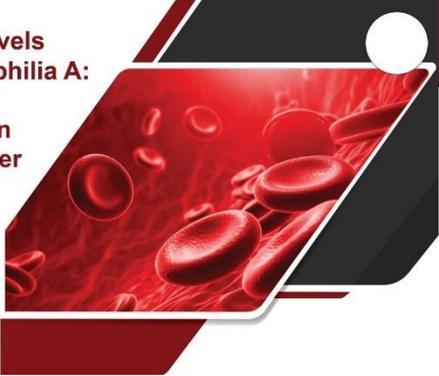
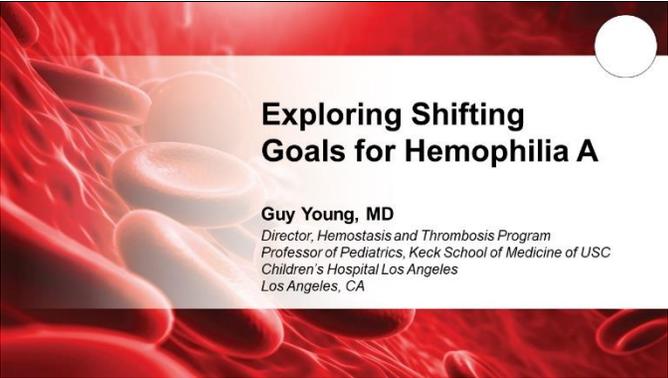


Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

<p>1.</p>	<p><b>Reaching New Levels of Care for Hemophilia A: Exploring Novel Strategies to Attain and Maintain Higher Factor Levels</b></p> 	<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Hola a todos, me llamo Guy Young y les tenemos preparado un excelente programa llamado "Mejorar el manejo de la hemofilia A: nuevas estrategias para alcanzar y mantener mayores niveles de factores".</p>
<p>2.</p>	<p><b>Achieving Freedom From Bleeding: Exploring the Evolving Evidence on New and Emerging Treatment Strategies to Maintain Higher FVIII Levels</b></p> 	<p>Esta sección se titula "Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII".</p>
<p>3.</p>	<p><b>Faculty</b></p>  <p><b>Guy Young, MD (Course Director)</b>  <small>Director, Hemostasis and Thrombosis Program          Professor of Pediatrics          Keck School of Medicine of USC          Children's Hospital Los Angeles          Los Angeles, CA</small></p> <p><b>Angela C. Weyand, MD</b>  <small>Clinical Associate Professor          Pediatric Hematology/Oncology, Pediatrics          Ann Arbor, MI</small></p> <p><b>Michiel Coppens, MD, PhD</b>  <small>Internist, Vascular Medicine and Hemophilia          Amsterdam UMC          Acting Head, Haemophilia Treatment Center          Department of Vascular Medicine, Amsterdam          Cardiovascular Sciences          Amsterdam, The Netherlands</small></p>	<p>Trabajo en el Children's Hospital de Los Ángeles, donde dirijo el Centro de Hemostasia y Trombosis. Nos acompañan Angela Weyand, MD, profesora clínica adjunta en la Universidad de Michigan en Ann Arbor, Michigan, y a Michiel Coppens, MD, PhD, que es internista, especialista en medicina vascular y especialista en hemofilia en la Universidad de Ámsterdam.</p>
<p>4.</p>	<p><b>Exploring Shifting Goals for Hemophilia A</b></p> <p><b>Guy Young, MD</b>  <small>Director, Hemostasis and Thrombosis Program          Professor of Pediatrics, Keck School of Medicine of USC          Children's Hospital Los Angeles          Los Angeles, CA</small></p> 	<p>Abriré el programa explorando los objetivos cambiantes para la hemofilia A.</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

5.	<p><b>Prophylaxis With FVIII Replacement in Hemophilia A</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Factor prophylaxis entails the scheduled infusion of FVIII replacement therapy to prevent bleeding episodes and their associated complications</li><li>▪ Primary prophylaxis<ul style="list-style-type: none"><li>— Initiation of factor prior to any joint bleeding (or after 1-2 joint bleeds before any obvious joint disease)</li></ul></li><li>▪ Secondary prophylaxis<ul style="list-style-type: none"><li>— Initiation of factor replacement after the onset of joint disease to prevent further bleeding</li></ul></li></ul> <p>The original goal of prophylaxis was to maintain factor levels &gt;1%-2%</p>	<p>La profilaxis con reposición de factor VIII. Este ha sido nuestro pilar desde hace varias décadas. En Europa, probablemente desde hace 50 años o incluso quizás un poco más. La profilaxis con factores implica la infusión programada de tratamiento de reposición con factor VIII para prevenir los episodios hemorrágicos y sus complicaciones asociadas. Se define de forma laxa (hay algunas otras definiciones) pero básicamente la profilaxis primaria significa administrar el factor antes de cualquier hemorragia articular, que es lo que sería preferible, o después de una o dos hemorragias articulares, pero antes de cualquier enfermedad articular evidente. La profilaxis secundaria sería el inicio de la reposición de factores después del comienzo de la enfermedad articular para prevenir nuevas hemorragias y, en última instancia, con la esperanza de mejorar la calidad de vida a largo plazo. Ahora bien, el objetivo original de la profilaxis era mantener las concentraciones de factores por encima del 1 %. Esto se debe a los datos de las décadas de los años 60 y 70 del siglo pasado, especialmente de Suecia, pero también de los Países Bajos, donde este objetivo fue capaz de mejorar sustancialmente la calidad de vida de los pacientes con respecto al tratamiento episódico. Este fue realmente el tratamiento de referencia durante muchas décadas, hasta bien entrada la década de 1990 y 2000.</p>
----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

6.

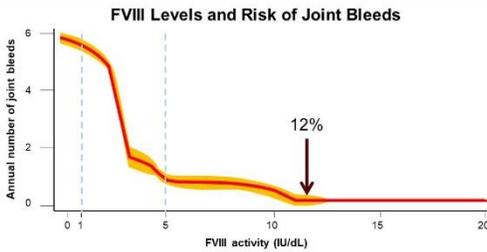
**SHL vs EHL (First-Generation) FVIII**

	SHL FVIII Replacement Therapy	EHL FVIII Replacement Therapy
Type	Traditional FVIII	FVIII attached to Fc, albumin, or PEG (single chain FVIII)
Half-life	Standard (12 hours)	Extended 1.5x, approximately 18 hours
Dosage frequency	Typically administered 3 times weekly (sometimes every other day)	Given twice weekly or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)
Trough levels	Maintained at approximately 1%-2%	Approximately 5% (variable)

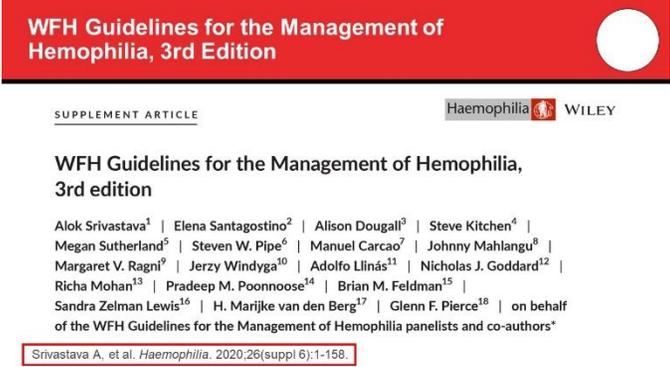
EHL, extended half-life; PEG, polyethylene glycol; SHL, standard half-life.

En este momento disponemos de diferentes opciones de factor VIII. Tenemos el factor VIII de semivida estándar y de semivida extendida, que aquí caracterizo como semivida extendida de primera generación. En unos instantes, van a escuchar información sobre una molécula que permite lograr resultados bastante diferentes de aquellos obtenidos con los factores de semivida extendida, llamada efanesoctocog alfa, así que, hasta que tengamos un término para esa categoría nueva, quería usar la denominación de semivida extendida de primera generación, que no es un término típico que usemos en este momento. Si analizamos dos de los que aparecen en esta tabla, el mecanismo de acción del factor VIII de semivida extendida es la fusión del factor VIII Fc o el polietilenglicol (PEG). La extensión de la semivida de los productos de semivida extendida es de aproximadamente 1,5 veces, por lo que pasa de 12 a 18 horas. No hemos podido lograr una semivida más larga con estos productos, que denominamos productos de semivida extendida de primera generación. De nuevo, en unos instantes escucharán hablar de una molécula más reciente con una duración mayor. La frecuencia de administración de estos tratamientos con factor VIII de semivida extendida suele ser cada 3 a 5 días o dos veces a la semana. Esto es conforme a la ficha técnica de los cuatro fármacos de esta categoría disponibles en la actualidad. Y eso es mejor que la terapia de reposición de factor VIII de semivida estándar, que normalmente es tres veces a la semana o cada dos días. Las concentraciones mínimas con el factor VIII de semivida

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>estándar, como he mencionado, suelen ser del 1 % al 2 %.</p> <p>Quiero decir, a menos que se administren dosis todos los días, no permiten lograr una concentración mínima mucho mejor que esa. En los factores VIII de semivida extendida hay cierta variabilidad. Algunos de ellos han disminuido, también en torno al 1-2 %, pero con una administración menos frecuente.</p> <p>Otros permiten alcanzar un intervalo del 3 al 5 %. Varía bastante entre los productos y los estudios, dependiendo de si se intentaba reducir al mínimo las infusiones o mantener las concentraciones de factor VIII un poco más altas.</p>
7.	<div data-bbox="279 835 950 924" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>Joint Bleeding and Hemophilia Severity</b> </div>  <p style="font-size: small;">Reproduced for educational purposes only from Dai Uij EBH, et al. Haemophilia. 2011;17:805-853.</p>	<p>Esta es una diapositiva bastante conocida que hemos visto en muchas ponencias y es de los Países Bajos, de un estudio de historia natural.</p> <p>Básicamente, se examinaron pacientes con todos los niveles de hemofilia A (leve, moderada y grave) y se analizó el número de hemorragias articulares en relación con el nivel de factor VIII en el momento basal. Pueden ver algunos puntos de inflexión. Por ejemplo, por debajo del 3 %, se observa un aumento brusco del número de hemorragias anuales que cabe esperar. Un punto de inflexión menor al 5 %, que pasa del 5 % al 3 %.</p> <p>Luego, la línea es bastante plana entre el 5 % y el 10 %, y otro pequeño punto de inflexión una vez que se supera el 10 %. Por encima del 12 %, se observa que la línea es plana, prácticamente con cero hemorragias articulares. Por tanto, entendemos que, en primer lugar, su concentración basal de factor VIII dicta y guarda relación con el número de hemorragias articulares que cabe</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>esperar, pero también que, una vez que se supera el 12 % (algunos lo sitúan cerca del 15 %), se espera que el número de hemorragias articulares sea muy, muy bajo y, de hecho, próximo a cero.</p> <p>NOTA:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clinical severity of hemophilia A...Den Uijl IE, et al. 2011, p850, col 2, Fig 2. <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Por encima de 5 UI dl<sup>-1</sup> de factor VIII, la edad en el momento del diagnóstico, el inicio del tratamiento y la hemorragia articular siguieron aumentando de forma constante, mientras que el número de hemorragias articulares disminuyó hasta aproximadamente cero en los pacientes con más de 12 UI dl<sup>-1</sup> de factor VIII</li> </ul> </li> <li>2. Documento NHF MASAC 179: Se recomienda mantener concentraciones mínimas de factor VIII o factor IX superiores al 1 % entre las dosis.</li> </ol>
8.		<p>Estas son las directrices de la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) publicadas en 2020. Pueden ver algunos de los autores en general sobre esto. Hay varios capítulos. De hecho, si ven en la parte inferior, este artículo o estas pautas tienen 158 páginas, y la buena noticia para ustedes, e incluso mejores noticias para mí, es que no voy a repasar las 158 páginas.</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

<p>9.</p>	<p><b>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition</b></p>  <p>SUPPLEMENT</p> <p>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition</p> <p>Alok Srivastava<sup>1</sup>, Megan Sutherland<sup>2</sup>, Margaret V. R. Richa Mohan<sup>1</sup>, Sandra Zelman<sup>3</sup>, et al. on behalf of the WFH Coauthors*</p> <p>Srivastava A, et al. <i>Haemophilia</i>. 2020;26(suppl 6):1-158.</p>	<p>Sería bastante difícil de seguir en un webinar de Zoom. Así que seleccionaré algunos aspectos destacados.</p>
<p>10.</p>	<p><b>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition: Prophylaxis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ All patients with severe hemophilia A and B should be receiving prophylaxis that is sufficient to prevent bleeds at all times</li> <li>▪ In countries with less access to factor, WFH recommends prophylaxis to those patients as well though with less intensive regimens</li> <li>▪ When prophylaxis is not available, on-demand treatment must be available for early bleed treatment</li> </ul> <p><small>WFH: World Federation of Hemophilia Srivastava A, et al. <i>Haemophilia</i>. 2020;26(suppl 6):1-158.</small></p>	<p>Algunos de los aspectos más destacados, por ejemplo, en el capítulo sobre profilaxis, es que todos los pacientes con hemofilia A y B grave deben recibir profilaxis suficiente para prevenir las hemorragias en todo momento. Es una afirmación bastante categórica, pero creo que ese es en última instancia el objetivo de la profilaxis: prevenir las hemorragias en todo momento. En los países con menos acceso al factor, porque la Federación Mundial de Hemofilia es precisamente mundial y estas directrices tienen un carácter internacional, también se recomienda la profilaxis para estos pacientes, aunque posiblemente con pautas menos intensivas para reducir el coste. Cuando no se dispone de profilaxis (si bien se afirma que todos los pacientes deberían recibir profilaxis, pero sabemos que en algunos países no es posible), como mínimo, deben disponer de tratamiento a demanda para el tratamiento precoz de las hemorragias.</p>

## Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

11.	<p><b>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition: Prophylaxis (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Early initiation of prophylaxis is recommended with clotting factor concentrates or other agents prior to the onset of joint bleeding or by age 3 years<ul style="list-style-type: none"><li>— This is primary prophylaxis</li></ul></li><li>▪ All forms of prophylaxis are superior to episodic therapy<ul style="list-style-type: none"><li>— pdFVIII/FIX, rFVIII/FIX, SHL, EHL, and emicizumab</li></ul></li><li>▪ New therapeutic options:<ul style="list-style-type: none"><li>— Efanesoctocog alfa and valoctocogene roxaparvec – approved after the publication of the guidelines</li></ul></li></ul> <p><small>pdFVIII: plasma-derived factor VIII; rFVIII: recombinant factor VIII; SHL: Simulect; EHL: Elyon; emicizumab: Hemlibra. A. et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 5):1-158.</small></p>	<p>Además, se recomienda el inicio precoz de la profilaxis con concentrados de factores de coagulación u otros fármacos antes del comienzo de la hemorragia articular o a los 3 años de edad. En otras palabras, nadie debería empezar a recibir profilaxis después de los 3 años de edad. De hecho, en la hemofilia grave y en la mayoría de los casos de hemofilia moderada [con concentraciones] suficientemente bajas, la hemorragia articular va a hacerse evidente muy por debajo de este marcador de 3 años, normalmente alrededor de 1 o 1,5 años. Esto es lo que se considera profilaxis primaria. Por último, todas las formas de profilaxis se consideran superiores al tratamiento episódico. En otras palabras, si en un país hay factor VIII o factor IX derivado del plasma o cualquier otro disponible, está bien y funciona bien. Si se trata de un factor VIII o IX recombinante de semivida normal, no hay problema. Si se dispone de productos de semivida extendida y emicizumab, es incluso mejor. Pero la clave aquí es que cualquier tipo de profilaxis es mejor que la ausencia de profilaxis. Ahora existen nuevas opciones terapéuticas disponibles desde que se publicaron estas directrices. Y tengan en cuenta que, cuando decimos que las directrices se publicaron en 2020, significa que probablemente se hayan escrito y trabajado sobre todo en 2018 y 2019, por lo que son algo anteriores a 2020. Más recientemente, [han surgido] el efanesoctocog alfa y el valoctocogén roxaparvec, un tratamiento de reposición con factor VIII de última generación y una terapia génica, respectivamente. Estos se aprobaron después de la</p>
-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>publicación de las directrices, por lo que las directrices obviamente no los tienen en cuenta.</p>
<p>12.</p>	<div data-bbox="282 296 948 373" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition: Prophylaxis (cont)</b> </div> <p><b>We can do better</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ It is recognized that troughs of 1%-3% are insufficient to prevent joint disease</li> <li>▪ Gradual onset of joint disease over the years</li> <li>▪ Trough levels should be aimed for 3%-5%             <ul style="list-style-type: none"> <li>—EHL allow us to reach this range</li> </ul> </li> <li>▪ Emicizumab allows for better bleed control</li> </ul> <p><small>Shrestha A. et al. Hemophilia. 2020;26(suppl): S11-159.</small></p>	

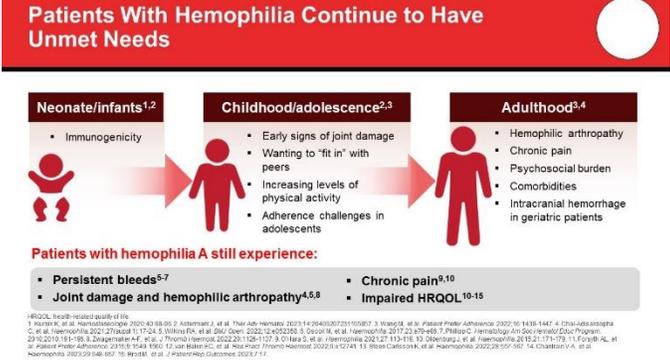
Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>15 % al 20 %, en contraposición con niveles del 1 % al 3 %.</p>
<p>14.</p>	<p><b>Comparison of FVIII Replacement Therapies</b></p> <p>The figure consists of two line graphs. The left graph, titled 'Comparison of FVIII Replacement Therapies', plots 'FVIII levels' (y-axis, 0 to 100) against 'Days' (x-axis, 0 to 7). Three lines represent different therapies: SHL (Solid Half Life), EHL (Extended Half Life), and EHa-a (Emanoctocog Alfa). SHL shows a sharp decline from 100 to near 0 by day 3. EHL shows a more gradual decline, reaching about 20 by day 7. EHa-a shows the slowest decline, maintaining levels above 20 at day 7. The right graph plots 'Annual number of joint bleeds' (y-axis, 0 to 6) against 'FVIII activity (IU/dL)' (x-axis, 0 to 20). A red line shows a steep decline from 6 bleeds at 0 IU/dL to about 1.5 bleeds at 5 IU/dL, and then levels off around 1.2 bleeds for activity levels up to 20 IU/dL. A vertical dashed line is drawn at 12 IU/dL, with an arrow pointing to the corresponding point on the red line, labeled '12%'.</p>	<p>Si tomo la cifra que mostré antes del estudio de los Países Bajos y la coloco aquí y trazo una línea desde alrededor del 10 %, como pueden ver allí, del 10 % al 12 %, verán que con el efanosocog alfa podemos mantenernos por encima de ese marcador durante todo el intervalo de administración una vez cada 7 días.</p>
<p>15.</p>	<p><b>Prophylaxis Is No Longer Just Factor Replacement Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>For patients with severe hemophilia A, emicizumab can prevent hemarthrosis, spontaneous bleeds, and breakthrough bleeding</li> <li>There are very little long-term data, and such data should be obtained</li> </ul> <p>The diagram is a horizontal timeline of FVIII replacement therapies. It starts with 'Whole blood' (Through 1950s), followed by 'Cryoprecipitate' (1960s), 'Plasma-derived intermediate purity concentrates' (1970s), 'Plasma-derived high purity concentrates' (1980s), and 'Recombinant factors' (1990s). A large red arrow labeled 'PROPHYLAXIS' points to the right, encompassing 'EHL factors', 'Non-factor therapies', and 'Gene therapies' (2000s forward).</p>	<p>La otra parte de las directrices de la WFH, y ahora retomaré este punto, es que la profilaxis ya no es solo un tratamiento de reposición de factores. Se indica que en los pacientes con hemofilia A grave, el emicizumab puede prevenir la hemartrosis, las hemorragias espontáneas y las hemorragias intercurrentes. No obstante, hay muy pocos datos a largo plazo, que deberían obtenerse. De nuevo, estas directrices se redactaron y estuvieron próximas a su finalización en 2019, momento en el que el emicizumab solo había estado disponible en la mayoría de los países durante un año aproximadamente, mientras que en muchos países todavía no estaba disponible. Por tanto, esos datos se están recopilando. Como saben, hay estudios a largo plazo y estudios de la práctica real, y pueden encontrar aquellos sobre el emicizumab en toda la bibliografía. Aquí podemos ver la cronología desde la década de 1950 hasta la del 2000. De cara al futuro, actualmente disponemos de factores de semivida extendida, dentro de los cuales se incluye una [molécula] más reciente (que probablemente no esté exactamente en esa categoría), el efanosocog alfa, terapias sin factor</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>y terapias génicas, todas las cuales están disponibles, al menos en algunas partes del mundo.</p>
<p>16.</p>	<div data-bbox="282 296 948 630"> <p><b>Factor Therapy vs Non-Factor Therapy vs Gene Therapy</b></p> <p>FVIII levels/FVIII equivalence</p> <p>Factor therapy      Non-factor therapy      Gene therapy</p> </div>	<p>Otra forma de verlo es el tratamiento con factores. Estos conllevan estos picos y valles agudos, ya sean factores VIII de semivida estándar o de semivida extendida. El tratamiento sin factores — el eje Y, por cierto, es la equivalencia del factor VIII, aunque sé que a algunas personas no les gusta ese término, pero no tenemos uno mejor—, al menos actualmente con el emicizumab, parece situarnos entre el 10 % y quizá el 30 %. La mayoría de la gente está de acuerdo en que probablemente sea alrededor del 15 %, ahí es donde dibujé esa línea. Tal vez sea un poco más alto que el que figura en este gráfico, pero probablemente alrededor del 15 % al 20 %.</p> <p>Actualmente, se están desarrollando nuevos tratamientos sin factores con la esperanza de que permitan a los pacientes alcanzar un intervalo normal en cuanto a equivalentes de factor VIII hemostático, pero está por ver. Ahora también disponemos de terapias génicas y hay una para la hemofilia A. Parece que se observa una amplia variedad de niveles en los pacientes; sin embargo, tenemos pacientes que alcanzan el intervalo normal al menos durante algún tiempo, y escucharán más información sobre las terapias génicas más adelante, así como información más detallada sobre los niveles de factores.</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

<p>17.</p>	 <p><b>Increasing Target FVIII Goals: Rationale, Evidence, Challenges, and Opportunities</b></p> <p><b>Angela C. Weyand, MD</b> Clinical Associate Professor Pediatric Hematology/Oncology, Pediatrics Ann Arbor, MI</p>	<p>Con eso, voy a pasarle el relevo a la Dra. Weyand, que profundizará en el aumento de los objetivos de factor VIII con miras a obtener niveles de factor VIII superiores a lo que tradicionalmente hemos alcanzado y a lo que sugieren las directrices de la WFH. Expondrá la justificación, la evidencia, los desafíos y las oportunidades. Así que, Dra. Weyand, le cedo la palabra para que nos lleve a la siguiente sección.</p> <p><i>[Angela Weyand, MD]</i></p> <p>Gracias, Dr. Young. Me llamo Angela Weyand y voy a hablarles del "Aumento de los niveles objetivo de FVIII: justificación, evidencia, dificultades y oportunidades".</p>
<p>18.</p>	 <p><b>Patients With Hemophilia Continue to Have Unmet Needs</b></p> <p><b>Neonate/infants<sup>1,2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Immunogenicity</li> </ul> <p><b>Childhood/adolescence<sup>2,3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Early signs of joint damage</li> <li>Wanting to "fit in" with peers</li> <li>Increasing levels of physical activity</li> <li>Adherence challenges in adolescents</li> </ul> <p><b>Adulthood<sup>3,4</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemophilic arthropathy</li> <li>Chronic pain</li> <li>Psychosocial burden</li> <li>Comorbidities</li> <li>Intracranial hemorrhage in geriatric patients</li> </ul> <p><b>Patients with hemophilia A still experience:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Persistent bleeds<sup>5-7</sup></li> <li>Joint damage and hemophilic arthropathy<sup>4,5,8</sup></li> <li>Chronic pain<sup>9,10</sup></li> <li>Impaired HRQOL<sup>10-15</sup></li> </ul> <p><small>HRQOL: health-related quality of life. 1. Kasperk, et al. Hematology 2012; 43: 88-95. 2. Asterhan, J, et al. Ther Adv Hematol 2012; 3: 204030721105087. 3. Weyand, et al. Patient Patient Advances 2012; 16: 1438-1447. 4. Chan-Asakompa C, et al. Hematology 2012; 43: 175-181. 5. Weyand, et al. Ther Adv Hematol 2012; 3: 204030721105087. 6. Weyand, et al. Hematology 2012; 43: 175-181. 7. Phillips, Hematology and Oncology Education Program - 2019; 18: 181-195. 8. Zwarg, et al. J Thromb Haemost 2012; 12: 1261-1273. 9. Hara, et al. Hematology 2012; 43: 175-181. 10. Oberbauer, et al. Hematology 2012; 43: 175-181. 11. Foy, et al. Hematology 2012; 43: 175-181. 12. Weyand, et al. Hematology 2012; 43: 175-181. 13. Weyand, et al. Hematology 2012; 43: 175-181. 14. Chan-Asakompa, et al. Hematology 2012; 43: 175-181. 15. Weyand, et al. J Patient Rep Outcomes 2012; 7: 17.</small></p>	<p>Sabemos que, a pesar de los increíbles avances que hemos logrado en la última década en el tratamiento de nuestros pacientes con hemofilia, estos siguen teniendo necesidades insatisfechas, que varían. Cuando el paciente es joven, sabemos que nuestros recién nacidos y lactantes se enfrentan a su primera exposición a terapias con factor VIII y a las consecuencias inmunogénicas de estas terapias, como el desarrollo de inhibidores. A medida que crecen a lo largo de su infancia, empezamos a ver signos tempranos de deterioro de las articulaciones. Sabemos que empiezan a ser más conscientes de su enfermedad y que esto hace que se sientan diferentes de sus amigos y compañeros, entre los que les gustaría encajar. También empiezan a tener niveles crecientes de actividad y, a medida que entran en la adolescencia, a menudo pueden tener problemas de cumplimiento [terapéutico]. A lo largo de su vida, sabemos que las</p>



Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>un diagnóstico de artropatía e ingresos hospitalarios relacionados con esta enfermedad.</p>																				
<p>20.</p>	<div data-bbox="284 294 950 630"> <h3 style="background-color: red; color: white; padding: 5px;">Joint Damage Can Occur Even in the Absence of Joint Bleeds</h3> <p><b>Joint Outcome Study (JOS): Analysis of 65 Pediatric Patients With Severe Hemophilia A<sup>1,2</sup></b></p> <p>Joint damage evident despite zero joint bleeds</p> <p>MRI score for index joint according to the number of hemorrhages in that joint<sup>3</sup></p> <p>Number of clinically evident index-joint hemorrhages</p> <p><b>Joint Outcome Continuation Study (JOS-C): Average Joint MRI Scores for Patients on Early and Delayed Prophylaxis<sup>2,4</sup></b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Average Scores (Mean (SD))</th> <th>JOS Entry MRI</th> <th>JOS Exit eMRI</th> <th>JOS-C entry eMRI</th> <th>JOS-C Exit eMRI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean age (y)</td> <td>1.5</td> <td>6.1</td> <td>13.0</td> <td>18.0</td> </tr> <tr> <td>Early prophylaxis</td> <td>0 (0.9) n=15</td> <td>1.9 (2.2) n=10</td> <td>2.3 (2.8) n=14</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Delayed prophylaxis</td> <td>0 (1.2) n=18</td> <td>3.6 (4.1) n=11</td> <td>3.8 (3.7) n=18</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Based on a cohort of 65 patients aged &lt;math&gt;0-10&lt;/math&gt; months with a factor activity level of &lt;math&gt;\leq 1\%&lt;/math&gt;. Patients were randomly assigned to prophylaxis (25 patients) or on-demand treatment (20 patients). Mean age at baseline (SD) was 1.5 (0.9) years. Total number of hemorrhages was compared with the MRI score for each joint. <sup>2</sup> Patients from the JOS were analyzed in JOS-C. Only 6 of 4 with a history of high-grade, extended hemarthrosis (eMRI) included in analysis. <sup>3</sup> Patients who received prophylaxis. <sup>4</sup> Patients who received on-demand treatment.</small></p> </div>	Average Scores (Mean (SD))	JOS Entry MRI	JOS Exit eMRI	JOS-C entry eMRI	JOS-C Exit eMRI	Mean age (y)	1.5	6.1	13.0	18.0	Early prophylaxis	0 (0.9) n=15	1.9 (2.2) n=10	2.3 (2.8) n=14		Delayed prophylaxis	0 (1.2) n=18	3.6 (4.1) n=11	3.8 (3.7) n=18		<p>Además de las hemorragias clínicamente evidentes, también sabemos que se produce daño articular incluso en los pacientes que no han tenido conocimiento de una hemorragia clínicamente evidente. Estos son datos del Joint Outcome Study, un análisis de 65 pacientes pediátricos con hemofilia A grave y, como pueden ver, incluso en los pacientes con ninguna hemorragia articular clínicamente evidente, se siguen observando puntuaciones anómalas en la RM que indican daño articular a pesar de no tener antecedentes ni conocimiento de hemorragias articulares. Y esto ocurre en los pacientes en profilaxis con empeoramiento de las puntuaciones de la RM articular a lo largo del tiempo. Aunque las puntuaciones son algo mejores en pacientes que inician la profilaxis precozmente, estas siguen empeorando a lo largo del tiempo y son peores en los pacientes con cualquier retraso en el inicio de la profilaxis.</p>
Average Scores (Mean (SD))	JOS Entry MRI	JOS Exit eMRI	JOS-C entry eMRI	JOS-C Exit eMRI																		
Mean age (y)	1.5	6.1	13.0	18.0																		
Early prophylaxis	0 (0.9) n=15	1.9 (2.2) n=10	2.3 (2.8) n=14																			
Delayed prophylaxis	0 (1.2) n=18	3.6 (4.1) n=11	3.8 (3.7) n=18																			
<p>21.</p>	<div data-bbox="284 1281 950 1617"> <h3 style="background-color: red; color: white; padding: 5px;">Joint Pain Is a Common Problem for People With Hemophilia</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Around half of people with hemophilia live with chronic pain<sup>1</sup></li> <li>▪ More than half report receiving pain management from the healthcare provider, with around 40% reporting their pain is not well treated<sup>2</sup></li> </ul> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p><b>Adults</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 46% of adults with hemophilia report living with chronic pain despite prophylaxis<sup>3,4</sup></li> </ul> </div> <div style="text-align: center;"> <p><b>Children</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 70% of pediatric patients with hemophilia (aged 3-17 years) report some level of pain despite treatment<sup>4,5</sup></li> </ul> </div> </div> <p><small><sup>1</sup> 100 patients received primary prophylaxis, 30% report mild pain, 6% moderate pain. <sup>2</sup> n=171, 60% of patients in receipt of continuous prophylaxis, 13% intermittent prophylaxis, 25% on-demand. <sup>3</sup> Pineda AC, et al. J Pain. 2012;13(11):1143. <sup>4</sup> Wiskup M, et al. Haemophilia. 2012;16:e110-e119. <sup>5</sup> O'Hara S, et al. Haemophilia. 2012;17:113-119. <sup>6</sup> Coker LA, et al. BMJ. 2015;350:g9250.</small></p> </div>	<p>Sabemos que no solo son frecuentes en los pacientes la hemorragia y el deterioro articular, como indica la puntuación de la RM articular, sino que el dolor articular también es un problema frecuente en los pacientes con hemofilia. Y este es probablemente secundario al deterioro articular y a las hemorragias articulares que se están produciendo. Alrededor de la mitad de las personas con hemofilia viven con dolor crónico y más de la mitad de las personas con hemofilia refieren que reciben tratamiento del dolor, aunque una proporción considerable de los</p>																				

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

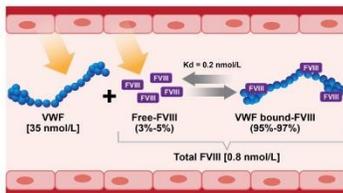
		<p>pacientes refieren que el dolor no se trata bien. Por tanto, el 46 % de los adultos con hemofilia refieren que viven con dolor crónico y el 70 % de los pacientes pediátricos refieren algún grado de dolor a pesar del tratamiento. Así, está claro que no estamos dando a nuestros pacientes una calidad de vida comparable a la de los pacientes sin hemofilia.</p>
22.	<div data-bbox="280 548 948 632" style="background-color: red; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>WFH Guidelines</span>  </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Historically, prophylaxis recommendations aimed to keep factor trough &gt;1%</li> <li>▪ Given short half-life of factor products, this required multiple infusions per week             <ul style="list-style-type: none"> <li>— High burden of treatment</li> <li>— Required port placement in those with poor access</li> </ul> </li> <li>▪ Despite this high burden of treatment, patients continued to bleed and suffer downstream consequences of this bleeding</li> </ul> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">Shrestha A. et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 5):1-153.</p>	<p>Las directrices de la WFH han recomendado históricamente iniciar la profilaxis en los pacientes con hemofilia grave y tratar de mantener concentraciones mínimas de factor superiores al 1 %. Creo que se trataba en gran medida de un número al que llegamos porque hemos observado que existe una diferencia en la hemorragia entre los pacientes moderados y los graves. Pero también debido a la corta semivida de los productos de factores, incluso este bajo objetivo de mantener las concentraciones mínimas del factor por encima del 1 % requiere múltiples infusiones por semana. Por tanto, existe una carga de tratamiento importante y, en los pacientes, especialmente los pediátricos, que podrían tener un acceso deficiente, esto a menudo requiere la colocación de una vía, lo que conlleva otros muchos problemas. A pesar de esta gran carga del tratamiento, con infusiones varias veces a la semana solo para mantener niveles de factor superiores al 1 %, tenemos muchos datos que demuestran que los pacientes teniendo hemorragias y sufren todas las consecuencias asociadas.</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

23.

Overcoming VWF-Imposed Limits on FVIII Half-Life

- The majority of plasma FVIII (~95%-97%) circulates in complex with VWF and is cleared via VWF clearance mechanisms
- This interaction sets a half-life limit of 15-19 hours on FVIII replacement products, as VWF itself has a half-life of ~15 hours
- Novel FVIII replacement therapies such as efanesoctocog alfa have been designed to function independently of VWF, overcoming the imposed half-life limitation

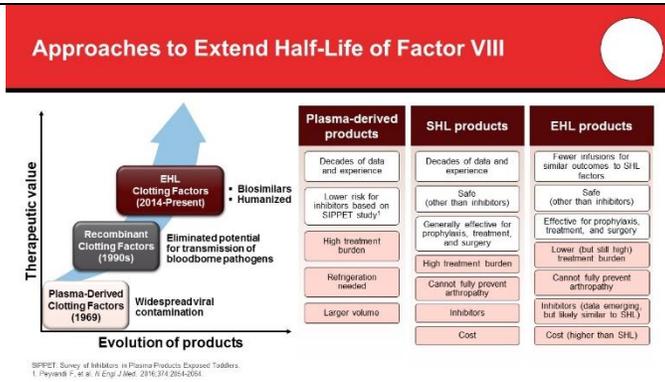


VWF: Von Willebrand factor  
Tateishi F, et al. Haemophilia. 2020;26(5):5-203. Teraishi Y, et al. Haemophilia. 2010;16:3-13. Pipe SW, et al. Blood. 2016;128:2007-2016.

Lamentablemente, nos hemos visto realmente cuestionados por la incapacidad, históricamente, de extender considerablemente la semivida de los productos de factor VIII y hemos aprendido que esto se debe a los límites impuestos por el factor de von Willebrand (FVW), a la semivida del factor VIII. Por tanto, la mayor parte del factor VIII plasmático circula en complejo con FVW y, por tanto, se elimina mediante mecanismos de aclaramiento del FVW. Dado que el propio FVW tiene una semivida de unas 15 horas, esta interacción y el hecho de que los productos de factor VIII infundidos se eliminan con el FVW, conllevan que la semivida de estos productos se ha limitado a una duración de 15 a 19 horas. Pero ahora tenemos productos que intentan tener esto en cuenta, el primero de los cuales fue el efanesoctocog alfa, diseñado específicamente para funcionar independientemente del FVW con el fin de superar esta limitación impuesta de la semivida. NOTA: El FVW endógeno estabiliza y protege al factor VIII de su degradación y aclaramiento, pero también somete al factor VIII a un límite de semivida de aproximadamente 15 a 19 horas.

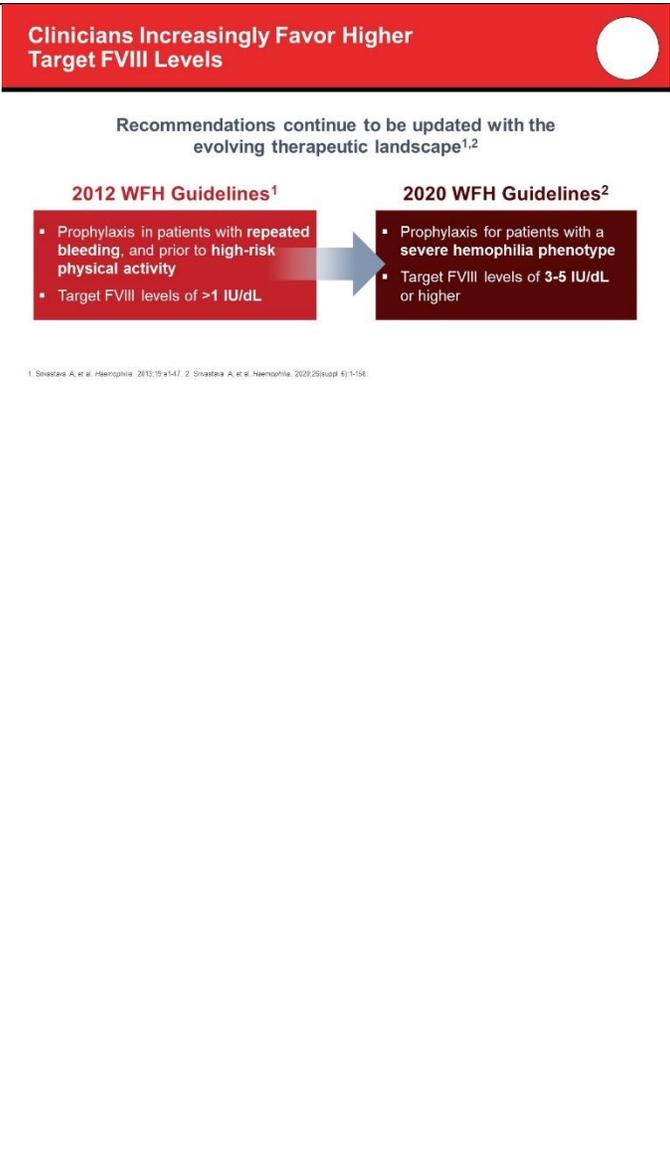
Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

24.



Con el tiempo, como he mencionado, hemos tenido que afrontar el reto de intentar extender la semivida del factor VIII con el fin de reducir la carga del tratamiento para nuestros pacientes y proporcionarles una mejor protección hemostática. Así, empezamos con productos derivados del plasma. Los aspectos positivos de los productos derivados del plasma son que contamos con décadas de experiencia y datos sobre su uso. Sabemos que existe un riesgo ligeramente menor de desarrollar inhibidores según los datos del estudio SIPPET, pero suponen una carga de tratamiento bastante alta y requieren un mayor volumen y refrigeración, lo que puede suponer un reto para los pacientes. Luego, surgieron los productos recombinantes de semivida normal, con los que disponemos ya de décadas de datos y experiencia de uso. Son relativamente seguros, especialmente porque no conllevan una preocupación de transmisión viral, pero obviamente presentan el riesgo de desarrollo de inhibidores. En general, son eficaces, pero, de nuevo, siguen imponiendo una carga de tratamiento bastante elevada y son un poco más costosos que los productos derivados del plasma. Luego llegaron los productos de semivida extendida, que de nuevo estaban limitados por esa interacción del factor VIII del FVW en términos de semivida. Así que, aunque los llamamos productos de semivida extendida, no es tan extendida frente a la semivida estándar. A veces podemos administrar menos infusiones, aunque muchos médicos mantendrían el número de infusiones por semana igual y solo pretenderían

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>conseguir concentraciones mínimas ligeramente mayores. Son seguros, aparte del riesgo de inhibidores, y bastante eficaces para el tratamiento profiláctico y la cirugía, pero aun así, incluso dada la ligera disminución de la carga del tratamiento, siguen suponiendo una carga considerable con múltiples infusiones intravenosas (i.v.) a la semana. Sabemos que los pacientes siguen teniendo hemorragias y también tienen un coste elevado, además de conllevar el riesgo de inhibidores.</p>
25.	 <p><b>Clinicians Increasingly Favor Higher Target FVIII Levels</b></p> <p>Recommendations continue to be updated with the evolving therapeutic landscape<sup>1,2</sup></p> <p><b>2012 WFH Guidelines<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxis in patients with repeated bleeding, and prior to high-risk physical activity</li> <li>Target FVIII levels of &gt;1 IU/dL</li> </ul> <p><b>2020 WFH Guidelines<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxis for patients with a severe hemophilia phenotype</li> <li>Target FVIII levels of 3-5 IU/dL or higher</li> </ul> <p><small>1. Shestak A, et al. Haemophilia. 2013;19(4):471-2. Shestak A, et al. Haemophilia. 2020;26(suppl 6):1-156.</small></p>	<p>A medida que seguimos avanzando en los productos disponibles para tratar la deficiencia de factor VIII de la hemofilia A, los médicos y las organizaciones están favoreciendo cada vez más unas concentraciones objetivo más altas de factor VIII y se están actualizando las recomendaciones, especialmente en el marco de un panorama terapéutico en evolución. Por tanto, las directrices de la WFH de 2012 para el tratamiento de la hemofilia recomiendan la profilaxis en pacientes con hemorragias recurrentes y antes de la actividad física de alto riesgo. Y se trataba, de nuevo, de niveles de factor VIII superiores al 1 %. Por tanto, la concentración mínima se situaría en torno a esa cifra, justo por encima del 1 %. Estos datos se actualizaron en 2020 para recomendar la profilaxis de los pacientes con un fenotipo de hemofilia grave y, en lugar de solo mantener los niveles por encima del 1 %, sugieren aspirar a unos niveles de factor VIII del 3 % al 5 %, o incluso superiores. Creo que a medida que accedemos a mejores productos, somos más capaces de lograr estos objetivos más altos.</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

<p>26.</p>	<p><b>Aiming for Higher Factor Activity Levels</b></p> <p>Medium Low High RISK</p> <p>Higher factor levels have been shown to be associated with <b>lower risk of bleeding</b><sup>1-4</sup></p> <p>Higher FVIII levels associated with <b>better joint outcomes</b><sup>5</sup></p> <p>Higher FVIII levels are expected to <b>improve HRQOL</b><sup>6,7</sup></p> <p><small>1. Garmel F, et al. J Thromb Haemost. 2022;20:1364-1375. 2. Tiede A, et al. Haematologica. 2021;106:1602-1609. 3. Klamroth R, et al. Blood. 2021;137:1916-1927. 4. Valentin LA, et al. Hemophilia. 2018;22:514-520. 5. Gooding R, et al. J Blood Med. 2021;12:209-220. 6. Skerret M, et al. Hemophilia. 2020;24:17-24. 7. Choudhry P, et al. Thromb Haemost. 2020;120:728-738.</small></p>	<p>En cuanto a la aspiración de unos niveles mayores de actividad de los factores: ¿por qué deberíamos lograrlos? Sabemos que se ha demostrado que unas concentraciones más altas de factores se asocian a un menor riesgo de hemorragia, lo que obviamente queremos para nuestros pacientes. Sabemos que unas concentraciones más altas de factor VIII se asocian a mejores resultados articulares y esperamos que unas concentraciones más altas de factor VIII mejoren la calidad de vida relacionada con la salud debido al hecho de que los pacientes tendrán menos hemorragias y mejores resultados articulares.</p>
<p>27.</p>	<p><b>It Is Time for a New Therapeutic Goal for Hemophilia A</b></p> <p>Normalized factor levels may lead to absence of spontaneous bleeding, long-term preservation of joint function, and increased ability to enjoy an active life, contributing to the achievement of a new therapeutic goal—health equity</p> <p><b>Model of Milestones Toward Normal Hemostasis</b></p> <p>Optimized health and well-being "Normalized" hemostasis Clinical outcomes</p> <p>Health equity Functional cure Level of protection</p> <p>Survival Patient-relevant outcomes Prevent premature death</p> <p>An updated treatment model (left) has been co-developed by a panel of hemophilia providers, patient advocates, and health economists</p> <p>In this model, people with hemophilia can progress toward attainment of a "functional cure" by achieving specific milestones in a stepwise fashion</p> <p><b>Key milestones include:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Participation in work, career, and family life without restriction</li> <li>Attainment of "normal" mobility</li> <li>Freedom from spontaneous bleeds</li> </ul> <p><small>Adapted for educational purposes only from Skerret M, et al. Hemophilia. 2020;26:17-24.</small></p>	<p>Así, pensando en esto, creo que es hora de preguntarnos si deberíamos pensar en un nuevo objetivo terapéutico para la hemofilia A. Sabemos que cuando los niveles de factor son normales, cabe esperar que los pacientes no tengan hemorragias espontáneas, se preserve su función articular y tengan una capacidad cada vez mayor para disfrutar de una vida activa similar a la de los pacientes sin hemofilia. En esta figura se describe un modelo de tratamiento actualizado que ha sido desarrollado conjuntamente no solo por profesionales de la hemofilia, sino también por defensores de pacientes y economistas sanitarios. En realidad, el modelo pretende que las personas con hemofilia puedan progresar hacia la consecución de una "curación funcional" mediante el logro de hitos específicos de forma escalonada. En el pasado, cuando no teníamos productos buenos, sobrevivir era a veces el objetivo. Sin embargo, ahora que los tratamientos de la hemofilia han</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>mejorado, necesitamos procurar la equidad en salud y la hemostasia normalizada, no solo mejor, sino en realidad normal, para que nuestros pacientes vivan vidas similares a las que viven los pacientes sin hemofilia.</p>
<p>28.</p>	<div data-bbox="280 405 948 485" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <p><b>FVIII Levels of up to 40 IU/dL May Be Required to Achieve a Near-Zero Joint Bleed Rate</b></p> </div> <p><b>FVIII Activity Levels Associated With a Near-Zero Joint Bleed Rate</b></p> <p><b>15 IU/dL</b> (den Uji et al. <i>Haemophilia</i>, 2011) Based on a multivariate model to estimate joint bleeds in people with non-severe hemophilia A.</p> <p><b>30 IU/dL</b> (Soucie et al. <i>Blood Adv</i>, 2018) Based on a regression model to predict joint bleeds in people with non-severe hemophilia A.</p> <p><b>35-40 IU/dL</b> (Fischer et al. <i>Blood</i>, 2016; Chowdhary et al. <i>Thromb Haemost</i>, 2020) Based on PK models used to predict FVIII levels associated with zero bleeds in people with severe hemophilia A.</p> <p><b>Date published</b> (Timeline from 2010 to 2020)</p> <p><small>1. den Uji JE, et al. <i>Haemophilia</i>. 2011;17:41-44. 2. Soucie JM, et al. <i>Blood Adv</i>. 2018;2:2130-2144. 3. Fischer K, et al. <i>Blood</i>. 2016;128:2516. 4. Chowdhary P, et al. <i>Thromb Haemost</i>. 2020;120:128-138.</small></p>	

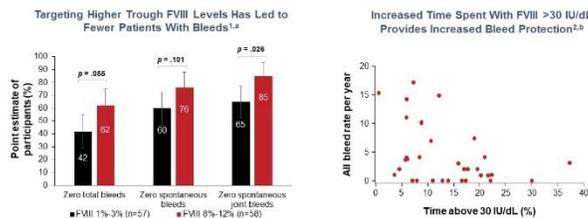
Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>NOTA: Notas adicionales</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Una encuesta realizada a 1587 pacientes con hemofilia en los Países Bajos incluyó datos de 119 pacientes con hemofilia moderada y 314 pacientes con hemofilia leve. Según estimaciones basadas en los datos sobre hemorragias articulares comunicados por los pacientes, los pacientes con concentraciones de factores inferiores al 5 % tenían el riesgo más alto de sufrir hemorragias articulares. Solo se logró un nivel de protección correspondiente a la ausencia de hemorragias articulares previsibles en los pacientes con un niveles de factor de al menos el 15 %<sup>1</sup></li><li>• Según un modelo de regresión basado en los datos obtenidos de 4771 varones con hemofilia A o B no grave, se predijeron 1,4 hemorragias articulares al año en los pacientes con hemofilia A con un nivel de actividad del factor del 15 %. El número previsto de hemorragias alcanzó el objetivo cero en todos los grupos de edad con un nivel de actividad del factor del 30 %<sup>2</sup></li></ul>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

29.

**Higher Factor Levels Are Associated With Lower Bleed Rates**



<sup>1</sup>Results from a phase 2 trial in which patients were randomized to receive 12 months of prophylaxis targeting FVIII trough levels of either 1%-3% or 8%-12%; patients participated in an initial on-treatment adjustment period of 6 months, followed by evaluation of the primary endpoint during a second 6-month study period; error bars indicate 95% CIs. <sup>2</sup>Based on a post-hoc analysis of 56 patients treated with 16-gugated prophylaxis every third day. 1. Khamath R, et al. Blood. 2021;137:1816-1827. 2. Valentino LA, et al Hemophilia. 2019;23:514-520

Sabemos que estos niveles más altos de factores se asocian a tasas más bajas de hemorragias. Esta figura de la izquierda muestra las hemorragias en los pacientes aleatorizados. Se trató de un estudio de fase III en el que se aleatorizó a los pacientes a una concentración mínima de factor VIII del 1 % al 3 % o a una concentración mínima de factor VIII del 8 % al 12 %. Por tanto, en negro aparece el objetivo de concentración mínima más bajo y en rojo, el objetivo de concentración mínima más alto. Como pueden ver, el objetivo de concentración mínima superior, del 8 % al 12 %, dio lugar a proporciones mucho mayores de pacientes con cero hemorragias totales, cero hemorragias espontáneas y cero hemorragias articulares espontáneas. Cabe señalar que en ese estudio se observó que era difícil que los pacientes lograran este objetivo de concentración mínima superior, del 8 % al 12 %, porque se llevó a cabo antes de que estuviera disponible el efanesoctocog alfa y otras opciones que nos han permitido elevar esas concentraciones mínimas. Por tanto, para alcanzar estos niveles del 8 % al 12 %, estos pacientes necesitaron infusiones muy frecuentes, lo que suponía una gran carga de tratamiento. Aquí, a la derecha, se muestra que el aumento del tiempo que los pacientes se mantenían por encima de los niveles de factor VIII superiores al 30 % proporcionaba una mayor protección frente a las hemorragias, lo que demuestra que no se trata solo de dónde vemos los valles, sino del área total bajo la curva y del tiempo total durante la semana que se mantienen en niveles más altos.

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

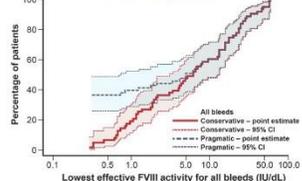
30.

**Modelling Study Suggests FVIII Activity Levels of 35-40 IU/dL Are Required to Prevent All Bleeds**

Proportion of Patients That Experience No Spontaneous Joint Bleeds Above Predicted FVIII Levels<sup>1,2,a</sup>

Predicted FVIII Activity Level, IU/dL	Spontaneous Joint Bleeds Estimate, %	(95% CI), %
1	63.49	(51.15-74.24)
3	68.25	(56.00-78.41)
5	71.43	(59.30-81.10)
10	79.37	(67.83-87.52)
15	85.71	(75.03-92.30)
20	88.89	(78.80-94.51)
30	98.41	(91.54-99.72)
40	100.00	(94.25-100.00)

Proportion of Patients Expected to Experience Zero Bleeds for a Given Minimum FVIII Trough Level<sup>2</sup>



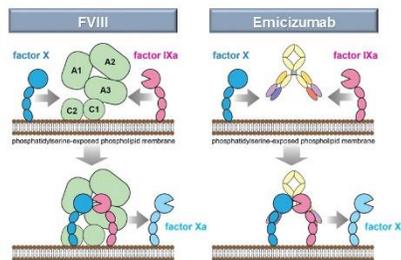
<sup>a</sup>Post-hoc analysis conducted in a cohort of adult patients with severe hemophilia A (n=67) in receipt of prophylactic therapy; individual patient PK models were used to predict the FVIII activity level at the time of bleed on the assumption of linear PK and no interoccasion variability.  
<sup>1</sup> Fischer K, et al. Blood. 2016;128:2576. <sup>2</sup> Chowdhry P, et al. Thromb Haemost. 2020;120:728-736. Reproduced for educational purposes only.

Este es un estudio de modelización en el que se analizaron las concentraciones de factor VIII necesarias para prevenir todas las hemorragias y se constató que con unas concentraciones de factor de entre el 35 % y 40 % cabría esperar que se produjeran cero hemorragias, lo que pone de relieve que, en una situación óptima, puede ser un objetivo al que debemos aspirar.

31.

**Emicizumab: FVIII Mimetic**

- Humanized BsAb
- **Exerts FVIII mimetic activity<sup>1</sup>**
- Not affected by FVIII inhibitors
- Good subcutaneous absorption
- Long half-life (4-5 weeks)
- Emerging anti-FIXa/anti-FX BsAbs Mim8, NXT007 may surpass emicizumab potency<sup>2,3</sup>



<sup>1</sup>BsAb, bispecific antibody.  
<sup>2</sup> Shimizu M, et al. N Engl J Med. 2018;379:2044-2053. <sup>3</sup> Pevsner P, et al. New Pract Thromb Haemost. 2023;7:102191. <sup>3</sup> Terashikawa Y, et al. J Thromb Haemost. 2024;22:436-446

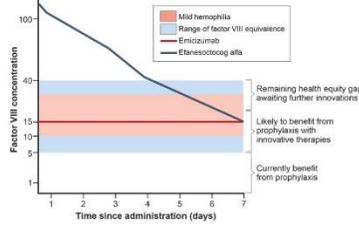
Ahora disponemos de nuevos tratamientos que deberían permitirnos proporcionar una mayor protección hemostática a nuestros pacientes, uno de los cuales es el emicizumab, un producto mimético del factor VIII aprobado para la hemofilia A con y sin inhibidores. Este ejerce una actividad mimética del factor VIII. Por tanto, no es un factor VIII y no se ve afectado por los inhibidores del factor VIII. Tiene una buena absorción subcutánea y una semivida bastante larga, lo que realmente contribuye a reducir considerablemente la carga del tratamiento para los pacientes, que pueden recibir una dosis semanal, cada dos semanas o una vez al mes con una administración subcutánea, lo que permite un acceso realmente excelente a la protección hemostática para nuestros pacientes con un acceso intravenoso deficiente. Además del emicizumab, están surgiendo múltiples terapias con miméticos biespecíficos del factor VIII, como Mim8 y NXT007. Se cree que estas dos moléculas pueden superar la potencia del emicizumab y proporcionar mayores niveles de protección con la misma administración subcutánea y una semivida más larga, lo que permite tratamientos menos frecuentes.

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

32.

**Optimizing Prophylaxis in Hemophilia A: Efficacy and Equity With Novel Therapies**

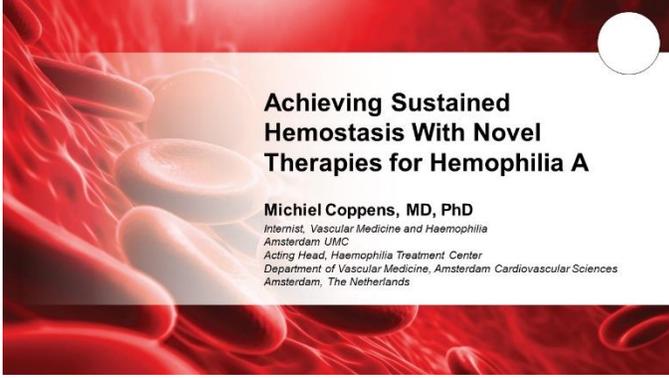
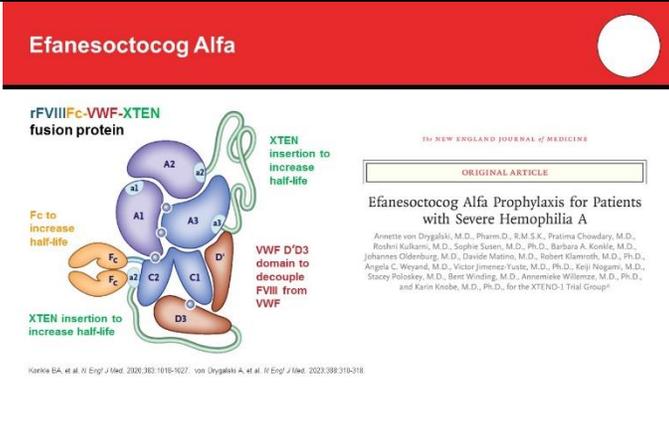
- FVIII mimetics achieve steady hemostasis without the peaks and troughs of factor replacement
- Efanesoctocog alfa enables weekly dosing, keeping factor concentrations near non-hemophilic levels throughout the week, with troughs at 15%
- With such products now available to patients, prophylaxis recommendations can now shift from what is feasible to what is optimal



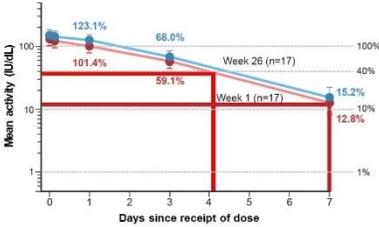
Weyand AC, et al. Lancet Haematol. 2021;11:e96-97.

Por tanto, como tenemos estos nuevos tratamientos, como el emicizumab y el efanesoctocog alfa, a nuestra disposición, necesitamos pensar en quién recibe profilaxis, quién se beneficia de estos grandes avances que estamos logrando en el tratamiento de la hemofilia y quién podría quedarse atrás. Sabemos que los miméticos del factor VIII logran una hemostasia constante sin los picos y valles del tratamiento con factores. Es un poco controvertido qué equivalencia de factor VIII proporciona exactamente el emicizumab, pero definitivamente es mucho mayor que ese 1 % al que aspirábamos antes. Sabemos que el efanesoctocog alfa permite una administración semanal y mantiene las concentraciones de factor cerca de los niveles no hemofílicos durante más de la mitad de la semana, con niveles mínimos en torno al 15 %. Como estos tratamientos están disponibles, tenemos que considerar el hecho de que solo estamos recomendando la profilaxis en pacientes con hemofilia grave y hemofilia típicamente moderada, o en aquellos con un fenotipo de hemofilia grave. Sin embargo, ahora que somos capaces de conseguir estas equivalencias hemostáticas casi normales, tenemos que pensar si algunos de nuestros pacientes con hemofilia leve pueden quedar rezagados en nuestro paradigma de tratamiento actual y si estos pacientes también pueden beneficiarse o no de algunos de los nuevos tratamientos disponibles.

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

<p>33.</p>		<p>Gracias, me gustaría cederle ahora la palabra a mi colega, el Dr. Coppens. ¡Gracias!</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Gracias, Dra. Weyand. Pasando a mi presentación, supongo que como médico especializado en hemofilia en los últimos años, no puedo evitar estar absolutamente asombrado y emocionado por la enorme cantidad de nuevas moléculas y nuevos enfoques terapéuticos que están llegando a la investigación y están a punto de llegar o ya han llegado al mercado. Este es un momento fascinante y espectacular para ser médico en el campo de la hemofilia. Creo que estoy seguro de que nuestros pacientes también se están beneficiando de estos nuevos tratamientos, pero todavía no estamos [plenamente] ahí.</p>
<p>34.</p>		<p>Así que, en la primera sección de esta presentación, pasaré a subir el listón del factor VIII, no por los miméticos del factor VIII, como acaba de terminar la Dra. Weyand, sino con el factor VIII real. Así que empecemos ahí.</p>
<p>35.</p>		<p>La primera molécula a la que ya se ha aludido es el efanesoctocog alfa. Y creo que la Dra. Weyand ha explicado por qué. Desde el punto de vista tecnológico, el problema intrínseco con el aumento de la semivida de eliminación del factor VIII es el FVW. El factor VIII se fija con el FVW y, por tanto, la eliminación del FVW determina en gran medida la eliminación de moléculas de factor VIII. En este</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>frente es donde el efanesoctocog alfa ofrece algo nuevo y espectacular, porque básicamente es una molécula independiente de la fijación al FVW. Luego, junto con otras modificaciones moleculares, surge algo que podríamos llamar una semivida extendida de segunda generación, que extiende la semivida mucho más allá de los productos de semivida extendida que conocemos y están disponibles en este momento.</p>
<p>36.</p>	<p><b>Efanesoctocog Alfa (BIVV001)</b></p> 	<p>El efanesoctocog alfa es un mejor tratamiento de reposición del factor VIII con tres mejoras principales para aumentar la semivida y reducir la frecuencia de administración. La adición del dominio D'D3 del FVW impide la unión y desacopla el factor recombinante del aclaramiento endógeno del FVW. Dos polipéptidos XTEN proporcionan un blindaje estérico para aumentar la semivida además de un dominio Fc dimérico.</p>
<p>37.</p>	<p><b>XTEND-1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N=159, severe hemophilia A</li> <li>▪ Previously treated patients</li> <li>▪ Aged ≥12 years</li> <li>▪ Efanesoctocog alfa 50 IU/kg, once weekly</li> <li>▪ PK in subset of 17 patients</li> </ul> <p><b>Peaks of ~150 IU/dL</b></p> <p><b>Non-hemophilic range 4/7 days</b></p> <p><b>Trough levels 13%-15% at day 7, 47-hour half-life</b></p>  <p><small>Image reproduced for educational purposes only from von Drygalski A, et al. // Eng' J Med. 2023;39:310-318.</small></p>	<p>Profundicemos ahora en los resultados. El efanesoctocog alfa se evaluó en adultos en el ensayo XTEND-1, en el que participaron 159 pacientes, todos con hemofilia A grave. Estos tenían que haber recibido tratamiento previo durante al menos 12 años y recibieron efanesoctocog alfa 50 UI/kg una vez a la semana. En un subgrupo de 17 pacientes se realizó una FC extensa, que se resume en el gráfico de la derecha, sobre la concentración de factor VIII que cabe esperar más o menos con el efanesoctocog alfa. Cabe hacer un par de observaciones a este respecto. En primer lugar, vamos más allá del 100 % en niveles máximos. Llegamos al 150 %, que sigue dentro del intervalo de referencia o de los valores normales de la población general, pero está en el extremo</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>superior de ese intervalo de referencia. Y en cierta medida, cabe preguntarse si ese 50 % por encima del 100 % puede inferir algún riesgo de trombosis en los niveles más altos. Sin embargo, lo que es más importante o espectacular es que si se administra esta dosis 4 de 7 [días], la mayor parte del tiempo, el paciente tiene un nivel de factor VIII del 40 % o superior. Y este valor entra realmente en el intervalo no hemofílico. Con inyecciones intravenosas una vez a la semana, se encuentra fuera del intervalo hemofílico en 4 de cada 7 días. Y finalmente, ¿qué significa esto en un cuanto al nivel mínimo? Una semana después de la administración, las concentraciones mínimas alcanzadas son del 13 % al 15 % el día 7. En definitiva, eso significa que la semivida del efanosoctocog alfa ha cambiado a 47 horas, algo totalmente novedoso en el campo de la hemofilia A.</p>																																								
38.	<p style="text-align: center;"><b>XTEND-1 vs XTEND-Kids</b></p> <p><b>XTEND-1 (Week 1, n=17)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Days since receipt of dose</th> <th>Mean activity (IU/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>123.1%</td></tr> <tr><td>1</td><td>107.4%</td></tr> <tr><td>3</td><td>68.9%</td></tr> <tr><td>7</td><td>15.2%</td></tr> </tbody> </table> <p><b>XTEND-1 (Week 26, n=17)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Days since receipt of dose</th> <th>Mean activity (IU/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>107.4%</td></tr> <tr><td>1</td><td>99.1%</td></tr> <tr><td>3</td><td>68.9%</td></tr> <tr><td>7</td><td>12.8%</td></tr> </tbody> </table> <p><b>XTEND-Kids (&lt;math&gt;\leq 5&lt;/math&gt; years old, n=19)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Days post-dose</th> <th>Mean (SD) FVIII activity (% of IUI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>140%</td></tr> <tr><td>1</td><td>111%</td></tr> <tr><td>3</td><td>76%</td></tr> <tr><td>7</td><td>6%</td></tr> </tbody> </table> <p><b>XTEND-Kids (6 to &lt;math&gt;&lt; 12&lt;/math&gt; years old, n=18)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Days post-dose</th> <th>Mean (SD) FVIII activity (% of IUI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>140%</td></tr> <tr><td>1</td><td>77%</td></tr> <tr><td>3</td><td>41%</td></tr> <tr><td>7</td><td>7%</td></tr> </tbody> </table> <p><small>OSC, 1-stage clotting. Image on left reproduced for educational purposes only from von Drygalski A, et al. <i>Br Eng J Med</i>. 2023;386:319-318.</small></p>	Days since receipt of dose	Mean activity (IU/dL)	0	123.1%	1	107.4%	3	68.9%	7	15.2%	Days since receipt of dose	Mean activity (IU/dL)	0	107.4%	1	99.1%	3	68.9%	7	12.8%	Days post-dose	Mean (SD) FVIII activity (% of IUI)	0	140%	1	111%	3	76%	7	6%	Days post-dose	Mean (SD) FVIII activity (% of IUI)	0	140%	1	77%	3	41%	7	7%	<p>Al compararlo con los niños, en general, los niños eliminan los productos de factores más rápidamente que los adultos. Así que también se realizó un estudio, XTEND-Kids, y podemos ver las diferencias en estos dos gráficos FC. Aunque en niños el efanosoctocog alfa se elimina algo más deprisa que en los adultos, sigue alcanzando una concentración mínima del 6 % al 7 % en total. Y esto es justo después de la primera dosis en ese estudio en particular. Cuando se llega al estado de equilibrio, cuando se administran inyecciones semanales, esta cifra aumenta hasta cerca del 10 %, un nivel ligeramente menor que en los adultos, pero que sube el listón de la</p>
Days since receipt of dose	Mean activity (IU/dL)																																									
0	123.1%																																									
1	107.4%																																									
3	68.9%																																									
7	15.2%																																									
Days since receipt of dose	Mean activity (IU/dL)																																									
0	107.4%																																									
1	99.1%																																									
3	68.9%																																									
7	12.8%																																									
Days post-dose	Mean (SD) FVIII activity (% of IUI)																																									
0	140%																																									
1	111%																																									
3	76%																																									
7	6%																																									
Days post-dose	Mean (SD) FVIII activity (% of IUI)																																									
0	140%																																									
1	77%																																									
3	41%																																									
7	7%																																									

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		concentración mínima hasta cerca del 10 %.																						
39.	<div data-bbox="282 260 948 344" style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px;"> <b>Efficacy and Safety XTEND-1</b> </div> <div data-bbox="305 359 354 378">ABRs</div> <table border="1" data-bbox="305 386 776 596"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpoint</th> <th colspan="2">Group A (N=133)</th> </tr> <tr> <th>Prestudy Prophylaxis</th> <th>Efanesoctocog Alfa Prophylaxis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Inpatient ABR comparison</td> </tr> <tr> <td>No. of patients evaluated</td> <td>78</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Median (IQR)</td> <td>1.06 (0-3.74)</td> <td>0 (0-1.04)</td> </tr> <tr> <td>Mean ABR (95% CI), model based</td> <td>2.96 (2.00-4.37)</td> <td>0.69 (0.43-1.11)</td> </tr> <tr> <td>Rate ratio vs prestudy prophylaxis (95% CI)</td> <td>–</td> <td>0.23 (0.13-0.42)</td> </tr> <tr> <td>p value for superiority</td> <td>–</td> <td>p &lt; .001</td> </tr> </tbody> </table> <div data-bbox="792 386 928 491" style="margin-left: 10px;"> <b>Safety</b>            15% antidrug antibodies            • 7% pre-existing            • 3% during study             No effect on FVIII PK         </div> <p data-bbox="305 617 477 638" style="font-size: small; margin-top: 10px;">ABR, annualized bleeding rate; IQR, interquartile range; von Döbeln A, et al. <i>Blood</i>. 2023;138(11):1518.</p>	Endpoint	Group A (N=133)		Prestudy Prophylaxis	Efanesoctocog Alfa Prophylaxis	Inpatient ABR comparison			No. of patients evaluated	78	78	Median (IQR)	1.06 (0-3.74)	0 (0-1.04)	Mean ABR (95% CI), model based	2.96 (2.00-4.37)	0.69 (0.43-1.11)	Rate ratio vs prestudy prophylaxis (95% CI)	–	0.23 (0.13-0.42)	p value for superiority	–	p < .001
Endpoint	Group A (N=133)																							
	Prestudy Prophylaxis	Efanesoctocog Alfa Prophylaxis																						
Inpatient ABR comparison																								
No. of patients evaluated	78	78																						
Median (IQR)	1.06 (0-3.74)	0 (0-1.04)																						
Mean ABR (95% CI), model based	2.96 (2.00-4.37)	0.69 (0.43-1.11)																						
Rate ratio vs prestudy prophylaxis (95% CI)	–	0.23 (0.13-0.42)																						
p value for superiority	–	p < .001																						

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

40.		<p>Pasaré ahora, casi diría, a la parte de "ciencia ficción" de esta presentación, o al menos a la parte más atrayente. Ya hace años que se habla de ella, y es algo a lo que siempre se hace referencia como la cura potencial de la hemofilia A y B: la terapia génica.</p>
41.		<p>Antes que nada, ¿qué es la terapia génica? Las dos terapias génicas autorizadas para la hemofilia son terapias génicas con virus adenoasociados (VAA). Este es básicamente el aspecto de la terapia génica. En la terapia génica se utiliza el exterior (la cápside) del VAA. Lo hace para entrar en la célula sin destruirla realmente y tiene especificidad para entrar en tejidos específicos. El objetivo de la terapia génica es llevar el casete génico al hígado. Y el casete génico, por supuesto, contiene el gen terapéutico, pero también, muy importante, un promotor y, en este caso, un promotor específico del hígado. ¿Y por qué utilizamos vectores de VAA? Bueno, esencialmente, las variantes naturales son apenas o casi ni siquiera patógenas. Así que, básicamente, si se contrae uno, probablemente no se tenga síntomas, y si acaso, tal vez moqueo, nada más. Hay varios serotipos y, en realidad, en lugar de incorporarse a los cromosomas, coloca el ADN episomalmente en el núcleo.</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

42.

**Gene Therapies in Late-Stage Clinical Trials**

High level of similarity but differences in:

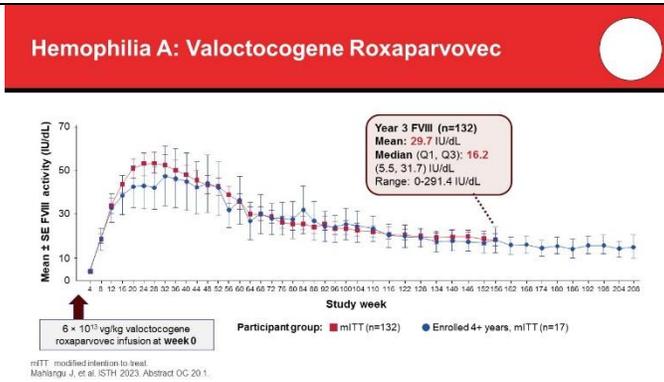
Viral vector subtype	Promotor	Gene cassette
<b>Hemophilia A</b>		
<b>Valoctocogene roxaparvovec (BioMarin)<sup>1,2</sup></b> Approved: EU, 2022 <sup>3</sup> Approved: US, 2022 <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAV5 vector<sup>1</sup></li> <li>• Codon-optimized B-domain-deleted human FVIII<sup>1,2</sup></li> <li>• Hybrid liver-specific promoter<sup>1</sup></li> </ul>	
<b>Diroctocogene zamaparvovec (Pheoch)<sup>5</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (bioengineered) AAV1 vector using the Spink2000 (AAV1-LOD3) cassette<sup>6</sup></li> <li>• Codon-optimized B-domain-deleted human FVIII<sup>6</sup></li> <li>• Liver-specific promoter<sup>6,8</sup></li> </ul>	
<b>Diroctocogene fitaparvovec (Pheoch)<sup>9</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recombinant AAV2/8<sup>9</sup></li> <li>• Codon-optimized B-domain-deleted human FVIII<sup>9</sup></li> <li>• Liver-specific promoter<sup>9</sup></li> </ul>	
		<b>Hemophilia B</b>
		<b>Fidanacogene elaparvovec (Pheoch)<sup>10</sup></b> Approved: (CANADA, FDA) 2024 <sup>11</sup>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAVH74 variant = AAV1-Spark100 vector (bioengineered)<sup>10,11</sup></li> <li>• Liver-specific enhancer/promoter (ApoE/AAAT)<sup>10</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L) transgene<sup>10</sup></li> </ul>
		<b>Etranacogene dezaparvovec (CSL Behring)<sup>12</sup></b> Approved: (EU, JAPAN) 2023 <sup>13</sup>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAV5 vector<sup>12</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L)<sup>12</sup></li> <li>• Liver-specific promoter (LP1)<sup>12</sup></li> </ul>

AAV2, antiportin 5, EU: European Union; FDA: US Food and Drug Administration; MAAT7, human; 1: antiportin; Janssen, et al. *Nat Rev* 2022;20(16):1455-73. 2: valoctocogene roxaparvovec (AVO-902), 2022. 3: Data press release: <https://www.bio.com/news/press-releases/2022/03/2022-03-20-01>. 4: FDA news release: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/2022/03/2022-03-20-01>. 5: Pheoch news release: <https://www.pheoch.com/news/press-releases/2022/03/2022-03-20-01>. 6: CSL Behring news release: <https://www.cslbehring.com/news/press-releases/2022/03/2022-03-20-01>. 7: *Frontiers in Genetics*, 13: 828423 (2022). 8: *Frontiers in Genetics*, 13: 828423 (2022). 9: *Frontiers in Genetics*, 13: 828423 (2022). 10: *Frontiers in Genetics*, 13: 828423 (2022). 11: *Frontiers in Genetics*, 13: 828423 (2022). 12: *Frontiers in Genetics*, 13: 828423 (2022). 13: *Frontiers in Genetics*, 13: 828423 (2022).

¿En qué punto están las terapias génicas? Creo que probablemente es mejor decir que no hay una sola terapia génica. Existe un alto grado de semejanzas entre las terapias génicas, pero se están utilizando diferentes subtipos de vectores virales. Se pueden utilizar diferentes tipos de promotores con una especificidad o eficacia mayor o alta. Por último, también hay diferencias en el casete génico. Así, incluso si se analizan solo algunos componentes, las combinaciones totales que se pueden lograr son muchísimas. Básicamente, no existe una única terapia génica, sino productos que deben someterse a evaluación clínica. Para la hemofilia A, actualmente hay una terapia génica autorizada. Es el valoctocogén roxaparvovec, que utiliza un vector de VAA. Las otras dos son terapias génicas actualmente en fase III de evaluación clínica. No obstante, aún no conocemos los resultados, así que no las abordaré en el resto de mi presentación. Para la hemofilia B, ahora existen dos terapias génicas: el fidanacogén elaparvovec (que se autorizó en 2024), una terapia génica basada en VAA que utiliza el gen Padua, que es un gen del factor IX muy eficaz, y la otra terapia autorizada es el etranacogén dezaparvovec, también basada en VAA5, que utiliza también el gen Padua del factor IX en el casete génico.

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

43.



Pasemos ahora a los resultados en la hemofilia A: valoctocogén roxaparvec. La figura de la diapositiva se refiere al seguimiento a los 3 a 4 años del estudio en fase III. Aquí, podemos apreciar lo siguiente: en el eje Y, pueden ver la actividad del factor VIII, pero las barras de error que ven aquí son errores estándar de la media, por lo que no se refieren a la desviación estándar. Por tanto, la propagación real de los niveles de factor VIII es mucho mayor que las barras de error que pueden verse aquí. No obstante, 133 pacientes han recibido tratamiento y completado el seguimiento de 3 años. El nivel medio de factor VIII es de alrededor del 13 %, y la mediana es del 16 %, lo que demuestra que está algo sesgado. Sin embargo, sigue habiendo un intervalo bastante amplio para los pacientes que han perdido la expresión hasta casi el 300 %. Hace unos instantes, hemos mencionado el riesgo de trombosis con el efanesoctocog alfa: es probable que los pacientes que pasan al intervalo del 300 y permanecen allí durante años tengan un mayor riesgo de trombosis. Hay muchos estudios epidemiológicos del campo de la trombosis que demuestran que existe un mayor riesgo de trombosis al obtener estos niveles. Lo que también se puede ver claramente en la figura es el pico en el efecto alrededor de esa marca a los 6 meses, y luego el nivel baja. El debate se centra en realidad en la parte final. ¿El nivel descende y acabará por llegar a cero en todos los pacientes o hay un subgrupo de pacientes en los que la expresión se mantiene estable a lo largo de los años, y quizá durante

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

<p>44.</p>	<p><b>Hemofilia B: Etranacogene Dezaparovec</b></p> <p>One-Stage aPTT FIX Activity, %</p> <p>Legend: IQR, Median, Mean±SD, Min/Max</p> <p>Endogenous FIX Activity Levels At Year 3</p> <table border="1"> <tr><td>Mean ± SD</td><td>38.6 ± 17.8</td></tr> <tr><td>Median</td><td>36.0</td></tr> <tr><td>IQR</td><td>29.5-48.1</td></tr> <tr><td>Min-max</td><td>4.8-80.3</td></tr> </table> <p>Stable FIX activity levels over 3 years post-treatment</p> <p>Number of participants with data: Week 4 (49), Month 6 (51), Month 12 (50), Month 18 (50), Month 24 (50), Month 30 (49), Month 36 (48)</p> <p><small>aPTT: activated partial thromboplastin time. Pipe SW, et al. ASH 2023. Oral Presentation 1055. Pipe SW, et al. ASH 2022. Poster 2141.</small></p>	Mean ± SD	38.6 ± 17.8	Median	36.0	IQR	29.5-48.1	Min-max	4.8-80.3	<p>muchos años? Aún no tenemos la respuesta.</p> <p>Luego, pasando a la hemofilia B, la imagen que obtenemos es algo diferente. Este es el estudio del etranacogén dezaparovec. También aquí lo que están viendo es el seguimiento de 3 años. Fíjense en las barras de error del factor IX. También hay una diseminación considerable, aunque es menor que en el estudio sobre la hemofilia A; las concentraciones media y mediana están mucho más próximas entre sí y ambas se sitúan en torno al 40 %.</p> <p>La diferencia más llamativa es la estabilidad de la expresión. Lo que pueden ver en este gráfico es que, durante el plazo de 3 años, no parece haber un pico y, lo que es más importante, los niveles no parecen bajar después de ese periodo de 3 años. Así que, con este [tratamiento] en particular, hay muchas esperanzas de que esta expresión se mantenga años, tal vez muchos años, e incluso se especula que podría mantenerse el resto de la vida de una persona, aunque obviamente todavía está por ver, ya que no contamos con tantos años de seguimiento aún.</p>
Mean ± SD	38.6 ± 17.8									
Median	36.0									
IQR	29.5-48.1									
Min-max	4.8-80.3									
<p>45.</p>	<p><b>From a Different Perspective at Year 3</b></p> <p>Hemophilia A (valoctocogene roxaparovec)      Hemophilia B (etranacogene dezaparovec)</p> <p>Hemophilia A (valoctocogene roxaparovec)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;40 IU/dL: 11%</li> <li>5-40 IU/dL: 56%</li> <li>&lt;5 IU/dL: 33%</li> <li>17 (13%) back on prophylaxis</li> </ul> <p>Hemophilia B (etranacogene dezaparovec)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;40 IU/dL: 33%</li> <li>12-40 IU/dL: 48%</li> <li>5-12 IU/dL: 5%</li> <li>&lt;5 IU/dL: 2%</li> <li>Return to prophylaxis: 2%</li> <li>Lack of efficacy: 4%</li> <li>Missing data: 6%</li> <li>3 (6%) on prophylaxis</li> </ul> <p><small>Pipe SW, et al. ASH 2023. Oral Presentation 1055. Mahangu J, et al. ISTH 2023 Abstract OC 201.</small></p>	<p>Cambiamos la perspectiva. ¿Qué cabe esperar 3 años después de la terapia génica? Comencemos por la izquierda, en la hemofilia A. Creo que es importante. Hemos señalado que la terapia génica puede normalizar a los pacientes. Bueno, creo que la realidad apunta a que 3 años después de la terapia génica, solo el 11 % de los pacientes siguen manteniéndose [en un nivel] por encima del 40 %; la mayoría se sitúa entre el 5 % y el 40 %.</p> <p>Algunas cifras sugieren que un grupo</p>								

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>de estos pacientes se sitúa en el extremo inferior de este intervalo. Y alrededor del 33 % — 1 de cada 3 pacientes — se sitúa ahora por debajo del 5 %. Según la última actualización, 17 pacientes, el 13 %, han tenido que reanudar la profilaxis después de esos 3 años. En el caso de la hemofilia B, la situación es diferente. En este caso, un tercio de los pacientes se sitúan en el intervalo de la normalidad y más del 40 %, aproximadamente la mitad de la cohorte, entre el 12 % y el 40 %. Hubo dos pacientes que no alcanzaron la expresión inicial y un tercer paciente durante el estudio perdió la expresión y retomó la profilaxis. El número total de pacientes que vuelven a recibir profilaxis es de 3, el 6 % de la cohorte.</p>
46.	<div data-bbox="282 989 948 1073" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <p><b>Safety: ALT Increase</b> What Is It? How to Manage?</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Typically within 3 months</li> <li>▪ Presumed to be immune response to virus vector parts             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Can lead to expression loss</li> <li>— Corticosteroid regimens effective</li> </ul> </li> <li>▪ More often with valoctocogene roxaparvec (86%) than with etranacogene dezaparvec (20%)</li> </ul> <div data-bbox="630 1087 911 1339" style="text-align: center;"> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">ALT, alanine aminotransferase; CTL, cytotoxic T cell; MHC, major histocompatibility complex; TCR, T cell receptor. Image reproduced for educational purposes only from Chuan HB, et al. Hum Gene Ther. 2012;23:161-166.</p>	<p>Por supuesto, hay que tener en cuenta lo que llamamos "las incógnitas conocidas", algo de lo que realmente no estamos seguros y que es prácticamente muy importante para los pacientes al considerar esta terapia. La primera es el aumento de la alanina transaminasa (ALT). El interrogante aquí es: ¿a qué se debe y cómo podemos manejarlo? Normalmente, estos aumentos de la ALT comienzan en los tres primeros meses después de la terapia génica. Después de un caso muy elegantemente seguido en uno de los primeros estudios de referencia de terapia génica para la hemofilia B, hubo una marcada presunción de que estos aumentos de ALT debían ser probablemente una respuesta inmunitaria a partes del vector del virus, en el lado derecho [de la diapositiva]. Y eso coincide más o menos también con ese intervalo de</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>12 semanas en el que las células que presentan antígenos ofrecen partes de ese vector viral a nuestro sistema inmunitario, lo que conduce a la destrucción selectiva de las células transfectadas. Por tanto, siempre se temía que pudiera dar lugar a una destrucción selectiva de las células transfectadas y, por tanto, a la pérdida de expresión. Sin embargo, en ese primer estudio se demostró que las pautas de corticoesteroides son realmente eficaces para normalizar la ALT y, si se hace con la rapidez suficiente, probablemente podría evitarse la pérdida de expresión. Así, a partir de ese primer caso, en todos los ensayos posteriores de terapia génica para la hemofilia se realiza un seguimiento semanal muy estricto en las 12 primeras semanas después de la terapia génica para vigilar los aumentos de la ALT y se incorporan pautas de corticoesteroides inmediatamente cuando aumentan las concentraciones de la ALT. En retrospectiva, creo que los resultados muestran que funciona; apenas hay pacientes que pierdan la expresión después de un aumento de la ALT, aunque el coste del tratamiento es bastante alto, y requiere también dosis bastante altas de corticoesteroides. En el ensayo sobre la hemofilia A, la mediana de la duración del uso de corticoesteroides fue de 6 meses, por lo que es realista esperar efectos secundarios en este sentido. Algo extraño que hasta ahora no entendemos es que este aumento de la ALT con el valoctocogén roxaparvovec es mucho más prevalente, en el 86 %, que con el etranacogén dezaparvovec, con el que es tan solo del 20 %. Tengan en cuenta que en estas terapias génicas</p>
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

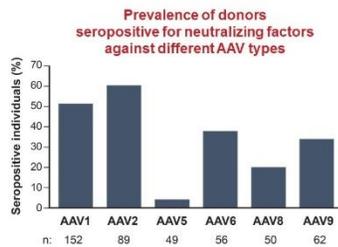
		<p>se utiliza el mismo vector viral VAA5. Por tanto, si se trata realmente de una respuesta al vector viral, ¿por qué vemos una diferencia tan grande entre estos dos tratamientos?</p>
<p>47.</p>	<p><b>Differences Between Hemophilia A vs B Gene Therapies</b></p> <p><b>Hemophilia A<sup>1</sup></b> Native site of FVIII production: Liver sinusoidal endothelial cells<sup>2</sup></p> <p><b>Hemophilia B<sup>1</sup></b> Native site of FIX production: Hepatocytes<sup>2</sup></p> <p>rAAV vectors target hepatocytes in the liver</p> <p>B-domain-truncated FVIII gene</p> <p>Functional high-activity FIX transgene (Padua variant)</p> <p><small>rAAV, recombinant adeno-associated virus. 1. Anatali VN, Doshi DO. <i>Bleeding J Hematol Infect Dis</i>. 2020;12:e2020965. 2. George LA. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program</i>. 2021;2021:229-233.</small></p>	<p>La hipótesis actual es que probablemente esto podría tener que ver con el sitio o las células diana de la terapia génica. Los tratamientos génicos actúan sobre los hepatocitos y, básicamente, el ADN se cuela dentro y utiliza los mecanismos de fabricación de proteínas de los hepatocitos para producir factor VIII o factor IX. En la hemofilia B, [este mecanismo] reproduce lo que sucede en la naturaleza, porque los hepatocitos son el lugar natural de producción del factor IX. Así que, de hecho, se está transfectando el lugar normal y natural de producción. No obstante, aunque el factor VIII sí procede del hígado, no procede de los hepatocitos. En realidad proviene de las células endoteliales sinusoidales hepáticas. Ahora, con las terapias génicas, nos dirigimos a los hepatocitos. ¿Podría ser que la implicación de tejidos no naturales provoque otros problemas más adelante? ¿Podría ser esa la explicación de la diferencia que observamos en el aumento de la ALT? ¿Podría ser esta la explicación de las diferentes curvas que observamos a lo largo del tiempo, cuando los niveles de factor VIII disminuyen, pero los niveles de factor IX se mantienen estables? Creo que es la hipótesis más probable, aunque estemos lejos de demostrarla, así que definitivamente será algo que veremos en el futuro.</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

48.

**Pre-existing Neutralizing AAV Antibodies**  
*How Relevant Are They?*

- Typically excluded from trials
- Fear of non-expression
- Until a fluke accident in the phase 1-2 trial of etranacogene dezaparovec

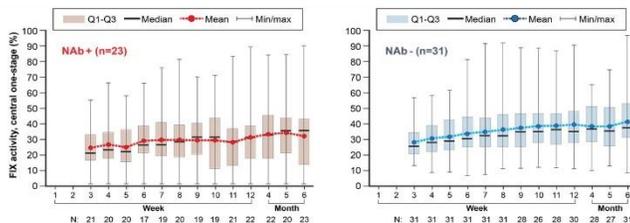


Bodin S, et al. Hum Gene Ther. 2010;21:768-772

Otra aspecto importante son los anticuerpos neutralizantes preexistentes. Es decir, si uno ha estado en contacto con una variante natural de un VAA específico, tendrá anticuerpos contra este. El temor siempre ha sido que al tratar a un paciente con terapia génica, las partículas se eliminen antes de que se llegue a transfectar el hígado y de que los hepatocitos se infecten con la terapia génica y reciban ese ADN. Normalmente, se ha excluido a estos pacientes de los ensayos. Se temía la ausencia de expresión [por este motivo] hasta que se produjo un divertido accidente en el ensayo de fase I/II del etranacogén dezaparovec. En ese ensayo solo participaron 10 pacientes. Todos estos pacientes debían dar negativo para los anticuerpos anti-VAA5, pero durante el ensayo se cambió a un análisis de VAA5 más preciso y resultó que 3 de los pacientes ya tenían anticuerpos y habían recibido el tratamiento de todas formas. De hecho, el paciente con el título más alto de anticuerpos también presentaba la expresión más alta. En el estudio de fase III, se optó audazmente por eliminar por completo el criterio de exclusión de anticuerpos neutralizantes preexistentes.

49.

**Pre-existing Neutralizing AAV Antibodies**  
*How Relevant Are They? (cont)*

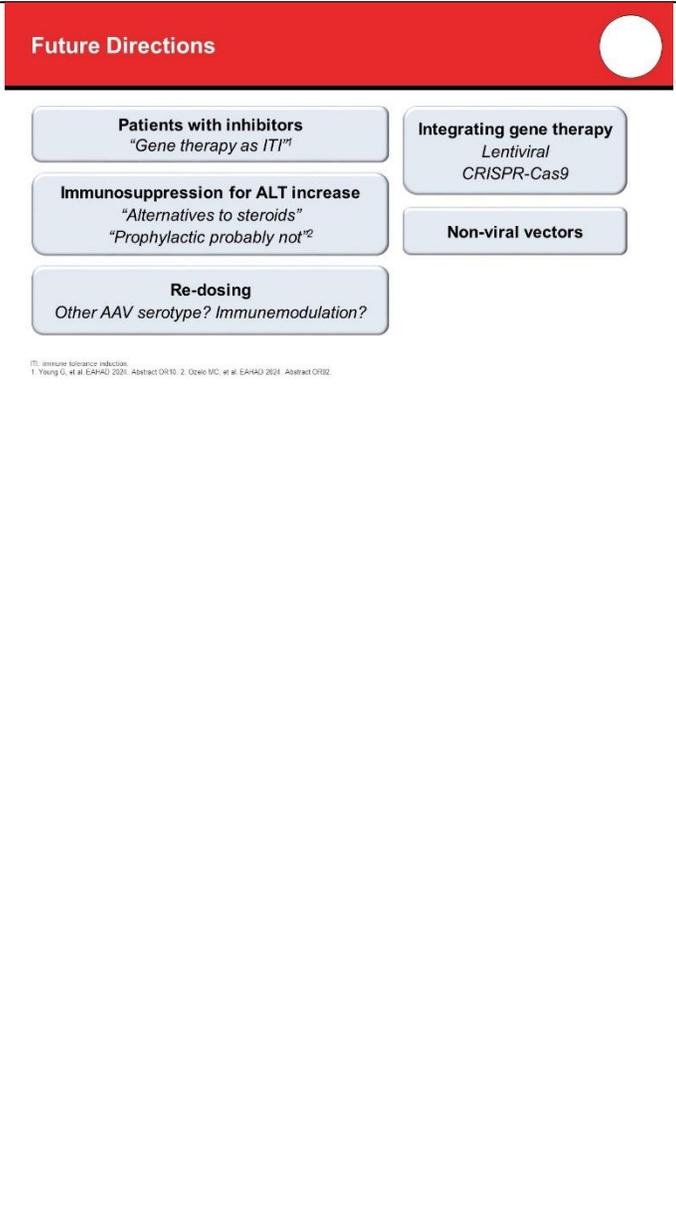


- 1 patient with a high titer of antibodies (>1:3212) did not respond to treatment
- Remaining 23 patients had titers <1:700

NAb, neutralizing antibody; Lieberk FHO, et al. ISH 2021; Abstract OC 67.3

En la siguiente diapositiva verán la diferencia entre los pacientes con anticuerpos en el lado izquierdo y los pacientes sin anticuerpos en el lado derecho. Casi idealmente, alrededor del 40 % de la cohorte tenía anticuerpos neutralizantes preexistentes. Lo que pueden ver aquí es que la expresión es similar en los pacientes con y sin anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, el valor

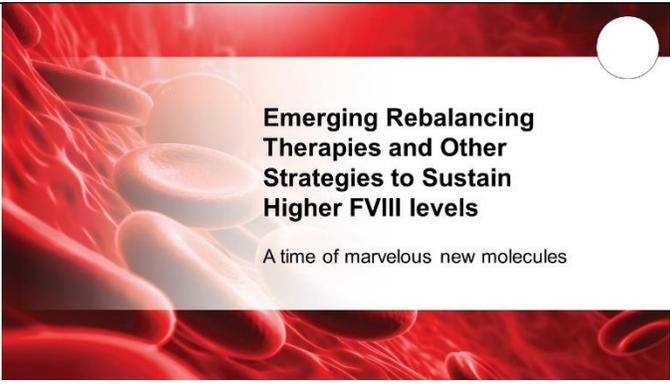
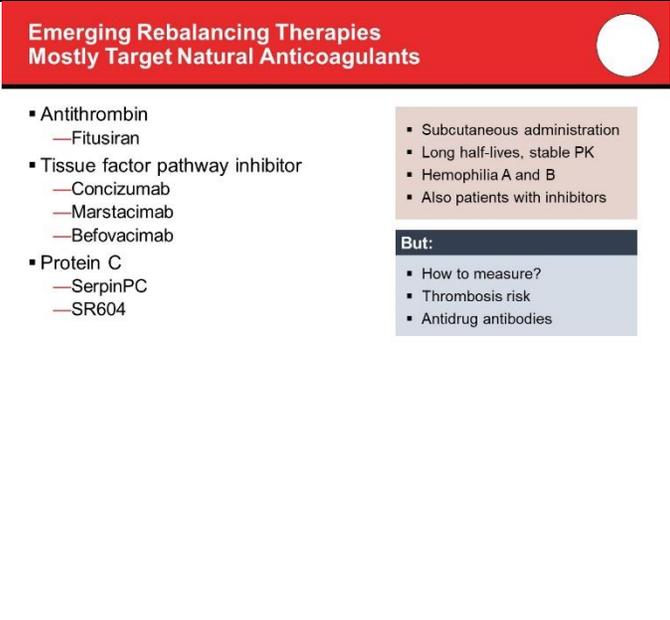
Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>puede ser importante. Había un paciente con un valor excesivamente alto de estos anticuerpos, 1 de 3212, y ese paciente no respondió al tratamiento. La hipótesis es que no respondió al tratamiento debido a estos anticuerpos. Los 23 restantes, que aparecen en el gráfico, tenían valores inferiores a 700, por lo que este nivel se ha tomado como más o menos el aceptable, que permite administrar la terapia génica a pesar de esos anticuerpos.</p>
50.	 <p><b>Future Directions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with inhibitors "Gene therapy as ITI"</li> <li>Integrating gene therapy Lentiviral CRISPR-Cas9</li> <li>Immunosuppression for ALT increase "Alternatives to steroids" "Prophylactic probably not"</li> <li>Non-viral vectors</li> <li>Re-dosing Other AAV serotype? Immunomodulation?</li> </ul> <p><small>ITI: immune tolerance induction. 1. Young G, et al. EAHAD 2021. Abstract OR10. 2. Özleo MC, et al. EAHAD 2024. Abstract OR32.</small></p>	<p>¿Qué nos depara el futuro inmediato? Creo que estamos en una etapa en la que aún no podemos decir que [este tratamiento] sea la cura para la hemofilia. Hay innovaciones que podrían permitirlo en el futuro, pero también otros aspectos interesantes. Un frente fascinante es dirigirse a los pacientes con inhibidores. Quizá un hígado que produce moléculas de factor VIII cada minuto sea la mejor inducción de tolerancia inmunitaria en la que se pueda pensar. De hecho, el Dr. Young presentó en febrero de 2024 en el Congreso de la European Association for Haemophilia and Allied Disorders los primeros resultados de los dos primeros pacientes con inhibidores tratados en el contexto de un ensayo. Y eso es algo que estamos deseando seguir. Creo que podemos mejorar con la inmunodepresión para el aumento de la ALT. Creo que los corticoesteroides son eficaces, pero causarán efectos secundarios. Probablemente haya mejores inmunodepresores con menos efectos secundarios que deberían permitir el mismo efecto inmunológico que los corticoesteroides. Y creo que existe un claro impulso para que los corticoesteroides profilácticos</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>probablemente no se conviertan en el tratamiento de referencia porque hay algunos indicios de que si realmente se administran corticoesteroides de forma profiláctica, esto también dificultará la expresión inicial de factor VIII o factor IX. ¿Podemos repetir la administración, especialmente en la hemofilia A, en la que puede haber pérdida de expresión, en la que, después de 3 años, el 13 % de los pacientes vuelve a recibir profilaxis? ¿Podemos repetir la administración? Si se aprueba otra terapia génica que utilice otro serotipo, ¿puede utilizarse simplemente esa? ¿Sería necesaria alguna forma de inmunomodulación para una administración con una reducción de los anticuerpos? Esto es porque, como consecuencia de la administración de la terapia génica para la hemofilia, los anticuerpos aumentan espectacularmente hasta el intervalo de ese paciente con un valor de 1 de 3000, lo que quizá haga improbable que la repetición de la misma terapia génica sea eficaz sin ninguna acción previa. Por último, creo que también deberíamos estudiar la posibilidad de integrar la terapia génica. Hay un aspecto aterrador en esto, porque si uno abre los cromosomas, puede hacerlo en el punto equivocado. Siempre existe el miedo a la oncogénesis al hacerlo. Se han propuesto estrategias con lentivirus en el pasado, pero especialmente con las estrategias con lentivirus en las que la integración es más o menos aleatoria, se trata de un riesgo potencialmente grave. No obstante, creo que para el futuro nos fijaremos principalmente en CRISPR-Cas, lo cual no es tan aleatorio. Y, en última instancia,</p>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

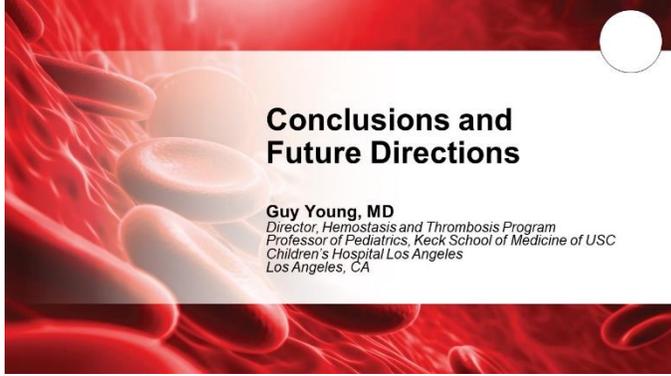
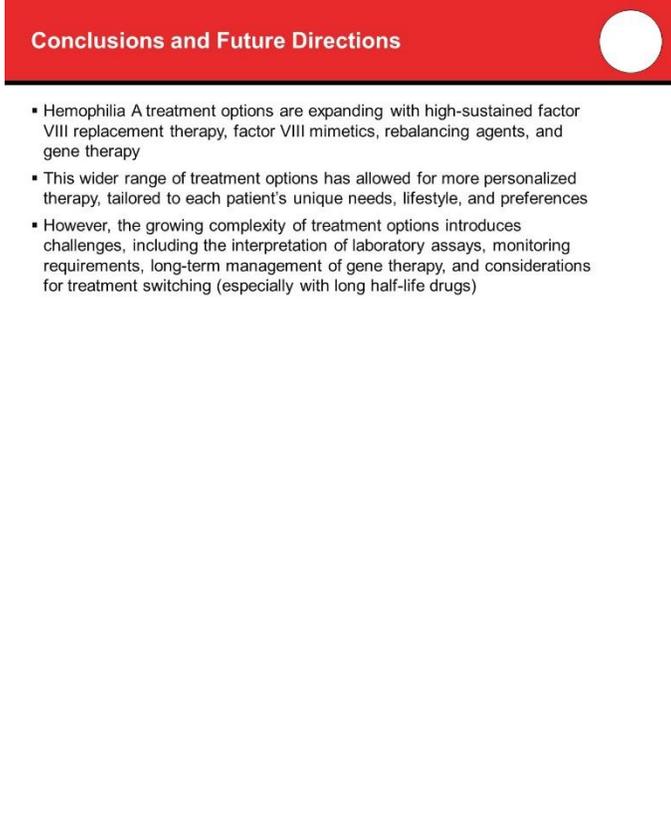
Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>¿por qué puede ser importante la integración? Si en algún momento la terapia génica se trasladará a los niños, a pediatría, quizás tratando de curarlos a una edad temprana, sería necesaria una forma integradora de terapia génica que en realidad se administre a la célula hija cuando el hígado prolifera y crece con el tiempo. El último punto es que también deberíamos analizar los vectores no virales. Y ha habido otras enfermedades en que se han usado vectores no virales. También se puede añadir cierta especificidad al hígado, aunque no se utilice esa especificidad de los VAA, por lo que también es bastante interesante valorarlo.</p>
51.	 <p><b>Emerging Rebalancing Therapies and Other Strategies to Sustain Higher FVIII levels</b></p> <p>A time of marvelous new molecules</p>	<p>Por último, dedicaré unos minutos a hablar de tratamientos reequilibrantes. De nuevo, como he señalado al inicio, nos encontramos en una época de nuevas moléculas maravillosas.</p>
52.	 <p><b>Emerging Rebalancing Therapies Mostly Target Natural Anticoagulants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antithrombin             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Fitusiran</li> </ul> </li> <li>▪ Tissue factor pathway inhibitor             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Concizumab</li> <li>—Marstacimab</li> <li>—Befovacimab</li> </ul> </li> <li>▪ Protein C             <ul style="list-style-type: none"> <li>—SerpinPC</li> <li>—SR604</li> </ul> </li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Subcutaneous administration</li> <li>▪ Long half-lives, stable PK</li> <li>▪ Hemophilia A and B</li> <li>▪ Also patients with inhibitors</li> </ul> <p><b>But:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ How to measure?</li> <li>▪ Thrombosis risk</li> <li>▪ Antidrug antibodies</li> </ul>	<p>Básicamente, los tratamientos reequilibrantes se centran en los anticoagulantes naturales, con dianas que conocemos mejor en el campo de la trombosis que en el de la hemofilia. El fitusirán es un pequeño ARN de interferencia que bloquea la producción de antitrombina, por lo que, de hecho, lo que hace es crear una carencia de antitrombina bastante intensa (con una reducción del 50 % al 75 % de la actividad de la antitrombina). Impulsa una deficiencia grave de antitrombina para contrarrestar la hemofilia. El inhibidor de la vía del factor tisular ha sido el objetivo de un par de</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>moléculas. El concizumab ya se está incorporando a la práctica clínica de algunos países y multiplicando sus evaluaciones y sus ensayos.</p> <p>El marstacimab se encuentra en sus ensayos de fase III, algo atrasado, pero el befovacimab es el que se ha iniciado. Sin embargo, el desarrollo se ha detenido en el pasado debido a la aparición de complicaciones trombóticas en los pacientes de estos ensayos. Esa es una señal de preocupación en este frente.</p> <p>Otras dianas que también proceden del campo de la trombosis: la creación de una deficiencia o resistencia a la proteína C. Para ello, existen dos compuestos, SerpinPC y en la fase preclínica, SR604.</p> <p>Estos son en su mayoría subcutáneos. Tienen una semivida muy larga y una FC estable, pueden utilizarse para la hemofilia A y para la hemofilia B y, en particular, también en pacientes con inhibidores. Creo que probablemente sea importante mencionar la hemofilia B con inhibidores, cuyo tratamiento es un quebradero de cabeza para la mayoría de los médicos especializados en hemofilia y para el que prácticamente no disponemos de alternativa. Este es realmente el primer tratamiento para ese tipo de pacientes.</p> <p>¿Cómo medimos estos productos? ¿Cuál es el equivalente en términos de factor VIII o factor IX? He mencionado el riesgo de trombosis. No solo en los ensayos del befovacimab, sino también en los del concizumab, se han producido episodios trombóticos. En los ensayos de fitusirán también se han producido episodios trombóticos. Y para afrontarlos, los ensayos han elaborado planes de mitigación de</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>riesgos, que tienen mucho sentido y probablemente han mejorado el producto. Sin embargo, sigue existiendo una ligera preocupación por la trombosis con esos productos. Por último, los anticuerpos contra el fármaco con cualquier molécula nueva podrían ser un problema que conlleve su ineficacia.</p>
53.		<p>Con esto voy a concluir. Ahora le paso el relevo al Dr. Young para la conclusión y muchas gracias.</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Muchas gracias. Ha sido una presentación muy detallada.</p>
54.		<p>En conclusión, diría que tenemos cada vez más opciones para tratar a los pacientes. Muchas opciones diferentes de los tratamientos con factores nuevos. Tenemos miméticos del factor VIII y tendremos al menos una o dos opciones más pronto. Contaremos con los productos reequilibrantes que acaba de presentarnos brevemente, que obviamente engloban diversos mecanismos de acción. Y luego, por supuesto, está la terapia génica. Así, las opciones se están ampliando y la ventaja de un abanico cada vez mayor es que podemos ofrecer a los pacientes opciones muy individualizadas, que se adaptan a su modo de vida, al estado actual de su hemofilia, a la carga de tratamiento que prefieran o a cualquier nivel de actividad que deseen mantener. Con cada vez más opciones, la</p>

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		<p>complejidad aumenta. Por ello, hay que conocer las pruebas analíticas, como ha mencionado, especialmente en relación con los productos reequilibrantes, algunos de los cuales requerirán vigilancia farmacológica y conocimientos sobre cómo tratar a largo plazo a los pacientes de terapia génica. ¿Qué ocurre si sus niveles de factor VIII disminuyen hasta un determinado nivel? ¿Y si lo hacen los niveles de factor IX? No vemos tanto para el factor IX. ¿Cómo podemos intervenir? ¿Qué profilaxis tiene más sentido en estos casos? Hay mucho que aprender y mucho que entender sobre estos tratamientos futuros. Por último, también el cambio de un tratamiento a otro se complica cuando los fármacos tienen una semivida extendida. El emicizumab permanece en la sangre durante 4 meses, 6 meses hasta que se elimina completamente de la sangre. ¿Cómo hacemos para cambiar a un paciente del emicizumab a otro producto? Hay ensayos dirigidos a abordar este interrogante. Así, creo que el futuro de la hemofilia es cada vez más alentador, pero para nosotros, como médicos, es cada vez más complicado. Tenemos que esforzarnos por comprender todos estos nuevos productos, sus mecanismos de acción, las consecuencias analíticas y los problemas que conlleva el cambio [de un producto a otro]. No obstante, para eso están estos programas de formación, para ofrecer al menos cierta información a los que nos escuchan. Les animo a que sigan haciendo preguntas y sigan escuchando estos programas de formación para que, en última instancia, puedan ofrecer a sus</p>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Conseguir la ausencia de hemorragias: evolución de los datos sobre estrategias terapéuticas nuevas y emergentes para mantener concentraciones más altas de FVIII

		pacientes los mejores tratamientos posibles y tomar las mejores decisiones posibles.
55.		Gracias a todos por escucharnos. Vamos a cerrar la sesión. Un saludo.