Phase-3-Studie BASIS KIDS (ISTH 2026, LB 02.1)

G. Kenet et al.

Hintergrund: Marstacimab ist für Personen ab 6 Jahren mit Hämophilie A (HA) oder B (HB) mit und ohne Inhibitoren zugelassen. Ziele: Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Marstacimab bei pädiatrischen Teilnehmern mit schwerer HA (FVIII-Aktivität $< 1\%$) oder mittelschwerer bis schwerer HB (FIX-Aktivität $\leq 2\%$) mit oder ohne Inhibitoren.

Methoden: BASIS KIDS (NCT05611801) ist eine laufende, offene Phase-3-Studie, die darauf ausgelegt ist, pädiatrische Teilnehmer im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren sequenziell einzuschließen (≥ 12 – < 18 Jahre, ≥ 6 – < 12 Jahre, mit geplanter Aufnahme im Jahr 2026 für die Altersgruppe ≥ 1 – < 6 Jahre), basierend auf dem für die jeweils vorhergehende Altersgruppe ermittelten Nutzen-Risiko-Verhältnis. Die Teilnehmer erhalten eine subkutane Marstacimab-Anfangsdosis (≥ 12 – < 18 Jahre: 300 mg; ≥ 6 – < 12 Jahre: 150 mg), gefolgt von einer einmal wöchentlichen Dosierung (≥ 12 – < 18 Jahre: 150 mg; ≥ 6 – < 12 Jahre: 75 mg) über 12 Monate. Primäre Endpunkte sind die annualisierte Blutungsrate behandelter Blutungen (ABR_{treated}) unter Marstacimab im Vergleich zum historischen 12-Monats-Zeitraum vor der Einwilligung bei bedarfsorientierter (OD; Inhibitor-Kohorte) oder routinemäßiger prophylaktischer (RP; Nicht-Inhibitor-Kohorte) Behandlung sowie die Sicherheit. In dieser nicht vorab festgelegten Zwischenanalyse wurden keine Hypothesentests durchgeführt.

Ergebnisse: Zum Stichtag (26. Mai 2025) erhielten 92 Teilnehmer (Medianalter: 10,0 Jahre) Marstacimab; 25 (27 %) mit Inhibitoren (OD: n = 17; RP: n = 8), 67 (73 %) ohne Inhibitoren (RP: n = 67) (Tabelle 1). Zu diesem Zeitpunkt hatten 54 (58,7 %) Teilnehmer die Studie abgeschlossen, 3 (3,3 %) hatten sie abgebrochen und 35 (38,0 %) befanden sich noch in der Studie. Der geschätzte mittlere (95 %-KI) ABR unter der Behandlung (bei den Studienabschließern) betrug 1,44 (0,60–3,44) unter Marstacimab gegenüber 18,92 (15,22–23,52) unter der historischen OD-Behandlung (geschätztes ABR-Verhältnis: 0,076;

Reduktion um 92,4 %) bei Teilnehmern mit Inhibitoren ($n = 14$) und 1,84 (1,25–2,43) gegenüber 3,55 (1,87–5,23) bei der historischen RP-Behandlung (geschätzte ABR-Differenz: –1,71; Reduktion um 48,1 %) bei Teilnehmern ohne Inhibitoren ($n = 36$) (Tabelle 2). Die Ergebnisse waren über alle Untergruppen hinweg konsistent, unabhängig von Hämophilie-Typ, Alter, ethnischer Zugehörigkeit und geografischer Herkunft. Von allen Teilnehmern, die das Medikament erhielten, traten bei 67 (72,8 %) unerwünschte Ereignisse (UE) auf; 64 (69,6 %) erlitten leichte bis mittelschwere UE, und bei 2 (2,2 %) traten während der Behandlung schwerwiegende UE auf. Es gab keine Todesfälle, thrombotischen Ereignisse oder dauerhaften Abbrüche der Behandlung oder der Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Schlussfolgerungen: Die Zwischenergebnisse deuten darauf hin, dass Marstacimab bei pädiatrischen Patienten mit HA oder HB, mit oder ohne Inhibitoren, wirksam und sicher ist, was mit früheren Befunden bei Jugendlichen und Erwachsenen übereinstimmt



Von-Willebrand-Krankheit und andere seltene Blutungsstörungen

Vonicog alfa (Veyvondi, Vonvendi®)

Prophylaxe mit rekombinantem von-Willebrand-Faktor bei schwerer von-Willebrand-Krankheit: Endergebnisse mit Schwerpunkt auf Erwachsenen, die im Rahmen einer Phase-3b-Folgestudie eine einmal wöchentliche Prophylaxe erhielten (EAHAD 2026, OR14)

S. Susen et al.

Einleitung: Die Produktinformationen für rekombinanten von-Willebrand-Faktor (rVWF, Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.) empfehlen bei Erwachsenen mit von-Willebrand-Krankheit (VWD) eine zweimal wöchentliche Prophylaxe mit 40–60 IE/kg; eine individuell angepasste, reduzierte Dosierungshäufigkeit könnte jedoch die Behandlungsbelastung verringern. Wir präsentieren endgültige Daten für Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit schwerer VWD (Ausgangswert VWF:Ristocetin-Cofaktor < 20 IE/dl), die im Rahmen einer offenen, prospektiven, multizentrischen Phase-3b-Folgestudie (NCT03879135) eine rVWF-Prophylaxe erhielten, wobei der Schwerpunkt auf einer Post-hoc-Analyse der erwachsenen Teilnehmer (Pts) lag, die eine einmal wöchentliche (QW) Dosierung erhielten.

Methoden: In die Studie wurden Patienten aus einer Phase-3-Prophylaxestudie bei Erwachsenen (NCT02973087) aufgenommen, die in die Folgestudie übergingen („Rollover“-Patienten), sowie Patienten, die nicht in die Folgestudie übergingen („Non-Rollover“-Patienten), bei denen ≥ 3 behandelte spontane Blutungsereignisse (BEs) aufgetreten waren und die in den vorangegangenen 12 Monaten (mos) eine bedarfsgerechte (OD) Behandlung mit VWF-Präparaten erhalten hatten. Die Patienten erhielten eine 1–3-jährige rVWF-Prophylaxe, beginnend mit 50 + 10 IE/kg (bis zu 80 IE/kg) 1–3 Mal wöchentlich, angepasst auf der Grundlage der Pharmakokinetik, der BE-Vorgeschichte und der Dosis in der Ausgangsstudie. Der primäre Endpunkt war die annualisierte Blutungsrate behandelter spontaner Blutungsereignisse (SABR) während der ersten 12 Monate der rVWF-Prophylaxe.

Ergebnisse: Vierzehn erwachsene Patienten wurden in die Studie zur rVWF-Prophylaxe aufgenommen (Rollover-Gruppe $n = 11$); die Anfangsdosis betrug einmal wöchentlich ($n = 5$), zweimal wöchentlich ($n = 8$) oder dreimal wöchentlich ($n = 1$). Bei den 5 Patienten mit wöchentlicher Dosierung (Rollover-Gruppe $n = 2$; Nicht-Rollover-Gruppe $n = 3$) betrug das Medianalter (Bereich) 35,0 (25–77) Jahre; 4 Patienten waren weißer Hautfarbe, 2 waren weiblich, 4 hatten Typ-2A- und 1 hatte Typ-3-VWD. Alle 5 Patienten schlossen die Studie mit einer Behandlungsdauer von 35–36 Monaten ab. Der Median (Bereich) des 12-Monats-sABR betrug 1,0 (0,00–3,12) und entsprach damit dem Wert aller Prophylaxepatienten (1,0 [0,00–7,47]); bei den 3 Patienten ohne Rollover sank der sABR im Vergleich zu ihrem historischen SABR während der OD-Therapie (Tabelle). Die 2 Patienten mit fortgesetzter Therapie wiesen einen ähnlich niedrigen sABR-Wert (0 und 0,33) auf wie in der ursprünglichen Prophylaxestudie. Die mittlere (SD) wöchentliche Dosis und die Anzahl der Infusionen betrugen 63,8 (10,42) IE/kg bzw. 1,1 (0,16). Nach etwa zwei Jahren mit wöchentlicher Dosierung wurde bei nur zwei Patienten die Dosis aufgrund von Durchbruch-Blutungen auf zweimal wöchentlich erhöht. Bei den Patienten unter Prophylaxe traten keine rVWF-bedingten unerwünschten Ereignisse, Überempfindlichkeitsreaktionen oder thromboembolischen Ereignisse auf, und es gab keine Fälle von Inhibitorbildung.

Diskussion/Schlussfolgerung: Die einmal wöchentliche rVWF-Prophylaxe kann eine wirksame Behandlungsoption mit einem günstigen Sicherheitsprofil für Erwachsene mit schwerer VWD darstellen.



HMB-002**Erste Studie am Menschen mit HMB-002: einem subkutan verabreichten Antikörper zur prophylaktischen Behandlung der von-Willebrand-Krankheit (ISTH 2026, OC 12.5)***P. Raheja et al*

Hintergrund: Die Von-Willebrand-Krankheit (VWD) wird durch quantitative oder qualitative Defekte des Von-Willebrand-Faktors (VWF) verursacht, einem Protein, das für die primäre (Thrombozytenadhäsion) und sekundäre (Faktor-VIII-Stabilisierung) Hämostase unerlässlich ist. Ein VWF-Mangel führt zu wiederkehrenden Blutungsereignissen unterschiedlichen Schweregrads, die häufig eine intravenöse VWF/FVIII-Ersatztherapie erfordern. Derzeit gibt es keine subkutane prophylaktische Therapie. HMB-002 ist ein subkutan verabreichter monovalenter Antikörper, der zur Prophylaxe bei Patienten mit verschiedenen VWD-Subtypen entwickelt wurde. Durch die Bindung an zirkulierenden VWF erhöht HMB-002 sowohl den VWF- als auch den FVIII-Spiegel und behebt so die für die VWD charakteristischen primären und sekundären hämostatischen Defekte. Wir präsentieren Zwischenergebnisse einer ersten Studie am Menschen mit HMB-002 bei VWD.

Ziele: Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) nach einer einmaligen subkutanen Gabe von HMB-002. Methoden: VELORA Pioneer (NCT06754852) ist eine laufende offene Phase-1/2-Studie mit Dosisescalation zur Bewertung von HMB-002 bei Erwachsenen mit VWD (VWF-Aktivität zu Studienbeginn ≤ 40 IU/dL, FVIII ≤ 70 IU/dL). Die Studie besteht aus Teil A (einmalige, stufenweise Dosiserhöhung) und Teil B (Bewertung bei Mehrfachdosierung). In Teil A wurden einzelne steigende subkutane Dosen (20, 50, 150 mg) in aufeinanderfolgenden Kohorten untersucht.

Ergebnisse: Die pharmakodynamische Wirkung zeigte sich in einer dosisabhängigen Anreicherung von VWF und FVIII. In Kohorte A2 (50 mg) wurde eine Veränderung von VWF und FVIII um $>150\%$ erreicht und über mindestens 8–10 Tage aufrechterhalten. Es wurden eine Wiederherstellung der Thrombingenerierung im Normalbereich und eine Verkürzung der APTT beobachtet, bei stabiler Multimer-Verteilung. Die pharmakokinetische Analyse zeigte dosisabhängige Anstiege der HMB-002-Plasmakonzentrationen und eine verlängerte Exposition bei subkutaner Verabreichung. HMB-002 zeigte ein günstiges Sicherheitsprofil; es wurden zu keinem Zeitpunkt behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, Reaktionen an der Injektionsstelle oder Überempfindlichkeitsreaktionen, Veränderungen der D-Dimer-Spiegel oder Entzündungsmarker sowie nachweisbare Antikörper gegen das Medikament berichtet. Die Daten für die Kohorte A3 (150 mg) werden derzeit erhoben; aktualisierte Ergebnisse werden auf dem Kongress vorgestellt.

Schlussfolgerungen: HMB-002 wurde gut vertragen und führte zu anhaltenden dosisabhängigen Anstiegen der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD; VWF und FVIII), was den Wirkmechanismus und das Potenzial für eine seltene subkutane Verabreichung untermauert. Diese Zwischenergebnisse sprechen für eine fortgesetzte Dosisescalation, um das Ausmaß und die Dauerhaftigkeit der pharmakodynamischen Wirkung weiter zu bewerten.

HMB-003**Ein langwirksamer peptidischer Plasmin-Inhibitor mit verlängerter antifibrinolytischer Aktivität, der eine subkutane Behandlung einmal pro Zyklus bei starken Menstruationsblutungen ermöglicht: Präklinische Entwicklung von HMB-003 (ISTH 2026, OC 05.1)***H. Østergaard et al*

Hintergrund: Starke Menstruationsblutungen betreffen Millionen von Frauen, denen es an geeigneten nicht-hormonellen Behandlungsoptionen mangelt. Tranexamsäure (TXA), ein Inhibitor der tPA-abhängigen Plasminogenaktivierung, bietet eine kurzlebige antifibrinolytische Wirkung, die eine dreimal tägliche Dosierung erfordert, was zusammen mit Problemen bei der Verträglichkeit die Therapietreue beeinträchtigen kann. Um diese Einschränkungen zu beheben, wurde HMB-003 als langwirksames Peptid entwickelt, das Plasmin direkt an seinem aktiven Zentrum hemmt und so

eine antifibrinolytische Wirkung unabhängig vom Plasminogenaktivierungsweg bietet. Die Verlängerung der Halbwertszeit wird durch die Konjugation mit einer Fettsäurediester erreicht, wodurch die Clearance von HMB-003 durch reversible Albuminbindung verringert wird.

Ziele: Bewertung der funktionellen Eigenschaften, der Pharmakokinetik (PK), der Pharmakodynamik (PD) und der antifibrinolytischen Aktivität von HMB-003.

Methoden: Die Bindungsaffinitäten wurden mittels flow-induzierter Dispersionsanalyse (FIDA) bestimmt. Die antifibrinolytische Aktivität wurde mittels Turbidimetrie, Plasminbildung und Thromboelastographie (TEG) gemessen. Die Selektivität wurde anhand der Thrombingenerierung und der Thrombozytenaggregometrie bewertet. Die PK/PD-Parameter wurden bei Göttinger Minischweinen nach intravenöser (IV) oder subkutaner (SC) Verabreichung bestimmt. Die antifibrinolytische Wirksamkeit wurde an C57BL/6-Mäusen mittels intravitaler Fluoreszenzmikroskopie bewertet, um die Fibrinakkumulation an den Verletzungsstellen zu quantifizieren.

Ergebnisse: Bindungsstudien zeigten subnanomolare bzw. niedrige mikromolare Affinitäten von HMB-003 zu Plasmin und Albumin und bestätigten die Fähigkeit von HMB-003, beide Zielmoleküle gleichzeitig zu binden, wie durch molekulare Modellierung vorhergesagt. In mit tPA oder uPA angereichertem menschlichem Plasma oder Vollblut zeigte HMB-003 eine konzentrationsabhängige Hemmung der Fibrinolyse mit IC_{50} -Werten von 1 bis 5 μ M. Die Selektivität wurde in menschlichem Plasma bestätigt, wobei keine Auswirkungen auf die Thrombingenerierung oder die Thrombozytenaggregation festgestellt wurden. Bei Minischweinen erreichte HMB-003 innerhalb eines Tages nach subkutaner Verabreichung Spitzenplasmaspiegel und wies eine terminale Halbwertszeit von 153 Stunden auf. Bei einer intravenösen Dosis von 3,3 mg/kg HMB-003 zeigte das mit tPA angereicherte Minischwein-Plasma eine vollständige Hemmung der Fibrinolyse über 7 Tage, gefolgt von einer allmählichen Rückkehr zum Ausgangswert. Bei mit tPA (5 mg/kg) behandelten Mäusen, die einer lokalisierten elektrolytischen Verletzung der Femoralvene ausgesetzt waren, stellte HMB-003 (1–8 mg/kg) die Fibrinakkumulation an der Verletzungsstelle dosisabhängig wieder her.

Schlussfolgerungen: HMB-003 zeigt eine starke und selektive antifibrinolytische Wirkung mit einem PK/PD-Profil, das eine anhaltende hämostatische Wirkung über den gesamten Menstruationszyklus hinweg nach einer einzigen subkutanen Dosis gewährleistet. Diese präklinischen Daten sprechen für die weitere Entwicklung von HMB-003 als nicht-hormonelle antifibrinolytische Therapie, die die mit den derzeitigen Optionen verbundenen Einschränkungen überwinden könnte.

HMB-003, ein langwirksamer peptidischer Plasminhemmer, hemmt wirksam die Fibrinolyse und reichert sich in einem mikrofluidischen Durchflussmodell mit menschlichem Vollblut zusammen mit Fibrin an (ISTH 2026, OC 09.5)

M. Zivkovic et al.

Hintergrund: HMB-003 ist ein peptidbasierter Fibrinolysehemmer, der direkt auf das aktive Zentrum von Plasmin einwirkt. HMB-003 enthält eine Fettsäurediester-Gruppe, die eine reversible Bindung an Albumin ermöglicht und die Clearance in vivo verringert. In Tiermodellen weist HMB-003 eine Halbwertszeit von einer Woche auf. Dieses Profil positioniert HMB-003 als potenzielle subkutane Behandlung, die einmal pro Zyklus verabreicht wird, bei starken Menstruationsblutungen – einer Erkrankung, bei der die einzige nicht-hormonelle Behandlung, Tranexamsäure (TXA), aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit mehrere tägliche Verabreichungen erfordert, was die Therapietreue erschwert. Während die antifibrinolytische Aktivität von HMB-003 in statischen Assays und Tiermodellen bestätigt wurde, muss seine Wirkung unter physiologisch relevanten Strömungsbedingungen im menschlichen Blut noch charakterisiert werden.

Ziele: Bewertung der antifibrinolytischen Aktivität von HMB-003 im Vergleich zu TXA in einem mikrofluidischen Strömungsmodell auf Basis von menschlichem Vollblut.

Methoden: Thrombozyten und Fibrin wurden fluoreszenzmarkiert, und das Vollblut wurde rekalkifiziert und mit 30 nM Gewebe-Plasminogenaktivator (tPA) sowie 0–10 μ M HMB-003 oder 0–240 μ M

TXA versetzt, bevor es mit einer Schergeschwindigkeit von 300 s^{-1} über eine Kollagen-/Gewebe-faktor-Oberfläche perfundiert wurde. Zusätzlich wurde die Lokalisierung von HMB-003 mithilfe von fluoreszenzmarkiertem HMB-003 mit erhaltener Aktivität untersucht. Die Thrombozytenadhäsion, die Fibrinbildung und die Lokalisierung von HMB-003 wurden mit einem Zeiss Z1 Observer-Mikroskop sichtbar gemacht.

Ergebnisse: Die Perfusion von Vollblut über die Kollagen-/Gewebe-faktor-Oberfläche führte zur Thrombozytenadhäsion und zu einer stabilen Fibrinbildung. In mit tPA angereichertem Vollblut folgte auf die Fibrinbildung eine schnelle und vollständige Lyse innerhalb von 5 Minuten. HMB-003 hemmte die Fibrinolyse konzentrationsabhängig mit einem mittleren IC_{50} -Wert [95 % KI] von 2 [1–4] μM und zeigte damit eine etwa 30-fach höhere Wirksamkeit als TXA (IC_{50} 67 [26–193] μM). Ein Analogon von HMB-003, das nicht an Plasmin binden konnte, hemmte die Fibrinolyse nicht, was bestätigt, dass die Wirksamkeit eine direkte Bindung an Plasmin erfordert. Lokalisierungsstudien zeigten eine Kolo-kalisierung von fluoreszenzmarkiertem HMB-003 mit Fibrin im gebildeten Gerinnsel.

Schlussfolgerungen: HMB-003 hemmt die Fibrinolyse wirksam in einem mikrofluidischen Modell mit menschlichem Vollblut, das wesentliche Elemente der Hämostase unter Strömungsbedingungen nachbildet. Die Kolo-kalisierung mit Fibrin steht im Einklang mit der erwarteten Fähigkeit von HMB-003, sowohl freies als auch an Fibrin gebundenes Plasmin zu hemmen. In Verbindung mit seiner verlängerten Halbwertszeit sprechen diese Ergebnisse für die weitere Entwicklung von HMB-003 als neuartiges antifibrinolytisches Mittel bei starken Menstruationsblutungen.

SR604

Klinische Bewertung von SR604, einem neuartigen Antikörper gegen aktiviertes Protein C, zur prophylaktischen Behandlung von Hämophilie und Faktor-VII-Mangel (ISTH 2026, OC 32.4)

R. Yang *et al.*

Hintergrund: Aktiviertes Protein C (APC) reguliert die lokale Thrombingenerierung spezifisch herunter, indem es die Faktoren Va und VIIIa inaktiviert – ein physiologischer Mechanismus, der eine übermäßige Gerinnung an Stellen mit Gefäßverletzungen begrenzt. SR604 ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der APC blockiert, ohne Protein C zu beeinflussen, und dadurch selektiv die lokale gerinnungshemmende Aktivität hemmt. In präklinischen Modellen verhinderte SR604 Blutungen bei Hämophilie A/B und anderen Faktor-Mangelzuständen, was sein Potenzial als breitwirksame hämostatische Therapie untermauert.

Ziele: Bewertung der Sicherheit, der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD) und der prophylaktischen Wirksamkeit von SR604 bei Patienten mit Hämophilie A oder B (mit oder ohne Inhibitoren) und angeborenem Faktor-VII-Mangel (FVII).

Methoden: Diese offene, multizentrische Phase-I/IIa-Studie (ChiCTR2500110665) wurde in China durchgeführt. Phase I war eine subkutane Einzeldosis-Dosis- eskalationsstudie (0,025–0,8 mg/kg; sechs Kohorten; $n = 16$). In Phase IIa wurden 24 Patienten eingeschlossen, die 24 Wochen lang alle zwei Wochen eine subkutane Prophylaxe mit 0,05 mg/kg (Anfangsdosis 0,1 mg/kg) oder 0,1 mg/kg (Anfangsdosis 0,2 mg/kg) erhielten.

Ergebnisse: In Phase I wurde SR604 gut vertragen (Tabelle 1). Alle unerwünschten Ereignisse lagen im Schweregrad 1–2, wobei keine behandlungsbedingten Ereignisse, thrombotischen Komplikationen oder Reaktionen an der Injektionsstelle auftraten. SR604 zeigte über den getesteten Dosisbereich hinweg eine lineare Pharmakokinetik. Bei 6 Patienten wurden Anti-Wirkstoff-Antikörper (ADA) mit niedrigem Titer nachgewiesen, ohne dass dies Auswirkungen auf die Sicherheit oder die Pharmakokinetik hatte. Die Blutungshäufigkeit nahm während der Nachbeobachtungszeit nach der Dosierung dosisabhängig ab (Tabelle 2). In Phase IIa zeigte die SR604-Prophylaxe ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder thrombotische Ereignisse (Tabelle 1). Bei zwei Patienten wurden ADA nachgewiesen, darunter ein Fall mit neutralisierender Aktivität. Beide Dosiskohorten zeigten eine erhebliche Verringerung der jährlichen Gesamt-, Spontan- und Gelenkblutungs-raten

im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung (Tabelle 2). Ein Patient mit angeborenem FVII-Mangel blieb während des gesamten 24-wöchigen Prophylaxezeitraums blutungsfrei.

Schlussfolgerungen: SR604 zeigte bei Patienten mit Hämophilie A oder B sowie angeborenem FVII-Mangel eine hervorragende Sicherheit, lineare Pharmakokinetik und signifikante prophylaktische Wirksamkeit. Durch die selektive Neutralisierung des lokalen APC unter Beibehaltung der systemischen Antikoagulation sorgt SR604 für eine wirksame Hämostase ohne nachweisbares thrombotisches Risiko. Diese Ergebnisse positionieren SR604 als langwirksame und breitwirksame prophylaktische Therapie für angeborene Blutgerinnungsstörungen. Derzeit läuft eine Phase-IIb-Studie (0,4 mg/kg alle 4–8 Wochen), um die Langzeitwirksamkeit und die Dosierungsflexibilität zu bestätigen.

Sutacimig

Sutacimig-Prophylaxe bei Glanzmann-Thrombasthenie: Ergebnisse einer Langzeit-Verlängerungsstudie der Phase 2 (ISTH 2026, OC 57.3)

Q. Van Thillo et al.

Hintergrund: Die Glanzmann-Thrombasthenie (GT) ist eine schwere Thrombozytenstörung, die zu einer beeinträchtigten Thrombozytenaggregation führt. Sutacimig ist ein neuartiger bispezifischer Antikörper, der so konzipiert ist, dass er an endogenen Faktor VIIa (FVIIa) bindet und diesen über TLT-1 an aktivierte Thrombozyten bindet, wodurch die Thrombingenerierung an Stellen mit Gefäßverletzungen verstärkt wird.

Ziele: In dieser Studie wird Sutacimig als prophylaktische Therapie bei GT untersucht.

Methoden: An dieser offenen Studie nahmen Erwachsene mit GT teil. Nach einer sechswöchigen Einleitungsphase mit prospektiver Dokumentation von Blutungsereignissen erhielten die Teilnehmer 12 Wochen lang eine subkutane Sutacimig-Prophylaxe mit der Option auf eine Fortsetzung in einer Langzeitverlängerung. Es wurden vier Dosierungskohorten untersucht: 0,3 mg/kg alle zwei Wochen (n = 11); 0,6 mg/kg alle zwei Wochen (n = 13); 0,9 mg/kg alle zwei Wochen (n = 5); 0,3 mg/kg wöchentlich (n = 5). Primärer Endpunkt war die Sicherheit; sekundäre Endpunkte umfassten Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD) sowie die vorläufige Wirksamkeit, gemessen anhand der Reduktion der annualisierten behandelten Blutungsrate (ATBR).

Ergebnisse: Bis zum 14. Oktober 2025 nahmen 34 Teilnehmer an der Behandlungsphase teil; 28 setzten die Behandlung in der Verlängerungsphase fort. Das Medianalter betrug 40,5 Jahre, der ATBR-Ausgangswert lag bei 42,0 (95 %-KI: 23,8–74,3), die mediane Expositionsdauer betrug 6,9 Monate (Bereich 1,9–15,9). Unerwünschte Ereignisse waren überwiegend leicht bis mittelschwer. Es traten drei behandlungsbedingte thromboembolische Ereignisse auf (alle Grad 2, mit mehreren gleichzeitigen Risikofaktoren, die mit einer Antikoagulation behandelt wurden): eine proximale TVT (bei höchster Dosisstufe), eine isolierte distale TVT und eine subsegmentale Lungenembolie. PK- und PD-Analysen zeigten dosisproportionale Anstiege der Exposition und Akkumulation von Gesamt-FVII(a) und FVIIa mit einer starken Korrelation zwischen PK und PD. Bei drei Teilnehmern wurden Eingriffe durchgeführt: zwei invasive Operationen (Hautkrebsoperation und partielle Mastektomie) sowie ein zahnärztlicher Eingriff; alle verliefen hämostatisch erfolgreich und erforderten nur minimale bis gar keine Intervention; bei einem Teilnehmer war nach dem Eingriff eine Dosis rFVIIa (5 µg/kg) erforderlich. Während des Behandlungszeitraums zeigte sich eine Reduktion der ATBR um 47 % (95 % KI: 24 %, 63 %), wobei die klinische Wirksamkeit über alle Dosierungsstufen hinweg, unabhängig von Blutungsort und -ursache, sowie bei einer Verlängerung der Behandlung über 12 Wochen hinaus festgestellt wurde. In der Kohorte mit wöchentlicher Dosierung (n = 4) wurde eine Reduktion der ATBR um 87 % (95 % KI: 80 %, 91 %) erzielt. Sieben Teilnehmer erreichten eine 100-prozentige Reduktion der ATBR. Eine deutliche Reduktion der ATBR wurde bei Blutungsereignissen beobachtet, die mit hochintensiven Behandlungen (rFVIIa, Transfusionen, Eingriffe) behandelt wurden.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zur Sicherheit und klinischen Wirksamkeit untermauern weiterhin das Potenzial von Sutacimig als erste prophylaktische Therapieoption für GT und werden als Grundlage für die optimale Dosisfindung und das Studiendesign für die Phase-3-Entwicklung dienen.

Die subkutane vierwöchige Verabreichung des neuartigen Protein-S-Antikörpers VGA039 zeigt Sicherheit und eine klinisch bedeutsame Verringerung von Blutungen bei Patienten mit Von-Willebrand-Krankheit: Ergebnisse einer Phase-1/2-Mehrfachdosierungsstudie (WFH 2026, FP-006 (389))*J. Mason et al*

Einleitung und Zielsetzung: Das Von-Willebrand-Syndrom (VWS) verursacht wiederkehrende und anhaltende Blutungen, was zu klinischen Folgeerscheinungen und einer hohen Behandlungsbelastung aufgrund der Notwendigkeit häufiger Infusionen führt. VGA039 ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Cofaktoraktivität von Protein S hemmt und dadurch die Thrombingenerierung verstärkt sowie die primäre und sekundäre Hämostase fördert. In einer früheren Studie mit einer einzigen, stufenweise erhöhten Dosis erwies sich VGA039 als sicher und ging mit einer Verringerung der Blutungsereignisse einher. Diese Mehrfachdosenstudie untersuchte die Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit einer subkutanen (SC) VGA039-Prophylaxe bei Patienten mit allen Formen der VWD.

Materialien und Methoden: Diese offene Phase-1/2-Studie (NCT05776069) wurde bei symptomatischen Teilnehmern im Alter von 12 bis 60 Jahren mit jeder Form der VWD durchgeführt. Zu den wichtigsten Einschlusskriterien gehörten eine FVIII-Aktivität zu Studienbeginn unterhalb der unteren Normgrenze sowie das Fehlen labortechnischer Hinweise auf eine Thrombophilie oder eine Thromboembolie in der Anamnese. Die Teilnehmer erhielten über einen Zeitraum von 120 Tagen planmäßige Dosen von subkutanem VGA039 mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 42 Tagen und der optionalen Teilnahme an einer offenen Verlängerungsstudie. Es wurden Daten zu Sicherheit, Wirksamkeit sowie pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern erhoben.

Ergebnisse: Bis zum 14. November 2025 erhielten insgesamt 16 Teilnehmer (im Alter von 15 bis 53 Jahren, mit einem Körpergewicht von 45 bis 160,5 kg) mit verschiedenen VWD-Typen am Tag 1 eine einmalige subkutane Initialdosis, gefolgt von bis zu 5 subkutanen Erhaltungsdosen im Abstand von jeweils 4 Wochen, beginnend am Tag 8. Sechs Teilnehmer der Kohorte MD-1 erhielten eine Einheitsdosis von 225 mg VGA039 subkutan. Zehn Teilnehmer der Kohorte MD-2 erhielten gewichtsabhängige Dosen von subkutanem VGA039 gemäß den folgenden Kriterien: 187,5 mg (45–< 60 kg; n = 0), 262,5 mg (60–100 kg; n = 7) oder 450 mg (> 100 kg; n = 3). Es traten keine schwerwiegenden arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse (UE) oder klinisch signifikante Erhöhungen der D-Dimer-Werte auf. VGA039 erreichte Plasmakonzentrationen, die dem erwarteten therapeutischen Bereich entsprachen. Die Wirksamkeit wurde bei Teilnehmern (n = 8) analysiert, die den Behandlungszeitraum abgeschlossen hatten; dabei zeigten sich Reduktionen von 41 % bis 100 %. Alle Teilnehmer, die die Studie abschlossen, entschieden sich für die Teilnahme an der offenen Verlängerungsstudie.

Schlussfolgerungen: VGA039, das alle vier Wochen subkutan verabreicht wurde, erwies sich in dieser Zwischenanalyse als sicher, gut verträglich und ging mit klinisch bedeutsamen Verringerungen der Blutungen über alle VWD-Subtypen hinweg einher. Diese Ergebnisse stützen die laufende Phase-3-Studie (NCT07115004).

Pilotstudie zur Untersuchung der Lebenserfahrungen von Jugendlichen und Erwachsenen mit von-Willebrand-Syndrom, die im Rahmen der klinischen Phase-1/2-Studie VIVID-3 mit VGA039 behandelt wurden, sowie ihrer Familien (WFH 2026, PP-370 (404))*S. Nataraj et al.*

Einleitung und Zielsetzung: Die von-Willebrand-Krankheit (VWD) ist durch häufige, lang anhaltende und übermäßige Blutungen gekennzeichnet, die die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien erheblich beeinträchtigen können. Trotz verfügbarer Behandlungsmöglichkeiten leiden viele Menschen mit VWD weiterhin unter körperlichen Einschränkungen, psychosozialen Belastungen und behandlungsbedingten Herausforderungen, da die Standardtherapie aus mehrmals wöchentlichen intravenösen Infusionen besteht. VGA039 ist ein in der Erprobung befindlicher, einmal monatlich subkutan verabreichter monoklonaler

Antikörper, der auf Protein S abzielt und eine doppelte Wirkung hat: Er fördert die Thrombozytenadhäsion und verstärkt die Fibrinablagerung durch Erhöhung der Thrombingenerierung, um die Hämostase wiederherzustellen. Die VIVID-3-Phase-1/2-Studie dient der Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von VGA039, das Patienten mit jeder Form der VWD über einen Zeitraum von 17 Wochen alle vier Wochen verabreicht wird. Ergänzend zu den klinischen Endpunkten werden qualitative Erkenntnisse von Patienten und Pflegepersonen benötigt, um die ganzheitliche Erfahrung mit Prüfpräparaten wie VGA039 zu verstehen, die möglicherweise ungedeckte Bedürfnisse der verfügbaren Therapien abdecken. Diese Studie zielt darauf ab, die Lebenserfahrungen und die Auswirkungen auf die Lebensqualität von VWD-Patienten und Pflegepersonen vor und nach der Behandlung mit dem neuartigen Wirkstoff VGA039 im Rahmen der VIVID-3-Studie zu charakterisieren.

Materialien und Methoden: Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Studie an einem einzigen Standort mit bis zu drei Teilnehmern aus der VIVID-3-Studie und einer Pflegeperson. Teilnahmeberechtigt sind Personen ab 12 Jahren, die Englisch sprechen und die VIVID-3-Studie abgeschlossen haben oder ein Familienmitglied eines Teilnehmers sind, der die VIVID-3-Studie abgeschlossen hat. Die Teilnehmer absolvieren ein etwa 60-minütiges, webbasiertes, halbstrukturiertes Interview, das von geschulten qualitativen Forschern durchgeführt wird. Alle Interviews werden audioaufgezeichnet, transkribiert und mithilfe der MAXQDA-Software unter Anwendung induktiver thematischer Kodierung analysiert. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt.

Ergebnisse: Es werden thematische Erkenntnisse aus den Interviews vorgestellt. Zu den erwarteten Themen gehören die Belastung durch Blutungen, das emotionale Wohlbefinden, die körperliche Funktionsfähigkeit, die soziale Funktionsfähigkeit, Erfahrungen in Beruf oder Schule, alltägliche Aktivitäten, Zukunftsaussichten, die allgemeine Lebensqualität, familiäre Erfahrungen (nur bei Betreuungspersonen) sowie die Wahrnehmung der Behandlung.

Schlussfolgerungen: Diese qualitative Studie wird einen patientenzentrierten Kontext rund um eine neuartige, einmal monatlich verabreichte subkutane Therapie liefern und dabei helfen, Wirkungsbereiche zu identifizieren, die von den bestehenden Ergebnismaßen klinischer Studien nicht vollständig erfasst werden. Es werden erste Einblicke in die Erfahrungen von Patienten und Pflegepersonen mit VGA039 gewonnen, die weitere Forschung unterstützen werden, um patientenzentrierte Ergebnisse vor und nach den untersuchten Behandlungen in klinischen Studien zu erfassen.



Abschnitt 4 – Tabellen

FVIII-MIMETIKA UND ANDERE NICHT-ERSATZTHERAPIEN IN DER ENTWICKLUNG						
Art des Produkts	Indikation / Behandlung von	Produkt name(n)	Wirkmechanismus	Verabreichungsweg	Entwickler / Hersteller	Entwicklungstadium
Bispezifischer monoklonaler Antikörper	Hämophilie A	Mim8	FVIII-Mimetikum, bispezifischer monoklonaler Antikörper, der an FIXa und FX bindet	Subkutan	Novo Nordisk	Phase 3
Bispezifischer monoklonaler Antikörper	Hämophilie A	NXT007	FVIII-Mimetikum, bispezifischer monoklonaler Antikörper, der an FIXa und FX bindet	Subkutan	Chugai und Roche	Phase 1/2
Bispezifischer monoklonaler Antikörper	Glanzmann-Thrombasthenie	HMB-001 (Sutacimig)	Bispezifischer Antikörper, der an FVIIa und TLT-1 bindet	Subkutan	Hemab	Phase 2
Aptamer	Hämophilie A, Typ 2B VWD	Rondoroptivon Pegol BT200	Pegyliertes Aptamer, das an vWF bindet	Subkutan	Medizinische Universität Wien	Phase 2
Bispezifisches Antikörperfragment (oral)	Hämophilie A	Inno8	FVIII-Mimetikum; orales bispezifisches VHH-basiertes (Nanokörper-)Fragment, das an FIXa und FX bindet, formuliert mit dem Absorptionsverstärker Resorptionsverstärker SNAC	Oral (in frühen Studien auch intravenös)	Novo Nordisk	Phase 1
Monoklonaler Antikörper	Von-Willebrand-Syndrom	HMB-002	Bindet zirkulierendes VWF und erhöht die VWF- und FVIII-Spiegel	Subkutan	Hemab Therapeutics	Phase 1

Monoklonaler Antikörper	Von-Willebrand-Syndrom	VGA039	Anti-Protein-S-Antikörper; schwächt die Cofaktor-Funktion von Protein S ab, um die Thrombingeneration zu fördern Bildung	Subkutan	Star Therapeutics (ehemals Vega Therapeutics)	Phase 3 (läuft); Phase 1/2 abgeschlossen
Peptid-Plasmin-Hemmer	Starke Menstruationsblutungen	HMB-003	Langwirksames Peptid, das Plasmin direkt an seinem aktiven Zentrum hemmt; verlängerte Halbwertszeit durch Konjugation mit einer Fettsäurediacid/reversible Albumin-Bindung	Subkutan	Hemab Therapeutics	Präklinisch

REBALANCING-THERAPIEN (NICHT-ERSATZTHERAPIEN) IN DER ENTWICKLUNG

Produkt art	Indikation / Behandlung von	Produkt name(n)	Wirkmechanismus	Verabreichungsform	Entwickler / Hersteller	Entwicklungsstadium
NRT siRNA	Hämophilie A oder B mit oder ohne Inhibitoren	Fitusiran	Antithrombin Small Interfering (si)RNA zur Herunterregulierung Antithrombin	Subkutan	Sanofi	Phase 3
NRT Aktiviertes Protein-C-Inhibitor	Hämophilie A oder B mit oder ohne Inhibitoren	SerpinPC	Inhibitor des aktivierten Proteins C	Subkutan	Apcintex	Nicht mehr vermarktet
Monoklonaler Antikörper Anti-aktiviertes Protein C (APC) Antikörper	Hämophilie A oder B mit oder ohne Inhibitoren sowie angeborener Faktor-VII-Mangel	SR604	Anti-aktiviertes Protein C (APC) Antikörper	Subkutan	Equilibra Bioscience / Shanghai RAAS	Phase 1/2a

GENTHERAPIEN IN DER ENTWICKLUNG

Art des Produkts	Indikation / Behandlung von	Produkt name(n)	Name(n) des Wirkstoffs	Verabreichung sform	Entwickler / Hersteller	Entwicklungssta- dium
Gentherapie	Hämophilie A	PF-07055480 Giroctocogene Fitelparvovec (früher SB-525)	Gentherapie unter Verwendung eines rAAV2/6- Vektors, der für die B-Domäne deletierten humanen FVIII	Einmalige intravenöse Infusion	Sangamo	Phase 3
Gentherapie	Hämophilie A	BAY2599023 / DTX 201	Gentherapie mit AAVhu37FVIII	Einmalige intravenöse Infusion	Bayer	Phase 1/2
Gentherapie	Hämophilie A	Dirloctogene samoparvovec SPK-8011	AAV-LK03 (AAV-Spark200) kodiert für BDD- FVIII	Einmalige intravenöse Infusion	Roche, ehemals Spark	Phase-3-Studie zurückgezogen
Gentherapie	Hämophilie A	AAV2/8-HLP-FV III-V3	AAV2/8- basierte Gentherapie zur Kodierung der FVIII-V3-Variante	Einmalige intravenöse Infusion	UCL/St. Jude	Phase 1/
Gentherapie	Hämophilie A	ET3	Gentherapie unter Verwendung einer Kombination aus hämatopoetische n Stammzellen und lentiviralen Vektoren	Einmalige intravenöse Infusion	Expression Therapeutics	Phase 1
Gentherapie	Hämophilie A bei HAuI	SPK-8016	Rekombinantes AAV, bestehend aus einem lebertropischen, biotechnologisch hergestellten Kapsid und einer codonoptimierte n FVIII- Expressionska ssette mit deletierter B- Domäne	Einmalige intravenöse Infusion	Spark	Neuausrichtung auf die Entwicklung einer funktionell verbesserten Faktor-VIII- Variante
Gentherapie	Hämophilie A	YUVA-GT-F801	Autologe HSC/MSC modifiziert mit einem Lentivirus, das für FVIII kodiert	Einmalige intravenöse Infusion	SGIMI	Phase 1

Gentherapie	Hämophilie A	-	Nicht-virale Technologie unter Verwendung von geschlossener DNA (ceDNA), verabreicht über ein zellspezifisches Lipid-Nanopartikel-System (ctLNP)	-	Generation Bio	Präklinisch
Gentherapie	Hämophilie A	-	in vivo durch intravenöse Infusion von zwei Komponenten: Ein AAV-Vektor transportiert eine promotorlose FVIII-DNA-Kassette und ein Lipidnanopartikel (LNP) eine mRNA, die für MG29-1, eine Typ-V-CRISPR Nuklease und deren zugehörige Leit-RNA	Intravenöse Infusion	Metagenomi Therapeutics	Präklinisch
Gentherapie	Hämophilie A	ASC618	AAV-8-Vektor, der einen kombinatorischen Leber-Bundle-Promotor, eine leberspezifische Codonoptimierung und ein hoch exprimierendes, biotechnologisch hergestelltes humanes FVIII (ET3)-Transgen.	Einmalige intravenöse Infusion	ASC Therapeutika	Phase 1/2
Gentherapie	Hämophilie A	CD68-ET3-LV-CD34+	CD34+ hämatopoetische Stammzellen, die mit dem CD68-ET3 Lentivirus-Vektor (der das humane Faktor-VIII-Gen kodiert) wird nach einer Konditionierungstherapie verabreicht	Einmalige intravenöse Infusion	Christian Medical College, Vellore, Indien	Phase 1
Gentherapie	Hämophilie B	Fidanacogene elaparvovec	Padua-Variante	Einmalige intravenöse Infusion	Pfizer (ursprünglich Spark)	Nicht mehr erhältlich

		(früher SPK-9001)	(rAAV-Spark100) (Fidanacogene Elaparvovec)			
Gentherapie	Hämophilie B	Hemgenix® AMT-061	Gentherapie unter Verwendung eines AAV5-Vektors mit der FIX-Padua-Variante (Etranacogene Dezaparvovec)	Einmalige intravenöse Infusion	CSL Behring (ehemals uniQure)	Zugelassen
Gentherapie	Hämophilie B	AMT-060 CSL220	Gentherapie unter Verwendung eines AAV5-Vektors, der für FIX kodiert	Einmalige intravenöse Infusion	CSL Behring (ehemals uniQure)	Phase 1/2
Gentherapie	Hämophilie B	AAV2/8-LP1-FIX	AAV2/8-LP1-FIX Vektor	Einmalige intravenöse Infusion	SJCRH	Phase 1
Gentherapie	Hämophilie B	YUVA-GT-F901	Autologe HSC/MSC, modifiziert mit einem Lentivirus, das für FIX kodiert	Einmalige intravenöse Infusion	SGIMI	Phase 1
Gentherapie	Hämophilie B	CB2679d-GT	Neuartiger chimärer AAV-Vektor zur Verabreichung eines FIX mit erhöhter Wirksamkeit	Einmalige intravenöse Infusion	Catalyst Biosciences	Präklinisch
Gentherapie	Hämophilie B	BBM-H901	Gentechnisch veränderter, leber-tropischer AAV-Vektor, der ein hyperaktives Padua-FIX	Einmalige intravenöse Infusion	Belief BioMed	Im April 2025 in China zugelassen
Gentherapie	Hämophilie B	-	CRISPR/Cas9-basierte Faktor-9 (F9)-Geninsertionstherapie	Einmalige intravenöse Infusion	Regeneron	Phase 2
Gentherapie	von-Willebrand-Syndrom	-	CRISPR/Cas9 Genkorrekturmethode unter Verwendung von patienteneigenen endothelialen koloniebildenden Zellen	Einmalige intravenöse Infusion	Niederländische Forscher mit Förderung durch die Niederländische Organisation für wissenschaftliche Forschung (NWO), Bereich „Angewandte und	Präklinische

					Ingenieurwissenschaften (TTW), „Connecting Innovators“ – Offenes Technologieprogramm, Programm, Projekt „# “ 1871	
--	--	--	--	--	--	--



ZELLBASIERTE THERAPIEN IN DER ENTWICKLUNG

Art des Produkts	Indikation / Behandlung von	Produktname(n)	Name(n) des Wirkstoffs	Verabreichungsform	Entwickler / Hersteller	Entwicklungsstadium
Zellbasierte Therapie	Hämophilie A mit Inhibitoren	TI-168	Autologe FVIII-TCR-Treg-Zelltherapie Zelltherapie	-	TeraImmune Inc.	Klinische Phase-1/2a-Studie für 2024 geplant, Orphan-Drug-Status von der FDA gewährt
Zellbasierte Therapie	Hämophilie B	BE-101	Medikament auf Basis gentechnisch veränderter B-Zellen	Einmalige Infusion	Be Biopharma	Nicht mehr vermarktet

ZUGELASSENE FAKTORERSATZTHERAPIEN

Produktart	Indikation / Behandlung von	Produktname(n)	Wirkmechanismus	Entwickler / Hersteller	Entwicklungsstadium
VWF-Ersatz rekombinant	VWD	Veyvondi® Vonvendi®	rVWF (Vonicog alfa)	Takeda	Zugelassen
VWF- und FVIII- Ersatz aus Plasma gewonnen	VWD	Wilfactin	-	LFB	Zugelassen
Ersatz-VWF, FVIII aus Plasma gewonnen	VWD	Fanhdi/Alphanate	-	Grifols	Zugelassen
Ersatz-VWF, FVIII aus Plasma gewonnen	VWD	Wilate	-	Octapharma	Zugelassen
Desmopressin	VWD	Octostim/ Emosint/ Minirin/Stimate	-	Ferring	Zugelassen
VWF-Ersatz aus Plasma gewonnen	VWD, Hämophilie A	Voncento®	Humaner Gerinnungsfaktor VIII und humaner von- Willebrand- Faktor	CSL Behring	Zugelassen
Ersatz-VWF aus Plasma gewonnen	VWF, Hämophilie A	Haemate P®	Humanes Gerinnungsfaktor VIII und humaner von- Willebrand- Faktor	CSL Behring	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Altuvoc® (früher Efanesoctocog alfa)	FVIII mit extrem verlängerter Halbwertszeit (vWF-Fragmente, XTEN -Technologie sowie Fc-Fusion)	Sobi/Sanofi	Zugelassen
Ersatz-FVIII	Hämophilie A	Advate®	Humaner Gerinnungsfaktor VIII (rDNA), Octocog alfa	Takeda	Zugelassen

FVIII-Ersatztherapie	Hämophilie A	Adynovi® Adynovate® BAX855 TAK-660 SHP-660	PEGylierter rekombinanter Faktor VIII (rurioctocog alfa Pegol)	Takeda	Zugelassen
FVIII-Ersatztherapie	Hämophilie A	Afstyla® CSL627	rVIII-Einzelkette	CSL Behring	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Elocta® Eloctate®	rFVIIIc (Efmoctocog alfa)	Sobi	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Esperoct® N8-GP	rFVIII glyko-PEGyliert (Turoctocog alfa pegol)	Novo Nordisk	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Jivi® BAY 94-9027	rFVIII (Damoctocog alfa pegol)	Bayer	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Kogenate® FS	Rekombinantes FVIII	Bayer	Zugelassen
FVIII-Ersatztherapie	Hämophilie A	Kovaltry® BAY 81-8937	Unmodifiziertes rFVIII in voller Länge (Octocog alfa)	Bayer	Zugelassen
FVIII-Ersatztherapie	Hämophilie A	Novoeight®	rFVIII (Turoctocog alfa)	Novo Nordisk	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Nuwiq®	Aus menschlicher Zelllinie -rekombinantes-humanes FVIII (Simoctocog alfa human-cl-rhFVII I)	Octapharma	Zugelassen
FVIII-Ersatz	Hämophilie A	Refacto AF®	Moroctocog alfa	Pfizer	Zugelassen
Ersatz FVIII	Hämophilie A	Octanate	-	Octapharma	Zugelassen

aus Plasma gewonnen					
FVIII-Ersatz aus Plasma gewonnen	Hämophilie A	Emoclot/Klott/Emowil	-	Kedrion	Zugelassen
FVIII-Ersatz aus Plasma gewonnen	Hämophilie A	Beriate	-	CSL Behring	Zugelassen
FVIII-Ersatz aus Plasma gewonnen	Hämophilie A	Immunate	-	Takeda	Zugelassen
FVIII-Ersatz aus Plasma gewonnen	Hämophilie A	Factane	-	LFB	Zugelassen
FVIII-Ersatz aus Plasma gewonnen	Hämophilie A	Haemoctin	-	Biotest	Zugelassen
FVIII-Ersatz aus Plasma gewonnen	Hämophilie A	Koate DVI	-	Grifols	Zugelassen
FIX-Ersatz	Hämophilie B	Alprolix®	rFIXFc (Eftrenonacog alfa)	Sobi	Zugelassen
Ersatz-FIX	Hämophilie B	BeneFIX®	Nonacog alfa	Pfizer	Zugelassen
FIX-Ersatztherapie	Hämophilie B	Idelvion®	rFIX-FP / rekombinantes Faktor-IX-Albumin-Fusionsprotein	CSL Behring	Zugelassen
FIX-Ersatz	Hämophilie B	Refixia® / Rebinyn® rFIX-GP / N9-GP	Rekombinantes FIX glykopyglyliert / rFIX-GP (Nonacog-beta-Pegol)	Novo Nordisk	Zugelassen
FIX-Ersatz	Hämophilie B	RIXubis®	Nonacog Gamma	Takeda	Zugelassen
FIX-Ersatz aus Plasma gewonnen	Hämophilie B	Immunine/Immunine Stim Plus	-	Takeda	Zugelassen
FIX-Ersatz aus Plasma gewonnen	Hämophilie B	Octanine	-	Octapharma	Zugelassen

FIX-Ersatz aus Plasma gewonnen	Hämophilie B	BETAFACT	-	LFB	Zugelassen
Ersatz-FIX aus Plasma gewonnen	Hämophilie B	AimaFIX/IXED	-	Kedrion	Zugelassen
FIX-Ersatz aus Plasma gewonnen	Hämophilie B	Alphanin	-	Grifols	Zugelassen
Ersatztherapie mit Faktor XIII	Faktor-XIII-Mangel	NovoThirteen®/Tretten	Rekombinantes FXIII (catridecacog)	Novo Nordisk	Zugelassen
Aus Plasma gewonnene Fibrinogenkonzentrate	Fibrinogenstörungen	CLOTTAFACT	-	LFB	Zugelassen
Aus Plasma gewonnene Fibrinogenkonzentrate	Fibrinogenstörungen	RiaSTAP	-	CSL Behring	Zugelassen
Aus Plasma gewonnene Fibrinogenkonzentrate	Fibrinogenstörungen	Fibryga	-	Octapharma	Zugelassen
Ersatz für Faktor II (Prothrombin)	Faktor-II-Mangel (Prothrombin)	Uman-Komplex, Confidex, Beriplex, Octaplex und Cofact sind Prothrombinkomplexe, aber sie sind nicht die einzigen: Es gibt auch Proplex, Kedcom und Protromplex	-	Kedrion	Zugelassen
Ersatzfaktor II (Prothrombin)	Faktor II (Prothrombin) Mangel	Confidex	-	CSL Behring	Zugelassen
Ersatzfaktor II (Prothrombin)	Faktor II (Prothrombin) Mangel	Beriplex	-	CSL Behring	Zugelassen
Ersatzfaktor II (Prothrombin)	Faktor II (Prothrombin) Mangel	Octaplex	-	Octapharma	Zugelassen

Ersatzfaktor II (Prothrombin)	Faktor II (Prothrombin) Mangel	Kofaktor	-	Prothya Biosolutions	Zugelassen
----------------------------------	--------------------------------------	----------	---	-------------------------	------------



ZUGELASSENE BYPASS-MITTEL

Produktart	Indikation / Behandlung von	Produktname(n)	Wirkmechanismus	Entwickler / Hersteller	Entwicklungsstadium
Bypass-Mittel	Hämophilie A oder B mit Inhibitoren	Sevenfact®/ Cevenfacta®	Rekombinantes FVIIa-jncw (Eptacog beta)	LFB	Zugelassen in den USA und Mexiko (unter dem Markennamen Sevenfact®) Zugelassen in Europa und Großbritannien unter dem Markennamen Cevenfacta®
Bypass-Mittel	Hämophilie A oder B mit Inhibitoren	NovoSeven® / NovoSeven® RT	Rekombinantes FVIIa (Eptacog alfa)	Novo Nordisk	Zugelassen
Bypass-Mittel	Hämophilie A oder B mit Inhibitoren	Feiba	Aktiviertes Prothrombinkomplex Konzentrat	Takeda	Zugelassene

ZUGELASSENE NICHT-ERSATZTHERAPIEN

Art des Produkts	Indikation / Behandlung von	Produktname(n)	Wirkmechanismus	Entwickler / Hersteller	Entwicklungsstadium
Bispezifischer monoklonaler Antikörper	Schwere und mittelschwere Hämophilie A	Hemlibra®	FVIII-Mimetikum, bispezifischer monoklonaler Antikörper, der an FIXa und FX	Roche	Zugelassen
NRT Anti-TFPI	Hämophilie A oder B mit oder ohne Inhibitoren	Concizumab	Anti-Gewebefaktor-Signalweg-Inhibitor (Anti-TFPI)	Novo Nordisk	Zugelassen
NRT Anti-TFPI	Hämophilie A oder B mit oder ohne Inhibitoren	Marstacimab	Anti-Gewebefaktor-Signalweg-Inhibitor (Anti-TFPI)	Pfizer	Zugelassen

ZUGELASSENE GENTHERAPIEN

Art des Produkts	Indikation / Behandlung von	Produktname(n)	Wirkmechanismus	Entwickler / Hersteller	Entwicklungsstadium
Gentherapie	Hämophilie A	Roctavian™ Valoctocogene roxaparvovec BMN-270	AAV5-huFVIII-S Q Valoctocogene roxaparvovec	BioMarin	Im Mai 2026 eingestellt
Gentherapie	Hämophilie B	Hemgenix® AMT-061	Gentherapie unter Verwendung eines AAV5- Vektors mit der FIX-Padua- Variante (Etranacogene Dezaparvovec)	CSL Behring	Zugelassen
Gentherapie	Hämophilie B	BEQVEZ® PF-06838435 Fidanacogene Elaparvovec (früher SPK- 9001)	Padua-Variante (rAAV-Spark100) (Fidanacogene Elaparvovec)	Pfizer	Eingestellt

