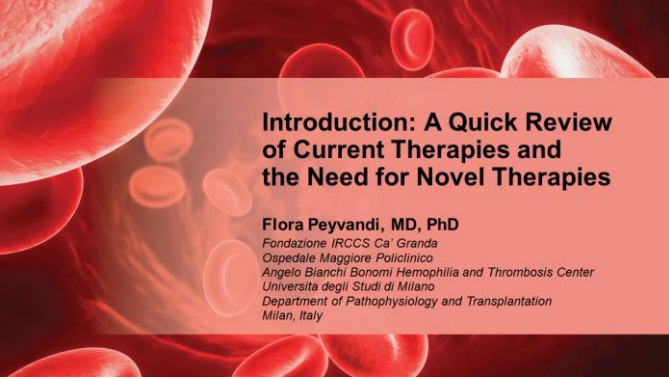



Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

<p>1.</p>		<p><b>[Guy Young, Médico]</b></p> <p>Olá a todos. O meu nome é Guy Young, trabalho no Hospital Pediátrico de Los Angeles, da Universidade do Sul da Califórnia. E estou muito contente por estarem aqui connosco para discutir "Redefinir estratégias para a gestão da hemofilia". Vamos, em particular, como podem ver no subtítulo, examinar o potencial clínico das terapias de reequilíbrio.</p>
<p>2.</p>		<p>Outra forma de pensar sobre isto é inclinar a balança de volta ao normal. Vamos avaliar as terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia. Esta é realmente a primeira parte desta conversa.</p>
<p>3.</p>	<p><b>Faculty</b></p>  <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="241 1255 435 1341"> <p><b>Guy Young, MD (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 data-bbox="467 1255 646 1350"> <p><b>Flora Peyvandi, MD, PhD</b> Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Pediatrico Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center Università degli Studi di Milano, Department of Pathophysiology and Transplantation Milan, Italy</p> </div> <div data-bbox="683 1255 862 1329"> <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>O nosso painel é realmente excelente. Eu, que sou o diretor do curso. Já me apresentei. Temos a excelente Flora Peyvandi. Flora é uma médica excepcionalmente experiente em hematologia de adultos e especialista em hemofilia. E podem ver que ela faz parte do Centro de Hemofilia e Trombose Angelo Bianchi Bonomi da Universidade de Milão, em Milão, Itália. E também temos a Dra. Allison Wheeler. A Dra. Wheeler é professora associada de patologia, microbiologia e imunologia e professora associada de pediatria na Vanderbilt University. E vou partilhar este debate e estas conversas com elas.</p>

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na 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>Portanto, a nossa agenda: primeiro, a Dra. Peyvandi vai levar-nos a uma rápida revisão das terapias atuais e da necessidade de novas terapias. Isto servirá como introdução à nossa sessão. Em seguida, falarei sobre a exploração de novos mecanismos para restabelecer a hemostasia — reequilibrar a coagulação. E depois a Dra. Wheeler vai falar sobre a concretização de novos objetivos: é possível uma cura funcional com terapias emergentes que reequilibram a coagulação?</p>
<p>5.</p>		<p><b>[Flora Peyvandi, Médica, PhD]</b></p> <p>Muito obrigada, Dr. Young, por esta amável apresentação. Vou apresentar a sessão sobre educação em hemofilia e quais são as novas estratégias de tratamento neste tipo de doenças raras?</p>
<p>6.</p>	<p><b>Overview of Hemophilia A and B</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div data-bbox="235 1123 487 1354" 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>• <b>Function:</b> Cofactor</li> <li>• <b>Molecular weight:</b> 280 kDa</li> <li>• <b>Normal plasma concentration:</b> 0.1-0.25 µg/mL</li> </ul> </div> <div data-bbox="503 1123 592 1386" style="width: 10%; text-align: center;">  </div> <div data-bbox="625 1123 876 1354" 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>• <b>Function:</b> Enzyme</li> <li>• <b>Molecular weight:</b> 55 kDa</li> <li>• <b>Normal plasma concentration:</b> 3-5 µg/mL</li> </ul> </div> </div> <p><small>FVIII: factor VIII; image adapted for educational purposes from Castaman G, Malno D. Haematologica. 2015;104:1702-1705</small></p>	<p>Antes de mais, temos de chamar a vossa atenção: este tipo de doença rara pode ser devido à deficiência do fator VIII, que se chama hemofilia A, ou devido à deficiência do fator IX, que se chama hemofilia B. E a prevalência destes 2 tipos de doenças está a mudar. A hemofilia B é muito mais rara e a hemofilia A é 1 caso em cada 5000 homens. Ambas são doenças recessivas ligadas ao cromossoma X e as manifestações clínicas são muito semelhantes, principalmente com hemorragia articular, hematoma muscular e hemorragia dos tecidos moles. Existem alguns dados na literatura que referem que a gravidade da hemorragia em doentes com hemofilia B pode ser inferior à da hemofilia A, mas eu diria que não existem dados suficientes para confirmar tal conclusão. No que respeita às proteínas: para o fator VIII, pode ver-se que o papel do fator VIII na hemostasia é um cofator. E para o fator IX, uma</p>

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

		<p>enzima. O tamanho molecular do fator VIII é quase 5 vezes superior ao do fator IX, pelo que é muito mais complexo. E a concentração desta proteína é também muito mais baixa, cerca de 0,1 a 0,25 µg/ml. Essa concentração é significativamente mais elevada, de facto, para o fator IX, cerca de 3 a 5 µg/ml.</p>				
<p>7.</p>	<p><b>We've Come a Long Way...</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>1960</th> <th>2024</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <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> <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>Aqui podemos ver como a esperança de vida destes doentes com falta do fator VIII e do fator IX, ou que têm hemofilia A e B, mudou nos últimos 50 anos. A esperança de vida nos anos 60 era de cerca de 20 a 30 anos. No entanto, os doentes com hemofilia têm atualmente uma esperança de vida normal. Nos anos 60 e 70, tínhamos doentes com lesões articulares graves, limitações físicas significativas e uma má qualidade de vida devido à dor e a um elevado risco de hemorragia potencialmente fatal. Em 2024, dispomos agora de vários medicamentos novos, que estão a melhorar a qualidade de vida dos nossos doentes com um tratamento profilático mais fácil, maior melhoria clínica e também um baixo risco de hemorragia potencialmente fatal. Durante as últimas 5 décadas, muito tem sido feito em prol do diagnóstico e do tratamento.</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>					
<p>8.</p>	<p><b>Evolution of Hemophilia Therapy</b></p>	<p>Nos anos 50, os doentes eram tratados com sangue total. Nos anos 80, após a clonagem do fator VIII, em 1984, e do fator IX, em 1989, foram desenvolvidos produtos recombinantes. E depois disso, recentemente nas últimas 2 décadas, vimos produtos de semivida prolongada, terapias sem substituição e terapia genética. O que vou fazer agora é falar um pouco sobre estas conquistas e sobre a forma como o tratamento dos doentes mudou.</p>				

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

9.

Currently Available Hemophilia Therapies			
<b>FVIII and FIX CFCs</b> <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>Provide exogenous clotting factor to replace deficient factor</p>	<b>Bypassing Agents</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>aPCC</li> <li>rFVIIa<sup>a</sup></li> </ul> <p>Restore hemostasis by promoting thrombin generation or bypassing the intrinsic clotting pathway</p>	<b>Nonfactor Therapies</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>FVIII mimetic (emicizumab)</li> </ul> <p>Acts as a bridge between activated FIX and FX to restore hemostasis</p>	<b>Gene Therapies</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Valoctocogene roxaparvovec</li> <li>Etranacogene dezaparvovec</li> <li>Fidanacogene elaparvovec</li> </ul> <p>Introduce functional copies of the deficient clotting factor gene into the patient's cells</p>
<b>Prophylaxis, on-demand treatment, and surgery</b> <p>Individuals with hemophilia A or B without inhibitors</p>		<b>Prophylaxis</b> <p>Individuals with hemophilia A with or without inhibitors</p> <p>Individuals with severe hemophilia A or moderate-to-severe hemophilia B</p>	

Indicated for on-demand treatment and perioperative management.  
aPCC, activated prothrombin complex concentrate; CFC, clotting factor concentrate; FX, factor X; rFVIIa, activated recombinant factor VII; rFVIII, recombinant factor VIII; SHL, standard half-life; Shvachna A, et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 6):1-158.

Neste momento, temos a disponibilidade de vários produtos, dependendo do lugar do mundo onde se encontra. Temos o fator VIII e o fator IX, produtos derivados do plasma, um padrão. Dispomos, para os produtos recombinantes, tanto de produtos de semivida normal, como de produtos de semivida alargada. Para os doentes com inibidores, existe disponibilidade de agentes de bypass, que podem ser o fator VIIa recombinante com uma semivida mais curta, e temos concentrados de complexo protrombínico ativado, que têm uma semivida mais longa. E ambos foram muito, muito importantes no tratamento do doente com inibidores, até à chegada do mimético do fator VIII, o emicizumab. Esta terapia sem fator foi realmente revolucionária e mudou a vida dos nossos doentes com hemofilia, particularmente aqueles com inibidores ou anticorpos neutralizantes contra o fator VIII e o fator IX. E, finalmente, temos a terapia genética. Existem 3 produtos de terapia genética disponíveis. E as terapias genéticas, juntamente com as terapias sem fatores, são úteis para a profilaxia. O nível de expressão genética da terapia genética permite que seja utilizada não só para profilaxia, mas também para cirurgias menores e, possivelmente, até para cirurgias regulares. Por isso, eu diria que não há dúvida de que todos estes produtos podem ajudar-nos a tratar melhor os nossos doentes, tanto em condições a pedido como de profilaxia, e também durante a cirurgia. Temos de ter em conta que as terapias sem fator são apenas para profilaxia e, normalmente, são subcutâneas.

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

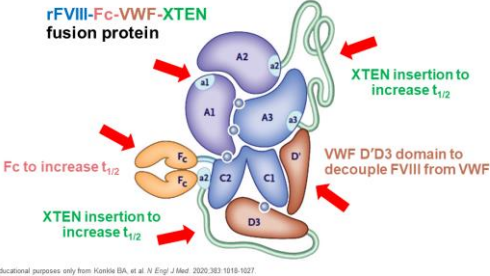
<p>10.</p>	<p><b>Prophylaxis With Factor Replacement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Regular replacement of FVIII or FIX to <b>prevent</b> bleeding             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Original goal of prophylaxis was to maintain factor levels &gt;1%-2%</li> </ul> </li> <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>Comecemos pela profilaxia com substituição de fatores. Este era, conceptualmente, o tratamento inicial para o doente — repor regularmente os fatores em falta, tanto o fator VIII como o fator IX, para evitar hemorragias. O tratamento original baseava-se principalmente na manutenção dos níveis de fator acima de 1 % ou 2 %, porque a semivida do produto para o fator VIII era de cerca de 8 a 12 horas, o que exigia uma perfusão intravenosa 3 vezes por semana. Para a hemofilia B, a semivida era de cerca de 18 a 24 horas, o que significa duas vezes por semana. Assim, essa semivida curta, ou semivida padrão, não nos estava a permitir manter um nível mínimo superior a 1 % ou 2 %. Assim, a proteção dos nossos doentes era muito maior nas primeiras 24 horas, mas depois ia diminuindo nos dias seguintes.</p>		
<p>11.</p>	<p><b>EHL Factor (First-Generation)</b></p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <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>▪ Given twice weekly or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)</li> <li>▪ Trough levels ~5% (variable)</li> </ul> <p><small>PEG: polyethylene glycol</small></p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <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>▪ Given once every 7-14 days</li> <li>▪ Trough levels &gt;10%-15%</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>▪ Given twice weekly or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)</li> <li>▪ Trough levels ~5% (variable)</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>▪ Given once every 7-14 days</li> <li>▪ Trough levels &gt;10%-15%</li> </ul>	<p>Com a introdução da primeira geração de produtos de semivida prolongada, utilizando diferentes estratégias — principalmente a fusão Fc ou o produto PEGilado — houve uma grande mudança em termos de semivida, particularmente para o fator IX. Isto permitiu uma redução substancial do número de perfusões, passando de duas vezes por semana para cada 7 dias ou mesmo cada 14 dias. E o nível mínimo é muito mais elevado, mais de 10 % a 15 %. E isso deveu-se à extensão da semivida do produto em cerca de 4 a 5 vezes. Com o fator VIII, não se obteve o mesmo resultado. E a razão é a semivida do fator de von Willebrand. Como sabem, o fator VIII é transmitido com o fator de von Willebrand. É possível prolongar a semivida do fator VIII, mas devido à limitação da semivida do fator de von Willebrand, a semivida do fator VIII está limitada a cerca de 17 a 18 horas. E é por isso que, no máximo, se podia aumentar o intervalo de cada 2 a 3 dias para cada 4 a 5 dias. E o nível mínimo aumentava até 5 %.</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>▪ Given twice weekly or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)</li> <li>▪ Trough levels ~5% (variable)</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>▪ Given once every 7-14 days</li> <li>▪ Trough levels &gt;10%-15%</li> </ul>			

12.	<p><b>Current Factor Therapy</b></p> <table border="0"><tr><td><b>Pros</b></td><td><b>Cons</b></td></tr><tr><td><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><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>	<b>Pros</b>	<b>Cons</b>	<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>	<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>Então, quais são os prós desta terapia de substituição do fator? Substituir significa introduzir o que está em falta. Com este tipo de estratégia, é possível planejar o nível de proteção necessário e definir um objetivo para atingir esse nível. Existe uma longa história, como disse, quase 30 a 50 anos, de utilização destes medicamentos. São seguros, exceto no que diz respeito ao desenvolvimento de anti-fator VIII neutralizante (particularmente) e, em certa medida, também anticorpos do fator IX (muito menos), durante os primeiros 20 a 50 dias de exposição. Mas após esse período de tempo, o desenvolvimento de inibidores é muito, muito raro. O nível de pico encontra-se no intervalo normal. Após 15 a 30 minutos, podemos ter um nível de fator completamente normal e administrar doses adicionais quando necessário para cirurgia ou para hemorragia aguda. O mesmo produto pode ser utilizado para tratar hemorragias. Sim, isso significa que se pode ter 1 único produto e que esse único produto pode ser medido com o mesmo ensaio e gerido sempre, tanto para profilaxia, como para hemorragias agudas.</p> <p>Quais são os contras? Os contras são o método de perfusão, que é intravenoso. E nas crianças, isso era um grande problema, 2 a 4 vezes por semana para o fator VIII e quase 2 vezes por semana para o fator IX. Na adolescência, existem dificuldades de adesão. Muitas crianças precisam de cateteres para manter a acessibilidade das veias (acesso fácil para administração intravenosa). Além disso, os níveis dos fatores flutuam e afetam a capacidade física. Isto significa que os níveis estão a mudar, tanto ao longo do tempo como interindividualmente, e que o nível mínimo conduz a um risco de hemorragia, quando o nível se torna mais baixo e o risco de hemorragia aumenta.</p>
<b>Pros</b>	<b>Cons</b>					
<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>	<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>					

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

<p>13.</p>	<p><b>Joint Scores Worsen Despite Intensive Prophylaxis</b></p> <p>Joint Score</p> <p>Years</p> <p>PS ankles PS knees PS elbows GS ankles GS knees GS elbows</p> <p>Early joint damage escapes clinical diagnosis</p> <p><small>GS: Gilbert score; PS: Pettefsson score. Reproduced for educational purposes only from Oldenburg J. Blood 2015;125:2038-2044.</small></p>	<p>Agora, qual é o estado e a situação das articulações? Sabemos que todas as articulações dos doentes podem ser afetadas. No entanto, à medida que a idade dos doentes aumenta, as lesões em algumas articulações são maiores e os tornozelos são um grande problema para os doentes. E, sobretudo, isto acontece ao fim de 20 anos. No entanto, pode ver-se que a conservação das articulações nos primeiros 5 a 10 anos é muito, muito importante. Assim, podemos ver tornozelos, joelhos, cotovelos — estes são o tipo de articulações cuja preservação temos de trabalhar e tentar evitar qualquer tipo de lesão utilizando a profilaxia. No entanto, apesar da utilização destes produtos e de uma profilaxia intensiva, é possível observar um agravamento destas articulações com o aumento da idade nos nossos doentes.</p>
<p>14.</p>	<p><b>Beyond Standard Factor Replacement</b></p> <p><b>ASPIRATIONS FOR ADVANCED THERAPIES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacy in patients with inhibitors</li> <li>Less immunogenicity</li> <li>Steady state of protection</li> <li>Improved treatment access</li> <li>Avoidance of low trough periods</li> <li>More convenient dosing</li> <li>Less invasive mode of administration</li> </ul>	<p>Então, quais são as aspirações atuais para as terapias avançadas? Existem várias. Pelas razões que explicámos, são mais convenientes, têm modos de administração menos invasivos, demonstram eficácia em doentes com inibidores, têm menos imunogenicidade, proporcionam um estado de proteção estável, melhoram o acesso ao tratamento e evitam períodos de níveis mínimos. Assim, por todas estas razões, ter produtos de semivida alargada tem sido uma vantagem muito grande.</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>Mas vejamos a segunda geração de produtos de semivida prolongada, ou aqueles que estão a conseguir quase normalizar os níveis dos fatores. O novo produto, denominado efa (efanesoctocog alfa), é uma combinação de fator de von Willebrand recombinante — adicionando-lhe um fragmento do fator de von Willebrand, que é o D'D3 — e Fc mais XTEN. A combinação de todos estes componentes diferentes faz com que a semivida deste produto seja significativamente</p>

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

		<p>mais elevada. E vamos ver isso. Assim, os miméticos de fatores e os agentes de reequilíbrio representam um conceito muito novo na hemostasia. Veremos o que isso significa e como funciona. E, finalmente, estamos a caminhar para uma quase cura. Ainda não existe uma cura, mas talvez no futuro. Por enquanto, estamos a analisar as respostas a longo prazo com a terapia genética para a hemofilia A e B.</p>
<p>16.</p>	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog Alfa (BIVV001) Fusion Protein</b></p>  <p><small>Reproduced for educational purposes only from Kariha DA, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2020;383:1016-1027.</small></p>	<p>Comecemos pelo primeiro componente, que é efanesoctocog alfa ou BIVV001. Este produto, como já referi, consiste em Fc/von Willebrand/fator VIII/XTEN recombinante e é um produto muito interessante e fascinante, que reduz significativamente o número de episódios hemorrágicos nos nossos doentes com o aumento da semivida do fator VIII e também com uma menor degradação do produto. Com esta molécula, é possível obter uma proteção de cerca de 40 % nos primeiros 3 dias e de cerca de 10 % a 15 % após uma 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>E sobre os miméticos do fator VIII?</p>



Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

<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 exemplo, o emicizumab. Essa molécula, que, como já disse, foi revolucionária, mudando a história do tratamento dos doentes. É um anticorpo biespecífico humanizado que imita a atividade do fator VIII utilizando 2 grupos de anticorpos. Um liga-se ao fator IX e o outro ao fator X, ativando o fator X em fator Xa. Não é afetado pelos inibidores do fator VIII. Isto significa que pode ser utilizado tanto na hemofilia A com ou sem inibidores. Não pode ser utilizado na hemofilia B. A perfusão é subcutânea e a semivida é de cerca de 4 a 5 semanas. Foram efetuados vários ensaios clínicos. E também, agora temos um grande conjunto de evidências do mundo real para mostrar uma eficácia muito elevada deste produto e uma boa segurança.</p>
<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>E quanto aos agentes de reequilíbrio? Trata-se, mais uma vez, de um novo e diferente conceito de tratamento da hemofilia. Como é que funciona?</p>
<p>20.</p>	<p><b>Rebalancing Hemostasis</b></p> <p><small>© Activated</small></p>	<p>Aqui pode ver-se a cascata de coagulação com quase 12 proteínas pró-coagulantes. E também podem ver na parte vermelha os 3 anticoagulantes naturais: antitrombina, inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e proteína C. O novo conceito desta abordagem terapêutica consiste, em vez de aumentar a atividade pró-coagulante de cada fator individual através da sua administração, em reduzir a atividade destes anticoagulantes naturais.</p>

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

<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>E com esta abordagem, é possível utilizar uma estratégia terapêutica diferente, como silenciar a transcrição do RNA da antitrombina no fígado. Ao reduzir a antitrombina, estamos a aumentar os níveis de atividade pró-coagulante, e essa redução leva a níveis de antitrombina de 15 % a 35 %, o que tem demonstrado ser muito eficaz na redução do número de episódios hemorrágicos. Outras estratégias incluem um inibidor da proteína C ativada, que poderia ser usado em todos os doentes com hemofilia A e hemofilia B com e sem inibidores. Além disso, a utilização de anti-TFPI em todos os doentes com hemofilia é outra estratégia inovadora e pode ser utilizada em doentes com hemofilia A e B com e sem inibidores.</p>
<p>22.</p>	<p><b>Emerging Rebalancing Therapies Mostly Target Natural Anticoagulants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antithrombin           <ul style="list-style-type: none"> <li>—Fitusiran</li> </ul> </li> <li>▪ 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> <p><small>PK: pharmacokinetic</small></p> <div style="border: 1px solid black; 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="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p><b>But:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ How to measure?</li> <li>▪ Thrombosis risk</li> <li>▪ Antidrug antibodies</li> </ul> </div>	<p>A primeira, que foi a redução da atividade da antitrombina — a molécula chama-se fitusiran. E para o anti-TFPI, existem 3 moléculas - concizumab, marstacimab e befovacimab — que estão em ensaios clínicos. O concizumab foi aprovado para a hemofilia B com inibidores no Canadá. E a SerpinPC e a SR604 atuam sobre a proteína C. Todas estas moléculas são administradas por perfusão subcutânea. Têm uma semivida longa e uma farmacocinética estável. Podem ser utilizados para a hemofilia A e B com ou sem inibidores. A diferença no tratamento aqui comparado com a terapia de substituição é que não existem picos e depressões, e a proteção dos doentes é estável ao longo do tempo. E essa estabilidade deve ajudar o doente a ter mais segurança, estabilidade e segurança e a ser mais produtivo.</p> <p>No entanto, existem algumas dificuldades devido à novidade destas terapias, o que exige mais trabalho no futuro. Precisamos de aprender a medi-las. A geração de trombina tem sido utilizada, mas ainda não está normalizada. Os ensaios de geração de</p>

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

trombina são utilizados na investigação, mas não na atividade clínica dos centros [de hemofilia], para a gestão dos doentes. Poderá haver um risco de trombose porque se estivermos a aumentar o nível de proteção nestes doentes, estão a tornar-se cada vez mais normais e são muito semelhantes à população em geral. E a população em geral pode ter trombose. É por essa razão que precisamos de aprender com cada produto. E a presença de anticorpos antimedamentos, que podem estar presentes em diferentes categorias. No entanto, o que é importante compreender é o anticorpo neutralizante, que felizmente parece ser baixo com estes agentes.

23.

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

Hemophilia A	Hemophilia B	
<p><b>Valoctocogene roxaparvovec<sup>1,2</sup></b></p> <p>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>	<p><b>Fidanacogene elaparvovec<sup>5</sup></b></p> <p>APPROVED CANADA 2024<sup>6</sup> APPROVED (FDA) 2024<sup>7</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAVh74 variant = AAV-Spark100 vector (bioengineered)<sup>8,9</sup></li> <li>• Liver-specific enhancer/promoter (ApoE/hAAT)<sup>9</sup></li> <li>• Codon-optimized Padua FIX (R338L) transgene<sup>9</sup></li> </ul>	<p><b>Etranacogene dezaparvovec<sup>9</sup></b></p> <p>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>

AAV: adeno-associated virus; ApoE, apolipoprotein E; EU, European Union; hAAT, human A1-antitrypsin.  
1 Long BR, et al. *N Engl J Med*. 2022;387:1010-20. doi:10.1056/NEJMoa2200000. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35200000.  
2 FDA. News release. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-adolescent-hemophilia>. Accessed 2023 Jun 19. PMID: 37127210.  
3 EMA. Press release. <https://www.ema.europa.eu/en/press-room/2022/01/wg-00016>. Accessed 2023 Jun 19. PMID: 36771210.  
4 FDA. News release. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-adolescent-hemophilia>. Accessed 2023 Jun 19. PMID: 37127210.  
5 FDA. News release. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-adolescent-hemophilia>. Accessed 2023 Jun 19. PMID: 37127210.  
6 Health Canada. <https://www.hc-sc.gc.ca/health-ac/medicines/medicines/2024/20240611-fda-approves-first-gene-therapy-adolescent-hemophilia>. Accessed 2024 Jun 11. PMID: 38712710.  
7 FDA. News release. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-adolescent-hemophilia>. Accessed 2024 Jun 11. PMID: 38712710.  
8 Nature. <https://www.nature.com/articles/d41586-023-01586-4>. Accessed 2023 Jun 19. PMID: 37127210.  
9 Nature. <https://www.nature.com/articles/d41586-023-01586-4>. Accessed 2023 Jun 19. PMID: 37127210.  
10 EMA. Press release. <https://www.ema.europa.eu/en/press-room/2022/01/wg-00016>. Accessed 2023 Jun 19. PMID: 36771210.  
11 FDA. News release. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-adolescent-hemophilia>. Accessed 2023 Jun 19. PMID: 37127210.

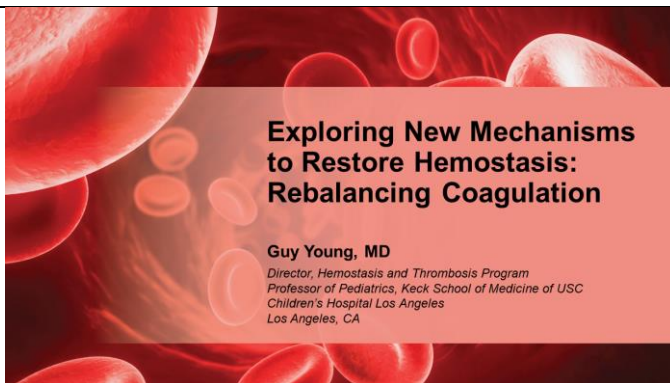
E a última parte é a terapia genética. Vários ensaios clínicos de fase 3 utilizaram vetores de vírus adenoassociados (AAV). E aqui podemos ver que 2 deles foram aprovados pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos e pela Agência Europeia de Medicamentos, e 1 foi aprovado, em 2024, para a deficiência de fator IX. O que é que foi utilizado? A primeira terapia genética (valoctocogene roxaparvovec), aprovada para a hemofilia A, utiliza um vetor AAV com otimização de codão e fator VIII com deleção do domínio B. E o promotor é um promotor específico do fígado. A segunda terapia génica, fidanacogene elaparvovec, é um potenciador/promotor recombinante, adenoassociado, específico do fígado que utiliza a otimização de codões e também uma mutação do fator IX de Pádua, que aumenta significativamente o nível de expressão do fator IX. A terceira terapia genética, etranacogene dezaparvovec, está aprovada para a hemofilia B, e também utiliza um vetor AAV5 com otimização de codões, incluindo o fator IX com mutação de Pádua, com um promotor específico do fígado.

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

Foram publicados vários dados de ensaios clínicos que demonstram a segurança e a eficácia de cada um destes produtos. Agora, o trabalho de todos nós — clínicos, cientistas e organizações de doentes — é compreender a segurança e a eficácia de cada produto. Precisamos de harmonizar a comunicação e os dados para os tornar disponíveis e transparentes para os médicos e os doentes, para que, no futuro, possamos compreender o poder, a potência e os benefícios de cada produto e determinar que tipo de produto é adequado para que tipo de doente. Assim, a individualização seria o futuro. E não existe um único produto que possa ser adequado para todos os doentes. Felizmente, dispomos de vários produtos que podem ser utilizados em diferentes doentes.

Muito obrigado pela vossa atenção.

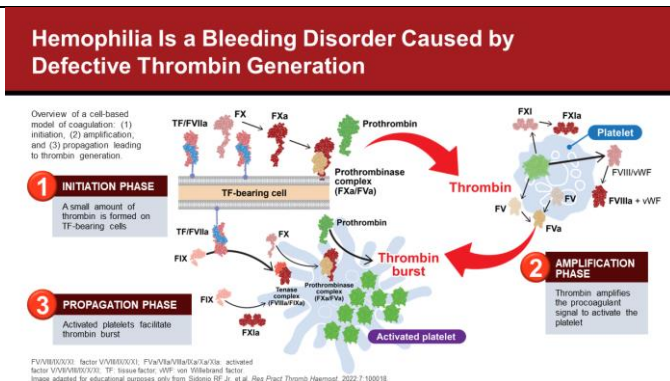
24.



**[Guy Young, Médico]**

Muito bem. Bem, obrigado, Dra. Peyvandi, por esta excelente introdução a esta sessão. E vou prosseguir agora e falar sobre a exploração destes novos mecanismos para restaurar a hemostasia, basicamente estes mecanismos de reequilíbrio.

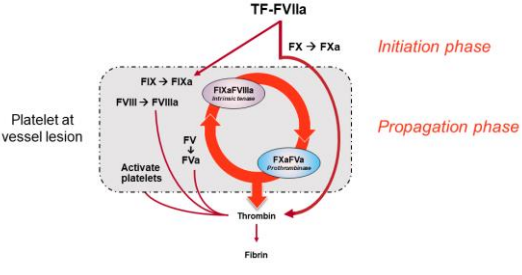
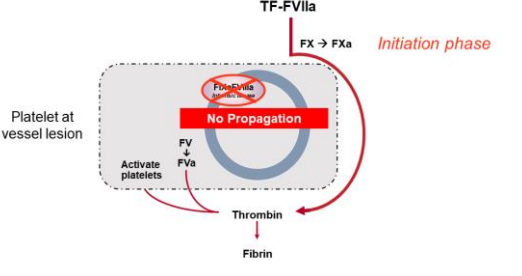
25.



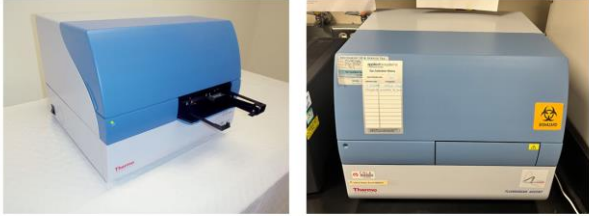
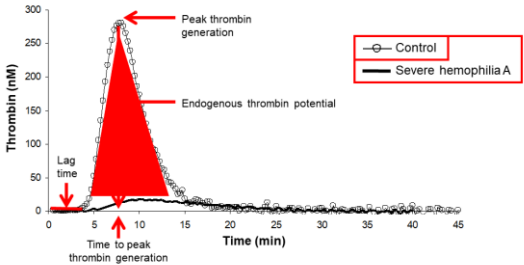
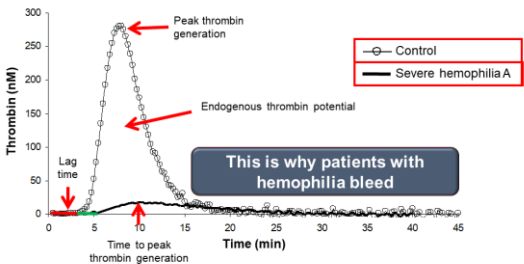
Assim, vejamos o papel da trombina na cascata da coagulação. E o sistema de coagulação não é de facto uma cascata. Mas envolve 3 passos: iniciação, amplificação e propagação.

Na fase de iniciação, pequenas quantidades de trombina são formadas em células portadoras de fator tecidual através da via do fator tecidual. Agora, esta quantidade de trombina – ou, esta quantidade basicamente pequena de trombina que é formada – tem múltiplas funções. E pode ver-se aqui que as suas funções são ativar o fator V para Va, o fator VIII para VIIIa e também o fator XI para

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

		<p>XIa. Isto acontece na superfície das plaquetas. Com o fator VIII ativado e o fator V ativado e, se necessário, o fator XI ativado, entramos então na explosão de trombina. E esta é realmente a fase de amplificação para propagação. Porque precisamos realmente de uma explosão de trombina para gerar fibrina na sua forma correta, bem como o que não está no diapositivo, o fator XIII e o inibidor de fibrinólise ativável por trombina, que, em última análise, ajudam a formar um coágulo de fibrina estável.</p>
<p>26.</p>	<p><b>Healthy Hemostasis</b></p> 	<p>Outra forma mais simples de o ver é assim. Mais uma vez, a fase de iniciação é iniciada pelo fator tecidual. Quando o fator tecidual é exposto ao subendotélio através de VIIa e Xa, uma pequena quantidade de trombina ativa as plaquetas e, na superfície destas plaquetas ativadas, o fator VIII é ativado e o fator V é ativado. E o fator VIII, o cofator do fator IX, e o fator V, o cofator do fator X, resultam nesta fase de propagação, em que geramos uma grande quantidade de trombina. E essa grande quantidade de trombina irá então gerar uma grande quantidade de fibrina para formar um coágulo.</p>
<p>27.</p>	<p><b>Hemostatic System Without FVIII or FIX</b></p> 	<p>Então, como é o sistema hemostático sem o fator VIII ou o fator IX? Ou seja, se tiver hemofilia A ou hemofilia B. A fase de iniciação funciona. É gerada uma pequena quantidade de trombina. E isto é importante porque ao falarmos sobre alguns destes inibidores da coagulação e os inibidores desses inibidores da coagulação, por outras palavras, o agente de reequilíbrio, é importante compreender que os doentes com hemofilia podem gerar pequenas quantidades de trombina. O problema é que não conseguem passar à fase de propagação e não conseguem gerar grandes explosões de trombina. E é por isso que</p>

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

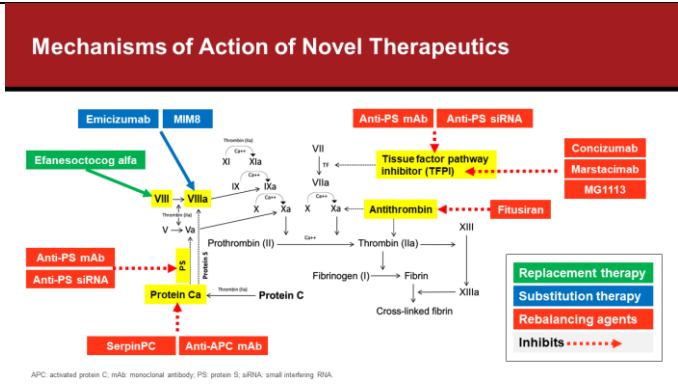
		<p>qualquer medicamento para tratar a hemofilia deve ter uma forma de ultrapassar este problema.</p>
<p>28.</p>	<p><b>Thrombin Generation Device</b></p>  <p><small>Images used for educational purposes only from Riley P. Genet Eng Biotechnol News. 2012;32:52 (left) and courtesy of Guy Young, MD (right)</small></p>	<p>Uma forma de avaliar a produção de trombina é através de um dispositivo de produção de trombina, que podem ver aqui. Este é a que está no meu laboratório, do lado direito. E esta é uma fotografia de um artigo de uma revista no lado esquerdo, onde se vê a câmara que está aberta.</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;121:1944-1950</small></p>	<p>Vamos analisar uma curva de geração de trombina normal ou controlada e uma com hemofilia grave. Então, o eixo y é a quantidade de trombina formada e o eixo x é o tempo. Inicialmente, existe um certo desfasamento. E é normal em todas as situações haver um tempo de atraso, alguns minutos antes de a trombina começar a ser formada. Depois temos o pico de geração de trombina, o ponto mais alto a que a curva chega. Temos o tempo até ao pico. E, o que é mais importante, então esta área sob a curva. Esta área sob a curva é designada por potencial endógeno de trombina.</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;121:1944-1950</small></p>	<p>Portanto, esta é a curva normal. Vejamos um doente com hemofilia grave. A fase de desfasamento é mais ou menos a mesma, mas ligeiramente mais longa. Mas aqui está a grande diferença: embora o tempo até ao pico de trombina possa ser semelhante, observem a diferença no pico de trombina, em que estamos bem acima dos 250 nm aqui e mal chegamos a 10 ou 20 nm aqui. É essa a diferença. Os doentes com hemofilia não conseguem gerar trombina. É claro, o potencial endógeno de trombina, a área sob a curva. Não é preciso fazer cálculos para saber que essa área é muito maior do que a pequena área sob esta curva. E é por isso que os doentes com hemofilia sangram. Não conseguem gerar trombina.</p>

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

<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 ~210 nM at 10 min; a green curve for 'FVIII &lt;1 IU/dL' peaking at ~50 nM at 15 min; and a black curve for 'Patient with severe FVIII deficiency' peaking at ~20 nM at 15 min. A text box states: 'TGA can clearly demonstrate effect of factor administration'.</p>	<p>Então, e se pegássemos num doente com hemofilia e lhe déssemos o fator VIII, por exemplo? Bem, aqui está a curva normal. Aqui está a curva da hemofilia — deficiência grave do fator VIII. E se administrarmos a um doente 50 unidades/kg de fator VIII — corrigimos o seu fator VIII basicamente para o normal — obtém uma curva normal de geração de trombina. Portanto, esta é uma boa experiência que mostra que podemos ver a diferença com tratamentos para a hemofilia, particularmente aqueles que geram trombina, como o fator 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 representing the activation of several factors: FVIII to FVIIIa, FXI to FXIa, FXIII to FXIIIa, TAFI to TAFIa, and Fibrinogen (I) to Fibrin. A red bracket on the right groups the FXIII and TAFI activations under the label 'Antifibrinolytic effect'. Small text at the bottom reads: 'TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TAFIa: activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor'.</p>	<p>Agora, a trombina tem muitas funções diferentes. Começámos a mostrá-las num diapositivo, mas quero ter a certeza de que capturamos todas aqui. Já mencionaram a ativação dos fatores V e VIII, os cofatores da cascata da coagulação. Também a ativação do fator XI. Normalmente, o fator XI só é necessário em situações de cirurgia, stress ou stress hemostático. E é por isso que os doentes com deficiência de fator XI geralmente não sangram, a menos que tenham stress hemostático. A trombina, como é óbvio, converte o fibrinogénio em fibrina como uma função essencial para ajudar a formar o coágulo, e a fibrina é o material real da proteína que constitui o coágulo. Mas também, a trombina ativa 2 outras proteínas: o fator XIII e o fator XIIIa. O fator XIII faz a ligação cruzada dos coágulos de fibrina, torna-os muito mais fortes, e TAFI ou inibidor da fibrinólise ativável pela trombina. O nome diz tudo. É ativado por trombina e inibe a fibrinólise, pelo que é outra proteína que ajuda a criar e a aumentar a força do coágulo e a resiliência do coágulo. Assim, estes 2 juntos são o efeito antifibrinolítico da trombina, enquanto o resto é o efeito pró-coagulante da trombina.</p>

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

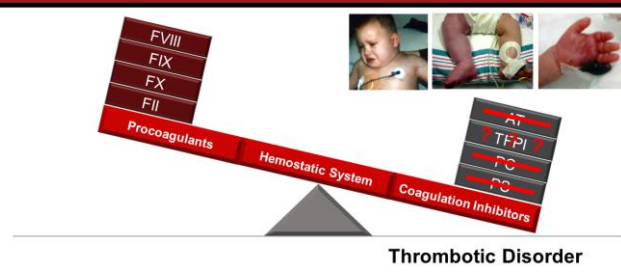
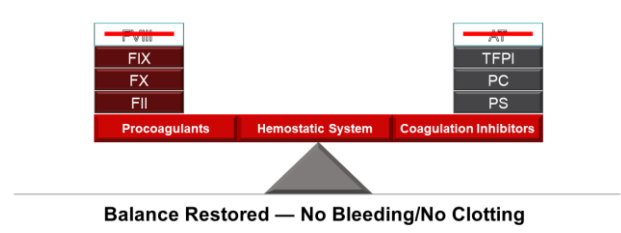
33.






Vejamos então os mecanismos de ação das novas terapêuticas. Temos a verde as terapias de substituição, a azul as terapias de substituição e a vermelho os agentes de reequilíbrio. Portanto, o efanesoctocog alfa, uma terapia de substituição do fator VIII relativamente nova. Funciona ali mesmo no fator VIII. Temos o emicizumab. E, a dada altura no futuro, Mim8. Trata-se de anticorpos biespecíficos que, essencialmente, substituem a função do fator VIII ativado, alinhando adequadamente os fatores IX e X para gerar o fator Xa. E depois temos os agentes de reequilíbrio. Assim, a linha tracejada significa inibição. O fitusiran inibe a antitrombina, que, como o seu nome indica, inibe a trombina. E também inibe o fator Xa e outras proteínas na cascata. Mas, sobretudo, o principal efeito é a inibição da trombina, como o nome indica. Temos a SerpinPC e também um anticorpo monoclonal anti-proteína C ativada, ambos em desenvolvimento clínico, que inibem a proteína C ativada. E depois temos medicamentos que inibem o TFPI, o concizumab e o marstacimab. Provavelmente já ouviram falar deles — estão em ensaios clínicos há já algum tempo. E depois o MG1113, que é um produto coreano que também está em ensaios clínicos. E, finalmente, existem empresas que trabalham em anticorpos monoclonais anti-proteína S, bem como em pequenos RNA de interferência (siRNAs) anti-proteína S. E estes funcionam, obviamente, para inibir a proteína S, e a proteína S é o cofator da proteína C. A proteína S também serve de cofator para a TFPI.



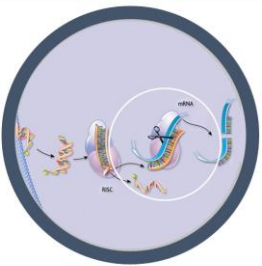
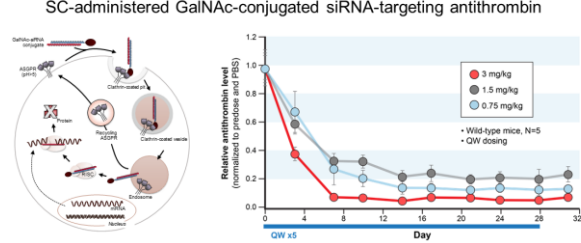
Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

<p>34.</p>	<p><b>Rebalancing Agents</b></p>  <p><small>AT: antithrombin, PC: protein C</small></p>	<p>Então, o que é que queremos dizer com agentes de reequilíbrio? Bem, o sistema de coagulação está normalmente num equilíbrio hemostático. Podem ver este equilíbrio num baloiço aqui.</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>Se nos faltar uma proteína no lado pró-coagulante, temos um distúrbio hemorrágico. Aqui estão algumas fotografias de doentes meus com diferentes tipos de hemorragias.</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>Se nos faltar uma proteína do outro lado, tipicamente a proteína C antitrombina, a deficiência da proteína S, sabemos que se trata de uma doença trombótica. A deficiência de TFPI tem pontos de interrogação, porque não é muito claro se a deficiência de TFPI leva a um aumento da trombose. Não existem, de facto, evidências fortes disso.</p>
<p>37.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p>  <p><b>Balance Restored — No Bleeding/No Clotting</b></p>	<p>No entanto, se nos faltar, por exemplo, o fator VIII, como se vê no lado esquerdo, e também inibirmos a antitrombina, podemos reequilibrar o sistema de coagulação sem voltar a adicionar o fator VIII. Portanto, é uma forma de reequilibrar o sistema trabalhando no outro lado, o lado do inibidor da coagulação da cascata da coagulação. E o mesmo poderia acontecer se tivéssemos o fator IX ou o TFPI bloqueados, por exemplo. Assim, o</p>

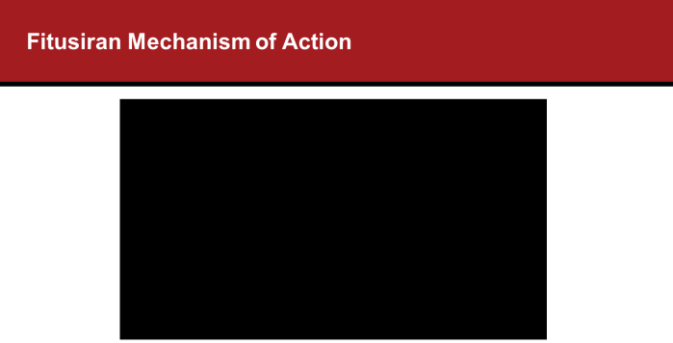

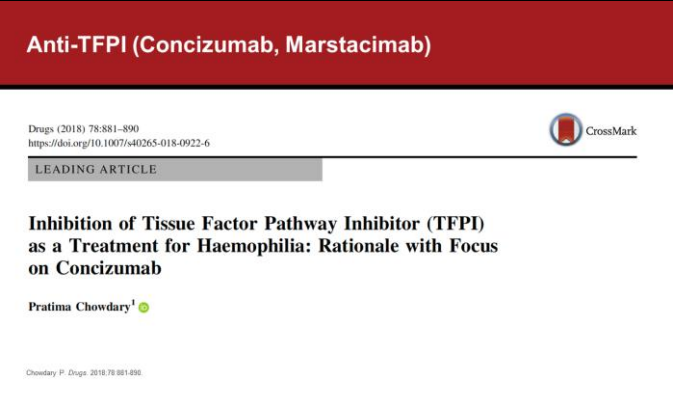
Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

		<p>equilíbrio é restabelecido e o objetivo é não existir hemorragia nem coagulação.</p>
<p>38.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p>But, can we get the balance right?</p> 	<p>Então, será que podemos obter o equilíbrio certo?</p>
<p>39.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p>Poor bleed control, no thrombosis</p> 	<p>Bem, se não conseguirmos um equilíbrio completo corrigido desta forma, podemos ter um mau controlo da hemorragia, mas não é provável que tenhamos trombose.</p>
<p>40.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p>Good bleed control, thrombotic events</p> 	<p>Se desequilibrarmos demasiado a balança, podemos ter um controlo muito bom da hemorragia, mas podemos acabar por ter acontecimentos trombóticos. Por isso, temos de encontrar o equilíbrio exato.</p>

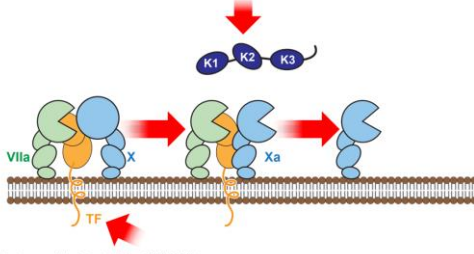
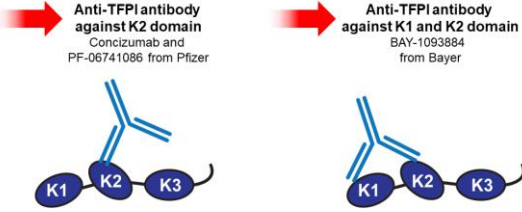
Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

<p>41.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p><i>nature</i> <b>medicine</b></p> <p>LETTERS</p> <p>An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia</p> <p>Alfca Sehgal<sup>1</sup>, Scott Barros<sup>1</sup>, Lacramiosara Ivanciu<sup>2</sup>, Brian Cooley<sup>3</sup>, June Qin<sup>1</sup>, Tim Racie<sup>1</sup>, Julia Hettinger<sup>1</sup>, Mary Carrote<sup>1</sup>, Yongfeng Jiang<sup>1</sup>, Jovh Brodsky<sup>1</sup>, Harsha Prabhala<sup>1</sup>, Xuemei Zhang<sup>1</sup>, Husain Altarwala<sup>1</sup>, Renia Hutabarat<sup>1</sup>, Don Foster<sup>1</sup>, Stuart Milstein<sup>1</sup>, Klaus Charisse<sup>1</sup>, Satya Kuchimanchi<sup>1</sup>, Martin A Maier<sup>1</sup>, Lubo Nechev<sup>1</sup>, Pachamuthu Kandasamy<sup>1</sup>, Alexander V Kel'in<sup>1</sup>, Jayaprakash K Nair<sup>1</sup>, Kallanthottathil G Rajeev<sup>1</sup>, Muthiah Manoharan<sup>1</sup>, Rachel Meyers<sup>1</sup>, Benny Sorensen<sup>1</sup>, Amy R Simon<sup>1</sup>, Yesim Dargaud<sup>4</sup>, Claude Negrier<sup>1</sup>, Rodney M Camire<sup>2</sup> &amp; Akin Akin<sup>1</sup></p> <p>Sehgal A, et al. <i>Nat Med</i>. 2015;21:452-457</p>	<p>Assim, gostaria de começar a falar sobre alguns dos agentes de reequilíbrio e os seus mecanismos de ação. Este é um artigo muito completo publicado na <i>Nature Medicine</i>, que aborda basicamente o programa de desenvolvimento pré-clínico do fitusiran, que é uma terapia de interferência do RNA. Atualmente chamamos-lhe siRNA.</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>Image reproduced for educational purposes only courtesy of Alkerm.</p>	<p>Então, essencialmente, como é que isto funciona? Bem, os siRNA são uma nova classe de medicamentos inovadores. Já existem vários destes produtos que estão no mercado para outras utilizações para além da hemofilia. E, neste caso, temos um siRNA que atua contra a antitrombina. O mecanismo geral do siRNA, como se vê aqui, é basicamente uma sequência de RNA que é essencialmente um mecanismo de silenciamento de genes. Assim, esta pequena sequência deste siRNA irá ligar-se ao seu RNA mensageiro complementar. O RNA mensageiro de qualquer proteína da qual pretende reduzir a quantidade no corpo. Em seguida, ativa o mecanismo de silenciamento e, basicamente, reduz a produção dessa proteína específica. Existem muito mais pormenores sobre a forma como funciona que podem ser encontrados nesse artigo.</p>
<p>43.</p>	<p><b>Fitusiran</b></p> <p>SC-administered GalNAc-conjugated siRNA-targeting antithrombin</p>  <p>ASGPR: asialoglycoprotein receptor; GalNAc: 1,4-acetyl-galactosamine; PBS: phosphate-buffered saline; QW: every week; RISC: RNA-induced silencing complex; SC: subcutaneous.</p> <p>Image on right reproduced for educational purpose only from Sehgal A, et al. <i>Nat Med</i>. 2015;21:452-457.</p>	<p>Então, aqui temos o fitusiran. Trata-se de um siRNA que, como já referi, bloqueia a antitrombina. Tem um conjugado que o leva essencialmente para o fígado. Podem ver o processo celular num desenho ligeiramente diferente à esquerda, onde é incorporado no complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC) e depois bloqueia o RNA mensageiro de ser transcrito na proteína. Do lado direito estão as experiências com animais desse artigo, que mostram que demora algum tempo, algumas semanas. Mas, ao fim de algumas</p>

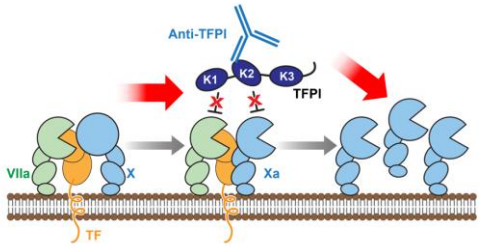


Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

		<p>semanas, é possível basicamente reduzir a produção de antitrombina. No eixo y, está o nível relativo de antitrombina. É possível reduzi-lo para muito perto de 0, e podem ver que é possível fazer isso de uma forma dependente da dose.</p>
<p>44.</p>		<p>Então, vejamos esta animação do RNA. O fitusiran é uma terapia de siRNA que atua como um agente de reequilíbrio para bloquear a produção de antitrombina e restaurar os níveis de trombina, resultando num reequilíbrio entre a pró-coagulação e a anticoagulação.</p>
<p>45.</p>		<p>Espero que tenham aprendido alguma coisa com esta animação da função ou do mecanismo de ação do fitusiran. Assim, agora vamos falar sobre as moléculas anti-TFPI. E vamos concentrar-nos no concizumab e no marstacimab. São os dois que estão mais avançados nos ensaios clínicos.</p>
<p>46.</p>		<p>Este documento tem uma figura muito bonita, que vou utilizar. Diz "concentre-se no concizumab". Mas, essencialmente, este é o mecanismo de ação do tanto para o concizumab como para o marstacimab.</p>


Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

<p>47.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</b></p>  <p><small>Image used for educational purposes only from Chowdhry P. Dhuga. 2019.79.881-890.</small></p>	<p>Bem, primeiro vamos olhar para o fator tecidual. O fator tecidual é uma proteína transmembranar que se situa principalmente no subendotélio. Quando o endotélio se rompe, existe então ativação e ajuda a trazer o fator VIIa ou ativa o fator VIIa, que, juntamente com o fator X, gera um fator Xa que podem ver aqui. O TFPI é um inibidor de proteínas do tipo domínio de Kunitz. Basicamente, podem ver K1, K2, K3, ou os diferentes domínios de Kunitz. E a sua função, como o nome indica, é inibir a via do fator tecidual.</p>
<p>48.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</b></p>  <p><small>Image used for educational purposes only from Chowdhry P. Dhuga. 2019.79.881-890.</small></p>	<p>Assim, situa-se basicamente no complexo fator VIIa/fator tecidual/fator Xa ou no complexo do fator X e inibe-o de gerar o fator Xa. Assim, se inibirmos o TFPI, podemos essencialmente restaurar o fator Xa. A produção irá basicamente voltar ao estado em que estávamos antes, em que a via do fator tecidual está a funcionar corretamente e a gerar o fator Xa.</p> <p>Concizumab e marstacimab. Então, esse PF seguido de um número comprido da Pfizer chama-se agora [concizumab]. São inibidores de domínio único. Inibem o domínio K2 do TFPI. No lado direito estava um produto que estava a ser desenvolvido pela Bayer — já não está a ser desenvolvido — que inibia 2 domínios, os domínios K1 e K2. Este produto, o produto da Bayer, conduziu a alguns acontecimentos trombóticos involuntários, pelo que o seu desenvolvimento foi interrompido.</p>

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

<p>49.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</b></p>  <p><small>Image used for educational purposes only from Chowdhry P. Dhuga. 2019.78.881-890.</small></p>	<p>Portanto, esta é essencialmente a função. Tomando um anti-TFPI, estamos a bloquear o TFPI. Isto permite que o complexo fator tecidual/fator VIIa/Xa funcione e liberte fator Xa adicional. Depois, esse Xa, claro, gera trombina juntamente com o fator Va. E é aí que a inibição acontece. E é aí que acontece a geração extra do fator Xa.</p>
<p>50.</p>	 <p><b>Anti-APC (SerpincPC)</b></p>	<p>Vamos então recorrer a outra molécula denominada anti-proteína C ativada. É esse o mecanismo. A molécula chama-se SerpinPC.</p>
<p>51.</p>	<p><b>Anti-APC (SerpincPC)</b></p> <p>But, can we get the balance right?</p> <p>SerpincPC was designed to restore thrombin generation without increasing the risk for thrombosis</p> 	<p>Agora, esta molécula aprendeu um pouco com as outras, porque observámos acontecimentos trombóticos nos primeiros ensaios. Assim, com a molécula anti-TFPI da Bayer, não foi mais desenvolvida devido a acontecimentos trombóticos. Registaram-se acontecimentos trombóticos com o concizumab. Registaram-se acontecimentos trombóticos com o fitusiran. Nenhum ainda com o marstacimab, mas com os outros medicamentos, sim. Portanto, neste caso, existe uma conceção racional. O SerpinPC foi concebido para restaurar a geração de trombina sem aumentar o risco de trombose. Podemos pensar nisto como partir o baloiço de modo a obter um bom controlo da hemorragia, mas sem aumento da trombose.</p>

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na 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 Ivanclu,<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 SGJ, et al. Blood 2011;129:105-113.</small></p>	<p>E assim, este foi o desenvolvimento pré-clínico desta molécula a que os inventores chamaram 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>NHF: nonhuman primates Polderdijk SGJ, et al. Blood 2011;129:105-113.</small></p>	<p>Basicamente, o alvo principal é a proteína C ativada primária, que é diferente da própria proteína C. Esta é a forma ativada da proteína C, e a proteína C ativada basicamente fecha o complexo protrombinase, que é o fator Va e X. E, na verdade, também inibe o fator VIII intrínseco da tenase. Portanto, basicamente inibe o fator Va e o fator VIIa. E a proteína C ativada primária refere-se à proteína C ativada que está a circular. A proteína C ativada secundária ou formação secundária ocorre apenas após a geração de trombina, e o objetivo é evitar que a formação do coágulo seja demasiado exuberante para evitar que a trombina em torno da área do coágulo cause trombose intravascular. A inibição da proteína C ativada primária permite que a fase inicial da iniciação da protrombinase tenha mais tempo para produzir trombina, e é assim que pode gerar mais trombina. Mas como estamos apenas a inibir a proteína C ativada e não a proteína C, o pool de proteína C ativada secundária, que é depois gerada através da trombina, continua disponível para prevenir a trombose. É esta a ideia subjacente a esta molécula, que consiste essencialmente em melhorar a geração de trombina, mas sem aumentar o risco de trombose e, neste caso, preservando o pool de proteína C ativada secundária.</p>

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

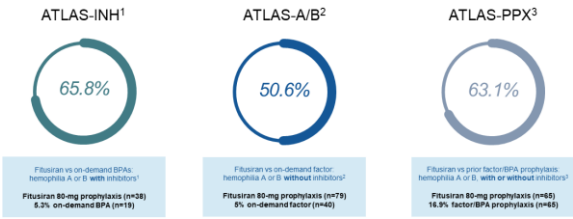
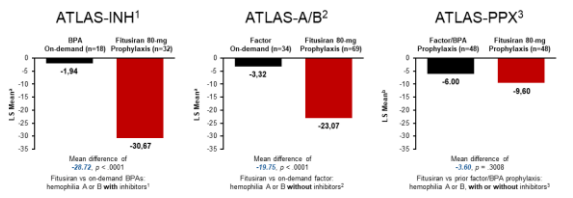
<p>54.</p>	<p><b>Primary APC Is the Target of SerpinPC (cont)</b></p> <p>Prothrombin →<sup>Prothrombinase</sup> Thrombin</p> <p>Xa + Va</p> <p>Thrombin →<sup>+ TM</sup> PC → APC</p> <p>APC (Primary APC (40 pM))</p> <p>After excessive thrombin generation, secondary APC is formed (signaling and antithrombotic pool)</p> <p>TM: thrombomodulin</p>	<p>Portanto, é mais ou menos assim. A protrombinase é constituída pelo fator Xa e pelo fator Va, e a protrombina é depois convertida em trombina pelo complexo protrombinase. Uma vez formada a geração de trombina, a trombomodulina liga-se à trombina e converte a proteína C em proteína C ativada, que depois inibe o complexo protrombinase. Assim, a SerpinPC está aqui para bloquear essencialmente o pool de proteína C ativada primária que já está a circular. Mas o pool secundário que é gerado após a geração de trombina é preservado.</p>
<p>55.</p>	<p><b>Attaining New Goals: Is a Functional Cure Possible With Emerging Therapies That Rebalance Coagulation?</b></p> <p>Allison P. Wheeler, MD, MSCI Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p>	<p>E assim, com isto, vou terminar e vou passar o testemunho à Dra. Wheeler. E a Dra. Wheeler vai analisar algumas destas moléculas e fazer a pergunta: é possível uma cura funcional com terapias emergentes que reequilibram a coagulação? Por isso, Allison, agora é consigo.</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, Médica, MSCI]</i></p> <p>Obrigada, Dr. Young. O meu nome é Allison Wheeler, e vamos falar um pouco sobre como atingir novos objetivos. É possível uma cura funcional com terapias emergentes que reequilibram a coagulação?</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>Assim, o esquema para esta parte do programa é discutir os dados de ensaios clínicos de terapias de reequilíbrio. Vamos falar sobre a eficácia considerando vários parâmetros diferentes, incluindo hemorragias articulares e segurança. Vamos falar sobre isto no contexto do fitusiran, uma molécula anti-antitrombina, bem como de 2 TFPI. Em seguida, vou apresentar brevemente dados pré-clínicos e da fase inicial de outras terapias de reequilíbrio. Vamos falar sobre acontecimentos adversos com um foco em acontecimentos trombóticos. E depois, vamos falar um pouco sobre as implicações na prática clínica e</p>



Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

		<p>como pensar sobre as terapias de reequilíbrio no contexto dos nossos doentes.</p>
<p>57.</p>	<p><b>Overview of Fitusiran Clinical Program<sup>1</sup></b></p> <p>The flowchart details the clinical program structure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Safety and Tolerability:</b> Phase 1 ALN-AT3SC-001<sup>1</sup> (Healthy, n=4; HAB-inhibitors, n=30; HAB-inhibitors, aged 18-65 years, n=17) and Phase 1/2 OLE ALN-AT3SC-002<sup>2</sup> (HAB-inhibitors, n=37, aged ≤18 years).</li> <li><b>Efficacy and Safety:</b> Phase 3 ALN-AT3SC-004<sup>3,4</sup> (HAB-inhibitors, n=57, aged ≥12 years), Phase 3 ALN-AT3SC-004<sup>4,5</sup> (HAB-inhibitors, n=120, aged ≥12 years), Phase 3 ALN-AT3SC-009<sup>6</sup> (HAB-inhibitors, n=50; HAB-inhibitors, n=30, aged ≤12 years), Phase 3 NEO<sup>7</sup> (HAB-inhibitors, HAB-inhibitors, aged ≥12 years, receiving revised dose and dose regimen), and Pediatric Studies<sup>8</sup> (HAB-inhibitors, aged 1 to ≤12 years).</li> <li><b>Long-term safety and efficacy:</b> Phase 3 OLE ALN-AT3SC-009<sup>9</sup> (HAB-inhibitors, n=355, aged ≥12 years) and Extension Study<sup>10</sup>.</li> </ul> <p>Legend: Green checkmark = Trial complete; Yellow circle = Trial ongoing.</p> <p><small>HAB: moderate or severe hemophilia A or B; OLE: open-label extension; PK: pharmacokinetic; PD: pharmacodynamic; PK: pharmacokinetic.</small></p> <p><small>1. Bajbouj M, et al. Presented at ASH 2020. 2. ClinicalTrials.gov NCT02205503. 3. ClinicalTrials.gov NCT02054773. 4. ClinicalTrials.gov NCT02041712. 5. Young G, et al. Lancet 2023;401:1427-1437. 6. ClinicalTrials.gov NCT02412847. 7. ClinicalTrials.gov NCT02568071. 8. ClinicalTrials.gov NCT02662218. 9. ClinicalTrials.gov NCT02070413. 10. ClinicalTrials.gov NCT02394478.</small></p>	<p>Assim, para começar, vou fazer uma breve revisão do programa de ensaios clínicos do fitusiran. Vamos concentrar-nos nos ensaios de eficácia, os três ensaios principais de fase 3 que foram realizados para este medicamento: o ensaio ATLAS com inibidores que analisa doentes com hemofilia A ou B com inibidores com idade superior ou igual a 12 anos; o ensaio ATLAS-A/B que analisa a mesma população de doentes com idade superior ou igual a 12 anos, os doentes sem inibidores; e depois o ensaio ATLAS de profilaxia comparando doentes com hemofilia A ou B com ou sem inibidores que estão a fazer a profilaxia padrão com fator ou agente de bypass em comparação com a profilaxia com fitusiran, mais uma vez com idade igual ou superior a 12 anos. Antes destes ensaios de fase 3, houve um programa de ensaios de fase 1 que analisou a segurança, a tolerabilidade, a farmacocinética e a dinâmica e definiu a dose para os ensaios de fase 3. Mas não vamos abordar hoje esses dados. De realçar que estão em curso estudos pediátricos para este medicamento, bem como ensaios de segurança e eficácia a longo prazo para todos os 3 estudos de ensaios clínicos de fase 3 que mencionei há pouco.</p>
<p>58.</p>	<p><b>Fitusiran Phase 3 Efficacy Data</b></p> <p>Three bar charts illustrate the estimated mean Annualized Bleeding Rate (ABR) reduction in different study populations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ATLAS-INH<sup>1</sup> (Fitusiran vs on-demand BPA):</b> Hemophilia A or B with inhibitors. Estimated mean ABR reduction: 90.8% (95% CI: 89.8-95.6) (p &lt; .0001). Comparison: BPA On-demand (n=18) with ABR 18.1 (10.6-30.6) vs Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=38) with ABR 1.7 (1.0-2.7).</li> <li><b>ATLAS-A/B<sup>2</sup> (Fitusiran vs on-demand factor):</b> Hemophilia A or B without inhibitors. Estimated mean ABR reduction: 89.9% (95% CI: 84.1-93.6) (p = .0001). Comparison: Factor On-demand (n=40) with ABR 25.0 vs Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=79) with ABR 4.4 (3.3-5.9).</li> <li><b>ATLAS-PPX<sup>3</sup> (Fitusiran vs prior factor/BPA prophylaxis with or without inhibitors):</b> Estimated mean ABR reduction: 61.1% (95% CI: 32.5-77.6) (p = .0008). Comparison: Factor/BPA Prophylaxis (n=46) with ABR 7.6 (5.5-10.1) vs Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=64) with ABR 2.9 (1.7-4.9).</li> </ul> <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; BPA, bypassing agent. 1. Young G, et al. Lancet 2023;401:1427-1437. 2. Srinavasa A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kanet G, et al. ISTH 2022. Abstract LB 01.1</small></p>	<p>Portanto, voltando a olhar para os dados de eficácia: Ensaio ATLAS com inibidores, ensaio ATLAS-A/B e ensaio ATLAS de profilaxia. Aqui estamos a olhar para a taxa de hemorragia anualizada (ABR) média estimada para cada uma destas populações de comparação. Podem ver aqui que a profilaxia com fitusiran demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa nesta ABR média ao longo do estudo. E nesta população de doentes, doentes com inibidores, comparando doentes a pedido com a profilaxia com fitusiran, houve uma redução de 90,8 % na ABR</p>

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

		<p>média estimada. Para o ensaio ATLAS-A/B, doentes sem inibidores, essa redução foi de 89,9 %. Ambos os ensaios demonstraram diferenças estatísticas bastante significativas entre estes dois grupos. Para o ensaio ATLAS de profilaxia, vemos uma diferença menor entre os 2 grupos. Os doentes que tomaram profilaxia com fator ou agente de bypass tiveram uma ABR de 7,5 e os que receberam profilaxia com fitusiran tiveram 2,9. Trata-se de uma redução de 61,1 %, estatisticamente significativa. Mas só para salientar novamente, isto está a comparar 2 grupos de profilaxia em oposição aos outros 2 estudos que comparam a pedido versus profilaxia.</p>
<p>59.</p>	<p><b>Fitusiran: Percentage of Participants With Zero Bleeds in the Efficacy Period</b></p>  <p>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. Srinastava A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kariet G, et al. ISTH 2022. Abstract LB 01.1</p>	<p>Outra forma de analisar a eficácia é analisar a percentagem de participantes com 0 hemorragias no período de eficácia. E podem ver aqui as percentagens dos doentes que estão a receber profilaxia com fitusiran neste programa de ensaios clínicos que tiveram 0 hemorragias: 65,8 % no ensaio com inibidores, 50,6 % no ensaio A/B e 63,1 % no ensaio com profilaxia. Isto foi comparado com números muito menores nos doentes que não estavam a receber a profilaxia: 5,3 % dos doentes que recebiam agentes de bypass a pedido, 5 % dos doentes que recebiam fator a pedido e 16,9 % que recebiam profilaxia com fator.</p>
<p>60.</p>	<p><b>Fitusiran Prophylaxis Improved HRQOL as Measured by Haem-A-QoL Physical Health Domain</b></p>  <p>MIXCOVA model includes treatment arm and randomization strata of number of bleeds in the 5 months prior to study (L10, &gt;10) as fixed effects, baseline score as a covariate. *An MMRM model includes change from baseline in each study period (change from month 0 to day 1 and change from month 6 to month 7) as response variable, study period (Factor/PPA 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.          ANCOVA, analysis of covariance; Haem-A-QoL, Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HRQOL, health-related quality of life; MMRM, mixed model for repeated measure.          1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Srinastava A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kariet G, et al. ISTH 2022. Abstract LB 01.1</p>	<p>Outra forma de avaliar a eficácia dos novos medicamentos é analisar a qualidade de vida. Assim, para o programa do fitusiran, utilizaram o Haemophilia Quality-of-Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL), que é um questionário específico para a hemofilia. De notar que números mais baixos neste questionário de qualidade de vida, ou números mais negativos, são a medida benéfica que procuramos. Assim, estas tabelas demonstram o domínio da saúde física do questionário Haem-A-QoL. E, como se podem ver</p>

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

		<p>nos ensaios ATLAS com inibidores e ATLAS-A/B, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os doentes que receberam terapia a pedido — agente de bypass ou fator — e os doentes que receberam profilaxia com fitusiran, com uma melhoria da qualidade de vida para os doentes que receberam profilaxia com fitusiran. Para o ensaio ATLAS de profilaxia, podem ver que houve uma inclinação para uma pontuação mais baixa no grupo de profilaxia com fitusiran, mas este número não foi estatisticamente significativo. Assim, ao compararmos os doentes que recebem um tipo de profilaxia com outro, observámos um impacto menor do que ao compararmos os que recebem terapia a pedido com a profilaxia com fitusiran.</p>
<p>61.</p>	<p><b>Fitusiran Prophylaxis Improved HRQOL as Measured by Haem-A-QoL Total Score</b></p>  <p><small>*MCMCVA model includes treatment arm and randomization strata of number of bleeds in the 6 months prior to study (0.10, &gt;10) as fixed effects, baseline score as a covariate. <sup>†</sup>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/SPA prophylaxis period and Fitusiran treatment period) and baseline score at month -6 as fixed effects, and a robust random 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. 1. Young G, et al. Lancet. 2022;401:1427-1437. 2. Srinivasa A, et al. Lancet Haematol. 2022;19:e320-e329. 3. Konec G, et al. IDW 2022. Abstract LB 01.1.</small></p>	<p>Utilizando o mesmo questionário de qualidade de vida, mas analisando a pontuação total do Haem-A-QoL, é possível observar padrões semelhantes com melhorias mais drásticas na qualidade de vida nos doentes que recebem profilaxia com fitusiran, em comparação com o agente de bypass ou a terapia com fator a pedido. Mas nesta medição, pode ver-se de facto que houve uma diferença estatisticamente significativa entre os 2 tipos diferentes de profilaxia no estudo ATLAS de profilaxia.</p>
<p>62.</p>	<p><b>Overview of the Concizumab Clinical Trial Program</b></p>  <p><small>1. ClinicalTrials.gov: NCT03228669. 2. Parca S, J Blood Med. 2022;13:191-199. 3. ClinicalTrials.gov: NCT01951942. 4. ClinicalTrials.gov: NCT02490787. 5. Eckler H, et al. J Thromb Haemost. 2019;19:2184-2195. 6. ClinicalTrials.gov: NCT03196284. 7. ClinicalTrials.gov: NCT03196297. 8. ClinicalTrials.gov: NCT03741881. 9. ClinicalTrials.gov: NCT04083781. 10. ClinicalTrials.gov: NCT04083782. 11. ClinicalTrials.gov: NCT03055555.</small></p>	<p>Passando para o programa de ensaios clínicos do concizumab, pode ver-se um padrão semelhante ao que vimos no programa de estudos do fitusiran. Os doentes com hemofilia A ou B com inibidores foram estudados no ensaio de fase 2 explorer4 e depois neste ensaio explorer7 de fase 3. Os doentes sem inibidores foram estudados no ensaio de fase 2 explorer5 e depois no ensaio de fase 3 explorer8. E podem ver que também está a decorrer um ensaio pediátrico de fase 3 para doentes com ou sem inibidores. Mais uma vez, este programa de ensaios</p>

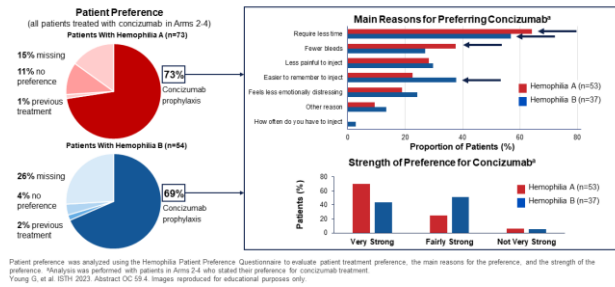
Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

		<p>clínicos de fase 3 e de fase 2 foi precedido por estudos de fase 1 que analisaram a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica. E, mais uma vez, existem ensaios de extensão a longo prazo para todos estes programas de fase 3.</p>																						
<p>63.</p>	<p><b>Explorer7 and Explorer8: Phase 3 Efficacy Data for Concizumab</b></p> <p><b>Explorer7<sup>1</sup></b> ABR at primary analysis cutoff* in people with hemophilia A or B with inhibitors ABR ratio 0.14 (0.07-0.29) (p &lt; .001; 86% reduction)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No Prophylaxis (Arm 1, n=19)</td> <td>11.8 (7.0-19.9)</td> </tr> <tr> <td>Concizumab Prophylaxis (Arm 2, n=33)</td> <td>1.7 (1.0-2.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Explorer8<sup>2</sup></b> ABR at 66-week cutoff in people with hemophilia A or B with inhibitors</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Estimated Mean ABR (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concizumab Prophylaxis (Hemophilia A, n=80)</td> <td>3.9 (6.6)</td> </tr> <tr> <td>Concizumab Prophylaxis (Hemophilia B, n=64)</td> <td>6.4 (14.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Includes participants previously on-demand that were randomized to receive concizumab prophylaxis (Arm 2, n=33), participants that transferred from the Explorer7 trial, and an additional group of participants that were on prior prophylaxis or on-demand (Arms 3 and 4, respectively, n=31). Across arms 1-4, a total of 144 patients (HA, n=80; HB, n=64) were exposed to concizumab prophylaxis (137 patients [arm 2, n=82; arm 3, n=5; arm 4, n=7]); randomized or allocated. 37 of 51 patients in arm 1 switched to concizumab prophylaxis after the main part of the trial. 1. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774. 2. Astermark J, et al. Blood. 2023;142(suppl 1):2609. Images reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	No Prophylaxis (Arm 1, n=19)	11.8 (7.0-19.9)	Concizumab Prophylaxis (Arm 2, n=33)	1.7 (1.0-2.9)	Group	Estimated Mean ABR (SD)	Concizumab Prophylaxis (Hemophilia A, n=80)	3.9 (6.6)	Concizumab Prophylaxis (Hemophilia B, n=64)	6.4 (14.3)	<p>Portanto, olhando para os dados de eficácia — mais uma vez, a ABR média estimada — para os programas explorer. O ensaio explorer7 comparou doentes sem profilaxia, ou seja, terapia a pedido, com doentes com profilaxia com concizumab. E pode ver-se que houve uma diminuição significativa na ABR média estimada nesta população de doentes: uma redução de 86%. Quando olhamos para os dados do ensaio clínico explorer8, estamos apenas a olhar para os doentes que estão a fazer profilaxia com concizumab que tinham hemofilia A — uma ABR média estimada de 3,9. E os doentes com hemofilia B, uma ABR média estimada de 6,4 (sem o grupo de comparação que vimos anteriormente).</p>										
Group	Estimated Mean ABR (95% CI)																							
No Prophylaxis (Arm 1, n=19)	11.8 (7.0-19.9)																							
Concizumab Prophylaxis (Arm 2, n=33)	1.7 (1.0-2.9)																							
Group	Estimated Mean ABR (SD)																							
Concizumab Prophylaxis (Hemophilia A, n=80)	3.9 (6.6)																							
Concizumab Prophylaxis (Hemophilia B, n=64)	6.4 (14.3)																							
<p>64.</p>	<p><b>Explorer7: HRQOL Was Improved With Concizumab</b></p> <p><b>Estimated Treatment Difference in Score, Concizumab Prophylaxis vs. No Prophylaxis (95% CI)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>SF-36v2 Domain or Component</th> <th>Estimated Treatment Difference (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bodily pain</td> <td>6.96 (-1.64 to 15.57)</td> </tr> <tr> <td>Physical functioning</td> <td>3.30 (-3.76 to 10.36)</td> </tr> <tr> <td>Role — physical</td> <td>4.71 (-2.70 to 12.12)</td> </tr> <tr> <td>General health</td> <td>10.18 (4.05 to 16.32)</td> </tr> <tr> <td>Vitality</td> <td>8.54 (1.74 to 15.33)</td> </tr> <tr> <td>Social functioning</td> <td>1.30 (-7.85 to 10.45)</td> </tr> <tr> <td>Role — emotional</td> <td>7.15 (1.76 to 12.53)</td> </tr> <tr> <td>Mental health</td> <td>11.10 (3.27 to 18.93)</td> </tr> <tr> <td>Physical health component</td> <td>2.34 (-3.81 to 8.48)</td> </tr> <tr> <td>Mental health component</td> <td>8.65 (1.07 to 16.22)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774. Image reproduced for educational purposes only.</small></p>	SF-36v2 Domain or Component	Estimated Treatment Difference (95% CI)	Bodily pain	6.96 (-1.64 to 15.57)	Physical functioning	3.30 (-3.76 to 10.36)	Role — physical	4.71 (-2.70 to 12.12)	General health	10.18 (4.05 to 16.32)	Vitality	8.54 (1.74 to 15.33)	Social functioning	1.30 (-7.85 to 10.45)	Role — emotional	7.15 (1.76 to 12.53)	Mental health	11.10 (3.27 to 18.93)	Physical health component	2.34 (-3.81 to 8.48)	Mental health component	8.65 (1.07 to 16.22)	<p>Ao analisar os estudos de qualidade de vida relacionada com a saúde efetuados para o programa de concizumab, foi escolhido o Questionário abreviado de 36 itens (SF-36), versão 2. Trata-se de um questionário muito geral sobre a qualidade de vida que analisa vários domínios ou aspetos da vida, mas não se concentra especificamente numa entidade de doença. Pode ver-se neste gráfico de floresta que houve uma tendência para a maioria, se não todos, desses domínios ou componentes se inclinarem para a profilaxia com concizumab. Mas também houve vários nos quais houve uma diferença estatisticamente significativa e melhorias no grupo da profilaxia com concizumab (saúde geral, vitalidade, saúde mental, melhoria emocional).</p>
SF-36v2 Domain or Component	Estimated Treatment Difference (95% CI)																							
Bodily pain	6.96 (-1.64 to 15.57)																							
Physical functioning	3.30 (-3.76 to 10.36)																							
Role — physical	4.71 (-2.70 to 12.12)																							
General health	10.18 (4.05 to 16.32)																							
Vitality	8.54 (1.74 to 15.33)																							
Social functioning	1.30 (-7.85 to 10.45)																							
Role — emotional	7.15 (1.76 to 12.53)																							
Mental health	11.10 (3.27 to 18.93)																							
Physical health component	2.34 (-3.81 to 8.48)																							
Mental health component	8.65 (1.07 to 16.22)																							

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

65.

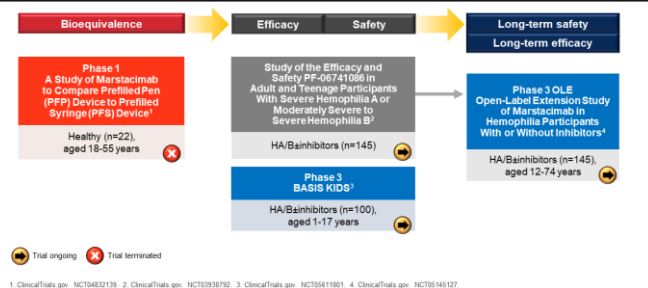
**Explorer8: Majority of Respondents Preferred Concizumab Over Their Previous Treatment**



No ensaio explorer8, foi também aplicado um questionário para saber se os doentes preferiam ou não o tratamento anterior em relação ao tratamento com concizumab para profilaxia. E como podem ver, tanto nos doentes com hemofilia A, a vermelho, como nos doentes com hemofilia B, a azul, a maioria dos doentes preferiu a profilaxia com concizumab ao seu regime profilático anterior. Foi então perguntado a estes doentes porque é que preferiam a profilaxia com concizumab. E podem ver aqui uma série de razões. As principais razões pelas quais os doentes com hemofilia A ou B preferiram a profilaxia com concizumab foram necessitarem de menos tempo para receber a profilaxia e terem menos hemorragias. E isto verificou-se tanto para a hemofilia A como para a hemofilia B. Mas os doentes com hemofilia B também sentiram que era mais fácil lembrarem-se de injetar do que realizar o seu programa profilático anterior. Quando se analisa a força da preferência pelo concizumab, a maioria dos doentes considera que prefere muito fortemente ou razoavelmente fortemente a profilaxia com concizumab ao seu regime profilático anterior.

66.

**Overview of the Marstacimab Clinical Trial Program**



Finalmente, olhando para o programa de ensaios clínicos do marstacimab, podemos ver que o ensaio BASIS combinou todos os doentes nos seus ensaios individuais — olhando para os doentes com hemofilia A ou B com ou sem inibidores — no seu ensaio de fase 3 para doentes adultos e pediátricos. Estes ensaios de fase 3 ainda estão a decorrer, bem como o ensaio de extensão a longo prazo. E, mais uma vez, antecedeu-se um ensaio de fase 1 que analisa a farmacocinética do medicamento.

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na 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> <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> <p><small>*Mean (range) duration of marstacimab treatment: 12.1 (11.5-13.1) months. †Mean (range) duration of marstacimab treatment: 11.5 (9.9-12.8) months. ATP: active treatment phase; LTE: long-term extension; RP: routine prophylaxis. Maitin D. et al. Blood. 2023;142(suppl 1):285.</small></p>	<p>Para o programa de ensaios clínicos com marstacimab, acabámos de receber dados de eficácia sobre a ABR média estimada. Mas podem ver aqui no lado esquerdo da tabela para os doentes que receberam apenas o fator a pedido, houve uma diferença estatisticamente significativa ou uma redução de 92 % entre o grupo a pedido e o grupo da fase de tratamento ativo do ensaio de fase 3. E também podem ver que os dados da fase de tratamento ativo persistiram no grupo de extensão a longo prazo. No lado direito, podem ver os doentes que estavam a receber profilaxia com fator, comparando-os com os doentes na fase de tratamento ativo a receber profilaxia com marstacimab. E pode ver-se uma redução de 36 % nessa ABR média estimada. E, mais uma vez, continuando nessa fase de extensão de longo prazo.</p>
<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>Então, qual é a conclusão geral de todos estes dados de eficácia? Verificamos que as taxas de hemorragia nestes programas de ensaios clínicos de fase 3 mostraram melhorias em comparação com a profilaxia a pedido e também em comparação com a profilaxia com fator nos estudos que analisaram essa questão. Mas as ABR eram um pouco mais elevadas do que talvez tivéssemos esperado, sendo o número mais elevado uma ABR de 6,4 hemorragias por ano. Portanto, algo em que pensar e algo a ter em conta quando se pensa sobre estes medicamentos para os nossos doentes. Verificamos também que, apesar de a qualidade de vida ser comparável a outros regimes profiláticos, parece haver uma melhoria significativa ou um benefício para os agentes de reequilíbrio, especialmente quando se compara com a terapia a pedido.</p>

69.

**Fitusiran and Concizumab: Thromboembolic Risks**

**Both fitusiran and concizumab were safe and well-tolerated in phase 3 clinical trials, but carry a potential risk of thromboembolic events**

Agent	Clinical Trial	Thromboembolic Events
Fitusiran	ATLAS-INH <sup>1</sup>	4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients: • DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (venous), superficial thrombophlebitis (non-serious) • AT active before onset: 11.9%, 7.6%-11.6%
	ATLAS-A/B <sup>2</sup>	No suspected/confirmed thromboembolism
	ATLAS-PPX <sup>3</sup>	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients • Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye) • After treatment restart, no thromboembolic events were reported
Concizumab	Explorer7 <sup>4</sup>	During "on-treatment" period: • Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction; non-fatal) During "on-treatment, without data on initial regimen" period: 0 events
	Explorer8 <sup>5</sup>	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients • DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient; acute myocardial infarction in 1 patient; all non-fatal

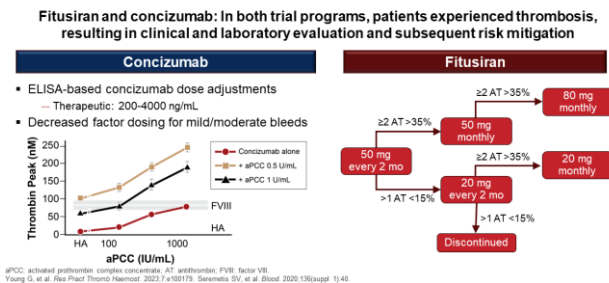
<sup>1</sup>The period during which patients were exposed to CO treatment with BPAa or concizumab treatment. <sup>2</sup>The period during which patients were exposed to CO treatment with BPAa or concizumab treatment, with the inclusion of the data on the initial concizumab regimen. <sup>3</sup>DVT, deep vein thrombosis; TEAE, treatment-emergent adverse event; VTE, venous thromboembolism. <sup>4</sup>Young G, et al. *Lancet*. 2022;401:1657-1657. <sup>5</sup>Sorensen A, et al. *Lancet Haematol*. 2023;5:e322-e332. <sup>3</sup>Kavel G, et al. *ISHT 2022 Abstract LB 01 1 4*. Matsushita T, et al. *N Engl J Med*. 2023;389:783-794. <sup>5</sup>Autarank J, et al. *Blood*. 2023;142(suppl 1):2609.

Mas e os riscos ou acontecimentos adversos com estes medicamentos? Então, o programa de ensaios clínicos com marstacimab não identificou quaisquer riscos tromboembólicos ou quaisquer doentes que tenham sofrido trombose. Mas ambos os programas de ensaios clínicos com fitusiran e concizumab tiveram doentes que sofreram trombose durante os seus estudos de fase 3. Podem ver aqui o esboço dos vários estudos em que ocorreram acontecimentos tromboembólicos.

O estudo ATLAS com inibidores: registaram-se 4 acontecimentos adversos de especial interesse associados ao tratamento, especificamente tromboembolismo venoso suspeito ou confirmado, que ocorreu em 2 doentes. O ensaio ATLAS-A/B: não se registaram acontecimentos tromboembólicos, mas o ensaio ATLAS de profilaxia registou 2 acontecimentos tromboembólicos suspeitos ou confirmados em 2 doentes. Além disso, o programa de ensaios clínicos com concizumab, o programa explorer7, teve 1 doente que sofreu um acontecimento tromboembólico e o programa explorer8 teve 2 doentes que sofreram acontecimentos tromboembólicos.

70.

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



Então, o que sucedeu com estes acontecimentos tromboembólicos? Provocaram pausas nos programas de ensaios clínicos e levaram as empresas que investigam estes medicamentos a analisar a razão pela qual estes doentes sofreram tromboembolismos e que medidas de mitigação do risco poderiam ser tomadas para as evitar. No ensaio do concizumab, após a implementação da estratégia de mitigação do risco, os doentes são submetidos a um ajuste da dose de concizumab com base num ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). É testado o nível de concizumab do doentes após 4 semanas de

Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

		<p>tratamento e, em seguida, a dose é ajustada para atingir um intervalo terapêutico de 200 a 4000 ng/ml. Além disso, com base em estudos de geração de trombina, houve uma diminuição das recomendações para a dosagem do fator em doentes com hemorragias ligeiras e moderadas. No programa de ensaios clínicos do fitusiran, houve um ajuste de dose mais específico que foi recomendado com base na atividade da antitrombina. E como podem ver na figura do lado direito deste diapositivo, existem várias opções de ajuste de dose para estes doentes com base na sua atividade antitrombina. Se a antitrombina for superior a 35 %, recomenda-se o aumento da dose e, se a antitrombina for inferior a 15 %, recomenda-se a diminuição da dose, com a possibilidade de interromper o medicamento se o nível de antitrombina não atingir esse intervalo específico. Para além disso, e não assinalado neste diapositivo, existe também uma dosagem reduzida de fator para hemorragias ligeiras a moderadas que é recomendada para ser tomada em simultâneo com fitusiran.</p>						
71.	<p><b>Fitusiran, Concizumab, and Marstacimab: Overall Favorable Safety Profiles in Phase 3 Trials</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fitusiran (ATLAS-INH,<sup>1</sup> ATLAS-A/B,<sup>2</sup> ATLAS-PPX<sup>3</sup>)</th> <th>Concizumab (Explorer7<sup>4</sup> and Explorer8<sup>5</sup>)</th> <th>Marstacimab (Basis<sup>6</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <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> </td> <td> <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> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Most common AEs (reported in phase 2):</b> Hemarthrosis, injection-site reactions, arthralgia, and hematoma</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> </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ULN, upper limit of normal; URTI, upper respiratory tract infection.  <sup>1</sup> Young G, et al. <i>Lancet</i>. 2023;401:1627-1637. <sup>2</sup> Srinivasan A, et al. <i>Lancet Haematol</i>. 2023;10:e322-e332. <sup>3</sup> Konec G, et al. <i>BMJ</i>. 2022; Abstract LB 01.1.4. Matsushita T, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2023;389:793-794. <sup>4</sup> Astermark J, et al. <i>Blood</i>. 2023;142(suppl 1):2609. <sup>5</sup> Matero D, et al. <i>Blood</i>. 2023;142(suppl 1):265. <sup>6</sup> Mallangi J, et al. <i>Br J Haematol</i>. 2023;200:240-248.</small></p>	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 hematoma</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>	<p>Quando olhamos para as preocupações adicionais de segurança para cada um desses programas de ensaios clínicos, são realmente muito tranquilizadores e, em geral, têm um perfil de segurança muito favorável. E no ensaio do fitusiran, um aspeto a ter em conta em termos de acontecimentos adversos foi o aumento das enzimas hepáticas. Em alguns doentes, estes aumentos das enzimas hepáticas foram superiores a 3 vezes o limite superior do normal. Portanto, é algo a ter em conta quando se considera este medicamento para os doentes. No ensaio do concizumab, também se registaram alterações laboratoriais, especificamente aumentos do dímero D e elevação dos fragmentos 1 e 2 da protrombina. E depois, no ensaio do marstacimab, podemos ver</p>
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 hematoma</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>						



Inclinando a balança de volta ao normal: avaliação de terapias de reequilíbrio para obter hemostasia na hemofilia

que não existiram acontecimentos adversos específicos atribuídos ao próprio medicamento. Mas em todos os 3, podemos ver aumentos nas reações no local da injeção e, em seguida, acontecimentos adversos esperados que anteciparíamos com a população em geral (por exemplo, infecções das vias respiratórias superiores, dores de cabeça, dor abdominal) e, em seguida, coisas específicas associadas à população hemofílica (hemartrose ou artralguas) que estão associadas à hemofilia de longa duração.

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>
	Befovacimab	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)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 2 (NCT05789524; PRESent-2); 3 years of extension data with low ABR (n=20); all bleed ABR reported as 1.0 (96% reduction from baseline)</li> </ul> </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	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proof of concept was successful; current status unknown</li> </ul>
	Anti-PS mAb	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proof of concept was successful; current status unknown</li> </ul>

APC: activated protein C; CNS: central nervous system; mAb: monoclonal antibody; MOA: mechanism of action; PS: protein S; TFPI: tissue factor pathway inhibitor. Guiberteau R, et al. *Pharmacokinetics (Blood)*. 2022;15:1183. Taghji T, et al. *ADN*. 2022. Abou 183. Marikang, et al. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:670526. Jiang M, et al. *Blood Adv*. 2022;6:3304-3314. Zhao X-Y, et al. *Nat Commun*. 2020;11:2952. Prince R, et al. *Blood*. 2018;131:1360-1371. Jiang M, et al. *Blood*. 2023;142:1671-1681.

Quando olhamos para outros agentes de reequilíbrio, podemos ver que alguns têm origem através da linha de ensaios clínicos. Existem 3 agentes anti-TFPI que estão a ser analisados. O agente MG1113 concluiu um ensaio clínico de fase 1 e está a recrutar para a fase seguinte, apresentando dados pré-clínicos e de fase 1 semelhantes aos de outras moléculas anti-TFPI. No entanto, houve 2 moléculas anti-TFPI anteriores em que este estudo foi terminado devido a um aumento da hemorragia ou a um aumento dos acontecimentos tromboembólicos venosos. No que diz respeito às moléculas anti-proteína C ativada, o programa de ensaios clínicos da SerpinPC é o mais avançado, estando atualmente em ensaios clínicos de fase 3. Os ensaios clínicos PRESent-3 estão abertos ao recrutamento de doentes neste momento. E depois podemos ver que existem alguns estudos pré-clínicos: uma molécula anti-proteína C ativada e 2 moléculas anti-proteína S que estão atualmente a ser investigadas.

73.

**Clinical Practice Implications of Rebalancing Therapies: A Functional Cure?**

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>

LFT: liver function test

Então, o que é que isto significa para os nossos doentes? Na minha opinião, significa que as coisas estão a ficar um pouco mais complicadas. Mas também significa que temos muito mais opções. Assim, pensando especificamente nos agentes de reequilíbrio e nas vantagens destes agentes: verifica-se uma melhoria da ABR. Portanto, a questão é: como os nossos doentes têm diminuições nas suas ABR, as suas atividades da vida diária podem ser um pouco mais fáceis para eles? Podem ter mais experiências, como o aumento da atividade física e a participação em desportos, do que tinham anteriormente? Podem ser realizados pequenos procedimentos com um aumento mínimo do tratamento profilático ou tratamento adicional após os procedimentos? Tudo isto é possível com estes medicamentos. À medida que aprendemos mais sobre eles, vamos poder saber onde é traçada essa linha. Quanto é que é demasiado? O que é que podemos permitir que os nossos doentes façam e quando é que ainda devemos dizer não aos nossos doentes?

À medida que vemos melhorias na qualidade de vida, começamos a ver mais equidade na saúde destes doentes, e podemos proporcionar-lhes mais oportunidades. E os agentes de reequilíbrio têm o potencial de mostrar melhorias em todos estes aspetos da vida, especialmente com a hemostasia em estado estacionário e a facilidade de administração que todos eles permitem. No entanto, existem alguns inconvenientes. As preocupações trombóticas que mencionei não devem ser ignoradas e não devem ser descartadas. E mesmo as estratégias de mitigação do risco de exigir doses mais baixas de fator para hemorragias ligeiras e moderadas é algo que vai exigir muita educação tanto para os nossos doentes como para outros prestadores que possam estar a ver os nossos doentes em situações de

		<p>emergência ou urgência. Temos de começar a pensar mais em procedimentos cirúrgicos importantes e na forma como vamos tratar os nossos doentes nestas circunstâncias. Teremos tempo para interromper estes tratamentos profiláticos de reequilíbrio, ou teremos de fazer um co-tratamento com o agente de reequilíbrio e produtos de fator? Mais uma vez, pensar nesses ajustes de dose em função das circunstâncias do procedimento cirúrgico. E também vamos ter que estar atentos às anomalias laboratoriais que são de esperar com estes medicamentos. A elevação dos testes de função hepática que observamos com o fitusiran, os dímeros-D elevados que observámos com o concizumab — são aspetos sobre os quais teremos de educar os nossos doentes e considerar no contexto da sua saúde total. E se devemos ou não considerar um medicamento versus outro devido a esses problemas de saúde ou complicações de outros problemas de saúde para cada doente individual.</p>
--	--	--