

Enfoque de investigación: Lograr el equilibrio hemostático en la hemofilia con terapias emergentes

Introducción

En este módulo, Miguel A. Escobar, MD; Margareth C. Ozelo, MD, PhD; y Runhui Wu, MD, PhD, brindan una descripción general del panorama en evolución del tratamiento de la hemofilia, incluidos los nuevos agentes para reequilibrar la homeostasis, las mejores prácticas para integrar estos agentes en su práctica clínica y cómo abordar las barreras comunes a la atención y la adherencia del paciente.

Los puntos clave de los que habla este módulo se ilustran con miniaturas del conjunto de diapositivas descargables de PowerPoint que lo acompañan, que puede encontrar [aquí](#) o descargar al hacer clic en cualquiera de las miniaturas de diapositivas de este módulo.

Desafíos de las terapias existentes para la hemofilia

Los pacientes con hemofilia experimentan muchos desafíos a lo largo de su vida

Dr. Miguel A. Escobar:

Los pacientes con hemofilia experimentarán muchos desafíos a lo largo de su vida, ya sean emocionales, físicos o logísticos. Por lo tanto, los profesionales de la salud deben darse cuenta de que estos desafíos van a diferir de un paciente a otro. Al abordar estos desafíos, los profesionales de la salud debemos tener en cuenta que la forma en que los abordamos diferirá geográficamente, de un país a otro o de un centro de tratamiento de hemofilia (CTH) a otro.

Los desafíos de la atención médica varían entre los pacientes

Dr. Miguel A. Escobar:

Algunos de los mayores desafíos en el manejo de la hemofilia incluyen el diagnóstico, el acceso a la atención y la terapia profiláctica. Aunque el diagnóstico no es una barrera importante para obtener atención en Estados Unidos, ciertamente puede ser un desafío en otras partes del mundo, particularmente en los países en desarrollo.

La atención multidisciplinaria es clave para el manejo exitoso de la hemofilia, pero los pacientes en muchas partes del mundo experimentan dificultades para poder acceder a la atención de un equipo multidisciplinario. Por ejemplo, aproximadamente el 20% de los pacientes con hemofilia en Estados Unidos no tienen acceso a atención multidisciplinaria.¹

Hay muchas razones por las que los pacientes pueden no tener acceso a una atención adecuada, por lo que es importante que los profesionales de la salud puedan considerar los matices de estos desafíos. Por ejemplo, la profilaxis hematológica intravenosa continua para prevenir el sangrado es una de las estrategias de manejo más importantes para tratar la hemofilia. Sin embargo, el alto costo y la naturaleza intensiva de este tratamiento presentan grandes desafíos para los pacientes tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo.

Por último, aunque existen muchos retos centrados en el paciente, también hay una escasez mundial de especialistas, especialmente hematólogos. En otras palabras, simplemente no hay suficientes especialistas para atender a los pacientes con trastornos hemorrágicos.^{2,3}

¿Cuáles son las necesidades no satisfechas de la atención de la hemofilia en la actualidad?

Dr. Miguel A. Escobar:

Abordar los muchos desafíos que se observan en la atención de la hemofilia hoy en día requiere que los profesionales de la salud los analicen tanto desde la perspectiva del paciente como desde la propia. Es probable que un paciente adulto piense en sus necesidades de atención médica de manera muy diferente a su profesional

de la salud. Es posible que les preocupe más la forma en que su afección y el tratamiento podrían afectar sus responsabilidades diarias, como su trabajo. Otra preocupación importante para muchos pacientes adultos es si podrán cubrir los costos financieros de su tratamiento. Los pacientes también pueden estar preocupados por la autodivulgación, el impacto que pudiera tener en sus relaciones interpersonales y la posible pérdida de independencia. Todas estas son perspectivas que los profesionales de la salud deben tener en cuenta a la hora de desarrollar planes de tratamiento para los pacientes, y son fundamentales para que un equipo de atención multidisciplinario las aborde.

Desde el punto de vista del personal de atención médica, lo que más nos preocupa es mejorar los resultados de los pacientes con trastornos hemorrágicos, especialmente la hemofilia. Nuestros objetivos son garantizar que los pacientes tengan 0 o mínimas hemorragias, que no tengan artropatía y que reduzcan la carga del tratamiento; garantizar que puedan tolerar la terapia; y prevenir el deterioro de la calidad de vida. Al abordar la preocupación de mejorar los resultados de los pacientes, un factor importante aquí es la adherencia.^{4,5}

¿Cuáles son las necesidades no satisfechas de la atención de la hemofilia hoy en día en sistemas de salud económicamente desiguales?

Dr. Miguel A. Escobar:

Además de reconocer las diferencias entre las perspectivas del paciente y del profesional de la salud, los profesionales de la salud también deben comprender que no existe un método único para abordar las necesidades no satisfechas en la atención de la hemofilia. Los desafíos diferirán de un paciente y de un país a otro. Un factor clave que contribuye a estas diferencias es la desigualdad en los sistemas nacionales de salud. La realidad es que muchos pacientes que viven en países en desarrollo tienen un acceso mínimo a la atención médica en comparación con los que viven en países desarrollados. Sin embargo, incluso en los países desarrollados, existe una desigualdad en la atención médica basada en el nivel socioeconómico.

El objetivo del sistema de salud debería ser garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos, pero es cierto que existen limitaciones presupuestarias en cualquier sistema nacional. Además, algunos países carecen de infraestructura de atención médica o tienen dificultades para gestionar los registros de sus pacientes, lo que dificulta el acceso a la atención. Las diferencias que existen en la estructura de los sistemas de reembolso de la atención médica y los factores culturales entre países juegan también un papel para que los pacientes busquen atención. Por último, la falta de conocimiento de la hemofilia tanto entre los pacientes como entre los profesionales de la salud puede retrasar el diagnóstico y el inicio de la atención en todo el mundo.

Para abordar estas necesidades no satisfechas, los profesionales de la salud deben tener en cuenta las limitaciones en atención médica de cada ubicación geográfica, así como los factores culturales y socioeconómicos de cada paciente. Una forma de cerrar estas brechas en la atención es aumentar las opciones de tratamiento y la atención en el hogar.⁵

Adherencia a terapias de larga duración

Dr. Miguel A. Escobar:

Lamentablemente, las necesidades no satisfechas pueden dar lugar a una falta generalizada de cumplimiento del tratamiento a largo plazo, lo que ya supone un desafío para muchos pacientes con enfermedades crónicas.

Por ejemplo, la falta de adherencia a la terapia entre los pacientes con hipertensión es del 27% al 40% a nivel mundial. La falta de adherencia a la terapia antihipertensiva es un desafío aún mayor en los países en desarrollo frente a los países desarrollados.⁶ Esta tasa de falta de adherencia es bastante alta, sobre todo si se tiene en cuenta que este tratamiento suele ser un medicamento que se toma por vía oral. La tasa de no adherencia a los antidepresivos oscila entre el 15% y el 70%.⁷ La adherencia a la medicación para el asma es aún menor, ya que entre el 30% y el 70% de los pacientes no se adhieren.⁸ Por último, la adherencia a los medicamentos antirretrovirales para el VIH varía entre el 19% y el 42%.⁹

Estas estadísticas ilustran que la falta de adherencia a la terapia es típica de los pacientes con enfermedades crónicas que requieren terapia a largo plazo. Esto es exactamente lo que sucede con nuestros pacientes que tienen hemofilia.

5 dimensiones que interactúan y que afectan a la adherencia

Dr. Miguel A. Escobar:

Según la OMS, hay 5 dimensiones que interactúan entre sí y que pueden afectar a la adherencia del paciente. Una dimensión se relaciona específicamente con el paciente, y otra con la terapia que está recibiendo. Otras dimensiones abarcan factores socioeconómicos, del sistema de salud y se relacionan con enfermedades o trastornos.⁵

Factores que afectan la adherencia al tratamiento

Dr. Miguel A. Escobar:

Creo que es importante mencionar esto porque todos los desafíos que enfrentan nuestros pacientes con hemofilia caen en una de estas dimensiones. Aunque la gran cantidad de factores que afectan la adherencia puede parecer abrumadora, organizarlos en categorías específicas puede hacer que sean más fáciles de abordar.

De hecho, esto se aplica no solo a la hemofilia, sino también al manejo de muchas enfermedades crónicas.¹⁰

¿Por qué es importante la adherencia en el tratamiento en la hemofilia?

Dr. Miguel A. Escobar:

¿Por qué es especialmente importante la adherencia al tratamiento en pacientes con hemofilia? En primer lugar, los datos muestran que la adherencia constante al tratamiento disminuye la artropatía y previene las hemorragias. Por lo tanto, la adherencia disminuye la frecuencia de ingresos al hospital y a los servicios de urgencias.

La buena adherencia al tratamiento también aumenta la tolerancia a altos niveles de actividad y se asocia con un mejor rendimiento y logros académicos o laborales. Tal vez contradictoriamente, la adherencia al tratamiento garantiza que la terapia sea más rentable para todos, tanto para los pacientes como para la sociedad. Esta idea se demuestra cuando se entiende que los pacientes más sanos que se adhieren al tratamiento tienen menos probabilidades de buscar atención costosa en el departamento de emergencias. En última instancia, una mayor adherencia al tratamiento mejora la calidad de vida de los pacientes.^{11,12}

Definición de adherencia y sus medidas

Dr. Miguel A. Escobar:

Ahora bien, ¿cuál es la definición de adherencia? ¿Qué tipo de medidas pueden utilizar los profesionales de la salud para cuantificar la adherencia? La definición más aceptada en el tratamiento de la hemofilia es: Los pacientes que infunden entre el 75% y el 80% o más de las dosis prescritas pueden clasificarse como adherentes.

Medir la adherencia podría ser tan simple como solicitar información a los pacientes o a sus cuidadores/familias. Los profesionales de la salud también pueden contar los viales de los pacientes o supervisarlos directamente para medir la adherencia. Hoy en día, muchos profesionales de la salud prefieren el monitoreo electrónico para hacerlo de manera eficiente. Los ensayos farmacológicos también son una forma cuantitativa de medir la adherencia. Por último, los profesionales de la salud pueden evaluar los resultados clínicos para determinar si un paciente se adhiere al tratamiento.^{13,14}

¿Cómo podemos medir la adherencia?

Dr. Miguel A. Escobar:

Algunos métodos para medir la adherencia son más precisos que otros. El método más preciso puede depender de si el tratamiento es a demanda o profilaxis.

De acuerdo con la literatura, varios investigadores han ideado sistemas de puntuación para caracterizar la adherencia. Un sistema de puntuación se basa en la revisión de los registros de factores prescritos y de infusión.¹⁵ También existen medidas cuantitativas multidimensionales de adherencia. Uno de ellos se denomina VERITAS-PRN, que es un cuestionario de autoinforme que se utiliza para determinar la adherencia a la terapia a demanda.¹⁶ Otro se llama VERITAS-Pro, que es un cuestionario de autoinforme que se utiliza para determinar la adherencia a la terapia profiláctica.¹⁷ Estas herramientas pueden ser muy útiles. Además del autoinforme, la adherencia del paciente también se puede determinar a través de una evaluación retrospectiva de la farmacia y los registros médicos.

Adherencia al tratamiento en EE. UU.

Dr. Miguel A. Escobar:

Ahora que sabemos cómo se define y mide la adherencia, quiero hablar sobre la tasa de adherencia al tratamiento entre los pacientes con hemofilia en Estados Unidos. Los datos provienen de muchas fuentes, a saber, encuestas, el cuestionario VERITAS-Pro, registros de farmacia o infusión, y un ensayo clínico aleatorizado.

Los datos muestran que los pacientes que más se adhieren fueron los inscritos en el ensayo clínico. Esto es esperable, ya que los estándares clínicos suelen implicar un seguimiento más intensivo de los pacientes. Aunque la adherencia fue del 96% entre los participantes de los ensayos clínicos, lo que realmente muestran los datos es que la adherencia es mucho menor en situaciones del mundo real. Por ejemplo, según los datos de los registros de infusión, la adherencia fue muy baja. En los niños, la adherencia fue del 26%; en adultos, la adherencia fue del 39%. Al utilizar los registros de farmacia, la adherencia fue de aproximadamente el 50% entre adolescentes y adultos jóvenes.

Según el cuestionario VERITAS-Pro, la adherencia entre los adolescentes fue del 30%. Por último, según los datos de la encuesta, la adherencia tanto en niños como en adultos osciló entre el 58% y el 73%. Aunque hay mucha variabilidad entre estos informes, la moraleja sigue siendo la misma: se debe hacer un trabajo importante para mejorar la adherencia a la terapia de hemofilia entre los pacientes en Estados Unidos.¹¹

Estudio prospectivo: Cumplimiento del tratamiento en pacientes de 13 a 25 años

Dr. Miguel A. Escobar:

Un estudio prospectivo y multicéntrico realizado en Escandinavia incluyó a pacientes con hemofilia grave y moderada de 13 a 25 años de edad. Este estudio abarcó a 108 pacientes que respondieron a un cuestionario que evaluaba sus conocimientos sobre hemofilia y su adherencia al tratamiento profiláctico. Los investigadores informaron que un 96% de los pacientes eran conscientes del tipo y la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, un sorprendente 23% de los pacientes que recibieron profilaxis informaron que no estaban disponibles para el concentrado prescrito en algún momento, lo que ilustra que la falta de adherencia al tratamiento puede deberse a problemas de acceso más que al conocimiento del paciente.

Los datos también mostraron que el 24% de los pacientes (con una edad media de 17.2 años) seguían necesitando algún tipo de apoyo de sus padres con su tratamiento. Como nota positiva, el 86% de los pacientes informaron que experimentaron las mismas oportunidades en la vida que las personas sin hemofilia.¹⁸

Estudio prospectivo: Cumplimiento del tratamiento en pacientes de 13 a 25 años de edad

Dr. Miguel A. Escobar:

En este mismo estudio, los investigadores preguntaron a los pacientes cuáles consideraban que eran los aspectos más difíciles de tener hemofilia. Cabe destacar que muchos participantes informaron problemas para adherirse al tratamiento, como dificultad para recordar tomar su concentrado y problemas para tener que realizar la venopunción. Ciertamente, manejar una enfermedad crónica en la que los pacientes deben soportar infusiones intravenosas 2 o 3 veces por semana no es fácil. Otras dificultades incluían las restricciones a la actividad física y la carga de contarles a los demás sobre su enfermedad.

Es importante destacar que el 41% de los pacientes informaron que no siguieron el tratamiento prescrito al menos una vez y no pudieron determinar si estos períodos de incumplimiento fueron a largo o corto plazo. Esto muestra que hay matices al cuantificar la adherencia: los pacientes pueden considerar que se adhieren al tratamiento, pero no siguen específicamente las instrucciones con respecto a cómo se prescribe un agente. Otros pacientes pueden adherirse al tratamiento en general, pero tienen breves casos de falta de adherencia.¹⁸

Estudio prospectivo: Cumplimiento del tratamiento en adultos de 25 a 87 años de edad

Dr. Miguel A. Escobar:

A continuación, los investigadores administraron la misma encuesta con algunas modificaciones a 413 pacientes con hemofilia que tenían entre 25 y 87 años. Entre estos participantes, el 4% experimentó una interrupción en su tratamiento profiláctico durante <1 mes; el 6% suspendió la profilaxis después de un promedio de 16 años. A diferencia de la encuesta anterior, solo el 43% de los participantes pensaba que tenía las mismas oportunidades que las personas sanas.

Los participantes informaron que los aspectos más difíciles de tener hemofilia fueron:

- Ansiedad relacionada con someterse a cirugías
- No poder recibir tratamiento para una hemorragia o recibir un tratamiento incorrecto
- No poder realizar actividad física
- Dificultad para planificar el futuro
- Posibles consecuencias de contraer el VIH y la hepatitis

Muchos de estos desafíos se relacionan con la edad de esta población de pacientes.¹⁹

Estos resultados ponen de manifiesto las diferentes perspectivas entre los pacientes pediátricos y adultos en lo que respecta a la adherencia.

Estudio prospectivo: Cumplimiento del tratamiento en adultos de 25 a 87 años

Dr. Miguel A. Escobar:

A los pacientes de esta población del estudio también se les preguntó qué pensaban que mejoraría la vida de los pacientes con hemofilia. Teniendo en cuenta que este estudio se realizó en 2010, muchos pacientes dijeron que darían prioridad a lo siguiente.¹⁹

- Concentrados con vidas medias más largas
- Terapias profilácticas
- Opciones de tratamiento en el hogar
- Terapia genética
- Mejora de la cooperación entre los CTH y los hospitales/clínicas
- Curas para el VIH y la hepatitis

Afortunadamente, la investigación médica ha recorrido un largo camino en la última década, con avances en concentrados con vidas medias más largas y moléculas aprobadas para la terapia genética. Sin embargo, el aumento de las oportunidades de tratamiento en el hogar y la mejora de la cooperación entre los CTH son áreas en las que los profesionales de la salud pueden seguir mejorando.

La adherencia a la profilaxis disminuye con la edad

Dr. Miguel A. Escobar:

Este estudio es un estudio transversal basado en cuestionarios que se llevó a cabo en los Países Bajos. Este cuestionario se aplicó a niños, adolescentes y adultos para determinar cómo afecta la edad a la adherencia al tratamiento de los pacientes.

La adherencia comienza siendo muy alta, del 90% entre los niños. Creo que está claro que estos niños son muy adherentes porque sus padres son los que administran el tratamiento. Una vez que se asigna la responsabilidad

del tratamiento a los adolescentes, la adherencia se redujo del 90% a aproximadamente el 70%. Además, el 28% de estos individuos se adhirieron de manera subóptima al tratamiento, lo que significa que recibían algún tratamiento, pero no seguían completamente las instrucciones prescritas. El 3% de los adolescentes no se adhirió en absoluto.

Si nos fijamos en la población adulta, la adherencia cae aún más. Solo aproximadamente el 50% de los pacientes adultos se adhirieron al tratamiento tal como se les prescribió, y el 35% se adhirieron de alguna manera. El número de pacientes adultos no adherentes aumentó al 14%. Por lo tanto, los datos demuestran claramente una marcada disminución de la adherencia a la profilaxis con el aumento de la edad.²⁰

Encuesta mundial sobre hemofilia A: Barreras para la profilaxis

Dr. Miguel A. Escobar:

En cuanto a las barreras para la profilaxis, en 2006 se realizó un estudio mundial muy importante, en el que se encuestó a 16,115 pacientes con hemofilia A de 147 CTH diferentes para determinar los factores que afectan la adherencia al tratamiento. Un asombroso 75% de los pacientes no entendía los beneficios potenciales de la adherencia al tratamiento, y el 67% de los pacientes negaban su tratamiento. Estas estadísticas demuestran que los profesionales de la salud deben hacer un mejor trabajo para educar a sus pacientes sobre los beneficios de la terapia profiláctica.

El acceso venoso deficiente también se reportó como una barrera para la adherencia en el 66% de los pacientes. Cabe destacar que esta encuesta se realizó en 2006, cuando no había otras opciones para los pacientes con hemofilia además del tratamiento intravenoso. El primer tratamiento para el SC se aprobó en 2017, proporcionando a los pacientes una forma de superar esta barrera a la adherencia.

Otros factores importantes que afectaron la capacidad de los pacientes para adherirse a su tratamiento incluyeron la falta de compromiso de los padres o la familia y la interferencia con su estilo de vida. La rebelión adolescente fue citada por el 48% de los pacientes, lo que puede explicar parte de la disminución que se observó en la adherencia entre las transiciones de la infancia a la adolescencia. Por último, el 42% de los pacientes refirieron falta de tiempo para el tratamiento.²¹

Barreras a la profilaxis: Perspectiva del paciente

Dr. Miguel A. Escobar:

En general, varios estudios muestran temas comunes entre las barreras a la profilaxis que informaron los pacientes. Hay factores personales, como el olvido o la falta de compromiso; edad; transición a la edad adulta; y la falta de apoyo social o familiar. Los eventos hemorrágicos poco frecuentes, combinados con preocupaciones sobre complicaciones y alteraciones en el estilo de vida, también pueden contribuir a la falta de adherencia al tratamiento.

También hay que tener en cuenta las barreras estructurales, como los costos directos o indirectos relacionados con el tratamiento, las dificultades para conseguir un reembolso y la disponibilidad de las terapias prescritas. Tanto los pacientes como quienes pagan a menudo carecen de conocimiento sobre la importancia de los tratamientos prescritos.²¹⁻²³

Mejorar la adherencia: La perspectiva del profesional de la salud

Dr. Miguel A. Escobar:

Desde la perspectiva del profesional médico, ¿cómo podemos mejorar la adherencia? Creo que la educación del paciente sobre la enfermedad y, especialmente, la terapia profiláctica es fundamental. Los profesionales de la salud deben enfatizar que la profilaxis constante evitará complicaciones adicionales. Los profesionales de la salud también deben promover la profilaxis como una forma que hay para mejorar las actividades y disminuir el riesgo de desarrollar inhibidores.

Para abordar las preocupaciones de los pacientes con respecto al riesgo de complicaciones, los profesionales de la salud deben aumentar la concientización sobre los estudios importantes que se han realizado y explicar mejor que el tratamiento se basa en datos concretos. Los profesionales de la salud también pueden ayudar a mejorar la facilidad del acceso venoso con intervenciones psicológicas para disminuir la ansiedad, así como dar capacitación para la independencia con programas de transición.

Hoy en día, existen terapias para la hemofilia que se administran por vía subcutánea. Por lo tanto, los planes de tratamiento individualizados para los pacientes pueden mejorar la adherencia al abordar específicamente factores específicos del paciente, como la carga terapéutica y el riesgo de infección.²⁴

Mejorando la adherencia: Perspectiva del paciente

Dr. Miguel A. Escobar:

Desde la perspectiva del paciente, la educación es clave para mejorar la adherencia al tratamiento. A todos los niveles, debe entenderse bien la importancia de la profilaxis. La mejora de la comunicación puede facilitar esta educación y mejorar la adherencia.

Mejorar la comunicación entre el paciente y el profesional de la salud se puede hacer de muchas maneras. Las consultas más frecuentes con el CTH, las páginas de diálogo de Internet y las llamadas telefónicas o mensajes de texto de recordatorio son ejemplos de canales de comunicación que pueden transmitir esta valiosa información.

Los profesionales de la salud deben ayudar a los pacientes a realizar un seguimiento de su adherencia a la terapia profiláctica a través de diarios, al tiempo que utilizan bases de datos telefónicas para ayudar en el proceso de seguimiento. Los pacientes también pueden usar registros y aplicaciones para realizar un seguimiento de su tratamiento profiláctico. Toda esta información se puede enviar al CTH para mantener informados a los profesionales de la salud.

Finalmente, las mejoras en los concentrados de factor están disponibles para los pacientes, que pueden necesitar más educación. Se debe informar a los pacientes sobre los factores de acción prolongada, las terapias no sustitutivas, como las terapias de reequilibrio, y sus posibles opciones para la terapia genética.

Desafíos para las transiciones de atención: Pediátrica a adulta

Dr. Miguel A. Escobar:

Otro problema importante en la atención de la hemofilia es la disminución de la adherencia al tratamiento que se observa en la transición de la infancia a la adolescencia y la edad adulta. La transición a la edad adulta fue una barrera que se citó comúnmente para la adherencia entre los pacientes incluidos las encuestas de las que hablamos anteriormente. Una forma en que los profesionales de la salud pueden ayudar a superar esta barrera es con programas de transición para ayudar a los pacientes a ingresar al mundo adulto. En mi CTH, los profesionales de la salud inscriben a los pacientes en nuestro programa de transición muy temprano durante esta transición. De los 12 a los 18 años de edad, los pacientes reciben educación sobre lo que significa ser un adulto con hemofilia. Además, hay pautas de transición disponibles para ayudar a respaldar estos programas.²

Los profesionales de la salud deben educar a los pacientes desde una edad muy temprana y a lo largo de su vida sobre la importancia de la profilaxis y la adherencia, y sobre cómo superar las barreras que existen para la atención. En el futuro, también será importante que cualquier programa de transición incluya a pacientes de edad avanzada, como los adultos mayores.

Profilaxis del factor VMP: Beneficios y consideraciones

Dr. Miguel A. Escobar:

Es importante destacar que los profesionales de la salud ahora tienen opciones de tratamiento adicionales para los pacientes con hemofilia que tienen dificultades para adherirse al tratamiento, como los factores de vida media prolongada (VMP) para la profilaxis. Los factores de VMP reducen el número de infusiones que requieren los

pacientes. Los productos FVIII y FIX tienen el potencial de mejorar la adherencia al mitigar la carga de las intervenciones intravenosas frecuentes. Posteriormente, una mejor adherencia reduciría las complicaciones hemorrágicas y mejoraría la calidad de vida. Además de mantener los niveles mínimos con menos tratamientos, los factores de VMP también podrían permitir niveles mínimos más altos sin aumentar la frecuencia de las infusiones.

Los buenos candidatos para los productos de VMP incluyen pacientes con difícil acceso venoso y mala adherencia, y aquellos que son muy activos y requieren niveles mínimos más altos. Otros candidatos incluyen a aquellos que experimentan hemorragias intercurrentes con terapias estándar y que desean una mayor comodidad.^{25,26}

Perspectivas de los pacientes sobre el cambio a nuevos productos de VMP

Dr. Miguel A. Escobar:

Hablé sobre la perspectiva del profesional de la salud sobre lo que hace que un paciente sea un buen candidato para los productos de VMP, pero ¿qué pasa con la perspectiva del paciente al cambiar de terapia? Un estudio que se realizó en Europa encuestó a pacientes adultos y a padres de niños con hemofilia, para conocer sus percepciones sobre su terapia actual o la de su hijo en comparación con el cambio a un nuevo producto de VMP.

Cabe destacar que los pacientes adultos y los padres priorizaron por igual el aumento de los intervalos de dosificación, la seguridad durante el viaje y la seguridad como razones para el cambio, mientras que solo los padres priorizaron significativamente la capacidad de sus hijos para hacer deportes ($P = 0.0001$). De las posibles razones para cambiar a un nuevo producto de VMP, las razones de importancia (con $P = 0.0001$) incluyeron el miedo al desarrollo de inhibidores. Esto es algo que es importante que los profesionales de la salud hablen con los pacientes y sus cuidadores/familias. Hay muchos datos que muestran que existe un riesgo mínimo de desarrollar inhibidores de la terapia después de cambiar de producto.²⁷

Beneficios y limitaciones de la profilaxis según el tipo de enfermedad

Dr. Miguel A. Escobar:

Aunque el panorama del tratamiento sin duda ha mejorado para la hemofilia, no todos los tratamientos son iguales cuando se consideran los beneficios y las limitaciones de la profilaxis para la hemofilia A frente a la hemofilia B. El beneficio más importante y obvio de la profilaxis para ambos tipos de enfermedades es la disminución de las complicaciones, menos hemorragias y una mejor salud articular. Para el tratamiento de los pacientes con hemofilia A, en particular aquellos con inhibidores, los pacientes tienen la opción de usar terapia de reemplazo sin factor, como el emicizumab SC.

Un posible inconveniente de la terapia SC sin factor es la pérdida de las habilidades de infusión, particularmente en pacientes más jóvenes y menos experimentados. También queda la pregunta de si el tratamiento con emicizumab va a prolongar el riesgo de los inhibidores, especialmente en pacientes sin tratamiento previo. Todas estas son limitaciones potenciales que los investigadores y los profesionales de la salud están tratando de abordar actualmente.

Desafortunadamente, el emicizumab no está aprobado para tratar la hemofilia B. Aunque algunos agentes se encuentran en ensayos clínicos para este tipo de enfermedad, no hay agentes aprobados por la FDA para la hemofilia B con administración SC y las opciones de tratamiento son limitadas para las personas con hemofilia B con inhibidores. Sin embargo, los pacientes con hemofilia B pueden lograr una verdadera extensión de la vida media con productos de VMP. En otras palabras, los pacientes con hemofilia B requerirán dosis menos frecuentes que aquellos con hemofilia A, que pueden necesitar administración dos veces por semana como mínimo.²⁸⁻³⁰

Profilaxis no factorial (emicizumab): Beneficios y consideraciones

Dr. Miguel A. Escobar:

Uno de los beneficios de la profilaxis no factorial con emicizumab es, sin duda, la reducción de la necesidad de realizar infusiones frecuentes. Los pacientes pueden tratarse con este agente una vez a la semana, cada 2 o 4 semanas. La administración de este agente por vía SC también es una ventaja para los pacientes que tienen dificultades con el acceso venoso y elimina la necesidad de utilizar catéteres venosos centrales en pacientes pediátricos.

Los estudios han demostrado que este agente es extremadamente eficaz, con una mejor prevención de hemorragias y menos ABR. El tratamiento con emicizumab se asocia con una mejor calidad de vida en los pacientes, especialmente en pacientes con inhibidores.

Sin embargo, la FDA solo aprobó este tratamiento para la profilaxis de rutina en pacientes adultos y pediátricos con hemofilia A con o sin inhibidores del FVIII.³¹ Deben considerarse los pacientes para este tratamiento si tienen dificultades con el acceso venoso y la adherencia al tratamiento o si tienen hemorragias intercurrentes con otros agentes profilácticos.^{28,29,32}

¿Profilaxis eficaz con emicizumab para lactantes?

Dr. Miguel A. Escobar:

Un debate en curso en el tratamiento de la hemofilia es si el emicizumab es una profilaxis eficaz para los lactantes. Los factores que favorecen esta premisa incluyen la capacidad de iniciar la profilaxis en una etapa muy temprana, administrarla por vía subcutánea y eliminar la necesidad de puertos de catéter central. El emicizumab podría hacer que la terapia de profilaxis para los padres de bebés sea más fácil y conveniente. Sin embargo, tiene posibles inconvenientes. En primer lugar, el emicizumab tiene datos limitados disponibles para esta población de pacientes. Además, la exposición tardía al FVIII puede alterar el tiempo en que estos pacientes desarrollarán inhibidores.

HAVEN-7 es un ensayo de fase IIIb multicéntrico, abierto, de un solo grupo, que evalúa la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de emicizumab en pacientes pediátricos de hasta 1 año de edad sin tratamiento previo y con tratamiento mínimo. En el análisis intermedio, los datos mostraron que el emicizumab era bastante eficaz: el 77% de los pacientes tuvieron 0 hemorragias tratadas y no había nuevas señales de seguridad. Aunque el análisis final aún está pendiente, los datos provisionales son prometedores.^{33,34}

¿Profilaxis eficaz para actividades de alto riesgo?

Dr. Miguel A. Escobar:

También queda por ver si el emicizumab es una profilaxis eficaz para los atletas de élite o los pacientes que realizan actividades de alto riesgo. Hay datos mínimos sobre el uso de emicizumab en estas poblaciones de pacientes. Sin embargo, los estudios han demostrado que el emicizumab convierte a los pacientes en un fenotipo de hemofilia leve.³⁵

Según mi experiencia, puede ser mejor que los pacientes activos sigan usando concentrados de FVIII en lugar de cambiar a emicizumab porque tendrán niveles mínimos más altos de FVIII. Sin embargo, esto es algo que los profesionales de la salud deben de hablar con los pacientes y sus cuidadores/familias para asegurarse de que la decisión que se tome sea la mejor opción de tratamiento para ellos.

Cómo adaptar la terapia al individuo

Dr. Miguel A. Escobar:

Esto me lleva a la discusión de cómo los profesionales de la salud pueden adaptar la terapia a la persona. Creo que lo más importante es sentarse con los pacientes y sus cuidadores/familias para hablar a fondo sobre sus opciones.

Esta debe ser una conversación bidireccional en la que los pacientes y los profesionales de la salud tengan una conversación clara sobre las actividades y los objetivos de los pacientes, y los profesionales de la salud expliquen qué terapias podrían ser más adecuadas para ellos en función de su edad, enfermedad articular y actividades. Los profesionales de la salud pueden hacerlo al planificar y utilizar diferentes escenarios de casos y con herramientas farmacocinéticas para ajustar los tratamientos a las actividades de los pacientes. Por último, los profesionales de la salud deben hablar con los pacientes sobre la importancia de adherirse a la terapia y hablarles sobre cómo pueden trabajar con su equipo de atención médica para mejorar y monitorear la adherencia a lo largo del tiempo.

Modelo de consentimiento SDM

Dr. Miguel A. Escobar:

Al mantener conversaciones con sus pacientes sobre la individualización del tratamiento, los profesionales de la salud deben utilizar conversaciones de consentimiento, que pueden mejorarse cuando se utiliza el modelo de consentimiento para la toma de decisiones compartida.³⁶ Una vez más, los profesionales de la salud deben involucrar a los pacientes y a sus cuidadores/familias para poder tener conversaciones bidireccionales y brindar información adecuada sobre el tratamiento. Sobre la base de este modelo, los profesionales de la salud y los pacientes podrán llegar a una decisión compartida, lo que garantizará que los pacientes reciban una terapia individualizada en la que ellos y el profesional de la salud estén de acuerdo.

Ampliación de las opciones de tratamiento para la hemofilia

Dr. Miguel A. Escobar:

El panorama del tratamiento de la hemofilia evoluciona rápidamente. Más adelante en este módulo se explorarán algunos de los otros agentes que están en desarrollo. Es fundamental que los profesionales de la salud entiendan qué ventajas y desventajas existen con estos nuevos factores y las terapias de reemplazo sin factores, y puedan transmitir esta información de manera efectiva a los pacientes y sus cuidadores/familias.

Dirigido a la cascada de coagulación natural con agentes de reequilibrio

Reequilibrio

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Para comprender mejor la lógica de los nuevos agentes reequilibrantes para el tratamiento de los trastornos hemorrágicos, primero se debe comprender la importancia de mantener un equilibrio perfecto de proteínas procoagulantes y proteínas anticoagulantes, el principio de la hemostasia.

Las personas con hemofilia A no producen suficiente FVIII y las personas con hemofilia B no producen suficiente FIX. Ambas experimentan problemas de sangrado debido a la falta de formación perfecta de coágulos.

Durante décadas, el tratamiento de la hemofilia se centró en el uso de la terapia de reemplazo de factor. Reemplazaríamos la proteína deficiente con el uso de concentrados de FVIII o FIX, lo que restablecería el equilibrio entre el sangrado y la coagulación, restableciendo así la hemostasia. Ahora, nuevos agentes están desafiando este enfoque estándar de la atención mediante el uso de la inhibición anticoagulante como contrapeso de los niveles bajos de factores para reequilibrar la homeostasis.^{37,38}

Nuevas terapias para la hemofilia: Mecanismos de acción

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

En primer lugar, hablaré del TFPI, que es un inhibidor de la serina proteasa de tipo Kunitz, la cual mantiene la coagulación inducida por el factor tisular a través de la inhibición del FVIIa dependiente de FXa. Mediante el uso de una molécula anti-TFPI, es posible disminuir la inhibición natural de la fase de inicio de la coagulación, lo que resulta en la restauración de la generación de trombina.^{38,39}

Moléculas anti-TFPI

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Se utilizan diferentes principios con respecto a la inhibición del TFPI, incluidos los aptámeros dirigidos a proteínas sanguíneas, que son péptidos que se unen a proteínas diana específicas. BAX499 se desarrolló con este objetivo.⁴⁰ Sin embargo, en 2012, el ensayo que evaluó BAX499 se cerró debido al aumento de eventos hemorrágicos y la falta de eficacia.⁴¹ En la actualidad, el enfoque más prometedor es el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a TFPI.

Actualmente hay 3 anticuerpos monoclonales en desarrollo que se unen al dominio TFPI Kunitz-2, incluidos concizumab, marstacimab y MG113.^{38,42}

El befovacimab es otro anticuerpo monoclonal anti-TFPI que se diferencia de los otros que mencionamos porque se une a los dominios Kunitz-1 y Kunitz-2. Sin embargo, durante un ensayo de fase II de aumento de dosis de este fármaco, 3 participantes desarrollaron trombosis, lo que llevó al cierre anticipado de este estudio.⁴³

Concizumab: Ensayos explorer

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

La serie de ensayos clínicos que evalúan el concizumab en pacientes con hemofilia se conoce como "explorer". Tanto el estudio explorer4 como el explorer5 evaluaron la eficacia y la seguridad del SC concizumab diario. En el ensayo de fase II explorer4, la dosis SC de concizumab se incrementó de 0.15 mg/kg a 0.2 o 0.25 mg/kg, según el historial de eventos hemorrágicos de los participantes, en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores. Luego, explorer5 evaluó la misma tasa de aumento de dosis en personas con hemofilia A grave sin inhibidores. Aquellos tratados previamente con profilaxis o agentes a demanda fueron elegibles para participar en cualquiera de los ensayos.

En explorer4, la profilaxis con concizumab redujo significativamente la ABR estimada de los participantes en comparación con el tratamiento a demanda. Además, explorer5 dio lugar a una reducción de la ABR con concizumab frente a la ABR histórica de los participantes.

Con respecto a los datos de seguridad en estos ensayos, el concizumab fue bien tolerado, sin muertes, eventos adversos que condujeran a retiros o eventos tromboembólicos observados. Cabe destacar que el 25% de los participantes desarrollaron anticuerpos antifármacos (ADA) sin ningún efecto clínico observado.

En 2020, explorer5 se suspendió debido a eventos de seguridad en explorer7 y explorer8, que son estudios de fase III con concizumab en pacientes de 12 años o más con hemofilia A y B con inhibidores y sin inhibidores, respectivamente. En estos ensayos, tres pacientes presentaron cinco eventos tromboembólicos no fatales. Todos los pacientes recibieron medicación concomitante que contenía factor el día o los días anteriores al inicio del evento.^{44,45}

Concizumab: Mitigación de riesgos

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Para mitigar el riesgo de eventos trombóticos cuando se usa concizumab, los investigadores desarrollaron un nuevo protocolo que describía el uso concomitante de agentes hemostáticos para controlar los episodios hemorrágicos, así como orientación sobre un régimen de dosificación actualizado de concizumab.⁴⁶

El régimen actualizado de concizumab es el siguiente: Después de una dosis de carga de 1.0 mg/kg, los participantes comenzaron con una dosis diaria SC de 0.2 mg/kg de concizumab, con la opción de cambiar la dosis a 0.15 o 0.25 mg/kg en la semana 4. Si la concentración plasmática de concizumab de los participantes era de <200 ng/ml, la dosis se aumentaba a 0.25 mg/kg. Sin embargo, si la concentración plasmática de concizumab era de >4000 ng/ml, la dosis se reducía a 0.15 mg/kg.⁴⁷

Concizumab: Ensayo de fase IIIa explorer7 en HA y HB con inhibidores

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Como se presentó en el análisis primario del estudio de fase III explorer7, se inscribieron 80 participantes con hemofilia A y 53 con hemofilia B con inhibidores (N = 133). Además, 52 se sometieron a aleatorización, 21 se transfirieron de explorer4 y 50 usaron previamente terapia profiláctica o a demanda y se asignaron para recibir profilaxis concizumab. En total, se asignaron 114 participantes a los grupos 2-4 para recibir profilaxis concizumab.

El protocolo de concizumab se actualizó después de una pausa en el tratamiento para seguir la estrategia de mitigación de riesgos de la que hablamos anteriormente.

Se presentaron eventos tromboembólicos no mortales en tres pacientes con factores de riesgo y se suspendió el tratamiento. Sin embargo, no se informaron eventos tromboembólicos después de reiniciar el tratamiento con concizumab. Al comparar la eficacia de los participantes que no estaban siendo tratados con profilaxis concizumab (grupo 1) frente a los que fueron asignados al azar para recibir tratamiento (grupo 2) durante la fase de observación, los investigadores observaron una disminución significativa en la media estimada de ABR: 11.8 frente a 1.7, respectivamente ($P < 0.001$). Además, el 64% de los participantes del grupo 2 frente al 11% de los participantes del grupo 1 no tuvieron episodios de sangrado después de 24 semanas en el estudio.⁴⁷

Recientemente, Canadá aprobó el concizumab para el tratamiento de personas de 12 años o más con hemofilia B con inhibidores de FIX, y Japón aprobó el concizumab para el tratamiento de la hemofilia A y B con inhibidores.^{48,49}

Marstacimab: Ensayo de fase Ib/II de profilaxis en HA y HB con y sin inhibidores

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Otro anticuerpo monoclonal que se dirige a TFPI es el marstacimab. En un ensayo clínico de fase Ib/II, 26 participantes con hemofilia A o B con o sin inhibidores recibieron profilaxis SC con marstacimab. Los participantes se dividieron en cuatro cohortes con dosis fijas semanales predeterminadas (300-450 mg) de tratamiento. Aquellos sin inhibidores recibieron una dosis de carga de 300 mg seguida de una dosis fija de 150 mg (cohorte 2), una dosis fija de 300 mg (cohorte 1) o una dosis fija de 450 mg (cohorte 3). Luego, en la cohorte 4, los participantes con inhibidores recibieron una dosis fija de 300 mg.⁵⁰

Marstacimab: Ensayo de Fase Ib/II, Características basales del paciente

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Las cohortes 1 y 4 incluyeron cada una siete participantes en total, y las cohortes 2 y 3 incluyeron seis participantes en total cada una. La mayoría tenía hemofilia A y tenían entre 18 y 44 años de edad. El IMC osciló entre 21.0 y 26.1 mg/kg en las cuatro cohortes, y la media de ABR osciló entre 14.7 y 23.0, siendo la más alta entre los participantes de la cohorte 1.⁵⁰

Marstacimab: Ensayo de Fase Ib/II, Resultados

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Al comparar las ABR medias entre cohortes, la profilaxis con marstacimab se asoció con tasas significativamente más bajas con todas las dosis en comparación con los datos previos al tratamiento y un grupo de control externo a demanda.

No se observaron eventos adversos tromboembólicos o graves que se relacionaran con el tratamiento. Aunque al inicio del estudio nadie tenía muestras positivas de ADA, tres participantes (11.5%) desarrollaron ADA. Sin embargo, ninguno tenía anticuerpos neutralizantes, y se determinó que los ADA que se detectaron no tenían ningún impacto en la seguridad, la farmacocinética o la farmacodinámica de marstacimab.⁵⁰

Ensayo de fase III BASIS: Marstacimab para HA y HB con y sin inhibidores en pacientes de 12 a 75 años de edad

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

En el ensayo de fase III BASIS se evaluó el uso de la profilaxis con marstacimab en pacientes de 12 a 75 años de edad con hemofilia A grave o hemofilia B de moderada a grave con o sin inhibidores. Se trató a los pacientes fueron con marstacimab durante un período de tratamiento activo (ATP) de 12 meses y se compararon con la profilaxis de rutina o el reemplazo de factor a demanda en un período de observación de seis meses antes del inicio del ATP. Después de la ATP de 12 meses, los pacientes tuvieron la opción de continuar recibiendo marstacimab en un estudio de extensión a largo plazo.

Los resultados preliminares de este ensayo se presentaron recientemente durante la Reunión y Exposición Anual de la Sociedad Americana de Hematología de 2023. En primer lugar, se inscribieron 128 pacientes en la fase de observación de seis meses. De estos, 116 participantes continuaron en la fase de tratamiento, recibiendo una dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis semanal de 300 mg SC de marstacimab.

De acuerdo con los datos medios de la ABR, el marstacimab demostró superioridad en comparación con el tratamiento a demanda ($P < 0.001$) y la profilaxis rutinaria (no inferioridad; $P = 0.0376$). La media de ABR entre los pacientes que habían recibido profilaxis de rutina disminuyó en un 35% durante el ATP con marstacimab. Todas las reducciones en la ABR con marstacimab fueron consistentes en todos los tipos de enfermedad y grupos de edad para el tratamiento a demanda y, en general, consistentes en todos los tipos de enfermedad y grupos de edad para la profilaxis de rutina (NCT03938792).⁵¹

Marstacimab: Resumen del ensayo de fase III BASIS

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Los investigadores no informaron muertes ni eventos trombóticos, incluso entre los participantes que se inscribieron en el estudio de extensión a largo plazo.⁵¹ Aproximadamente el 20% (23 de 116) de los participantes dieron positivo para ADA sin impacto en la seguridad de marstacimb.

En total, seis de estos pacientes dieron positivo en anticuerpos neutralizantes, que fueron inducidos por el tratamiento y transitorios. Los anticuerpos neutralizantes se resolvieron al final del estudio.

Nuevas terapias para la hemofilia: Mecanismos de acción

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Ahora, voy a pasar a la fase de propagación de la vía de reequilibrio de la hemostasia. El objetivo aquí es ATIII, ya que inhibe la trombina, FXa y FIXa.³⁹

Fitusirán: SC siRNA dirigido a la antitrombina

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

El fitusirán es un siRNA que reduce la producción de AT en el hígado al dirigirse al ARN mensajero de AT. Como resultado, promueve la homeostasis con una dosis fija de <1 ml administrada por vía subcutánea. El objetivo aquí es mejorar la generación de trombina en pacientes con hemofilia A o B con o sin inhibidores, lo que conduce a una homeostasis constante a lo largo del tiempo.

Estudios previos han demostrado que fitusirán SC reduce los niveles de AT, se tolera bien y sugiere una posible disminución asociada de los episodios hemorrágicos.⁵²

Fitusirán

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

En un estudio abierto de fase II de extensión, los investigadores evaluaron dosis fijas mensuales de fitusirán (50 mg y 80 mg) entre personas con hemofilia A o B con o sin inhibidores. En total, se inscribieron 33 participantes, incluidos 14 con inhibidores y 19 sin inhibidores.

Después de la primera dosis de fitusirán y con una mediana de 13 meses, todos los participantes experimentaron una reducción de casi el 80% en los niveles de AT, independientemente de la dosis fija asignada. Además, un análisis exploratorio de eventos hemorrágicos encontró una mediana de ABR de 1 y 0 entre los que no tenían inhibidores y los que los recibían, respectivamente. No se observaron eventos tromboembólicos.

La serie de ensayos clínicos ATLAS evaluó la eficacia y seguridad de fitusirán 80 mg mensuales. Los tres estudios de esta serie incluyen:

- ATLAS-INH, que incluyó a participantes con hemofilia A o B con inhibidores y previamente tratados con terapia a demanda
- ATLAS-A/B, que incluyó a participantes con hemofilia A o B sin inhibidores y previamente tratados con terapia a demanda
- ATLAS-PPX, que incluyó a participantes con hemofilia A o B con o sin inhibidores y previamente tratados con concentrado de factor o profilaxis con BPA

Con el informe de una serie de eventos tromboembólicos ocurridos en septiembre de 2017, todos los ensayos de fitusirán se detuvieron. Este problema de seguridad se produjo en un paciente con hemofilia A sin inhibidores que participaba en el estudio abierto de extensión de fase II. El paciente falleció posteriormente de edema cerebral tras el tratamiento concomitante con concentrados de FVIII y la consiguiente trombosis de las venas sinusales. En diciembre, los investigadores adoptaron una estrategia de mitigación del riesgo trombótico y los ensayos se reanudaron prestando especial atención a cualquier síntoma que sugiriera una trombosis.⁵³⁻⁵⁵

Pautas revisadas para el manejo de hemorragias (2017)

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Un paso importante que tomaron el fabricante y los investigadores con respecto al riesgo trombótico con fitusirán fue la adopción de pautas revisadas para el manejo de hemorragias intercurrentes. La dosis y/o la frecuencia del uso concomitante de concentrados de factor o BPA para controlar los eventos hemorrágicos se redujeron en los pacientes tratados con fitusirán en los ensayos clínicos. Las guías recomendaban cantidades de dosis única para cada terapia y definían dosis máximas que no debían excederse. Si se necesitaran dosis más frecuentes o más altas de alguna, los investigadores tendrían que discutirlo con el monitor médico del estudio y el asesor clínico.^{55,56}

Fitusirán: Estudio de fase III ATLAS A/B en AH o HB sin inhibidores

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Como se mencionó anteriormente, el estudio de fase III ATLAS A/B incluyó a personas de 12 años o más con hemofilia A o B sin inhibidores y previamente tratadas con terapia a demanda. En total, se aleatorizaron 120 participantes para recibir profilaxis con fitusirán ($n = 80$) o tratamientos con factores a demanda ($n = 40$). En el grupo de tratamiento, los participantes recibieron 80 mg de fitusirán SC una vez al mes.

La mediana de ABR para el grupo de tratamiento fue de 0 frente a 21.8 para el grupo de demanda. Además, la media estimada de ABR fue significativamente menor entre los tratados con fitusirán (3.1) frente a la terapia a demanda (31.0; $P < 0.0001$). Por último, no se observaron eventos trombóticos ni muertes en este estudio.⁵⁷

Fitusirán: Ensayo de fase III ATLAS-INH en HA o HB con inhibidores

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

El siguiente es el estudio de fase III ATLAS-INH, en el que participaron personas de 12 años o más con hemofilia A o B con inhibidores y tratamiento previo con terapia a demanda. En total, 57 participantes fueron aleatorizados para recibir profilaxis con fitusirán ($n = 38$) o terapia con BPA a demanda ($n = 19$). En el grupo de tratamiento, los participantes recibieron 80 mg de fitusirán SC una vez al mes.

La mediana de ABR para el grupo de tratamiento fue de 0.0 frente a 16.8 para el grupo de demanda. Además, la media estimada de ABR fue significativamente menor entre los tratados con fitusirán (1.7) frente a la terapia con BPA a demanda (18.1; $P < 0.0001$). Dos participantes en el grupo de tratamiento experimentaron un evento trombotico sospechoso o confirmado, y los investigadores no informaron muertes.⁵⁸

Seguridad del fitusirán en ATLAS-INH y ATLAS-A/B

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Al analizar los datos de seguridad tanto en ATLAS-INH como en ATLAS-A/B, fitusirán parece presentar un perfil de seguridad considerable. Entre los participantes del grupo de tratamiento de ATLAS-INH, dos participantes experimentaron un total de cuatro eventos tromboticos, tres de los cuales ocurrieron en el mismo individuo. Un participante experimentó trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial y trombosis venosa subclavia, lo que llevó a una interrupción del tratamiento. Los investigadores sospechan que el segundo participante experimentó una trombosis de los vasos espinales relacionada con el uso de fitusirán, lo que finalmente resultó en la interrupción del tratamiento. Cabe destacar que este estudio incluyó a personas con hemofilia A o B con inhibidores.

Por otro lado, no se reportaron eventos tromboticos en el ATLAS A/B, que evaluó a personas con hemofilia A o B sin inhibidores. Sin embargo, los investigadores de ambos ensayos observaron varios efectos adversos clave emergentes del tratamiento (p. ej., aumentos de las concentraciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, colecistitis y colelitiasis sintomática) entre los pacientes tratados con fitusirán.^{57,58}

ATLAS-PPX: Fitusirán en hemofilia grave A/B que previamente recibió profilaxis con factor o BPA

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

En el ensayo ATLAS-PPX, fitusirán se evaluó en personas de 12 años o más con hemofilia A o B grave que habían sido tratadas previamente con concentrado de factor o profilaxis con BPA. En total, los investigadores reclutaron a 80 participantes: 19 con inhibidores y 46 sin inhibidores.

Los investigadores observaron una disminución significativa en la ABR estimada cuando los pacientes comenzaron con fitusirán (2,9 con fitusirán frente a 7,5 en los 6 meses anteriores con profilaxis factorial/BPA; $P = 0.0008$). Además, la ABR observada también se redujo durante el tratamiento con fitusirán (0.0) frente a los 6 meses previos de profilaxis con factor/BPA (4.4). Por último, fitusirán mejoró significativamente la calidad de vida relacionada con la salud de los participantes en comparación con las puntuaciones de Haem-A-QoL de los 6 meses anteriores con profilaxis factorial/BPA ($P < 0.01$).

En cuanto a la seguridad, 2 participantes que recibieron profilaxis con fitusirán experimentaron un evento trombotico sospechoso o confirmado. Ambos resultaron en la interrupción del tratamiento. No se observaron muertes a causa de un evento adverso relacionado con el tratamiento.⁵⁹

Régimen de dosis revisado de fitusirán

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

En octubre de 2020, la dosificación en los ensayos clínicos de fitusirán se detuvo voluntariamente debido a informes de eventos tromboticos no fatales. Se determinó que el riesgo de eventos tromboembólicos vasculares graves puede ser mayor cuando los niveles de TA son $<10\%$ entre los pacientes tratados con fitusirán. Además, las personas que recibieron tratamiento y que mantuvieron niveles de TA $<25\%$ tuvieron menos probabilidades

de ver fitusirán prevenir eventos hemorrágicos. Por lo tanto, se adoptó un régimen de dosificación revisado para permitir que los ensayos se reanudaran en diciembre de 2020.

En este nuevo régimen de dosificación, se evalúan los niveles de TA de los pacientes para garantizar que cumplan con un objetivo del 15% al 35%. La dosis inicial de fitusirán es de 50 mg cada dos meses, y se evalúan los niveles de TA de los pacientes. Para aquellos con niveles de AT >35% en dos laboratorios consecutivos, la dosis de fitusirán se aumenta a 50 mg una vez al mes. Luego, si sus niveles de AT continúan siendo >35% en laboratorios consecutivos posteriores, se recomienda aumentar la dosis a la dosis máxima de 80 mg una vez al mes.

Sin embargo, si después de la dosis inicial de fitusirán, los niveles de AT de los pacientes son <15% en una prueba, la dosis de fitusirán debe reducirse a 20 mg cada dos meses. Luego, si sus niveles de AT continúan siendo <15% en laboratorios consecutivos posteriores, los pacientes deben suspender fitusirán por completo. Por otro lado, si sus niveles de AT aumentan al >35% después de dos laboratorios consecutivos y después de la primera disminución de la dosis, se recomienda aumentar la frecuencia de la dosis a 20 mg una vez al mes.

El estudio de fase III ATLAS-NEO en curso, que evalúa fitusirán en personas de 12 años o más con hemofilia A y B con o sin inhibidores, está utilizando este nuevo régimen de dosis revisado.^{55,60}

A medida que aprendemos más sobre la dosificación óptima de agentes de ARNsi, como el fitusirán, que conduce a una mejor hemostasia, es posible que podamos ampliar las opciones de tratamiento para los pacientes con hemofilia y mejorar su calidad de vida al tiempo que reducimos su carga general de tratamiento.

Nuevas terapias para la hemofilia: Mecanismos de acción

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Un objetivo final para el reequilibrio de la hemostasia es el complejo proteico C/S. Con este objetivo, se desarrolló SerpinPC, un inhibidor de la serina proteasa que se dirige a APC, que se está evaluando en ensayos clínicos.^{55,61}

SerpinPC: Fase IIa AP-0101 (o PRESent-2)

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Los datos sobre SerpinPC se presentaron recientemente en el Congreso Anual 2024 de la Asociación Europea de Hemofilia y Trastornos Afines.

Se habló sobre los resultados de la parte 5 (semanas 97-148) del ensayo de fase IIa PRESent-2. En este ensayo de seis partes, 23 participantes de 18 a 60 años de edad con hemofilia A o B grave con o sin inhibidores se inscribieron inicialmente en la parte 2 (semanas 1-24) del ensayo para evaluar 0.3, 0.6 y 1.2 mg/kg de SerpinPC, administrado por SC cada cuatro semanas durante 24 semanas. Luego, las partes 3, 4 y 5 fueron extensiones secuenciales de la parte 2, donde la parte 5 se centró exclusivamente en la administración de 1.2 mg/kg de SerpinPC cada 2 semanas durante 52 semanas. Cabe destacar que, cuando los participantes comenzaron la parte 5 de este estudio, ya habían recibido SerpinPC durante aproximadamente 2 años.⁶²

SerpinPC: Resultados de la Fase IIa

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

Después del tratamiento continuo con SerpinPC a 1.2 mg/kg cada 2 semanas (parte 5), hubo una disminución mediana del 96% en la ABR desde el inicio. Además, se observó una disminución del 94% en las articulaciones diana en todos los participantes.

Además, en términos de seguridad, se detectaron ADA transitorias en un participante, que finalmente se determinó que no tenía ADA neutralizantes. No se observaron eventos adversos graves relacionados con SerpinPC en las partes 2-5.⁶²

Resumen

Margareth C. Ozelo, MD, PhD:

En resumen, poner en marcha la generación de trombina con agentes reequilibrantes como concizumab, marstacimab o fitusirán es una estrategia prometedora para el tratamiento de pacientes con hemofilia A y B con o sin inhibidores. Con respecto a SerpinPC, se necesitan más datos para determinar su eficacia y seguridad a largo plazo en esta población de pacientes. Además, debido a que todos estos agentes se administran por vía subcutánea, la carga de tratamiento de los pacientes se reduce de manera efectiva.

Sin embargo, es necesario tener en cuenta algunas consideraciones. El uso de agentes reequilibrantes tiene el potencial de aumentar el riesgo de eventos trombóticos de los pacientes porque interfieren con el equilibrio de la hemostasia. Además, existe una falta de una estrategia clara de monitoreo, particularmente cuando se utilizan estos diversos agentes de reequilibrio.

Por último, parece haber una oportunidad para la expansión de las indicaciones de estos agentes no solo para tratar a los pacientes con hemofilia, sino también para cualquier persona con un trastorno hemorrágico.

Integración de nuevas terapias en la atención multidisciplinaria de la hemofilia

Rápido progreso en el desarrollo de nuevas terapias para la hemofilia: enfoques propuestos para el tratamiento de la hemofilia

Runhui Wu, MD, PhD:

Al tratar a los pacientes con hemofilia, los profesionales de la salud deben considerar primero a las personas que se beneficiarían de la restauración del equilibrio hemostático a través de la terapia. Cuando se definen de manera estricta, las opciones de tratamiento para esto se refieren a terapias no factoriales de referencia, como fitusirán y TFPI; cuando se definen en términos generales, se refieren a cualquier tratamiento que restaure la capacidad de coagulación disminuida a niveles normales, como los concentrados de factores como los agentes VMP de factor estándar, así como la terapia genética. La innovación continua en tecnología ha acelerado el desarrollo de estas nuevas terapias, por lo que los profesionales de la salud pueden controlar mejor la hemofilia y optimizar los resultados de los pacientes.^{63,64}

Objetivos del tratamiento de la hemofilia: El desarrollo de nuevos fármacos complementa las necesidades de los pacientes

Runhui Wu, MD, PhD:

Aunque estas nuevas opciones de tratamiento complementan las necesidades de los pacientes, también son un complemento necesario y una mejora de los tratamientos tradicionales para la hemofilia. A medida que se satisfagan las necesidades existentes con terapias novedosas, los pacientes descubrirán necesidades que antes no se reconocían, lo que promoverá la innovación y la mejora continuas del tratamiento de la hemofilia.⁶⁵

Un objetivo importante del tratamiento de la hemofilia es pasar gradualmente de la prevención de la muerte prematura y la supervivencia a la optimización de la salud de los pacientes devolviéndolos a un estado normal de coagulación.⁶⁶ Por otro lado, el mejor resultado del tratamiento se espera con la atención de un equipo multidisciplinario en los CTH.² Como lo discutieron Hermans y Pierce, los resultados óptimos del paciente comprenden 4 puntos de libertad: estar libre de artropatía, dolor, eventos hemorrágicos y carga.⁶⁷ Por lo tanto, cualquier nueva terapia dedicada al tratamiento de la hemofilia debe utilizarse para ayudar a los pacientes a alcanzar todos los objetivos del tratamiento.

¿Qué necesitan los pacientes con hemofilia?

Runhui Wu, MD, PhD:

El tratamiento de la hemofilia a nivel mundial se puede clasificar en dos escenarios: una situación ideal que puede ocurrir en países completamente desarrollados y situaciones no ideales que a menudo se ven en países en desarrollo con un crecimiento económico y de salud disminuido.⁶⁸

En países desarrollados como Estados Unidos, los pacientes con hemofilia tienen un mayor acceso a toda la gama de estrategias tradicionales de tratamiento estándar de la actualidad, lo que resulta en mejores resultados clínicos. En un estudio en el que se describieron las tendencias de prescripción del personal de atención médica para el manejo de la hemofilia en los Estados Unidos entre 1999 y 2021, las prescripciones de profilaxis con factor de dosis alta (>40 unidades/kg) aumentaron en un 29.3% y un 65.3% para la hemofilia A y la hemofilia B, respectivamente. Además, el 94.7% de los profesionales de la salud informaron haber recetado emicizumab (una profilaxis sin factor) a pacientes pediátricos con hemofilia A con inhibidores y al 91.4% a adultos con hemofilia A con inhibidores. Por último, la mayoría de los prescriptores recomiendan la terapia génica a los pacientes "al menos durante algún tiempo".⁶⁹

Sin embargo, en los países en desarrollo con un crecimiento económico y de salud limitado, las terapias tradicionales no son suficientes para alcanzar los objetivos del tratamiento. De acuerdo con los datos de resultados informados por los pacientes sobre niños con hemofilia A de moderada a grave en China, al 86.2% de los que no recibieron inhibidores se les recetó profilaxis con dosis bajas o intermedias, y solo al 13.8% se les prescribió el régimen estándar de dosis alta. Además, a los que tenían inhibidores, a casi el 100% se les prescribió una inducción de tolerancia inmunitaria en dosis bajas.⁷⁰

Tratamientos innovadores satisfacen las necesidades clínicas de los pacientes

Runhui Wu, MD, PhD:

Muchos países en desarrollo tienen opciones limitadas para tratar a los pacientes con hemofilia debido a necesidades clínicas no satisfechas como resultado de la economía y la infraestructura general de atención médica de la nación. Por lo tanto, las terapias innovadoras ideales, incluidos los agentes profilácticos, deben satisfacer las necesidades clínicas de los pacientes con hemofilia y abordar las necesidades de los pacientes que se no se encuentren en el estado ideal. Por ejemplo, los agentes VMP reducen el número de inyecciones necesarias y, por lo tanto, reducen los costos generales del tratamiento.²⁵ El emicizumab y los agentes reequilibrantes como el fitusirán reducen aún más el número de inyecciones necesarias y optimizan la relación costo-efectividad del tratamiento de la hemofilia a largo plazo.^{71,72} Por último, aunque el costo inicial es grande, la terapia génica presenta el potencial de curar a los pacientes independientemente de que tengan hemofilia A o B.⁷³

Todas las terapias que analizamos aquí en realidad aumentan la demanda de tratamiento a nivel mundial, pero también brindan la oportunidad para que los países en desarrollo logren la equidad en el tratamiento de la hemofilia, lo que optimiza los resultados de los pacientes en todo el mundo.⁶⁸

Por lo tanto, cuando las nuevas tecnologías de tratamiento pasan de su fase de investigación y desarrollo al mercado después de su aprobación o autorización, los profesionales de la salud deben considerar plenamente la profundidad y amplitud de su aplicación. Además, para los investigadores, estas innovaciones deberían satisfacer las necesidades clínicas no satisfechas del panorama de tratamiento existente y proporcionar nuevas posibilidades para los pacientes que están utilizando plenamente los tratamientos existentes.

Consideraciones de integración para Fitusirán

Runhui Wu, MD, PhD:

Al igual que con cualquier agente nuevo, es importante educar al equipo de atención multidisciplinario de los CTH sobre la administración y las consideraciones de seguridad de estas terapias novedosas. Por ejemplo, fitusirán, un agente de siRNA que se administra mensualmente a través de una inyección SC, es una nueva clase de terapia para pacientes con hemofilia.⁵⁵ Antes de que se apruebe este agente, los profesionales de la salud deben informarse sobre los ensayos clínicos aplicables y cómo utilizar nuevos agentes como fitusirán en su práctica clínica. También deben comprender los mecanismos de acción y cómo funcionan estos nuevos agentes en el cuerpo, lo que se puede hacer mediante la revisión de datos de modelado in vitro y/o predictivos. La educación adicional debe provenir de conversaciones profundas con los investigadores, así como de actividades educativas informadas por expertos proporcionadas por la organización o CTH para garantizar que todo el personal comprenda y use una nueva terapia de manera adecuada.

Consideraciones de integración para la terapia genética

Runhui Wu, MD, PhD:

Otro ejemplo de educación del personal para la hemofilia incluye conocimientos básicos de terapia genética. Con la nueva aprobación del valoctocogén roxaparvovec para pacientes con hemofilia A, los profesionales de la salud *deben* comprender los fundamentos de la terapia genética, así como las limitaciones de su uso a partir de los resultados preclínicos de seguridad y eficacia.⁷³ Determine quién es elegible para recibir terapia genética en su CTH y enfatice la importancia de la recopilación de datos a largo plazo para todo el personal.

Exploración de la seguridad: ¿Qué podemos aprender de los hitos de la investigación de fitusirán?

Runhui Wu, MD, PhD:

La educación sobre el uso de nuevas terapias comienza con la investigación clínica y los datos de los ensayos. Por un lado, a través de la investigación clínica multicéntrica global, podemos entender las variaciones que pueden presentarse en la aplicación de estas nuevas terapias entre diferentes poblaciones de pacientes. Por otro lado, antes de que un producto se lance al mercado, muchos profesionales de la salud de todo el mundo podrían obtener experiencia de primera mano con el agente, lo que les ayudaría a obtener una comprensión más profunda de las características especiales y los puntos clave de uso. Esto proporciona una formación técnica y de antecedentes crucial en tiempo real que respalda la integración y promoción fluidas de nuevos agentes en la práctica clínica una vez que llegan oficialmente al mercado.

Exploración de la seguridad: ¿Qué podemos aprender de los hitos de la investigación de fitusirán?

Runhui Wu, MD, PhD:

Usando fitusirán como ejemplo, los países y los CTH involucrados en cada fase del desarrollo del fármaco son fundamentales para la educación de los profesionales de la salud. Esto se demostró cuando el estudio de fase II se detuvo en septiembre de 2017 debido a un evento trombótico fatal y luego se reanudó después de revisar el protocolo y actualizar los materiales clínicos. En octubre de 2020, el ensayo de fase II se detuvo debido al riesgo de eventos trombóticos vasculares no mortales (enumerados en la tabla). Tras la revisión del protocolo y la actualización de los materiales clínicos, el ensayo se reanudó en diciembre de 2020.

Exploración de la seguridad: ¿Qué podemos aprender de los hitos de la investigación de fitusirán?

Runhui Wu, MD, PhD:

A medida que estos CTH alcanzan hitos de investigación a lo largo del proceso de desarrollo, incluida la publicación de sus hallazgos en revistas, los profesionales de la salud pueden comprender mejor los giros y vueltas en el proceso del ensayo clínico, como la forma en que los datos de seguridad pueden afectar a sus pacientes y las razones de la suspensión del ensayo, la modificación del protocolo y el reinicio del ensayo.⁷³ Por lo tanto, los profesionales de la salud obtienen una educación sobre fitusirán que les permitirá sentirse seguros al utilizar esta nueva terapia en su práctica clínica.

Investigación y desarrollo: Los estudios clínicos posteriores a la comercialización de emicizumab están agregando evidencia directa

Runhui Wu, MD, PhD:

El emicizumab es una terapia novedosa aprobada por la FDA para la profilaxis de rutina con el fin de prevenir o reducir el sangrado en pacientes adultos y pediátricos con hemofilia A, independientemente de su estado inhibitorio. Este agente se creó para satisfacer la necesidad de los pacientes de permitir la toma de decisiones compartida para determinar qué cronograma de administración funciona mejor para ellos.³¹

Se están llevando a cabo muchos estudios clínicos posteriores a la comercialización de emicizumab que proporcionan evidencia de su uso en la práctica clínica diaria. Algunos ejemplos de los que se están llevando a cabo en Japón incluyen:

- TSUBASA, un estudio observacional que evalúa el impacto de la actividad física en los eventos hemorrágicos y la seguridad en pacientes con hemofilia A en tratamiento con emicizumab⁷⁴

- AOZORA, un estudio abierto que evalúa la seguridad a largo plazo y la salud de las articulaciones en pacientes pediátricos con hemofilia A y sin inhibidores del FVIII tratados con emicizumab⁷⁵
- AKATSUKI, un estudio prospectivo que evalúa la seguridad de la terapia con emicizumab después de la terapia de inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia A e inhibidores del FVIII⁷⁶
- AGEHA, un estudio prospectivo que evalúa la eficacia y seguridad de emicizumab en personas con hemofilia A adquirida⁷⁵
- UNEBI, estudio prospectivo que evalúa la función coagulante global de emicizumab, utilizado concomitantemente con agentes de derivación, en pacientes con hemofilia A e inhibidores⁷⁷

En resumen, es fundamental incluir a todos los equipos de atención de manera más profunda en cada etapa del proceso de desarrollo de un nuevo fármaco. Esto ayudará a los profesionales de la salud a comprender mejor cómo utilizar eficazmente los tratamientos y la tecnología novedosos, evitar problemas de seguridad en los pacientes y desarrollar nuevas aplicaciones.

Aunque la terapia genética es una nueva tecnología curativa, los pacientes adecuados para su uso son increíblemente limitados

Runhui Wu, MD, PhD:

A continuación, analizaré cómo los profesionales de la salud pueden identificar mejor a los pacientes que se beneficiarían de los ensayos clínicos y serían elegibles para ellos. La identificación de los pacientes elegibles para la inscripción en ensayos clínicos es una práctica necesaria. Se debe elegir a los pacientes apropiados para el método de tratamiento que se está evaluando. Por ejemplo, aunque la terapia genética se considera ampliamente la opción curativa y definitiva de tratamiento para los pacientes con hemofilia A, estos ensayos clínicos plantearon varias limitaciones debido a sus estrictos criterios de inclusión y exclusión, como la edad (sin hijos), el estado de los inhibidores, el sexo, los anticuerpos existentes contra los virus adenoasociados y la exposición insuficiente a tratamientos previos. Estas limitaciones afectaron aún más a los pacientes una vez que se aprobó la terapia, ya que el número de pacientes que cumplen con los requisitos informados por el ensayo y pueden soportar el procedimiento es limitado.^{78,79}

Limitaciones, resultados inciertos y altos costos: equilibrio entre los riesgos y los beneficios de la terapia genética

Runhui Wu, MD, PhD:

Las consideraciones clave para seleccionar a los pacientes ideales para la terapia genética incluyen sus limitaciones en la práctica clínica y el impacto financiero para los pacientes. Las limitaciones significativas del tratamiento surgen de los notables desafíos que se observaron en los ensayos clínicos, incluida la durabilidad y variabilidad de la expresión y la seguridad (p. ej., reacciones a la perfusión y daño hepático) en los datos a largo plazo.⁸⁰ Además, la terapia genética supone un grave impacto económico para los pacientes, lo que puede convertirse en un obstáculo importante para quienes pueden beneficiarse de esta nueva opción de tratamiento.⁸¹

Emicizumab: el equilibrio costo-efectivo

Runhui Wu, MD, PhD:

Por el contrario, el emicizumab tiene el potencial de generar ahorros tanto para los sistemas de salud como para los pacientes al retrasar el desarrollo del inhibidor del FVIII en aproximadamente 13 años entre los pacientes con hemofilia grave que no habían recibido tratamiento previo. Además, esta terapia ofrece un ahorro de costos de aproximadamente \$2 millones por paciente (durante 20 años) porque reduce el sangrado intermenstrual y la necesidad de terapia de inducción de tolerancia inmunológica. Por último, el emicizumab elimina la necesidad de implantación quirúrgica de dispositivos de acceso venoso central, especialmente en pacientes pediátricos, reduciendo así los eventos hemorrágicos graves que requerirían ingreso hospitalario.

Con los beneficios del emicizumab en cuanto a efectividad, seguridad y conveniencia de aplicación, junto con su propio alto costo de acceso, la aceptación de esta terapia ha crecido rápidamente en los últimos años.⁸² La selección de pacientes adecuados para los ensayos clínicos es bidireccional: elegir terapias novedosas que sean adecuadas para los pacientes y elegir pacientes que sean adecuados para las terapias novedosas. Por lo

tanto, los nuevos agentes y la tecnología deben cumplir con estos requisitos para tener una aplicación en la práctica clínica como se ha visto con emicizumab.

Muchos pacientes no pueden someterse a terapia genética debido a diversas limitaciones

Runhui Wu, MD, PhD:

Por último, quiero analizar cómo los equipos de atención multidisciplinarios pueden abordar las barreras globales y regionales para la implementación de terapias novedosas para el tratamiento de la hemofilia.

Las barreras a abordar con respecto a la terapia genética incluyen el número limitado de pacientes que califican para este tratamiento, la necesidad de optimizar los medios tecnológicos existentes de terapia genética y los altos costos asociados con este tratamiento. Hay muchas cuestiones que no se han resuelto en relación con las limitaciones estrictas de selección de pacientes, sobre todo si se tiene en cuenta que lo más importante es prevenir la hemorragia en niños⁸³, pero la terapia genética no está indicada para usarse en ellos.⁸⁴ Por último, algunos datos a largo plazo han demostrado una disminución de la eficacia y de la necesidad de glucocorticoides debido a un aumento de los niveles de enzimas hepáticas.⁸⁵

Todos estos desafíos son obstáculos importantes para poder integrar eficazmente la terapia genética en la práctica clínica. Además, estos desafíos conducen a un pequeño número de pacientes que optan por continuar con la terapia genética.

En respuesta, los equipos de investigación y desarrollo de todo el mundo trabajan arduamente para mejorar esta tecnología para abordar los problemas anteriores, al garantizar que las nuevas opciones de terapia genética sean adecuadas y accesibles para más pacientes. En la diapositiva, la parte izquierda de la figura ilustra un nuevo enfoque de edición genética que se puede aplicar a la población pediátrica. Luego, a la derecha está la variante de ingeniería. Las variantes modificadas (p. ej., la optimización de los elementos codificantes y reguladores del casete de expresión) que permiten niveles más altos de FVIII y una menor inmunogenicidad son un ejemplo de innovación tecnológica que tiene como objetivo reducir la inflamación después de la terapia genética.⁸⁶

Ampliación de las aplicaciones clínicas de emicizumab

Runhui Wu, MD, PhD:

Por otro lado, el emicizumab resuelve la importante barrera de selección de pacientes que supone la terapia genética. También resuelve la eficacia insuperable y limitada de los tratamientos tradicionales para pacientes con hemofilia A sin inhibidores del FVIII, incluida la mejora de la seguridad y la administración, lo que afecta positivamente la calidad de vida general de los pacientes.

Con la excelente integración clínica y aplicación de emicizumab desde su aprobación por la FDA en 2018, el alcance de su uso continúa expandiéndose. Los investigadores están tratando de personalizar esta opción de tratamiento a la concentración requerida (y dosis más baja) necesaria para los pacientes en los países en desarrollo.^{82,87}

Conclusión

Runhui Wu, MD, PhD:

En resumen, las barreras para el uso de tratamientos novedosos, como la terapia genética y el emicizumab para tratar a los pacientes con hemofilia, a menudo surgen de la relación costo-efectividad (la capacidad de lograr el máximo resultado con un costo mínimo) del tratamiento. Por lo tanto, se pueden lograr resultados óptimos después de abordar dos preguntas.

1. ¿Cómo podemos crear nuevos tratamientos o tecnologías que sean eficaces y duraderos con un mínimo de eventos adversos y cómodos de usar?
2. ¿Cómo podemos minimizar los costos de estos nuevos tratamientos o tecnologías?

Referencias

1. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J.* 2010;6:37
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition [published correction appears in *Haemophilia.* 2021;27:699]. *Haemophilia.* 2020;26(suppl 6):1-158.
3. MDedge. Nationwide hematologists shortage: what's being done? mdedge.com/hematology-oncology/article/265457/bleeding-disorders/nationwide-hematologists-shortage-whats-being. Accessed March 13, 2024.
4. Okide CC, Eseadi C, Koledoye UL, et al. Challenges facing community-dwelling adults with hemophilia: Implications for community-based adult education and nursing. *J Int Med Res.* 2020;48:300060519862101.
5. Pratap R, Misra M, N V, et al. The existing scenario of haemophilia care in Canada and China - a review. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42:356-364.
6. Lee EKP, Poon P, Yip BHK, et al. Global burden, regional differences, trends, and health consequences of medication nonadherence for hypertension during 2010 to 2020: a meta-analysis involving 27 million patients. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e026582.
7. Muhammad N, Ullah SR, Nagi TK, et al. Factors associated with non-adherence to anti-depressant medication in adults: a systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2023;15:e37828.
8. Aberhe W, Hailay A, Zereabruk K, et al. Non-adherence to inhaled medications among adult asthmatic patients in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Asthma Res Pract.* 2020;6:12.
9. Ahmed A, Dujaili JA, Jabeen M, et al. Barriers and enablers for adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV/AIDS in the era of COVID-19: a qualitative study from Pakistan. *Front Pharmacol.* 2022;12:807446.
10. Adult Meducation. Overview of medication adherence: where are we today? adultmeducation.com/OverviewofMedicationAdherence_4.html. Accessed March 13, 2024.
11. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1677-1686.
12. Castro HE, Briceño MF, Casas CP, et al. The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30:1-11.
13. Mancuso ME, Oldenburg J, Boggio L, et al. High adherence to prophylaxis regimens in haemophilia B patients receiving rIX-FP: evidence from clinical trials and real-world practice. *Haemophilia.* 2020;26:637-642.
14. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Rep.* 2019;92:117-122.
15. du Treil S, Rice J, Leissing CA. Quantifying adherence to treatment and its relationship to quality of life in a well-characterized haemophilia population. *Haemophilia.* 2007;13:493-501.
16. Duncan NA, Kronenberger WG, Roberson CP, et al. VERITAS-PRN: a new measure of adherence to episodic treatment regimens in haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16:47-53.
17. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, et al. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16:247-255.
18. Lindvall K, Colstrup L, Wollter IM, et al. Compliance with treatment and understanding of own disease in patients with severe and moderate haemophilia. *Haemophilia.* 2006;12:47-51.
19. Lindvall K, Colstrup L, Loogna K, et al. Knowledge of disease and adherence in adult patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16:592-596.
20. Hoefnagels JW, Schrijvers LH, Leebeek FWG, et al. Adherence to prophylaxis and its association with activation of self-management and treatment satisfaction. *Haemophilia.* 2021;27:581-590.
21. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, et al. Practice patterns in haemophilia A therapy -- global progress towards optimal care. *Haemophilia.* 2006;12:75-81.
22. Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia.* 2007;13(suppl 2):16-22.
23. De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, et al. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia.* 2008;14:931-938.

24. Thornburg CD. Prophylactic factor infusions for patients with hemophilia: challenges with treatment adherence. *J Coagul Disord*. 2010;000:000.
25. Ar MC, Balkan C, Kavaklı K. Extended half-life coagulation factors: a new era in the management of hemophilia patients. *Turk J Haematol*. 2019;36:141-154.
26. Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*. 2020;105:545-553.
27. von Mackensen S, Kalnins W, Krucker J, et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. *Haemophilia*. 2017;23:566-574.
28. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia*. 2020;26:631-636.
29. Mason JA, Young G. Emicizumab prophylaxis in infants with severe haemophilia A without inhibitors: Illustrative real-world cases to support shared decision-making. *Haemophilia*. 2021;27:724-729.
30. Castaman G. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. *Expert Rev Hematol*. 2018;11:673-683.
31. Emicizumab-kxwh [prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc., a Member of the Roche Group; 2023.
32. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies [published correction appears in *Blood*. 2023;142:1329]. *Blood*. 2021;137:2231-2242.
33. Patel AM, Corman SL, Chaplin S, et al. Economic impact model of delayed inhibitor development in patients with hemophilia A receiving emicizumab for the prevention of bleeding events. *J Med Econ*. 2019;22:1328-1337.
34. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, et al. Emicizumab prophylaxis for the treatment of infants with severe hemophilia A without factor VIII inhibitors: results from the interim analysis of the HAVEN 7 study. Presented at: 2022 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 10-13, 2022. Abstract 187.
35. Schmitt C, Adamkewicz JI, Xu J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of emicizumab in persons with hemophilia a with factor VIII inhibitors: HAVEN 1 study. *Thromb Haemost*. 2021;121:351-360.
36. Normahani P, Sounderajah V, Harrop-Griffiths W, et al. Achieving good-quality consent: review of literature, case law and guidance. *BJS Open*. 2020;4:757-763.
37. Willyard C. Thrombosis: balancing act. *Nature*. 2014;515:S168-S169.
38. Chowdary P. Inhibition of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as a treatment for haemophilia: rationale with focus on concizumab [published correction appears in *Drugs*. 2018;78:891]. *Drugs*. 2018;78:881-890.
39. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:493-508.
40. Verhagen MJA, Valke LLFG, Schols SEM. Thrombin generation for monitoring hemostatic therapy in hemophilia A: a narrative review. *J Thromb Haemost*. 2022;20:794-805.
41. Mast AE, Ruf W. Regulation of coagulation by tissue factor pathway inhibitor: Implications for hemophilia therapy. *J Thromb Haemost*. 2022;20:1290-1300.
42. Kwak H, Lee S, Jo S, et al. MG1113, a specific anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, rebalances the coagulation system and promotes hemostasis in hemophilia. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4:1301-1312.
43. Mancuso ME, Ingham SJM, Kunze M. Befovacimab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody: early termination of the multiple-dose, dose-escalating phase 2 study due to thrombosis. *Haemophilia*. 2022;28:702-712.
44. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood*. 2019;134:1973-1982.
45. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Adv*. 2022;6:3422-3432.
46. Valer Seremetis S, Cepo K, Skovgaard Rasmussen J, et al. Risk mitigation strategy for concizumab clinical trials after pause due to non-fatal thrombotic events. Presented at: 2020 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 5-8, 2020. Abstract 1796.

47. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, et al. Phase 3 trial of concizumab in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2023;389:783-794.
48. Government of Canada Drug and Health Product Portal. Summary basis of decision for Alhemo. dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SBD1685635290781. Accessed March 13, 2024.
49. KEGG Drug Database. New drug approvals in the USA, Europe and Japan. genome.jp/kegg/drug/br08328.html. Accessed March 13, 2024.
50. Mahlangu JN, Lamas JL, Morales JC, et al. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia. *Br J Haematol*. 2023;200:229-239.
51. Matino D, Acharya S, Palladino A, et al. Efficacy and safety of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe hemophilia without inhibitors: results from the phase 3 basis trial. Presented at: 2023 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 9-12, 2023. Abstract 285.
52. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran-results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1436-1446.
53. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfus*. 2018;16:457-461.
54. Tiede A. Thromboembolic risks of non-factor replacement therapies in hemophilia. *Hamostaseologie*. 2017;37:307-310.
55. Young G, Lenting PJ, Croteau SE, et al. Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7:100179.
56. Pipe S, Ragni MV, Négrier C, et al. Fitusiran, an RNAi therapeutic targeting antithrombin to restore hemostatic balance in patients with hemophilia A or B with or without inhibitors: management of acute bleeding events. *Blood*. 2019;134(suppl 1):1138.
57. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, et al. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332.
58. Young G, Srivastava A, Kavakli K, et al. Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401:1427-1437.
59. Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, et al. A phase 3 study (ATLAS-PPX) to evaluate efficacy and safety of fitusiran, an siRNA therapeutic, in people with haemophilia A or B who have switched from prior factor or bypassing agent prophylaxis. Presented at: International Society on Thrombosis and Haemostasis 2022 Congress; July 9-13, 2022. Abstract LB 01.1.
60. Pipe S, Srivastava A, Klamroth R, et al. Fitusiran, an investigational siRNA therapeutic targeting antithrombin: analysis of antithrombin levels and thrombin generation from a phase 3 study in people with hemophilia A or B without inhibitors. Presented at: International Society on Thrombosis and Haemostasis 2022 Congress; July 9-13, 2022. Abstract OC 50.2.
61. Baglin T, Huntington JA, Koch A, et al. Serpin-PC in persons with severe hemophilia (PwH): updated results from a multicenter multi-part, first-in-human study. *Blood*. 2023;142(suppl 1):2619.
62. Baglin T, Koch A, Mocanu I, et al. SerpinPC in persons with severe hemophilia (PwH): updated results from a multi-center, multi-part, first-in-human study. Presented at: European Association for Haemophilia and Allied Disorders 2024 Congress; February 6-9, 2024. Abstract OR11.
63. Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges [published correction appears in *Blood*. 2018;131:2995]. *Blood*. 2017;130:2251-2256.
64. US Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of hemophilia. cdc.gov/ncbddd/hemophilia/treatment.html. Accessed March 13, 2024.
65. Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Emerging therapies for hemophilia: controversies and unanswered questions. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-489.
66. Skinner MW, Nugent D, Wilton P, et al. Achieving the unimaginable: health equity in haemophilia. *Haemophilia*. 2020;26:17-24.
67. Hermans C, Pierce GF. Towards achieving a haemophilia-free mind. *Haemophilia*. 2023;29:951-953.
68. Ghosh K, Ghosh K. Management of haemophilia in developing countries: challenges and options. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32:347-355.

69. Curtis R, Roberts JC, Crook N, et al. Trends in prescribing practices for management of haemophilia: 1999-2021. *Haemophilia*. 2023;29:761-769.
70. Guan T, Ai D, Zhao N, et al. Treatment-related outcome from patient report outcome (PRO) of children with severe and moderate hemophilia A in China: an analysis report of registration data from patient organization "hemophilia home care center". *Haemophilia*. 2023;29:1467-1474.
71. Ellsworth P, Ma A. Factor-mimetic and rebalancing therapies in hemophilia A and B: the end of factor concentrates? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021:219-225.
72. Cortesi PA, Castaman G, Trifirò G, et al. Cost-effectiveness and budget impact of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors. *Thromb Haemost*. 2020;120:216-228.
73. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022:569-578.
74. Nogami K, Fujii T, Sawada A, et al. Association of physical activity with bleeding events and safety in patients with haemophilia A starting emicizumab prophylaxis: an interim analysis of the TSUBASA study. *Int J Hematol*. 2024;119:14-23.
75. Shima M, Amano K, Ogawa Y, et al. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2023;21:534-545.
76. Matsushita T, Suzuki N, Nagao A, et al. AKATSUKI study: a prospective, multicentre, phase IV study evaluating the safety of emicizumab under and immediately after immune tolerance induction therapy in persons with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors. *BMJ Open*. 2022;12:e057018.
77. Ogiwara K, Taki M, Suzuki T, et al. Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2022;12:e056922.
78. Leebeek FWG, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood*. 2021;138:923-931.
79. Krumb E, Lambert C, Hermans C. Patient selection for hemophilia gene therapy: real-life data from a single center. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5:390-394.
80. Chou SC, Hsu YC, Lin SW. Gene therapy for hemophilia, a clinical viewpoint. *J Formos Med Assoc*. 2023;122:1101-1110.
81. Bolous NS, Chen Y, Wang H, et al. The cost-effectiveness of gene therapy for severe hemophilia B: a microsimulation study from the United States perspective. *Blood*. 2021;138:1677-1690.
82. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia*. 2022;28(suppl 4):103-110.
83. Bertamino M, Riccardi F, Banov L, et al. Hemophilia care in the pediatric age. *J Clin Med*. 2017;6:54.
84. National Bleeding Disorders Foundation. Frequently asked questions. hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/treatment/future-therapies/frequently-asked-questions. Accessed March 13, 2024.
85. Valentino LA, Kaczmarek R, Pierce GF, et al. Hemophilia gene therapy: first, do no harm. *J Thromb Haemost*. 2023;21:2354-2361.
86. Butterfield JSS, Hege KM, Herzog RW, et al. A molecular revolution in the treatment of hemophilia. *Mol Ther*. 2020;28:997-1015.
87. Patil R, Shanmukhaiah C, Gogtay NJ, et al. Low-dose emicizumab prophylaxis in patients with severe hemophilia A: a retrospective study bringing new hope for our patients. *J Thromb Haemost*. 2023;S1538-7836(23)00925-X.