

Steven Pipe: Soy el Dr. Steven Pipe. Soy Hematólogo Pediátrico y Profesor de Pediatría y Patología en la Universidad de Míchigan. Les presento hoy la historia del tratamiento de la hemofilia, desde la terapia de no reemplazo hasta la terapia génica.

Los objetivos de aprendizaje para hoy son describir los enfoques actuales y emergentes para el tratamiento de la hemofilia, incluyendo las terapias de no reemplazo y la terapia génica.

Esta diapositiva describe la correlación entre la gravedad subyacente de la hemofilia, dependiendo de los niveles de factor 8 endógeno subyacente del paciente y sus riesgos en las hemorragias articulares. Y lo que muestra esta diapositiva es que los pacientes que padecen hemofilia grave verdadera, con una actividad del factor 8 de menos del 1 %, son quienes experimentan la mayoría de las hemorragias articulares. Sin embargo, incluso teniendo una cantidad mínima de factor 8 de tan sólo 1 % hasta incluso 3 % de factor 8 residual, se modera significativamente la enfermedad y vemos una reducción en el número anualizado de hemorragias articulares.

Si los pacientes tienen niveles endógenos que están por encima del 5 %, las hemorragias articulares se tornan bastante inusuales y probablemente hay un nivel cercano al 12-15 %, donde el riesgo de una hemorragia articular se anula casi por completo. Y esta observación de la correlación de hemorragias articulares con los niveles endógenos de los pacientes fue en realidad lo que generó la idea de la profilaxis, mediante la cual la terapia de reemplazo de proteína regular mantendría los niveles del factor por encima de los umbrales críticos para moderar, con suerte, la enfermedad subyacente del paciente.

En esta diapositiva, no obstante, vemos el desafío de la terapia de reemplazo del factor de coagulación tradicional. Inmediatamente después de la infusión, el paciente logra un nivel máximo en pocos minutos. Pero con cada tic del reloj después de esa infusión, el nivel del factor decae con base en la farmacocinética del reemplazo de la proteína, bien sea factor 8 o factor 9. Si analizamos un régimen profiláctico de dosis cada dos días, los pacientes aún se tomarán una cantidad considerable de tiempo, particularmente en las horas previas a la siguiente dosis, cuando están por debajo de un nivel crítico y siguen en riesgo de sufrir una hemorragia intercurrente.

La mitad inferior del gráfico muestra el impacto de un producto de factor que tiene una propiedad farmacocinética de vida media extendida. De nuevo, aunque esta modula la farmacocinética para el factor, dependiendo de cuándo el paciente tome la siguiente dosis, puede pasar aún tiempo considerable por debajo del umbral crítico y permanecer en riesgo de sufrir una hemorragia intercurrente.



Si observamos las terapias profilácticas del factor 8, este es un resumen de los resultados de los posibles datos recopilados como parte de los estudios de fase 3 para una cantidad de productos de factor 8 de vida media estándar, así como productos de factor 8 de vida media extendida. Si observamos el rango de las tasas anualizadas de hemorragias para los factores 8 de vida media estándar, varían entre 1.6 hasta el más alto posible de 8.5 en las tasas anualizadas de hemorragias. Y si vemos el porcentaje de participantes que no tuvieron ninguna hemorragia en el período de observación, varía entre un poco más del 25 % y un poco más del 60 %. Con los estudios de vida media extendida, de nuevo vemos las tasas anualizadas de hemorragias con un rango entre 2.9 a 4.7, y el porcentaje de participantes que no tuvo ninguna hemorragia varía entre 38 % hasta 45 %.

¿Cuáles son las implicaciones de que los pacientes siguen presentando hemorragias, incluso esporádicamente, en una terapia profiláctica recetada? Estos son datos que se mostraron de HTC en Bonn, Alemania, en los que el Dr. Oldenburg presentó una esquematización de los resultados a largo plazo que observó en su clínica en los últimos 25-30 años. En la parte inferior está el progreso de las décadas en las cohortes de pacientes y al lado izquierdo del gráfico, en el eje vertical, está la puntuación articular; y la puntuación articular que vamos a analizar incluye la metodología de la puntuación clínica y una metodología de puntuación radiológica. La más baja de las puntuaciones articulares indica menos evidencia de daño articular.

La casilla amarilla representa la experiencia en la infancia temprana en pacientes colocados en profilaxis primaria desde el principio. Y lo que él presenta aquí es que por debajo de una puntuación articular arbitraria de 2 como marcador de daño articular clínicamente significativo, en realidad no hay evidencia de mucho deterioro en la condición articular de estos jóvenes. Y si nos basamos sólo en las herramientas de puntuación clínica, bien adentrados en la segunda y tercera década, puede ser difícil identificar cualquier evidencia de enfermedad articular en estos pacientes.

Sin embargo, si usan una herramienta de puntuación radiológica más sensible, ahora él puede demostrar evidencia de daño articular en estas articulaciones. Ahora, tengan en cuenta que esta es una población de pacientes que han estado usando la profilaxis primaria durante todo el período de recopilación de estos datos, lo que sugiere que con el nivel actual de profilaxis que reciben los pacientes, aún vemos riesgos de que la enfermedad articular avance.

Lo que muestro aquí son algunas de las épocas por las que hemos pasado en el tratamiento de la hemofilia. La terapia de reemplazo previa nos lleva hasta cerca del final de los años 60, cuando en realidad no teníamos terapias disponibles para los pacientes. El período de la terapia de reemplazo en



realidad comenzó con la disponibilidad de productos de factor derivados del plasma y luego, con el tiempo, los productos recombinantes que estuvieron disponibles en los años 90. Cuando los productos eran difíciles de obtener, se tendía a tratar a los pacientes según la demanda. Esto tuvo un impacto en los resultados clínicos de los pacientes, porque podían tratarse en un entorno doméstico y controlar la hemorragia bastante rápido.

Sin embargo, la profilaxis ofreció la oportunidad de prevenir la hemorragia articular, afortunadamente, por completo. Al principio, esto se realizó con los agentes de vida media estándar, pero con la plataforma recombinante, la bioingeniería permitió factores de coagulación recombinantes modificados que podían extender sus propiedades de vida media.

Lo que recién acabamos de comenzar es la era de la terapia de no reemplazo. Aquí ya no dependemos del reemplazo de proteínas, sino de un par de estrategias diferentes que no implican el reemplazo ni del factor 8 ni del factor 9. La terapia de sustitución se refiere a la mimética que reemplaza la actividad del factor de coagulación del factor 8, y hay varios otros agentes que se enfocan en los anticoagulantes naturales de la hemostasia, intentando reequilibrar el sistema hemostático.

Y existen diversas estrategias diferentes que son parte del período de la terapia de no reemplazo. Los anticuerpos biespecíficos que funcionan como terapia de sustitución, las pequeñas moléculas interferentes de ARN que pueden derribar a los anticoagulantes naturales, los inhibidores de anticuerpos monoclonales que pueden enfocarse en los anticoagulantes naturales e incluso las serpinas creadas mediante bioingeniería pueden tener un efecto sobre el reequilibrio de la vía hemostática, y todo esto en diferentes etapas del desarrollo clínico.

Estamos al borde de una posible terapia génica. Esta sería el reemplazo de proteínas definitivo, pero no proveniente de infusiones por vía intravenosa (IV), sino a través de la producción endógena, al proporcionar una buena copia del gen, mediante la adición de genes, o posiblemente edición de genes, e incluso técnicas de terapia celular.

Lo que esta diapositiva muestra son las distintas propiedades de la entrega del factor o entrega de no factor o terapia génica que acabamos de discutir. En la parte inferior, están los niveles de factor que se logran cuando los pacientes están en profilaxis regular. Pueden ver los picos y valles típicos que mostramos antes en esta presentación. Con los productos de vida media extendida se cambian las propiedades farmacocinéticas y, en algunos casos, pueden permitirnos aumentar los puntos mínimos que los pacientes mantienen durante esos regímenes profilácticos.



Con las terapias de no factor, sin embargo, no se obtiene ningún factor medible, porque no estamos reemplazando con la proteína, aún estamos manteniendo un beneficio hemostático en un nivel de estado estable con esa entrega. Y finalmente, con la terapia génica obtenemos una unión de estas dos técnicas en la que logramos una entrega de factor a un nivel de estado estable para el paciente y esto tiene también un efecto hemostático estable.

Otra forma de ayudarnos a entender algunas de las terapias de no reemplazo es usar esta analogía del equilibrio. Ahora, en el equilibrio hemostático normal, por una parte, tenemos los procoagulantes que intentan impulsar la coagulación y luego tenemos los anticoagulantes naturales que neutralizan. Y en un estado estable estamos en un equilibrio hemostático normal sin mucha coagulación y sin demasiadas hemorragias. Sin embargo, con la pérdida de algunos procoagulantes, como los que se encontrarían con una deficiencia del factor, los anticoagulantes naturales aún están presentes con fuerza total y así vemos un cambio en el peso de este equilibrio hacia más hemorragias. Y este es el fenotipo que veríamos, por ejemplo, en la hemofilia.

Lo que hemos estado haciendo en las últimas décadas es reemplazar los procoagulantes faltantes para restaurar la hemostasia. Así, en el contexto de la hemofilia A o B, podemos reemplazar las proteínas de los factores 8 y 9. Sin embargo, si no puede usar esas terapias de reemplazo, por ejemplo, si el paciente desarrolló un inhibidor, tenemos que depender de los agentes de derivación. Esto incluye los concentrados de complejo de protrombina activados y el factor recombinante 7a.

Lo que introdujimos recientemente en la clínica es una terapia de sustitución con emicizumab, que también actúa como una terapia sustitutiva para mejorar la hemostasia que impulsa la coagulación. Esta diapositiva muestra el mecanismo de acción del emicizumab. A la izquierda, vemos el estado natural en el que el factor 9a, como la proteasa, está cerca del factor 10 sobre la superficie de los fosfolípidos. Y lo que les permite entrar en contacto entre sí, como parte del conjunto de este complejo, es la disponibilidad del cofactor, que es el factor 8a. Dicho factor en algunos casos actúa como un andamio para ayudar a traer el factor 9a en la orientación correcta y cerca de las moléculas del factor 10 para que la reacción enzimática pueda avanzar a una tasa muy alta.

Lo que la sustitución biespecífica de anticuerpos logra es que este anticuerpo biespecífico tenga un brazo del anticuerpo que tiene una afinidad con el factor 9a y el otro brazo que tiene una afinidad con el factor 10. Y así, en presencia de ese anticuerpo biespecífico, de nuevo puede acercar al factor 9a y al factor 10 para garantizar que la reacción de coagulación pueda avanzar con más eficiencia.



El emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que une el factor 9 activado, el factor 9a y el factor 10 para restaurar la función de la molécula del factor 8a faltante. Ahora, eso no tiene homología estructural con el factor 8, así que no se espera que induzca los inhibidores del factor 8 ni se afecte por la presencia de los inhibidores de factor 8. Pero tiene la ventaja de contar con una vida media muy larga, porque es un anticuerpo; puede durar hasta 30 días aproximadamente y puede administrarse de forma subcutánea, porque cuenta con una biodisponibilidad muy alta. Y este fármaco ahora ha sido aprobado en varios países para profilaxis de una vez a la semana, cada dos semanas o cada cuatro semanas en personas de todas las edades con hemofilia A, con o sin inhibidores.

Este cuadro ofrece los datos generales de los programas de ensayos clínicos, que fueron los programas de ensayo clínico HAVEN de emicizumab. En principio, se probó en hombres adolescentes con inhibidores de factor 8, este fue el ensayo HAVEN 1, y los datos en el nivel superior de aquí son los pacientes que se colocaron en profilaxis con emicizumab que tenían un 87 % de reducción en las hemorragias, en comparación con aquellos que estaban en terapia sin profilaxis. Y si analizamos el porcentaje de pacientes que lograron no tener hemorragias durante el período de observación, el 63 % que estuvo en profilaxis semanal con emicizumab logró no tener hemorragias en comparación con aquellos que estaban en terapia no profiláctica. Si analizamos las hemorragias tratadas con profilaxis de emicizumab, en comparación con un grupo de pacientes que estaban en profilaxis previa con agentes de derivación en un estudio no intervencional, esos pacientes que estaban con emicizumab semanalmente aún muestran un 79 % de reducción, en comparación con aquellos que estaban en profilaxis con agentes de derivación.

Así era el diseño del ensayo clínico HAVEN 1. Los pacientes entraron al estudio con uso episódico de agentes de derivación o profilaxis con agentes de derivación. Si estaban en terapia episódica, hubo una aleatorización 2:1, ya sea para emicizumab de manera semanal o para continuar con terapia sin profilaxis. Aquellos que entraron en el ensayo de profilaxis se colocaron directamente en emicizumab, pero hubo un grupo de pacientes que estaba en tratamiento profiláctico con agentes de derivación que formaba parte del estudio no intervencional. Y así se permitió la comparación, cuando esos pacientes entraron al estudio y reemplazaron el emicizumab, y esta fue la rama D de este estudio. Todos los pacientes se iniciaron con una dosis de carga de 3 mg/kg semanalmente durante cuatro semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de 1.5 mg/kg semanalmente.

Esta diapositiva muestra el resultado de estos grupos de estudio. Para los pacientes del grupo A que fueron colocados en profilaxis con emicizumab, vemos sus eventos hemorrágicos en azul; los eventos hemorrágicos tratados



con agentes de derivación en amarillo; los eventos tratados por hemorragia espontánea en rojo y los eventos tratados por hemorragia articular en naranja. Y ustedes comparan ese grupo con el grupo B, que no recibió profilaxis con emicizumab y pueden ver la mejora marcada para el grupo en profilaxis con emicizumab. Los pacientes del grupo C incluyen aquellos que entraron en el ensayo que ya estaban en profilaxis con agentes de derivación y continuaron manteniendo un buen control de las hemorragias, similar a aquellos que se cambiaron del tratamiento a solicitud con agentes de derivación a la profilaxis con emicizumab.

Esta diapositiva muestra las mejoras que se observaron usando una medida de resultados relacionados con la salud, el Haem-A-QoL, y hubo una mejora significativa en los pacientes que se mantuvieron en profilaxis con emicizumab, lo cual se observó particularmente en la salud física general, así como en otros parámetros que se detallan en el cuadro de la derecha.

Con el éxito de las observaciones del ensayo HAVEN 1, el ensayo HAVEN 2 se consolidó sobre esto al estudiar la profilaxis con emicizumab en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Aquí las tasas anualizadas de hemorragias en los pacientes en profilaxis estuvieron muy cerca de cero. Ahora, no hubo un comparador en este ensayo porque todos los pacientes estaban colocados en la terapia profiláctica, pero si observamos el porcentaje de pacientes que lograron tener cero hemorragias, fue el 87 % en profilaxis semanal y debido a que hubo algunas personas que entraron al ensayo que habían estado antes en terapia con agentes de derivación, esto permitió una comparación, y aún así hubo una reducción del 99 % en las hemorragias tratadas para el grupo en tratamiento con emicizumab.

Avanzando hacia los estudios HAVEN 3, ahora analizan el efecto del emicizumab en adolescentes y hombres que no recibieron inhibidores del factor 8. Así, esta diapositiva les muestra el diseño de este ensayo. Pacientes que entraron al ensayo en terapia episódica o en reemplazo del factor 8 profiláctico. Para aquellos que entraron al ensayo en terapia episódica, hubo una aleatorización 2:2:1, ya sea para emicizumab de manera semanal, emicizumab cada dos semanas o para continuar con la terapia sin profilaxis. Aquellos que entraron al ensayo en terapia profiláctica se cambiaron a emicizumab en un régimen de mantenimiento semanal.

Los datos de la línea superior muestran que la tasa anualizada de hemorragias aún estaba bastante baja, con una media de 1.5 y 1.3 en dosis de dos semanas o en dosis de cada dos semanas, respectivamente. Comparado con las personas que no estaban antes en profilaxis con un régimen profiláctico de factor 8, hubo una reducción entre 96 % y 97 % en las hemorragias tratadas en los regímenes profilácticos semanal y cada dos semanas. Si analizamos el porcentaje de pacientes que lograron tener cero



hemorragias tratadas, 56 % y 60 % en los regímenes semanales y cada dos semanas respectivamente, comparado con cero para el grupo que no estaba en profilaxis. Para aquellas personas que entraron al ensayo con antecedentes previos de profilaxis de factor 8, aún hubo una reducción del 68 % con el cambio a la profilaxis con emicizumab de manera semanal.

Desde el punto de vista de la seguridad, las reacciones adversas más comunes fueron reacciones en la zona de la inyección, dolor de cabeza y artralgia. También hubo algunas complicaciones trombóticas significativas, tanto tromboembolismo como microangiopatía trombótica. Esto sólo se observó en el estudio HAVEN 1. La microangiopatía trombótica se informó en 0.8 % de los pacientes y 8 % de los pacientes que recibieron al menos una dosis de concentrados de complejo de protrombina activados. Los eventos trombóticos se informaron en 0.5 % de los pacientes y 5.4 % de los pacientes que recibieron al menos una dosis de concentrados de complejo de protrombina activados.

Con un análisis más detallado de estos pacientes, fue evidente que los pacientes que tuvieron estas complicaciones trombóticas estaban usando concentrados de complejo de protrombina activados por más de 24 horas y en dosis que superaban las 100 unidades por kilo al día. Así, con base en esta observación, una estrategia de mitigación de riesgos se impuso a todos los demás estudios HAVEN, ya sea para evitar el uso de concentrados de complejo de protrombina activados o procurar el uso de dosis y duraciones por debajo de estos umbrales de riesgo. Desde que se instituyó esa política de mitigación de riesgos, no ha habido más eventos en pacientes que han cumplido con dicha política. Y esto se incorporó en la etiqueta para garantizar que los pacientes tuvieran en cuenta esta posible interacción.

Retomando nuestra analogía de equilibrio, aquí de nuevo estamos representando el estado hemofílico donde ha habido una reducción de los procoagulantes, pero la presencia de la fuerza total de los anticoagulantes contribuye con la hemorragia general. La otra posibilidad que tenemos de intervenir aquí, en lugar de agregar procoagulantes, de alguna manera podríamos eliminar o inhibir los anticoagulantes del otro lado del equilibrio y, por lo tanto, restaurar la hemostasia.

Esta diapositiva muestra la visión típica del sistema de coagulación impulsado desde la vía extrínseca hasta la generación de trombina y, en última instancia, hasta la formación de fibrina, con el circuito de amplificación a través de la vía intrínseca para incrementar la producción de trombina. Cada componente de esta vía tiene un anticoagulante natural, que regula la hemostasia. El inhibidor de la vía del factor tisular amortigua la vía extrínseca, la antitrombina amortiguan el factor 10a y la trombina dentro de la



vía común y la proteína C activada actúa para amortiguar la vía intrínseca por el factor 8 activado de los cofactores y el factor 5 activado.

Lo que hemos explorado hasta ahora es que el emicizumab puede funcionar como un sustituto para el factor 8a, pero de las otras estrategias para el reequilibrio hemostático, ahora hay programas de ensayos clínicos que examinan formas que apuntan a cada una de estas vías anticoagulantes naturales. Dijimos que el Fitusiran es ARN interferente pequeño que actúa para derribar los niveles de antitrombinas en un intento por restaurar la hemostasia normal; hay anticuerpos monoclonales que se han desarrollado que pueden enfocarse en el inhibidor de la vía del factor tisular y hay una serín proteasa que se ha diseñado mediante bioingeniería para enfocarse en la proteína C activada.

Esto ahora nos lleva a la terapia génica como la siguiente era en la que posiblemente estamos entrando. El concepto aquí es que en vez de las dificultades del reemplazo de proteínas, con los desafíos farmacocinéticos de los que hemos hablado aquí, en vez de entregar una proteína de forma regular, haremos un reemplazo definitivo del transgén terapéutico en un órgano previsto, que en este caso es el hígado. Este transgén debe empacarse en algún tipo de vehículo de entrega. Hasta la fecha, estos han sido los vectores virales que pueden empacar ese transgén terapéutico. Luego puede inyectarse en el paciente. Estos vectores virales pueden entrar al órgano previsto, como el hígado, y los hepatocitos individuales los toman. La parte no recubierta del vector permite al transgén tener acceso al núcleo, donde permanece el transgén, y allí puede acceder a la maquinaria normal de la célula. La célula comienza a sintetizar el factor 8 o el factor 9 para restaurar la hemostasia.

También existe la posibilidad de que las terapias celulares ex vivo puedan además usarse como una forma para tratar la hemofilia, y estas también están siendo exploradas en algunos entornos de ensayos clínicos innovadores.

Pensamos en estos nuevos paradigmas de sustitución y terapias de reequilibrio hemostático. ¿Cómo comparamos la terapia génica investigacional que actualmente también está en progreso? Bueno, si analizamos los factores positivos que ofrecen las terapias de sustitución y reequilibrio hemostático, tenemos: administración subcutánea que tiene una carga bastante baja de administración para los pacientes, les permite lograr una hemostasia en estado estable. Además, ambas pueden aplicarse en adultos y pacientes pediátricos y parece que tienen una buena eficacia en los pacientes con y sin inhibidores.

Pero hay algunos factores negativos. Es probable que estas terapias no logren una hemostasia normal, pero quizás aún sean curativas, respecto al



fenotipo del riesgo para hemorragias articulares repetidas. Mencionamos que algunos de estos pueden tener un riesgo trombótico y, a menudo, hay estrategias de mitigación de riesgos que se deben emplear para el uso seguro de estos productos. No tuvimos tiempo de hablar hoy sobre esto, pero estas terapias novedosas implican problemas sobre cómo evaluamos el efecto hemostático. Estos pacientes aún tienen eventos hemorrágicos nuevos y, por lo tanto, deben tener acceso a terapias tradicionales para tratarlos. Y debido a la necesidad regular de profilaxis, con estas terapias aún hay un costo anual para el paciente.

Si analizamos las terapias génicas investigacionales, una de las ventajas es la posibilidad de un tratamiento “uno y listo”. En lugar de una terapia profiláctica regular, una vez que haya una transducción definitiva de la célula hepática, esperamos que los pacientes continúen reflejando esa proteína terapéutica durante años. Esto debería lograr una hemostasia de estado estable y es posible que no sólo sea capaz de alcanzar niveles curativos con la terapia génica, sino que podamos incluso ser capaces de mantener a los pacientes en el rango normal. Y debido al tratamiento uno y listo, esta es ahora la primera terapia que ofrece la oportunidad de ahorrar costos anuales.

Ahora, hay muchos factores negativos. Se están analizando en ensayos clínicos para la terapia génica. Pero hay algunas dificultades con la elegibilidad. Aún no tenemos terapias que puedan ofrecerse a pacientes pediátricos o a aquellos con inhibidores, y un número importante de pacientes no son elegibles para estas terapias por la inmunidad preexistente a los vectores virales. Hay muchos riesgos conocidos y desconocidos con esta terapia. Hay desafíos inmunológicos, hay problemas que pueden relacionarse con las vías celulares de la expresión excesiva de estas proteínas en la célula y hay algún riesgo desconocido relacionado con los eventos de integración y genotoxicidad. No tenemos certeza de la durabilidad de estas terapias ni de la capacidad de volver a administrarles dosis a los pacientes si pierden su expresión por un largo período. Y es casi seguro que sea probable que estas terapias tengan costos iniciales altos, incluso si generan ahorros en los costos anuales en los años sucesivos.

