

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

GTH Akademie
Highlights 2019
Aktuelle Entwicklungen
in der Hämostaseologie

**Innovative Hämophilietherapie:
Klinische Studien**

Andreas Tiede
Medizinische Hochschule Hannover

M-H
Medizinische Hochschule
Hannover

01.04.2019 Innovative Hämophilietherapie

Urheberrecht, Copyright und Produkthaftung

GTH Akademie
Highlights 2019

Veranstalter und Herausgeber:
GTH Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e.V.
Gustavstraße
Hannover 61
30676 Berlin / Germany
Telefon +49 221 2612-516
Telefax +49 221 2612-100
mail@gth-online.org
www.gth-online.org

Wissenschaftliche Leitung/ Steering Committee:
Prof. Dr. Andreas Tiede, Hannover
PD Dr. Jan Beyen-Meestersdorf, Dresden
Prof. Dr. Andreas Greifsafer, Gießen
Prof. Dr. Ingrid Rabinger, Wien
Prof. Dr. Barbara Zieger, Freiburg

© Dieses Dokument ist urheberrechtlich geschützt. Die Weitergabe der Inhalte, Texte, Grafiken, Zeichnungen, Tabellen, Bilder o. Ä. im Ganzen oder in Teilen ist grundsätzlich untersagt. Es dürfen keinerlei Kopien oder Abschriften – auch in digitaler Form – gefertigt werden. Ausnahmen bedürfen der schriftlichen Genehmigung der GTH.

Produkthaftung:
Die Informationen der einzelnen Beiträge sind von den Autoren mit der berufsmäßigen Sorgfalt erbracht und auf der Grundlage des jeweils neuesten Standes der Wissenschaft erbracht. Die Autoren und der Veranstalter übernehmen keinerlei Haftung für etwaige Personen- oder Sachschäden, die durch den Rückgriff auf die wissenschaftlichen Beiträge entstanden sind.

2

Interessenskonflikte

GTH Akademie
Highlights 2019

Forschungsunterstützung (letzte 5 Jahre):
Bayer, Biotest, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Shire, SOBI

Honorare für Vorträge und Beratung (letzte 5 Jahre):
Alnylam, Bayer, Biogen Idec, Biotest, Chugai, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Shire, SOBI

Unterstützung für Teilnahme an Kongressen und Fortbildungen (letzte 5 Jahre):
Bayer, Biotest, Chugai, CSL Behring, Octapharma, Pfizer, Shire, SOBI

Sonstiges (letzte 5 Jahre):
Keine

3

Innovationen in der Hämophilietherapie.

GTH Akademie
Highlights 2019

1. Länger wirksame Faktorkonzentrate
2. Non-Faktor-Therapie
3. Gentherapie

4

Innovationen in der Hämophilietherapie.

GTH Akademie
Highlights 2019

1. Länger wirksame Faktorkonzentrate
2. Non-Faktor-Therapie
3. Gentherapie

5

Herausforderungen der heutigen Hämophilietherapie

GTH Akademie
Highlights 2019



Foto: Referent mit Genehmigung von Patient und Eltern

6

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

Herausforderungen der heutigen Hämothilotherapie

Kurze Halbwertszeit: FVIII 10-16 h¹

Intravenöser Zugang²

Neutralisierende Hemmkörper: 20-30%²

1. Tiede A. J Thromb Haemost 2015;13:5176-9.
2. WFH Guidelines for the Management of Haemophilia, 2nd Edition.

Länger wirksame Faktor-Konzentrate

Produktklassen nach Mechanismus

Fc-Fusion	Albumin-Fusion	PEGylierung	Single Chain
<ul style="list-style-type: none"> Immunoglobulin Fc-Teil Bindung an neonatales Fc-Rezeptor verbindet lysosomale Degradation 	<ul style="list-style-type: none"> Albumin-Fusion über Linker-Peptid 	<ul style="list-style-type: none"> Zielgerichtete oder zufällige Kopplung nach rekombinanter Biosynthese 	<ul style="list-style-type: none"> Entwickelt, um VWF-Bindung zu verstärkern Geringer Effekt auf t_{1/2}

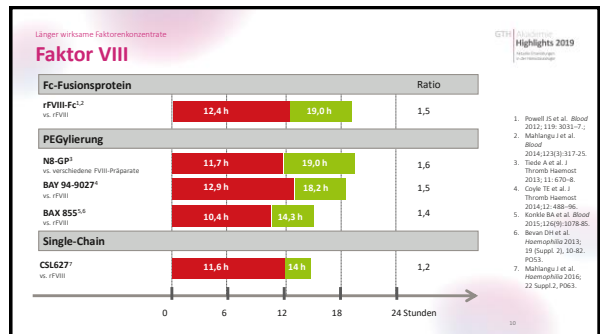
Länger wirksame Faktorenkonzentrate

Faktor VIII

Mechanismus	Kürzel	Generischer Name (Handelsname)	Hersteller	Ref.
Fc-Fusionsprotein	rFVIII-Fc	Efmoroctocog alfa (Elocta)	Bioverativ/SOBI	(1)
	BAX 855	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	Baxalta (Shire, Takeda)	(2)
PEGylierung	BAY 94-9027	Damocotocog alfa pegol (Jivi)	Bayer	(3)
	N8-GP	Turoctocog alfa pegol*	Novo Nordisk	(4)
Single-Chain	CSL627	Lonocotocog alfa (Afstyla)	CSL Behring	(5)

* EMA Zulassung steht aus

1. Mahaling et al. Blood 2014; 123(15): 317-325.
2. Korhonen et al. Blood 2013; 122(9): 1078-1085.
3. Reding et al. J Thromb Haemost. 2017;15(3): 411-419.
4. Giangrande P et al. Thromb Haemost. 2017;117(2): 252-261.
5. Mahaling et al. Blood. 2016; 128(15): 630-637.

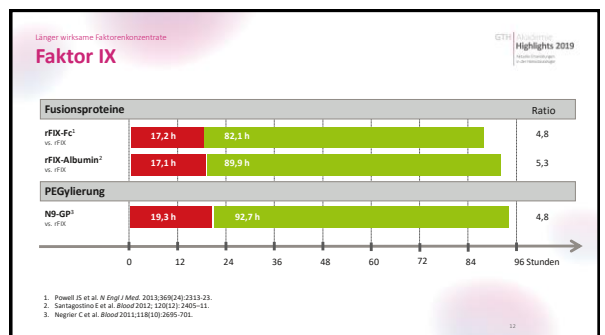


Länger wirksame Faktorenkonzentrate

Faktor IX

Mechanismus	Kürzel	Generischer Name (Handelsname)	Hersteller	Ref.
Fc-Fusion	rFIX-Fc	Eftrenonacog alfa (Alprolix)	Bioverativ/SOBI	(1)
Albumin-Fusion	FIX-FP	Albutreponacog alfa (Idelvion)	CSL Behring	(2)
PEGylierung	N9-GP	Nonacog beta pegol (Refixia)	Novo Nordisk	(3)

1. Powell et al. N Engl J Med. 2013; 369(24): 2313-2323.
2. Santagostino et al. Blood. 2016; 127(16): 1763-1769.
3. Collins et al. Blood. 2014; 124(24): 3893-3898.



© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

Langwirksame Faktorkonzentrate

Dosierung in der klinischen Praxis

Empfehlungen der Fachinformationen

Generischer Name (Handelsname)	Empfohlene Startdosierung	Empfohlene Anpassung
Elmoroctog alfa (Elocta)	50 IE/kg alle 3 bis 5 Tage	Je nach Ansprechen des Patienten im Bereich zwischen 25 und 65 IE/kg
Rutiroctog alfa pegol (Adynov)	40 bis 50 IE/kg zweimal wöchentlich im Abstand von 3 bis 4 Tagen	Nach erstem FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung
Emoroctog alfa pegol (Evi)	45-60 IE/kg alle 5 Tage	60 IE/kg alle 7 Tage oder 30-40 IE/kg zweimal wöchentlich
Lonocotog alfa (Aftalya)	20-50 IE/kg 2 bis 3 Mal wöchentlich	Je nach dem Ansprechen des Patienten

Highlight 1: Langwirksame Faktorkonzentrate

Indirect comparisons of efficacy and weekly factor consumption during continuous prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein and conventional recombinant factor VIII products.

Imo et al.

Haemophilia. 2017; 23 (3): 408-416

Highlight 1

Indirekter Vergleich Standard vs. langwirksamer FVIII

Klinische Studien und Postmarketing-Beobachtungen
Kontinuierliche Prophylaxe bei moderater oder schwerer Hämophilie A, 12-65 J.
Zugelassene rekombinante FVIII-Produkte
Dosierung und ABR berichtet
N = 7

Hintergrund

- Zulassungsstudien für Fc-FVIII und andere langwirksame FVIII-Produkte waren nicht vergleichend.

Methodik

- Indirekter Vergleich von ABR und Dosierung zwischen Phase-3 Studie mit Elmoroctog alfa und zugelassenen rekombinanten FVIII-Produkten.
- Systematische Literaturrecherche und Metaanalyse

Highlight 1

Indirekter Vergleich Standard vs. langwirksamer FVIII

Table 2. Study design overall study characteristics.

Study	Product	Design	Number of subjects	Severity of included subjects (ongoing factor VIII, IU ml ⁻¹)	Duration (weeks)
Makhsas et al. [17]	FVIII (Elocta) ^a	Open-label, normally randomized	165	<60	52
Taranito et al. [23]	FVIII (Adate) ^a	Open-label prophylactic regimen and double-blind, randomized, crossover FK comparison	108	>60	67
Shapiro [24]	FVIII (Adate) ^a	Open-label, nonrandomized continuation of Taranito et al. study [23]	41	>60	88
Valentino et al. [25]	FVIII (Adate) ^a	Open-label, randomized comparison of two prophylactic regimens and crossover comparison of standard vs. prophylactic regimens	73	>60	78
Recht et al. [26]	FVIII (Xenflo) ^a	Randomized, double-blind, crossover FK comparison followed by open-label, nonrandomized prophylaxis	94	>60	34
Lein et al. [27]	FVIII (Newough) ^a	Open-label, nonrandomized	130	>60	24
Tiede et al. [28]	FVIII (Newough) ^a	Open-label, single arm	32	>60	34
Pohlman et al. [29]	FVIII (REFACTO) ^a	Open-label postmarketing surveillance study in Germany and Austria (ongoing)	153	>60	110

^aStudy durations were up to indicated number of weeks but not all subjects were on study for same duration.
^bMakhsas et al. FVIII: study supplemented with Data on file, Beigun [18].

Highlight 1

Indirekter Vergleich Standard vs. langwirksamer FVIII

Die Metaanalyse der Studien mit Standard-FVIII ergab eine durchschnittliche Blutungsrate von 4,86 Blutungen pro Jahr.

Study (lead author)	Continuous prophylaxis regimen	Mean prophylaxis duration, weeks	ABR	
			Median	Mean ± SD ^a
Makhsas et al. [17]	1,4-2,4 times weekly, 25-65 IU kg ⁻¹	34,2	1,6	2,9 ± 3,9
individualized prophylaxis				
Taranito et al. [23]	1-4 times weekly, 25-60 IU kg ⁻¹	67	0/0	6,3 ± 6,9
Shapiro [24]	1-4 times weekly, 25-60 IU kg ⁻¹	88	0/0	6,0 ± 6,7
Valentino et al. [25]	2,3 times weekly, 25-60 IU kg ⁻¹	78	2,0	4,3 ± 5,1 ^b
	3,5 times weekly, 25-60 IU kg ⁻¹	88	49,1	1,0 ± 3,3 ± 8,8 ^b
Recht et al. [26]	3 times weekly, 30-60 IU kg ⁻¹	34	24,6	1,9 ± 3,9 ± 6,5
Lein et al. [27]	1-4 times weekly, 25-60 IU kg ⁻¹	24	2,4	3,7 ± 6,5 ± 8,3 ^b
Tiede et al. [28]	1-4 times weekly, 30-60 IU kg ⁻¹	34	0/0	0,9 ± 2,3 ± 3,7
Pohlman et al. [29]	1-4 times weekly, 25-60 IU kg ⁻¹	110	0/0	4,4 ± 6,4 ± 7,1

^aPostmarketing surveillance study: prophylactic regimen defined as ≥2 prophylactic administrations per week for ≥70% of weeks documented during 4 year^b

Highlight 1

Indirekter Vergleich Standard vs. langwirksamer FVIII

In 4 von 7 Studien sowie in der Pool-Analyse ABR mit Standard-FVIII signifikant höher

In 6 von 7 Studien war die Wochendosis mit Standard-FVIII höher (16 bis 38%). In 1 Studie war die Wochendosis niedriger (17%).

Study (lead author)	Mean prophylaxis duration, weeks	ABR (events/100 patient-years)	P-value	pFVIII consumption	Number of prophylaxis weeks	Difference in weekly factor consumption (pFVIII)		
						IU kg ⁻¹	%	P-value
Makhsas et al. [17]	34,2	1,6	<0,001	107	23,6	36%	0,02	
Taranito et al. [23]	67	0/0	<0,001	108	10	6%	0,02	
Shapiro [24]	88	0/0	<0,001	41	16,9	25%	0,02	
Valentino et al. [25]	78	2,0	<0,001	73	22,8	37%	0,02	
Recht et al. [26]	34	1,9	<0,001	94	12,4	18%	<0,001	
Lein et al. [27]	24	3,7	<0,001	130	14,1	17%	<0,001	
Tiede et al. [28]	34	0/0	<0,001	32	24,8	38%	<0,001	
Pohlman et al. [29]	110	4,4	<0,001	153	10,5	16%	<0,001	

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

Highlight 1

GTH Akademie Highlights 2019

„Our results suggest that individualized prophylactic treatment with rFVIIIc may result in lower bleeding rates while requiring fewer prescribed injections and lower overall weekly factor consumption as compared with more frequently injected rFVIII products.“

Wahl et al. Haemophilia 2017; 23(1): 408-416

19

Innovationen in der Hämophilieherapie.

GTH Akademie Highlights 2019

1. Länger wirksame Faktorenkonzentrate
2. Non-Faktor-Therapie
3. Gentherapie

Kunz

20

Non-Faktor-Therapie

Übersicht

GTH Akademie Highlights 2019

Conzilumab BAY 1093884 PF-06741086

Emicizumab

Fitusiran

AT

Prothrombin

Thrombin

Fibrinogen

Fibrin

21

Non-Faktor-Therapie

Übersicht

GTH Akademie Highlights 2019

	Emicizumab	Fitusiran	Conzilumab BAY 1093884 PF-06741086
Indikation	HA	HA und HB	HA und HB
Wirkweise	Bispezifischer Antikörper gegen FIX(a) und FX	siRNA zur Suppression der Antithrombin-Synthese	Anti-TFPI Antikörper
Administration	SC	SC	SC
Wirkdauer	Lange Plasma-t½ (30 Tage)	Kurze Plasma-t½, lange Wirkung in Zielzellen (Wochen)	Plasma-t½ abhängig von Dosis und Sättigung des Targets (Tage)
Entwicklungsstand	Zugelassen (FDA, EMA)	Phase 3	Phase 2 and 3

22

Non-Faktor-Therapie

Fitusiran

GTH Akademie Highlights 2019

- siRNA zur Suppression der Antithrombin-Synthese in Hepatozyten
- Verstärkung der Thrombin-Generierung

23

Non-Faktor-Therapie

Anti-TFPI

GTH Akademie Highlights 2019

- Supprimiert freies TFPI in der Zirkulation
- PK abhängig von der Dosis („Target-mediated Drug Deposition“)

24

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

Non-Faktor-Therapie
Anti-TFPI

GTN Akademie Highlights 2019

- Supprimiert freies TFPI in der Zirkulation
- PK abhängig von der Dosis („Target-mediated Drug Deposition“)
- Dosisabhängige Verstärkung der Thrombin-Generierung

Editor et al. J Thromb Haemost 2018; 18: 2384-95

Non-Faktor-Therapie
Emicizumab

GTN Akademie Highlights 2019

- Ersetzt die Funktion von FVIII
- Wirkung unabhängig von Antikörpern gegen FVIII

Editor et al. J Thromb Haemost 2018; 18: 2384-95

Non-Faktor-Therapie
Emicizumab

GTN Akademie Highlights 2019

Phase-3-Studie bei Patienten mit HA und Hemmkörper

	Prophylaxe Emicizumab	Bedarfsbehandlung mit Bypass-Produkten
Behandelte Blutungen pro Jahr (Median)	2.9	23.3
Anteil Patienten ohne Blutung über 6 Monate	63%	6%
Haem-A-QoL (gesamt)	14.0	7.0
Haem-A-QoL (physische Gesundheit)	21.6	10

O'Brien et al. N Engl J Med 2017; 377: 809-18

Highlight 2: Emicizumab

GTN Akademie Highlights 2019

Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A Without Inhibitors

Mahlangu et al.

N Engl J Med. 2018; 379(9): 811-822.

Highlight 2
Emicizumab bei HA ohne Hemmkörper

GTN Akademie Highlights 2019

Patienten mit schwerer Hämophilie A ab einem Alter von 12 Jahren, die zuvor mit einer Bedarfstherapie mit Faktor VIII behandelt worden waren, wurden 2:2:1 randomisiert:

- **Arm A:** Emicizumab Aufdosierung 3,0 mg/kg wöchentlich für 4 Wochen, dann **1,5 mg/kg wöchentlich** subkutan (n=36)
- **Arm B:** Emicizumab Aufdosierung 3,0 mg/kg wöchentlich für 4 Wochen, dann **3,0 mg/kg Emicizumab alle 2 Wochen** (n=35)
- **Arm C:** keine Prophylaxe, sondern **Bedarfsbehandlung mit FVIII** (n=18).

Eine weitere Gruppe von Patienten, die zuvor eine Prophylaxe mit Faktor VII erhalten hatten, wurden auf eine Prophylaxe mit Emicizumab 1,5 mg/kg wöchentlich umgestellt (Arm D, n=63, davon zuvor in NIS beobachtet n=48).

Mahlangu et al. N Engl J Med 2018; 379(9): 811-822

Highlight 2
Emicizumab

GTN Akademie Highlights 2019

Phase-3-Studie bei Patienten mit HA ohne Hemmkörper

	Arm A: Emi Q1W	Arm B: Emi Q2W	Arm C: Bedarfsbehandlung
Behandelte Blutungen pro Jahr MW (95% CI)	1,5 (0,9-2,5)*	1,3 (0,8-2,3)*	38,2 (22,9-63,8)
Anteil Patienten ohne behandelte Blutung über 6 Monate (95% CI)	56% (38-72)**	60% (42-76)**	0% (0-18)
Haem-A-QoL physische Gesundheit; Unterschied zu Arm C	+12,5 (-2,0 bis +27,0)	+16,0 (+1,2 bis 30,8)	--

* statistisch signifikant gegenüber Arm C
** statistisch signifikant gegenüber Arm C (primärer Endpunkt)

Mahlangu et al. N Engl J Med 2018; 379(9): 811-822

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

Highlight 2

Emicizumab

Phase-3-Studie bei Patienten mit HA **ohne** Hemmkörper

	Beobachtungsstudie: FVIII-Prophylaxe	Arm D: Emi Q1W
Behandelte Blutungen pro Jahr MW (95% CI)	4,8 (3,2-7,1)*	1,5 (1,0-2,3)*
Anteil Patienten ohne behandelte Blutung über 6 Monate (95% CI)	40% (26-55)	54% (39-69)

* statistisch signifikant

Mattings et al. N Engl J Med 2018; 379 (9): 811-822.

31

Highlight 2

„The administration of emicizumab once weekly or every 2 weeks was associated with significantly lower bleeding rates than the rate with no prophylaxis. In an intraindividual analysis, once-weekly emicizumab prophylaxis led to a bleeding rate that was significantly lower than the rate with previous factor VIII prophylaxis.“

Mattings et al. N Engl J Med 2018; 379 (9): 811-822.

32

Emicizumab: offene Fragen

Strategie bei (zuvor unbehandelten) Kindern

Behandlung bei Blutungen und Operationen

Langfristige Compliance, Rolle von Monitoring

Mattings et al. N Engl J Med 2018; 379 (9): 811-822.

33

Innovationen in der Hämophilietherapie.

1. Länger wirksame Faktorenkonzentrate
2. Non-Faktor-Therapie
3. **Gentherapie**

Kucenas

34

Gentherapie

AAV-Vektoren

Adeno-assoziiertes **Virus**

• Repliziert in Gegenwart des Helfer-Virus
• Integration Chromosom 19
• Keine pathogene Bedeutung

AAV **Vektor**

• Keine Replikation
• Praktisch keine Integration in Chromosomen

1. Saragosa-Oliva, et al. J Controlled Deliv 2016; 340:287-301.
2. Adaptiert nach Gorenbar, et al. Mol Ther 2005; 12:189-211.

35

Gentherapie

Frühe Gentherapie-Studien

1998–2001: 5 Phase 1 begonnen¹⁻⁵

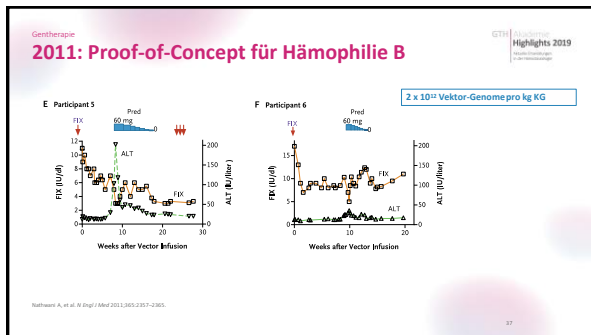
- 1 x retroviraler Vektor
- 1 x adenoviral Vektor
- 2 x AAV Vektor
- 1 x non-virale Methode

- Akzeptable Sicherheit und Verträglichkeit
- Geringe und nicht dauerhafte Effektivität

1. Murphy TL, et al. Br J Haematol 2000; 110:476-483.
2. Kay ME, et al. Nature Genetics 2000; 24:257-261.
3. Bredius RW, et al. N Engl J Med 2005; 354:1215-1224.
4. Manno CS, et al. Blood 2003; 101:3951-3972.
5. Pfeiffer FL, et al. Blood 2003; 102:2008-2014. Ghosh et al. Semin Thromb Hemost 2004; 30:249.

36

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.



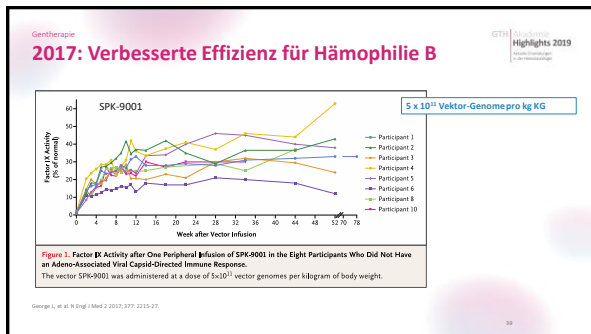
Verbesserung der Effizienz

Vektor-Design

- Kapsid
- Regulatorische Elemente (Promoter, Enhancer)

Transgen-Optimierung

- Kodon-Optimierung
- Gain-of-Function Varianten (Padua-Variante für FIX)



Laufende Studien

Vektor	Beschreibung	Phase	Sponsor/Collaborator	NCT
Hämophilie A				
Vaccinogene: Roaparvec BMN 270	AAV5-HLP-co-BDD-F8	3	BioMarin	NCT03392974 NCT03370913
BMN 2590013 (DTX 201)	AAV5-co-BDD-F8	1/2	Boyer / Ultragenyx	NCT03588299
SPK-8011	AAV(LK03)-co-BDD-F8	1/2	Spark	NCT03003533
BAX 888	AAV9-TTR-co-BDD-F8	1/2	Baxalta (Shire, nun Takeda)	NCT03370172
SB-525	AAV6-co-BDD-F8	1/2	Sangamo	NCT03061201
AAV2/8-HLP-FVIII-V3 (GO-8)	AAV2/8-HLP-FVIII-V3	1/2	University College, London	NCT03001830
Hämophilie A mit Hemmstoff				
SPK-8016		1/2	Spark	NCT03734588
Hämophilie B				
AMT 061	AAV5-co-F9-Padua	3	UniQure	NCT03549891
SPK-9001	Modifiziertes AAV5-co-F9-Padua	2	Pfizer / Spark	NCT03302980
SB-FIX (Zinc Finger Nuclease)	AAV6-Zinkfinger-Albumin-Lokus-AAV6-F9-Donor-template	1	Sangamo	NCT02695160
FLT180a	Modifizierter AAV	1	University College, London	NCT03369444

AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A

Rangarajan et al.
N Engl J Med. 2017; 377 (26): 2519-2530

Hintergrund und Methodik

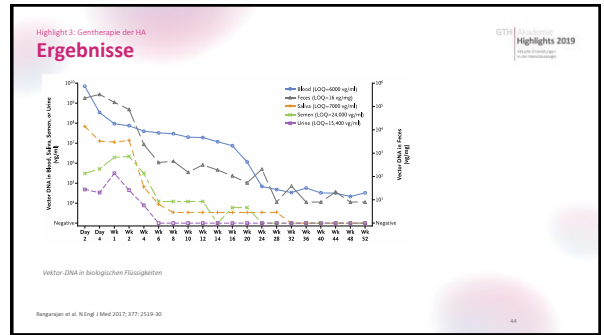
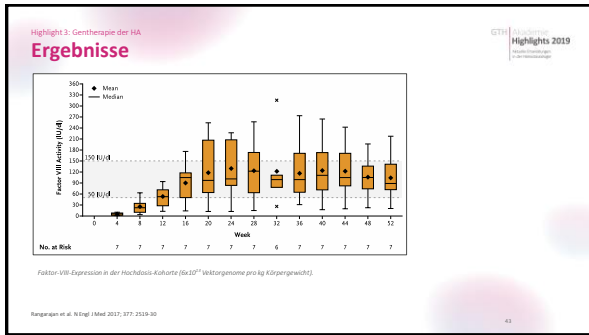
BMN 270 ist ein AAV-5-Vektor, der eine kodon-optimierte, B-Domän-deletierte F8-Sequenz unter Kontrolle eines leberspezifischen Promotors exprimiert.

Phase 1/2-Studie mit schrittweiser Dosis-Eskalation: Teilnehmer 1: 6x10¹¹ Vektorgene pro kg Körpergewicht; Teilnehmer 2: 2x10¹²; Teilnehmer 3 bis 9: 6x10¹²

Vorherige FVIII-Prophylaxe wurde beendet.

Das Protokoll sah bei Anstieg der ALT um mehr als das 1,5fache eine Therapie mit Kortikosteroiden vor (Prednisolon 60 mg, auszuscheiden über 211 Wochen). Nachdem dies bei Teilnehmer 3 (erster Patient der Hochdosis-Kohorte) erforderlich war, wurde Prednisolon bei allen weiteren Teilnehmern bereits prophylaktisch gegeben (40 mg Woche 3 bis 17 oder länger).

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.



Highlight 3

„The infusion of AAV5-hFVIII-SQ was associated with the sustained normalization of factor VIII activity level over a period of 1 year in six of seven participants who received a high dose, with stabilization of hemostasis and a profound reduction in factor VIII use in all seven participants.“

Reingarten et al. | N Engl J Med 2017; 377: 2519-30

Gentherapie: offene Fragen

Variabilität des Effekts

Langfristige Effektivität und Sicherheit

Technologische Entwicklung schneller als übliche Studienprogramme

Reingarten et al. | N Engl J Med 2017; 377: 2519-30

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

GTH Akademie Highlights 2019

GTH Akademie Highlights 2019

Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

GTH Highlights 2020

Save the date: 08. – 09. Mai 2020

Besuchen Sie uns unter gth-online.org unter „Termine“