



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA



CICLO DE
SEMINARIOS ONLINE
**ACTUALIZACIONES
EN HEMOFILIA Y
OTRAS COAGULOPATÍAS**
Visión multidisciplinar

“OVERVIEW DE TERAPIAS REBALANCEADORAS DE LA HEMOSTASIA”

20 febrero 2024 / 18:00 horas

CON LA COLABORACIÓN DE:



SEMINARIO ONLINE:
“Overview de terapias rebalanceadoras de la hemostasia”

EDITA:
Real Fundación Victoria Eugenia

Maquetación: A Imprenta Ourense S.L.

www.rfve.es

ISBN: 978-84-09-61052-5

ÍNDICE

Introducción	2
Dr. José Manuel Calvo Villas <i>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.</i>	
Bibliografía	4
Inhibidores de TFPI.....	5
Dr. Faustino García Candel. <i>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.</i>	
Bibliografía	22
Inhibición de los anticoagulantes naturales: antitrombina y vía de la proteína C.....	23
Dr. José Mateo Arranz. <i>Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu Sant Pau. Barcelona</i>	
Bibliografía	45

Introducción

La terapia con factor en hemofilia tiene algunos inconvenientes como la vía y la frecuencia de administración, la carga del tratamiento y la falta de adherencia. Las terapias no sustitutivas “sin factor” son una alternativa a la terapia sustitutiva. Las terapias rebalanceadoras se basan en que el fenotipo hemorrágico de las PwH mejora alterando el equilibrio hemostático a favor de la vía procoagulante. Estas terapias se dividen en inhibidores de la antitrombina (AT), inhibidores de la vía del factor tisular (TFPI) e inhibidores de la proteína C activada (PCA). Estos tratamientos son eficaces en la hemofilia A (HA), en la hemofilia B (HB) y en personas con o sin inhibidores.

En la primera ponencia, el Dr. García Candel expone los avances en terapia rebalanceadora que afecta la inhibición de la vía del factor tisular. El TFPI es un inhibidor de la serina proteasa que se compone de tres dominios de tipo Kunitz. Concizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado dirigido contra el dominio K2. Los resultados de los estudios fase 3 Explorer 7 y 8 serán de gran valor para valorar el papel de concizumab en PwH. Marstacimab, un anticuerpo monoclonal anti-K2 TFPI, se está evaluando en un ensayo clínico fase 3 con resultados preliminares esperanzadores.

En la segunda ponencia, el Dr. Mateo Arranz expone los avances en las terapias rebalanceadoras que inhiben la AT y las que inhiben a la vía de la proteína C activada. El fitusiran (ALN-AT3) es una pequeña molécula de ARN de interferencia (siARN) que se une y degrada al ARNm que codifica la AT. El estudio fase 3 ATLAS-A/B muestra una reducción del 90% de la AT en PwH con HA grave o HB con o sin inhibidores en comparación con la terapia con factor. Por otro lado, los inhibidores de la PCA son miembros de la familia de las serpinas y, tanto la SerpinPC (ApcinteXLtd) como un anticuerpo monoclonal frente a PCA, han mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos.

En relación al riesgo de trombosis, hasta la fecha, no se han notificado episodios de trombosis en el estudio fase 3 ATLAS-A/B con una dosis más baja de fitusiran y tampoco los estudios clínicos actuales con concizumab han reportado eventos trombóticos inesperados. Sin embargo, es prudente utilizar estas terapias con precaución en pacientes con factores adicionales de riesgo trombótico. Aunque muestran reducciones significativas en la tasa de sangrado anual (ABR) los pacientes pueden seguir teniendo hemorragias. En la actualidad, no hay recomendaciones universalmente aceptadas en el manejo clínico de los episodios hemorrágicos ni tampoco en el manejo perioperatorio de los pacientes tratados con fitusiran o concizumab.

En este seminario, nos centraremos en los avances más recientes en relación con las terapias rebalanceadoras. En las ponencias revisamos los datos de los ensayos clínicos, intentamos contestar a las preguntas que se puedan plantear y afrontamos los retos asociados a estas nuevas modalidades de tratamiento. Es probable que las terapias rebalanceadoras estén disponibles para uso clínico fuera de ensayo en los próximos años.

Dr. José Manuel Calvo Villas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia-Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol.* 2023 Jan;200(1):23-34. doi: 10.1111/bjh.18379
2. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, Klamroth R, Kenet G, Khoo L, You CW, Xu W, Malan N, Frenzel L, Bagot CN, Stasyshyn O, Chang CY, Poloskey S, Qiu Z, Andersson S, Mei B, Pipe SW. 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 May;10(5):e322-e332.
3. Mancuso ME, Croteau SE, Klamroth R. Benefits and risks of non-factor therapies: Redefining haemophilia treatment goals in the era of new technologies. *Haemophilia.* 2024 Mar 13. doi: 10.1111/hae.14976.
4. Chowdary P. Nonfactor Therapies: New Approaches to Prophylactic Treatment of Haemophilia. *Hamostaseologie.* 2021 Aug;41(4):247-256.
5. Abdelgawad HAH, Foster R, Otto M. Nothing short of a revolution: Novel extended half-life factor VIII replacement products and non-replacement agents reshape the treatment landscape in hemophilia A. *Blood Rev.* 2024 Mar;64:101164.
6. Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Hermans C, Lambert T, Ljung R, Morfini M, Santagostino E, Zupančić Šalek S. Practical considerations for nonfactor-replacement therapies in the treatment of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia.* 2021 May;27(3):340-350.

Inhibidores de TFPI.

Dr. Faustino García Candell

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

En la figura se representan las distintas opciones que existen en la actualidad para el tratamiento no sustitutivo en Hemofilia. Los agentes rebanlaceadores de la hemostasia desarrollados en la actualidad actuarían sobre proteínas inhibitorias de la coagulación, como son el Inhibidor del Factor Tisular (TFPI), Antitrombina y proteína C.

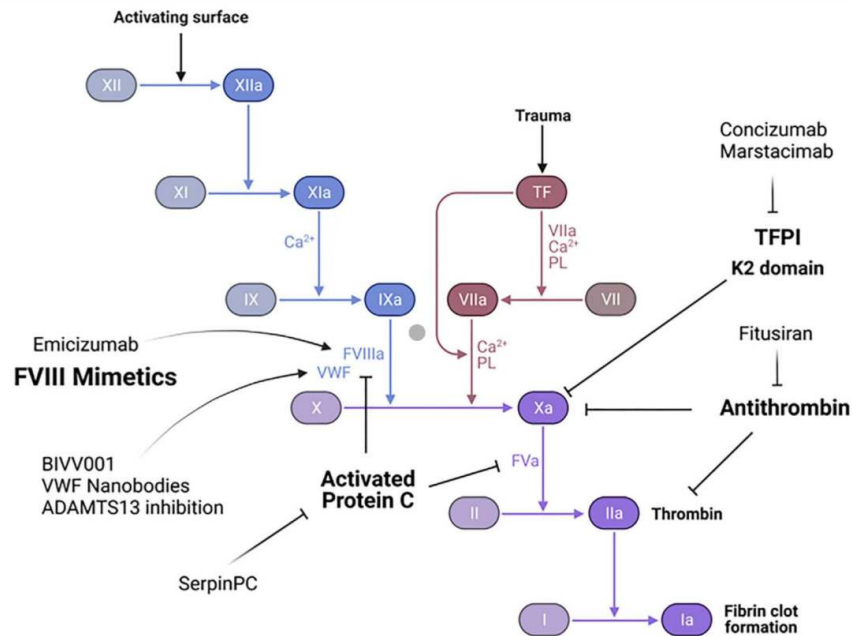


Figura 1: Nuevos tratamientos no sustitutivos para personas con Hemofilia y Enfermedad de Von Willebrand

Swan D, Mahlangu J, Thachil J. Non-factor therapies for bleeding disorders: A primer for the general haematologist. *EJHaem.* 2022 Apr 28;3(3):584-595. doi: 10.1002/jha2.442. PMID: 36051064; PMCID: PMC9422036.

Función del TFPI (Inhibidor de la vía del factor tisular) en la hemostasia.

Esquema de cascada de la coagulación.

- TFPI es un inhibidor de tipo Kunitz (proteinasas) que regula las respuestas procoagulantes asociadas al Factor Tisular (TF).
- Produce un descenso de la fase de iniciación de la coagulación al inhibir:
 - Complejo FVIIa/TF.
 - Protrombinasa.
- Dominio K2 se une al sitio activo del FXa.
- Dominio K1 se une al sitio activo del FVIIa.
- Dominio K3 interactúa con Proteína S (responsable de la localización en superficie celular del TFPI).

Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia—Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol.* 2023; 200(1): 23–34. <https://doi.org/10.1111/bjh.18379>

En el esquema se representa la estructura de TFPI, reflejando los distintos dominios para la inhibición de FXa (color verde), complejo TF/FVII (color naranja) y FXa/FVa (color gris)

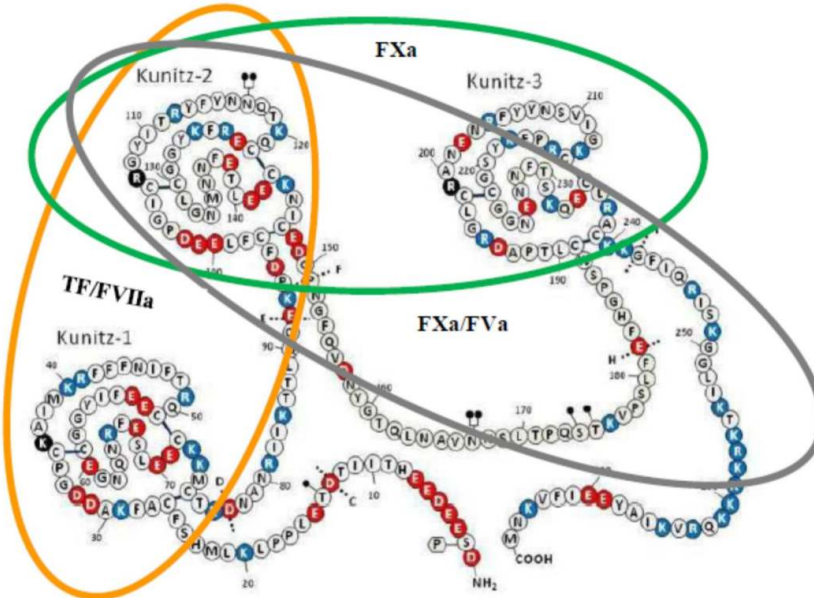


Figura 2: Estructura de TFPI alfa”

Notes: The domains required for inhibition of FXa, and of TF/FVII and FXa/FVa complexes are enclosed in the green, Orange, and grey ovals, respectively. Republished with permission of Frontiers in Bioscience, from Tissue factor pathway inhibitor: structure-function, Broze GJ, Girard TJ, Volume 17, Edition 1, 2012; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.⁴

Pasca S. Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient’s Perspectives. J Blood Med. 2022;13:191-199. <https://doi.org/10.2147/JBM.S242219>

TFPI.

Función en hemostasia.

- Modelos animales demostraron que su inhibición aumenta la actividad de:

- FVIIa/TF.
- Complejo protrombinasa.



Aumenta la estabilidad de formación del coágulo y descendiendo el sangrado en casos con hemofilia con y sin inhibidor.

En la figura se representa la función del TFPI (en rojo): El complejo TF/FVIIa se envergadura de activar a FIX (FIXa) y a FX (FXa). TFPI se encarga de inhibir a FVIIa y FXa mediante sus dominios K1 y K2, mientras con la ayuda de Proteína S, mediante la acción de los dominios K2 y K3.

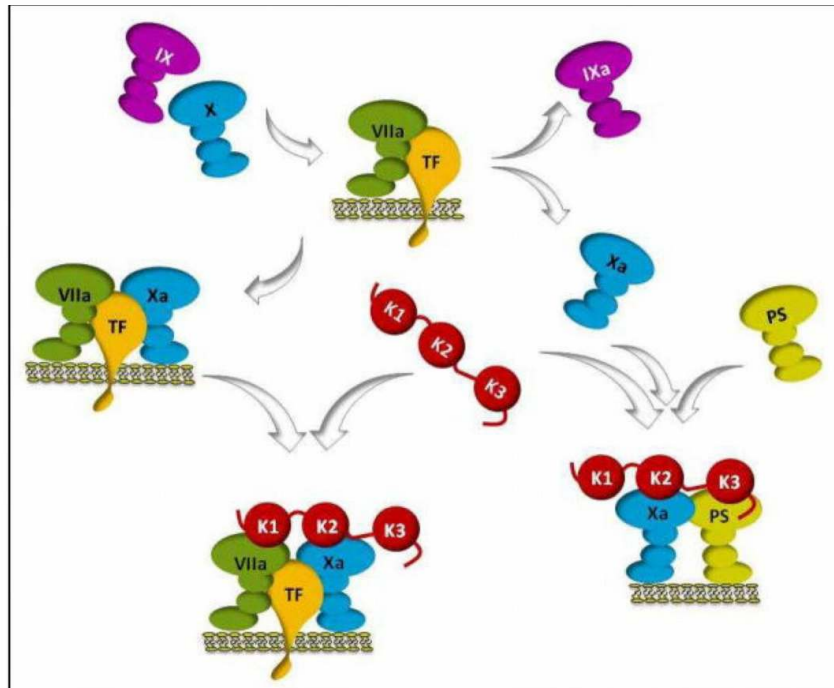
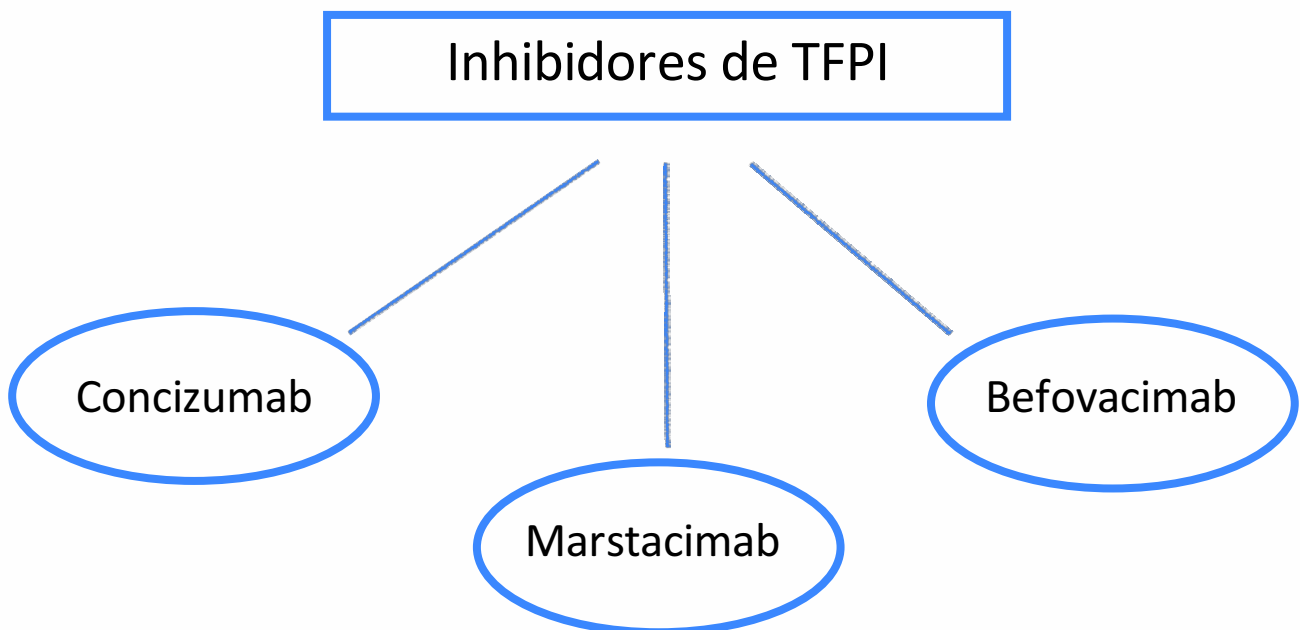


Figura 3: Mecanismo de acción de TFPI.

Notes: Republished with permission of *Frontiers in Bioscience*, from Tissue factor pathway inhibitor: structure-function, Broze GJ, Girard TJ, Volume 17, Edition 1, 2012; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.⁴

Pasca S. Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives. *J Blood Med.* 2022;13:191-199. <https://doi.org/10.2147/JBM.S242219>

Esquema de inhibidores de TFPI existentes con los que se han desarrollado ensayos clínicos en pacientes con Hemofilia



Concizumab.

Anticuerpo humanizado monoclonal dirigido contra TFPI-K2, Inhiben la unión TFPI-FXa.



Estudios in vitro demuestran que la inhibición de TFPI condujo a una amplificación de la generación de FXa y de trombina.



Hemofilia A o B con o sin inhibidor.

Descripción de Concizumab:

- Tipo de anticuerpo y mecanismo de acción.
- Los estudios preclínicos demostraron su eficacia en la inhibición de TFPI, con el consecuente aumento de generación de Xa y trombina.
- Estudios previos demostraron su eficacia en Hemofilia A o B con o sin inhibidor.

Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia—Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol.* 2023; 200(1): 23–34. <https://doi.org/10.1111/bjh.18379>

Ensayos clínicos

Descripción de los distintos ensayos clínicos desarrollados para Concizumab.

TABLE 1 Clinical trials of novel agents under investigation for persons with haemophilia (PWH)

Study	Phase	Information	Trial status
TFPI			
Concizumab			
Explorer 3 NCT02490787	1	HA dose-escalation study	Completed
Explorer 4 NCT03196284	2	9 HAwl and 8 HBwl patients received daily concizumab (0.15–0.25 mg/kg)	ABR 3 and 5.9
Explorer 5 NCT03196297	2	36 HA (no inhibitors) patients received daily concizumab (0.15–0.25 mg/kg)	ABR 7
Explorer 7 NCT04083781	3	HAwl/HBwl	Closed to recruitment
Explorer 8 NCT04082429	3	HA/HB	Closed to recruitment

Abbreviations: ABR, annualised bleeding rates; APC, activated protein C; AT, antithrombin; HA, haemophilia A; HB, haemophilia B; ITI, immune tolerance induction; TFPI, tissue factor pathway inhibitor.

Swan D, Mahlangu J, Thachil J. Non-factor therapies for bleeding disorders: A primer for the general haematologist. *EJHaem.* 2022 Apr 28;3(3):584–595. doi: 10.1002/jha2.442. PMID: 36051064; PMCID: PMC9422036.

Concizumab.

Explorer 3.

Descripción del ensayo Explorer 3: Establecimiento de dosis y datos de seguridad

Ensayo fase 1: Escalada de dosis.



24 pacientes con HA o HB
28 voluntarios sanos.

Resultados

- Nivel plasmático de TFPI se redujo durante los 14 días de la administración del medicamento.
- Niveles plasmáticos de concizumab se correlacionaron con la generación de trombina de forma positiva y con los niveles de TFPI de forma negativa.
- Administración subcutánea a diferentes dosis cada 4 días.
- Niveles en plasma de al menos 100 ng/ml fue más efectiva para reducir la frecuencia de sangrados.
- No eventos de seguridad relevantes relacionados con el fármaco.

Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia—Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol.* 2023; 200(1): 23–34. <https://doi.org/10.1111/bjh.18379>

Resultados de ensayo Explorer 3

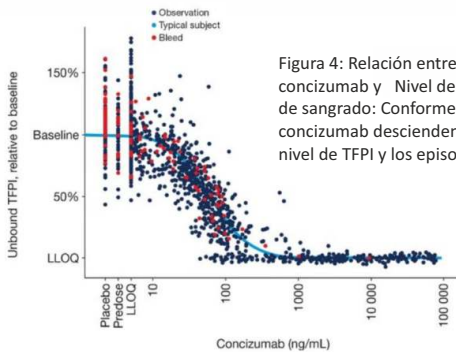


Figura 4: Relación entre exposición a concizumab y Nivel de TFPI libre y episodios de sangrado: Conforme aumenta el nivel de concizumab descienden de forma paralela el nivel de TFPI y los episodios de sangrado.

FIGURA 4: Relationship between concizumab exposure, free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and bleeding episodes. Estimated exposure-response (E_{max}) model of free TFPI predictions based on all concizumab phase 1/1b data for which simultaneously collected concizumab and free TFPI samples were available are shown. Free TFPI predictions relative to the predicted baseline free TFPI concentration vs observed concizumab concentration are shown. At bleeding events in EXPLORER3 (red dots), concizumab concentration was predicted using a population pharmacokinetic model (based on all available intravenous and subcutaneous clinical data for concizumab doses >0.05 mg/kg and up to 9 mg/kg) and, subsequently, free TFPI concentration was predicted using a concizumab-free TFPI E_{max} model. The solid line represents predictions of free TFPI concentration vs concizumab concentration for a typical subject. A typical subject was defined as a subject from EXPLORER2 or EXPLORER3 with typical baseline TFPI concentration and EC_{50} value. Jitter has been added to free TFPI levels for bleeds at predicted PK levels below 10 ng/mL in order to distinguish points graphically. The same has been done to observations at full reduction of free TFPI. Predictions are not shown for concizumab 9 mg/kg

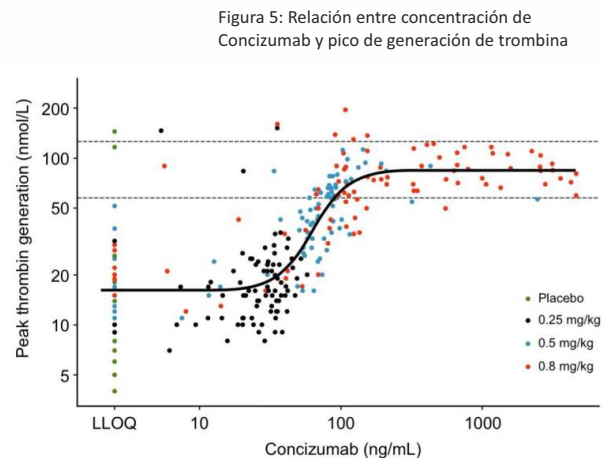


Figura 5: Relación entre concentración de Concizumab y pico de generación de trombina

FIGURA 5: Concizumab plasma concentration and peak thrombin generation potential in EXPLORER3. Peak thrombin generation vs concizumab concentration based on observations in the EXPLORER3 trial for the three concizumab doses tested (0.25, 0.5 and 0.8 mg/kg) are shown, excluding data obtained ≤ 72 h following factor VIII administration. The solid line represents predictions from an E_{max} model in which the peak thrombin generation logarithm was fitted with concizumab concentration as explanatory variable. The dotted horizontal lines indicate the normal range of thrombin generation potential (60-130 nmol/L)

Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. Concizumab restores thrombin generation potential in patients with haemophilia: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling results of concizumab phase 1/1b data. *Haemophilia.* 2019; 25: 60–66. <https://doi.org/10.1111/hae.13627>

Concizumab.

Resultados de ensayos clínicos: Explorer 4 y 5.

Ensayo fase 2: Ensayo de eficacia, seguridad e inmunogenicidad. Dosis diarias s.c.

Pacientes estudiados: 53 pacientes con HA y HB con o sin inhibidor inicialmente 0.15 mg/Kg con escalada a 0.2 y 0.25 mg/Kg tras hemorragia de brecha.

Resultados	
Mayoría de pacientes con inhibidor no recibieron escalada de dosis.	
Todos los pacientes continuaron en la fase de extensión.	
<ul style="list-style-type: none"> Tasa de sangrado anual estimada en HA y HB con inhibidor fue más baja que en los pacientes sin inhibidor. 	<ul style="list-style-type: none"> No diferencia entre subtipos de hemofilia y exposición a concizumab, TFPI libre, generación de trombina y marcadores tromboticos.
<ul style="list-style-type: none"> Concizumab fue seguro y bien tolerado. 	
<ul style="list-style-type: none"> 3 pacientes presentaron anticuerpos anti-droga sin repercusión clínica. 	

Concizumab.

Explorer 7 y 8.

Ensayo fase 3 : Prospectivo, multicéntrico, abierto. Comparación profilaxis con concizumab versus tratamiento a demanda en adultos y adolescentes con rFVIIa

Establecer la seguridad y eficacia de una dosis diaria de Concizumab subcutánea en HA o B con o sin inhibidor (Explorer 8)
End-point primario: Número de hemorragias espontáneas o traumáticas tratadas

Resultados
Se confirmó la superioridad de profilaxis de concizumab sobre el tratamiento a demanda.
Desarrollo de anticuerpos antidroga: 25%, de bajo título sin repercusión clínica.

Seguridad.

3 pacientes con eventos tromboticos no fatales. (dos en explorer 7 y 8 y uno en explorer 5).

Durante tratamiento concomitante con agentes hemostático adicionales por hemorragias de brecha.

Acciones correctoras

Se paró temporalmente el estudio y se realizaron modificaciones en el estudio para reducción de riesgo trombotico. con ajuste de dosis de concizumab en función de niveles plasmáticos y usando la dosis mínima de agentes hemostáticos adyuvantes aprobada.

Ajuste de dosis: Dosis de carga de 1 mg/kg en el día 1 de tratamiento . En el día 2 se inicia mantenimiento a dosis de 0.20 mg/kg. A las 4 semanas se ajustala dosis a 0,15 mg/kg 0 0.25 mg/kg en función de los niveles en plasma de concizumab.

Posteriormente fue reiniciado y hasta el momento no se han registrado nuevos eventos tromboticos.

Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med. 2023;389(9):783–94.

Eficacia y seguridad de demostrados en estudio Explorer 7

Table 1. Efficacy Outcomes at the Cutoff for the Primary Analysis.*

Outcome	Estimated Mean ABR (95% CI)		ABR Ratio (95% CI)	P Value
	Group 1, No Prophylaxis (N=19)	Group 2, Concizumab Prophylaxis (N=33)		
Primary end point: treated spontaneous and traumatic bleeding episodes	11.8 (7.0–19.9)	1.7 (1.0–2.9)	0.14 (0.07–0.29)	<0.001
Treated bleeding episodes				
Spontaneous bleeding episodes	9.4 (5.2–17.0)	1.3 (0.7–2.3)	0.14 (0.06–0.30)	NA
Joint bleeding episodes	9.1 (5.1–16.1)	1.4 (0.8–2.5)	0.15 (0.07–0.32)	NA
Target joint bleeding episodes	1.1 (0.3–5.2)	0.1 (0.0–0.9)	0.12 (0.02–0.84)	NA
All treated and untreated bleeding episodes	13.3 (7.9–22.5)	4.4 (2.8–6.9)	0.33 (0.17–0.64)	NA

* The analysis included data from groups 1 and 2 in the full analysis set that were obtained while the patients were receiving the assigned treatment without ancillary therapy (with ancillary therapy defined as the use of factor-containing products not related to treatment of a bleeding episode, with the exception of therapy used for surgery and medical procedures). Data on the initial concizumab regimen for the patients who had been exposed to concizumab both before and after the treatment pause were excluded; however, these data were included for those who had withdrawn before treatment was restarted. The cutoff for the primary analysis was defined as the date when all the patients in group 1 had completed at least 24 weeks of treatment or had withdrawn and when all the patients in group 2 had completed at least 32 weeks of treatment or had withdrawn. A P value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance. ABR denotes annualized bleeding rate, and NA not applicable.

.Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med. 2023;389(9):783–94

Eficacia y seguridad de concizumab en Explor 7. Continuación.

Table 2. Descriptive Statistics for Outcomes in Patients with Hemophilia A or B with Inhibitors at the Cutoff Date for the Primary Analysis.*

Outcome	No Prophylaxis	Concizumab Prophylaxis	
	Group 1 (N=19)	Group 2 (N=33)	Groups 2, 3, and 4 (N=114)
Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes			
Median ABR (IQR)	9.8 (6.5–20.2)	0.0 (0.0–3.3)	0.0 (0.0–3.3)
Mean ABR [‡]	18.4±24.1	3.8±11.1	3.2±8.5
Treated bleeding episodes			
Spontaneous bleeding episodes			
Median ABR (IQR)	8.4 (3.9–14.3)	0.0 (0.0–1.3)	0.0 (0.0–1.6)
Mean ABR	13.3±16.3	3.2±11.7	2.3±7.8
Joint bleeding episodes			
Median ABR (IQR)	6.5 (3.2–13.1)	0.0 (0.0–2.6)	0.0 (0.0–2.5)
Mean ABR	14.9±22.5	3.4±11.6	2.4±7.7
Target joint bleeding episodes			
Median ABR (IQR)	0.0 (0.0–2.2)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)
Mean ABR	3.7±11.8	1.8±8.7	1.2±5.4
Treated and untreated bleeding episodes			
Median ABR (IQR)	10.9 (6.5–20.2)	2.6 (0.0–5.5)	2.2 (0.0–5.3)
Mean ABR	19.4±24.6	7.0±16.2	4.8±10.6

* Plus-minus values are means ±SD. The analyses included data from groups 1 and 2 in the full analysis set that were collected while the patients were receiving treatment without ancillary therapy. Data on the initial concizumab regimen for the patients who had been exposed to concizumab both before and after the treatment pause were excluded; however, these data were included for those who had withdrawn before treatment was restarted. The cutoff for the primary analysis was defined as the date when all the patients in group 1 had completed at least 24 weeks of treatment or had withdrawn and when all the patients in group 2 had completed at least 32 weeks of treatment or had withdrawn. IQR denotes interquartile range.

1. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2023;389(9):783–94.

Eficacia y seguridad de concizumab en Explor 7. Continuación.

Table 3. Overview of Adverse Events.*

Event	No Prophylaxis		Concizumab Prophylaxis			
	Group 1 (N=19, with 12 PYE)		Group 2 (N=33, with 32 PYE)		Groups 1 through 4 (N=127, with 112 PYE)	
	no. of patients (%)	no. of events (no., % PYE)	no. of patients (%)	no. of events (no., % PYE)	no. of patients (%)	no. of events (no., % PYE)
Any event	8 (42)	25 (2.1)	20 (61)	60 (1.9)	80 (63)	356 (3.2)
Serious event	3 (16)	5 (0.4)	6 (18)	9 (0.3)	14 (11)	18 (0.2)
Fatal event	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	4 (0.1)	2 (2)	4 (0.0)
Drug discontinued	0	—	2 (6)	2 (0.1)	4 (3)	4 (0.0)
Thromboembolic event[†]						
During the "on-treatment" period	0	—	1 (3)	1 (0.0)	1 (1)	1 (0.0)
During the "on-treatment, without data on initial regimen" period [‡]	0	—	0	—	0	—
Adverse event with additional data collection						
Hypersensitivity-type reaction	0	—	1 (3)	1 (0.0)	2 (2)	2 (0.0)
Injection-site reaction	0	—	6 (18)	9 (0.3)	26 (20)	48 (0.4)
Adverse events in >5% of patients receiving concizumab						
Arthralgia	0	—	2 (6)	2 (0.1)	13 (10)	23 (0.2)
Injection-site erythema	0	—	1 (3)	1 (0.0)	9 (7)	13 (0.1)
Upper respiratory tract infection	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	2 (0.1)	8 (6)	8 (0.1)
Increased levels of prothrombin fragments 1 and 2	0	—	1 (3)	1 (0.0)	7 (6)	12 (0.1)
Covid-19	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	2 (0.1)	6 (5)	6 (0.1)
Pyrexia	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	2 (0.1)	6 (5)	6 (0.1)

* Data are from the safety analysis set and were collected during the "on-treatment" period (i.e., the period during which patients were exposed to on-demand treatment with bypassing agents or concizumab treatment). The data included for "no prophylaxis" were collected from the patients in group 1 from the time of randomization to the start of concizumab treatment in the extension part. The data included for "concizumab prophylaxis" were collected from the patients in groups 2, 3, and 4, as well as from the patients in group 1 who received concizumab prophylaxis in the extension part. The concizumab exposure period was defined as the interval of time from the start of concizumab prophylaxis to 7 weeks into the treatment pause and then from the restart of concizumab treatment to the cutoff date for the primary analysis. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019, and PYE patient-years of exposure.

[†] Thromboembolic events were classified as adverse events of special interest.

[‡] "On-treatment, without data on initial regimen" was defined as the period during which patients were exposed to on-demand treatment with bypassing agents or concizumab treatment, with the exclusion of the data on the initial concizumab regimen.

Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2023;389(9):783–94.

Concizumab.

Preferencias del paciente.

- 93% de pacientes prefirieron el tratamiento con Concizumab con respecto al tratamiento anterior (en función del registro de formulario SF-36v2 (score de dolor corporal y funcionamiento físico)).

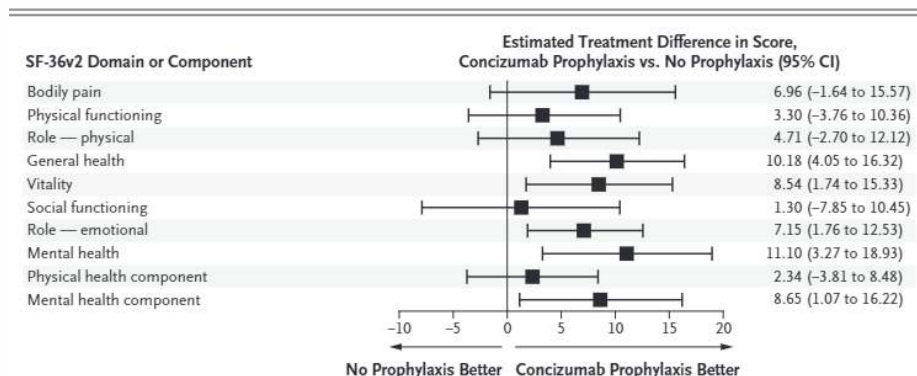


Figure 2. Change from Baseline in Scores on the 36-Item Short-Form Health Survey, Version 2 (SF-36v2), after 24 Weeks.

The analysis included data from groups 1 and 2 in the full analysis set that were obtained during the period when the patients were exposed to on-demand treatment with bypassing agents or concizumab treatment, with the exclusion of data on the initial concizumab regimen. A total of 9 patients in group 1 and 23 patients in group 2 contributed data to the analysis.

Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2023;389(9):783–94

Concizumab

Cirugías

- Entre los estudios fase 2 (Explorer 4 y explorer 5), se realizaron 1 o más procedimientos quirúrgicos durante 18-22 meses respectivamente, siendo excluidos las cirugías mayores.
- El número de sangrados relacionados con la cirugía fue bajo y clasificado como moderado o leve.

Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2023;389(9):783–94.

Fecha de primera aprobación :Marzo 2023, aprobado en Canadá con la indicación de tratamiento en adolescentes y adultos (>12 años) con Hemofilia B con inhibidor y que requieran profilaxis para prevención o reducción de episodios hemorrágicos.

Biotech F. Novo Nordisk's Hemlibra rival faces another approval setback as FDA raises dosing, manufacturing questions; 2023 May 4 post. [accessed 2023 Oct 27]. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/novo-nordisks-hemlibra-rival-faces-another-approvalsetback-fda-raises-dosing-querie>.

Marstacimab

Descripción de martacimab: Tipo de anticuerpos, mecanismo de acción y estudios preclínicos

Anticuerpo humanizado monoclonal dirigido contra TFPI-K2

Inhiben la unión TFPI-FXa

Estudios in vitro demuestran que la inhibición de TFPI fue moderada, conduciendo a una amplificación de la generación de FXa y de trombina

Indicaciones: Hemofilia A o B con o sin inhibidor

Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia—Beyond factor replacement therapies. Br J Haematol. 2023; 200(1): 23–34. <https://doi.org/10.1111/bjh.18379>

Ensayos clínicos realizados con Marstacimab

TABLE 1 Clinical trials of novel agents under investigation for persons with haemophilia (PWH)

Study	Phase	Information	Trial status
Marstacimab			
NCT02974855	1	26 HA/HB patients with or without inhibitors, dose-escalation study	ABR reduced by 85%–98% versus historical controls
NCT03363321	2	HA/HB with or without inhibitors, 150 or 300 mg weekly	ABR reduced by 84.5% versus 92.6%
NCT03938792	3	Severe HA, moderate–severe HB	Recruiting

Abbreviations: ABR, annualised bleeding rates; APC, activated protein C; AT, antithrombin; HA, haemophilia A; HB, haemophilia B; ITI, immune tolerance induction; TFPI, tissue factor pathway inhibitor.

Swan D, Mahlangu J, Thachil J. Non-factor therapies for bleeding disorders: A primer for the general haematologist. *EJHaem*. 2022 Apr 28;3(3):584-595. doi: 10.1002/jha2.442. PMID: 36051064; PMCID: PMC9422036.

Marstacimab.

Ensayo fase 1.

Aleatorizado doble ciego de escalada de dosis única i.v o s.c.

Objetivos: Evaluar seguridad, tolerabilidad y PK/PD.

32 varones voluntarios a los que se les administró 30 mg s.c. o 440 mg i.v

Resultados

Todas las dosis de marstacimab fueron seguras y bien toleradas en adultos sanos.

No se evidenciaron efectos adversos serios.

Se evidenció que la generación de trombina tras 5 nM y 100 nM de marstacimab eran comparables a 5% y 40% de actividad e factor respectivamente.

Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia—Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol*. 2023;200(1):23–34.

Patel-Hett, S., Martin, E. J., Mohammed, B. M., Rakhe, S., Sun, P., Barrett, J. C., ... & Brophy, D. F. (2019). Marstacimab, a tissue factor pathway inhibitor neutralizing antibody, improves coagulation parameters of ex vivo dosed haemophilic blood and plasmas. *Haemophilia*, 25(5), 797-806.

Marstacimab.

Ensayo fase 2.

HA y HB, con o sin inhibidor



26 participantes tratados a 1 dosis semanal de 150, 300 y/o 450 mg (en pacietnes sin inhibidor) y 300 mg en pacientes con inhibidor. Seguimiento posterior durante 113 días.

Resultados
3 pacientes desarrollaron ADA, ninguno con efectos neutralizantes.
4 efectos adversos serios, pero ninguno relacionado con el tratamiento.
No complicaciones trombóticas observadas.
Tasa se sangrados anuales estimada fue cero en comparación con los 6 meses previos al tratamiento.
En todos los casos de redujeron la tasa de sangrado anual un 85-98% con las 4 dosis estudiadas.

ADA: Anticuerpos antidroga

Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia—Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol.* 2023;200(1):23–34.

Patel-Hett, S., Martin, E. J., Mohammed, B. M., Rakhe, S., Sun, P., Barrett, J. C., ... & Brophy, D. F. (2019). Marstacimab, a tissue factor pathway inhibitor neutralizing antibody, improves coagulation parameters of ex vivo dosed haemophilic blood and plasmas. *Haemophilia*, 25(5), 797-806.

Resumen de los resultados obtenidos en en estudio fase 2.

Se evidencia la diferencia en la tasa de ABR entre los pacientes previos y tras el inicio del tratamiento.

TABLE 3 Summary of pre-study versus on-study annualised bleeding rates

Study phase	Marstacimab dose group					Total 300 mg (n = 10)	Total 300-mg loading+150mg (n = 10)
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Cohort 6		
Pre-treatment ^a ABR, mean (SD)	22.0 (7.9)	14.0 (1.6)	22.0 (13.6)	18.4 (1.7)	15.0 (4.2)	20.2 (5.7)	17.4 (9.0)
Median (range)	20.0 (12.0–30.0)	14.0 (12.0–16.0)	17.0 (12.0–42.0)	18.0 (16.0–20.0)	15.0 (12.0–18.0)	19.0 (12.0–30.0)	15.0 (12.0–42.0)
On-study ABR, mean (SD)	3.0 (2.8)	3.6 (7.2)	1.9 (1.5)	0	2.5 (3.5)	1.5 (2.4)	2.7 (4.5)
Median (range)	2.0 (0–6.0)	0 (0–14.4)	2.1 (0–3.5)	0 (0–0)	2.5 (0–5.0)	0 (0–6.0)	1.0 (0–14.4)

Abbreviations: ABR, annualised bleeding rate (bleeding episodes/participant/year); SD, standard deviation.

^aPre-treatment summarised data up to 6 months prior to participation in the long-term study for de novo participants, and up to 6 months prior to participation in the prior phase Ib/II short-term multiple ascending dose study for rollover participants.

Mahlangu J, Luis Lamas J, Cristobal Morales J, Malan DR, Teeter J, Charnigo RJ, Hwang E, Arkin S. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results. *Br J Haematol.* 2023 Jan;200(2):240-248. doi: 10.1111/bjh.18495. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36220152; PMCID: PMC10092220.

Tabla : Resumen de los eventos adversos descritos en el ensayo fase 2. No se evidenciaron datos de trombosis.

TABLE 2 Summary of treatment-emergent adverse events

Parameter	Marstacimab dose group						Total 300 mg (n = 10)	Total 300-mg loading + 150 mg (n = 10)
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Cohort 6			
	300 mg → 300 mg without inhibitors (n = 5)	300-mg loading + 150 mg → 300-mg loading + 150 mg without inhibitors (n = 4)	450 mg → 300-mg loading + 150 mg without inhibitors (n = 4)	300 mg → 300 mg with inhibitors (n = 5)	De novo 300-mg loading + 150 mg with inhibitors (n = 2)			
Participants with any AE, n (%) ^a	5 (100.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	7 (70.0)	7 (70.0)	
Participants with SAEs, n (%)	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (10.0)	0	
Participants with TRAEs, n (%)	2 (40.0)	0	0	0	1 (50.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	
Injection site haematoma	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (10.0)	0	
Injection site reaction, n (%)	1 (20.0)	0	0	0	1 (50.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	
Participants with serious TRAEs, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	
AEs in >5% of participants overall, n (%)								
Haemarthrosis	2 (40.0)	1 (25.0)	0	0	0	2 (20.0)	1 (10.0)	
Injection site reaction	1 (20.0)	0	0	0	1 (50)	1 (10.0)	1 (10.0)	
Arthralgia	1 (20.0)	0	0	0	1 (50)	1 (10.0)	1 (10.0)	
Haematoma	0	1 (0.25.0)	1 (25.0)	0	0	0	2 (20.0)	

Abbreviations: AE, adverse event; SAE, serious AE; TRAE, treatment-related AE.

^aEach adverse event at the preferred term level in each treatment group was counted once.

Mahlangu J, Luis Lamas J, Cristobal Morales J, Malan DR, Teeter J, Charnigo RJ, Hwang E, Arkin S. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results. *Br J Haematol.* 2023 Jan;200(2):240-248. doi: 10.1111/bjh.18495. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36220152; PMCID: PMC10092220.

Marstacimab.

Conclusiones del Fase II.

- Pacientes con HAG (y un paciente con HBG), con o sin inhibidor.
- Tratamiento a largo plazo con una dosis semanal subcutánea.
- Fue bien tolerado.
- Aceptable perfil de seguridad.
- Se asoció a mantenimiento de la eficacia en los estudios previos iniciales.

Mahlangu J, Luis Lamas J, Cristobal Morales J, Malan DR, Teeter J, Charnigo RJ, Hwang E, Arkin S. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results. *Br J Haematol.* 2023 Jan;200(2):240-248. doi: 10.1111/bjh.18495. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36220152; PMCID: PMC10092220.

Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia—Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol.* 2023;200(1):23–34.

Patel-Hett, S., Martin, E. J., Mohammed, B. M., Rakhe, S., Sun, P., Barrett, J. C., ... & Brophy, D. F. (2019). Marstacimab, a tissue factor pathway inhibitor neutralizing antibody, improves coagulation parameters of ex vivo dosed haemophilic blood and plasmas. *Haemophilia*, 25(5), 797-806.

Befovacimab. (BAY 1093884).

Anticuerpo monoclonal IgG2 humano contra TFPI.
Se une a los dominios Kunitz1 y Kunitz2 de TFPI.

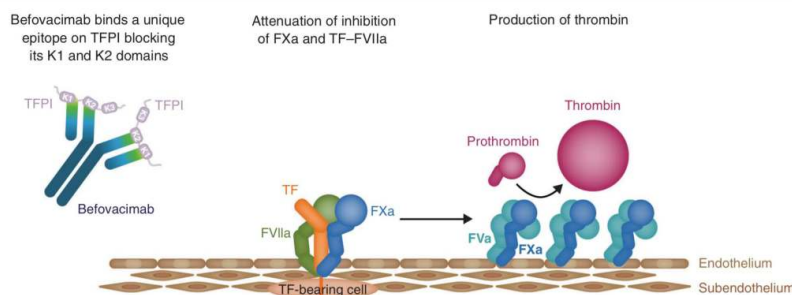


FIGURE 1 Mechanism by which befovacimab inhibits TFPI and consequently allows thrombin production. FVa, factor Va; FXa, factor Xa; FVIIa, factor VIIa; TF, tissue factor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor

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. <https://doi.org/10.1111/hae.14595>

Befovacimab.

Se puede traducir esta tabla al castellano

Ensayos.

TABLE 1 Amended inclusion and exclusion criteria following first reported SAE

Inclusion criteria

- Male participants with severe haemophilia A or B with undetectable FVIII activity <1% or FIX activity <2%, with or without inhibitors (any titre)
- Aged ≥18 years
- Documentation of ≥4 bleeding episodes (any type or location, treated or untreated) in the previous six months prior to screening

Exclusion criteria

- History of other coagulation disorders, venous thromboembolic events or thrombotic microangiopathy
- Risk factors for venous or arterial diseases or a history of cardiac, coronary and/or peripheral arterial atherosclerotic disease

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. <https://doi.org/10.1111/hae.14595>

Befovacimab.

Ensayos.

Resultados.
Protección subóptima contra hemorragias.
Impredecibilidad de la ocurrencia de las trombosis.
Discontinuación de los estudios por presencia de complicación de tres episodios de en sistema nerviosos central.
Condujo a terminación precoz del estudio en fase 2.

Descripción de los eventos hemorrágicos durante el ensayo.

Esta diapositiva irá después de los criterios de inclusión y exclusión del ensayo de Befovacimab

TABLE 4 Spontaneous bleeds during the study (safety population)

Spontaneous bleeds	Cohort 1 (100 mg) (n = 8)	Cohort 2 (225 mg) (n = 8)	Cohort 3 (400 mg) (n = 8)	Total (N = 24)
Participants with spontaneous bleeds, n (%)	7 (87.5)	7 (87.5) ^a	3 (37.5)	17 (70.8)
Number of spontaneous bleeds, n (%)	79	37	12	128
Mild	69 (87.3)	16 (43.2)	7 (58.3)	92 (71.9)
Moderate	10 (12.7)	20 (54.1)	5 (41.7)	35 (38.0)
Severe	0	1 (2.7)	0	1 (2.9)
Treated	65 (82.3)	25 (67.6)	11 (91.7)	101 (78.9)
Untreated	14 (17.7)	12 (32.4)	1 (8.3)	27 (21.1)

Data are shown for each participant based on their initial dose cohort.

^aNumber of bleeds recorded for n = 7 participants in Cohort 2.

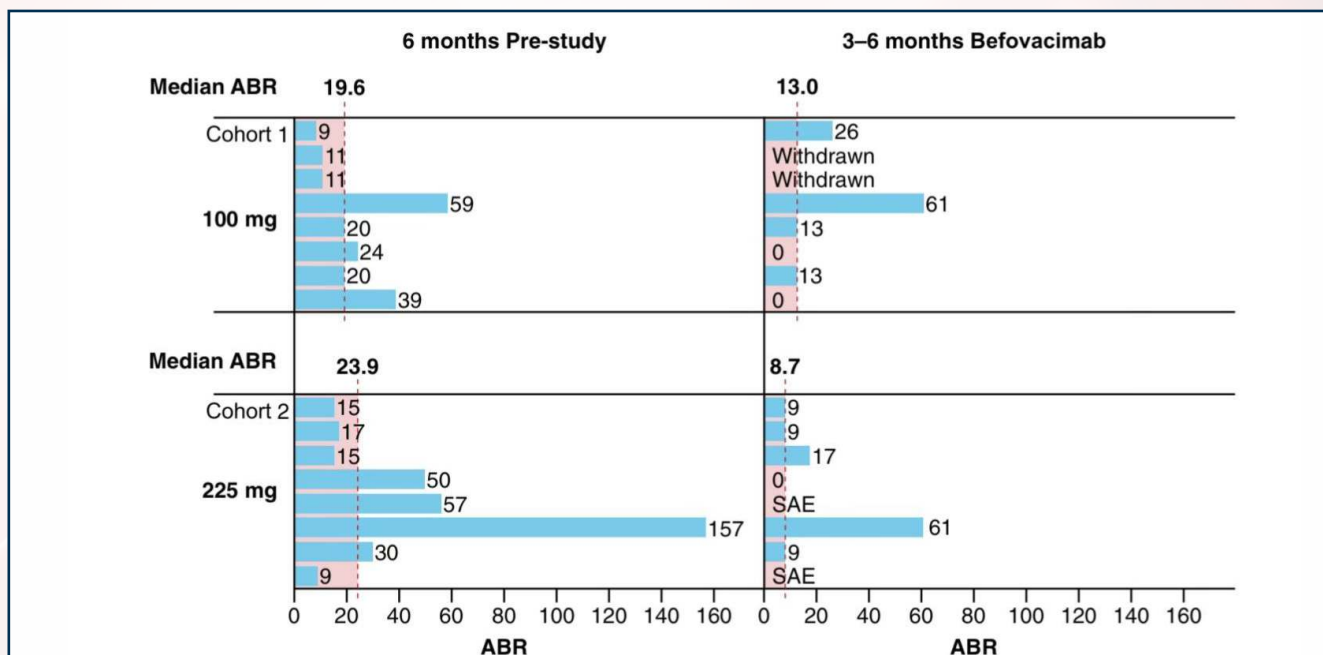


FIGURE 5 Median ABR in the 6 months prior to study entry and after 3 to 6 months of befovacimab treatment for participants in the low- (100 mg; $n = 8$) and intermediate- (225 mg; $n = 8$) dose cohorts. Data are shown for each participant based on their initial dose cohort. ABR, annualised bleeding rate

Representación de los eventos hemorrágicos pre y posttratamiento a diferentes dosis.

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. <https://doi.org/10.1111/hae.14595>

Conclusiones.

- Opción en Hemofilia A y B con y sin inhibidor.
- Alternativa a los concentrados de factor IX en Hemofilia B.
- Búsqueda del perfil de paciente más adecuado para estos agentes.
- Compartir la información con el paciente a la hora de decidir el tratamiento en cuestión.
- Intentar mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- Potencial riesgo trombotico en los agentes rebalanceadores de la coagulación.

BIBLIOGRAFÍA:

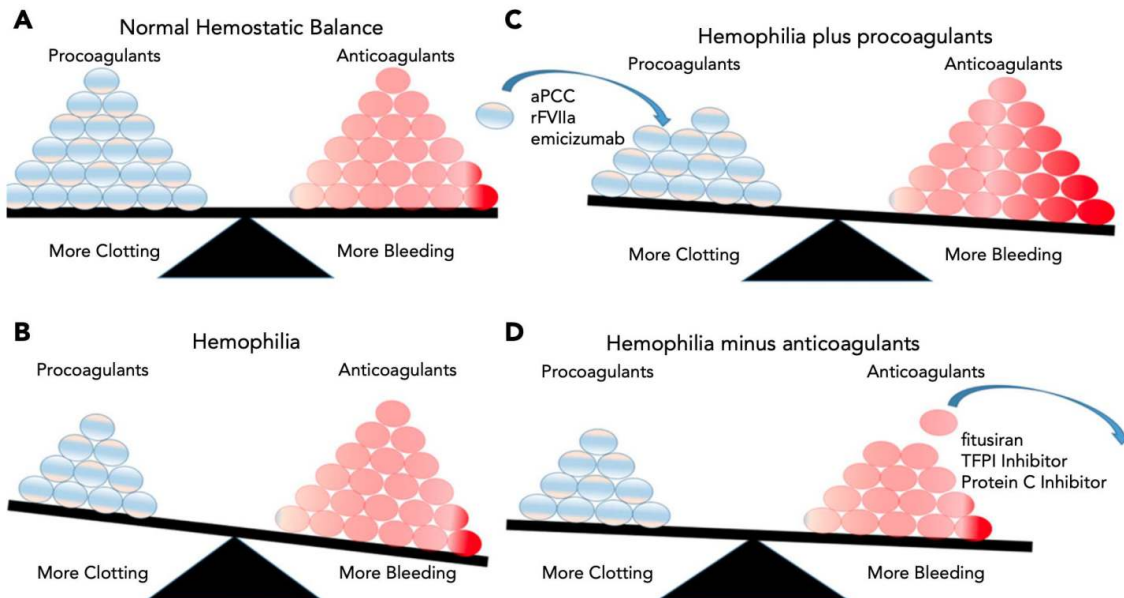
1. Swan D, Mahlangu J, Thachil J. Non-factor therapies for bleeding disorders: A primer for the general haematologist. *EJHaem*. 2022 Apr 28;3(3):584-595. doi: 10.1002/jha2.442. PMID: 36051064; PMCID: PMC9422036.
2. Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia—Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol*. 2023; 200(1): 23–34. <https://doi.org/10.1111/bjh.18379>
3. Pasca S. Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives. *J Blood Med*. 2022;13:191-199. <https://doi.org/10.2147/JBM.S242219>.
4. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. Concizumab restores thrombin generation potential in patients with haemophilia: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling results of concizumab phase 1/1b data. *Haemophilia*. 2019; 25: 60–66. <https://doi.org/10.1111/hae.13627>
5. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2023;389(9):783–94
6. Biotech F. Novo Nordisk's Hemlibra rival faces another approval setback as FDA raises dosing, manufacturing questions; 2023 May 4 post. [accessed 2023 Oct 27]. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/novo-nordisks-hemlibra-rival-faces-another-approvalsetback-fda-raises-dosing-querie>.
7. Patel-Hett, S., Martin, E. J., Mohammed, B. M., Rakhe, S., Sun, P., Barrett, J. C., ... & Brophy, D. F. (2019). Marstacimab, a tissue factor pathway inhibitor neutralizing antibody, improves coagulation parameters of ex vivo dosed haemophilic blood and plasmas. *Haemophilia*, 25(5), 797-806.
8. Mahlangu J, Luis Lamas J, Cristobal Morales J, Malan DR, Teeter J, Charnigo RJ, Hwang E, Arkin S. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results. *Br J Haematol*. 2023 Jan;200(2):240-248. doi: 10.1111/bjh.18495. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36220152; PMCID: PMC10092220..
9. Mancuso ME, Ingham SJM, Kunze M. Befovacimab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody: Early termination of the multiple-dose, doseescalating Phase 2 study due to thrombosis. *Haemophilia*. 2022; 28: 702–712. <https://doi.org/10.1111/hae.14595>

Inhibición de los anticoagulantes naturales: antitrombina y vía de la proteína C.

Dr. José Mateo Arranz

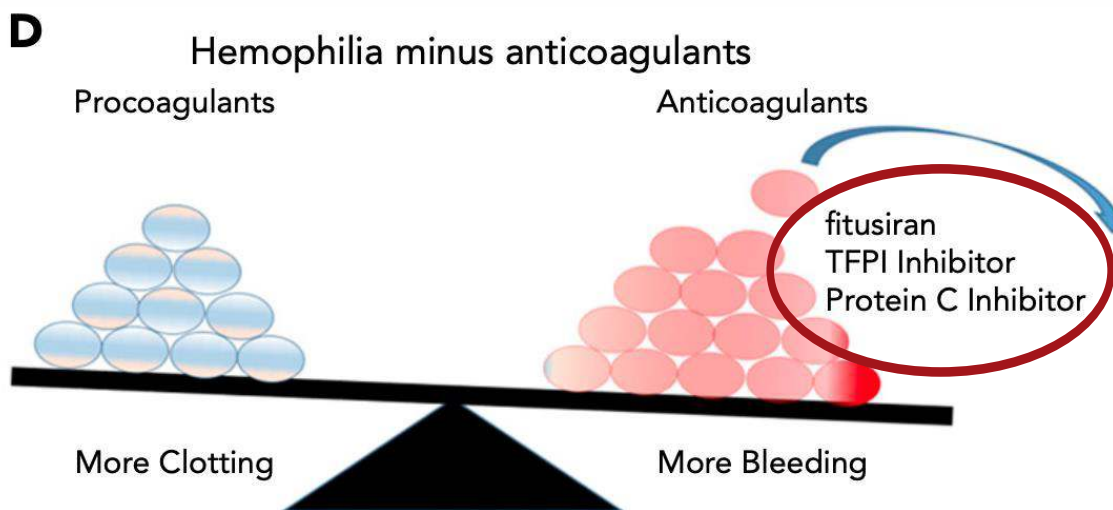
Unitat d' Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu Sant Pau. Barcelona

Equilibrio hemostático.



Callaghan
 MU. Blood . 2018; 132: 23

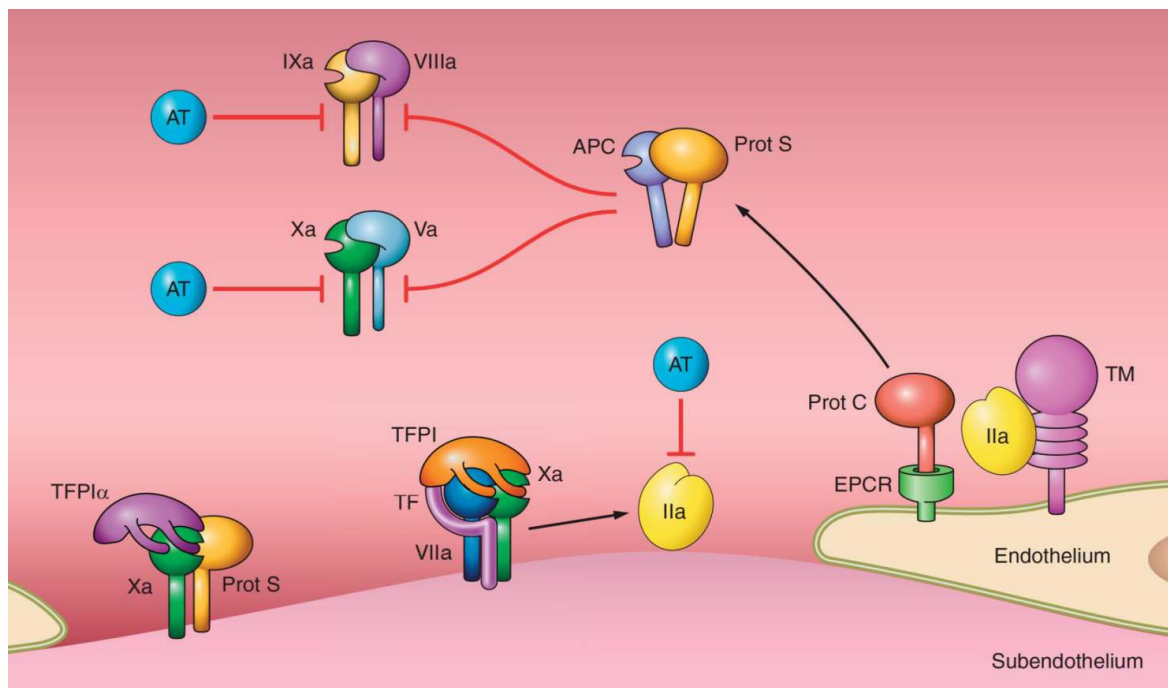
Equilibrio hemostático.



Callaghan
 MU. Blood . 2018; 132: 23

INHIBICIÓN DE LA COAGULACIÓN ANTICOAGULANTES NATURALES.

Inhibición de la coagulación.



TFPI

bloquea la iniciación y la fase inicial de la amplificación

Sistema PC

bloquea la amplificación

Antitrombina

bloquea la propagación

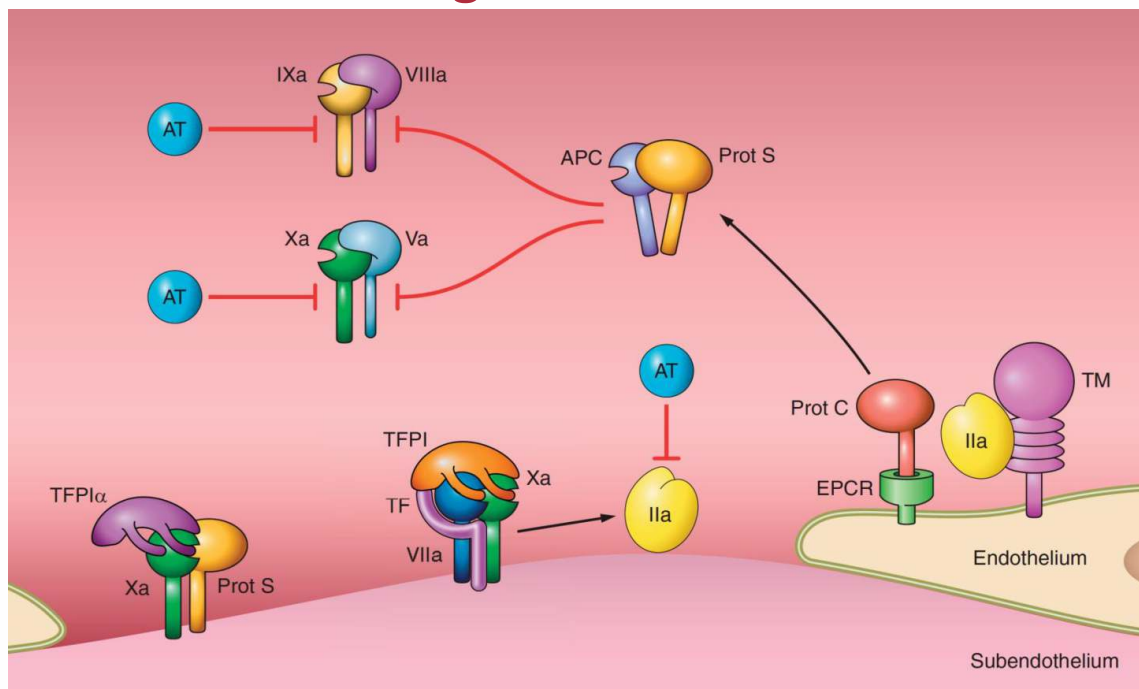
Tratamientos de reequilibrio hemostático.

	Inhibición de antitrombina	Inhibición de la PCa	Anti-TFPI
	Fitusiran	SerpinPC	Concizumab Marstacimab
Población diana	HA / HB*	HA / HB*	HA / HB*
Vía de administración	SC	SC	SC
Prevención de la hemorragia	Sí	Sí	Sí
Tratamiento de la hemorragia	No	No	No

* HA / HB con o sin inhibidor (y probablemente otras coagulopatías).

CallaghanMU. *Blood*. 2018; 132: 23.

Inhibición de la coagulación.



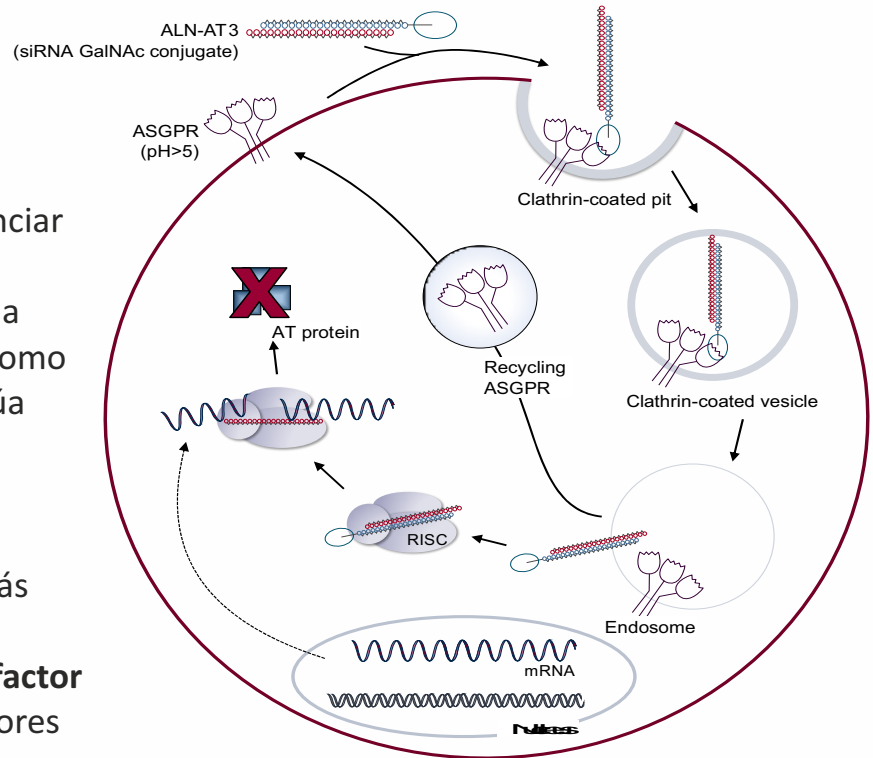
TFPI
bloquea la iniciación y la fase inicial de la amplificación

Sistema PC
bloquea la amplificación

Antitrombina
bloquea la propagación

Fitusiran.

- RNA interferencia (RNAi).
- proceso natural para silenciar genes.
- RNA corto de interferencia (siRNA) ↑ALN-AT3 tiene como diana el hepatocito y actúa contra la síntesis de antitrombina.
- La antitrombina es el anticoagulante natural más potente.
- Inactiva la **trombina** y el **factor Xa**, pero también los factores **IXa, VIIa,...**



Fitusiran.

- Individuos con déficit de antitrombina congénito y hemofilia presentan un fenotipo hemorrágico más leve que otros sin déficit de antitrombina.
- Administración subcutánea cada 1 o 2 meses RNA interferencia (RNAi).
- Desarrollo clínico en Hemofilia A y B con y sin inhibidor.
- Diseñado para disminuir la síntesis de antitrombina y restaurar la generación de trombina para reequilibrar la hemostasia.
- No se puede considerar terapia génica.

Fitusiran reduce la producción de antitrombina.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

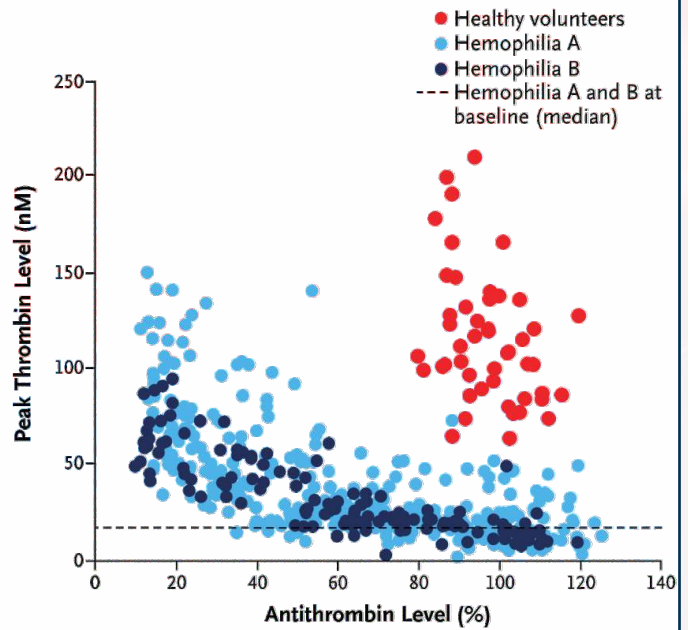
Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy

K.J. Pasi, S. Rangarajan, P. Georgiev, T. Mant, M.D. Creagh, T. Lissitchkov, D. Bevan, S. Austin, C.R. Hay, I. Hegemann, R. Kazmi, P. Chowdary, L. Gercheva-Kyuchukova, V. Mamonov, M. Timofeeva, C.-H. Soh, P. Garg, A. Vaishnav, A. Akinc, B. Sørensen, and M.V. Ragni

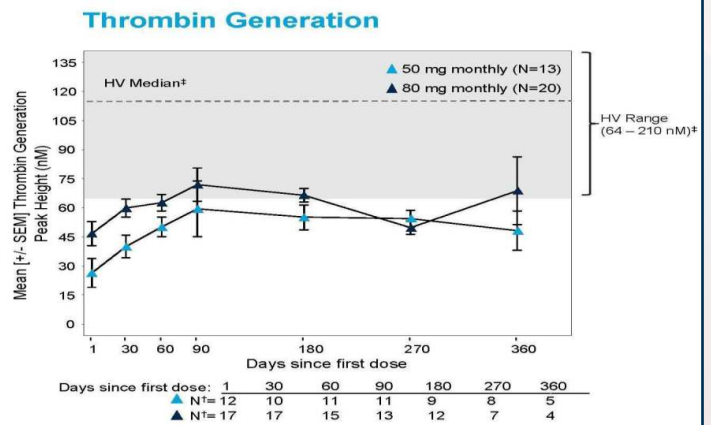
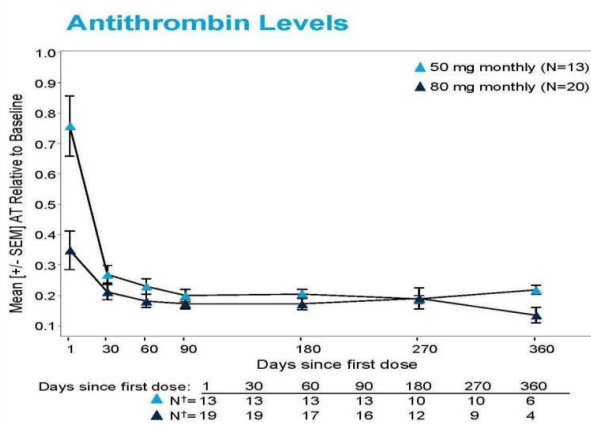
Riesgo de trombosis si se administra FVIII / IX. Niveles muy bajos de antitrombina.

Interrupción del estudio inicial por problemas de seguridad (trombosis, aumento de transaminasas).

Reanudación del estudio con posterioridad con estrategias de mitigación de riesgos.



Fitusiran reduce la producción de antitrombina e incrementa la generación de trombina



Sehgal A, et al. Nat Med 2015;21(5):492-497 Pasi KJ, et al. N Engl J Med 2017;377(9): 819-828.

Fitusiran. Resumen del desarrollo clínico. Estudios fase 3. En 335 pacientes.

Estudios fase 3 completados	ATLAS-INH NCT03417102	ATLAS- A/B NCT03417245	ATLAS-PPX NCT03549871
Población	Pacientes con Hemofilia A o B con inhibidor . Edad ≥ 12a . N=57	Pacientes con Hemofilia A o B sin inhibidor . Edad ≥ 12a . N=120	Pacientes con Hemofilia A o B con o sin inhibidor . Edad ≥ 12a . N=80
tratamiento	Fitusiram 80 mg/mes vs. BPA a demanda	Fitusiram 80 mg/mes vs. CFC a demanda	Fitusiram 80 mg/mes vs. CFC o BPA en profilaxis
Eficacia	91% reducción de tasas de sangrado (p<0,0001), ABR mediana 0.0.	90% reducción de tasas de sangrado (p<0,0001), ABR mediana 0.0.	61% reducción de tasa de sangrado (p<0,0008), ABR mediana 0.0.
AT. Niveles medios (SD)	10,7% (2,9)	11,8% (4,0)	11,0% (2,5)
Seguridad	Trombosis: 2 (5%) AST/ALT > 3 n. 10 (24,0%)	Trombosis: 0 AST/ALT > 3 n. 19 (19,0%)	Trombosis: 2 (3,0%) AST/ALT > 3 n. 17 (25,4%)

AT: antitrombina

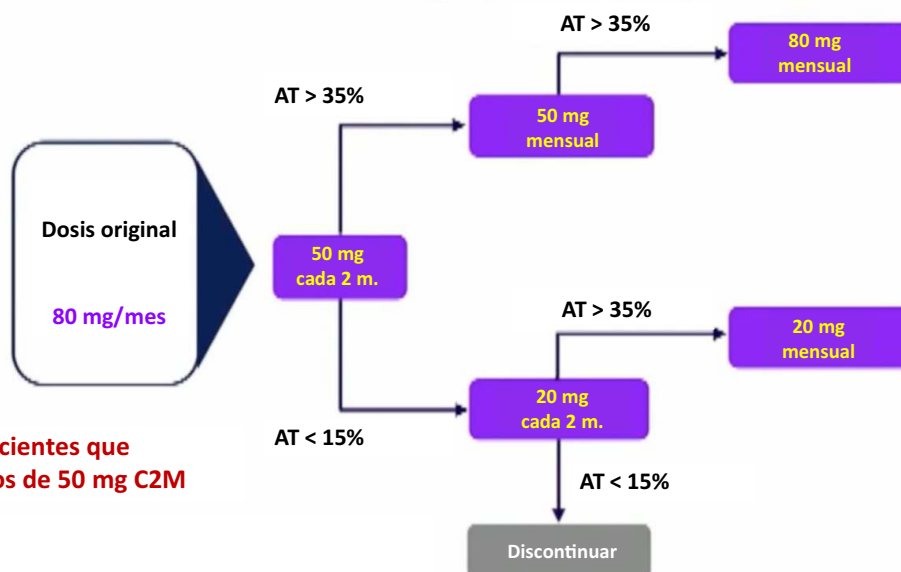
BPA: agentes bypass

CFC: concentrados de factores de coagulación

Young G. EAHAD 17th Congress. 2024

Fitusiran. Posología y régimen de administración revisado para mejorar la relación riesgo beneficio.

Régimen de dosificación revisado para conseguir nivel de AT entre 15-35%.



Cohorte de pacientes que precisan menos de 50 mg C2M

AT: antirombina

Young G. EAHAD 17th Congress. 2024

Fitusiran. ATLAS –OLE (Open Label Extension) Diseño del estudio.

Design:

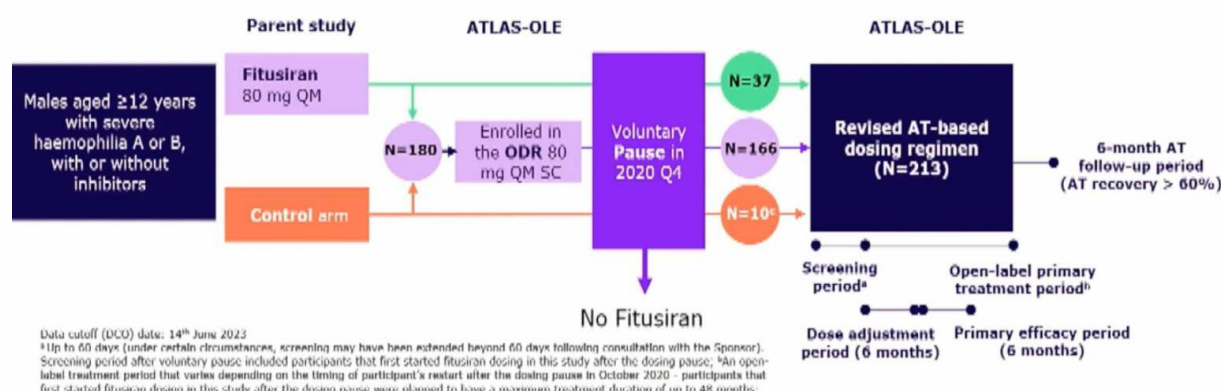
Multicentre, multinational, open-label extension study (NCT03754790)

Primary objective:

To characterise the long-term safety and tolerability of fitusiran

Secondary objective:

To characterise the long-term efficacy of fitusiran



Young G. EAHAD 17th Congress. 2024

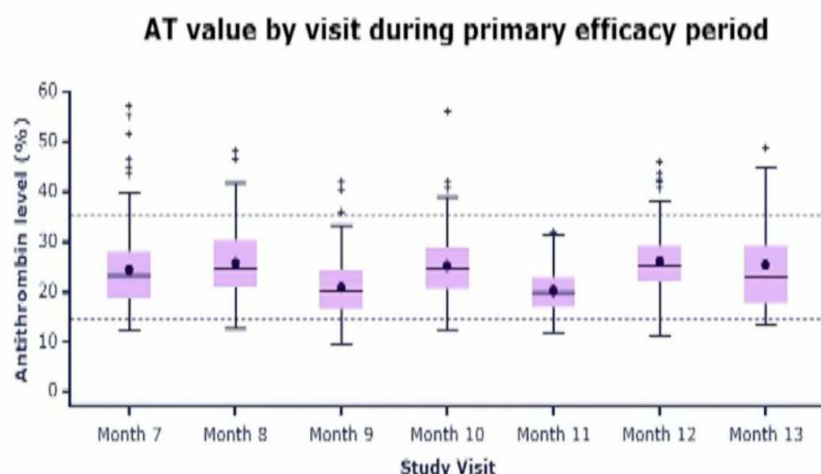
Fitusiran. ATLAS –OLE. Características basales de la población.

Characteristics	Hemophilia A			Hemophilia B			Overall		
	Inhibitor (n=59)	Non-inhibitor (n=115)	Overall (N=174)	Inhibitor (n=19)	Non-inhibitor (n=34)	Overall (N=53)	Inhibitor (n=78)	Non-inhibitor (n=149)	Total (N=227)
Age (Years), Mean (SD)	29.7 (12.3)	32.8 (13.8)	31.8 (13.3)	22.4 (8.1)	29.8 (14.2)	27.1 (12.8)	27.9 (11.8)	32.1 (13.9)	30.7 (13.3)
Min; Max	14; 72	13; 67	13; 72	13; 37	14; 69	13; 69	13; 72	13; 69	13; 72
Aged <18 years, N (%)	9 (15.3)	15 (13.0)	24 (13.8)	8 (42.1)	7 (20.6)	15 (28.3)	17 (21.8)	22 (14.8)	39 (17.2)
Region, N (%)									
North America	0	3 (2.6)	3 (1.7)	6 (31.6)	3 (8.8)	9 (17.0)	6 (7.7)	6 (4.0)	12 (5.3)
Europe	22 (37.3)	43 (37.4)	65 (37.4)	4 (21.1)	14 (41.2)	18 (34.0)	26 (33.3)	57 (38.3)	83 (36.6)
Asia	37 (62.7)	59 (51.3)	96 (55.2)	7 (36.8)	15 (44.1)	22 (41.5)	44 (56.4)	74 (49.7)	118 (52.0)
Other	0	10 (8.7)	10 (5.7)	2 (10.5)	2 (5.9)	4 (7.5)	2 (2.6)	12 (8.1)	14 (6.2)
BMI (kg/m²), Mean (SD)	23.5 (4.6)	25.0 (5.5)	24.5 (5.2)	24.9 (6.6)	24.8 (4.5)	24.8 (5.3)	23.9 (5.1)	25.0 (5.2)	24.6 (5.2)

14 participants did not receive the fitusiran revised AT-based dose regimen, BMI, body mass index; OLE, open-label extension; SD, standard deviation.

Young G. EAHAD 17th Congress. 2024

Fitusiran. ATLAS –OLE. Niveles de Antitrombina 15-35%.



Mean (SD) AT level was 23.5% (4.6) with the AT-DR

Young G. EAHAD 17th Congress. 2024

Fitusiran. ATLAS –OLE. Análisis de seguridad en comparación con dosis no ajustada.

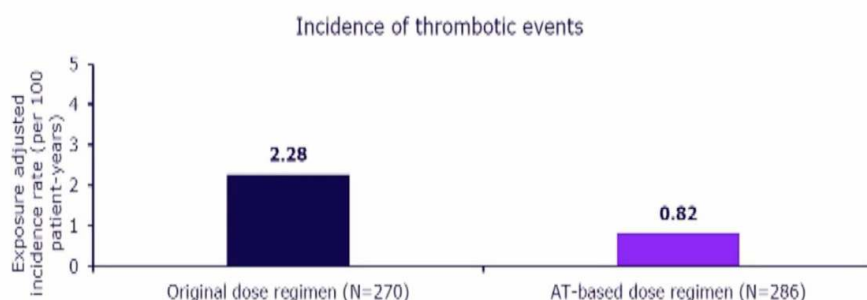
TEAE, n (%)	AT-based dose regimen			Original dose regimen		
	Haemophilia A (n=221)	Haemophilia B (n=65)	Overall (N=286)	Haemophilia A (n=211)	Haemophilia B (n=59)	Overall (N=270)
Participant year (PY) of exposure	371.0	114.9	486.0	233.7	73.1	306.8
Participants with any TEAE	183 (82.8)	55 (84.6)	238 (83.2)	183 (86.7)	54 (91.5)	237 (87.8)
Participants with any serious TEAE	20 (9.0)	8 (12.3)	28 (9.8)	31 (14.7)	10 (16.9)	41 (15.2)
Participants with any TESAE	30 (13.6)	11 (16.9)	41 (14.3)	43 (20.4)	17 (28.8)	58 (21.5)
Participants with any TEAE leading to fitusiran discontinuation	4 (1.8)	1 (1.5)	5 (1.7)	12 (5.7)	2 (3.4)	14 (5.2)
Participants with any TEAE leading to study withdrawal	5 (2.3)	1 (1.5)	6 (2.1)	10 (4.7)	0	10 (3.7)
Participants with any TEAE leading to death	0	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.7)

Safety analyses included all participants exposed to fitusiran. For original dose regimen, the exposure is calculated starting from the first significant dose (≥ 20 mg). Excluding events reported during major surgery periods. The most common TEAEs (>5%) reported with the AT-DR were: COVID-19, upper respiratory tract infection, arthralgia, nasopharyngitis, alanine aminotransferase increased, pyrexia, pain in extremity, prothrombin fragment 1+2 increased, diarrhoea, cough, haemophilic arthropathy, headache, influenza. AT-DR, revised antithrombin-based dose regimen; ODR, original dose regimen; TEAE, treatment-emergent adverse event; TESAE, treatment-emergent serious adverse event.

Young G. EAHAD 17th Congress. 2024

Fitusiran. ATLAS –OLE. Análisis de seguridad. Menor número de trombosis en el grupo de dosis ajustadas.

TEAESIs, n (%)	AT-based dose regimen (N=286)	Original dose regimen (N=270)
Thrombotic events	4	9
Participants with any thrombotic events (%)	4 (1.4)	7 (2.6)
Exposure adjusted incidence rate (per 100 patient years)	0.82	2.28



4 trombosis	Edad	FRCV	otros	AT
AVC antiguo	27	DM, DLP, SAOS		15,5%
Ictus	54	HTA no controlada. DM, DLP		65,3%
TVP ESI	13	Cirugía hernia	TVP previa por catéter. aPCC a dosis altas	23,3%
TVP EII	45	Artroplastia rodilla. Obesidad mórbida. HTA	Dosis altas de FVIII	24,4%

Young G. EAHAD 17th Congress. 2024

Fitusiran. ATLAS –OLE. Análisis de seguridad. Menor número de aumento de transaminasas, colecistitis-colelithiasis.

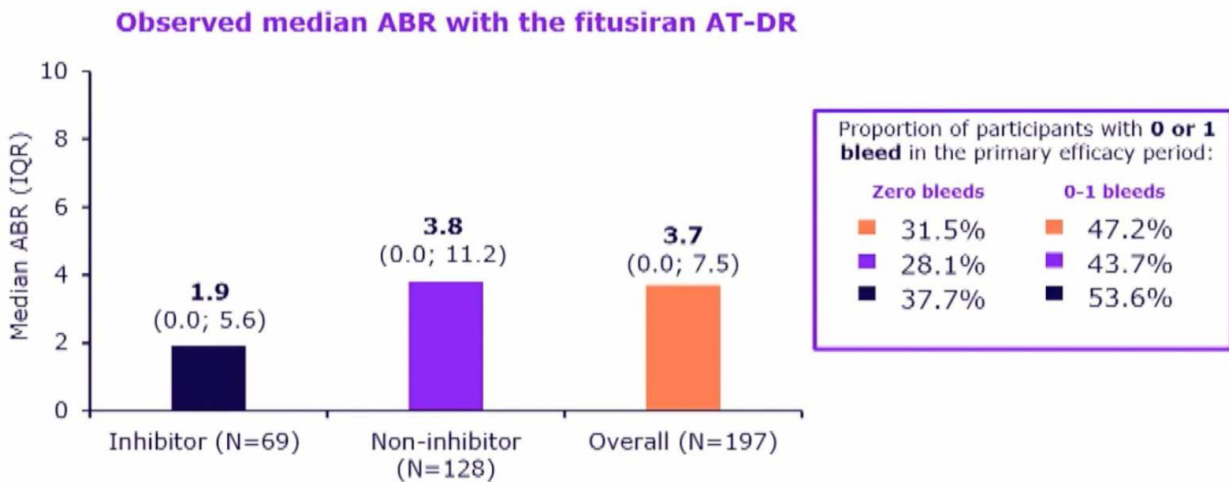
TEAESIs, n (%)	AT-based dose regimen (N=286)	Original dose regimen (N=270)
Cholecystitis/Cholelithiasis		
Participants with any Cholecystitis/Cholelithiasis	11 (3.8)	45 (16.7)
Exposure adjusted incidence rate (per 100 patient years)	2.26	14.67

TEAESIs, n (%)	AT-based dose regimen (N=286)	Original dose regimen (N=270)
ALT/AST elevations > 3xULN		
Participants with any ALT/AST elevations > 3xULN	10 (3.5)	56 (20.7)
Exposure adjusted incidence rate (per 100 patient years)	2.06	18.25

Majority of ALT or AST elevations 3x ULN with the AT-DR were transient and reported as recovered/resolved, with a median of 212 and 186 days to onset and median time to normalisation of 88 and 49 days, respectively

Safety analyses included all participants exposed to fitusiran. ALT/AST elevations > 3xULN are identified by investigator. Cholecystitis/Cholelithiasis are identified by high-level group terms of "Bile duct disorders" and "Gallbladder disorders" in MedDRA 26.0. Excluding events reported during major surgery periods. Exposure adjusted incidence rate = # of participants with events/participant year of exposure *100 participant years. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; AT DR, revised antithrombin based dose regimen; TEAESI, treatment emergent adverse events of special interest; ULN, upper limit of normal.

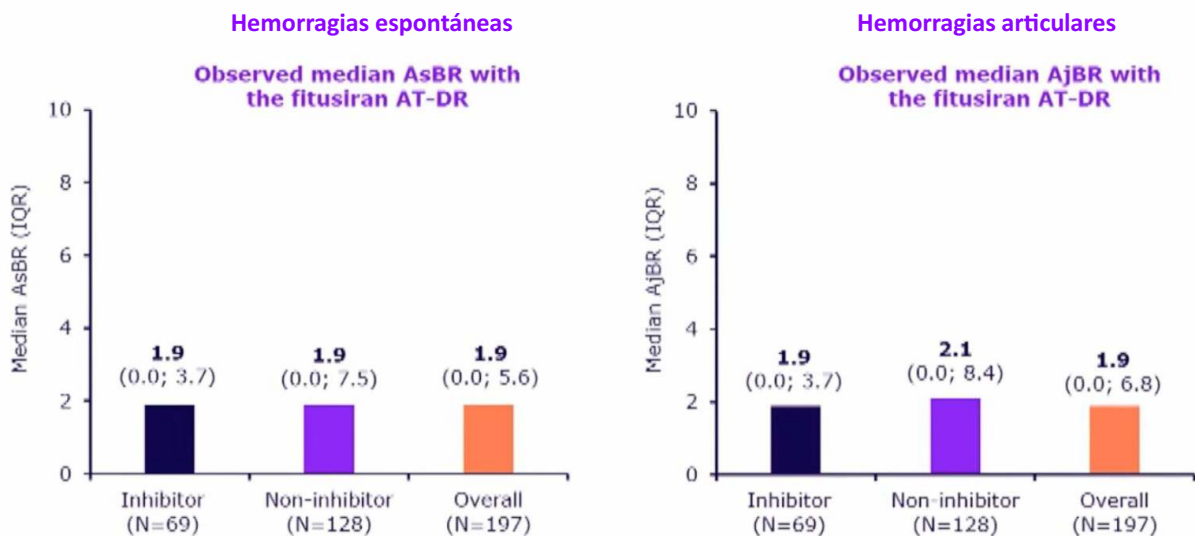
Fitusiran. ATLAS –OLE. Análisis de eficacia. Hemorragias totales.



Efficacy of fitusiran was evaluated for a duration of 6 months (primary efficacy period) following a 6-month dose adjustment period. AT-DR, revised antithrombin-based dosing regimen; PwHA/B, people with hemophilia A or B; IQR, Interquartile range.

Young G. EAHAD 17th Congress. 2024

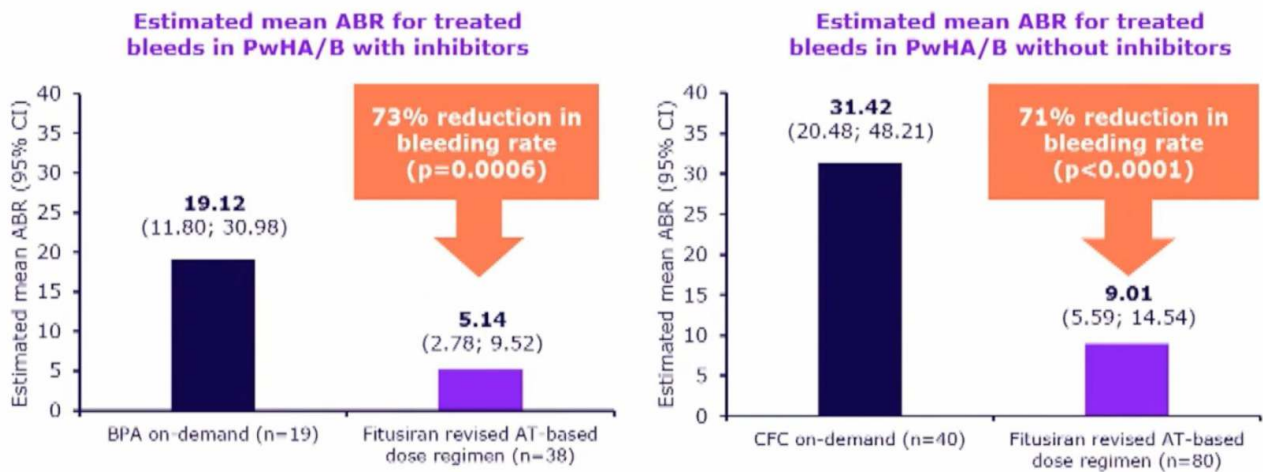
Fitusiran. ATLAS –OLE. Análisis de eficacia.



Efficacy of fitusiran was evaluated for a duration of 6 months (primary efficacy period) following a 6-month dose adjustment period. AT-DR, revised antithrombin-based dosing regimen; AsBR, annualized spontaneous bleeding rate; AjBR, annualized joint bleeding rate; IQR, Interquartile range.

Young G. EAHAD 17th Congress. 2024

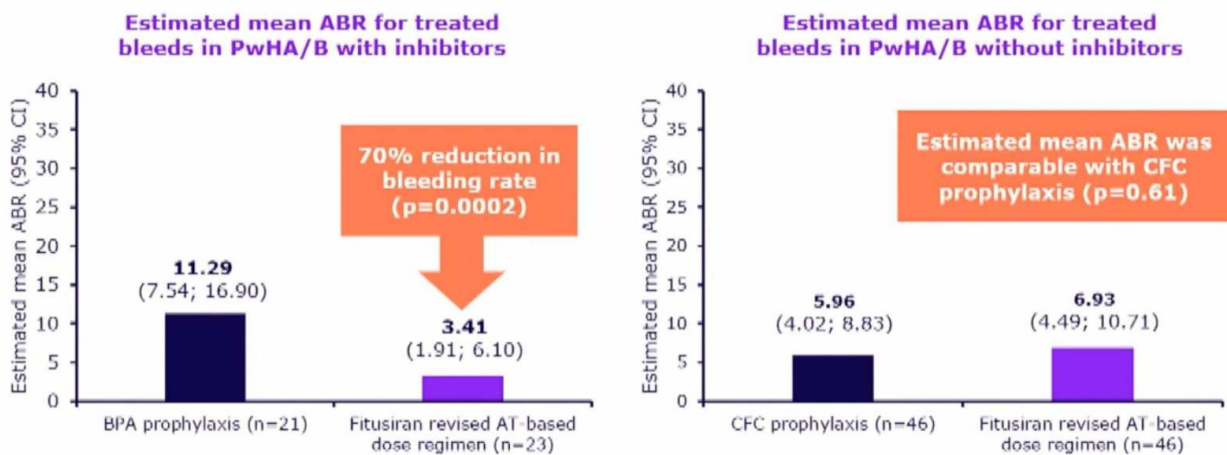
Fitusiran. ATLAS –OLE. Análisis de eficacia comparado con regímenes "a demanda".



Integrated efficacy analysis compared the efficacy of the fitusiran AT-DR with the control groups in ATLAS-INH (BPA on-demand) and ATLAS-A/B (CFC on-demand). ABR, annualised bleeding rate; AT-DR, revised antithrombin-based dose regimen; BPA, bypassing agent; CFC, clotting factor concentrate; PwHA/B, people with haemophilia A or B.

Young G. EAHAD 17th Congress. 2024

Fitusiran. ATLAS –OLE. Análisis de eficacia comparado con regímenes de profilaxis.

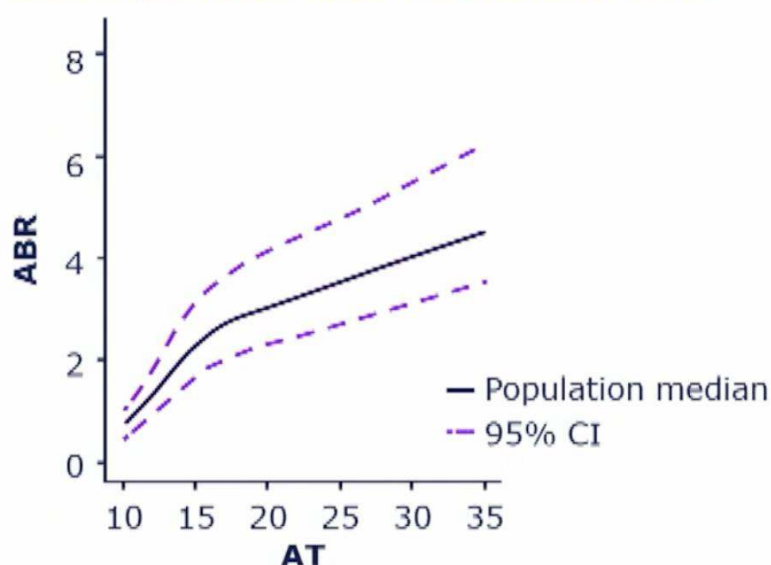


Integrated efficacy analysis compared the efficacy of the fitusiran AT-DR with the control group in ATLAS-PPX (BPA prophylaxis, CFC prophylaxis). ABR, annualised bleeding rate; AT-DR, revised antithrombin-based dose regimen; BPA, bypassing agent; CFC, clotting factor concentrate; PwHA/B, people with haemophilia A or B.

Young G. EAHAD 17th Congress. 2024

Fitusiran. ATLAS –OLE. Correlación entre los niveles de antitrombina y la tasa de sangrados.

Relationship between median ABR and AT levels



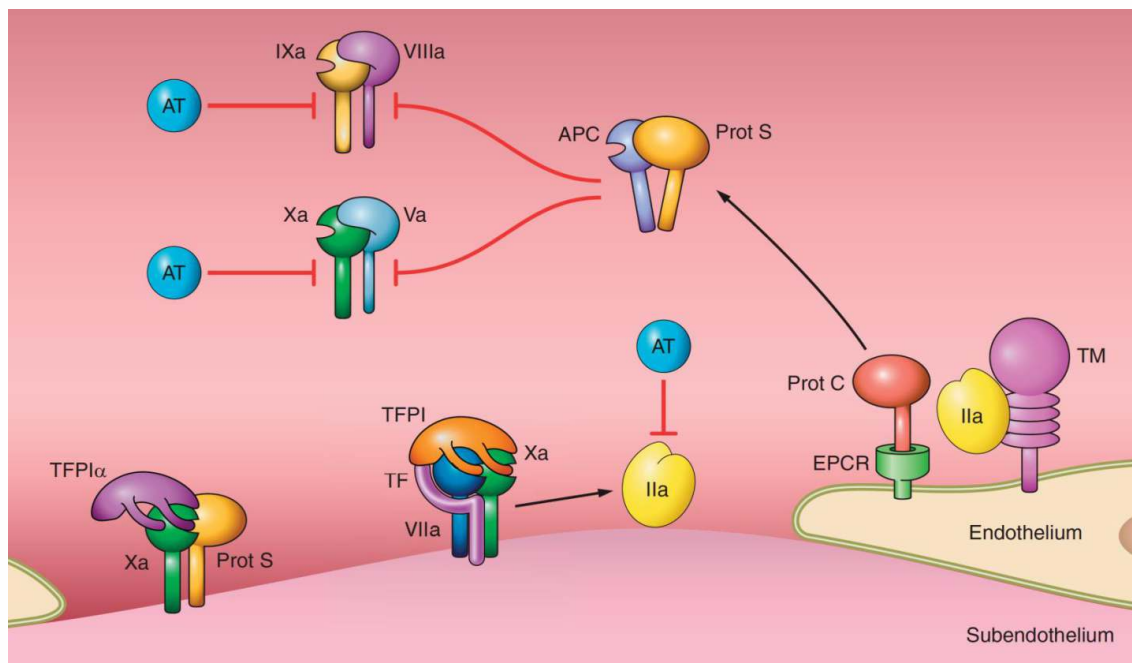
La antitrombina es fácil de medir

Young G. EAHAD 17th Congress. 2024

Fitusiran. Conclusiones.

- Fitusiran es eficaz en la profilaxis del sangrado en pacientes con **hemofilia A / B con y sin inhibidor**.
- El régimen ajustado para mantener niveles de antitrombina entre 15-35 % mejora el perfil de seguridad que las dosis fijas de 80 mg/mes.
- Niveles más bajos de antitrombina se correlacionan con tasas inferiores de sangrado.
- Se administra 1-2 veces al mes.
- Es una opción muy interesante en pacientes con hemofilia B e inhibidor o para otras coagulopatías sin tratamientos eficaces.
- No existe una clara información en relación con el manejo de cirugías o sangrados intercurrentes.

Inhibición de la coagulación.



TFPI

bloquea la iniciación y la fase inicial de la amplificación

Sistema PC

bloquea la amplificación

Antitrombina

bloquea la propagación

Inhibición de la proteína C activada. SerpinPC.

- PCa: es una serin-proteasa que inhibe la generación de factor Xa y de trombina mediante la degradación de los factores Va y VIIIa^{1,2}.

Inhibición de la PCa.

ventajas.

- SerpinPC: específica de la PCa.
- Semivida larga (>5 días)¹
- Alta biodisponibilidad^{SC}¹
- Baja inmunogenicidad¹
- Puede utilizarse en pacientes con hemofilia A o B, con o sin inhibidor^{1,3}

Inhibición de la PCa.

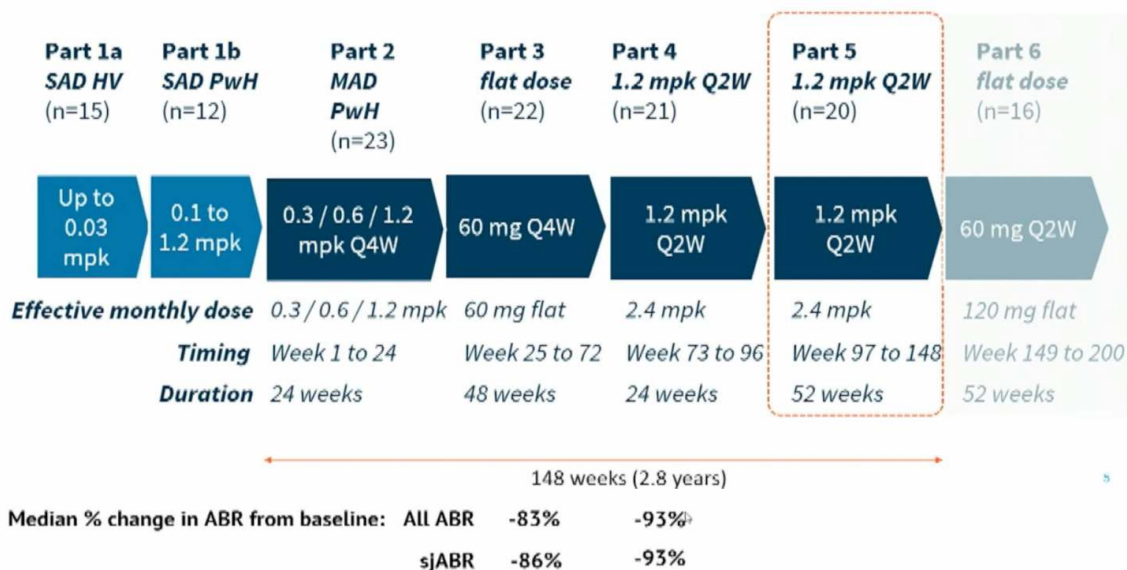
retos.

- Riesgo de trombosis venosa² en individuos con déficit de proteína C.
- Potencial impacto en el riesgo inflamatorio y en las funciones citoprotectoras.^{1,3-5}

1.Weyand AC, Pipe SW. *Blood*. 2019;133:389-398.
 2.Xue M, Jackson CJ. *Pathobiology*. 2015;82:100-106.
 3.Aymonnier K, et al. *Thromb Haemost*. 2021;121: 261-269.
 4.Polderdijk SGI, et al. *Curr Opin Hematol*. 2017;24:446-452.
 5.Zhao XY. *Nat Commun*. 2020; 11:2992.

Inhibición de la proteína C activada. SerpinPC.

AP-0101 study design: adaptive first-in-human study to investigate the safety, tolerability, efficacy and PK of SerpinPC



BaglinT. ASH Congress. 2023
BaglinT. EAHAD 17th Congress. 2024

Inhibición de la proteína C activada. SerpinPC.

AP-0101 Part 5: demographics, baseline characteristics and early terminations

Patient Characteristics	Value
Number of subjects (Hemophilia A / B)	20 (16 / 4)
Age in years , median (min to max)	40 (21 to 56)
Weight kg (min to max)	74 (54 to 91)
Prospective ABR , median (min to max)	35.6 (23 to 53)
% subjects receiving previous prophylaxis	0%
% subjects with target joints	100%
No. of target joints* , median (min to max)	3 (1 to 4)
Total number of target joints	53
Early terminations in Part 5	4**

* "Target joint" is defined as any joint with >3 bleeds in 6 months prior to SerpinPC exposure

** Early terminations were not related to study drug. Subject 300-027 suffered a femur fracture and discontinued treatment on Day 126 of Part 5. Subject 300-034 emigrated and discontinued treatment on Day 102. Subject 300-038 left the country for an extended period and discontinued treatment on Day 388. Subject 300-040 moved a distance away from the site and discontinued treatment on Day 102. For early terminations, ABR and target joints are calculated based on the treatment period.

BaglinT. ASH Congress. 2023
BaglinT. EAHAD 17th Congress. 2024

Inhibición de la proteína C activada. SerpinPC.

AP-0101 Part 5: No observation of treatment-related adverse events

Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs)	Number of subjects (%) n=20
All TEAEs (total 41 events)	16 (80%)
Related to SerpinPC	0
Leading to discontinuation	1 (5%)
Leading to death	0
AEs of special interest	0
Serious adverse events	2 (10%)*
Thromboembolic events	0
Injection site reactions	0
Anti-drug antibodies	1 [#]
Neutralizing anti-drug antibodies	0 [#]

*Two SAEs occurred and were considered unrelated to study drug: (1) traumatic fracture of femur (led to discontinuation) (2) traumatic epididymitis
[#] Preliminary finding

BaglinT. ASH Congress. 2023
 BaglinT. EAHAD 17th Congress. 2024

Inhibición de la proteína C activada. SerpinPC.

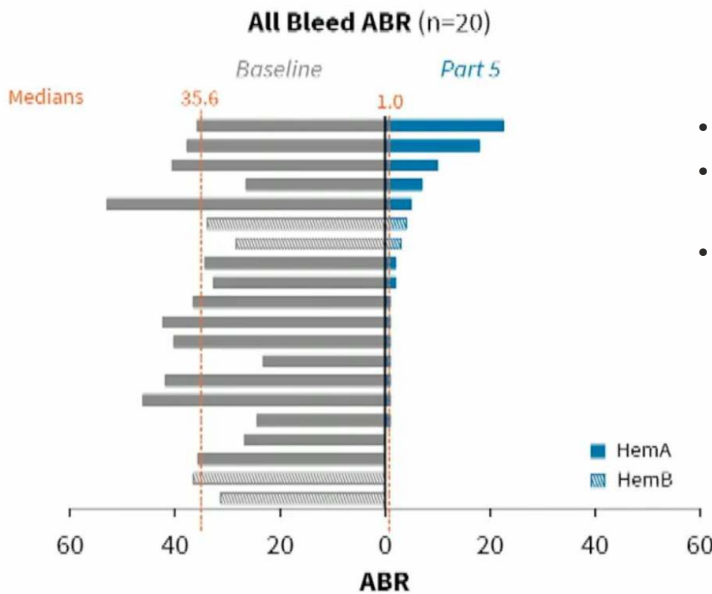
AP-0101 Part 5: Reduction in Annualized Bleed Rate (ABR) & Target Joints

Annualized Bleed Rate (ABR)			
	Baseline (n=20)	Part 5 (n=20)	Change* (%)
All bleeds (median)	35.6	1.0	-96%
Interquartile range	29.8 to 40.4	1.0 to 4.5	-89% to -98%
Spontaneous joint bleeds (median)	30.3	1.0	-95%
Interquartile range	24.0 to 35.2	0 to 3.0	-90% to -100%
Target Joints			
	Baseline (n=20)	Part 5 (n=20)	Change (%)
Target joints per patient (median)	3	0	-100%
Total number of target joints in cohort	53	3	-94%

*Median of individual changes calculated by comparing the baseline value from each subject with the Part 5 value from the same subject.

BaglinT. ASH Congress. 2023
 BaglinT. EAHAD 17th Congress. 2024

Inhibición de la proteína C activada. SerpinPC. Mediana de reducción ABR con 1,2 mg/Kg cada 2 semanas → 96%.

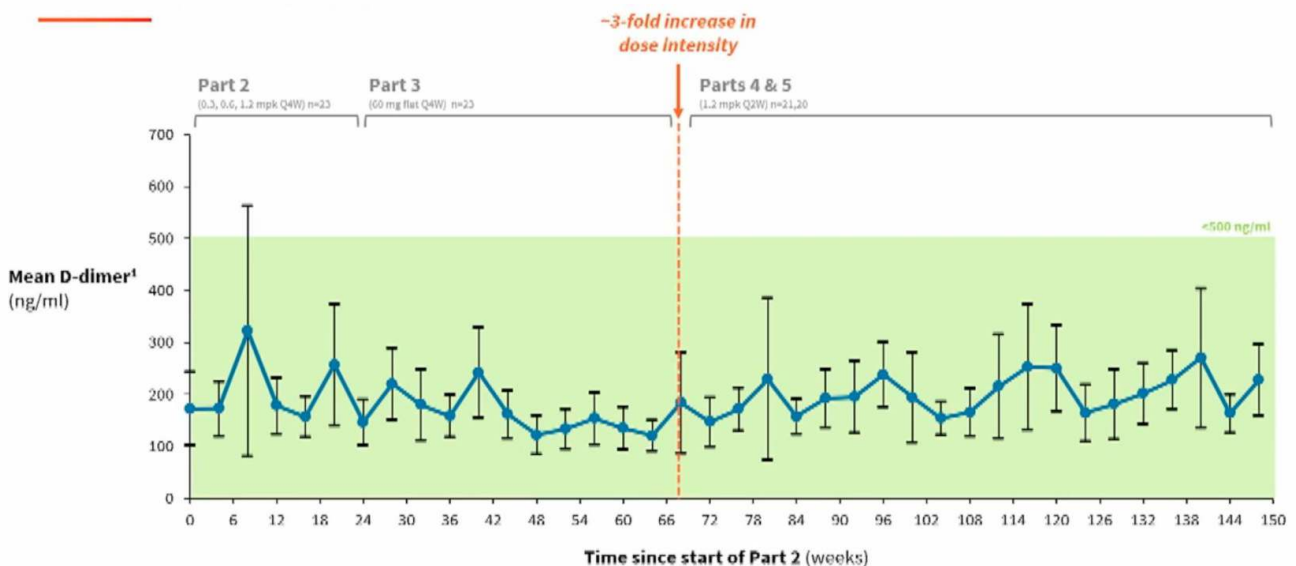


- Mediana ABR todos los sangrados → 1,0.
- 96% reducción en mediana de la ABR total respecto a situación basal.
- Solo 2 individuos con articulaciones diana respecto a los 20 en situación basal.

BaglinT. ASH Congress. 2023
BaglinT. EAHAD 17th Congress. 2024

Inhibición de la proteína C activada. SerpinPC.

No se observaron elevaciones del dímero-D mantenidas y no explicadas durante 148 semanas de tratamiento.



BaglinT. ASH Congress. 2023
BaglinT. EAHAD 17th Congress. 2024

Inhibición de la proteína C activada. SerpinPC.

Dosis 1,2 mg/Kg.

Parámetros farmacocinéticos médicos en la Parte 5 del estudio.

Parameter	Mean value (std. dev.)
T_{max} (n=20)	74 hr (28)
$t_{1/2}$ (n=17)	99 hr (10)
C_{max} (n=20)	3184 ng/ml (1122)
AUC_{0-t} (n=19)	564 hr* μ g/ml (148)
AUC_{0-inf} (n=17)	673 hr* μ g/ml (21)

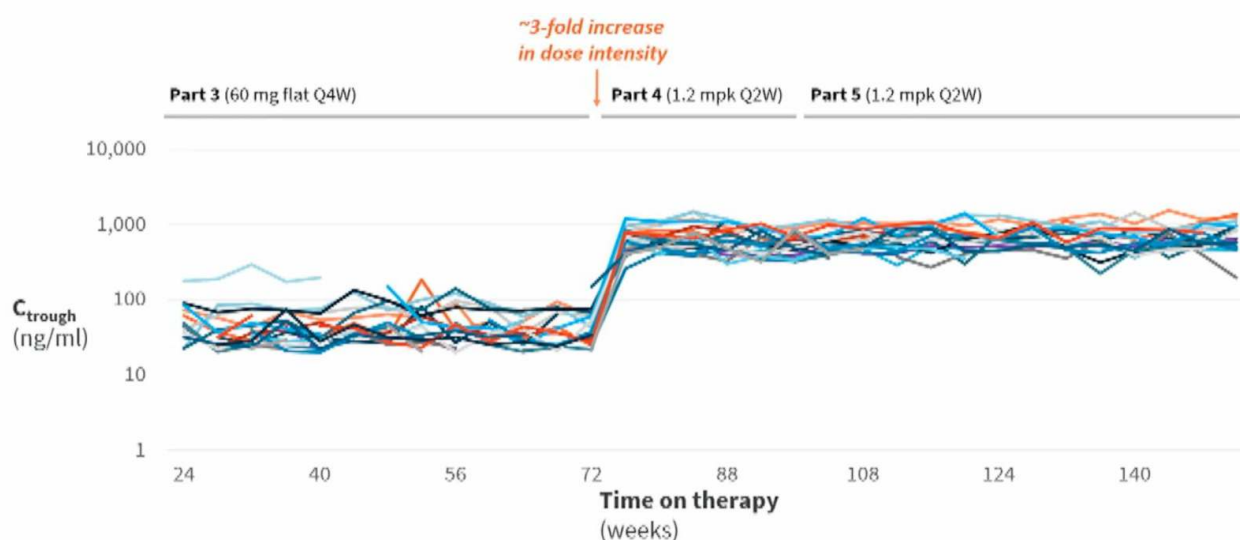
Máxima concentración en 3 días.

Semivida de eliminación en 4 días.

BaglinT. ASH Congress. 2023
BaglinT. EAHAD 17th Congress. 2024

Inhibición de la proteína C activada. SerpinPC.

Concentración valle sin evidencia de acumulación (partes 3, 4 ,5).



BaglinT. ASH Congress. 2023
BaglinT. EAHAD 17th Congress. 2024

Inhibición de la proteína C activada. SerpinPC.

Anticuerpos anti-fármaco (ADA s).

- **ADA transitorio en un individuo.**
 - Una sola determinación en el límite de detección.
 - No neutralizante.
 - ABR 0,99.
 - Concentración media 619 ng/mL(media del resto de 682 ng/mL).
- **No reactividad cruzada de ADAs contra α 1-antitripsina en ningún sujeto.**

BaglinT. ASH Congress. 2023
BaglinT. EAHAD 17th Congress. 2024

Inhibición de la proteína C activada. SerpinPC

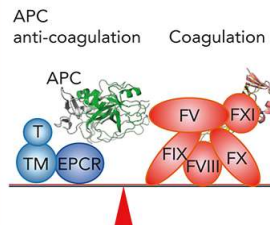
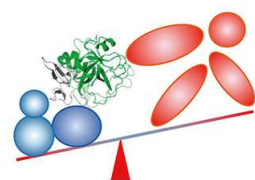
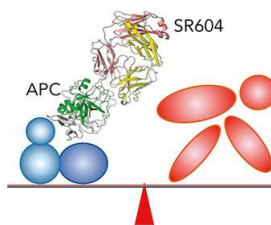
Conclusiones.

- **SerpinPC mostró un perfil de seguridad y tolerancia favorables tras repetidas exposiciones (2.8 años).**
 - No EAs relacionados con el fármaco (solo una reacción transitoria en el punto de punción).
 - No aumento en el dímero D.
 - PK estable y consistente.
- **El tratamiento con SerpinPC disminuyó la ABR y las articulaciones diana.**
 - ABR hemorragias totales de 1,0 en la parte 5.
 - 96% de reducción ABR total respecto a la situación basal.
 - 94% de reducción de articulaciones diana en el total de la población.

BaglinT. ASH Congress. 2023
BaglinT. EAHAD 17th Congress. 2024

Inhibición de la proteína C activada. Otras estrategias.

Anti-Human Activated Protein C Antibody SR604 and Impaired Hemostasis in Congenital Clotting Factor Deficiency

<p style="text-align: center;"><i>Normal Hemostasis</i></p>  <p style="font-size: small;">APC, activated protein C; T, thrombin; TM, thrombomodulin; EPCR, endothelial protein C receptor</p>	<p style="text-align: center;"><i>Clotting Factor Deficiency</i></p> 	<p style="text-align: center;"><i>Rebalanced Hemostasis by SR604 Antibody</i></p>  <p style="font-size: small;">High-affinity antibody SR604 selectively blocks the anticoagulant activity of human APC</p>
--	--	---

Conclusion: In hemophilia A or B mouse models expressing human APC, SR604 selectively blocked the anticoagulant activity of human APC and exhibited prophylactic and therapeutic efficacy.

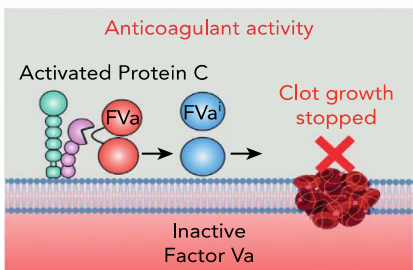
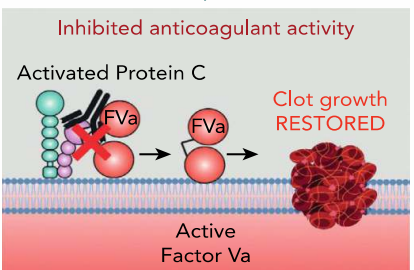
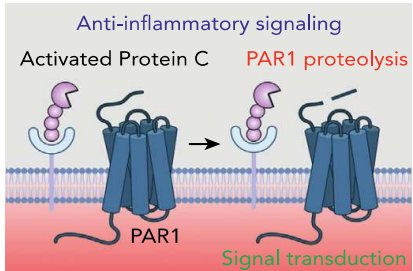
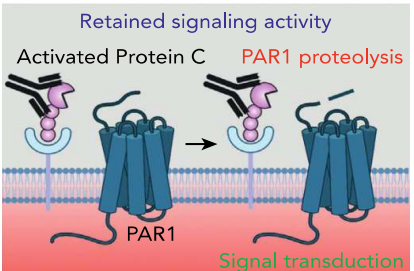
Jiang et al. DOI: 10.1182/blood.2023020005

Blood
Visual
Abstract

- Anticuerpo anti-PCa IgG4.
- Bloquea de manera selectiva la degradación del FVa-FVIIIa inhibiendo solo la función anticoagulante de la PCa.
- Preserva la función citoprotectora de la PCa (protección de la barrera endotelial y los efectos inflamatorios).
- Inicio de los estudios fase 1 en 2024.

JiangM, et al *Blood*. 2023; 142:1071-1081.

Inhibición de la proteína C activada. Otras estrategias.

<p style="text-align: center;">No SR604</p> <p style="text-align: center; color: red;">Anticoagulant activity</p>  <p style="text-align: center;">Clot growth stopped</p>	<p style="text-align: center; color: teal;">SR604 present</p> <p style="text-align: center; color: red;">Inhibited anticoagulant activity</p>  <p style="text-align: center; color: red;">Clot growth RESTORED</p>
<p style="text-align: center; color: blue;">Anti-inflammatory signaling</p>  <p style="text-align: center; color: green;">Signal transduction</p>	<p style="text-align: center; color: blue;">Retained signaling activity</p>  <p style="text-align: center; color: green;">Signal transduction</p>

SR604 restores hemostasis by selectively blocking APC anticoagulant activity. The anti-APC mAb SR604 binds with ultra-high affinity to APC at an epitope important for binding to its substrate, FVa. In doing so, it potently blocks APC anticoagulant activity to restore thrombin generation in preclinical hemophilia models. In contrast, SR604 does not impede endogenous APC anti-inflammatory activity via PAR1.

Preston RJS. *Blood*. 2023;142:1032-1034.

Inhibición de la proteína C activada. Otras estrategias.

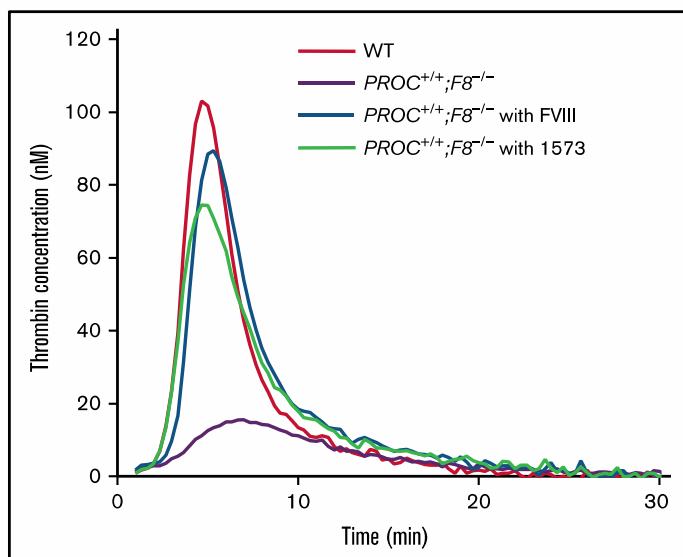


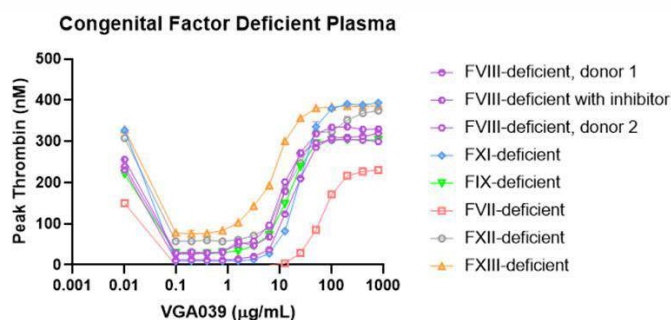
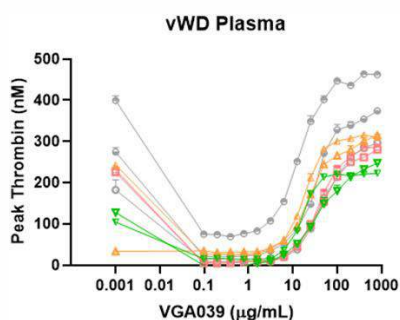
Figure 4. HAPC1573 (1573) antibody treatment restores the thrombin generation of plasma from *PROC*^{+/+};*F8*^{-/-} mice. Platelet-rich plasma was prepared from blood taken from mice (n = 3) in 4 groups as indicated. *PROC*^{+/+};*F8*^{-/-} mice were pretreated with or without FVIII (2 IU per mouse) or 1573 (20 µg per mouse) 30 minutes prior to being euthanized. The profile of thrombin generation was a representative of triplicate samples.

Jiang M, et al. *Blood Adv.* 2022;6:3304-3314.

Anticuerpo contra la PS en enfermedad de von Willebrand.

Anticuerpo monoclonal. Anti-PS (VGA039).

- Administración SC (t1/2= 12 días) o IV (t1/2= 21 días).
- Prueba de concepto: la delección de la proteína S restaura la hemostasia en ratones con Hemofilia A.
- In vitro: incrementa la generación de trombina tanto en la fase de Inicio (complejo TFPI/PS) como de propagación (cofactor de la PCa).
- Incrementa la deposición de fibrina en modelos microfluídicos en presencia de anticuerpos anti-FVIII.
- NCT05776069 fase 1 iniciado.



LeongL, et al. *Blood*(2022) 140 (S1): 1666-1667.

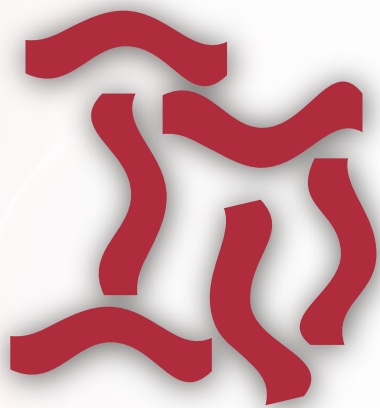
Conclusiones.

- **Los tratamientos reequilibradores del balance hemostático solo se pueden utilizar como profilaxis.**
- **No hay suficiente información sobre el manejo adecuado en caso de sangrados intercurrentes o cirugías.**
- **Fitusiram.**
 - Es eficaz.
 - Preciso estrategia de mitigación de riesgos por problemas de seguridad.
- **SerpinPC.**
 - Parece eficaz y seguro. Posibles efectos fuera de la hemostasia.
- **Otros.**
 - Aún en fases iniciales de desarrollo clínico.
- **Papel en entidades huérfanas o tratamientos subóptimos.**
 - Hemofilia B con inhibidor.
 - Coagulopatías raras sin fármacos eficaces.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Callaghan MU, Sidonio R, Pipe SW. Novel therapeutics for hemophilia and other bleeding disorders. *Blood*. 2018; 132(1): 23-30. doi:10.1182/blood-2017-09-743385
2. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med*. 2017; 377(9): 819-828. doi:10.1056/NEJMoa1616569
3. Sehgal A, Barros S, Ivanciu L, et al. An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat Med*. 2015; 21(5): 492-497. doi:10.1038/nm.3847
4. Young G, Kavakli K, Klamroth R, et al. Safety and efficacy of the Fitusiram revised Antithrombin-based dose regimen (AT-DR) in people with haemophilia (PwH) A or B, with or without inhibitors (ATLAS-OLE). EAHAD 17th Congress. Frankfurt 2024.
5. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019; 133(5): 389-398. doi:10.1182/blood-2018-08-872291
6. Xue M, Jackson CJ. Novel functions of the anticoagulant activated protein C in maintaining skin barrier integrity to impact on skin disease. *Pathobiology*. 2015; 82(2): 100-106. doi:10.1159/000430957
7. Aymonnier K, Kawecki C, Arocas V, Boulaftali Y, Bouton MC. Serpins, new therapeutic targets for hemophilia. *Thromb Haemost*. 2021; 121(3): 261-269. doi:10.1055/s-0040-1716751
8. Polderdijk SGI, Baglin TP, Huntington JA. Targeting activated protein C to treat hemophilia. *Curr Opin Hematol*. 2017; 24(5): 446-452. doi:10.1097/MOH.0000000000000364
9. Zhao XY, Wilmen A, Wang D, et al. Targeted inhibition of activated protein C by a non-active-site inhibitory antibody to treat hemophilia. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 2992. doi:10.1038/s41467-020-16720-9
10. Baglin T, Koch A, Mocanu I, Makhaldiani L, Huntington J. SerpinPC in persons with severe haemophilia (PwH): updated results from a multicenter multi-part, first-in-human study. EAHAD 17th Congress. Frankfurt 2024.

11. Jiang M, Yang F, Jiang Y, et al. Safety and efficacy of an anti-human APC antibody for prophylaxis of congenital factor deficiencies in preclinical models. *Blood*. 2023; 142(12): 1071-1081. doi:10.1182/blood.2023020005Preston RJS. New targeted therapy for hemophilia. *Blood*. 2023; 142(12): 1032-1034. doi:10.1182/blood.2023021385
12. Jiang M, Yang F, Jiang Y, et al. Blocking human protein C anticoagulant activity improves clotting defects of hemophilia mice expressing human protein C. *Blood Adv*. 2022; 6(11): 3304-3314. doi:10.1182/bloodadvances.2021006214
13. Leong L, Byun T, Kim B, et al. Pre-clinical characterization of VGA039, an anti-protein S monoclonal antibody being developed as a universal hemostatic agent for various bleeding disorders. *Blood*. 2022; 140 (S1): 1666–1667. doi.org/10.1182/blood-2022-170245



**REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA**



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA

Seminario Online

**“Overview de terapias
reblandecedoras de la hemostasia”**

20

febrero 2024

18:00

horas



MODERADOR:

DR. JOSÉ MANUEL CALVO VILLAS.

FILIACIÓN: Jefe del Laboratorio de Hematología Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Miguel Servet Zaragoza, España.



PONENTE:

DR. FAUSTINO GARCÍA CANDEL.

PONENCIA: “Actualización en terapias rebalanzadoras que inhiben el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI).

FILIACIÓN: Servicio de Hematología y Hemoterapia. Sección de Hemostasia. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.



PONENTE:

DR. JOSÉ MATEO ARRANZ.

PONENCIA: “Actualización en terapias rebalanzadoras que inhiben los anticoagulantes naturales: antitrombina, vía de la proteasa C”

FILIACIÓN: Unitat d’Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu Sant Pau. Barcelona.

CON LA COLABORACIÓN DE:



www.rfve.es



rfve@rfve.org



**REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA**