

## **Gentherapie der Hämophilie**

WOLFGANG MIESBACH, HÄMOSTASEOLOGIE/HÄMOPHILIEZENTRUM, MEDIZINISCHE KLINIK 2, UNIVERSITÄTSKLINIKUM FRANKFURT

*In Deutschland wurden kürzlich zwei Gentherapien, Roctavian für Hämophilie A und Hemgenix für Hämophilie B, zugelassen. Diese Therapien repräsentieren einen signifikanten Durchbruch in der Behandlung genetischer Erkrankungen, insbesondere bei monogenetischen Leiden wie der Hämophilie. Die Gentherapie korrigiert diese genetischen Fehler, indem sie funktionsfähige Gene in die Leberzellen einführt. Dies ermöglicht eine nachhaltige körpereigene Produktion des Blutgerinnungsfaktors, was nach einer einmaligen intravenösen Infusion des Gentherapiekonstrukts zu einer Reduzierung des Blutungsrisikos bei den Betroffenen führt.*

*Neben der Gentherapie gibt es etablierte Behandlungsmethoden für Hämophilie, wie die prophylaktische Substitution von Gerinnungsfaktoren und die Verabreichung eines bispezifischen Antikörpers bei Hämophilie A. Diese Methoden werden kontinuierlich verbessert, beispielsweise durch die weitere Entwicklung länger wirksamer Medikamente.*

*Die Wahl der geeigneten Therapie hängt von den spezifischen Bedürfnissen und Bedingungen jedes Patienten ab. Wichtig ist dabei, die potenziellen Risiken der Gentherapie gegen ihre vielversprechenden Ergebnisse abzuwägen. Dadurch kann für jeden Patienten eine individuell abgestimmte, effektive Behandlungsstrategie entwickelt werden.*

## **Hämophilie und Therapiemöglichkeiten**

Hämophilie ist eine Erkrankung, die oft spontane Blutungen in Gelenken, Muskeln und Weichteilen verursacht, was zu akuten Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und chronischen Zuständen wie Synovitis und Arthropathie führen kann. Bei Hämophilie A ist die Konzentration des Gerinnungsfaktors VIII reduziert, bei Hämophilie B Faktor IX. Betroffene müssen häufig auf Aktivitäten wie Sport verzichten und können im späteren Leben Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen erleiden, die auch ihre sozialen Interaktionen und ihre Lebensqualität beeinträchtigen können (1).

Die Behandlung der Hämophilie-Patienten hat bedeutende Fortschritte gemacht (2). In den frühen 1970er Jahren kam die Ersatztherapie mit Gerinnungsfaktoren auf den Markt, gefolgt von der viralen Inaktivierung von aus Blutplasma gewonnenen Faktorkonzentraten in den 1980er Jahren und der Entwicklung rekombinanter Gerinnungsfaktoren in den 1990ern. Prophylaktische Verabreichung von Faktorkonzentraten und Heimbehandlungen ermöglichen

es, Blutungen bei den Betroffenen zu reduzieren und ihre Krankheitslast zu verringern. Durch die Versorgung in Hämophiliezentren, die Verfügbarkeit von Fachwissen und mit Unterstützung von Patientenorganisationen konnten ebenfalls erhebliche Fortschritte in der Behandlung dieser Patientengruppe erzielt werden.

Als Standardtherapie der Hämophilie gilt die frühe prophylaktische Faktorerersatztherapie (2). Plasmatische oder rekombinante Faktorpräparate bieten effektive Behandlung und Blutungsprophylaxe. Kürzlich zugelassene Faktorkonzentrate mit verlängerter Halbwertszeit vereinfachen Prophylaxe und Therapie, indem sie die Verabreichungshäufigkeit verringern. Emicizumab, ein subkutan applizierter bispezifischer Antikörper, erweitert die Dosierungsintervalle bei schwerer und moderater Hämophilie A und bei Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern.

Die Bundesärztekammer empfiehlt seit 2020 eine prophylaktische Therapie für alle Patienten mit Talspiegeln von mindestens 3-5 % bei Verwendung von FVIII- und FIX-Konzentraten mit verlängerter Halbwertszeit (3). Laut der World Federation of

Hemophilia sollten Kinder frühzeitig mit der Prophylaxe beginnen (4).

Trotz optimaler, frühzeitiger, hochdosierter prophylaktischer Behandlung können Einblutungen in Gelenke und deren Folgen nicht immer verhindert werden. Mikroblutungen, die anfangs subklinisch sind, können unbemerkt bleiben und die Gelenkfunktion verschlechtern (5).

Die Gentherapie bietet die Möglichkeit, bessere Ergebnisse bei der Gelenkgesundheit und Lebensqualität zu erreichen, als dies mit aktuellen Hämophilieprodukten möglich ist. Während die reguläre prophylaktische Behandlung intravenöse oder bei Hämophilie A auch subkutane Injektionen erfordert, könnte die Gentherapie eine dauerhafte Erhöhung der Gerinnungsfaktorenspiegel nach nur einer intravenösen Injektion ermöglichen.

In Deutschland belaufen sich die jährlichen Kosten für die Behandlung eines Patienten mit schwerer Hämophilie A auf geschätzte 320.000 Euro (2). Es kann angenommen werden, dass Gentherapie langfristig kostengünstiger sein könnte als kontinuierliche Faktorensubstitution, vor allem

aufgrund der einmaligen Anwendung und potenziell langfristigen Wirkung. Für die Gentherapie der Hämophilie A, Roctavian, wurde ein Erstattungsbetrag festgelegt, der den Zusatznutzen der Therapie widerspiegelt, auch ohne Langzeitdaten. Dies basiert auf einem Performance-Modell und einer Mindestvertragslaufzeit von drei Jahren. In diesem prospektiven Kohortenmodell wird ein ergebnisbasierter Erstattungsbetrag berechnet, und der Hersteller führt eine begleitende Datenerhebung durch. Der Erstattungsbetrag soll regelmäßig angepasst werden, basierend auf den Therapieerfolgen, die durch das Deutsche Hämophilieregister dokumentiert werden.

### **Prinzip der AAV-basierten Gentherapie**

Die AAV-basierte Gentherapie (AAV = Adeno-assoziiertes Virus) zielt darauf ab, langfristig den fehlenden Gerinnungsfaktor in einer ausreichenden und stabilen Menge vom Körper selbst produzieren zu lassen. Dadurch sollen Blutungen redu-

ziert und die Notwendigkeit für Ersatztherapien verringert oder sogar eliminiert werden.

Für den Gentransfer wird eine funktionelle Kopie des Gerinnungsfaktor-Gens mittels eines Vektors in die Zielzellen eingeschleust. Adeno-assoziierte Virus (AAV) basierte rekombinante Vektoren sind in der In-vivo-Gentherapie beliebt, weil sie sicher sind und nicht mit Krankheiten in Verbindung gebracht werden. Sie zeigen eine hohe Affinität zur Leber (Lebertropismus) und integrieren das virale Genom in der Regel nicht in das Genom der Wirtszelle. Nach der Transduktion in die Zielzellen gelangt das therapeutische Gen in den Zellkern, wo die Produktion des therapeutischen Proteins, also des Gerinnungsfaktors, einsetzt (6).

Die Gründe, warum Hämophilie ein ideales Ziel für die AAV-basierte Gentherapie ist, sind vielfältig:

- Die Hämophilie ist eine monogene Erkrankung, bei der die Expression eines funktionellen Gerinnungsfaktors die Krankheitssymptome verbessern kann.

- Selbst eine geringe Erhöhung der Aktivität des Gerinnungsfaktors kann das Blutungsrisiko erheblich reduzieren, was einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen hat.
- Die genetischen Transkripte für Faktor VIII (FVIII) und Faktor IX (FIX) sind klein genug, um in einen AAV-Vektor zu passen, der eine maximale Kapazität von etwa 4,7 Kilobasen hat.
- Hämophilie ist eine gut charakterisierte Erkrankung mit etablierten und einfach zu überwachenden klinischen Endpunkten wie Plasmaaktivität und Blutungsepisoden. Dies erleichtert die Bewertung der Wirksamkeit der Gentherapie.

Gentherapie ist für erwachsene Männer mit schwerer Hämophilie A oder B geeignet, ohne Hemmkörper und schwere Begleiterkrankungen. Studien für Jugendliche sind geplant. Die Leber, Zielorgan dieser Therapie, sollte gesund sein; frühere Hepatitis B- oder C-Infektionen sind kein Hindernis bei aktuell normaler Leberfunktion.

Die Therapieeffektivität kann durch Antikörper gegen Adeno-assoziierte Viren (AAV) beeinträchtigt werden, die bei bis zu 50% der Patienten vorkommen. Bei Hämophilie A ist das Vorhandensein von AAV-Antikörpern ein Ausschlusskriterium für Roctavian, während bei Hämophilie B und Hemgenix dies nicht automatisch der Fall ist, da trotz vorhandener Antikörper ein gutes Ansprechen beobachtet wurden.

### **Ergebnisse klinischer Studien zur Gentherapie der Hämophilie**

Klinische Studien zur Gentherapie werden seit mehr als 25 Jahren durchgeführt, und die Gentherapie für Hämophilie A und Hämophilie B findet nach ihrer Zulassung Eingang in die medizinische Praxis.

Nach einer Publikation im Jahr 2000 wurde erstmals ein AAV-Vektor des Serotyps 2, der menschliches FIX exprimiert (2 x 10<sup>11</sup> Vektorkopien (vc)/kg), zur Transduktion des Skelettmuskels von drei Teilnehmern mit Hämophilie B beschrieben (7). Die Daten zeigten eine Expression des Vektors sowie von FIX in Muskelbiopsien, jedoch nur bescheidene klinische

Veränderungen der zirkulierenden FIX-Spiegel. Eine FIX-Substitution war weiterhin notwendig.

Aktuell werden 59 klinische Studien zur Gentherapie bei Hämophilie durchgeführt (8). Sowohl für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie-A als auch mit Hämophilie B befinden sich mehrere Gentherapie-Studien in der Phase 3.

### **Studien zur Gentherapie bei Hämophilie A**

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Gentherapie bei Patienten mit Hämophilie A wurde in der am weitesten fortgeschrittenen Studie über einen Zeitraum von mehreren Jahren nachgewiesen. In dieser Pilotstudie wurde 15 Männern mit schwerer Hämophilie A das FVIII-Gen über einen AAV-basierten Vektor verabreicht. Ziel war es, eine Gerinnungsfaktoraktivität von mindestens 5% zu erreichen. Tatsächlich wurden Gerinnungsfaktorkonzentrationen von 50 bis 150 IU/dL erreicht, die mit den bei gesunden Personen beobachteten Werten vergleichbar sind. Es wurden keine spontanen Blutungen beobachtet, auch nicht

nach schweren Traumata oder notwendigen Operationen. Nach drei Jahren lag die FVIII-Aktivität der Teilnehmer der Phase-1-Studie bei 33% (4-100%; n=13) und in einer anderen niedrig dosierten Gruppe nach zwei Jahren bei 15% (6-22 %). Bei diesen Faktorkonzentrationen konnte die regelmäßige Faktorsubstitution schnell eingestellt werden, und die meisten Patienten entwickelten keine weiteren Blutungen, weder spontan noch nach einer Verletzung. Auffällig war in dieser Studie, dass die Faktorwerte von Jahr zu Jahr abnahmen, und es bleibt abzuwarten, wie sich die Faktorkonzentration weiter entwickeln wird (9).

Kürzlich wurden weitere Daten veröffentlicht. Danach behielten auch nach fünf und vier Jahren vier von sieben bzw. drei von sechs Teilnehmern in den Kohorten mit  $6 \times 10^{13}$  bzw.  $4 \times 10^{13}$  vg/kg im Median einen FVIII-Spiegel von  $>5$  IE/dl; dies entspricht einer leichten Hämophilie. Keiner der Patienten nahm die FVIII-Prophylaxe wieder auf, und acht von 13 Probanden berichteten, keine Blutungen in den letzten zwei Jahren erlitten zu haben.

Die Verbesserung der Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert hielt weiter an (10).

In zwei wichtigen Phase-3-Studien zur Behandlung von Hämophilie A mit Gentherapie wurden signifikante Ergebnisse erzielt. In der Studie zu Valoctocogen Roxaparvovec, die zur Zulassung des Medikaments Roctavian führte, erhielten Teilnehmer mit schwerer Hämophilie A eine einmalige Dosis des Medikaments. Dies resultierte in einem deutlichen Anstieg der FVIII-Aktivität im Durchschnitt auf 42% nach wenigen Wochen. Im ersten Jahr nach der Infusion stieg die durchschnittliche FVIII-Aktivität auf 23,9%. Über die nächsten drei Jahre wurde jedoch ein allmählicher Rückgang der FVIII-Expression beobachtet, mit einem mittleren Wert von 8,3% am Ende des dritten Jahres (11).

Bei der Gentherapie der Hämophilie A zeigten sich somit initial deutlich erhöhte Faktorspiegel, die jedoch im weiteren Verlauf wieder abnahmen. Es bleibt abzuwarten, wie sich die Faktorenwerte weiter entwickeln werden und ob auch zukünftige Studien zur Gentherapie der Hämophilie A

mit den Jahren einen ähnlichen Wirkverlust aufzeigen.

### **Gentherapie Studien zur Hämophilie B**

Die ersten bahnbrechenden Ergebnisse zur Gentherapie bei Hämophilie B wurden in den Jahren 2011 und 2014 veröffentlicht. Nach Durchführung der Therapie wurde auch noch Jahre später ein beständiger Anstieg des FIX-Spiegels um 5-7% beobachtet (12). Die Autoren haben nun die kontinuierliche Genexpression über die letzten acht Jahre nachverfolgt (13). Die Blutungsrate ging um 90% zurück, so dass einige Patienten die regelmäßige prophylaktische Substitution mit einem Gerinnungsfaktorkonzentrat einstellen konnten. Bei diesen Patienten traten keine weiteren Blutungen auf, auch nicht bei sportlichen Aktivitäten.

Im Rahmen einer weiteren Studie zur Hämophilie B, bei der ein AAV5-Vektor zur Übertragung eines kodon-optimierten FIX-Transgens verwendet wurde, sind nun seit mehr als fünf Jahren Daten gesammelt

worden. Diese zeigen, dass die Teilnehmer eine stabile FIX-Expression aufweisen und die FIX-Prophylaxe langfristig absetzen konnten [14].

Bei neueren Studien zur Gentherapie der Hämophilie B wird eine hochaktive Variante des Faktor IX (Padua-Variante) eingesetzt, um höhere Wirkspiegel zu erreichen.

Aktuell werden zwei Phase-3-Studien zum Thema durchgeführt. Die Studie, die zur Zulassung von Hemgenix (Etranacogene dezaparvovec) führte, umfasste 54 Teilnehmer im Alter von 19 bis 75 Jahren (15).

Zwei Jahre nach der Gentherapie erreichten die Studienteilnehmer durchschnittliche FIX-Spiegel von 41,5%. Dies führte zu einem Rückgang der Gelenkblutungen um 80%, selbst nach Beendigung der vorherigen Faktorthherapie. Bemerkenswert war, dass auch Patienten mit nachgewiesenen Antikörpern gegen AAV gute Behandlungsergebnisse zeigten.

## **Limitationen der Gentherapie und mögliche Nebenwirkungen**

Die Gentherapie ist eine neue und innovative Therapie mit großem Potential, die Beschwerdesymptomatik der Hämophilie-Patienten deutlich zu mildern und zu einer gesteigerten Lebensqualität beizutragen. Es gibt jedoch auch Herausforderungen und potenzielle Nebenwirkungen, die im Weiteren besprochen werden.

Eine Herausforderung bei der Gentherapie ist das Vorhandensein bereits vorhandener, neutralisierender Antikörper gegen verschiedene AAV-Serotypen, was erklärt, warum nicht für jeden Patienten der AAV-basierte Gentherapieansatz geeignet ist. Bis zu 50% der Personen in der Allgemeinbevölkerung und viele für eine Gentherapie in Frage kommende Patienten weisen von vornherein neutralisierende Antikörper auf, was den langfristigen Erfolg der Behandlung einschränken kann. (6).

Eine häufige Nebenwirkung der Gentherapie sind Leberwerterhöhungen, die mit einem Rückgang oder Verlust der Genexpression einhergehen können. Wichtig ist

die engmaschige Kontrolle der Patienten, um so früh wie möglich die Behandlung mit einer Immunsuppression einleiten zu können.

Während es in den durchgeführten Studien bislang zu keinen anhaltenden, schweren Nebenwirkungen kam, kann in vielen Fällen eine unvorhersehbare T-Zell-induzierte Immunantwort gegen transduzierte Leberzellen auftreten, die Kapsidfragmente des viralen Vektors auf ihrer Oberfläche präsentieren, was zu einem asymptomatischen und transienten Anstieg der Transaminasen, insbesondere der GPT, und in der Folge zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung der Gentherapie führen kann. Bisher konnten alle aufgetretenen Leberwerterhöhungen mit einer vorübergehenden immunsuppressiven Therapie, z.B. mit Kortison, erfolgreich behandelt werden. Bei einigen Patienten konnte jedoch der ursprünglich erhöhte Gerinnungsfaktorenspiegel nicht wieder erreicht werden (6).

Darüber hinaus wurden mittels Untersuchungen an Hunden Daten über einen längeren Zeitraum gesammelt, die zwar die anhaltende Sicherheit und Wirksamkeit



des Gentransfers in die Leber zur Behandlung der Hämophilie belegen, jedoch auch einen gewissen Anteil von Virus-Integration in das Genom nachweisen [16]. Daher ist die weitere Nachbeobachtung und regelmäßige Kontrolluntersuchung von Patienten nach Gentherapie zwingend erforderlich.

Schließlich wird daran gearbeitet, gentherapeutische Ansätze auch für Kinder und Jugendliche anzubieten. Für die Gentherapie der Kinder sind vermutlich andere Konzepte erforderlich, da die sich die Leber im Kindesalter noch im Wachstum befindet und daher nicht von einem konstanten Ansprechen dieser Form der Gentherapie auszugehen ist. Hier könnten andere Verfahren zur Anwendung kommen, wie z.B. Gene-Editing, womit zielgerichtete Veränderungen des betreffenden Gens vorgenommen werden können.

## **Schlussbemerkung**

In naher Zukunft wird sich das Leben eines Hämophilie-Patienten in Bezug auf Lebensqualität und -erwartung hoffentlich nicht wesentlich von dem gerinnungsgesunder Menschen unterscheiden. Bei der Therapie der Hämophilie bleibt es - wie auch bei Einsatz von Blutpräparaten in anderen Bereichen - wichtig, streng auf evidenzbasierte Indikationen sowie die Auswahl der Präparate und deren Dosierung zu achten. Hierbei wird es erforderlich sein, die Verantwortlichkeiten zur Durchführung einer Gentherapie je nach Vorkenntnis und den zur Verfügung stehenden Möglichkeiten, wie z.B. in einem Hub- und -Spoke-Model, aufzuteilen, damit die Gentherapie auch nach einer möglichen Zulassung sicher und effektiv durchgeführt werden kann (17).

## Literatur

1. Miesbach W, Eladly F. Current and Future Options of Haemophilia A Treatments. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Apr 1:1-8. doi: 10.1080/14712598.2021.1908993. Epub ahead of print. PMID: 33769892.
2. Miesbach W, Schwäble J, Müller MM, Seifried E. Treatment Options in Hemophilia. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Nov 22;116(47):791-798. doi: 10.3238/arztebl.2019.0791. PMID: 31847949; PMCID: PMC6937545.
3. <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapietransfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: *Haemophilia*. 2021 Jul;27(4):699. PMID: 32744769.
5. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2038-44. doi: 10.1182/blood-2015-01-528414. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25712992.
6. Leebeek FWG, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood*. 2021 Sep 16;138(11):923-931. doi: 10.1182/blood.2019003777. PMID: 34232980.
7. Kay MA, Manno CS, Ragni MV, Larson PJ, Couto LB, McClelland A, Glader B, Chew AJ, Tai SJ, Herzog RW, Arruda V, Johnson F, Scallan C, Skarsgard E, Flake AW, High KA. Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nat Genet*. 2000 Mar;24(3):257-61. doi: 10.1038/73464. PMID: 10700178.

8. Clinical.trials.gov
9. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, Laffan M, Russell CB, Li M, Pierce GF, Wong WY. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):29-40. doi: 10.1056/NEJMoa1908490. PMID: 31893514.
10. Pasi KJ, Laffan M, Rangarajan S, Robinson TM, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, Yang X, Kim B, Pierce GF, Wong WY. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvec in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2021 Aug 11. doi: 10.1111/hae.14391. Epub ahead of print. PMID: 34378280.
11. Mahlangu J, Kaczmarek R, von Drygalski A, Shapiro S, Chou SC, Ozelo MC, Kenet G, Peyvandi F, Wang M, Madan B, Key NS, Laffan M, Dunn AL, Mason J, Quon DV, Symington E, Leavitt AD, Oldenburg J, Chambost H, Reding MT, Jayaram K, Yu H, Mahajan R, Chavele KM, Reddy DB, Henshaw J, Robinson TM, Wong WY, Pipe SW; GENER8-1 Trial Group. Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvec Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2023 Feb 23;388(8):694-705. doi: 10.1056/NEJMoa2211075.
12. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, Rosales C, Chowdary P, McIntosh J, Della Peruta M, Lheriteau E, Patel N, Raj D, Riddell A, Pie J, Rangarajan S, Bevan D, Recht M, Shen YM, Halka KG, Basner-Tschakarjan E, Mingozi F, High KA, Allay J, Kay MA, Ng CY, Zhou J, Cancio M, Morton CL, Gray JT, Srivastava D, Nienhuis AW, Davidoff AM. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1994-2004. doi: 10.1056/NEJMoa1407309. PMID: 25409372; PMCID: PMC4278802.
13. Nathwani AC, Tuddenham EGD. Haemophilia, the journey in search of a cure. 1960-2020. *Br J Haematol*. 2020 Nov;191(4):573-578. doi: 10.1111/bjh.17155. PMID: 33190257.

14. Miesbach W et al. Five Year Data Confirms Stable FIX Expression and Sustained Reductions in Bleeding and Factor IX Use Following AMT-060 Gene Therapy in Adults with Severe or Moderate-Severe Hemophilia B oral presentation ISTH 2021
15. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W, Lattimore S, Peerlinck K, Van der Valk P, Coppens M, Kampmann P, Meijer K, O'Connell N, Pasi KJ, Hart DP, Kazmi R, Astermark J, Hermans CRJR, Klamroth R, Lemons R, Visweshwar N, von Drygalski A, Young G, Crary SE, Escobar M, Gomez E, Kruse-Jarres R, Quon DV, Symington E, Wang M, Wheeler AP, Gut R, Liu YP, Dolmetsch RE, Cooper DL, Li Y, Goldstein B, Monahan PE. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. *N Engl J Med.* 2023 Feb 23;388(8):706-718. doi: 10.1056/NEJMoa2211644. PMID: 36812434.
16. Nguyen GN, Everett JK, Kafle S, Roche AM, Raymond HE, Leiby J, Wood C, Assenmacher CA, Merricks EP, Long CT, Kazazian HH, Nichols TC, Bushman FD, Sabatino DE. A long-term study of AAV gene therapy in dogs with hemophilia A identifies clonal expansions of transduced liver cells. *Nat Biotechnol.* 2021 Jan;39(1):47-55. doi: 10.1038/s41587-020-0741-7. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33199875; PMCID: PMC7855056.
17. Miesbach W, Chowdary P, Coppens M, Hart DP, Jimenez-Yuste V, Klamroth R, Makris M, Noone D, Peyvandi F. Delivery of AAV-based gene therapy through haemophilia centres-A need for re-evaluation of infrastructure and comprehensive care: A Joint publication of EAHAD and EHC. *Haemophilia.* 2021 Nov;27(6):967-973. doi: 10.1111/hae.14420. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34553460.

### **Potenzielle Interessenskonflikte**

Bayer, Biomarin, Biotest, CSL Behring, Chugai, Freeline, LFB, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi, Sigilon, sobi, Takeda/Shire, uniQure

### **Wir danken dem Autor!**

### **Kontakt Daten**

Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach  
Hämostaseologie/Hämophiliezentrum  
Medizinische Klinik 2, Universitätsklinikum Frankfurt  
Frankfurt am Main, Telefon: +49 69 6301-5051,  
Email: miesbach@em.uni-frankfurt.de