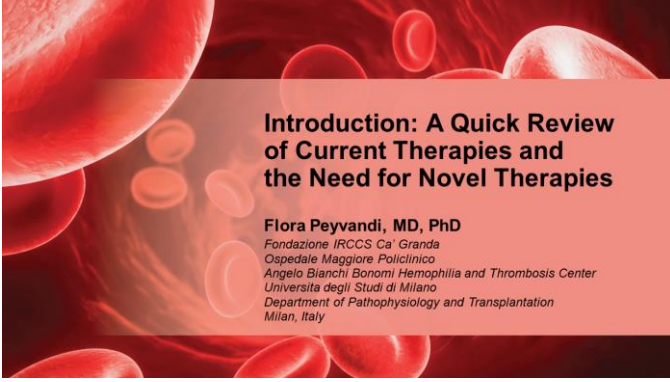



Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

1.		<p><b>[Guy Young, MD]</b></p> <p>Hola a todos. Me llamo Guy Young y trabajo en el Children's Hospital de Los Ángeles, en la Universidad del Sur de California. Y me alegra mucho que estén aquí con nosotros para hablar sobre "Redefinir estrategias para el tratamiento de la hemofilia". En particular, como se puede ver en el subtítulo, vamos a examinar el potencial clínico de los tratamientos reequilibrantes.</p>
2.		<p>Otra forma de pensar en ello es inclinar la balanza hacia la normalidad. Vamos a evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia. Es la primera parte de esta charla.</p>
3.	<p><b>Faculty</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>Guy Young, MD</b> <b>(Course Director)</b> 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><b>Flora Peyvandi, MD, PhD</b> Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center Università degli Studi di Milano, Department of Pathophysiology and Transplantation Milan, Italy</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Allison P. Wheeler, MD, MSCI</b> Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p> </div> </div>	<p>Tenemos a unos excelentes expertos. Estoy yo, que soy el director del curso. Ya me he presentado. Contamos con la excelente Flora Peyvandi. Flora es una médica con una experiencia excepcional en hematología de adultos y experta en hemofilia. Y pertenece al Centro de Hemofilia y Trombosis Angelo Bianchi Bonomi de la Universidad de Milán, en Italia. Y luego tenemos a la Dra. Allison Wheeler. La Dra. Wheeler es profesora asociada de patología, microbiología e inmunología y profesora asociada de pediatría en la Universidad de Vanderbilt. Y compartiré este debate y estas charlas con ellas.</p>

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

<p>4.</p>	<p><b>Learning Objectives</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Explain</b> the latest clinical understanding of the secondary hemostasis cascade under physiological conditions, hemophilic conditions, and thrombosis conditions</li> <li>▪ <b>Describe</b> the mechanism of action and downstream clinical effects on hemostasis of non-factor rebalancing therapies under investigation for the management of hemophilia</li> <li>▪ <b>Evaluate</b> clinical data on emerging rebalancing therapies targeting anti-thrombin and other coagulation inhibitors considering varying outcomes, including PK/PD, joint bleeding, spontaneous bleeding, annual bleeding, and safety/tolerability</li> </ul> <p><small>PK/PD: pharmacokinetic/pharmacodynamic</small></p>	<p>Este es nuestro orden del día: En primer lugar, la Dra. Peyvandi nos va a ofrecer una revisión rápida de los tratamientos actuales y de la necesidad de nuevos tratamientos. Esto servirá como introducción a nuestra sesión. A continuación hablaré de explorar nuevos mecanismos para restablecer la hemostasia, como reequilibrar la coagulación. Y, después, la Dra. Wheeler va a hablar de los nuevos objetivos: ¿Es posible la curación funcional con nuevos tratamientos que reequilibren la coagulación?</p>
<p>5.</p>	 <p><b>Introduction: A Quick Review of Current Therapies and the Need for Novel Therapies</b></p> <p>Flora Peyvandi, MD, PhD          Fondazione IRCCS Ca' Granda          Ospedale Maggiore Policlinico          Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center          Università degli Studi di Milano          Department of Pathophysiology and Transplantation          Milan, Italy</p>	<p><i>[Flora Peyvandi, MD, PhD]</i></p> <p>Muchas gracias Dr. Young por su amable presentación. Voy a hablar sobre la educación en hemofilia y sobre cuáles son las nuevas estrategias de tratamiento en este tipo de trastornos raros.</p>
<p>6.</p>	<p><b>Overview of Hemophilia A and B</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <p><b>Hemophilia A</b></p> <p><b>Prevalence:</b> 1:5000 males</p> <p><b>Mode of inheritance:</b> X-linked recessive</p> <p><b>Clinical symptoms:</b> Joint bleeding, muscle hematoma, soft tissue bleeding</p> <p><b>Characteristics of missing clotting factor (FVIII):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Function: Cofactor</li> <li>• Molecular weight: 280 kDa</li> <li>• Normal plasma concentration: 0.1-0.25 µg/mL</li> </ul> </div> <div style="width: 45%; text-align: center;">  </div> <div style="width: 45%;"> <p><b>Hemophilia B</b></p> <p><b>Prevalence:</b> 1:25,000 males</p> <p><b>Mode of inheritance:</b> X-linked recessive</p> <p><b>Clinical symptoms:</b> Joint bleeding, muscle hematoma, soft tissue bleeding</p> <p><b>Characteristics of missing clotting factor (FIX):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Function: Enzyme</li> <li>• Molecular weight: 55 kDa</li> <li>• Normal plasma concentration: 3-5 µg/mL</li> </ul> </div> </div> <p><small>FVIII: Factor VIII; Image adapted for educational purposes from Castaman G, Malino D. Haematologica. 2019;104:1702-1709.</small></p>	<p>Primero debemos llamar la atención sobre lo siguiente: este tipo de trastorno raro podría deberse a la deficiencia del factor VIII, lo que se denomina hemofilia A, o a una deficiencia del factor IX, lo que se denomina hemofilia B. La prevalencia de estos dos tipos de trastorno está cambiando. La hemofilia B es mucho más rara y la hemofilia A es de 1 caso por cada 5000 varones. Ambos son trastornos recesivos ligados al cromosoma X y las manifestaciones clínicas son muy similares, principalmente con hemorragia articular, hematoma muscular y hemorragia de partes blandas. Algunos datos en la bibliografía indican que la gravedad de la hemorragia en los pacientes con hemofilia B podría ser menor que en los pacientes con</p>

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

		<p>hemofilia A, pero creo que no hay datos suficientes para confirmar tal conclusión. En cuanto a la proteína: para el factor VIII, se puede ver que la función del factor VIII en la hemostasia es un cofactor. Y para el factor IX, una enzima. El tamaño molecular del factor VIII es casi 5 veces mayor que el del factor IX, por lo que es mucho más complejo. Y la concentración de esta proteína es también mucho menor, entre 0,1 y 0,25 µg/mL. Esta concentración es significativamente mayor, de hecho, para el factor IX, entre 3 y 5 µg/mL.</p>				
7.	<p><b>We've Come a Long Way...</b></p> <table border="1" data-bbox="264 863 826 1094"> <thead> <tr> <th data-bbox="264 863 521 898">1960</th> <th data-bbox="521 863 826 898">2024</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="264 898 521 1094"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Life expectancy 20-30 years</li> <li>▪ Crippling joint disease and physical disabilities by early teens</li> <li>▪ A life defined by pain and limitation</li> <li>▪ High risk of life-threatening bleeding</li> </ul> </td> <td data-bbox="521 898 826 1094"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normal life expectancy</li> <li>▪ Widespread use of prophylactic therapies to prevent joint bleeding</li> <li>▪ Greatly reduced joint disease (nearly nonexistent in young patients with no inhibitor)</li> <li>▪ Low risk of life-threatening bleeding</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	1960	2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Life expectancy 20-30 years</li> <li>▪ Crippling joint disease and physical disabilities by early teens</li> <li>▪ A life defined by pain and limitation</li> <li>▪ High risk of life-threatening bleeding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normal life expectancy</li> <li>▪ Widespread use of prophylactic therapies to prevent joint bleeding</li> <li>▪ Greatly reduced joint disease (nearly nonexistent in young patients with no inhibitor)</li> <li>▪ Low risk of life-threatening bleeding</li> </ul>	<p>Aquí podemos ver cómo ha cambiado en los últimos 50 años la esperanza de vida de estos pacientes a los que les falta factor VIII y factor IX, o que padecen hemofilia A y B. La esperanza de vida en la década de 1960 era de 20 a 30 años. Sin embargo, los pacientes con hemofilia tienen ahora una esperanza de vida normal. Entre los años 1960 y 1970, tuvimos pacientes con daño articular intenso, limitaciones físicas importantes, mala calidad de vida debido al dolor y un alto riesgo de hemorragia potencialmente mortal. En 2024 contamos con varios fármacos nuevos que están mejorando la calidad de vida de los pacientes, un tratamiento profiláctico más fácil, una mayor mejoría clínica y un bajo riesgo de hemorragias potencialmente mortales. En las últimas cinco décadas, han ocurrido muchas cosas en relación con el diagnóstico y el tratamiento.</p>
1960	2024					
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Life expectancy 20-30 years</li> <li>▪ Crippling joint disease and physical disabilities by early teens</li> <li>▪ A life defined by pain and limitation</li> <li>▪ High risk of life-threatening bleeding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normal life expectancy</li> <li>▪ Widespread use of prophylactic therapies to prevent joint bleeding</li> <li>▪ Greatly reduced joint disease (nearly nonexistent in young patients with no inhibitor)</li> <li>▪ Low risk of life-threatening bleeding</li> </ul>					

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

<p>8.</p>	<h3 style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Evolution of Hemophilia Therapy</h3> <p style="font-size: small;">EHL, extended half-life.</p>	<p>En la década de 1950, los pacientes se trataban con sangre completa. En la década de 1980, tras la clonación del factor VIII en 1984 y del factor IX en 1989, se desarrollaron productos recombinantes. Y después, recientemente, en las últimas dos décadas, hemos visto productos de semivida prolongada, terapias no sustitutivas y terapia génica. Lo que voy a hacer ahora es hablar un poco de estos logros y de cómo ha cambiado el tratamiento de los pacientes.</p>																				
<p>9.</p>	<h3 style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Currently Available Hemophilia Therapies</h3> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #444; color: white; padding: 5px;">FVIII and FIX CFCs</th> <th style="background-color: #444; color: white; padding: 5px;">Bypassing Agents</th> <th style="background-color: #444; color: white; padding: 5px;">Nonfactor Therapies</th> <th style="background-color: #444; color: white; padding: 5px;">Gene Therapies</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plasma-derived CFC</li> <li>▪ SHL rFVIII and FIX</li> <li>▪ EHL FVIII and FIX</li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Provide exogenous clotting factor to replace deficient factor</p> </td> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aPCC</li> <li>▪ rFVIIa<sup>a</sup></li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Restore hemostasis by promoting thrombin generation or bypassing the intrinsic clotting pathway</p> </td> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII mimetic (emicizumab)</li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Acts as a bridge between activated FIX and FX to restore hemostasis</p> </td> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valoctocogene roxaparvovec</li> <li>▪ Etranacogene dezaparvovec</li> <li>▪ Fidanacogene elaparvovec</li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Introduce functional copies of the deficient clotting factor gene into the patient's cells</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="background-color: #f00; color: white; padding: 5px; text-align: center;"><b>Prophylaxis, on-demand treatment, and surgery</b></td> <td colspan="2" style="background-color: #f00; color: white; padding: 5px; text-align: center;"><b>Prophylaxis</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Individuals with hemophilia A or B without inhibitors</td> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Individuals with severe hemophilia A with or without inhibitors</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;"></td> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Individuals with severe hemophilia A or moderate-to-severe hemophilia B</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: x-small; margin-top: 10px;"> <sup>a</sup>Indicated for on-demand treatment and perioperative management.  <sup>a</sup>PCC, activated prothrombin complex concentrate; CFC, clotting factor concentrate; FIX, factor X; rFVIIa, activated recombinant factor VII; rFVIII, recombinant factor VIII; SHL, standard half-life.              Shustkova A, et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 6):1-158.         </p>	FVIII and FIX CFCs	Bypassing Agents	Nonfactor Therapies	Gene Therapies	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plasma-derived CFC</li> <li>▪ SHL rFVIII and FIX</li> <li>▪ EHL FVIII and FIX</li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Provide exogenous clotting factor to replace deficient factor</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aPCC</li> <li>▪ rFVIIa<sup>a</sup></li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Restore hemostasis by promoting thrombin generation or bypassing the intrinsic clotting pathway</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII mimetic (emicizumab)</li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Acts as a bridge between activated FIX and FX to restore hemostasis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valoctocogene roxaparvovec</li> <li>▪ Etranacogene dezaparvovec</li> <li>▪ Fidanacogene elaparvovec</li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Introduce functional copies of the deficient clotting factor gene into the patient's cells</p>	<b>Prophylaxis, on-demand treatment, and surgery</b>		<b>Prophylaxis</b>		Individuals with hemophilia A or B without inhibitors		Individuals with severe hemophilia A with or without inhibitors				Individuals with severe hemophilia A or moderate-to-severe hemophilia B		<p>En este momento, disponemos de varios productos, dependiendo de dónde nos encontremos en el mundo. Tenemos factor VIII y factor IX, productos derivados del plasma, un estándar. Tenemos, para los productos recombinantes, tanto productos de semivida estándar como productos de semivida prolongada. Para los pacientes que tienen inhibidores hay agentes de derivación, que podrían ser factor VIIa recombinante con una semivida más corta, y tenemos concentrados de complejo de protrombina activado, que tienen una semivida más larga. Y ambos han sido muy, muy importantes en el tratamiento del paciente con inhibidores, hasta la llegada del mimético del factor VIII, el emicizumab. Esta terapia sin factor fue realmente revolucionaria y cambió la vida de nuestros pacientes con hemofilia, especialmente de aquellos con inhibidores o anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII y el factor IX. Y finalmente, tenemos la terapia génica. Hay tres productos de terapia génica disponibles. Las terapias génicas, junto con las terapias sin factor, son útiles para la profilaxis. El nivel de expresión génica de la terapia génica permite utilizarla no solo para la profilaxis, sino también para cirugías</p>
FVIII and FIX CFCs	Bypassing Agents	Nonfactor Therapies	Gene Therapies																			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plasma-derived CFC</li> <li>▪ SHL rFVIII and FIX</li> <li>▪ EHL FVIII and FIX</li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Provide exogenous clotting factor to replace deficient factor</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aPCC</li> <li>▪ rFVIIa<sup>a</sup></li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Restore hemostasis by promoting thrombin generation or bypassing the intrinsic clotting pathway</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII mimetic (emicizumab)</li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Acts as a bridge between activated FIX and FX to restore hemostasis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valoctocogene roxaparvovec</li> <li>▪ Etranacogene dezaparvovec</li> <li>▪ Fidanacogene elaparvovec</li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Introduce functional copies of the deficient clotting factor gene into the patient's cells</p>																			
<b>Prophylaxis, on-demand treatment, and surgery</b>		<b>Prophylaxis</b>																				
Individuals with hemophilia A or B without inhibitors		Individuals with severe hemophilia A with or without inhibitors																				
		Individuals with severe hemophilia A or moderate-to-severe hemophilia B																				

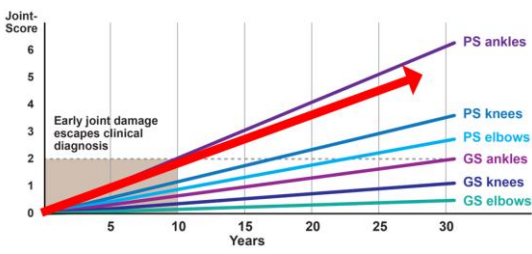
Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

		<p>menores y posiblemente incluso para cirugías habituales. Por tanto, diría que no hay duda de que todos estos productos podrían ayudarnos a tratar mejor a nuestros pacientes tanto en condiciones de tratamiento a demanda como de profilaxis, y también durante la cirugía. Hay que tener en cuenta que las terapias sin factor son sólo para profilaxis y suelen ser subcutáneas.</p>		
<p>10.</p>	<p><b>Prophylaxis With Factor Replacement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Regular replacement of FVIII or FIX to <b>prevent</b> bleeding             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Original goal of prophylaxis was to maintain factor levels &gt;1%-2%</li> </ul> </li> <li>▪ Hemophilia A             <ul style="list-style-type: none"> <li>—FVIII <math>t_{1/2}</math> 12 hours</li> <li>—FVIII 3 times weekly (sometimes every other day)</li> </ul> </li> <li>▪ Hemophilia B (FIX)             <ul style="list-style-type: none"> <li>—FIX <math>t_{1/2}</math> 18-24 hours</li> <li>—FIX twice weekly</li> </ul> </li> </ul> <p><small><math>t_{1/2}</math> half-life</small></p>	<p>Empecemos con la profilaxis mediante la sustitución del factor. Este era conceptualmente el tratamiento inicial para el paciente: sustituir regularmente los factores que faltan, tanto el factor VIII como el IX, para evitar hemorragias. El tratamiento original se basaba principalmente en mantener los niveles de factor por encima del 1 % ó 2 %, porque la semivida del producto para el factor VIII era de unas 8 a 12 horas, y eso requería una infusión intravenosa tres veces por semana. En la hemofilia B, la semivida fue de 18 a 24 horas, lo que significa dos veces a la semana. Por tanto, esa semivida corta, o semivida estándar, no nos permitía mantener un nivel mínimo superior al 1 % ó 2 %. Por tanto, la protección de nuestros pacientes era mucho mayor en las primeras 24 horas, pero se reducía en los días siguientes.</p>		
<p>11.</p>	<p><b>EHL Factor (First-Generation)</b></p> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="228 1549 537 1780"> <p><b>FVIII</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII attached to Fc or PEG (single-chain FVIII)</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 1.5 times —~18 hours</li> <li>▪ <b>Given twice weekly</b> or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)</li> <li>▪ <b>Trough levels ~5% (variable)</b></li> </ul> <p><small>PEG: polyethylene glycol</small></p> </td> <td data-bbox="561 1549 870 1738"> <p><b>FIX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FIX attached to Fc, albumin, or PEG</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 4-5 times —~4-5 days</li> <li>▪ <b>Given once every 7-14 days</b></li> <li>▪ <b>Trough levels &gt;10%-15%</b></li> </ul> </td> </tr> </table>	<p><b>FVIII</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII attached to Fc or PEG (single-chain FVIII)</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 1.5 times —~18 hours</li> <li>▪ <b>Given twice weekly</b> or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)</li> <li>▪ <b>Trough levels ~5% (variable)</b></li> </ul> <p><small>PEG: polyethylene glycol</small></p>	<p><b>FIX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FIX attached to Fc, albumin, or PEG</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 4-5 times —~4-5 days</li> <li>▪ <b>Given once every 7-14 days</b></li> <li>▪ <b>Trough levels &gt;10%-15%</b></li> </ul>	<p>Con la introducción de la primera generación de productos de semivida prolongada, utilizando diferentes estrategias, sobre todo la fusión Fc o el producto pegilado, se produjo un gran cambio en cuanto a la semivida, especialmente en el caso del factor IX. Esto permitió una reducción considerable del número de infusiones, pasando de dos veces a la semana a cada 7 días o incluso cada 14 días. Y la concentración valle es mucho mayor,</p>
<p><b>FVIII</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII attached to Fc or PEG (single-chain FVIII)</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 1.5 times —~18 hours</li> <li>▪ <b>Given twice weekly</b> or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)</li> <li>▪ <b>Trough levels ~5% (variable)</b></li> </ul> <p><small>PEG: polyethylene glycol</small></p>	<p><b>FIX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FIX attached to Fc, albumin, or PEG</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 4-5 times —~4-5 days</li> <li>▪ <b>Given once every 7-14 days</b></li> <li>▪ <b>Trough levels &gt;10%-15%</b></li> </ul>			


Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

		<p>más del 10 % al 15 %. Esto se debió a la extensión de la semivida del producto entre 4 y 5 veces. Con el factor VIII no se ha logrado el mismo resultado. Y la razón es la semivida del factor von Willebrand. Como saben, el factor VIII viaja con el factor von Willebrand. Se puede prolongar la semivida del factor VIII, pero debido a la limitación de la semivida del factor von Willebrand, la del factor VIII se limita a unas 17 a 18 horas. Y esa es la razón por la que, como máximo, podría aumentar el intervalo de cada 2 a 3 días a cada 4 a 5 días. Y la concentración valle aumentó hasta el 5 %.</p>		
12.	<p><b>Current Factor Therapy</b></p> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="232 905 503 1087"> <p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replacing what is missing</li> <li>▪ Long history of use</li> <li>▪ Safe (except inhibitor risk)</li> <li>▪ Peak levels are in normal range</li> <li>▪ Can give extra doses</li> <li>▪ Same product to treat bleeds</li> </ul> </td> <td data-bbox="550 905 818 1115"> <p><b>Cons</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Must be given as an IV</li> <li>▪ 2-4 times/wk for FVIII</li> <li>▪ 1 per week/2 weeks for FIX</li> <li>▪ Difficult to adhere</li> <li>▪ Many kids need ports</li> <li>▪ Factor levels fluctuate</li> <li>▪ Trough levels lead to bleed risk</li> </ul> </td> </tr> </table> <p><small>IV intravenous.</small></p>	<p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replacing what is missing</li> <li>▪ Long history of use</li> <li>▪ Safe (except inhibitor risk)</li> <li>▪ Peak levels are in normal range</li> <li>▪ Can give extra doses</li> <li>▪ Same product to treat bleeds</li> </ul>	<p><b>Cons</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Must be given as an IV</li> <li>▪ 2-4 times/wk for FVIII</li> <li>▪ 1 per week/2 weeks for FIX</li> <li>▪ Difficult to adhere</li> <li>▪ Many kids need ports</li> <li>▪ Factor levels fluctuate</li> <li>▪ Trough levels lead to bleed risk</li> </ul>	<p>Entonces, ¿cuáles son las ventajas de este tratamiento de sustitución del factor? Sustituir significa introducir lo que falta. Con ese tipo de estrategia se puede planificar qué nivel de protección se necesita y establecer un objetivo para alcanzar ese nivel. Hay una larga historia, como dije, de casi 30 a 50 años de uso de estos medicamentos. Son seguros, excepto el desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-factor VIII (especialmente) y, en cierta medida, también anti-factor IX (mucho menos), durante los primeros 20 a 50 días de exposición. Pero después de ese período, el desarrollo de inhibidores es muy, muy raro. La concentración pico se encuentra en el rango normal. Al cabo de 15 a 30 minutos podemos tener un nivel de factor completamente normal y administrar dosis adicionales si es necesario para una cirugía o una hemorragia aguda. Se puede utilizar el mismo producto para tratar las hemorragias. Sí, eso significa que puede haber un único producto que podría medirse en el mismo ensayo y administrarse cada vez</p>
<p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replacing what is missing</li> <li>▪ Long history of use</li> <li>▪ Safe (except inhibitor risk)</li> <li>▪ Peak levels are in normal range</li> <li>▪ Can give extra doses</li> <li>▪ Same product to treat bleeds</li> </ul>	<p><b>Cons</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Must be given as an IV</li> <li>▪ 2-4 times/wk for FVIII</li> <li>▪ 1 per week/2 weeks for FIX</li> <li>▪ Difficult to adhere</li> <li>▪ Many kids need ports</li> <li>▪ Factor levels fluctuate</li> <li>▪ Trough levels lead to bleed risk</li> </ul>			

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

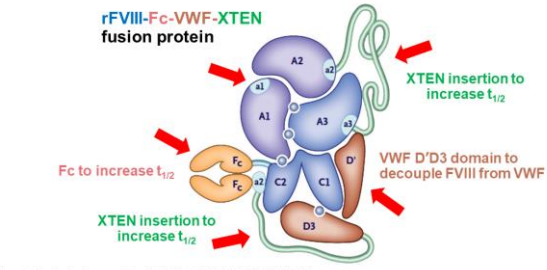
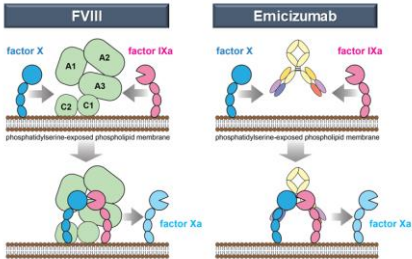
		<p>tanto para la profilaxis como para la hemorragia aguda.</p> <p>¿Cuáles son los inconvenientes? El inconveniente es el método de infusión, que es intravenoso. Y en los niños fue un gran problema, de 2 a 4 veces por semana para el factor VIII y casi 2 veces por semana para el factor IX. En la adolescencia, hay dificultades de observancia. Muchos niños necesitan puertos para mantener el acceso a las venas (fácil acceso para la administración intravenosa). Además, los niveles de factor fluctúan y afectan a la capacidad física. Esto significa que las concentraciones están cambiando, tanto con el tiempo como de forma interindividual, y que la concentración valle conlleva riesgo de hemorragia, cuando la concentración disminuye y aumenta el riesgo.</p>
13.	<p><b>Joint Scores Worsen Despite Intensive Prophylaxis</b></p>  <p><small>GS: Gilbert score; PS: Pettezscore score. Reproduced for educational purposes only from Oldenburg J. Blood 2015;125:2038-2044.</small></p>	<p>Ahora, ¿cuál es el estado y la situación de las articulaciones? Sabemos que todas las articulaciones de los pacientes podrían verse afectadas. Sin embargo, como puede verse, a medida que aumenta la edad de los pacientes, el daño en algunas articulaciones es mayor y en los tobillos supone un grave problema. Y, en particular, después de 20 años. Sin embargo, puede verse que conservar las articulaciones en los primeros 5 a 10 años es muy, muy importante. Así que vemos que los tobillos, las rodillas y los codos son el tipo de articulación que tenemos que preservar procurando evitar cualquier tipo de daño mediante la profilaxis. Sin embargo, a pesar del uso de esos productos y de la profilaxis intensiva, en nuestros pacientes se observa un empeoramiento de esas articulaciones con la edad.</p>

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

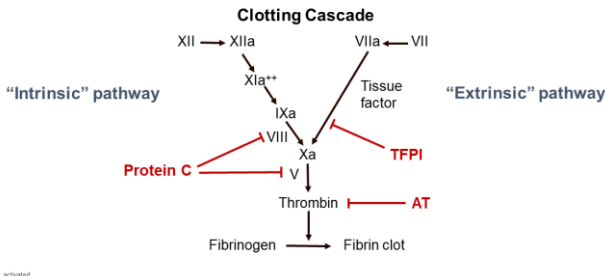
<p>14.</p>	<p><b>Beyond Standard Factor Replacement</b></p> 	<p>Entonces, ¿a qué aspira actualmente la terapia avanzada? Hay varios objetivos. Por las razones que hemos explicado, es más cómoda, tiene modos de administración menos invasivos, muestra eficacia en pacientes con inhibidores, tiene menos inmunogenicidad, proporciona un estado de protección estable, mejora el acceso al tratamiento y evita periodos valle bajos. Así que, por todas estas razones, tener productos de semivida prolongada ha sido una gran ventaja.</p>
<p>15.</p>	<p><b>Transformative Therapies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>FVIII modification: Efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN)</b></li> <li>▪ FVIII mimetics: eg, emicizumab</li> <li>▪ Re-balancers of hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– siRNA                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• siRNA-AT for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> <li>– Inhibitors of inhibitors                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia</li> <li>• Anti-TFPI for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Cure or near-cure             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B</li> </ul> </li> </ul> <p><small>AT: antithrombin; VWF: von Willebrand factor; siRNA: small interfering RNA; TFPI: tissue factor pathway inhibitor</small></p>	<p>Pero veamos la segunda generación de productos de semivida prolongada o los que están logrando casi normalizar el nivel de los factores. El nuevo producto, que se denomina efa (efanesoctocog alfa), es una combinación de factor von Willebrand recombinante, añadiendo un fragmento de factor von Willebrand, que es D'D3, y Fc más XTEN. La combinación de todos estos componentes hace que la vida media de este producto sea significativamente mayor. Vamos a verlo. Los miméticos de factor y los agentes reequilibrantes representan un concepto muy nuevo en hemostasia. Veremos lo que eso significa y cómo funciona. Y, finalmente, nos dirigimos hacia una cura cercana. Todavía no es una cura, pero tal vez lo sea en el futuro. Por ahora, estamos estudiando respuestas a largo plazo con terapia génica para la hemofilia A y B.</p>



Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

<p>16.</p>	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog Alfa (BIVV001) Fusion Protein</b></p>  <p><small>Reproduced for educational purposes only from Kankia BA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1016-1027</small></p>	<p>Empecemos con el primer componente, efanesoctocog alfa o BIVV001. Este producto, como he dicho, consiste en Fc/von Willebrand/factor VIII/XTEN recombinante y es muy interesante y fascinante porque reduce significativamente el número de episodios hemorrágicos con el aumento de la semivida del factor VIII y se degrada menos. Con esta molécula se puede conseguir una protección del 40 % durante los tres primeros días y del 10 % al 15 % después de una semana.</p>
<p>17.</p>	<p><b>Transformative Therapies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII modification: Efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN)</li> <li>▪ <b>FVIII mimetics: eg, emicizumab</b></li> <li>▪ Re-balancers of hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>– siRNA                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• siRNA-AT for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> <li>– Inhibitors of inhibitors                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia</li> <li>• Anti-TFPI for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Cure or near-cure             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B</li> </ul> </li> </ul>	<p>¿Qué ocurre con los miméticos del factor VIII?</p>
<p>18.</p>	<p><b>Emicizumab: FVIII Mimetic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humanized bispecific antibody</li> <li>▪ <b>Exerts FVIII mimetic activity</b></li> <li>▪ Not affected by FVIII inhibitors</li> <li>▪ Good subcutaneous absorption</li> <li>▪ Long <math>t_{1/2}</math> (4-5 weeks)</li> </ul>  <p><small>Shima M, et al. N Engl J Med. 2016;374:2044-2053</small></p>	<p>Por ejemplo, emicizumab. Esa molécula, que, como he dicho, era revolucionaria, ha cambiado la historia del tratamiento. Se trata de un anticuerpo bispecifico humanizado que imita la actividad del factor VIII mediante dos grupos de anticuerpos. Uno se enlaza al factor IX y el otro al factor X, activando el factor X al factor Xa. No resulta afectado por los inhibidores del factor VIII. Esto significa que podría utilizarse en la hemofilia A con o sin inhibidor. No se puede utilizar en la hemofilia B. La infusión es subcutánea y la semivida es de 4 a 5 semanas. Hubo varios ensayos clínicos. Además, ahora contamos con gran cantidad de datos de la práctica real que demuestran una eficacia muy alta y una buena seguridad de este producto.</p>

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

<p>19.</p>	<p><b>Transformative Therapies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII modification: Efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN)</li> <li>▪ FVIII mimetics: eg, emicizumab</li> <li>▪ <b>Re-balancers of hemostasis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>—siRNA                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• siRNA-AT for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> <li>—Inhibitors of inhibitors                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia</li> <li>• Anti-TFPI for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Cure or near-cure                     <ul style="list-style-type: none"> <li>—Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B</li> </ul> </li> </ul>	<p>¿Qué ocurre con los agentes reequilibrantes? Se trata, de nuevo, de un concepto diferente delo tratamiento de la hemofilia. ¿Cómo funciona?</p>
<p>20.</p>	<p><b>Rebalancing Hemostasis</b></p>  <p>The diagram illustrates the Clotting Cascade. It shows two main pathways: the "Intrinsic" pathway (left) and the "Extrinsic" pathway (right). The Intrinsic pathway starts with XII, which is activated to XIIa, leading to XIa, IXa, and VIII. The Extrinsic pathway starts with VII, which is activated to VIIa, leading to Tissue factor and Xa. Both pathways converge at Xa, which then activates V and II (Thrombin). Thrombin then converts Fibrinogen into a Fibrin clot. Red arrows indicate inhibition points: Protein C inhibits VIII, TFPI inhibits Xa, and AT inhibits Thrombin. A small note at the bottom left says "a activated".</p>	<p>Aquí pueden ver la cascada de la coagulación con casi 12 proteínas procoagulantes. Y también pueden ver en la parte roja los tres anticoagulantes naturales: antitrombina, inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y proteína C. El nuevo concepto de esta estrategia terapéutica es, en vez de aumentar la actividad procoagulante de cada factor por separado mediante su administración, reducir la actividad de esos anticoagulantes naturales.</p>
<p>21.</p>	<p><b>Transformative Therapies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII modification: Efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN)</li> <li>▪ FVIII mimetics: eg, emicizumab</li> <li>▪ <b>Re-balancers of hemostasis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>—siRNA                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• siRNA-AT for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> <li>—Inhibitors of inhibitors                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia</li> <li>• Anti-TFPI for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Cure or near-cure                     <ul style="list-style-type: none"> <li>—Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B</li> </ul> </li> </ul>	<p>Con esta estrategia se puede utilizar una estrategia terapéutica diferente, como silenciar la transcripción de ARN de antitrombina en el hígado. Al reducir la antitrombina, se incrementan los niveles de actividad procoagulante y esa reducción da lugar a niveles de antitrombina del 15 % al 35 %, lo que ha demostrado ser muy eficaz para reducir el número de episodios hemorrágicos. Otras estrategias son un inhibidor de la proteína C activada, que podría utilizarse en todos los pacientes con hemofilia A y hemofilia B con y sin inhibidores. Además, el uso de anti-TFPI en todos los pacientes con hemofilia es otra estrategia novedosa que puede emplearse en pacientes con hemofilia A y B con y sin inhibidores.</p>

<p>22.</p>	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px; font-weight: bold;">                 Emerging Rebalancing Therapies                  Mostly Target Natural Anticoagulants             </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antithrombin                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fitusiran</li> </ul> </li> <li>▪ TFPI                     <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> <div style="background-color: #f0e68c; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <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> </div> <div style="background-color: #191970; color: white; padding: 2px; margin-top: 5px; font-weight: bold;">                 But:             </div> <div style="background-color: #d9e1f2; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ How to measure?</li> <li>▪ Thrombosis risk</li> <li>▪ Antidrug antibodies</li> </ul> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">PC: pharmacokinetic</p>	<p>La primera fue la reducción de la actividad de la antitrombina, la molécula se llama fitusiran. En cuanto a los anti-TFPI, tres moléculas (concizumab, marstacimab y befovacimab) se están investigando en ensayos clínicos. Concizumab ha sido aprobado para tratar la hemofilia B con inhibidores en Canadá. SerpinPC y SR604 actúan sobre la proteína C. Todas estas moléculas se administran mediante infusión subcutánea. Tienen una semivida larga y una farmacocinética estable. Podrían utilizarse en la hemofilia A y B con o sin inhibidores. La diferencia del tratamiento aquí, comparado con el de sustitución, es que no tiene ni picos ni valles y la protección de los pacientes es estable a lo largo del tiempo. Y esa estabilidad debería ayudarles a tener más seguridad, estabilidad y protección y a ser más productivo.</p> <p>Sin embargo, hay algunas dificultades debido a la novedad de estas terapias, que requieren más trabajo en el futuro. Tenemos que aprender a medirlas. Se ha utilizado la generación de trombina, pero aún no está normalizada. Los ensayos de generación de trombina se utilizan en la investigación pero no en la actividad clínica de los centros [de hemofilia], para la gestión de pacientes. Podría haber riesgo de trombosis porque al aumentar el nivel de protección, esos pacientes pueden llevar una vida cada vez más normal, muy similar a la de la población en general. Y la población general puede sufrir trombosis. Es la razón por la que tenemos que aprender de cada producto. Y la presencia de anticuerpos contra el fármaco, que podrían existir en diferentes categorías. Sin embargo, es importante comprender el anticuerpo neutralizante, que</p>
------------	---	---

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

		<p>afortunadamente parece afectar poco a estos fármacos.</p>					
<p>23.</p>	<div style="background-color: #c00000; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold;">Gene Therapies in Late-Stage Clinical Trials</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: center;">Hemophilia A</th> <th style="width: 50%; text-align: center;">Hemophilia B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; font-size: small;">Valoctocogene roxaparvovec<sup>1,2</sup></div> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">APPROVED (EU) 2022<sup>3</sup> APPROVED (FDA) 2023<sup>4</sup></p> <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> </td> <td style="vertical-align: top;"> <div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; font-size: small;">Fidanacogene elaparvovec<sup>5</sup></div> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">APPROVED CANADA 2024<sup>6</sup> APPROVED (FDA) 2024<sup>7</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAVrh74 variant = AAV-Spark100 vector (bioengineered)<sup>5,8</sup></li> <li>• Liver-specific enhancer/promoter (ApoE/hAAT)<sup>5</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L) transgene<sup>9</sup></li> </ul> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="vertical-align: top;"> <div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; font-size: small;">Etranacogene dezaparvovec<sup>10</sup></div> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">APPROVED (EU) 2022<sup>10</sup> APPROVED (FDA) 2023<sup>11</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAV5 vector<sup>11</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L)<sup>11</sup></li> <li>• Liver-specific promoter (LP1)<sup>11</sup></li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: x-small; margin-top: 10px;">AAV: adeno-associated virus; ApoE: apolipoprotein E; EU: European Union; hAAT: human hAAT; human: human  <sup>1</sup> Longtin et al. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> 2023;19:1015-1027. <sup>2</sup> Valoctocogene roxaparvovec. <i>Orphanet J Rare Dis</i> 2023;18:1. <sup>3</sup> EMA. press release. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/press/news/valoctocogene-roxaparvovec-approved-eu">https://www.ema.europa.eu/en/press/news/valoctocogene-roxaparvovec-approved-eu</a>  <sup>4</sup> FDA. news release. <a href="https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/valoctocogene-roxaparvovec-approved-us">https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/valoctocogene-roxaparvovec-approved-us</a>  <sup>5</sup> Longtin et al. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> 2023;19:1015-1027. <sup>6</sup> Health Canada. <a href="https://www.healthcanada.ca/en/healthcanada/press-releases/2024/20240401-fidanacogene-elaparvovec-approved-canada">https://www.healthcanada.ca/en/healthcanada/press-releases/2024/20240401-fidanacogene-elaparvovec-approved-canada</a>  <sup>7</sup> FDA. <a href="https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fidanacogene-elaparvovec-approved-us">https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fidanacogene-elaparvovec-approved-us</a>  <sup>8</sup> Pflanz et al. <i>Hum Gene Ther</i> 2023;24:1015-1027. <sup>9</sup> Pflanz et al. <i>Hum Gene Ther</i> 2023;24:1015-1027. <sup>10</sup> EMA. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/press/news/etranacogene-dezaparvovec-approved-eu">https://www.ema.europa.eu/en/press/news/etranacogene-dezaparvovec-approved-eu</a>  <sup>11</sup> FDA. <a href="https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/etranacogene-dezaparvovec-approved-us">https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/etranacogene-dezaparvovec-approved-us</a></p>	Hemophilia A	Hemophilia B	<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; font-size: small;">Valoctocogene roxaparvovec<sup>1,2</sup></div> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">APPROVED (EU) 2022<sup>3</sup> APPROVED (FDA) 2023<sup>4</sup></p> <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>	<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; font-size: small;">Fidanacogene elaparvovec<sup>5</sup></div> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">APPROVED CANADA 2024<sup>6</sup> APPROVED (FDA) 2024<sup>7</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAVrh74 variant = AAV-Spark100 vector (bioengineered)<sup>5,8</sup></li> <li>• Liver-specific enhancer/promoter (ApoE/hAAT)<sup>5</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L) transgene<sup>9</sup></li> </ul>	<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; font-size: small;">Etranacogene dezaparvovec<sup>10</sup></div> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">APPROVED (EU) 2022<sup>10</sup> APPROVED (FDA) 2023<sup>11</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAV5 vector<sup>11</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L)<sup>11</sup></li> <li>• Liver-specific promoter (LP1)<sup>11</sup></li> </ul>	
Hemophilia A	Hemophilia B						
<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; font-size: small;">Valoctocogene roxaparvovec<sup>1,2</sup></div> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">APPROVED (EU) 2022<sup>3</sup> APPROVED (FDA) 2023<sup>4</sup></p> <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>	<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; font-size: small;">Fidanacogene elaparvovec<sup>5</sup></div> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">APPROVED CANADA 2024<sup>6</sup> APPROVED (FDA) 2024<sup>7</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAVrh74 variant = AAV-Spark100 vector (bioengineered)<sup>5,8</sup></li> <li>• Liver-specific enhancer/promoter (ApoE/hAAT)<sup>5</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L) transgene<sup>9</sup></li> </ul>						
<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; font-size: small;">Etranacogene dezaparvovec<sup>10</sup></div> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">APPROVED (EU) 2022<sup>10</sup> APPROVED (FDA) 2023<sup>11</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAV5 vector<sup>11</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L)<sup>11</sup></li> <li>• Liver-specific promoter (LP1)<sup>11</sup></li> </ul>							

 Y la última parte es la terapia génica. En varios ensayos clínicos de fase 3 se han utilizado vectores de virus adenoasociados (AAV). Aquí pueden ver que dos de ellos han sido aprobados por la Food and Drug Administration de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos, y que uno fue aprobado en 2024 para la deficiencia de factor IX. ¿Qué se ha utilizado? La primera terapia génica (valoctocogene roxaparvovec) está aprobada para la hemofilia A y utiliza un vector de AAV mediante optimización de codones y factor VIII suprimido del dominio B. Y el promotor es un promotor específico para el hígado. La segunda terapia génica, el fidanacogene elaparvovec, es un potenciador/promotor recombinante, adenoasociado, específico para el hígado, que utiliza la optimización de codones y una mutación del factor IX Padua que aumenta significativamente el nivel de expresión del factor IX. La tercera terapia génica, el etranacogene dezaparvovec, está aprobada para la hemofilia B y utiliza un vector con optimización de codones, incluido el factor IX con mutación Padua, con un promotor específico para el hígado.  Se han publicado varios datos de los ensayos clínicos que demuestran la seguridad y la eficacia de cada uno de estos productos. Ahora, el trabajo de todos nosotros, médicos, científicos y organizaciones de pacientes, es conocer la seguridad y la eficacia de cada producto. Necesitamos armonizar la comunicación y los datos para que estén disponibles y sean transparentes para médicos y pacientes, de modo que, en el futuro, |

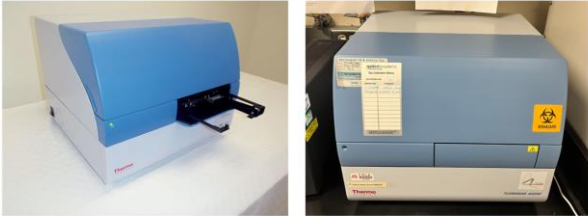
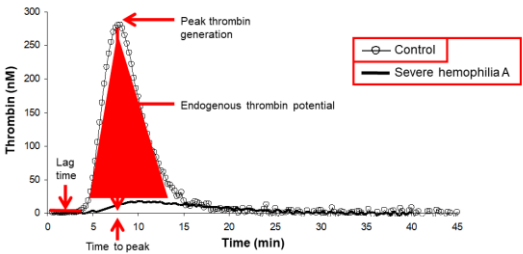
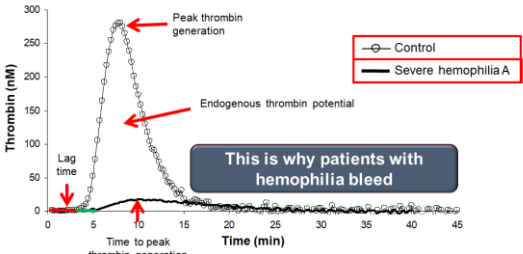
Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

		<p>podamos comprender el poder, la potencia y los beneficios de cada producto y determinar qué tipo es adecuado para cada tipo de paciente. Por tanto, la individualización sería el futuro. Y no hay un único producto que pueda ser adecuado para todos los pacientes. Por fortuna, disponemos de varios productos que podrían usarse para diferentes pacientes.</p> <p>Muchas gracias a todos por su atención.</p>
<p>24.</p>		<p>[Guy Young, MD]</p> <p>Muy bien. Bueno, gracias, Dra. Peyvandi, por esta excelente introducción de la sesión. Y ahora voy a tomar el mando y a hablar de explorar estos nuevos mecanismos para restablecer la hemostasia, básicamente estos mecanismos de reequilibrio.</p>
<p>25.</p>		<p>Veamos el papel que desempeña la generación de trombina en la cascada de la coagulación. Y el sistema de coagulación no es realmente una cascada. Consta de tres pasos: inicio, amplificación y propagación.</p> <p>En la fase de inicio se forman pequeñas cantidades de trombina en las células portadoras del factor tisular a través del factor tisular. Esa cantidad de trombina (o, básicamente, la pequeña cantidad de trombina que se forma) tiene múltiples funciones. Aquí pueden ver que sus funciones son activar el factor V a Va, el factor VIII a VIIIa y también el factor XI a XIa. Esto sucede en la superficie de las plaquetas. Con el factor VIII activado y el factor V activado y, si es necesario, el factor XI activado, entramos en la explosión de</p>

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

		<p>trombina. Esta es realmente la fase de amplificación a propagación. Porque necesitamos una explosión de trombina para generar fibrina en su forma correcta, y lo que no está en la diapositiva, el factor XIII y el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina, que en última instancia ayudan a formar un coágulo de fibrina estable.</p>
<p>26.</p>	<p><b>Healthy Hemostasis</b></p>	<p>Otra manera más simple de verlo es esta. De nuevo, la fase de inicio comenzó por el factor tisular. Cuando el factor tisular se expone al subendotelio por vía de VIIa y Xa, una pequeña cantidad de trombina activa las plaquetas y en la superficie de esas plaquetas activadas se activan el factor VIII y el factor V. El factor VIII, el cofactor del factor IX y el factor V, el cofactor del factor X, dan lugar a esta fase de propagación, en la que generamos una gran cantidad de trombina. Y esa gran cantidad de trombina generará una gran cantidad de fibrina para formar un coágulo.</p>
<p>27.</p>	<p><b>Hemostatic System Without FVIII or FIX</b></p>	<p>Entonces, ¿cómo es el sistema hemostático sin factor VIII o factor IX? Es decir, si tiene hemofilia A o hemofilia B. La fase de inicio funciona. Ha generado una pequeña cantidad de trombina. Y esto es importante porque, como hablamos de algunos de estos inhibidores de la coagulación y de los inhibidores de esos inhibidores de la coagulación, es decir, el agente reequilibrante, es importante entender que los pacientes con hemofilia pueden generar pequeñas cantidades de trombina. El problema es que no pueden llegar a la fase de propagación y no pueden generar grandes explosiones de trombina. Y cualquier</p>

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

		<p>medicamento para tratar la hemofilia debe tener una manera de superar esto.</p>
<p>28.</p>	<p><b>Thrombin Generation Device</b></p>  <p><small>Images used for educational purposes only from Réay P. Genet Eng Biotechnol News. 2012;32:52 (left) and courtesy of Guy Young, MD (right)</small></p>	<p>Una forma de evaluar la generación de trombina es con un dispositivo de generación de trombina, que vemos aquí. Es el que hay en mi laboratorio a la derecha. Hay una imagen de un artículo de una revista a la izquierda, donde ven la cámara abierta.</p>
<p>29.</p>	<p><b>Thrombin Generation Curve</b></p>  <p><small>Image adapted for educational purposes only from Young G, et al. Blood 2013;121:1544-1550</small></p>	<p>Vemos una curva de generación de trombina normal o controlada y otra con hemofilia grave. El eje Y es la cantidad de trombina formada y el eje X es el tiempo. Al principio, hay un poco de retardo. Es normal que en cada situación haya un retardo, unos minutos antes de que empiece a formarse la trombina. Luego tenemos el pico de generación de trombina, el punto más alto de la curva. Tenemos el tiempo en el pico. Y, lo más importante, esta zona bajo la curva. Este zona bajo la curva se denomina potencial de trombina endógena.</p>
<p>30.</p>	<p><b>Thrombin Generation Curve (cont)</b></p>  <p><small>Image adapted for educational purposes only from Young G, et al. Blood 2013;121:1544-1550</small></p>	<p>Esta es la curva normal. Observemos a un paciente con hemofilia grave. La fase de retardo es más o menos la misma, pero ligeramente más larga. Pero hay una gran diferencia: aunque el tiempo hasta la trombina máxima es similar, observen la diferencia en la trombina máxima, muy por encima de 250 nm aquí y apenas en 10 ó 20 nm aquí. Esa es la diferencia. Los pacientes con hemofilia no pueden generar trombina. Por supuesto, el potencial de trombina endógena, la zona bajo la curva. No hay que calcular para ver que esa zona es mucho más grande que la parte debajo de esta</p>

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

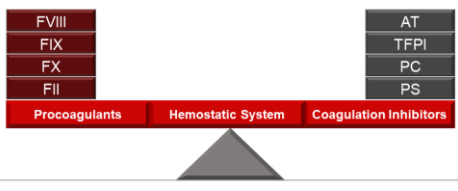
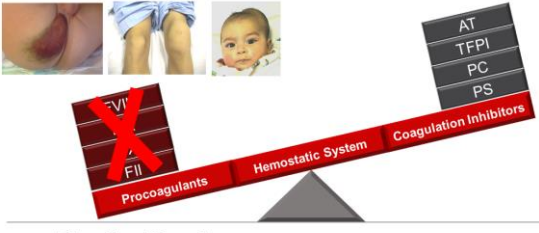
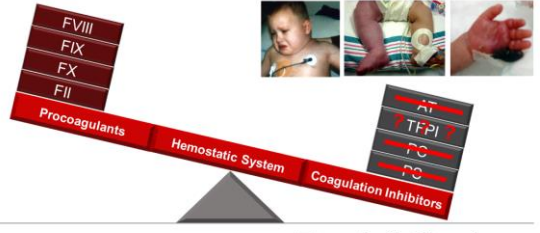
		<p>curva. Por eso los pacientes con hemofilia sangran. No pueden generar trombina.</p>
<p>31.</p>	<p><b>Thrombin Generation Curve (cont)</b></p> <p>The graph plots Thrombin concentration in nM on the y-axis (0 to 250) against Time in minutes on the x-axis (0 to 60). Four curves are shown: a red curve for 'Normal control' peaking at ~220 nM at 10 min; a blue curve for 'Following FVIII infusion' peaking at ~200 nM at 10 min; a green curve for 'FVIII &lt;1 IU/dL' peaking at ~50 nM at 10 min; and a black curve for 'Patient with severe FVIII deficiency' peaking at ~20 nM at 10 min. A text box states: 'TGA can clearly demonstrate effect of factor administration'.</p>	<p>Por tanto, ¿qué ocurre si a un paciente con hemofilia le damos factor VIII, por ejemplo? Bueno, está la curva normal. Está la curva de la hemofilia: deficiencia grave del factor VIII. Y si damos a un paciente 50 unidades/kg de factor VIII, dejándolo básicamente normal, se obtiene una curva de generación de trombina normal. Por tanto, este es un buen experimento que demuestra que podemos ver la diferencia con los tratamientos de la hemofilia, especialmente los que generan trombina como el factor VIII.</p>
<p>32.</p>	<p><b>Procoagulant/Antifibrinolytic Effects of Thrombin on Coagulation Factors</b></p> <p>The diagram shows Thrombin (IIa) in a central red box. Blue arrows point from Thrombin to boxes for 'FVIII → FVIIIa', 'FXI → FXIa', 'FV → FVa', and 'Fibrinogen (I) → Fibrin'. Red arrows point from Thrombin to boxes for 'FXIII → FXIIIa' and 'TAFI → TAFIa'. A red bracket on the right side of these two boxes is labeled 'Antifibrinolytic effect'.</p>	<p>Ahora, la trombina tiene muchas funciones distintas. Empezamos a mostrarla en una diapositiva, pero quiero asegurarme de verlas todas aquí. Ya se han mencionado los factores activadores V y VIII, los cofactores de la cascada de la coagulación. También activando el factor XI. Normalmente, el factor XI solo es necesario en situaciones de cirugía o de estrés hemostático. Por eso los pacientes con déficit de factor XI no suelen sangrar a menos que tengan estrés hemostático. La trombina, por supuesto, convierte el fibrinógeno en fibrina, una función clave para ayudar a formar el coágulo, y la fibrina es el material real de la proteína que forma el coágulo. Pero también activa otras dos proteínas: factor XIII y factor XIIIa. El factor XIII entrelaza los coágulos de fibrina, los hace mucho más fuertes e inhibe el TAFI o la fibrinólisis activable por trombina. El nombre lo dice todo. Es activado por la trombina e inhibe la fibrinólisis, por lo que es otra proteína que ayuda a producir y aumentar la fuerza del coágulo y su resiliencia. Por tanto, estos dos forman</p>



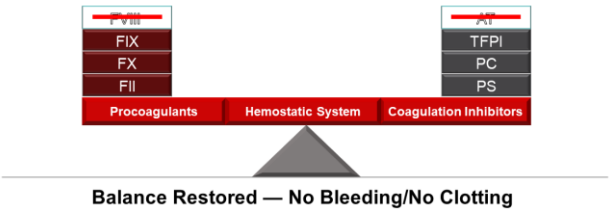

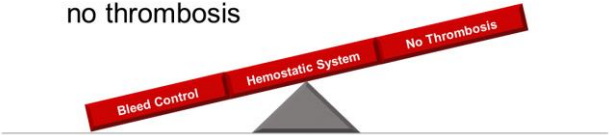
Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

		<p>el efecto antifibrinolítico de la trombina, mientras que el resto es el efecto procoagulante de la trombina.</p>
<p>33.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Mechanisms of Action of Novel Therapeutics</b></p> <p><small>APC: activated protein C; mAb: monoclonal antibody; PS: protein S; siRNA: small interfering RNA.</small></p>	<p>Veamos los mecanismos de acción de los nuevos tratamientos. Tenemos en las terapias de sustitución en verde, las terapias de sustitución en azul y en rojo los agentes reequilibrantes. El efanesoctocog alfa es un tratamiento sustitutivo con factor VIII relativamente nuevo. Funciona en el factor VIII. Tenemos el emicizumab. Y en algún momento en el futuro, Mim8. Se trata de anticuerpos biespecíficos que básicamente sustituyen a la función del factor VIII activado, llevando los factores IX y X a la alineación adecuada para generar factor Xa. Y luego tenemos los agentes reequilibrantes. La línea discontinua significa que inhibe. El fitusiran inhibe la antitrombina, que, como su propio nombre indica, inhibe la trombina. También inhibe el factor Xa y otras proteínas de la cascada. Pero principalmente, el efecto principal es la inhibición de la trombina, como su propio nombre indica. Tenemos SerpinPC y también un anticuerpo monoclonal anti-proteína C activada, ambos en desarrollo clínico, que inhibe la proteína C activada. Y luego tenemos fármacos que inhiben el TFPI, el concizumab y el marstacimab. Probablemente haya oído hablar de ellos, han estado en ensayos clínicos durante bastante tiempo. Y luego MG1113, que es un producto coreano que también está en ensayos clínicos. Y, por último, hay empresas que trabajan con anticuerpos monoclonales anti-proteína S y ARN de interferencia pequeño anti-proteína S (ARNip). Y estos actúan, por supuesto, inhibiendo la proteína S, y la proteína S es el</p>


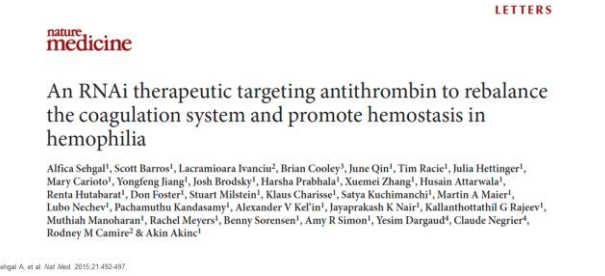
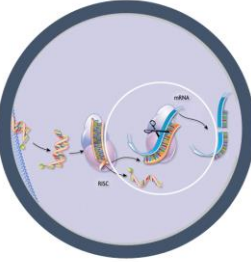
Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

		<p>cofactor de la proteína C. La proteína S también actúa como cofactor del TFPI.</p>
<p>34.</p>	<p><b>Rebalancing Agents</b></p>  <p><small>AT: antithrombin, PC: protein C</small></p>	<p>Entonces, ¿qué queremos decir con el reequilibrio de los agentes? Bueno, el sistema de coagulación está normalmente en equilibrio hemostático. Aquí pueden ver este equilibrio en un paseo marítimo.</p>
<p>35.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p>  <p><b>Bleeding Disorder</b></p> <p><small>Images courtesy of Dr. Guy Young</small></p>	<p>Si nos falta una proteína del lado procoagulante, tenemos un trastorno hemorrágico. Estas son algunas imágenes de pacientes míos con diferentes tipos de hemorragia.</p>
<p>36.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p>  <p><b>Thrombotic Disorder</b></p> <p><small>Images courtesy of Dr. Guy Young</small></p>	<p>Si nos falta una proteína del otro lado, normalmente la proteína antitrombina C, la deficiencia de proteína S, sabemos que eso es un trastorno trombótico. La deficiencia de TFPI tiene signos de interrogación, porque no tenemos claro que una deficiencia de TFPI conduzca a un aumento de la trombosis. Realmente no hay evidencia sólida de ello.</p>

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

<p>37.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> 	<p>No obstante, si nos falta el factor VIII, por ejemplo, como ven en el lado izquierdo, y también inhibimos la antitrombina, podemos reequilibrar el sistema de coagulación sin volver a añadir factor VIII. De modo que es una forma de reequilibrar el sistema trabajando en el otro lado, el lado del inhibidor de la coagulación de la cascada de la coagulación. Y lo mismo podría suceder si se bloqueara el factor IX o el TFPI, por ejemplo. Así, se restablece el equilibrio y el objetivo es que no haya hemorragias ni coágulos.</p>
<p>38.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p>But, can we get the balance right?</p> 	<p>Entonces, ¿podemos lograr el equilibrio adecuado?</p>
<p>39.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p>Poor bleed control, no thrombosis</p> 	<p>Bueno, si no logramos corregir el equilibrio por completo de esta manera, podemos tener un control deficiente de las hemorragias, pero no es probable que tengamos trombosis.</p>

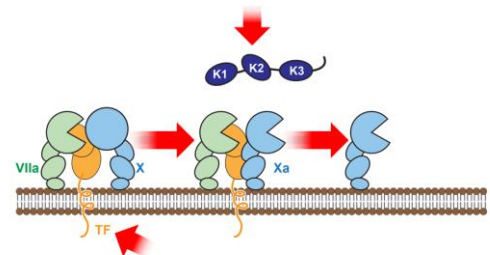
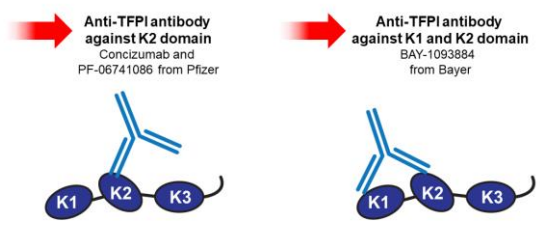
Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

<p>40.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> 	<p>Si inclinamos demasiado el equilibrio, es posible que tengamos un control de las hemorragias realmente bueno, pero es posible que acabemos con episodios trombóticos. Por lo tanto, necesitamos conseguir ese equilibrio exacto.</p>
<p>41.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> 	<p>Sobre ese tema quiero empezar hablando de algunos de los agentes reequilibrantes y sus mecanismos de acción. Se trata de un artículo muy completo publicado en <i>Nature Medicine</i>, que básicamente pasa por el programa de desarrollo preclínico de fitusiran, que es un tratamiento de interferencia del ARN. Ahora lo llamamos ARNip.</p>
<p>42.</p>	<p><b>RNAi Therapeutics</b></p> <p><b>A New Class of Innovative Medicines</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Harness natural pathway             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Catalytic mechanism</li> <li>—Mediated by small interfering RNA or siRNA</li> </ul> </li> <li>▪ Therapeutic gene silencing             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Any gene in genome</li> <li>—Distinct mechanism of action vs. other drug classes</li> <li>—Unique opportunities for innovative medicines</li> </ul> </li> <li>▪ Clinically validated platform             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Human POC in multiple programs</li> </ul> </li> </ul> 	<p>Básicamente, ¿cómo funciona? Bueno, los ARNip son una clase de medicamentos innovadores. Ya hay varios de estos productos comercializados para utilizarlos fuera de la hemofilia. Y en este caso, tenemos un ARNip que está actuando contra la antitrombina. Como ven aquí, el mecanismo general del ARNip tiene básicamente una secuencia de ARN que es esencialmente un mecanismo de silenciamiento génico. Por tanto, esta pequeña secuencia de ARNip se unirá a su ARN mensajero complementario. El ARN mensajero de cualquier proteína cuya cantidad se desee reducir. Entonces se pone en marcha el mecanismo de silenciamiento que reduce básicamente la producción de esa proteína específica. Hay muchos más detalles sobre la forma en que funciona esto que pueden encontrar en ese artículo.</p>

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

<p>43.</p>	<p><b>Fitusiran</b></p> <p>ASGPR: asialoglycoprotein receptor; GalNAc: N-acetylgalactosamine; PBS: phosphate-buffered saline; QW: every week; RISC: RNA-induced silencing complex; SC: subcutaneous. Image on right reproduced for educational purposes only from Selgál A, et al. <i>Nat Med</i> 2015;21:452-457</p>	<p>Aquí tenemos fitusiran. Se trata de un ARNip, como ya he mencionado, que bloquea la antitrombina. Tiene un conjugado que lo lleva esencialmente al hígado. Se puede ver el proceso celular en una viñeta ligeramente diferente a la izquierda, donde se incorpora al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) y luego bloquea el ARN mensajero para que no transcriba en la proteína. A la derecha están los experimentos con animales de ese documento, que muestran que se necesita un poco de tiempo, unas semanas. Pero después de unas semanas se puede básicamente reducir la producción de antitrombina. El eje X indica la concentración relativa de antitrombina. Realmente se puede reducir casi a 0 y que se puede hacer de una manera dependiente de la dosis.</p>
<p>44.</p>	<p><b>Fitusiran Mechanism of Action</b></p>	<p>Echemos un vistazo a esta viñeta del ARN. Fitusiran es un tratamiento con ARNip que actúa como reequilibrante para bloquear la producción de antitrombina y restablecer los niveles de trombina, lo que produce un reequilibrio entre procoagulación y anticoagulación.</p>
<p>45.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab)</b></p>	<p>Espero que hayan aprendido algo en esta animación de la función o del mecanismo de acción de fitusiran. Ahora vamos a hablar de las moléculas anti-TFPI. Y nos centraremos en el concizumab y marstacimab. Son los dos más distantes en los ensayos clínicos.</p>


Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

<p>46.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab)</b></p> <p>Drugs (2018) 78:881-890  <a href="https://doi.org/10.1007/s40265-018-0922-6">https://doi.org/10.1007/s40265-018-0922-6</a></p> <p>LEADING ARTICLE</p> <p><b>Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab</b></p> <p>Pratima Chowdary<sup>1</sup></p> <p><small>Chowdary P. Drugs 2018;78:881-890.</small></p>	<p>Este documento tiene una imagen muy bonita que voy a utilizar. Dice "centrarse en el concizumab". Pero básicamente, este es el mecanismo acción tanto del concizumab como del marstacimab.</p>
<p>47.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</b></p>  <p><small>Image used for educational purposes only from Chowdary P. Drugs 2018;78:881-890.</small></p>	<p>Bueno, primero vamos a analizar el factor tisular. El factor tisular es una proteína transmembranaria que se encuentra principalmente en el subendotelio. Cuando el endotelio se rompe, entonces se activa y ayuda a traer el factor VIIa o activa el factor VIIa, el cual, junto con el factor X, genera un factor Xa que se puede ver aquí. El TFPI es un inhibidor de proteínas del dominio Kunitz. Y básicamente, pueden ver K1, K2, K3 o los diferentes dominios de Kunitz. Y su función, como su propio nombre indica, es inhibir la vía del factor tisular.</p>
<p>48.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</b></p>  <p><small>Image used for educational purposes only from Chowdary P. Drugs 2018;78:881-890.</small></p>	<p>Por tanto, básicamente se asienta en el complejo factor VIIa, factor tisular, factor Xa o factor X e inhibe su capacidad de generar factor Xa. Por tanto, si inhibimos el TFPI, podemos restaurar esencialmente el factor Xa. Básicamente, la producción regresará al estado anterior, en el que la vía del factor tisular funciona correctamente y genera factor Xa.</p> <p>Concizumab y marstacimab. Así que ese FP con números largos tras él de Pfizer se llama ahora [concizumab]. Son inhibidores de un solo dominio. Inhiben el dominio K2 del TFPI. A la derecha se encontraba un producto que estaba siendo desarrollado por Bayer (ya no se desarrolla) que inhibió dos dominios,</p>

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

		<p>los dominios K1 y K2. Este producto, el de Bayer, provocó algunos episodios trombóticos inusuales, por lo que se suspendió su desarrollo.</p>
<p>49.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</b></p> <p><small>Image used for educational purposes only from Chowdhary P. Diaga. 2019.78.861-850</small></p>	<p>Esta es esencialmente la función. Si tiene un anti-TFPI, está bloqueando el TFPI. Esto permite que el complejo factor tisular, factor VIIa, Xa funcione y libere factor Xa adicional. Luego, el Xa genera trombina junto con el factor Va. Y ahí es donde ocurre la inhibición. Ahí es donde ocurre la generación adicional de factor Xa.</p>
<p>50.</p>	<p><b>Anti-APC (SerpinePC)</b></p>	<p>Volvamos a otra molécula llamada proteína C antiactivada. Este es el mecanismo. La molécula se llama SerpinPC.</p>
<p>51.</p>	<p><b>Anti-APC (SerpinePC)</b></p> <p>But, can we get the balance right?</p> <p>SerpinePC was designed to restore thrombin generation without increasing the risk for thrombosis</p>	<p>Esta molécula aprendió un poco de las otras porque vimos eventos trombóticos en los primeros ensayos. Por tanto, con la molécula anti-TFPI de Bayer no se desarrolló más debido a eventos trombóticos. Se han producido episodios trombóticos con concizumab. Se han producido episodios trombóticos con fitusiran. Ninguno con marstacimab, pero con los otros fármacos, sí. En este caso, hay aquí un diseño racional. SerpinPC se diseñó para restablecer la generación de trombina sin aumentar el riesgo de trombosis. Puede parecer que es como romper el balancín para conseguir un buen control de la hemorragia sin aumentar la trombosis.</p>

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

<p>52.</p>	<p><b>Anti-APC (SerpinPC) (cont)</b></p>  <p><b>THROMBOSIS AND HEMOSTASIS</b></p> <p><b>Design and characterization of an APC-specific serpin for the treatment of hemophilia</b></p> <p>Stéphanie G. I. Polderdijk,<sup>1</sup> Ty E. Adams,<sup>1</sup> Lacramioara Ivanciuc,<sup>2</sup> Rodney M. Camire,<sup>2</sup> Trevor P. Baglin,<sup>3</sup> and James A. Huntington<sup>1</sup></p> <p><small><sup>1</sup>Department of Haematology, University of Cambridge, Cambridge Institute for Medical Research, Cambridge, United Kingdom; <sup>2</sup>Division of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; and <sup>3</sup>Department of Haematology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals National Health Service Trust, Cambridge, United Kingdom</small></p> <p><small>Polderdijk SG, et al. Blood 2017;129:105-113.</small></p>	<p>Fue el desarrollo preclínico de esta molécula que los inventores llamaron SerpinPC.</p>
<p>53.</p>	<p><b>Primary APC Is the Target of SerpinPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ APC shuts down prothrombinase</li> <li>▪ Primary APC refers to the APC that is circulating</li> <li>▪ Secondary APC is generated only after thrombin generation</li> <li>▪ Inhibition of primary APC allows early prothrombinase (initiation stage) more time to make thrombin</li> <li>▪ Efficacy is achieved from inhibition of primary APC</li> <li>▪ No further bleeding reduction by inhibiting secondary APC</li> <li>▪ Secondary APC is important in preventing thrombosis</li> </ul> <p><small>NHP: nonhuman primates Polderdijk SG, et al. Blood 2017;129:105-113.</small></p>	<p>Básicamente, el objetivo primario es la proteína C primaria activada, que es diferente de la propia proteína C. Esta es la forma activada de la proteína C, y la proteína C activada básicamente cierra el complejo protrombinasa, que es el factor Va y X. Y, en realidad, también inhibe el factor tenasa intrínseco VIII. Básicamente inhibe el factor Va y el factor VIIIa. Y la proteína C primaria activada se refiere a la proteína C activada que circula. La proteína C activada secundaria o la formación secundaria sólo se produce después de la generación de trombina y el objetivo es evitar que la formación de coágulos sea excesiva para evitar que la trombina alrededor de la zona del coágulo cause una trombosis intravascular. La inhibición de la proteína C activada primaria permite que la etapa inicial de la protrombinasa tenga más tiempo para generar trombina, y así es como puede generar más trombina. Pero como sólo estamos inhibiendo la proteína C activada y no la proteína C, la reserva secundaria de proteína C activada, que se genera a través de la trombina sigue estando disponible para prevenir la trombosis. Es la idea que hay detrás de esta molécula, básicamente mejorar la generación de trombina pero sin aumentar el riesgo de</p>



Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

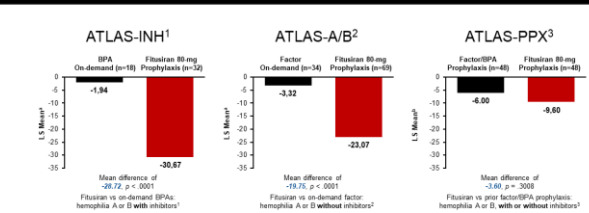
		<p>trombosis, y en este caso preservando la reserva secundaria de proteína C activada.</p>
<p>54.</p>	<p><b>Primary APC Is the Target of SerpinPC (cont)</b></p> 	<p>Así que se ve así. La protrombinasa es el factor Xa y el factor Va, y luego el complejo protrombinasa convierte la protrombina en trombina. Una vez que se forma la generación de trombina, la trombotomodulina se une a la trombina y convierte la proteína C en proteína C activada, que a su vez inhibe el complejo de la protrombinasa. Por tanto, SerpinPC sirve esencialmente para bloquear la mezcla primaria de proteína C activada que ya está circulando. Pero se conserva la mezcla secundaria que se genera después de la generación de trombina.</p>
<p>55.</p>		<p>Y ahora voy a parar y a pasarle el testigo a la Dra. Wheeler. La Dra. Wheeler va a echar un vistazo a algunas de estas moléculas y a hacer la pregunta: ¿Es posible la curación con los nuevos tratamientos que reequilibran la coagulación? Así que, Allison, todo suyo.</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Gracias, Dr. Young. Soy Allison Wheeler y vamos a hablar un poco de la consecución de nuevos objetivos. ¿Es posible la curación funcional con los nuevos tratamientos que reequilibran la coagulación?</p>
<p>56.</p>	<p><b>Outline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clinical trial data of rebalancing therapies: Efficacy considering varying endpoints, including joint bleeds, and safety; regulatory status discussion             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fitusiran</li> <li>– TFPI inhibitors</li> <li>– Introduction to early phase/preclinical data on other rebalancing therapies</li> </ul> </li> <li>▪ Focus on thrombotic events with rebalancing therapy</li> <li>▪ Clinical practice implications of rebalancing therapies             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Shifting goals to a functional cure: What that means for patients in terms of physical activity, invasive procedures, QOL, and ADL</li> <li>– Considerations for potential AEs: Thrombosis, liver enzyme elevations, etc.</li> </ul> </li> </ul> <p><small>ADL: activities of daily living; AE: adverse event; QOL: quality of life; TFPI: tissue factor pathway inhibitor</small></p>	<p>El propósito de esta parte del programa es comentar los datos de los ensayos clínicos de reequilibrio de los tratamientos. Vamos a hablar de su eficacia teniendo en cuenta varios criterios de valoración diferentes, como las hemorragias articulares y la seguridad. Vamos a hablar de esto en el contexto de fitusiran, una molécula antitrombina, así como de dos TFPI. Luego presentaré brevemente la fase inicial y los</p>

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

		<p>datos preclínicos de otros tratamientos reequilibrantes. Vamos a hablar de los eventos adversos con especial atención a los eventos trombóticos. Luego hablaremos un poco de las implicaciones en la práctica clínica y cómo pensar en reequilibrar los tratamientos en el contexto de nuestros pacientes.</p>
<p>57.</p>	<p><b>Overview of Fitusiran Clinical Program<sup>1</sup></b></p> <p>The flowchart illustrates the clinical program for fitusiran, starting with Phase 1 (ALN-AT3SC-004<sup>2</sup>) for Safety and Tolerability, followed by Phase 1/2 OLE (ALN-AT3SC-004<sup>2</sup>) for PK and PD. Phase 3 studies include ALN-AT3SC-004<sup>3</sup> (Efficacy and Safety), ALN-AT3SC-004<sup>4</sup> (Efficacy and Safety), ALN-AT3SC-009<sup>5</sup> (Efficacy and Safety), and NEO<sup>6</sup> (Efficacy and Safety). Phase 3 OLE (ALN-AT3SC-005<sup>6</sup>) is also shown for Long-term safety and efficacy. Pediatric Studies<sup>7</sup> and Extension Study<sup>8</sup> are also included.</p> <p><small>HAB: moderate or severe hemophilia A or B; OLE: open-label extension; PD: pharmacodynamic; PK: pharmacokinetic.  <sup>1</sup> Bissler M, et al. Presented at HEM 2022. <sup>2</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02020608. <sup>3</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02044772. <sup>4</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02044772. <sup>5</sup> Huang G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. <sup>6</sup> ClinicalTrials.gov: NCT03417245. <sup>7</sup> ClinicalTrials.gov: NCT03549671. <sup>8</sup> ClinicalTrials.gov: NCT03566219. <sup>9</sup> ClinicalTrials.gov: NCT03974113. <sup>10</sup> ClinicalTrials.gov: NCT03254792.</small></p>	<p>Así que, para empezar, voy a repasar muy brevemente el programa de ensayos clínicos de fitusiran. Vamos a centrarnos en los ensayos de eficacia, los tres ensayos fundamentales de la fase 3 que se realizaron con este fármaco: el ensayo ATLAS-inhibidor en pacientes con hemofilia A o B con inhibidor de 12 años de edad o mayores; el ensayo ATLAS-A/B sobre la misma población de pacientes de 12 años o más, pacientes sin inhibidor y el ensayo de profilaxis ATLAS que compara pacientes con hemofilia A o B con o sin inhibidor que estén recibiendo profilaxis con factor o agentes de puenteo convencionales y la profilaxis con fitusiran, de nuevo con una edad igual o superior a 12 años. Antes de estos ensayos de fase 3, había un programa de ensayos de fase 1 que examinaba la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y la dinámica y fijaba la dosis para los ensayos de fase 3. Pero hoy no vamos a entrar en esos datos. Cabe señalar que hay estudios en curso con este fármaco, así como ensayos de seguridad y eficacia a largo plazo de los tres estudios de fase 3 de los ensayos clínicos que acabo de mencionar.</p>

<p>58.</p>	<h3 style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Fitusiran Phase 3 Efficacy Data</h3> <p><b>ATLAS-INH<sup>1</sup></b> Fitusiran vs on-demand BPAs: hemophilia A or B with inhibitors Estimated mean* ABR reduction: 90.8% (95% CI: 80.8-95.6) (p &lt; .0001)</p> <table border="1"> <tr><th>Treatment</th><th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th></tr> <tr><td>BPA On-demand (n=18)</td><td>18.1 (10.6-30.8)</td></tr> <tr><td>Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=38)</td><td>1.7 (1.0-2.7)</td></tr> </table> <p><b>ATLAS-A/B<sup>2</sup></b> Fitusiran vs on-demand factor: hemophilia A or B without inhibitors Estimated mean* ABR reduction: 89.9% (95% CI: 84.1-93.6) (p &lt; .0001)</p> <table border="1"> <tr><th>Treatment</th><th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th></tr> <tr><td>Factor On-demand (n=40)</td><td>19.8 (14.1-25.5)</td></tr> <tr><td>Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=79)</td><td>4.4 (3.2-5.9)</td></tr> </table> <p><b>ATLAS-PPX<sup>3</sup></b> Fitusiran vs prior factor/BPA prophylaxis with or without inhibitors Estimated mean* ABR reduction: 61.1% (95% CI: 32.5-77.6) (p = .0008)</p> <table border="1"> <tr><th>Treatment</th><th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th></tr> <tr><td>Factor/BPA Prophylaxis (n=65)</td><td>7.5 (5.5-10.1)</td></tr> <tr><td>Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=65)</td><td>2.9 (1.7-4.9)</td></tr> </table> <p><small>*Mean ABR estimated using a negative binomial model. Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies. ABR: annualized bleeding rate; BPAs: bypassing agent. 1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Srivastava A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kanel G, et al. ISTH 2022. Abstract LB 01.1</small></p>	Treatment	Estimated Mean ABR (95% CI)	BPA On-demand (n=18)	18.1 (10.6-30.8)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=38)	1.7 (1.0-2.7)	Treatment	Estimated Mean ABR (95% CI)	Factor On-demand (n=40)	19.8 (14.1-25.5)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=79)	4.4 (3.2-5.9)	Treatment	Estimated Mean ABR (95% CI)	Factor/BPA Prophylaxis (n=65)	7.5 (5.5-10.1)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=65)	2.9 (1.7-4.9)	<p>Así pues, volviendo a analizar los datos de eficacia: Ensayo ATLAS-inhibidor, ensayo ATLAS-A/B y ensayo de profilaxis ATLAS. Aquí estamos viendo la tasa anualizada de hemorragias (TAH) media estimada de cada una de las poblaciones comparadas. Aquí pueden ver que la profilaxis con fitusiran produjo una disminución estadísticamente significativa de esta TAH media durante todo el estudio. En esta población de pacientes, pacientes con inhibidor, comparando los pacientes a demanda con la profilaxis con fitusiran, se produjo una reducción del 90,8 % de la TAH media estimada. En el ensayo ATLAS-A/B, los pacientes sin inhibidor, esta reducción fue del 89,9 %. En ambos ensayos se demostraron diferencias estadísticas bastante significativas entre estos dos grupos. En el ensayo de profilaxis ATLAS, vemos una diferencia menor entre los dos grupos. Los pacientes que recibieron profilaxis con factor o agentes de puenteo tuvieron una TAH de 7,5 y los que recibieron profilaxis con fitusiran, de 2,9. Esta reducción fue del 61,1 % y estadísticamente significativa. Pero recordemos que se están comparando dos grupos de profilaxis frente a los otros dos estudios que comparan la profilaxis a demanda.</p>
Treatment	Estimated Mean ABR (95% CI)																			
BPA On-demand (n=18)	18.1 (10.6-30.8)																			
Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=38)	1.7 (1.0-2.7)																			
Treatment	Estimated Mean ABR (95% CI)																			
Factor On-demand (n=40)	19.8 (14.1-25.5)																			
Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=79)	4.4 (3.2-5.9)																			
Treatment	Estimated Mean ABR (95% CI)																			
Factor/BPA Prophylaxis (n=65)	7.5 (5.5-10.1)																			
Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=65)	2.9 (1.7-4.9)																			
<p>59.</p>	<h3 style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Fitusiran: Percentage of Participants With Zero Bleeds in the Efficacy Period</h3> <p><b>ATLAS-INH<sup>1</sup></b> Fitusiran vs on-demand BPAs: hemophilia A or B with inhibitors<sup>1</sup> Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=38) 6.3% on-demand BPA (n=18)</p> <p><b>ATLAS-A/B<sup>2</sup></b> Fitusiran vs on-demand factor: hemophilia A or B without inhibitors<sup>2</sup> Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=79) 8% on-demand factor (n=40)</p> <p><b>ATLAS-PPX<sup>3</sup></b> Fitusiran vs prior factor/BPA prophylaxis: hemophilia A or B, with or without inhibitors<sup>3</sup> Fitusiran 80-mg prophylaxis (n=65) 16.9% factor/BPA prophylaxis (n=65)</p> <p><small>Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies. 1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Srivastava A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kanel G, et al. ISTH 2022. Abstract LB 01.1</small></p>	<p>Otra forma de analizar la eficacia consiste en analizar el porcentaje de participantes con 0 hemorragias en el período de eficacia. Aquí pueden ver los porcentajes de pacientes que recibieron profilaxis con fitusiran en este programa de ensayos clínicos y tuvieron 0 hemorragias: 65,8 % en el ensayo de inhibidores, 50,6 % en el ensayo A/B y 63,1 % en el ensayo de profilaxis. Esto se comparó con un número mucho menor de</p>																		

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

		<p>pacientes que no estaban recibiendo profilaxis: El 5,3 % de los pacientes que recibieron fármacos de derivación a demanda, el 5 % de los pacientes que recibieron factor a demanda y el 16,9 % que recibieron profilaxis con factor.</p>
<p>60.</p>	<p><b>Fitusiran Prophylaxis Improved HRQOL as Measured by Haem-A-QoL Physical Health Domain</b></p>  <p><b>ATLAS-INH<sup>1</sup></b>          BPA On-demand (n=18) vs Fitusiran 80 mg Prophylaxis (n=32)          Mean difference of -30.87 (p &lt; .0001)          Fitusiran vs on-demand BPA; hemophilia A or B with inhibitors<sup>2</sup></p> <p><b>ATLAS-A/B<sup>2</sup></b>          Factor On-demand (n=34) vs Fitusiran 80 mg Prophylaxis (n=68)          Mean difference of -23.07 (p &lt; .0001)          Fitusiran vs on-demand factor; hemophilia A or B without inhibitors<sup>2</sup></p> <p><b>ATLAS-PPX<sup>3</sup></b>          Factor/BPA Prophylaxis (n=48) vs Fitusiran 80 mg Prophylaxis (n=48)          Mean difference of -9.60 (p = .0008)          Fitusiran vs prior factor/BPA prophylaxis; hemophilia A or B, with or without inhibitors<sup>2</sup></p> <p><small>*ANCOVA model includes treatment arm and randomization strata of number of bleeds in the 6 months prior to study (&lt;10, &gt;10) as fixed effects, baseline score as a covariate. <sup>1</sup>An MMRM model includes change from baseline in each study period (change from month 0 to day 1 and change from month 0 to month 7) as response variable, study period (Factor/BPA prophylaxis period and Fitusiran treatment period) and baseline score at month 0 as fixed effects, and a robust sandwich covariance matrix is constructed to account for the within-subject dependence. Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies. <sup>2</sup>ANCOVA, analysis of covariance; Haem-A-QoL, Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HRQoL, health-related quality of life; MMRM, mixed model for repeated measures. <sup>3</sup>Young G, et al. Lancet. 2022;401:1427-1437. 2. Srivastava A, et al. Lancet Haematol. 2022;10:e322-e332. 3. Kinet G, et al. ISTH 2022, Abstract LB 01.1.</small></p>	<p>Otra forma de comprobar la eficacia de los nuevos fármacos es analizar la calidad de vida. Para el programa de fitusiran utilizaron el cuestionario de calidad de vida en la hemofilia para adultos (Haem-A-QoL), que es un cuestionario específico de la hemofilia. Cabe destacar que estamos buscando las cifras más bajas en este cuestionario de calidad de vida, o las cifras más negativas. Por tanto, estas tablas demuestran el dominio de salud física del cuestionario Haem-A-QoL. Como se puede ver en los ensayos ATLAS-inhibidor y ATLAS-A/B, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron tratamiento a demanda (ya fuera con un agente de puenteo o un factor) y los que recibieron profilaxis con fitusiran, con una mejoría de la calidad de vida en los pacientes que recibieron profilaxis con fitusiran. En el ensayo de profilaxis ATLAS, puede verse que hubo una inclinación hacia una puntuación más baja en el grupo de profilaxis con fitusiran, pero esa cifra no fue estadísticamente significativa. Por tanto, al comparar a los pacientes con un tipo de profilaxis frente a otro, observamos un impacto menor que al comparar a los que recibieron tratamiento a demanda con profilaxis con fitusiran.</p>

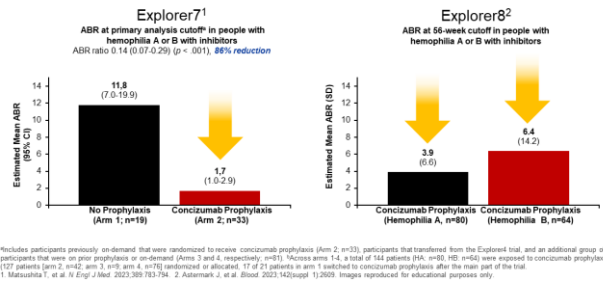
Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

<p>61.</p>	<p><b>Fitusiran Prophylaxis Improved HRQOL as Measured by Haem-A-QoL Total Score</b></p> <p>ATLAS-INH<sup>1</sup>      ATLAS-A/B<sup>2</sup>      ATLAS-PPX<sup>3</sup></p> <p>Mean difference of -15.27, p &lt; .0001 Fitusiran vs on-demand BPA; hemophilia A or B with inhibitors<sup>1</sup></p> <p>Mean difference of -9.68, p = .001 Fitusiran vs on-demand factor; hemophilia A or B without inhibitors<sup>2</sup></p> <p>Mean difference of -7.62, p = .003 Fitusiran vs prior factor/SBA prophylaxis; hemophilia A or B, with or without inhibitors<sup>3</sup></p> <p><small>*MCMQ model includes treatment arm and randomization status of number of bleeds in the 6 months prior to study (0, 1, &gt;1) as fixed effects, baseline score as a covariate. **An MMRM model includes change from baseline in each study period (change from month 6 to day 1 and change from month 6 to month 7) as response variable, study period (Factor/SBA prophylaxis period and Fitusiran treatment period) and baseline score at month -6 as fixed effects, and a robust sandwich covariance matrix is constructed to account for the within-subject dependence. Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies.</small></p> <p><small>1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Shivastava A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kanet G, et al. ISTH 2022. Abstract LB 01.1</small></p>	<p>Utilizando el mismo cuestionario de calidad de vida, pero considerando la puntuación total del Haem-A-QoL, vemos patrones parecidos con mejorías más espectaculares en la calidad de vida de los pacientes tratados con profilaxis con fitusiran que con el tratamiento a demanda con agente de puenteo o factor. Pero en esta medición se puede ver que hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos tipos diferentes de profilaxis en el estudio de profilaxis ATLAS.</p>
<p>62.</p>	<p><b>Overview of the Concizumab Clinical Trial Program</b></p> <p>Legend: <span style="color: green;">✔</span> Trial complete    <span style="color: orange;">🔄</span> Trial ongoing    <span style="color: red;">✘</span> Trial terminated</p> <p><small>1. ClinicalTrials.gov: NCT01209669 2. Pasca S. J Blood Med. 2022;13:191-199. 3. ClinicalTrials.gov: NCT01631942 4. ClinicalTrials.gov: NCT02497977 5. Ecker H, et al. J Thromb Haemost. 2016;16:2188-2195. 6. ClinicalTrials.gov: NCT01962834 7. ClinicalTrials.gov: NCT01962837 8. ClinicalTrials.gov: NCT01419811 9. ClinicalTrials.gov: NCT04003711 10. ClinicalTrials.gov: NCT04004243 11. ClinicalTrials.gov: NCT01631555</small></p>	<p>Pasando al programa de ensayos clínicos de concizumab, vemos un patrón similar al del programa de estudios de fitusiran. Se estudió a pacientes con hemofilia A o B con inhibidor en el ensayo de fase 2 explorer4 y posteriormente en este ensayo de fase 3 explorer7. Se estudió a pacientes con hemofilia A o B con inhibidor en el ensayo de fase 2 explorer5 y posteriormente en este ensayo de fase 3 explorer8. Y pueden ver que hay también un ensayo pediátrico de fase 3 en curso para pacientes con o sin inhibidor. De nuevo, este programa de ensayos clínicos de fase 3 y fase 2 estuvo precedido por estudios de fase 1 en los que se evaluaron la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica. Y de nuevo, hay ensayos de ampliación a largo plazo para todos estos programas de fase 3.</p>

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

63.

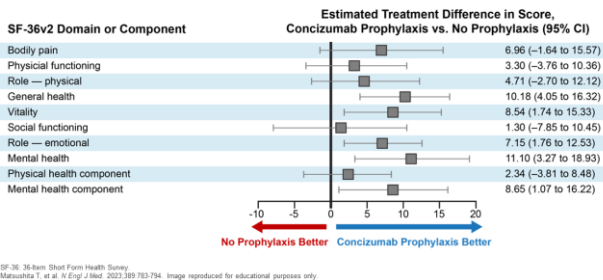
**Explorer7 and Explorer8:  
Phase 3 Efficacy Data for Concizumab**



Así pues, analizando los datos de eficacia (de nuevo, la TAH media estimada) de los programas explorer. En el ensayo explorer7 se comparó a pacientes sin profilaxis, es decir, con tratamiento a demanda con pacientes con profilaxis con concizumab. Y pueden ver que se produjo una disminución significativa de la TAH estimada media en esta población de pacientes: una reducción del 86 %. Al analizar los datos de los ensayos clínicos explorer8, nos centramos únicamente en los pacientes tratados con profilaxis con concizumab que tenían hemofilia A, una TAH media estimada de 3,9. Y los pacientes con hemofilia B, una TAH media estimada de 6,4 (sin ese grupo de comparación que vimos anteriormente).

64.

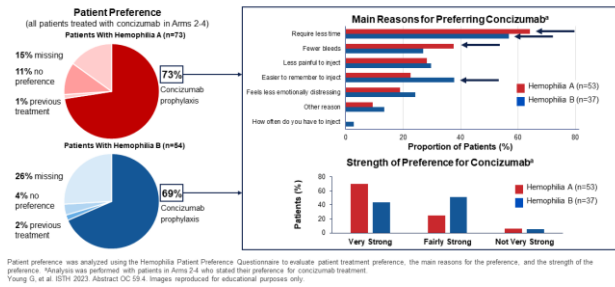
**Explorer7: HRQOL Was Improved With Concizumab**



Teniendo en cuenta los estudios de calidad de vida relacionada con la salud realizados para el programa de concizumab, se eligió la versión 2 del Cuestionario de salud abreviado de 36 apartados (SF-36). Se trata de un cuestionario de calidad de vida muy general que analiza diversos dominios o aspectos de la vida, pero no se centra específicamente en una sola enfermedad. En este diagrama de bosque puede verse que hubo una tendencia a que la mayoría, si no todos, de estos dominios o componentes se inclinaran hacia una mejor profilaxis con concizumab. Pero también hubo algunos en los que se observaron diferencias y mejorías estadísticamente significativas en el grupo de profilaxis con concizumab (salud general, vitalidad, salud mental, mejoría emocional).

65.

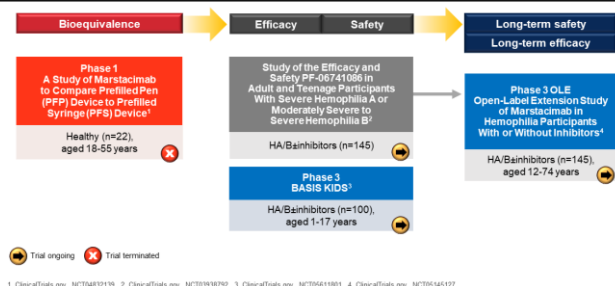
**Explorer8: Majority of Respondents Preferred Concizumab Over Their Previous Treatment**



En el ensayo explorer8 también hubo un cuestionario que examinaba si los pacientes preferían o no su tratamiento anterior al tratamiento con concizumab para la profilaxis. Y podemos ver que tanto los pacientes con hemofilia A en rojo como los pacientes con hemofilia B en azul, preferían mayormente la profilaxis con concizumab a su pauta profiláctica anterior. A continuación se preguntó a estos pacientes por qué preferían la profilaxis con concizumab. Y pueden ver varias razones aquí. La razón principal por la que los pacientes con hemofilia A o B preferían la profilaxis con concizumab era que requería menos tiempo y que se producían menos hemorragias. Y esto tanto para la hemofilia A como para la hemofilia B. Aunque los pacientes con hemofilia B también consideraban que era más fácil acordarse de inyectarse que seguir su programa profiláctico anterior. Al examinar la fuerza de la preferencia por el concizumab, la mayoría de los pacientes preferían mucho o bastante la profilaxis con concizumab a su programa profiláctico anterior.

66.

**Overview of the Marstacimab Clinical Trial Program**



Por último, si analizamos el programa de ensayos clínicos de marstacimab, podemos ver que el ensayo BASIS combinó a todos los pacientes de sus ensayos individuales (analizando a pacientes con hemofilia A o B con o sin inhibidor) en su ensayo de fase 3 para pacientes adultos y pediátricos. Estos ensayos de fase 3 siguen en curso, así como el ensayo de extensión a largo plazo. Y, de nuevo, estamos precedidos de un ensayo de fase 1 para evaluar la farmacocinética del fármaco.

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

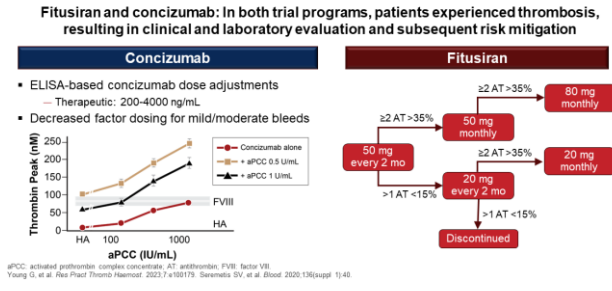
<p>67.</p>	<p><b>Marstacimab: Phase 3 Efficacy Data</b></p> <p><b>Basis (On-demand)</b> On-demand vs ATP: Marstacimab Prophylaxis (ATP)<sup>†</sup> Rate estimate (95% CI): 0.084 (0.059, 0.119) (p &lt; .0001), 92% reduction</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control (On-demand Factor) n=33</td> <td>38.00 (31.03-46.54)</td> </tr> <tr> <td>ATP n=33</td> <td>3.18 (2.09-4.85)</td> </tr> <tr> <td>LTE n=29</td> <td>3.86 (2.02-7.37)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Basis (RP)</b> RP vs Marstacimab Prophylaxis (ATP)<sup>†</sup> Difference estimate (95% CI): -2.77 (-5.37, -0.16) (p = .0376), 35% reduction</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control (Factor Prophylaxis) n=83</td> <td>7.88 (5.98-10.81)</td> </tr> <tr> <td>ATP n=83</td> <td>5.08 (3.49-6.77)</td> </tr> <tr> <td>LTE n=58</td> <td>2.27 (1.40-3.67)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>†Mean (range) duration of marstacimab treatment: 12.1 (11.5-13.1) months. ‡Mean (range) duration of marstacimab treatment: 11.5 (0.9-12.8) months. ATP: active treatment phase; LTE: long-term extension; RP: routine prophylaxis. Maitino D, et al. Blood. 2023;142(suppl 1):285.</small></p>	Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	Control (On-demand Factor) n=33	38.00 (31.03-46.54)	ATP n=33	3.18 (2.09-4.85)	LTE n=29	3.86 (2.02-7.37)	Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	Control (Factor Prophylaxis) n=83	7.88 (5.98-10.81)	ATP n=83	5.08 (3.49-6.77)	LTE n=58	2.27 (1.40-3.67)	<p>El programa de ensayos clínicos de marstacimab acaba de mandarnos los datos de eficacia de la TAH media estimada. Pero pueden ver en la tabla de la izquierda que en los pacientes que sólo recibieron factor a demanda, hubo una diferencia estadísticamente significativa o una reducción del 92 % entre el grupo a demanda y el grupo de la fase de tratamiento activo del ensayo de fase 3. Y también pueden ver que los datos de la fase de tratamiento activo persistieron en el grupo de la extensión a largo plazo. A la derecha vemos a los pacientes que estaban recibiendo profilaxis con factor comparados con pacientes en fase de tratamiento activo que estaban recibiendo profilaxis con marstacimab. Se observa una reducción del 36 % en la TAH media estimada. De nuevo, continuando en esa fase de extensión a largo plazo.</p>
Group	Estimated Mean ABR (95% CI)																	
Control (On-demand Factor) n=33	38.00 (31.03-46.54)																	
ATP n=33	3.18 (2.09-4.85)																	
LTE n=29	3.86 (2.02-7.37)																	
Group	Estimated Mean ABR (95% CI)																	
Control (Factor Prophylaxis) n=83	7.88 (5.98-10.81)																	
ATP n=83	5.08 (3.49-6.77)																	
LTE n=58	2.27 (1.40-3.67)																	
<p>68.</p>	<p><b>Overall Efficacy: Key Takeaways</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bleeding rates in phase 3 clinical trials were higher than ideal (ABR 1.3-6.4).</li> <li>▪ QOL is comparable to on-demand in most instances; however, demonstrates improvement/benefit toward rebalancing agents</li> </ul>	<p>¿Cuál es el mensaje general que se desprende de todos estos datos de eficacia? Vemos que las tasas de hemorragia en estos programas de ensayos clínicos de fase 3 mostraron mejorías en comparación con la profilaxis a demanda y también en comparación con la profilaxis con factor en los estudios que lo examinaron. Sin embargo, las TAH fueron un poco más altas de lo que quizá habríamos previsto, siendo la cifra más alta una TAH de 6,4 hemorragias al año. Así que es algo en lo que pensar y a tener en cuenta cuando pensemos en estos fármacos para nuestros pacientes. También observamos que, aunque la calidad de vida era comparable a la de otras pautas profilácticas, sí parecía haber una mejora o un beneficio significativos en relación con los agentes reequilibrantes,</p>																



		<p>especialmente al compararlos con el tratamiento a demanda.</p>															
<p>69.</p>	<p><b>Fitusiran and Concizumab: Thromboembolic Risks</b></p> <p>Both fitusiran and concizumab were safe and well-tolerated in phase 3 clinical trials, but carry a potential risk of thromboembolic events</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Agent</th> <th>Clinical Trial</th> <th>Thromboembolic Events</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Fitusiran</td> <td>ATLAS-INH<sup>1</sup></td> <td>4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious)</li> <li>• AF activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>ATLAS-A/B<sup>2</sup></td> <td>No suspected/confirmed thromboembolism</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-PPX<sup>3</sup></td> <td>2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye)</li> <li>• After treatment restart, no thromboembolic events were reported</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Concizumab</td> <td>Explorer7<sup>4</sup></td> <td>During "on-treatment" period:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction, non-fatal)</li> </ul>                     During "on-treatment, without data on initial regimen" period: 0 events                 </td> </tr> <tr> <td>Explorer8<sup>5</sup></td> <td>4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*The period during which patients were exposed to CO treatment with BIPAs or concizumab treatment. **The period during which patients were exposed to CO treatment with BIPAs or concizumab treatment, with the inclusion of the data on the initial concizumab regimen.                      DVT, deep vein thrombosis; TEAE, treatment-emergent adverse event; VTE, venous thromboembolism.                      1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1437-1437. 2. Shalita A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kisel G, et al. BMJ. 2022; Abstr.LB 01.1.4. Mitsuhashi T, et al. N Engl J Med. 2022;386:762-764. 4. Astermark J, et al. Blood. 2023;141(suppl 1):369.</small></p>	Agent	Clinical Trial	Thromboembolic Events	Fitusiran	ATLAS-INH <sup>1</sup>	4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious)</li> <li>• AF activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%</li> </ul>	ATLAS-A/B <sup>2</sup>	No suspected/confirmed thromboembolism	ATLAS-PPX <sup>3</sup>	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye)</li> <li>• After treatment restart, no thromboembolic events were reported</li> </ul>	Concizumab	Explorer7 <sup>4</sup>	During "on-treatment" period: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction, non-fatal)</li> </ul> During "on-treatment, without data on initial regimen" period: 0 events	Explorer8 <sup>5</sup>	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal</li> </ul>	<p>¿Pero qué ocurre con los riesgos o los episodios adversos de estos fármacos? En el programa de ensayos clínicos de marstacimab no se han identificado riesgos tromboembólicos ni pacientes que hayan sufrido trombosis. Sin embargo, en los programas de ensayos clínicos de fitusirán y concizumab participaron pacientes que sufrieron trombosis durante sus estudios en fase 3. Aquí puede ver el resumen de los diversos estudios en los que se produjeron episodios tromboembólicos.</p> <p>Estudio ATLAS-inhibidor: hubo cuatro episodios adversos de especial interés asociados al tratamiento, concretamente de tromboembolia venosa sospechada o confirmada, y ocurrió en dos pacientes. El ensayo ATLAS-A/B: no se observaron episodios tromboembólicos, pero en el ensayo de profilaxis ATLAS se produjeron dos episodios tromboembólicos presuntos o confirmados en dos pacientes. Además, en el programa de ensayos clínicos de concizumab, el programa explorer7, un paciente presentó un episodio tromboembólico y en el programa explorer8, dos pacientes presentaron episodios tromboembólicos.</p>
Agent	Clinical Trial	Thromboembolic Events															
Fitusiran	ATLAS-INH <sup>1</sup>	4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious)</li> <li>• AF activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%</li> </ul>															
	ATLAS-A/B <sup>2</sup>	No suspected/confirmed thromboembolism															
	ATLAS-PPX <sup>3</sup>	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye)</li> <li>• After treatment restart, no thromboembolic events were reported</li> </ul>															
Concizumab	Explorer7 <sup>4</sup>	During "on-treatment" period: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction, non-fatal)</li> </ul> During "on-treatment, without data on initial regimen" period: 0 events															
	Explorer8 <sup>5</sup>	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal</li> </ul>															

70.

**Fitusiran and Concizumab: Safety and Risk Mitigation**



Entonces, ¿qué ocurrió con estos eventos tromboembólicos? Causaron pausas en los programas de ensayos clínicos y obligaron a las empresas que investigaban esos fármacos a analizar por qué esos pacientes sufrieron trombosis y qué atenuación del riesgo podría hacerse para prevenirlas. En el ensayo de concizumab, una vez aplicada la estrategia de mitigación del riesgo, se ajustará la dosis de concizumab mediante un enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA). Se analizará la concentración de concizumab después de cuatro semanas de tratamiento y se ajustará la dosis hasta alcanzar un intervalo terapéutico de 200 a 4000 ng/mL. Además, a tenor de los estudios de generación de trombina, se redujeron las recomendaciones sobre la administración de factor en pacientes con hemorragias leves y moderadas. En el programa de ensayos clínicos de fitusiran hubo un ajuste más específico de la dosis que se recomendó en función de la actividad antitrombina. Y como pueden ver en la figura de la derecha de esta diapositiva, existen múltiples opciones de ajuste de la dosis para esos pacientes en función de su actividad antitrombina. Si la antitrombina es superior al 35 %, se recomienda aumentar la dosis, y si la antitrombina es inferior al 15 %, se recomienda disminuir la dosis con la posibilidad de suspender el fármaco si el nivel de antitrombina no puede alcanzar ese rango específico. Además, no se indica en la diapositiva, pero en las hemorragias leves a moderadas se reduce la dosis de factor que se recomienda tomar al mismo tiempo que fitusiran.

# Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

71.

## Fitusiran, Concizumab, and Marstacimab: Overall Favorable Safety Profiles in Phase 3 Trials

Fitusiran (ATLAS-INH, <sup>1</sup> ATLAS-A/B, <sup>2</sup> ATLAS-PPX <sup>3</sup> )	Concizumab (Explorer7 <sup>4</sup> and Explorer8 <sup>5</sup> )	Marstacimab (Basis <sup>6</sup> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Common AEs across trials:</b> Liver enzyme elevations, URTI, headache, nasopharyngitis, and abdominal pain</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> Elevated liver enzymes (&gt;3x ULN), cholecystitis, cholelithiasis, and thromboembolic events (rare)</li> <li>• <b>Reported TEAEs leading to discontinuation:</b> Spinal vascular disorder and suspected spinal vessel thrombosis in 1 patient (ATLAS-INH), cholecystitis in 1 patient, increased alanine aminotransferase concentrations in 1 patient (ATLAS-A/B)</li> <li>• <b>No treatment-related deaths reported</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Common AEs:</b> Arthralgia, injection-site erythema, URTI, and elevation of prothrombin fragments 1 and 2</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> Thromboembolic events (rare)</li> <li>• <b>Explorer7:</b> 1 death related to COVID-19/respiratory complications; patient had ceased concizumab treatment 10 days prior and had additional risk factors (obesity and hypertension)</li> <li>• <b>Explorer8:</b> 1 serious AE resulting in fatal intra-abdominal hemorrhage; 6 patients withdrew due to AEs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Most common AEs (reported in phase 2):</b> Hemarthrosis, injection-site reactions, arthralgia, and hematomas</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> COVID-19, hemorrhages, hypersensitivity, hypertension, injection-site reactions, gastrointestinal varices, and hepatic disorders</li> <li>• <b>No discontinuations due to AEs, no deaths or thromboembolic events reported</b></li> </ul>

ULN, upper limit of normal; URTI, upper respiratory tract infection.  
 1. Young GJ, et al. *Lancet*. 2022;401:1637-1637. 2. Srinivasa A, et al. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332. 3. Kerei G, et al. *ISTH 2022 Abstract LB911.4*. Matsushita T, et al. *N Engl J Med*. 2023;389:763-794. 5. Astermark J, et al. *Blood*. 2023;142(suppl 1):2609. 6. Matino D, et al. *Blood*. 2023;142(suppl 1):265. 7. Mallangu J, et al. *Br J Haematol*. 2023;200:249-249.

Si analizamos los problemas de seguridad adicionales de cada uno de estos programas de ensayo, son realmente muy tranquilizadores y suelen tener un perfil muy favorable. Y en el ensayo de fitusiran, hay que tener en cuenta los episodios adversos de la elevación de las enzimas hepáticas. En algunos pacientes, esa elevación de las enzimas hepáticas fue 3 veces superior al límite de la normalidad. Es algo a tener muy en cuenta al valorar la idoneidad de este medicamento. En el ensayo de concizumab también se observaron alteraciones analíticas, en concreto, aumentos del dímero D y elevación de los fragmentos 1 y 2 de protrombina. Luego, en el ensayo de marstacimab, vemos que no hubo episodios adversos específicos atribuidos al propio fármaco. Pero en los tres podemos ver aumentar la reacción en el lugar de inyección y luego episodios adversos esperados que anticiparíamos con la población general (por ejemplo, infecciones de las vías respiratorias altas, dolor de cabeza, dolor abdominal) y cosas específicas asociadas con la población hemofílica (hemartrosis o artralgias) que se asocian con la hemofilia de larga evolución.

72.

## Other Hemostatic Rebalancing Agents

MOA	Agent	Development Stage	Clinical Trial Progress
Anti-TFPI	MG1113	Phase 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Animal models show restoration of thrombin generation and reduction in bleeds</li> <li>• Preclinical and phase 1 data show non-linear PK similar to concizumab</li> <li>• NCT05493631: Ascending weekly doses in patients with severe hemophilia; recruiting</li> </ul>
	BAX 499	Phase 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase 1 trial terminated due to increased bleeding and increased full-length TFPI</li> </ul>
	Befovocimab	Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terminated because of 3 CNS VTEs in phase 2 without concurrent factor (n=24); not targeted to Kunitz domain 1 and 2</li> </ul>
Anti-APC	SerpinPC	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• First in-human study demonstrated safety and preliminary efficacy (reduced ABR)</li> <li>– Phase 2 (NCT05769524; PRESent-2): 3 years of extension data with low ABR (n=20); all bleed ABR reported as 1.0 (96% reduction from baseline)</li> <li>• Phase 3 trial (NCT05789537; PRESent-3): Open to recruiting for HB-inhibitors in 07/2023</li> </ul>
	HAPC1573 → SR604	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proof of concept was successful; animal studies showed high bioavailability of SC injected SR604</li> <li>• No ClinicalTrials.gov study identified</li> </ul>
Anti-PS	PS siRNA	Preclinical	Proof of concept was successful; current status unknown
	Anti-PS mAb	Preclinical	Proof of concept was successful; current status unknown

APC: activated protein C; CNS: central nervous system; mAb: monoclonal antibody; MOA: mechanism of action; PS: protein S; TFPI: tissue factor pathway inhibitor.  
 Qualtrath R, et al. *Pharmacokinetics (Basic)*. 2022;11:113. Bagin T, et al. *ASH 2022*. Abou T, Mallangu J, et al. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:67626. Jiang M, et al. *Blood Adv*. 2022;6:3304-3314.  
 Zhao JY, et al. *Nat Commun*. 2023;14:2662. Prince R, et al. *Blood*. 2018;131:1360-1371. Jiang M, et al. *Blood*. 2023;142:1071-1081.

Examinando otros reequilibrantes, vemos que algunos están llegando a través de la cartera de productos en fase de desarrollo para ensayos clínicos. Se están investigando tres fármacos anti-TFPI. El agente MG1113 ha finalizado un ensayo clínico de fase 1 y está reclutando para la siguiente fase, con datos preclínicos y de fase 1 similares a los de otras moléculas anti-TFPI. Sin embargo, hubo dos moléculas anti-TFPI previas que interrumpieron este estudio por un aumento de las hemorragias o de los episodios

		<p>tromboembólicos venosos. En cuanto a las moléculas de proteína C antiactivada, el programa de ensayos clínicos SerpinPC es el más avanzado, actualmente en ensayos clínicos de fase 3. En este momento están abiertos los ensayos clínicos PRESent-3 para reclutar pacientes. Y podemos ver una serie de estudios preclínicos: una molécula de proteína C antiactivada y dos moléculas de proteína S que se están investigando actualmente.</p>			
<p>73.</p>	<div data-bbox="207 674 878 758" style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;"> <p><b>Clinical Practice Implications of Rebalancing Therapies: A Functional Cure?</b></p> </div> <table border="1" data-bbox="233 772 852 1024"> <thead> <tr> <th style="background-color: #003366; color: white;">Advantages</th> <th style="background-color: #003366; color: white;">Potential Drawbacks/Complications</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #f0f0f0;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Significant ABR improvement, including joint and traumatic bleeding                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— ADL is no longer the goal for patients, especially younger patients, with hemophilia</li> <li>— Allowance of increased physical activity and minor procedures                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• How much is too much? When do we still say "no"?</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ QOL reported as improved, however for most trial comparison is "on-demand"</li> <li>▪ Rebalancing agents with improved/steady-state hemostasis and ease of administration allows for more normalization of activities and ADLs</li> </ul> </td> <td style="background-color: #f0f0f0;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thrombotic concerns                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Adjustment of factor dosing = huge educational change for patients and providers</li> </ul> </li> <li>▪ Major surgical procedures and combination of rebalancing agents and factor products                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Best to discontinue prophylaxis product or co-treat</li> </ul> </li> <li>▪ AEs/laboratory tests: Expected abnormalities that could affect medical evaluation for other concerns                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Fitusiran: Elevated LFTs (10 [24%] of 41 participants)</li> <li>— Concizumab: Elevated D-dimer</li> </ul> </li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="233 1037 305 1050" style="font-size: small;">LFT: liver function test.</p>	Advantages	Potential Drawbacks/Complications	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Significant ABR improvement, including joint and traumatic bleeding                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— ADL is no longer the goal for patients, especially younger patients, with hemophilia</li> <li>— Allowance of increased physical activity and minor procedures                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• How much is too much? When do we still say "no"?</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ QOL reported as improved, however for most trial comparison is "on-demand"</li> <li>▪ Rebalancing agents with improved/steady-state hemostasis and ease of administration allows for more normalization of activities and ADLs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thrombotic concerns                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Adjustment of factor dosing = huge educational change for patients and providers</li> </ul> </li> <li>▪ Major surgical procedures and combination of rebalancing agents and factor products                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Best to discontinue prophylaxis product or co-treat</li> </ul> </li> <li>▪ AEs/laboratory tests: Expected abnormalities that could affect medical evaluation for other concerns                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Fitusiran: Elevated LFTs (10 [24%] of 41 participants)</li> <li>— Concizumab: Elevated D-dimer</li> </ul> </li> </ul>
Advantages	Potential Drawbacks/Complications				
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Significant ABR improvement, including joint and traumatic bleeding                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— ADL is no longer the goal for patients, especially younger patients, with hemophilia</li> <li>— Allowance of increased physical activity and minor procedures                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• How much is too much? When do we still say "no"?</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ QOL reported as improved, however for most trial comparison is "on-demand"</li> <li>▪ Rebalancing agents with improved/steady-state hemostasis and ease of administration allows for more normalization of activities and ADLs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thrombotic concerns                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Adjustment of factor dosing = huge educational change for patients and providers</li> </ul> </li> <li>▪ Major surgical procedures and combination of rebalancing agents and factor products                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Best to discontinue prophylaxis product or co-treat</li> </ul> </li> <li>▪ AEs/laboratory tests: Expected abnormalities that could affect medical evaluation for other concerns                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Fitusiran: Elevated LFTs (10 [24%] of 41 participants)</li> <li>— Concizumab: Elevated D-dimer</li> </ul> </li> </ul>				

Inclinar la balanza hacia la normalidad: Evaluar los tratamientos reequilibrantes para lograr la hemostasia en la hemofilia

		<p>especialmente con la hemostasia en estado estacionario y la facilidad de administración que todos ellos permiten. Sin embargo, hay algunos inconvenientes. Los problemas trombóticos que he mencionado no deben ignorarse ni descartarse. E incluso las estrategias de mitigación de riesgos de requerir dosis de factor más bajas para hemorragias leves y moderadas es algo que va a exigir mucha educación tanto para los pacientes como para los proveedores que podrían estar atendiendo en situaciones de emergencia o urgencia. De hecho vamos a tener que empezar a pensar más en los procedimientos de cirugía mayor y cómo vamos a tratar a nuestros pacientes en esa situación. ¿Vamos a tener tiempo de interrumpir los tratamientos profilácticos de reequilibrio o vamos a tener que utilizar conjuntamente el agente reequilibrante y los productos de factor? De nuevo, esos ajustes de dosis dependen de las circunstancias del procedimiento quirúrgico. También tendremos que estar atentos a las anomalías de laboratorio que se van a esperar con estos medicamentos. La elevación de las pruebas de función hepática observada con fitusirán y los dímeros D elevados que hemos observado con concizumab, son algo de lo que vamos a tener que informar a nuestros pacientes y a tener en cuenta en el contexto de su salud en general. Y si debemos considerar o no un fármaco frente a otro debido a esas otras preocupaciones de salud o complicaciones de otros problemas de salud para cada paciente individual.</p>
--	--	--