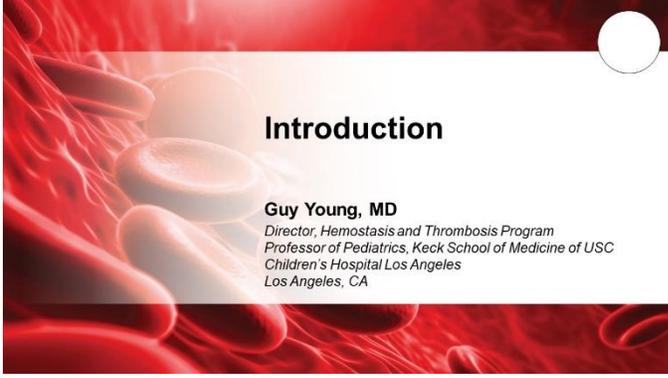
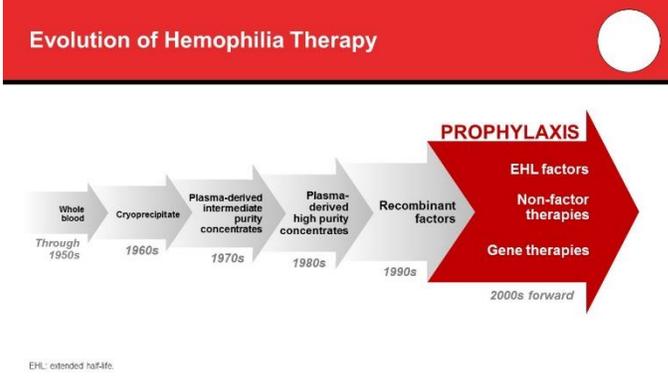


Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

1.		<p>[Guy Young, MD]</p> <p>¡Hola! Mi nombre es Guy Young, y presentaré a los demás ponentes en un momento. Estamos aquí para comentar un tema sobre la hemofilia A denominado "Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas".</p>
2.	 <p>Faculty</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Guy Young, MD (Course Director) Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Angela C. Weyand, MD Clinical Associate Professor Pediatric Hematology/Oncology, Pediatrics Ann Arbor, MI</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Michiel Coppens, MD, PhD Internist, Vascular Medicine and Haemophilia Amsterdam UMC Acting Head, Haemophilia Treatment Center Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences Amsterdam, The Netherlands</p> </div> </div>	<p>Trabajo en el Children's Hospital de Los Ángeles, en la Universidad del Sur de California. Me acompañan los ponentes Angela Weyand, MD, de la Universidad de Michigan y Michiel Coppens, MD, PhD, de la Universidad de Ámsterdam. Vamos a estar escuchando y discutiendo algunos casos entre los tres en unos instantes.</p>
3.	 <p>Introduction</p> <p>Guy Young, MD Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics, Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</p>	<p>Empecemos con la introducción.</p>
4.	 <p>Evolution of Hemophilia Therapy</p> <p>Through 1950s: Whole blood 1960s: Cryoprecipitate 1970s: Plasma-derived intermediate purity concentrates 1980s: Plasma-derived high purity concentrates 1990s: Recombinant factors 2000s forward: PROPHYLAXIS (EHL factors, Non-factor therapies, Gene therapies)</p> <p><small>EHL: extended half-life</small></p>	<p>Sabemos que ha habido una evolución en el tratamiento de la hemofilia. No voy a leer todos y cada uno de estos, pero aquellos de ustedes con cierta experiencia saben que asistimos a una revolución en los años 2000, particularmente en los últimos 7 a 8 años, con la introducción de factores con una semivida extendida, terapias sin factores y terapias génicas.</p>

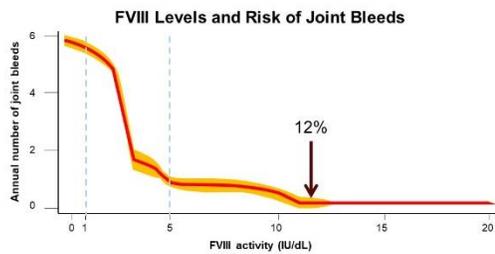
Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

<p>5.</p>	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px;"> <p>Challenges With Factor Replacement</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Requires venous access ▪ Time consuming ▪ Factor levels in blood not maintained at steady state ▪ Trough levels of factor not fully protective against bleeding 	<p>Todos sabemos que el reto de la reposición de factores es que requiere acceso venoso y lleva mucho tiempo. Las concentraciones de factores en la sangre no se mantienen en estado de equilibrio, por lo que normalmente observamos picos y valles agudos, y las concentraciones mínimas no protegen por completo frente a las hemorragias. Asimismo, el objetivo de nivel valle ha evolucionado a medida que se ha ido mejorando el tratamiento. Por tanto, como con los tratamientos de reposición de factores que hemos recibido durante décadas, suponen una gran carga de tratamiento y, en última instancia, no nos proporcionan una protección constante de los factores.</p>
<p>6.</p>	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px;"> <p>Patients Continue to Experience Bleeds Regardless of Disease Severity</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modern hemophilia therapies allow for treatment optimization and a significant reduction in bleeding frequencies^{1,2} ▪ Despite progress, patients with mild to severe hemophilia are still burdened by joint bleeds and impaired QOL³⁻⁷ <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%;"> <div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">Severe Hemophilia</div> <div style="background-color: #fce4ec; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>UKHCDO National Hemophilia Database^{4,5}</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>60% of adults (n=157)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>33% of children (n=80)</p> </div> </div> <p style="font-size: small; text-align: center;">are affected by hemarthrosis</p> </div> </div> <div style="width: 45%;"> <div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">Mild Hemophilia</div> <div style="background-color: #e0f2f1; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>PROBE Study^{2,6,7}</p> <p>53% of adults (n=102) report >2-3 bleeds per year</p> </div> <div style="background-color: #e0f2f1; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>CBDS Registry^{8,9}</p> <p>People with hemophilia (n=315) had:</p> <ul style="list-style-type: none"> 16% greater arthropathy diagnosis 9% higher arthropathy-related hospital admission <p>compared to non-hemophilic counterparts (n=1529)</p> </div> </div> </div> <div style="font-size: x-small; margin-top: 10px;"> <p>¹Wardlaw G, et al. Hemophilia. Lancet. 2013;382:1035-43. ²Wardlaw G, et al. Hemophilia. Lancet. 2013;382:1035-43. ³Wardlaw G, et al. Hemophilia. Lancet. 2013;382:1035-43. ⁴Wardlaw G, et al. Hemophilia. Lancet. 2013;382:1035-43. ⁵Wardlaw G, et al. Hemophilia. Lancet. 2013;382:1035-43. ⁶Wardlaw G, et al. Hemophilia. Lancet. 2013;382:1035-43. ⁷Wardlaw G, et al. Hemophilia. Lancet. 2013;382:1035-43. ⁸Wardlaw G, et al. Hemophilia. Lancet. 2013;382:1035-43. ⁹Wardlaw G, et al. Hemophilia. Lancet. 2013;382:1035-43.</p> </div>	<p>En consecuencia, los pacientes siguen sufriendo hemorragias con independencia de la gravedad de la enfermedad. Existen diversas publicaciones —algunas de ellas al final, incluida esta de la Organización de Médicos de Centros de Hemofilia del Reino Unido sobre la hemofilia grave— que demuestran que una gran proporción de adultos, más de la mitad, están afectados por hemartrosis. Además, una proporción considerable de menores también se ven afectados por hemartrosis. E incluso en pacientes con hemofilia leve, hay diferentes estudios y literatura, como el estudio PROBE, que indican que los pacientes pueden sangrar hasta 2 o 3 veces al año. Los pacientes del estudio sueco presentaban un riesgo considerablemente mayor de diagnóstico de artropatía que los pacientes no hemofílicos y un riesgo 9 veces mayor de ingreso hospitalario relacionado con la artropatía. Por tanto, los pacientes con hemofilia leve pueden sufrir hemorragias, especialmente a lo largo de los años, y estas pueden provocar artropatía.</p>

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

7.

Joint Bleeding and Hemophilia Severity

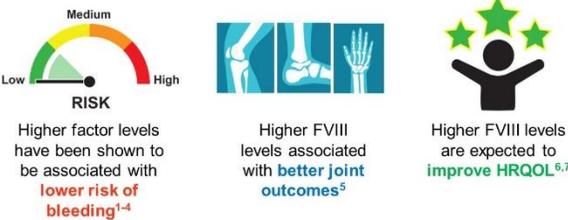


Esta es una diapositiva bastante conocida de un excelente estudio de los Países Bajos. En el estudio se examinó la evolución natural de la hemofilia. Se evaluó a pacientes con diferentes niveles de factores y el número anual de hemorragias articulares. Pueden ver varios puntos de inflexión, uno en alrededor del 3 %, donde por debajo del 3 % se produce un fuerte aumento en la tasa anual de hemorragia. Vemos otro pequeño punto de inflexión en el 5 %. Creo que el mensaje clave aquí es que los pacientes con una concentración basal de factor VIII superior al 12 % parecen tener un riesgo muy bajo de sufrir hemorragias articulares. Así, este estudio sugiere que a medida que se elevan los niveles de factor VIII es menos probable que se produzcan hemorragias articulares. De hecho, se aproximan a cero.

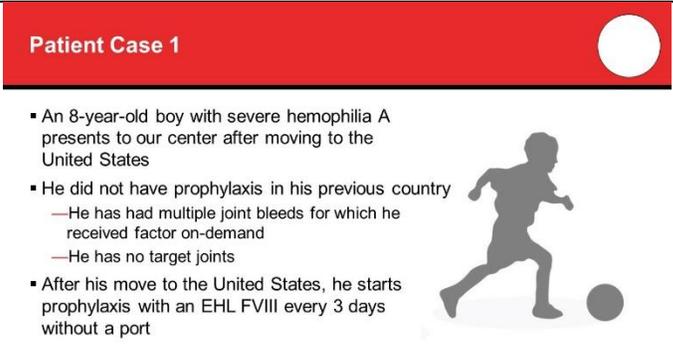
NOTA:

1. Clinical severity of hemophilia A...Den Uijl IE, et al. 2011, p850, col 2, Fig 2.
 - Por encima de 5 UI dl⁻¹ 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⁻¹ de factor VIII.
2. Documento NHF MASAC 179: Se recomienda mantener concentraciones mínimas de factor VIII o factor IX superiores al 1 % entre las dosis.

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

<p>8.</p>	<p>Clinicians Increasingly Favor Higher Target FVIII Levels</p> <p>Recommendations continue to be updated with the evolving therapeutic landscape^{1,2}</p> <p>2012 WFH Guidelines¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxis in patients with repeated bleeding, and prior to high-risk physical activity • Target FVIII levels of >1 IU/dL <p>2020 WFH Guidelines²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxis for patients with a severe hemophilia phenotype • Target FVIII levels of 3-5 IU/dL or higher <p><small>WFH: World Federation of Hemophilia 1. Srivastava A, et al. <i>Hemophilia</i>. 2013;19:e1-47. 2. Srivastava A, et al. <i>Haemophilia</i>. 2020;26(suppl 6):1-158.</small></p>	<p>Ahora, también, las recomendaciones han evolucionado. Así, en 2012 hubo directrices de la Federación Mundial de Hemofilia, que indicaban un objetivo de concentración mínima del 1 %. Sin embargo, las directrices más recientes, que en este momento tienen unos cuatro años de antigüedad desde que se publicaron, tienen un objetivo de nivel de factor del 3 % al 5 %. Y esto antes de que se obtuviera la autorización de otros fármacos nuevos como el efanesoctocog alfa y la terapia génica. Así, creo que este objetivo de concentración mínima de factor VIII parece seguir avanzando a niveles cada vez más altos a medida que disponemos de tratamientos capaces de alcanzarlos.</p>
<p>9.</p>	<p>Aiming for Higher Factor Activity Levels</p>  <p>Higher factor levels have been shown to be associated with lower risk of bleeding¹⁻⁴</p> <p>Higher FVIII levels associated with better joint outcomes⁵</p> <p>Higher FVIII levels are expected to improve HRQOL^{6,7}</p> <p><small>HRQOL: health-related quality of life. 1. Gernies F, et al. <i>J Thromb Haemostasis</i>. 2023;23:1564-1576. 2. Tiede A, et al. <i>Haemostasiologia</i>. 2021;100:1902-1908. 3. Klamroth R, et al. <i>Blood</i>. 2021;137:1818-1827. 4. Valentino LA, et al. <i>Haemophilia</i>. 2019;23:514-520. 5. Gooding R, et al. <i>J Blood Med</i>. 2021;12:209-223. 6. Skinner MK, et al. <i>Haemophilia</i>. 2020;26:11-21. 7. Chowdhary P, et al. <i>Thromb Haemostasis</i>. 2006;106:728-736.</small></p>	<p>Sabemos que el objetivo de conseguir mayores niveles de actividad del factor se asocia a un menor riesgo de hemorragia. Creo que esto es bastante obvio. En consecuencia, unas concentraciones más altas de factor VIII se traducirán en mejores resultados articulares. Y sabemos que los pacientes en el extremo más leve del espectro de la hemofilia, por encima del 12 %, o incluso, digamos entre el 15 % y el 40 %, a menudo no presentan enfermedad articular. Y esto se traducirá en una mayor y mejor calidad de vida relacionada con la salud.</p>
<p>10.</p>	<p>Transformative Therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FVIII modification: efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN) ▪ FVIII mimetics: eg, emicizumab ▪ Re-balancers of hemostasis <ul style="list-style-type: none"> — siRNA <ul style="list-style-type: none"> • siRNA-AT for all patients with hemophilia — Inhibitors of inhibitors <ul style="list-style-type: none"> • Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia • Anti-TFPI for all patients with hemophilia ▪ Cure or near-cure <ul style="list-style-type: none"> — Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B <p><small>AT: antithrombin; rFVIII-VWF: recombinant factor VIII from Von Willebrand factor; siRNA: small-interfering RNA; TFPI: tissue factor pathway inhibitor.</small></p>	<p>¿Cuáles han sido algunos de estos nuevos tratamientos? Bueno, tenemos una nueva molécula de factor VIII. Ha estado disponible durante aproximadamente un año en Estados Unidos (EE. UU.) y está llegando a otros países. Se llama efanesoctocog alfa. Tenemos miméticos del factor VIII, tenemos emicizumab, que actualmente es el único. Pero podría haber otros en el futuro. Asimismo, disponemos de fármacos que todavía no se comercializan en la mayoría de los lugares, los reequilibrantes, el tratamiento con ARN interferente pequeño (ARNip) para eliminar la antitrombina, que podría funcionar en</p>

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>todos los pacientes con hemofilia. En otras palabras, en la hemofilia A y B, con y sin inhibidores, y también inhibidores de otros inhibidores como la proteína C activada y el inhibidor de la vía del factor tisular. Y luego tenemos esta cura o casi cura. Podemos discutir sobre lo que usaríamos para definir la palabra cura en la hemofilia o lo que necesitaríamos para definir la cura en la hemofilia. Pero sea como sea, las terapias génicas para la hemofilia A y B que están autorizadas en una variedad de países de todo el mundo están destinadas a usarse en una sola dosis. Bueno, solo se pueden administrar una vez, pero el objetivo es administrarlas una vez y alcanzar niveles del factor, ya sea factor VIII o factor IX, que lleguen al menos a lo que denomino el "rango terapéutico", lo que significa un número de hemorragias cercano a cero; es decir, que es poco probable que se produzcan hemorragias y para los más afortunados, situarse en el intervalo normal.</p>
11.	 <p>Case Presentations and Panel Discussion</p> <p>Guy Young, MD Angela C. Weyand, MD Michiel Coppens, MD, PhD</p>	<p>Con eso termino. Ahora pasaremos a nuestras presentaciones de casos y a la mesa redonda. Voy a presentar un caso y luego conversaremos con la Dra. Angela Weyand y el Dr. y catedrático Michiel Coppens. Luego, Michiel presentará sus propios casos, que comentaremos tras la presentación.</p>
12.	 <p>Patient Case 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ An 8-year-old boy with severe hemophilia A presents to our center after moving to the United States ▪ He did not have prophylaxis in his previous country <ul style="list-style-type: none"> —He has had multiple joint bleeds for which he received factor on-demand —He has no target joints ▪ After his move to the United States, he starts prophylaxis with an EHL FVIII every 3 days without a port 	<p>Mi caso se refiere a un niño y escucharemos algunos casos de adultos en unos momentos. Es un niño de 8 años con hemofilia A grave que se presentó en nuestro centro después de trasladarse a los Estados Unidos. No había podido recibir profilaxis en su país de procedencia y tenía antecedentes de hemorragias articulares múltiples, por lo que recibiría factores a demanda. Afortunadamente, no tenía articulaciones diana. Una vez que se trasladó a EE. UU.,</p>

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>decidimos empezar a administrarle profilaxis, que es nuestro tratamiento de referencia para cualquier niño con hemofilia grave. Se le administró factor VIII de semivida extendida cada tres días y lo conseguimos sin tener que ponerle una vía.</p>
13.	<p>Patient Case 1 (cont)</p> <p>The diagram is a horizontal timeline titled 'Patient Case 1 (cont)'. The x-axis is labeled 'Age in years' and has markers at 8, 8.5, 12, 13-14, 15, and 15.5. Above the timeline, several boxes describe events: <ul style="list-style-type: none"> At age 8: '8-year-old boy with severe hemophilia moves to United States' (grey box) and 'Starts prophylaxis with EHL rFVIII' (red box). At age 8.5: 'IV access becomes problematic' (grey box) and 'Emicizumab is initiated for prophylaxis' (red box). At age 12: 'He starts playing competitive soccer' (grey box). At age 13-14: 'He starts having frequent sports-related bleeds (muscle and some joints)' (grey box). At age 15: 'Emicizumab is discontinued and efanesoctocog alfa is initiated' (red box). At age 15.5: 'No bleeds in the first 6 months of efanesoctocog alfa treatment' (grey box). A legend at the bottom left indicates 'IV: intravenous'. </p>	<p>Hay que tener en cuenta la cronología, porque el caso comienza cuando el niño tiene 8 años, pero termina cuando tiene casi 16. Así que, de nuevo, se mudó a Estados Unidos. Empezamos a administrarle un factor de semivida extendida. Posteriormente, el acceso intravenoso (i.v.) comenzó a ser un problema, incluso en un plazo de 6 meses. Así, intentamos tratarlo sin una vía, pero fue bastante complejo. En ese momento, el emicizumab ya estaba disponible en EE. UU., por lo que pudimos iniciar su tratamiento profiláctico con emicizumab en ese momento. Avanzando hasta 3 o 4 años después, comienza a jugar al fútbol y competir. Empieza a tener hemorragias frecuentes relacionadas con la práctica deportiva, musculares y algunas articulares, aunque sobre todo musculares. Entonces, a los 15 años, tras comentarlo extensamente con él, el fútbol se convirtió en una parte importante de su vida. Se incorporó al equipo de fútbol de su instituto y no podía exponerse a las hemorragias que había sufrido durante el tratamiento con emicizumab. De nuevo, durante el tratamiento con emicizumab, las hemorragias solo estuvieron relacionadas con la actividad y el deporte. No tuvo ninguna hemorragia espontánea. En definitiva, el emicizumab le había servido bien durante varios años. No obstante, llegados a este punto, decidimos suspenderlo e iniciar el tratamiento con efanesoctocog alfa a medida que estuviera disponible. Así que empezó con ese fármaco, pero el recorrido hasta ahora es limitado. Como saben, solo ha estado disponible en EE. UU. durante</p>

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>aproximadamente un año, pero al menos en los primeros 6 meses, continuando con el fútbol en un contexto competitivo, no ha tenido más hemorragias.</p> <p>Creo que aquí tenemos un caso en el que un paciente bastante joven ha cambiado de un tratamiento a otro y a otro. Y lo interesante aquí es que estaba recibiendo factor y luego cambió a un fármaco subcutáneo porque el acceso intravenoso pasó a ser un problema. Sin embargo, el fármaco subcutáneo, al adoptar hábitos mucho más activos, se convirtió en un problema para él en el sentido de que no le protegía tanto de las hemorragias como habría querido. Por supuesto, a medida que fue creciendo, el acceso intravenoso se hizo más fácil. Es decir, era más mayor y era más fácil acceder a las venas. Además, el efanesoctocog alfa solo se le administraba una vez a la semana en lugar de cada 3 días, que era la pauta del factor VIII de semivida extendida que recibía antes.</p>
14.	<div data-bbox="233 1058 906 1142" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> Patient Case 1: Panel Discussion </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Shared decision-making is essential to tailor treatment according to patient goals and preferences ▪ Management plans should remain adaptable to evolving clinical needs and activity levels, at times necessitating switches in therapy ▪ High-sustained FVIII replacement therapy with efanesoctocog alfa warrants consideration for highly active patients to effectively prevent bleeds during sports and other physical activities 	<p>Este era el caso que quería comentar y que, de hecho, ya había comentado con la Dra. Weyand anteriormente. Me gustaría preguntarle primero, ¿cuál ha sido su experiencia con respecto al efanesoctocog alfa ahora que está disponible, además de las demás opciones?</p> <p><i>[Angela Weyand, MD]</i></p> <p>Sí, como ha mencionado, ha pasado alrededor de un año [desde su autorización] y esperaba que muchos pacientes se interesaran en este tratamiento porque participamos en el ensayo y hubo personas que no pudieron participar por falta de plazas. Hemos tenido pacientes similares a su paciente en los que la actividad física se intensifica. Creo que siempre es difícil para mí calibrar en qué medida se intensifica la actividad y por qué a algunas personas les sigue yendo bien sin factores y a otras no.</p>

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>Sin embargo, hemos tenido pacientes similares que han pasado de emicizumab a efanesoctocog alfa por este mismo motivo. Y creo que pone de relieve la importancia de esta toma de decisiones compartida porque creo que, en mi opinión, cuando se lanzó emicizumab, una de las grandes ventajas en pediatría era la administración subcutánea, que claramente preferían todos los pacientes. No obstante, también he tenido otros pacientes que terminan prefiriendo la vía intravenosa porque se acaban acostumbrando. Desarrollan una pequeña cicatriz y les resulta menos doloroso. [Hay que mantener] este tipo de conversaciones acerca de la actividad física prevista y si va a necesitar un tratamiento sin factor o un tratamiento con factor en su lugar, pero también [debe tenerse en cuenta] la administración, porque tenemos nuestras propias nociones preconcebidas de lo que es mejor y el paciente no tiene por qué estar de acuerdo.</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Gracias. Creo que uno de los otros puntos que ha planteado es que el emicizumab ha funcionado bien en muchos pacientes. Como saben, no todos los niños activos han tenido que cambiar [de tratamiento], pero algunos han tenido que hacerlo porque su tratamiento no los protegía lo suficiente. No sé si este chico tenía una enfermedad articular que no era necesariamente visible porque no había estado en profilaxis hasta los 8 años de edad y se manifestó de esa manera o algo diferente en sus músculos o articulaciones, o simplemente en la forma de jugar, quizás un poco más agresivamente. Por ello, Coppens, creo que los Países Bajos también disfrutaban de una cultura futbolística. ¿Puede decirnos cómo maneja a adultos jóvenes que practican un deporte más agresivo? Asimismo, hay otros deportes, por</p>
--	--	---

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>supuesto, también en los Países Bajos, a la hora de valorar las opciones de profilaxis con factor VIII.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Gracias, Guy. Sí, absolutamente. Yo soy más de fútbol americano. Este paciente con hemofilia que quiere ser un jugador de fútbol activo, eso me toca la fibra sensible, y es algo que me gustaría acomodar en las clínicas en la medida de lo posible. El debate que mantenemos regularmente es este. Creo que la mayoría de los pacientes con hemofilia A grave pasaron a recibir emicizumab hace unos años. Y el debate que sigue surgiendo es en qué medida se puede hacer ejercicio con la actividad conseguida con emicizumab y en qué circunstancias se necesitaría un aporte mayor para practicar deportes agresivos. Creo que, en general, en los Países Bajos, vemos que en pediatría, con la mayoría de las estrategias que se aplican al emicizumab, la mayoría de los niños pueden practicar deportes con emicizumab, pero en la edad adulta, el fútbol americano se vuelve mucho más físico, mucho más agresivo. Lamentablemente, tengo que admitir que la mayoría de los pacientes adultos con hemofilia abandonan ese tipo de fútbol en algún momento. Supongo que, personalmente, si se desea una estrategia ideal y personalizada, podría considerarse el emicizumab, pero factor VIII para realizar actividades deportivas agresivas.</p>
--	--	--

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

15.

Patient Case 1: Panel Discussion (cont)

- Tailored therapy should prioritize flexible treatment schedules to align FVIII levels with periods of increased activity
- Evaluation of sports and activities should be proactive, balancing patient desires with associated risks, guided by organizations such as the National Bleeding Disorder Foundation¹



1. National Bleeding Disorder Foundation. Table of Activity Ratings. <https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/Playing-it-Safe.pdf>

Otra pregunta relacionada con este paciente suyo que recibe efanesoctocog alfa. Normalmente en los Países Bajos, se entrena dos veces a la semana y se juega un partido de fútbol una vez a la semana. ¿Cómo se controla con una pauta semanal? Porque los picos no se dan durante toda la semana.

[Guy Young, MD]

Ese es un punto muy bueno. Y creo que, ya saben, podemos tratar de trabajar en torno a la agenda del paciente. En Estados Unidos, el domingo suele ser el día en que los niños no juegan. Entonces, si entrena martes y jueves y el partido es el sábado, las diferentes opciones serían administrarle el martes y esperar que se mejore el sábado o simplemente permitirle entrenar el martes. Eso sí, tendría que avisar a su entrenador de que no debería ser demasiado agresivo. Podría participar en un entrenamiento de acondicionamiento físico con algunos ejercicios sencillos y administrarle el fármaco el jueves para un entrenamiento más agresivo y para jugar el sábado. Pero plantea un buen punto, que es que después de 4 o 5 días, los niveles se reducen a cerca del 30 %, el 20 %. Y en ese momento, probablemente no tenga muchos más beneficios que el emicizumab. También se ha planteado en algunas de nuestras reuniones la posibilidad de valorar un uso extraoficial y costoso. He oído a grupos de pacientes decir que deberíamos administrar el efanesoctocog dos veces a la semana, de modo que los pacientes nunca estén por debajo del 40 %. Angela, ¿ha oído algo de esto? ¿Y qué le parece?

[Angela Weyand, MD]

Sí, definitivamente lo he oído. Como saben, soy un poco más nueva en este asunto que algunas personas con las que trabajo. Creo que cuando apuntábamos a más del 1 %, lo

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>hacíamos porque era lo que podíamos lograr. Ahora tenemos estos productos que, hipotéticamente, podrían ofrecerle la "normalidad" a alguien durante la semana. Y creo que el mayor problema en los EE. UU. es el coste: ¿quién está dispuesto a pagar por eso? Porque personalmente creo que, por supuesto, deberíamos ofrecer esa normalidad. Quiero decir, lo hacemos para otras enfermedades y afecciones. Si alguien viene con una presión arterial de 220/180, no decimos: "Bueno, vamos a lograr 210/170 y será genial", ¿no? Queremos que realmente alcancen un nivel normal y tengan los resultados clínicos deseados en lugar de simplemente "mejorar un poco frente a la situación actual".</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Sí. Creo que otra cosa a tener en cuenta es mirar adelante y ver si puede haber otros tratamientos disponibles en el futuro. Específicamente para pacientes adultos, vamos a escuchar un poco sobre terapia génica y ver qué puede ofrecer. Pero eso solo sería para pacientes de 18 años en adelante. Creo que el deseo de que los pacientes sean lo más activos posible reside en que, por ejemplo, en EE. UU. tenemos el fútbol americano y siempre se lo hemos prohibido a los pacientes. Y le he roto el corazón a algunos padres, porque ese es un deporte que forma parte de la tradición de la familia. Para familias como la mía, en la que llevamos el fútbol en la sangre, es un nexo para los hombres de la familia, particularmente. No quiero decir que las mujeres no puedan jugar al fútbol. Pueden hacerlo y muy bien. Pero crecí con 2 hermanos y un padre que era futbolista profesional. Por tanto, es realmente una parte importante de nuestra infancia. Y cuando se trata del fútbol americano, que es un tipo de deporte mucho más violento,</p>
--	--	--

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>siempre lo hemos prohibido. Y eso ha sido un desafío. Espero que un día lleguemos a un punto en el que, aunque conozcamos los riesgos asociados al fútbol americano para todos los que lo practican, el riesgo para un paciente con hemofilia no sea mayor. Y no creo que estemos en ese punto ahora, pero tal vez con el efanesoctocog alfa dos veces por semana podría ser posible. Me gustaría preguntarle al profesor Coppens si tiene algo más que añadir y si no, podemos pasar a nuestros otros casos.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Bueno, me interesaba un poco... ¿Hay deportes típicos en los que los pacientes no podrían seguir recibiendo emicizumab? Porque es seguro que habrá problemas. ¿Hay algún tipo de deporte vetado a los pacientes con hemofilia? Creo que ha mencionado el fútbol americano. ¿Y el fútbol? ¿Normalmente lo abordaría con un tratamiento más reactivo o proactivo, cambiando a otro compuesto, alcanzando picos?</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Buena observación. Creo que en este punto ha sido reactivo, pero, ya sabe, tal vez debería ser proactivo. Y creo que es un punto muy interesante y algo que, como he comentado, en los primeros pacientes que cambiamos de emicizumab a efanesoctocog alfa lo hicimos porque el emicizumab no era eficaz. Y creo que el tipo de inconveniente es que tenemos un medicamento que probablemente protege mejor. Teniendo en cuenta los niveles de factor VIII y lo que sabemos que puede hacer el emicizumab, en lugar de las inyecciones subcutáneas cada 2 semanas son ahora inyecciones intravenosas cada semana. Así que tiene que ver en parte con la carga de tratamiento y el coste que conlleva. Pero creo, que cabe ser</p>
--	--	---

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A:
estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida
cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>potencialmente proactivo en alguien que sabemos que va a estar jugando con cierta intensidad independientemente del deporte. El baloncesto es otro. Para saber qué deportes se pueden practicar, la National Bleeding Disorders Foundation de EE. UU. cuenta con un sistema de calificación para deportes y actividades. Creo que la mayor parte es bastante buena, aunque se atribuye al fútbol y el baloncesto un alto riesgo. No el riesgo más alto, sino el nivel de riesgo alto. Y sin embargo, siempre he pensado que esos son deportes que permitiría practicar a los pacientes. Creo que cabe preguntarse: "Para practicar ese deporte, ¿se tienen que usar todo tipo de protecciones por todo el cuerpo?". Si la respuesta es "sí", entonces habría que pensárselo dos veces. Y en EE. UU. esos deportes serían el fútbol americano, el hockey sobre hielo y un deporte muy popular en EE. UU. llamado lacrosse. Creo que sí, hay que usar protecciones para jugar al fútbol, pero eso es un complemento relativamente menor. Creo que es ahí donde he trazado la línea. Bueno, gracias por este debate. Creo que cada vez tratamos a más pacientes cada vez más activos. Y creo que como tenemos estas opciones diferentes, necesitamos valorar estos aspectos. Y pensar de manera proactiva. Me gusta mucho el comentario que ha hecho Coppens, sobre pensar más proactivamente en lugar de esperar a que se produzcan hemorragias. De todos modos, creo que podemos concluir con este caso y pasar al siguiente.</p>
--	--	---

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

<p>16.</p>	<p>Patient Case 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 52-year-old man, high school physics teacher ▪ Severe hemophilia A, brother also has it ▪ HIV positive, well-controlled by ART ▪ Successfully treated for HCV in 1990s; no chronic liver damage on ultrasound  <p><small>ART: antiretroviral therapy; HCV: hepatitis C virus</small></p>	<p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Muy bien. Pasemos al segundo caso. Este es uno que he traído de Ámsterdam. Este caso se refiere a un paciente de mi clínica ambulatoria. Es un hombre de 52 años. Es profesor de física de secundaria. Es un tipo bastante inteligente. Nació con hemofilia A grave y su hermano también la padece. Fue uno de los pacientes que adquirió el VIH y la hepatitis C a través de derivados del plasma contaminados en la década de 1980, bien controlado con tratamiento antirretroviral. La hepatitis C se trató en la década de 1990 y, posteriormente, mediante ecografía (aún no se realizaba FibroScan en esa época) y no había signos de lesión hepática crónica.</p>
<p>17.</p>	<p>Patient Case 2 (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A lifelong episodic/on-demand treatment with SHL FVIII ▪ Never wanted regular prophylaxis <ul style="list-style-type: none"> —“3 times a week is just too much” —“My bleeds are usually easy managed with 1 or 2 shots of FVIII” —[Psychological factors must also play a role] ▪ Has serious arthropathy in ankles and knees, clear muscle atrophy in lower extremities <ul style="list-style-type: none"> —“Due to being too wild when I was younger. Don't have big joint bleeds anymore.” ▪ Regularly does not show up for outpatient clinic appointment; does not really see the need <ul style="list-style-type: none"> —“Experienced enough to manage his disease the way he wants” <p><small>SHL: standard half-life.</small></p>	<p>Por tanto, históricamente, su tratamiento siempre ha sido un ciclo de por vida de tratamientos a demanda episódicos con productos de factor VIII de semivida normal. A pesar de hablarlo mucho a lo largo de los años en la clínica ambulatoria, nunca se mostró abierto a una profilaxis regular. Sus argumentos eran del tipo "tres veces a la semana es demasiado para mí". Era muy insistente en esto. Sus hemorragias suelen controlarse con bastante facilidad con tan solo 1 o quizá 2 inyecciones de factor VIII. Por tanto, la carga de hemorragias en su caso no es tan importante como en otros. Pero supongo que, y por eso lo menciono aquí, creo que hay probablemente muchos factores psicológicos que también entran en juego con sus sentimientos hacia el tratamiento y el concentrado de factores debido a su experiencia personal. Como consecuencia del tratamiento a demanda de por vida, porque en los Países Bajos, por supuesto, la profilaxis y la profilaxis casi primaria se consideran el tratamiento de referencia, tiene una artropatía grave en los tobillos y las rodillas y atrofia muscular en las extremidades inferiores. Pero aun así,</p>

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>aun cuando se le confronta con eso en la clínica ambulatoria, dice: "Sí, pero eso no es por lo de ahora. Es de cuando tuve esas hemorragias cuando era demasiado bruto, cuando era más joven. Y en los últimos años, no he tenido grandes hemorragias articulares. Así que, aunque tengo todos los signos del daño de la hemorragia, no tengo un problema hemorrágico en este momento". Y también, eso es algo que vemos regularmente. No acude con regularidad a las consultas ambulatorias. No es que le falte disposición, pero no ve la necesidad. No es una prioridad para él. Se olvidaba de las citas y de algún modo defendía que tenía experiencia suficiente para controlar las hemorragias.</p>
18.	<div data-bbox="233 835 906 926" style="background-color: red; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> Patient Case 2 (cont)  </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2021 admission for melena and anemia ▪ Gastro-duodenoscopy: Small amounts of older blood in duodenum, no lesions/origin ▪ Started prophylaxis with emicizumab every 2 weeks <ul style="list-style-type: none"> —Has not had a bleed since —Has been reasonably adherent —Says it changed his life, he can do more now —Yet still has significant joint limitations 	<p>Todo esto cambió en 2021, cuando ingresó por melena y anemia asociada. Se sometió, como todos los pacientes con melena, a una gastroduodenoscopia y se encontraron cantidades más pequeñas de sangre antigua en el duodeno, pero sin lesiones claras ni indicios de dónde procedía la sangre. Eso es algo que a veces se llama lesión de Dieulafoy, y tienen una tendencia a sangrar más. Y tal vez, por supuesto, su hemofilia probablemente también esté alcanzando el umbral en el que estas hemorragias pueden convertirse en hemorragias clínicas reales. Pero este fue realmente el punto donde él sintió, debido al potencial de hemorragias gastrointestinales recurrentes: "Bueno, tal vez este sea el punto en que mi estrategia hasta ahora está fallando". En ese momento, quizá era el candidato ideal para recibir emicizumab y empezó a recibir profilaxis cada dos semanas. Y desde entonces no ha sufrido hemorragias. Ha mostrado un cumplimiento terapéutico relativo, lo que no quiere decir que no lo cumpla. Es un hombre activo. Por eso, trata de prolongar ligeramente el intervalo. Y su motivación para ello no es porque no quiera inyectarse. Dice: "Quiero reducir los costes para la</p>

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>sociedad, así que lo estiro hasta un límite de tres semanas". Se dice: "Bueno, tres es suficiente para no tener esos pequeños dolores articulares".</p> <p>Pero tiene muy claro que este tratamiento ha cambiado completamente su vida. Ha notado que el estado general de sus articulaciones ha mejorado. Ahora va a nadar todos los días. Puede montar mucho en bicicleta e ir más o menos adonde quiera. En Holanda, al menos en Ámsterdam, la bicicleta es el medio de transporte preferido. Antes no podía nadar ni ir en bicicleta sin sufrir al menos una hemorragia en la articulación una de cada 2 o 3 veces. Sin embargo, sigue teniendo importantes limitaciones articulares. Además, también viaja y realiza actividades de alto riesgo. Y claro, a veces nos preguntamos si el emicizumab también sirve para esos casos.</p> <p>El motivo por el que he presentado este caso es que a veces tenemos pacientes que no cumplen el tratamiento. Y creo que esas serán mis primeras preguntas para los expertos que me acompañan, si reconocen a este tipo de paciente en su práctica ambulatoria y cómo lo tratarían. Y, en general, cuando el emicizumab llegó al mercado, había, por supuesto, preocupación por el precio. Y se estableció claramente que los pacientes que no cumplieran los tratamientos con factor VIII podrían no ser los mejores candidatos para recibir el emicizumab porque es posible que tampoco cumplieran ese tratamiento. Y creo que este es un caso típico en el que la carga del tratamiento —cambiar de [una administración] intravenosa tres veces a la semana a subcutánea profiláctica una vez cada dos semanas— fue un cambio tan grande en la carga de la enfermedad que este paciente pasó del incumplimiento a un cumplimiento relativo y ahora finalmente está viendo, creo, los beneficios de la profilaxis.</p>
--	--	--

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

19.

Patient Case 2: Panel Discussion

- Patients may initially benefit from switching to emicizumab from traditional FVIII replacement therapy, but may later encounter adherence challenges as they adapt to their revised treatment schedule
- The long half-life of emicizumab may mask immediate consequences of non-adherence, making it challenging to recognize adherence issues solely based on bleeding patterns



Incluso con muchos daños y muchas hemorragias a sus espaldas. Así que para concluir con este caso, y como dije, comenzando con la pregunta que tenía, ¿qué piensan? ¿Es este un caso típico en sus clínicas y cómo lo habrían manejado?

[Angela Weyand, MD]

Sí, creo que definitivamente tenemos pacientes a los que les cuesta cumplir el tratamiento. Creo que con emicizumab ha sido interesante ver que ha habido pacientes que han pasado de infusiones tres veces a la semana a emicizumab cada 2 semanas o cada 4 semanas, y empiezan a tener problemas con el cumplimiento, ¿verdad? Y piensan: "Esto es mucho mejor", pero creo que se adaptan a eso como su nueva normalidad y luego, por la razón que sea, empiezan a caer en esos problemas de cumplimiento. También creo que como el emicizumab tiene una semivida tan larga, hay pacientes muy incumplidores pero que, de alguna manera, están bien a pesar de su incumplimiento porque [el fármaco] se mantiene durante tanto tiempo. Así que, siento que algunos de nuestros pacientes, cuando recibían factor VIII, si se saltaban dosis, tenían hemorragias rápidamente después de las dosis omitidas y se decían: "Vaya, tengo que recibir las dosis puntualmente". No creo que lo hayamos visto tanto en nuestros pacientes pediátricos tratados con emicizumab, que pueden omitir dosis o recibirlas tarde sin tener hemorragias inmediatas.

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

20.

Patient Case 2: Panel Discussion (cont)

- Adherence issues may arise from various factors beyond mode of administration, including lifestyle considerations, perceived importance of treatment, and forgetfulness
- Switching to emicizumab may not resolve all adherence issues, particularly those related to attitudes towards treatment or hemophilia management
- The shift to emicizumab may introduce cost and reimbursement considerations that can impact treatment decisions and adherence, varying across countries



[Guy Young, MD]

Sí, creo que el problema del cumplimiento es importante. Y la pregunta siempre es por qué alguien no cumple, si es simplemente porque no puede infundirse por vía intravenosa, si son niños a los que los padres no quieren poner una vía, si es un adulto al que le cuesta encontrarse las venas, que se han pinchado tantas veces, o tal vez simplemente, a medida que envejecen, tienen menos destreza, menos capacidad para acceder a las venas. Si realmente se debe a la naturaleza intravenosa de los concentrados de factores, creo que cambiar a emicizumab, obviamente por vía subcutánea, ayuda al paciente. Y creo que en esos casos, el cumplimiento suele ser bastante bueno. Si un paciente no cumple el tratamiento por cuestiones relacionadas con su estilo de vida o porque cree que no es tan importante tomar la medicación, no sangra con frecuencia o, si es algo más olvidadizo, no considera que la hemofilia sea una prioridad para su salud. Entonces, el cambio al emicizumab a veces ayuda al principio, pero luego no. Tengo un número algo sorprendente de pacientes que no cumplen el tratamiento con emicizumab y se olvidan de conseguir sus recetas o lo hacen según les parece, cada mes o cada 2 meses. Así que, sí, si el problema del cumplimiento es en realidad solo las infusiones intravenosas, entonces, por supuesto, emicizumab ayudará a estos pacientes a cumplir el tratamiento. Pero sabemos que el cumplimiento es más complejo que eso. Y en muchos casos, el problema del acceso intravenoso es un factor, pero hay otros factores que explican el incumplimiento, en cuyo caso esos problemas deben abordarse por separado. Y eso es mucho más difícil de abordar. Ya saben, los problemas de estilo de vida, [la idea de que] la hemofilia no es tan importante o el sentimiento de "la he

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>manejado así toda mi vida". Este tipo de actitud no suele mejorar el cumplimiento cuando se cambia a emicizumab. Y esos son pacientes a los que podemos indicar, como veremos en el próximo caso, la terapia génica, porque el cumplimiento terapéutico no entra en juego. Aunque existen algunos problemas de cumplimiento con respecto a las pruebas de laboratorio, que comentaremos en un momento.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Sí, muchas gracias. Tal vez para terminar este caso a nivel nacional, ¿entran en juego, en algún momento, el coste y la cobertura? Porque en los Países Bajos, cuando se evaluó el emicizumab y finalmente se aprobó su cobertura, existía esta sensación de que los costes totales de la hemofilia en el país no pueden ser mayores de lo que son en este momento. Pero si adoptamos esa perspectiva, estos son los pacientes que suponen un reto especial porque el tratamiento a demanda, la forma en que este lo recibía (y creo que, desde el punto de vista médico, no es un buen tratamiento para él) es lo más barato que hay. Y al ponerlo en tratamiento con emicizumab, pasa repentinamente a ser un paciente profiláctico con muchos costes asistenciales. ¿La cobertura del fármaco forman parte del proceso en EE. UU.?</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Como saben, es interesante que, cuando piensas en los temas de costes, sean muy diferentes en diferentes países. Simplemente diré que, en EE. UU., el coste del emicizumab para la profilaxis no difiere del coste del factor VIII para la profilaxis. Entonces, los cambios en un paciente no importa más o menos para ninguna marca de factor VIII. Quiero decir, que algunas marcas se han abaratado bastante debido a la</p>
--	--	---

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>competencia. Pero, como saben, cuando se autorizó el emicizumab por primera vez, el coste del cambio fue realmente neutro. Ahora, por supuesto, si un paciente a demanda cambia a profilaxis, independientemente del producto, el coste aumentará. Pero en realidad no hemos tenido ese problema de costes con el emicizumab pasando de la profilaxis a la profilaxis, porque, en términos generales, no supone ningún cambio en términos de costes.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Muchas gracias. Creo que este es un buen resumen del segundo caso. Pasemos al tercer paciente.</p>
21.	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> Patient Case 3  </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 26-year-old man from Bulgaria, came to the Netherlands at age 19 years ▪ Lifelong on-demand (or no) therapy ▪ Horrible arthropathy in left knee; realistically needs an arthroplasty ▪ Started SHL FVIII prophylaxis; seemed effective, though he has chronic undulating pain in the knee ▪ Starts to not show up at the clinic, does not re-order SHL FVIII, and does not respond to calls <ul style="list-style-type: none"> —Sits at home all day on the couch playing video games; says he does not need prophylaxis because he doesn't do anything ▪ 2 years later he shows up in the clinic with his stepfather <ul style="list-style-type: none"> —"I want a knee arthroplasty, and I want gene therapy for my hemophilia A" 	<p>El tercer caso es un hombre de 26 años que nació en Bulgaria y llegó a los Países Bajos cuando tenía 19 años. En Bulgaria, seguía un ciclo de tratamiento a demanda de por vida o, bueno, a menudo, no recibía ningún tratamiento. Así que, cuando lo vimos por primera vez, tenía una artropatía horrible en la rodilla izquierda. Formaba un ángulo terrible. Básicamente, se podía ver que realmente necesitaba una artroplastia, incluso a esa edad. Así que, a su llegada a los Países Bajos, empezó con la profilaxis con factor VIII de semivida normal, que parecía eficaz, pero tenía dolor crónico en la rodilla. Estuvimos trabajando con nuestros cirujanos ortopédicos para ver si podíamos mejorar su movilidad. Pero al final, nos pareció que estábamos orientándonos hacia una artroplastia total de rodilla en algún momento. Pero entonces empezó a no presentarse en la clínica. Y, básicamente, podemos ver cuando los pacientes no cumplen la profilaxis porque simplemente no encargan puntualmente su concentrado de factor para mantener una profilaxis normal y ajustada.</p> <p>Y cuando empezamos a llamarlo, era muy</p>

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>difícil dar con él y la mayoría de las veces no lo conseguíamos. Fue más tarde cuando su madre, que era portadora y necesitaba someterse a una cirugía de rodilla traumática, nos dijo: "Bueno, se sienta todo el día en el sofá jugando a videojuegos y dice que ya no necesita profilaxis porque no hace nada más que sentarse en el sofá". Y era triste. Intentamos animar a su madre para que intentara convencerlo de que viniera porque probablemente no iba a ninguna parte, supongo. Dos años después, aparece repentinamente en la clínica con su padrastro y con un plan claro. Básicamente dice: "Quiero una artroplastia de rodilla y terapia génica para mi hemofilia A".</p>
22.	<div style="background-color: #e67e22; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> Patient Case 3 (cont)  </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Switched to emicizumab <ul style="list-style-type: none"> —Hard to distinguish <i>arthropathy pain</i> from <i>bleed in arthropathic joint</i> —Most patients do not want to come in for evaluation —Cost aspects of regular FVIII infusion next to emicizumab prophylaxis ▪ Re-building trust in relationship ▪ Trying to get in better shape/preparing for knee arthroplasty <ul style="list-style-type: none"> —Working hard in rehabilitation is crucial for good functional results after arthroplasty ▪ How suitable would he be for gene therapy (when/if reimbursed in the Netherlands)? 	<p>Así que, esencialmente, eso fue un primer contacto extraño. O un nuevo primer contacto extraño. Recientemente cambiamos el tratamiento a emicizumab. Y una de las partes duras constantes de tener a alguien con artropatía durante el tratamiento con emicizumab es: ¿cómo distingue un paciente entre el dolor de la artropatía y la hemorragia en una articulación artropática? Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes con hemofilia A grave no desean acudir a una evaluación objetiva más adecuada, tanto si se trata realmente de una hemorragia articular como de dolor artropático. Y si empiezan a recibir inyecciones intravenosas para hemorragias intercurrentes, los costes en general, junto a la ya muy costosa profilaxis con emicizumab, empiezan a aumentar. Como médico a cargo, uno tiene la sensación de perder el control. Así, creo que el objetivo ahora es restablecer la confianza en la relación con el paciente, que se había deteriorado a lo largo de los dos últimos dos años. Creo que el hecho de que no acudiera a la clínica era, en parte, una especie de renuncia al tratamiento y, en otra, a nosotros como hospital. Estamos intentando prepararlo para que mejore con miras a una</p>

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>artroplastia de rodilla y estamos convencidos de que lo tiene que hacer. Queremos ver algunos esfuerzos por su parte, porque sabemos que el resultado funcional en una artroplastia de rodilla depende del esfuerzo y de lo bien que se trabaja en la rehabilitación inmediatamente después de la intervención. A veces, tomamos la fase preoperatoria como una prueba para ver si un paciente hará la rehabilitación después de la operación. Y, por supuesto, esa última pregunta, me cayó del cielo, más o menos. Pero, ¿en qué medida sería adecuado para la terapia génica cuando y si dicho tratamiento estuviera cubierto en los Países Bajos? ¿Cuáles serían los pasos que deberíamos tener en cuenta antes de pensar que está listo para la terapia génica, si podemos llamarlo así?</p>
23.	<div data-bbox="235 913 901 997" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> Patient Case 3: Panel Discussion </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trust building is crucial before considering gene therapy, ensuring patient understanding of potential outcomes and commitment to necessary post-treatment monitoring ▪ Valoctocogene roxaparvevec shows promise in patients with hemophilia A, with around 90% experiencing sustained prophylaxis-free periods and minimal bleeding at three years ▪ Nevertheless, a subset of around 10% to 12% of patients eventually resume prophylaxis, with this proportion potentially increasing over time 	<p>Supongo que hay muchos aspectos que debatir en este caso. Pero quizá, Guy, empezando por el último, ¿cuáles cree que serían los pasos a seguir si fuera un candidato a terapia génica y dicha terapia estuviera cubierta en los Países Bajos? ¿Cuál sería su consejo sobre cómo asesorar a este paciente y cuándo tendría la sensación de que sabe lo que elige?</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Sí, creo que lo reflejas bien en tu diapositiva, que es generar confianza. Creo que cuando se trata de terapia génica, no hay otro tratamiento adicional para la hemofilia, por lo que la confianza es vital. Y lo digo porque, como saben, tenemos que confiar en que el paciente, después de la terapia génica, se comprometerá a someterse a analíticas semanales y a la posibilidad de recibir corticoesteroides. Otro aspecto sobre la confianza, sin embargo, es que el paciente entienda cuáles son los posibles resultados. Sabemos que la mayoría de los pacientes han respondido y los datos sobre la terapia</p>

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>génica de la hemofilia con valoctocogén roxaparvovec muestran que, a los tres años, alrededor del 90 % de los pacientes se han mantenido sin profilaxis, la mayoría no tiene hemorragias y obviamente no necesitan recibir infusiones. Sin embargo, eso significa también que alrededor del 10 % al 12 % debe reanudar la profilaxis. Y esa cifra parece aumentar año tras año. Hay algunos más que terminan necesitando volver a la profilaxis. Entonces, la otra parte de la confianza es que debemos asegurarnos de que el paciente comprenda todos los desenlaces posibles para evitar que acabe arrepintiéndose y piense: "Ojalá hubiera sabido que esto no iba a funcionar" o "Si hubiera sabido que tenía que volver a la profilaxis, no lo habría hecho". Así que creo que necesitamos explicar los pormenores y asegurarnos de que el paciente entienda cuáles son los posibles resultados, qué se necesita después de la terapia génica, el hecho de que la mayoría de los pacientes del ensayo necesitaron corticoesteroides y que estos tienen sus propios efectos secundarios. Por eso, en un paciente como este, creo que probablemente invertiría muchos meses en asesorarlo, hablar con él, conocerlo, entenderlo y que él me conociera a mí (obviamente es parte de la relación que genera confianza) antes de pasar a la terapia génica. A diferencia de un paciente modelo, que quizá conozca desde hace 10 o 15 años, donde ya se ha establecido ese tipo de relación. Dicho esto, creo que cualquier paciente adulto que pueda optar a la terapia génica debería tener la oportunidad de tener esa conversación. Y si realmente quiere la terapia génica y cumple todos los demás criterios, debería tener la oportunidad de recibirla. No obstante, debemos asegurarnos de que sea consciente de todos los pormenores que he mencionado en términos de resultados y seguimiento.</p>
--	--	---

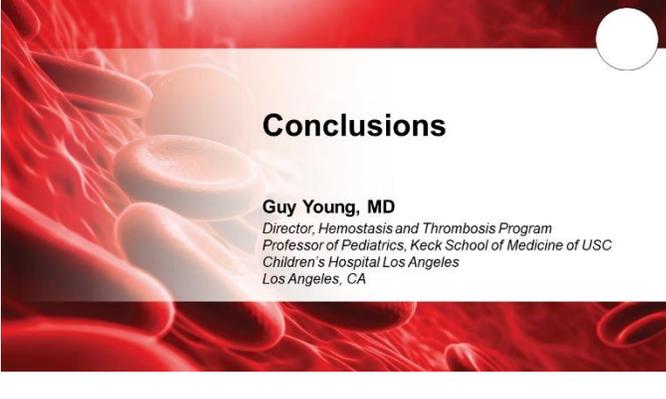
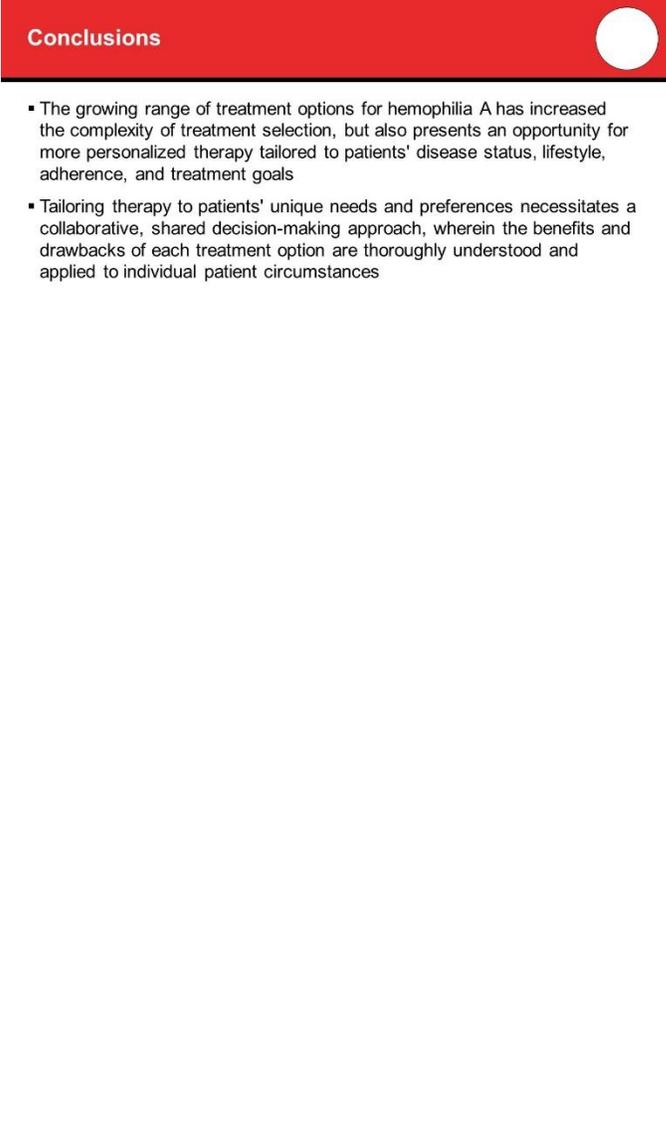
Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Sí, supongo que tiene algunos aspectos ideales, en el sentido de que si realmente funciona, eleva la actividad del factor incluso a un nivel no hemofílico. De nuevo, creo que hemos visto un cierto descenso del efecto con el tiempo, especialmente en la terapia génica autorizada para la hemofilia A en este momento.</p>
24.	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> Patient Case 3: Panel Discussion (cont)  </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ For patients with significant arthropathy, optimizing prophylactic therapy and targeting higher trough levels to reduce bleeding can aid in distinguishing between bleeds and arthropathic pain ▪ Selective COX2 inhibitors offer effective management of arthropathic pain while preserving platelet function ▪ Long-term management of hemophilic arthropathy requires careful consideration of the timing and frequency of arthroplasty, balancing pain relief with the potential need for multiple surgeries, and prioritizing the patient's QOL through shared decision-making discussions 	<p>Si echamos otro vistazo al otro aspecto de este caso. A diario encuentro dificultades con algunos pacientes que ya tienen artropatía pronunciada, ¿cómo tratar a los pacientes que refieren o tienen muchas hemorragias en las articulaciones, que sabemos que tienen una artropatía importante, pero no están dispuestos a venir, que quieren inyectarse factor VIII y seguir con lo de siempre? En algunas ocasiones se recibe profilaxis con factor VIII y emicizumab más o menos en paralelo. Y luego, por supuesto, está el tema del coste, lo que impide mantenerlo a perpetuidad. Entonces, ¿cómo se maneja a estos pacientes con artropatía grave, donde la distinción entre hemorragias y dolor artropático es casi imposible?</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Sí, esos son casos muy complejos. Creo que lo primero es maximizar la profilaxis en la medida de lo posible y cualquiera que sea la opción, que es, ya saben, un factor VIII de semivida normal o extendida o efanesoctocog alfa, como ya hemos comentado en otro caso, o emicizumab. Creo que intentar maximizar la profilaxis. Además, hay que tener esa conversación y hacer lo que necesitamos o lo que podemos para convencer a un paciente de que sea realmente diligente con su profilaxis. Quizá apuntando a niveles mínimos incluso algo más altos, ya sea con una semivida</p>

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

		<p>extendida de factor VIII o con efanesoctocog alfa. Creo que eso es todo lo que podemos hacer médicamente para tratar la hemofilia y tratar de minimizar las hemorragias o para sentir la seguridad de que cuando aparecen dolores, probablemente no sea una hemorragia. Por otra parte, está el tratamiento de la propia artropatía. Para ello, utilizamos antiinflamatorios que no afectan a la función plaquetaria, inhibidores de la COX-2 o inhibidores selectivos de la COX-2. Nos gusta el meloxicam; parece que funciona bastante bien. En el pasado utilizamos celecoxib, aunque observamos que el meloxicam parece funcionar mejor para los pacientes, al menos eso es lo que nos dicen. Y luego, a largo plazo, probablemente necesitará una artroplastia de rodilla. Para un hombre joven como este, supongo que hay que encontrar el equilibrio entre lo pronto que se hace para aliviarle el dolor secundario frente al número de artroplastias de rodilla que podría necesitar si se somete a una con 30 años? ¿Cuánto tiempo durará? Esa es una conversación que debe mantenerse con los cirujanos ortopédicos. Entiendo que la tecnología, por supuesto, como en la hemofilia, también sigue mejorando para estas prótesis. Y tal vez, históricamente, pensamos que duran 10 o 15 años. Tal vez puedan durar más, pero es un buen equilibrio. Y creo que, pensando en la calidad de vida del paciente, tenemos que tenerlo en cuenta y tomar una decisión conjunta, como hacemos con todo lo demás.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Muchas gracias. Esto es muy útil porque mañana voy a tener una videoconsulta con él para comentar algunos de estos aspectos. Así que, gracias por su opinión. Creo que esta es una buena manera de cerrar nuestros casos y este caso en particular.</p>
--	--	--

Consecución y mantenimiento de mayores concentraciones de FVIII en la hemofilia A: estrategias reales para el tratamiento y la vigilancia de las concentraciones mínimas habida cuenta de las nuevas opciones terapéuticas

25.		<p>[Guy Young, MD]</p> <p>Con esto, terminamos nuestros 3 casos. Hemos visto un caso pediátrico, uno de un adulto mayor y uno de un adulto joven. Todos estos son casos reales. Todas estas son situaciones reales que vemos habitualmente en consulta.</p>
26.		<p>Tenemos cada vez más opciones para la hemofilia A: factores VIII de semivida normal, factores VIII de semivida extendida, ahora el efanosctocog alfa, el emicizumab, la terapia génica y en un futuro no muy lejano también habrá otras opciones, algunas de las cuales tienen mecanismos de acción totalmente nuevos. Creo que va a ser mucho más complicado decidir qué paciente debe recibir qué tratamiento, pero esto también nos brinda la oportunidad de individualizarlo de verdad. Hemos visto 3 casos muy diferentes. Y creo que la oportunidad de proporcionar a cada paciente un tipo de tratamiento individualizado y personalizado basado en el estado actual de su enfermedad, en sus actividades, sus objetivos vitales e incluso su cumplimiento y su enfoque de la hemofilia nos permitirá elegir el mejor tratamiento para cada paciente. También según su disponibilidad en los diferentes países del mundo; esperamos que tengamos esas opciones. Y de nuevo, permitírnos adaptar el enfoque en función de los deseos de los pacientes. Para adoptar decisiones juntos es necesario un enfoque de toma de decisiones conjuntas, comprender los pros y los contras de cada tratamiento y cómo se aplicarían a cada paciente. Gracias. Ojalá hayan podido aprender algo de todos estos casos.</p>