



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA



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

“HEMOFILIA Y LABORATORIO: EVOLUCIÓN Y FUTURO EN EL DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN”

22 abril 2026 / 18:00 horas

CON LA COLABORACIÓN DE:

octapharma®



SEMINARIO ONLINE:
“Hemofilia y laboratorio: evolución y futuro en el diagnóstico y monitorización”

EDITA:
Real Fundación Victoria Eugenia

Maquetación: A Imprenta Ourense S.L.

www.rfve.es

ISBN: 978-84-09-86991-6

ÍNDICE

Introducción2

Dra. Nora Butta Coll

Unidad de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Grupo de coagulopatías y desórdenes de la hemostasia-IdiPAZ, Madrid.

Monitorización en vida real de las nuevas terapias

sustitutivas.....4

Dra. Noelia Vilalta Seto

Médico adjunto de la unidad de hemostasia y trombosis (servicio de hematología), del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Bibliografía.....16

De emicizumab a la terapia génica: cómo monitorizar el futuro de la hemofilia.....17

Dr. José Manuel Calvo Villas

Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Miguel Servet Zaragoza.

Bibliografía37

Introducción

“HEMOFILIA Y LABORATORIO: EVOLUCIÓN Y FUTURO DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN”

Dra. Nora Butta Coll¹

En este seminario abordamos uno de los mayores desafíos que han supuesto los nuevos tratamientos para los pacientes con hemofilia: su monitorización.

La primera ponencia fue impartida por la Dra. Noelia Vilalta, del Servicio de Hematología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. En ella habla de la monitorización en vida real de las nuevas terapias sustitutivas.

Los factores de coagulación de vida media extendida (EHL, por sus siglas en inglés, extended half-life) —como los derivados modificados del factor VIII o IX— se han diseñado mediante modificaciones estructurales de los factores VIII y IX nativos (pegilación, fusión con albúmina o con el Fc de las inmunoglobulinas). Si bien han mejorado mucho la profilaxis, plantean dificultades a la hora de determinarlos en el laboratorio.

Esto se debe a que no todos los ensayos (coagulativos de una etapa y cromogénicos) ni los reactivos correspondientes miden igual estos productos, por lo que pueden dar resultados sobreestimados o infraestimados, dependiendo del reactivo y del método utilizado. Esto obliga a muchos centros a validar específicamente cómo medir cada uno de estos productos.

Es particularmente interesante la modificación estructural con la que se ha diseñado el efanesoctocog alfa, FVIII de vida media ultralarga. Se trata de una proteína de fusión multifuncional que combina el FVIII recombinante, el dominio Fc de la IgG1, que permite el reciclaje a través del receptor FcRn, el dominio D'D3 del factor de von Willebrand (VWF) y dos cadenas polipeptídicas XTEN. Estas modificaciones han provocado inconvenientes a la hora de dosificarlo, inconvenientes que la Dra. Vilalta explica de forma completa y clara.

La segunda ponencia, titulada «De emicizumab a la terapia génica: cómo monitorizar el futuro de la hemofilia», está a cargo del Dr. José Manuel Calvo, del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Las terapias no sustitutivas en hemofilia (como anticuerpos biespecíficos, reequilibradores de la coagulación o terapia génica) cambian por completo el paradigma de la monitorización. El problema es sencillo: los

1. Unidad de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Grupo de coagulopatías y desórdenes de la hemostasia-IdiPAZ, Madrid

ensayos clásicos ya no reflejan adecuadamente lo que ocurre en la hemostasia.

El Dr. Calvo muestra la diferencia entre la monitorización y la medición de los fármacos, y teoriza sobre cuándo es oportuno hacer una u otra. También establece la diferencia entre la determinación de la concentración del fármaco en el plasma del paciente y su efecto hemostático.

Se muestra cómo los anticuerpos biespecíficos que mimetizan el efecto del FVIII (como el comercializado emicizumab y los que están en fase de ensayo clínico, como MIM-8 y NXT-007) interfieren en todas las pruebas que se basan en la vía intrínseca (APTT, prueba de Bethesda, etc.). Por tanto, estos fármacos interferirán si se quiere medir el FVIII. Este inconveniente se ha solventado diseñando pruebas cromogénicas con reactivos bovinos (que no se ven afectados por el emicizumab) para medir el FVIII.

En cuanto a las terapias reequilibradoras de la coagulación (RNAi anti-antitrombina [fitusiran], la serpina modificada [inhibidor del APC] y los anti-TFPI [marstacimab y concizumab]), el problema principal es que actúan frenando la acción de los anticoagulantes naturales fisiológicos, por lo que su efecto no se refleja bien en las pruebas clásicas. Por este motivo, el Dr. Calvo nos muestra cómo se pueden monitorizar las moléculas diana y cuáles son sus limitaciones.

La determinación de los FVIII y FIX generados por la introducción de un gen funcional en los hepatocitos (terapia génica) también supone un reto para el laboratorio. En primer lugar, el transgen infundido dará lugar a factores diferentes a los nativos y, además, su expresión es variable con el tiempo. Esto provoca diferencias entre los resultados de los ensayos coagulométricos y cromogénicos.

Para evaluar el efecto hemostático de todos estos fármacos en la fase de ensayo y, cuando están disponibles, en la práctica clínica habitual, se han incorporado las pruebas globales: la prueba de generación de trombina (TGT) y la tromboelastografía (ROTEM, TEG). Si bien son técnicas útiles, aún es necesario eliminar las interferencias analíticas (muy relevantes con emicizumab), estandarizar estos métodos, disponer de ellos en todos los laboratorios y contar con personal entrenado.

Todos estos temas se tratan de forma precisa y exhaustiva en las siguientes presentaciones.

Monitorización en vida real de las nuevas terapias sustitutivas

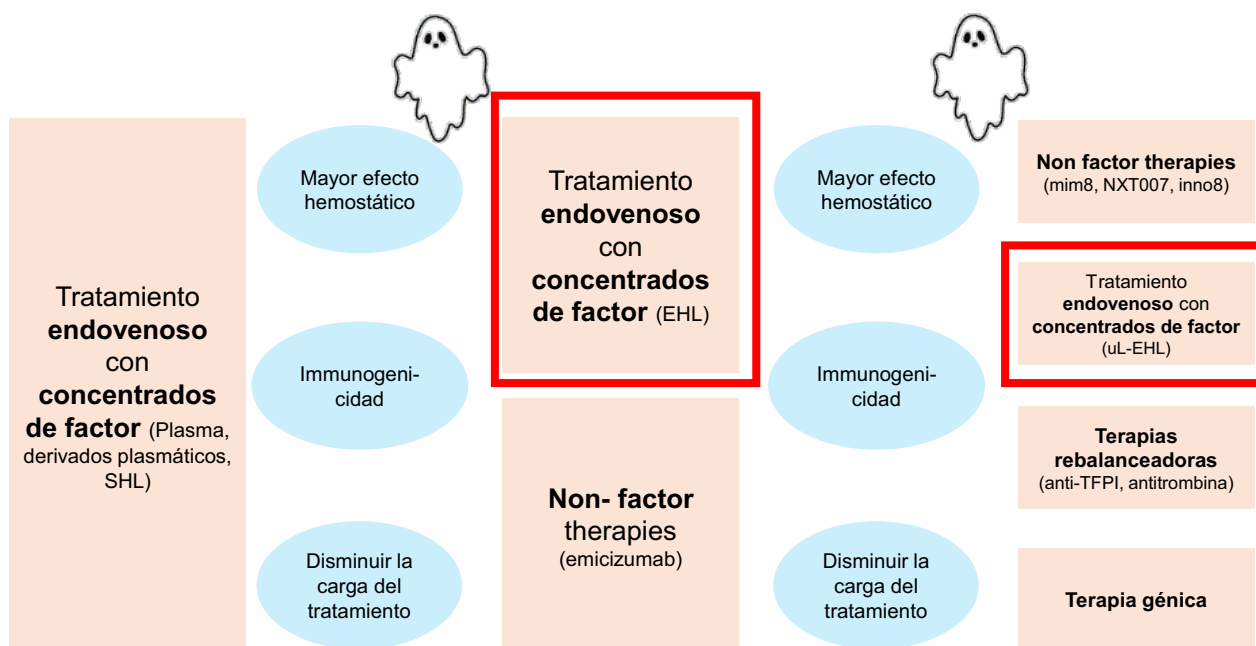
Dra. Noelia Vilalta Seto

Médico adjunto de la unidad de hemostasia y trombosis (servicio de hematología),
del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Conflictos de interés

Apoyo financiero	No aplica
Relaciones comerciales	Pago por ponencias: Werfen, CSL Behring, Roche, Stago
Propiedad	No aplica
Propiedad intelectual	No aplica

La diversificación del tratamiento para la hemofilia A



Métodos para determinar los niveles de FVIII y FIX

- **Ensayo de coagulación de una etapa**

- Capacidad del FVIII/FIX en el plasma del paciente para acortar el aPTT del plasma deficiente en FVIII/IX

- ~~**Ensayo de coagulación de dos etapas (ya no se usa)**~~

- ~~Capacidad del FVIII/FIX en el plasma del paciente para generar FXa, que a su vez se mide mediante técnicas de coagulación~~

- **Ensayo cromogénico de dos etapas**

- Capacidad del FVIII/IX en el plasma del paciente para generar FXa, que a su vez se mide mediante técnicas cromogénicas

Los tiempos de coagulación se comparan con un pool de plasma de referencia

Monitorización de los extended half life

Se han observado discrepancias entre los resultados dependiendo de si se usan **ensayos de coagulación de una etapa o ensayos cromogénicos** para la medición post-infusión

¿Por qué?

- Los ensayos de coagulación de una etapa pueden dar resultados post-infusión diferentes según el **tipo de reactivo de TTPa**
 - Activadores (sílice o ácido eláxico)
 - Fosfolípidos
- Pero, realmente ¿Estamos **comparando lo mismo**?



Tipos de comparación

**Factores de coagulación humanos
derivados de un pool de plasma normal**



(nativo)

*Apples-to-apples or
Like vs like*

**Factores de la coagulación derivados de
plasma humano (nativo)**



**Factores de coagulación humanos
derivados de un pool de plasma normal**



(nativo)

*Apples-to-oranges or
Like vs unlike*

**Factores de semivida extendida
derivados de plasma humano**



(modificados)

Factor Activity Assays for Monitoring Extended Half-Life FVIII and Factor IX Replacement Therapies

Steve Kitchen, PhD¹ Stefan Tiefenbacher, PhD² Robert Gosselin, CLS³

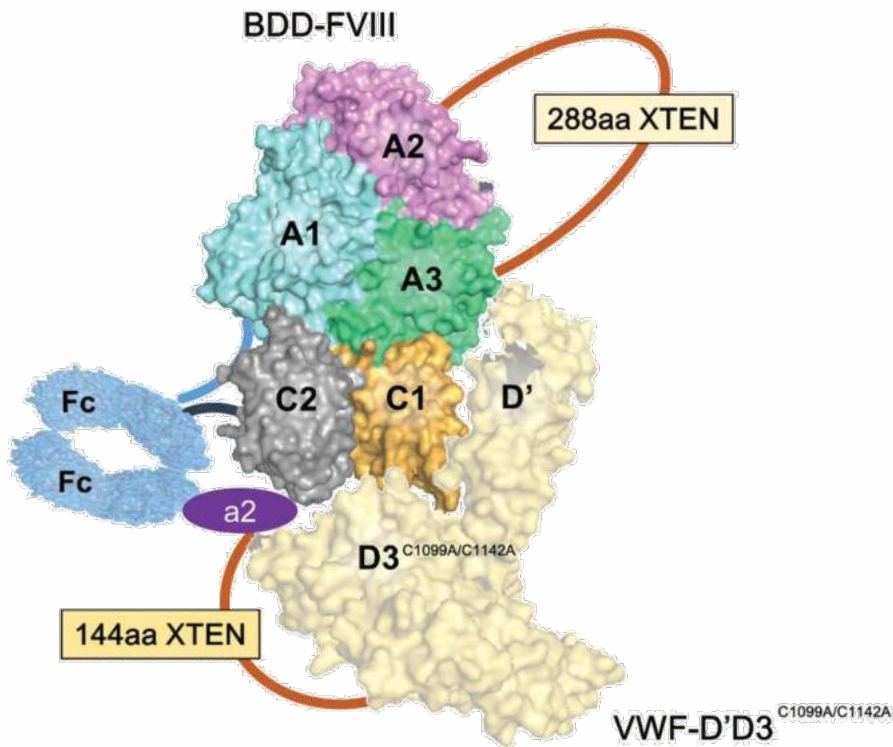
Table 2 Assays based on the current available literature are suggested to appropriately recover selected EHL FVIII products

	N8 GP	Bay 94-9027	rFVIII Fc
Relevant references	29, 30, 31, 34	35	25, 28, 29
Chromogenic FVIII assay	Yes ^a	Yes ^a	Yes ^a
One-stage reagents			
STA-PTT A	No	No	Yes ^b
STA-C.K. Prest	Yes	?	Yes ^b
Actin FS	Yes	?	Yes ^b
Actin FSL	Yes	?	Yes ^a
Pathromtin SL	?	?	Yes ^a
SynthASil	?	?	Yes ^a
SynthAFax	No	Yes	?
DG Synth	Yes	?	?
Cephascreen	Yes	Yes	Yes ^a
APTT Sp	No	No	?

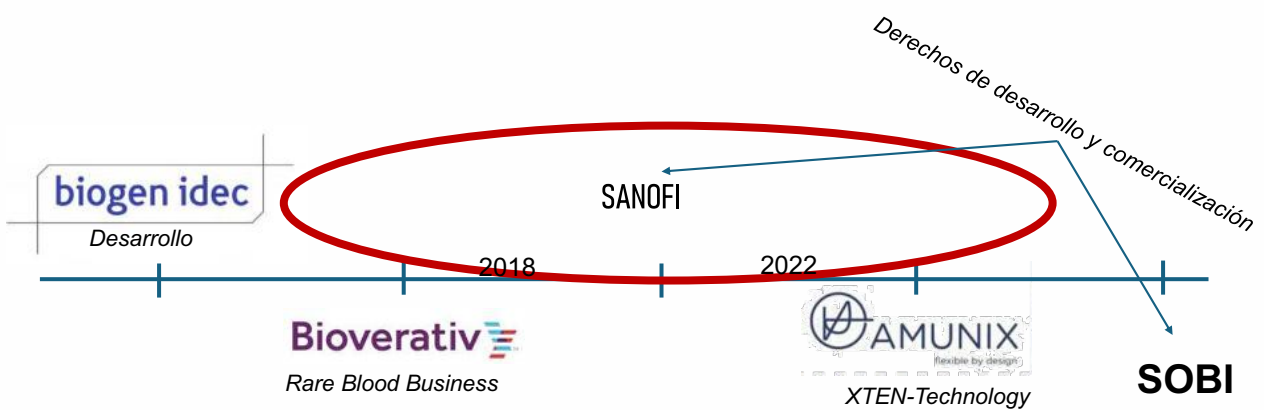
Table 3 Assays that can be safely used to monitor selected EHL FIX products

Reagent name	N9 GP	rFIX Fc	FIX-Albumin
Relevant references	36, 43, 44, 45, 46	46, 47	49
Chromogenic FIX assay	Yes	Yes	?
One-stage reagents			
STA-PTT A	No	Yes	Yes
STA-C.K. Prest	No	No	No
Actin	No	?	?
Actin FS	No	Yes	No
Actin FSL	No	Yes	?
Pathromtin SL	No	Yes	Yes
SynthASil	No	Yes	Yes
SynthAFax	Yes	?	?
DG Synth	Yes	?	?
Cephascreen	Yes	Yes	?
APTT-SP	No	?	?
Auto APTT	?	Yes	?
Platelin L	?	Yes	?
DAPTIN	Yes	?	?

Efanesoctocog alfa (uL-EHL)



De manos en manos: El *salseo* detrás de una molécula



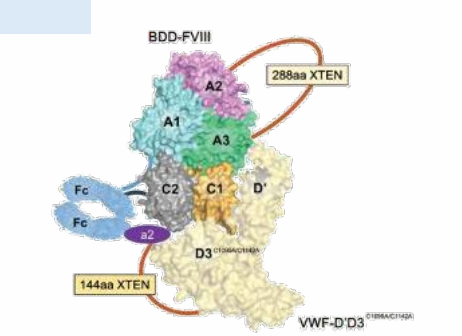
Comercialización:

- **Febrero de 2023:** USA para tratamiento de pacientes con hemofilia A (a demanda y en profilaxis)
- **Septiembre de 2023:** Japón
- **Junio de 2024:** Europa

Efanesoctocog alfa (uL-EHL)

1. **Reciclaje** asociado con las regiones Fc fusionadas de la IgG1 humana mediante la unión al receptor Fc neonatal

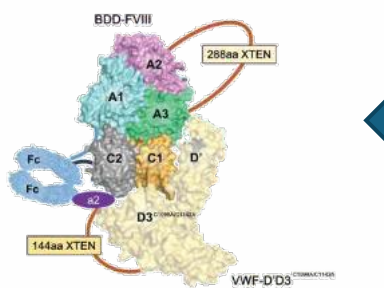
2. **Reducción del aclaramiento y la degradación** por los polipéptidos XTEN



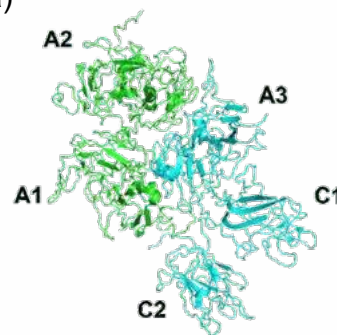
3. **Aumento de la semivida del FVIII:** Alteración de la interacción con el VWF endógeno por dominios D'D3 diseñados para desprenderse rápidamente del FVIII tras la activación impulsada por trombina.

Mecanismo de acción y farmacodinámica

- ROTEM
- Test de generación de trombina (TF)
- Test de generación de trombina (FXa)



Acortamiento del CT
Pico y ETP similar
Similar producción de fibrina



Farmacocinética y metabolismo

La farmacocinética (PK) de efanesoctocog alfa se evaluó en **varios grupos de edad** en los ensayos clínicos.

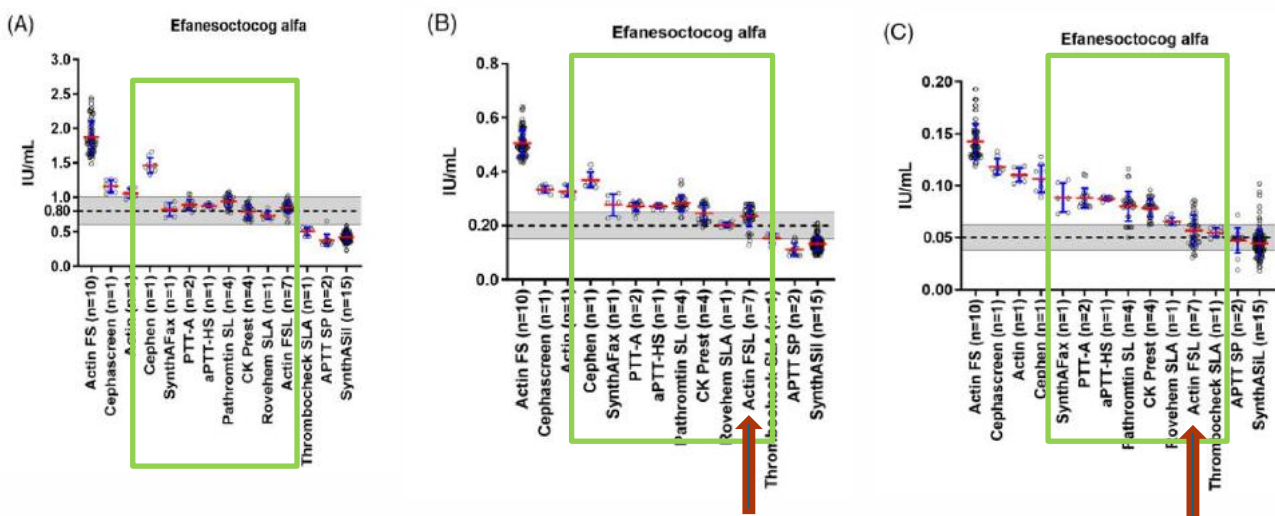
Table 2. Pivotal clinical trials of efanesoctocog alfa.

Clinical trials identifier	Phase	Indication	Status	Location(s)
EudraCT2018 -001,535-51 [53]	I	Severe HA	Completed	Bulgaria
NCT05042440; EudraCT 2021 -000,228-37 [55]	I	Severe HA	Completed	Bulgaria
EXTEN-A (NCT03205163) [54]	I/IIa	Severe HA	Completed	USA, Japan
XTEND-1 (NCT04161495; EudraCT2019 -002,023-15) [51]	III	Severe HA	Completed	Global
XTEND-Kids (NCT04759131; EudraCT2020 -000,769-18) [52]	III	Severe HA	Completed	Global
XTEND-ed (NCT04644575; EudraCT2020 -002,215-22) [60]	III	Severe HA	Ongoing	Global
NCT04770935; EudraCT2020 -004,947-10 [63]	I	Type 2N and 3 VWD	Completed	USA, France

HA: hemophilia A, VWD: von Willebrand disease.

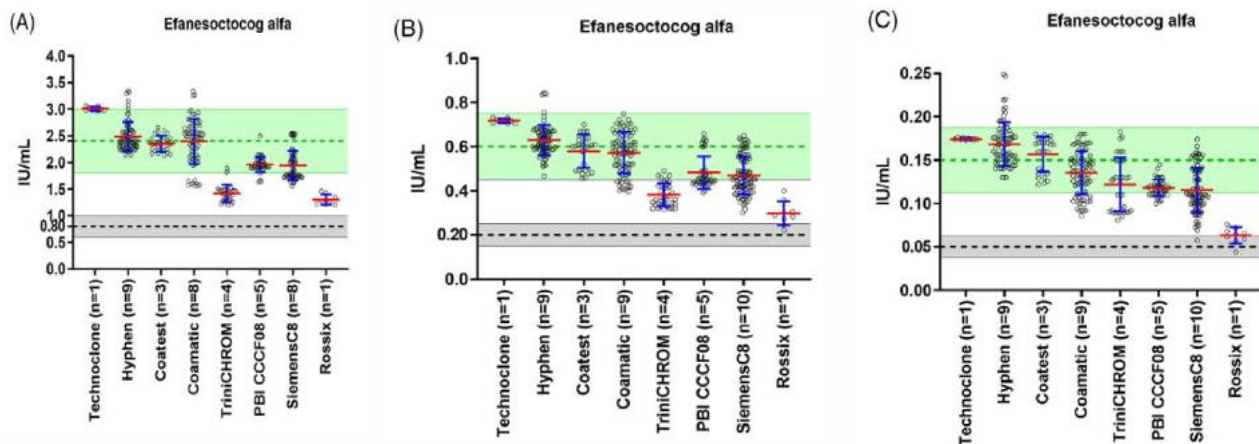
Se observó un nivel elevado y sostenido de FVIII:C, medido mediante un **ensayo de coagulación en una etapa (OSA)** basado en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), y una prolongación de la $t_{1/2}$ tras la primera dosis única de efanesoctocog alfa (50 UI/kg).

OSA: De los resultados controlados en ensayos al desafío técnico en el día a día del laboratorio



FVIII cromogénico en A (0,8), B (0,2) y C (0,05) IU/mL

÷ 2,5



Haemophilia

The Official Journal of the World Federation of Hemophilia European Association for Haemophilia and Allied Disorders

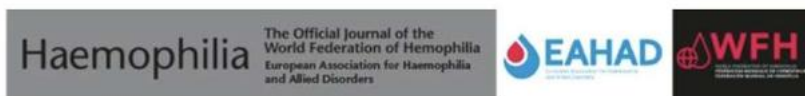


ORIGINAL ARTICLE

The Laboratory Monitoring of Altuvoct (Efanesoctocog Alfa): Recommendations From the Laboratory Working Party of the United Kingdom Haemophilia Centres Doctor's Organisation

Annette Elizabeth Bowyer, Mohammed Khan, Caroline Lawrence, Stephen Macdonald, Jill Martin, Sean Platton, Anne Riddell, Jannene Sanders, Anna Williams, Stella Williams, Andrew Page

Reagents suitable at all concentrations studied	Reagents suitable at 0.80–1.00 IU/ml (80–100 IU/dL)	Reagents suitable at 0.20 IU/ml (20 IU/dL)	Reagents suitable at 0.05 IU/ml (5 IU/dL)	Reagents unsuitable at all concentrations studied
One-stage APTT assay				
Actin FSL (Siemens)	APTT-HS (Tcoag) CK Prest (Stago) Pathromtin SL (Siemens) PTTA (Stago) Revothem SLA (Sysmex) Synthafax (Werfen)	APTT HS (Tcoag) CK Prest (Stago) Revothem SLA (Sysmex) Thrombocheck SLA (Sysmex)	APTT-SP (Werfen) Synthasil (Werfen) Thrombocheck SLA (Sysmex)	Actin (Siemens) Actin FS (Siemens) Cephascreen (Stago) Cephen (Hyphen Biomed)



ORIGINAL ARTICLE

The Laboratory Monitoring of Altuvoct (Efanesoctocog Alfa): Recommendations From the Laboratory Working Party of the United Kingdom Haemophilia Centres Doctor's Organisation

Annette Elizabeth Bowyer ✉, Mohammed Khan, Caroline Lawrence, Stephen Macdonald, Jill Martin, Sean Platton, Anne Riddell, Jannene Sanders, Anna Williams, Stella Williams, Andrew Page

	Bovine FX	Human FX
Bovine FIXa	Coamatic (Chromogenix) Coatest (Chromogenix) Electrochrom (Werfen) Siemens FVIII Trinichrom (Stago)	NA
Human FIXa	Biophen FVIII variant (Hyphen Biomed) Cryocheck (Precision Biologic) Rossix FVIII Technochrom FVIII 2G (Technoclone)	Hyphen Biomed FVIII Revohem (Sysmex)

Insensibles a la presencia de miméticos

¿Y qué pasa en vida real?

On Factor VIII Assay Discrepancies in Post-infusion Samples Obtained from Patients Treated with Efanesoctocog Alfa

Jens Müller¹, Martin Büchsel², Behnaz Pezeshkpoor¹, Heiko Rühl¹, Bernd Pötzsch¹, Claudia Klein¹, Georg Goldmann¹, Natascha Marquardt¹, Thilo Albert¹, Kerstin Herbst¹, Johannes Oldenburg¹

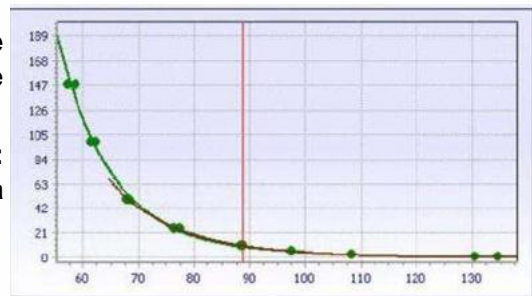
Análisis retrospectivo que evalúa las discrepancias en las mediciones de la actividad del factor VIII en **muestras reales**

- Comparó: **Actin FSL**, **Actin FS** y un **ensayo cromogénico** bovino.
- **Sobrestimación de la Actividad:** Tanto el Actin FS como el CSA sobrestimaron la actividad de efa en comparación con el Actin FSL.
 - En niveles **pico** (30' post), tanto del Actin FS como del CSA: Sobrestimación de **1.9 veces**.
 - En niveles **valle**, la sobrestimación del Actin FS fue de 1.9 veces, pero la del **ensayo cromogénico (CSA)** disminuyó a **1.3 veces**.
- Las discrepancias observadas en muestras reales de pacientes en niveles valle fueron menores que las observadas en muestras *spiked* (donde la sobrestimación suele ser de 2 a 3 veces).
- **Cuestionan** la recomendación general de aplicar un factor de corrección único de **1/2.5** (multiplicar por 0.4) para los resultados de Actin FS y CS. Este factor genérico puede llevar a una **sobrecorrección**
- **La calibración específica** es un enfoque razonable para mejorar la precisión → La diferencia entre muestras artificiales y post-infusión sugiere que algunas discrepancias podrían persistir incluso con este método.

Calibración específica: ¿En serio?



- Utilizar el fármaco para obtener una **curva de calibración de 8 puntos** que incluya niveles de actividad de Factor VIII entre **0-150%**.
- Realizar la **determinación del factor VIII: Coagulativo o cromogénico** en base a la nueva curva de calibración



¿Puede solucionar la necesidad de disponer de más de un reactivo según concentración de FVIII?

LETTER TO THE EDITOR

Multi-Centre Study by UK NEQAS Blood Coagulation: A Product Specific Calibrator Would Correct Assay Related Differences in Samples Containing Efanesoctocog Alfa for Multiple One Stage and Chromogenic FVIII Assay Methods

Anna Williams¹ | Chris Reilly-Stitt¹ | Steve Kitchen¹ | Ian Jennings¹ | Will Lester^{1,2}

¹UK NEQAS BC, Sheffield, UK | ²University Hospitals Birmingham, Birmingham, UK

Correspondence: Anna Williams (anna.williams79@nhs.net)

Received: 19 February 2026 | Revised: 7 April 2026 | Accepted: 8 April 2026

Table 1. FVIII ALT 25:02 OSA & FVIII ALT 25:03 OSA. Comparison of one stage results for assays calibrated with **Altuvoc** or with commercial human plasma calibrators.

Table 1		Altuvoc/EFA calibrator				Human plasma calibrator			
FVIII ALT 25:03 OSA	n	median	Range	% recovery range	n	median	Range	% recovery range	
Actin FSL	17	49	43.7-56.0	87-112	3	58	59.0- 68.5	118-137	
Actin FS	2	50	48.0-52.0	96-104	2	119	117-119	234-238	
CK Prest	3	56	54.9-60.0	110-120	1	88	-	136	
		Altuvoc /EFA calibrator				Human plasma calibrator			
FVIII ALT 25:02 OSA	n	median	Range	% recovery range	n	median	Range	% recovery range	
Actin FSL	18	14.8	9-21.1	60-141	3	19	18.0-25.8	120-172	
Actin FS	2	15	-	100	2	39	37.0-41.0	247-273	
CK Prest	3	17	17-18.1	113-121	1	22	-	147	

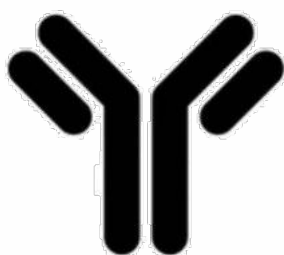
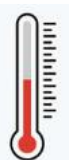
Table 2. FVIII ALT 25:02 CA & FVIII ALT 25:03 CA. Comparison of chromogenic results for assays calibrated with **Altuvoc** or with commercial human plasma calibrators.

Table 2		Altuvoc calibrator				Human plasma calibrator			
FVIII ALT 25:02 CA	n	median	Range	% recovery range	n	median	Range	% recovery range	
Hyphen human FIXa/FX	3	16	14.9-18.0	93-120	2	36.5	33.0-40.0	220-267	
Siemens Bovine FIXa/FX	11	14	12.0-15.0	80-100	3	26	25.0-29.8	167-199	
		Altuvoc calibrator				Human plasma calibrator			
FVIII ALT 25:03 CA	n	median	Range	% recovery range	n	median	Range	% recovery range	
Hyphen human FIXa/FX	3	52.3	38.0-67.0	76-134	2	117	106.0-128.0	212-256	
Siemens Bovine FIXa/FX	11	48.4	34-53.3	68-107	3	95	91.0-98.1	182-196	

Inhibidores

Los niveles valle de efa suelen mantenerse >5 IU/dL, es probable que **haya fármaco residual** en la muestra del paciente que pueda interferir en el ensayo de Bethesda

Es necesario realizar un **paso de inactivación por calor** (típicamente a 56 °C durante **30 minutos**) en el plasma del paciente antes de realizar el ensayo



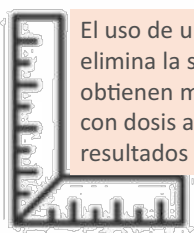
Este tratamiento busca **destruir la actividad** del efa para poder **medir con precisión** el FVIII residual en el ensayo de Bethesda o Bethesda modificado por Nijmegen

En pacientes donde resulta negativo el estudio para inhibidores de FVIII pero existe una sospecha clínica de falta de eficacia → **Valorar anticuerpos antifármaco** (actualmente no existe un ensayo comercial disponible)

¿Y si el paciente ha recibido emicizumab?

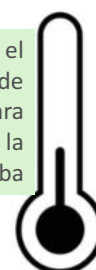
Se puede detectar emicizumab en el plasma del paciente hasta 6 meses tras su interrupción.
O puede ser necesaria la administración de efa en pacientes con emicizumab.

- Para monitorizar la actividad de **efanosoctocog alfa (efa)** en presencia de **emicizumab**, el método más preciso y recomendado es el **ensayo cromogénico de factor VIII (CSA)** que utiliza **reactivos bovinos**, pero con una condición fundamental: debe emplear una **calibración específica para efanosoctocog alfa**



El uso de un **calibrador específico de efanosoctocog alfa** elimina la sobreestimación que ocurre con estándar. Se obtienen mediciones precisas de la actividad de efa incluso con dosis altas de emicizumab, sin que interfiera en los resultados

Si se sospechan inhibidores se procesa igual el ensayo de Bethesda per el factor residual de mide con **ensayo cromogénico bovino** para evitar que el emicizumab distorsione la prueba



Conclusiones

- El desarrollo continuo de nuevas moléculas para el tratamiento de la hemofilia **obliga al laboratorio a adaptarse a los nuevos escenarios**
- Frecuentemente: Primero se desarrolla la molécula y **luego se piensa cómo se va a monitorizar**
- **Los ensayos globales** son los test más utilizados en los ensayos clínicos pero **no son prácticos en vida real**
- Es necesario **adaptar los test convencionales** (FVIII:C, FVIII: Cro) tal vez con **calibraciones específicas**
- **Y definir cuál de ellos reflexa mejor la actividad hemostática** (comparación entre niveles de FVIII y test globales?)
- Sin embargo, **aún estamos en período de adaptación...**puediendo existir otras posibilidades:
¿Determinación de la concentración del fármaco?

BIBLIOGRAFÍA:

1. Yada K, Nogami K. Pharmacokinetic evaluation of efanesoctocog alfa: breakthrough factor VIII therapy for hemophilia A. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2025 Jan;21(1):5-14. doi: 10.1080/17425255.2024.2409931. Epub 2024 Oct 4. PMID: 39323385.
2. Kitchen S, et al. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Apr;43(3):331-337.
3. Pipe S, et al. *Haemophilia*. 2024 Jan;30(1):214-223
4. A. E.Bowyer, M.Khan, C.Lawrence, et al. "The Laboratory Monitoring of Altuvoct (Efanesoctocog Alfa): Recommendations From the Laboratory Working Party of the United Kingdom Haemophilia Centres Doctor's Organisation." *Haemophilia*32, no. 1 (2026): 279–283. <https://doi.org/10.1111/hae.70152>
5. Müller J, Büchsel M, Pezeshkpoor B, Rühl H, Pötzsch B, Klein C, Goldmann G, Marquardt N, Albert T, Herbst K, Oldenburg J. On Factor VIII Assay Discrepancies in Post-infusion Samples Obtained from Patients Treated with Efanesoctocog Alfa. *Hamostaseologie*. 2026 Jan 19. doi: 10.1055/a-2717-3413. Epub ahead of print. PMID: 41554518.
6. Nougier C, Pipe SW, Pabinger I, Pouplard C, Schutgens REG, Hermans C, Young G, Sexton E, Quehenberger P, Guery EA, Huisman A, Van Dievoet MA, Marquez E, Dargaud Y. Accurate evaluation of factor VIII activity of efanesoctocog alfa in the presence of emicizumab. *J Thromb Haemost*. 2025 May;23(5):1516-1521. doi: 10.1016/j.jtha.2024.12.034. Epub 2025 Jan 9. PMID: 39798924.
7. Herb A, Wimmer J, Desprez D, Feugeas O, Mauvieux L, Sattler L. Turning up the heat: optimizing Bethesda assays for efanesoctocog alfa monitoring. *Res Pract Thromb Haemost*. 2025 Aug 5;9(6):102992. doi: 10.1016/j.rpth.2025.102992. PMID: 40894957; PMCID: PMC12397855.
8. Williams A, Reilly-Stitt C, Kitchen S, Jennings I, Lester W. Multi-Centre Study by UK NEQAS Blood Coagulation: A Product Specific Calibrator Would Correct Assay Related Differences in Samples Containing Efanesoctocog Alfa for Multiple One Stage and Chromogenic FVIII Assay Methods. *Haemophilia*. 2026 Apr 18. doi: 10.1111/hae.70295. Epub ahead of print. PMID: 42001250.

De emicizumab a la terapia génica: cómo monitorizar el futuro de la hemofilia

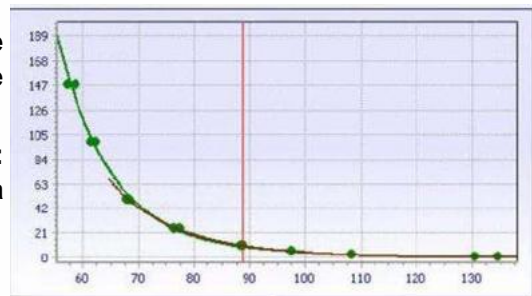
Dr. José Manuel Calvo Villas

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Miguel Servet Zaragoza.

Calibración específica: ¿En serio?



- Utilizar el fármaco para obtener una **curva de calibración de 8 puntos** que incluya niveles de actividad de Factor VIII entre **0-150%**.
- Realizar la **determinación del factor VIII: Coagulativo o cromogénico** en base a la nueva curva de calibración



¿Puede solucionar la necesidad de disponer de más de un reactivo según concentración de FVIII?

LETTER TO THE EDITOR

Multi-Centre Study by UK NEQAS Blood Coagulation: A Product Specific Calibrator Would Correct Assay Related Differences in Samples Containing Efanesoctocog Alfa for Multiple One Stage and Chromogenic FVIII Assay Methods

Anna Williams¹ | Chris Reilly-Stitt¹ | Steve Kitchen¹ | Ian Jennings¹ | Will Lester^{1,2}

¹UK NEQAS BC, Sheffield, UK | ²University Hospitals Birmingham, Birmingham, UK

Correspondence: Anna Williams (anna.williams79@nhs.net)

Received: 19 February 2026 | Revised: 7 April 2026 | Accepted: 8 April 2026

Table 1. FVIII ALT 25:02 OSA & FVIII ALT 25:03 OSA. Comparison of one stage results for assays calibrated with **Altuvoc** or with commercial human plasma calibrators.

Table 1		Altuvoc/EFA calibrator				Human plasma calibrator			
FVIII ALT 25:03 OSA	n	median	Range	% recovery range	n	median	Range	% recovery range	
Actin FSL	17	49	43.7-56.0	87-112	3	58	59.0- 68.5	118-137	
Actin FS	2	50	48.0-52.0	96-104	2	119	117-119	234-238	
CK Prest	3	56	54.9-60.0	110-120	1	88	-	136	
		Altuvoc /EFA calibrator				Human plasma calibrator			
FVIII ALT 25:02 OSA	n	median	Range	% recovery range	n	median	Range	% recovery range	
Actin FSL	18	14.8	9-21.1	60-141	3	19	18.0-25.8	120-172	
Actin FS	2	15	-	100	2	39	37.0-41.0	247-273	
CK Prest	3	17	17-18.1	113-121	1	22	-	147	

Table 2. FVIII ALT 25:02 CA & FVIII ALT 25:03 CA. Comparison of chromogenic results for assays calibrated with **Altuvoc** or with commercial human plasma calibrators.

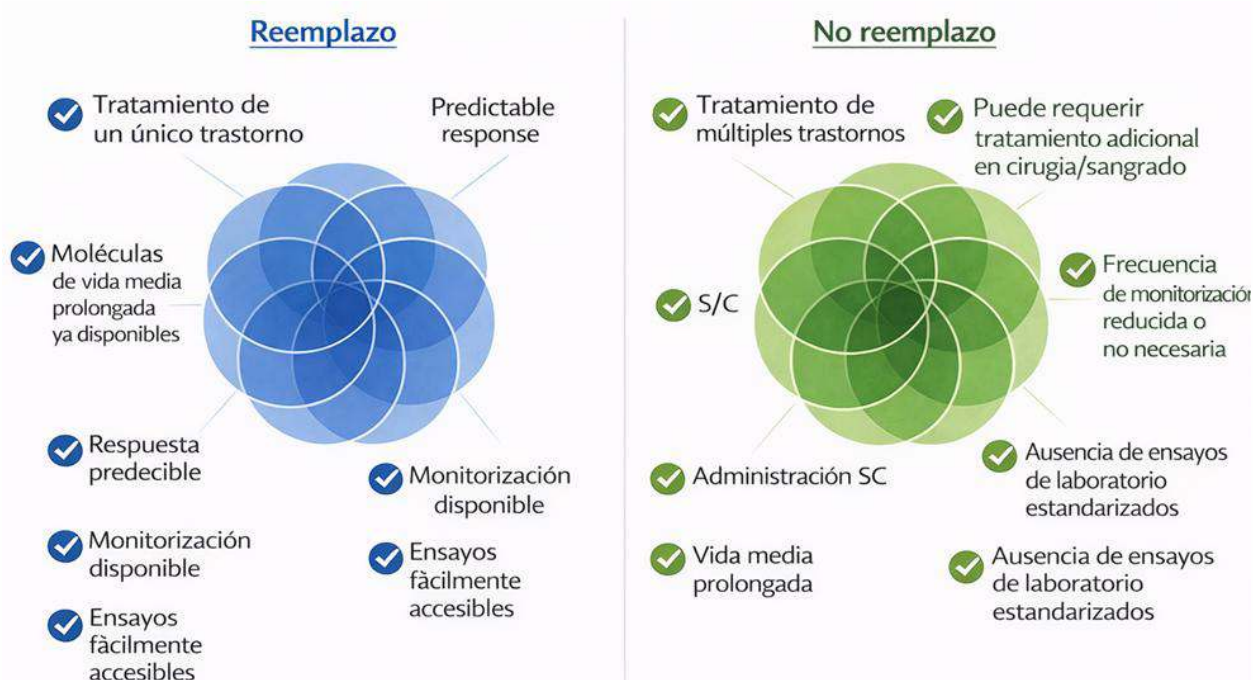
Table 2		Altuvoc calibrator				Human plasma calibrator			
FVIII ALT 25:02 CA	n	median	Range	% recovery range	n	median	Range	% recovery range	
Hyphen human FIXa/FX	3	16	14.9-18.0	93-120	2	36.5	33.0-40.0	220-267	
Siemens Bovine FIXa/FX	11	14	12.0-15.0	80-100	3	26	25.0-29.8	167-199	
		Altuvoc calibrator				Human plasma calibrator			
FVIII ALT 25:03 CA	n	median	Range	% recovery range	n	median	Range	% recovery range	
Hyphen human FIXa/FX	3	52.3	38.0-67.0	76-134	2	117	106.0-128.0	212-256	
Siemens Bovine FIXa/FX	11	48.4	34-53.3	68-107	3	95	91.0-98.1	182-196	

Conflictos de interés

Jose Manuel Calvo Villas

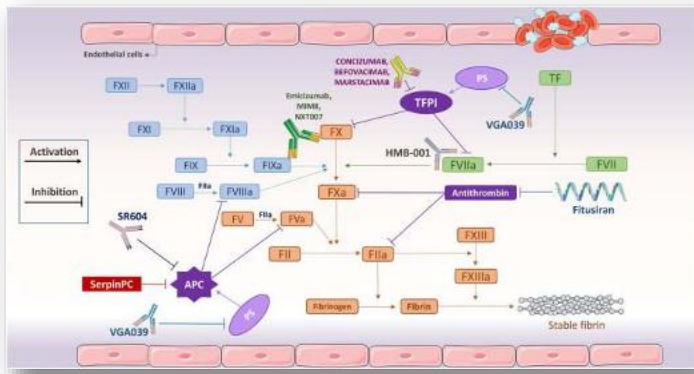
Conflicto de interés	Declaración (si existe conflicto de intereses)
Becas / Apoyo Investigación	Sobi
Director, Oficial, Empleado	N/A
Accionista	N/A
Honorarios	Bayer, Takeda, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sobi, Rovi, Leo Pharma
Comité Asesor	Bayer, CSL Behring, Sobi, Novo Nordisk, Pfizer
Consultor	N/A
Otros	N/A

Terapia de reemplazo con factor vs Nueva Terapia No Sustitutiva









Young G. Nonfactor Therapies for Hemophilia. *Hemasphere*. 2023 Jun 6;7(6):e911.

Nueva Terapia No Sustitutiva



Terapias no sustitutivas

Miméticos de FVIIIa  Una vez por semana, o cada 2 semanas, o una vez al mes  Una vez por semana, o cada 2 semanas, o una vez al mes	siRNA (Fitusiran)  Cada 2 meses  Cada 2 meses	Anti-TFPI (Marstacimab Concizumab)  Diario o cada 2 semanas  Diario o cada 2 semanas
--	--	---

- Anti-TFPI
- AT siRNA
- Anti-PC
- Anti-APC-serpin
- Anti-PS

. Siboni S, et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009 May 1;7(5):780-6.2. Peyvandi F, et al. Res Pract Thromb Haemost 2024;8(4):102434. Key NS, et al. Lancet. 2007 Aug 4;370(9585):439-48.

Monitorización vs Medición

Aspecto	Monitorización (seguimiento rutinario)	Medición (prueba dirigida a decisión)
Objetivo	Seguimiento del estado en el tiempo. ¹	Respuesta a una pregunta clínica concreta, ^{1,2}
Momento	Programado, repetido. ¹	Puntual, a demanda. ¹
Desencadenante	Protocolo / Calendario. ¹	Decisión clínica (cirugía, cambio, sangrado de brecha). ^{1,3}
Uso del resultado	Tendencia / Global. ⁴	Acción inmediata (ajustar, tratar, escalar). ³
Exigencia de evidencia	“Suficiente” para tendencias. ⁴	Debe ser apta para la toma de decisiones (válida y clínicamente interpretable). ¹
Riesgo si es inadecuado	Ruido, sobreanálisis. ^{4,2,5}	Decisiones erróneas (falsa seguridad o alarma). ^{2,4,5}

1. Srivastava A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. 2. Claeys KC, et al. What Is Diagnostic Stewardship? J Appl Lab Med. 2025 Jan 3;10(1):130-139. 3. Josset L, et al. Thrombin Generation Assay to Support Hematologists in the Era of New Hemophilia Therapies. Int J Lab Hematol. 2025 Apr;47(2):212-220. 4. Müskens JLJM, et al. Overuse of diagnostic testing in healthcare: a systematic review. BMJ Qual Saf. 2022 Jan;31(1):54-63. 5. Scott I, et al. Too much versus too little: looking for the “sweet spot” in optimal use of diagnostic investigations. Med J Aust. 2024 Feb 5;220(2):67-70.

La brecha Llegan tratamientos antes que la medición útil para tomar decisiones

Producto	Molécula	Mecanismo de acción	Regimen	Vía de administración	Monitorización	Población del estudio	Estado
Emicizumab ▼	Anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado	Mimético de FVIIIa	Semanal, cada 2 semanas o cada 4 semanas	Subcutánea (SC)	Ensayo FVIII:C de una etapa	Hemofilia A con o sin inhibidores	Aprobado
MIM-8 (NovoNordisk)*	Anticuerpo monoclonal biespecífico IgG4 humano	Mimético de FVIIIa	Semanal, cada 2 semanas o cada 4 semanas	Subcutánea (SC)	Sin determinar (TBD)	Hemofilia A con o sin inhibidores	Fase 3
NXT-007*	Anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado	Mimético de FVIIIa		Subcutánea (SC)	Sin determinar (TBD)	Hemofilia A con o sin inhibidores	Fase 1/2
Fitusiran*	siRNA	Disminución de la síntesis de antitrombina (AT)	Cada 2 meses o mensual	Subcutánea (SC)	Medición de AT	Hemofilia A o B, con o sin inhibidores	Fase 3
Concizumab ▼ Marstacimab ▼	Anticuerpo monoclonal contra el dominio Kunitz 2 de TFPI	Inhibición de la actividad de TFPI	Diario	Subcutánea (SC)	Sin monitorización de laboratorio	Hemofilia A con o sin inhibidores	Aprobado en algunos países; en proceso de aprobación en otros
SerpinPC*	Serpina modificada	Inhibidor de APC	Mensual	Subcutánea (SC)	Sin monitorización de laboratorio	Hemofilia A con o sin inhibidores	Fase 2/3

APC, activated protein C; AT, antithrombin; F, factor; mAB, monoclonal antibody; siRNA, small interfering RNA; TBD, to be determined; TFPI, tissue factor pathway inhibitor.

Josset L, et al. Thrombin Generation Assay to Support Hematologists in the Era of New Hemophilia Therapies. *Int J Lab Hematol.* 2025 Apr;47(2):212–220. Hemlibra (emicizumab) Hoffman-La Roche. SmPC available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026; Alhemo (concizumab) Novo Nordisk Inc. SmPC available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alhemo-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026; Hympavzi (marstacimab) Pfizer. SmPC available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hympavzi-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026

La brecha Llegan tratamientos antes que la medición útil para tomar decisiones

- La validación y estandarización de los ensayos suelen ir por detrás de las nuevas terapias.
- Los laboratorios acaban desarrollando capacidades mientras los pacientes ya están siendo tratados.¹
- La interpretación varía entre centros y médicos clínicos.
- Un mayor número de pruebas en esta fase puede aumentar la confusión, no la claridad.

Producto	Molécula	Mecanismo de acción	Regimen	Monitorización	Población del estudio	Estado
Emicizumab ▼	Anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado	Mimético de FVIIIa	Semanal, cada 2 semanas o cada 4 semanas	Ensayo FVIII:C de una etapa	Hemofilia A con o sin inhibidores	Aprobado
MIM-8 (NovoNordisk)*	Anticuerpo monoclonal biespecífico IgG4 humano	Mimético de FVIIIa	Semanal, cada 2 semanas o cada 4 semanas	Por determinar (TBD)	Hemofilia A con o sin inhibidores	Fase 3
NXT-007*	Anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado	Mimético de FVIIIa		Por determinar (TBD)	Hemofilia A con o sin inhibidores	Fase 1/2
Fitusiran*	siRNA	Disminución de la síntesis de antitrombina (AT)	Cada 2 meses o mensual	Medición de AT	Hemofilia A o B, con o sin inhibidores	Fase 3
Concizumab ▼ Marstacimab ▼	Anticuerpo monoclonal contra el dominio Kunitz 2 de TFPI	Inhibición de la actividad de TFPI	Diario	Sin monitorización de laboratorio	Hemofilia A con o sin inhibidores	probado en algunos países; en proceso de aprobación en otros
SerpinPC*	Serpina modificada	Inhibidor de APC	Mensual	Sin monitorización de laboratorio	Hemofilia A con o sin inhibidores	Fase 2/3

APC, activated protein C; AT, antithrombin; F, factor; mAB, monoclonal antibody; siRNA, small interfering RNA; TBD, to be determined; TFPI, tissue factor pathway inhibitor.

Josset L, et al. Thrombin Generation Assay to Support Hematologists in the Era of New Hemophilia Therapies. *Int J Lab Hematol.* 2025 Apr;47(2):212–220. Hemlibra (emicizumab) Hoffman-La Roche. SmPC available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026; Alhemo (concizumab) Novo Nordisk Inc. SmPC available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alhemo-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026; Hympavzi (marstacimab) Pfizer. SmPC available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hympavzi-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026

¿Necesitamos monitorizar los tratamientos no sustitutivos?

- Hábito ¿Sería mejor el ABR?.
- Nivel estable de hemostasia suficientemente alto para prevenir hemorragias espontáneas.
- Correlación con el potencial hemostático. ¿Sería mejor el ABR?
- ¿Y si necesita tratamiento hemostático adicional?
- ¿Que hay del riesgo de trombosis?

Monitorización de laboratorio en terapias no sustitutivas ¿Por qué monitorizar?



Evaluación de la respuesta terapéutica

Potencial de desarrollo de anticuerpos anti-fármaco (ADA)



Individualización del tratamiento

Terapia personalizada y ajuste de dosis



Mitigación de eventos adversos graves (SAE)

Control del riesgo tromboembólico en terapias combinadas hemostáticas




Monitorización de actividad coagulante

Monitorización en situaciones clínicas programadas y urgentes

ADA, anticuerpo antifármaco; SAE, eventos adversos graves


1. Jenkins PV, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2020 Jan;26(1):151–155. 2. Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. *Blood Adv* 2020;4(9):2111–8. 3. Verhagen MJA, Valke LLFG, Schols SEM. Thrombin generation for monitoring hemostatic therapy in hemophilia A: A narrative review. *J Thromb Haemost*. 2022 Apr;20(4):794–805.

Monitorización de laboratorio en terapias no sustitutivas. ¿Qué se puede monitorizar?




Niveles de fármaco y pruebas alternativas

- Anticuerpos biespecíficos → actividad de FVIII (ensayo cromogénico^{1,4} con reactivos humanos)
- Terapias siRNA anti-AT → niveles de antitrombina.^{2,4}
- Inhibidores de TFPI → antígeno/actividad de TFPI.²



Potencial Hemostático.^{2,3}

- TGT.³
- TEG / TEM (ROTEM)
- Thromboelastograma



Immunogenicidad.¹

- Nivel de Inhibidor.¹
- Anticuerpos antifármacos.
(ADA)/Anticuerpos neutralizantes (Nab).

ADA, anticuerpos antifármacos; AT, antitrombina; Nab, anticuerpos neutralizantes; siRNA, pequeño RNA de interferencia; ROTEM, rotacional thromboelastómetro; TEG/TEM, thromboelastografía/thromboelastometría; TFPI, inhibidor vía factor tisular; TGT, Test de Generación de Trombina

1. Jenkins PV, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2020 Jan;26(1):151–155. 2. Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. *Blood Adv* 2020;4(9):2111–8. 3. Verhagen MJA, Valke LLFG, Schols SEM. Thrombin generation for monitoring hemostatic therapy in hemophilia A: A narrative review. *J Thromb Haemost*. 2022 Apr;20(4):794–805. 4. Chhabra ES, et al. Global Comparative Antithrombin Field Study: Impact of Laboratory Assay Variability on the Assessment of Antithrombin Activity Measurement at Fitisiran Clinical Decision-Making Points. *Haemophilia*. 2025 May;31(3):566–574.

Monitorización de los niveles de fármacos NO factor¹⁻³

Clase	Métodos de Monitorización
Miméticos del FVIII	<ul style="list-style-type: none"> • En los ensayos clínicos, se suelen emplear métodos de detección basados en técnicas de ELISA para analizar las concentraciones de emicizumab.^{1,2} En el laboratorio de Ruijin se ha establecido un método de cuantificación de emicizumab mediante LC-MS/MS.^{2,3} • El análisis de la actividad del FVIII también puede utilizarse para monitorizar los niveles de emicizumab. Sin embargo, los ensayos coagulométricos OSA basados en el TTPa no son adecuados para este fin; la actividad del FVIII puede medirse mediante pruebas de TTPa modificados (se puede establecer una relación lineal entre la concentración de emicizumab y el tiempo de coagulación diluyendo aún más las muestras de plasma) o mediante ensayos CSA que utilicen agentes FIXa y FX de origen humano.¹
Fármacos anti-AT	<ul style="list-style-type: none"> • Los niveles de AT en sangre periférica se miden mediante la determinación del antígeno AT o la actividad basada en la trombina o el FXa.¹
Fármacos anti-TFPI	<ul style="list-style-type: none"> • Además de la monitorización de los niveles de anticuerpos anti-TFPI mediante kits ELISA, se pueden utilizar ensayos de actividad específica, como los ensayos basados en el TP diluido y el análisis de sustratos cromogénicos dependientes del Factor Tisular, para medir la actividad residual de la TFPI, lo que refleja indirectamente la concentración de anticuerpos anti-TFPI.¹

TTPa Tiempo Tromboplastina Parcial activado; AT Antitrombina; CSA Test Cromogénico; ELISA, ELISA; LC-MS/MS, cromatografía líquida tandem espectrometría de masas; OSA Test de una

etapa; TF, factor tisular; TFPI, inhibidor vía factor tisular

1. Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. *Blood Adv* 2020;4(9):2111–8. 2. Dai Jing, et al. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*. 2025;48(8):953-961. 3. Ma X, He X, Liu Y, Zhao J, Chen W, Hu F, et al. Efficient quantification of emicizumab by LC-MS/MS using protein G bead enrichment. *Microchem J*. 2025;219:115986. 4. Hemlibra (emicizumab) SmPC. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026. 5. Hympavzi (marstacimab) SmPC. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hympavzi-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026.

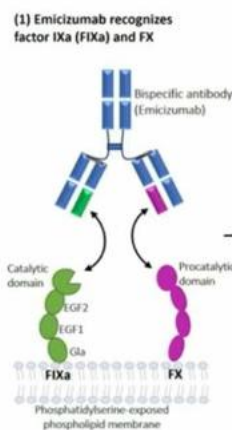
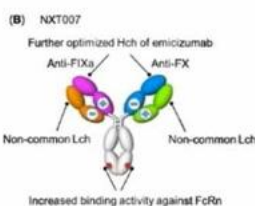
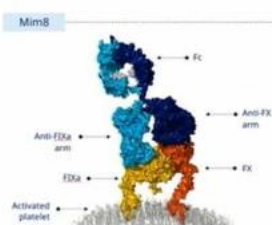
Los tratamientos *NO factor* influyen de manera diferente en el **potencial hemostático** de las personas con hemofilia

Categoría	Medicamentos	Métodos de Monitorización
Mimético del FVIII	▼Emicizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Emicizumab puede normalizar los parámetros plasmáticos de la TGT en persona con hemofilia. Su efecto es más pronunciado en presencia de FVIII, aPCC y factor VII activado recombinante (rFVIIa).^{1,2}
Agentes anti-TFPI	▼Marstacimab	<ul style="list-style-type: none"> • El marstacimab aumenta significativamente la concentración máxima de trombina en la TGT; sin embargo, incluso a concentraciones elevadas (100 nmol/L), la concentración máxima de trombina se mantiene dentro de los límites normales y no alcanza niveles trombóticos. • El uso combinado de marstacimab y agentes bypass (rFVIIa o aPCC) favorece la hemostasia sin provocar una coagulación excesiva.²
	▼Concizumab	<ul style="list-style-type: none"> • El concizumab en monoterapia aumenta el pico de trombina de forma dependiente de la concentración.⁴ Cuando se combina con rFVIIa, aPCC, rFVIII o rFIX el pico de trombina puede aumentar aún más, hasta en un 25% aproximadamente, en comparación con el concizumab utilizado en monoterapia.^{2,6}


aPCC Activated ProthrombinComplex; AT Antithrombin; rFVIII, recombinant factor VIII; TGT Thrombin Generation Assay.


1. Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. *Blood Adv* 2020;4(9):2111–8. 2. Dai Jing, et al. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*. 2025;48(8):953-961. 3. Verhagen MJA, Valke LLFG, Schols SEM. Thrombin generation for monitoring hemostatic therapy in hemophilia A: A narrative review. *J Thromb Haemost*. 2022 Apr;20(4):794–805. 4. Alhemo EMA assessment report. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alhemo-vr-0000244862-epar-assessment-report_en.pdf. Accessed March 2026. 5. Alhemo (concizumab) SmPC. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alhemo-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026. 6. Kjalke M, et al. Thrombin generation potential in the presence of concizumab and rFVIIa, aPCC, rFVIII, or rFIX: In vitro and ex vivo analyses. *J Thromb Haemost*. 2021 Jul;19(7):1687–1696. 7. Hemlibra (emicizumab) SmPC. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026. 4. 8. Hympavzi (marstacimab) SmPC. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hympavzi-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026.

Monitorización de Fármacos miméticos de FVIIIa Situaciones que requieren monitorización



 Presencia del fármaco

 Presencia de rFVIII

 Anticuerpos anti-fármaco

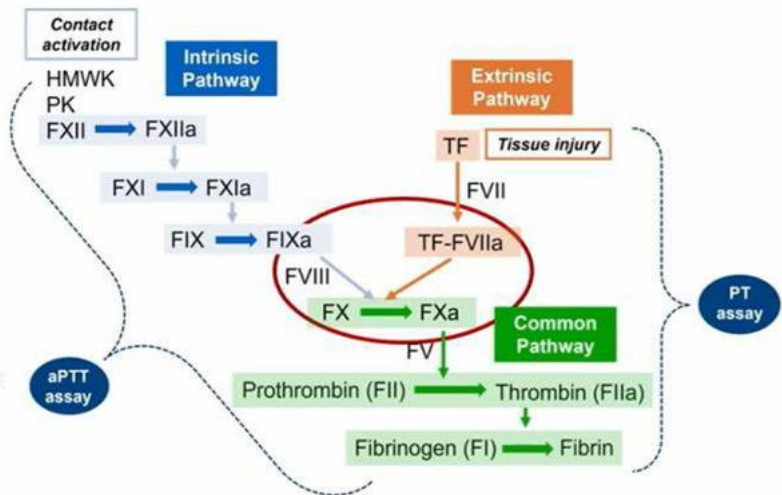
Determinación de factores en plasma en presencia de miméticos de FVIIIa

Ensayo coagulométrico de una etapa

- No se puede usar en presencia de miméticos de FVIIIa
- Ensayo modificado para concentración del fármaco.

Ensayo cromogénico

- Se puede usar FIXa + FX humanos para monitorizar presencia del fármaco.
- Se debe usar FIXa + FX bovinos para monitorizar concentrados e inhibidores de FVIII adicionales.

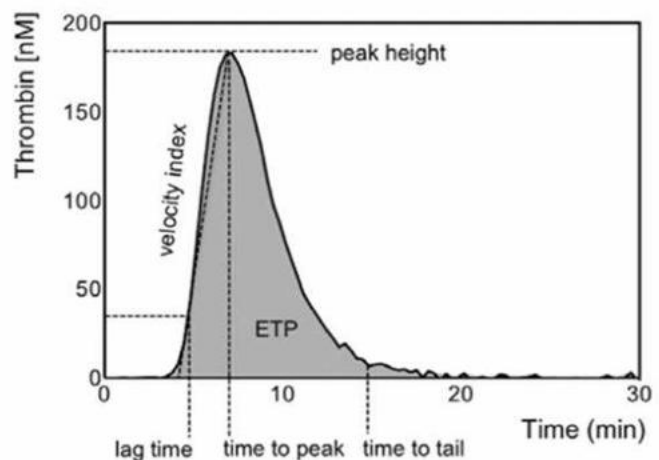


dOD: densidad óptica delta; FVIII: factor VIII; FIXa: factor IXa; FX: factor X; FXa: factor Xa; p-NA: para-nitroanilina

Marlar R, et al. Eur J Haematol 2020;104(1):3-14.

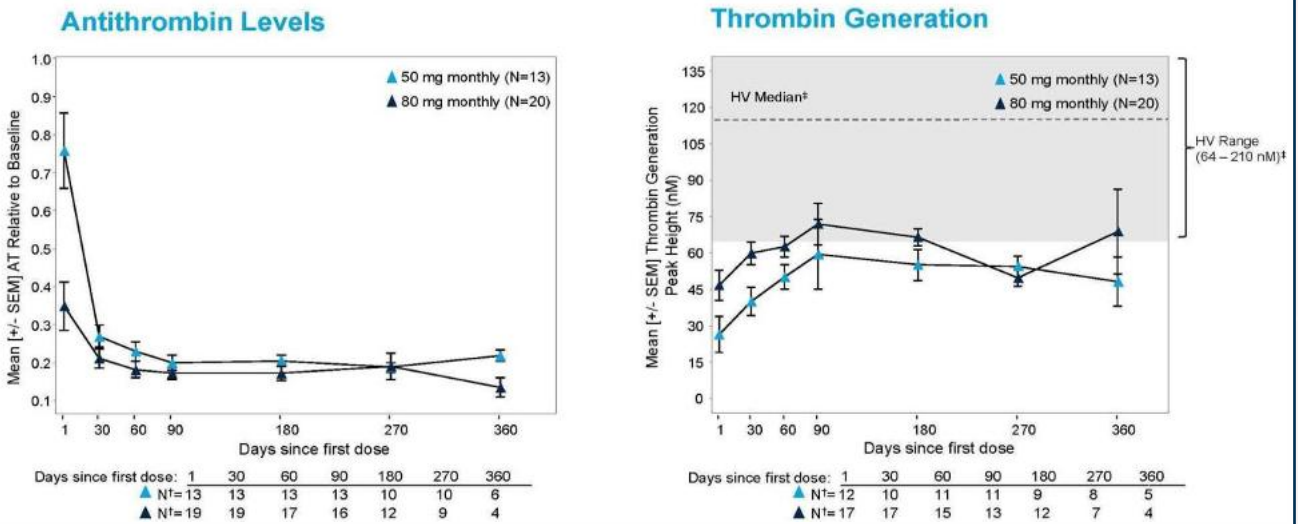
Pruebas globales de la hemostasia

- Métodos manuales, semiautomatizados y automatizados.
- No existe un estándar internacional.
- Diferentes activadores y concentraciones.
- Se requiere estandarización.



ETP, endogenous thrombin potential

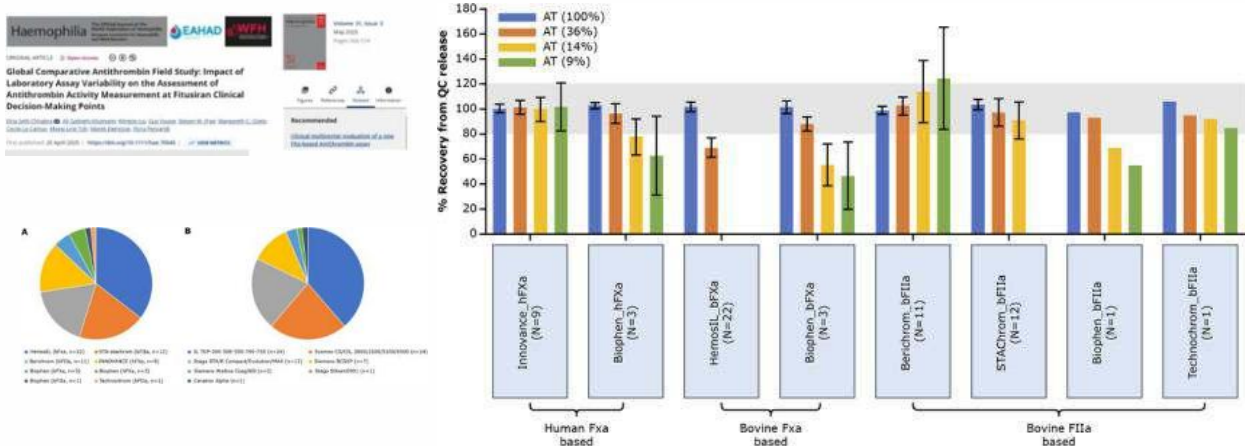
Monitorización de la AT Niveles de AT vs. TGT



Efecto de fitusirán sobre la actividad de la AT. Media (± EEM) del porcentaje de actividad de la AT respecto al valor basal^a en participantes con hemofilia A o B con inhibidores que reciben fitusirán una vez al mes. (B) Media (± EEM) del pico de generación de trombina plasmática (nmol/L) a lo largo del tiempo según el grupo de dosis de fitusirán.

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

Monitorización de la AT



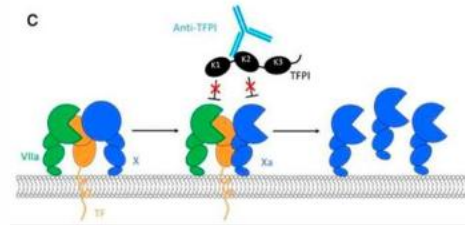
A nivel normal de AT normal (100%), todos los ensayos de AT midieron la actividad de AT de forma fiable. Se observaron resultados precisos en todas las muestras entre los distintos centros utilizando el ensayo Siemens INNOVANCE AT. Se observó una mayor variabilidad en todos los demás ensayos a niveles bajos de AT. Los ensayos Siemens Berchrom y Stago STA-Stachrom midieron con precisión actividades de AT del 100% y del 36%; sin embargo, se observó variabilidad entre laboratorios para actividades de AT ≤15% (coeficiente de variación >20%).

Todos los laboratorios que utilizaron el ensayo Stago STA-Stachrom no lograron medir una actividad de AT del 9%. El ensayo HemosIL infraestimó significativamente los niveles de actividad de AT ≤36%. No se reportaron valores para las muestras con actividades de AT del 14% y del 9%.

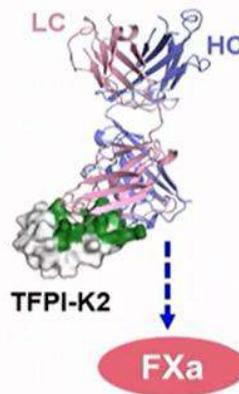
Chhabra ES, Sadeghi-Khomami A, Liu M, Young G, Pipe SW, Ozelo MC, Camus CL, Toh ML, Demissie M, Peyvandi F. Global Comparative Antithrombin Field Study: Impact of Laboratory Assay Variability on the Assessment of Antithrombin Activity Measurement at Fitusiran Clinical Decision-Making Points. *Haemophilia.* 2025 May;31(3):566-574.

Monitorización de anticuerpos anti-TFPI

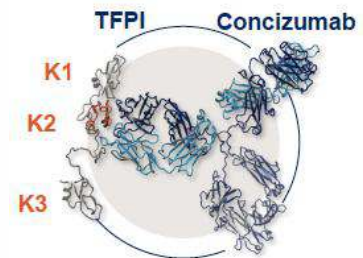
- TFPI libre / unido
- TFPI total
- Marstacimab (Hypavzi®): no requiere monitorización
- Concizumab (Alhemo®): medir niveles valle ~día 28



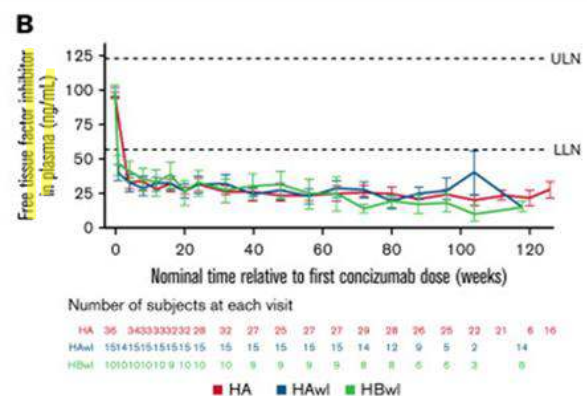
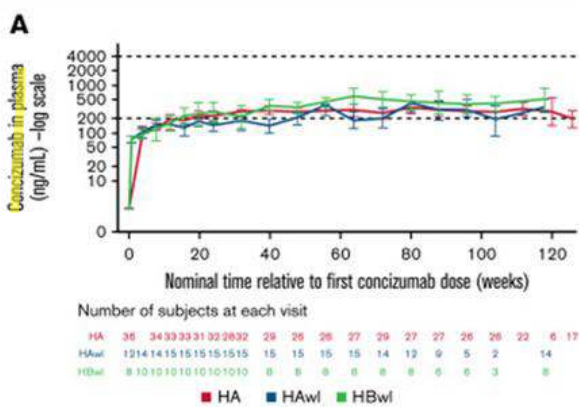
Marstacimab



Concizumab

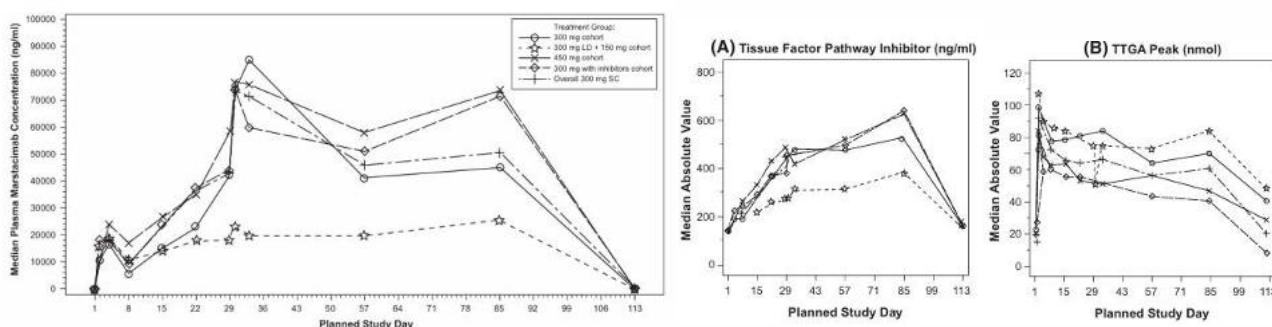


Monitorización de Concizumab Niveles de fármaco vs TFPI libre



Gráficas por subtipo de hemofilia que muestran: (A) la concentración plasmática de concizumab (media geométrica) a lo largo del tiempo; (B) la concentración plasmática de TFPI libre (media) a lo largo del tiempo; (en las fases principal y de extensión de los ensayos de fase 2 con concizumab explorer4 (hemofilia A y B con inhibidores) y explorer5 (hemofilia A).

Monitorización de Marstacimab Niveles de fármaco vs TFPI total vs Pico TGT



Concentraciones plasmáticas medianas de marstacimab en función del tiempo. Marstacimab tiene una vida media más larga (varios días) que el TFPI, lo que explica los aumentos observados en los niveles totales de TFPI, ya que la vida media del TFPI unido, es decir, el TFPI total, refleja la vida media de marstacimab más que la propia del TFPI.

Mahlangu JN, Lamas JL, Morales JC, Malan DR, Šalek SZ, Wang M, et al. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia. *Br J Haematol.* 2023;200(2):229–239.

Monitorización de Marstacimab Valoración Farmacocinética Vs Farmacodinámica

Evaluaciones farmacocinéticas

- Se recogieron muestras en puntos temporales preespecificados para analizar las **concentraciones de marstacimab** mediante un método validado de **electroquimioluminiscencia (QPS Holding, Newark, Delaware)**. Parámetros farmacocinéticos: concentración plasmática máxima (C_{max}), la concentración plasmática mínima, tiempo hasta alcanzar la C_{max} (T_{max}), el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) desde el tiempo 0 hasta la última concentración cuantificable (AUC_{last}), el AUC durante el intervalo de dosificación (AUC_{tau}) y el aclaramiento aparente (CL/F).

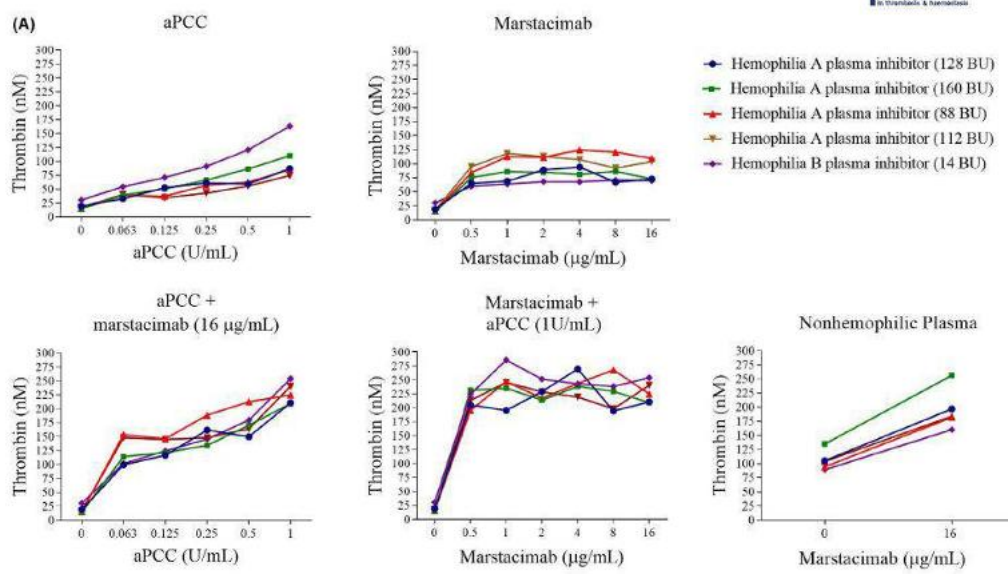
Evaluaciones farmacodinámicas

- Se recogieron muestras para determinación de **TFPI total, generación de trombina**, en el momento basal y en los días 2, 4, 8, 15, 22, 29, 30, 33, 57 y 85, así como en el día 113 (28 días después de la última dosis de marstacimab). Los datos de **TFPI libre** de este estudio no están disponibles debido a la **interferencia del fármaco en el ensayo**.
- El **TFPI total** se determinó mediante un método validado de **cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (PPD Laboratories, Richmond, Virginia)**.

Mahlangu JN, Lamas JL, Morales JC, Malan DR, Šalek SZ, Wang M, et al. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia. *Br J Haematol.* 2023;200(2):229–239.

Monitorización de Marstacimab Test de Generación de Trombina

Marstacimab, solo o en combinación con agentes bypass, aumenta la hemostasia en plasma de personas con hemofilia sin generar un exceso de trombina.



Pittman DD, Rakhe S, Bowley SR, Jasuja R, Barakat A, Murphy JE. Hemostatic efficacy of marstacimab alone or in combination with bypassing agents in hemophilia plasmas and a mouse bleeding model. Res Pract Thromb Haemost. 2022 Mar 16;6(2):e12679.

El desafío en monitorización de los fármacos anticuerpos anti-TFPI

Paso 1: Bloqueo del TFPI



El concizumab bloquea el dominio K2 del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI).

Paso 2: Liberación del FXa



Permite la actividad suficiente del FXa activado.

Paso 3: Generación de Trombina



Asegura la generación de trombina incluso en ausencia de FVIII (Hemofilia A) o FIX (Hemofilia B).

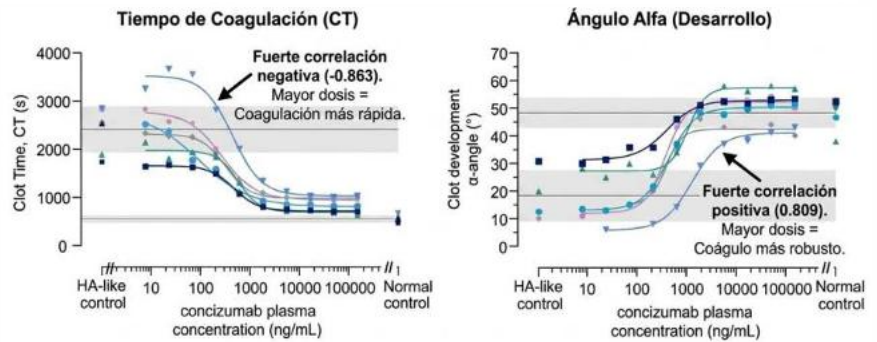
La monitorización de la función de fármacos anti TFPI requieren pruebas de laboratorio que se produzcan específicamente por la acción del Factor Tisular (FT)

Eichler H, Butta NV, Riddell A, Augustsson C, Kjalke M, Jensen K, Paramo-Florencia A, Astermark J, Chowdary P, Jiménez-Yuste V. Investigation of the Suitability of the ROTEM Assay to Measure Coagulation Potential in Blood From Patients on Concizumab Prophylaxis. Haemophilia. 2026 Mar-Apr;32(2):490-498.

Monitorización “funcional” de Concizumab El valor de la técnica de ROTEM “modificada” *In vitro*

	ROTEM Estándar (r_exTEM)	ROTEM Modificado
Concentración de Factor Tisular (TF)	Alta (~2 nM)	Dilución 1:50,000 (0.1 pM)
Sensibilidad a la ausencia de FVIII/FIX	Nula (la alta concentración enmascara la hemofilia)	Alta (revela la deficiencia de factores)
Sensibilidad al Concizumab	Inadecuada	Diseñada para medir la eficacia procogulante del fármaco

Eficacia *In Vitro*: Correlación Perfecta con la Dosis



En condiciones de laboratorio, el ROTEM modificado es una herramienta de monitorización perfecta con una respuesta dosis dependiente del concizumab

Eichler H, Butta NV, Riddell A, Augustsson C, Kjalke M, Jensen K, Paramo-Florencia A, Astermark J, Chowdry P, Jiménez-Yuste V. Investigation of the Suitability of the ROTEM Assay to Measure Coagulation Potential in Blood From Patients on Concizumab Prophylaxis. *Haemophilia*. 2026 Mar-Apr;32(2):490-498.

Monitorización “funcional” de Concizumab El valor de la técnica de ROTEM “modificada” *In vivo*

El Primer Obstáculo: El Riesgo de la Dilución Extrema (Sitio D)



La Paradoja Clínica: Correlaciones Inversas (Sitios A-C)

Parámetro	Expectativa <i>In Vitro</i>	Realidad Clínica <i>In Vivo</i>
Mayor Exposición al Concizumab	Reducción del Tiempo de Coagulación (CT)	Ligero aumento del CT (+0.359)
Reducción del TFPI Libre	Estado más procoagulante, menor CT	Mayor CT (-0.313)
Tasa de Desarrollo (Ángulo Alfa)	Ángulo más amplio con mayor fármaco	Correlación negativa (-0.435)

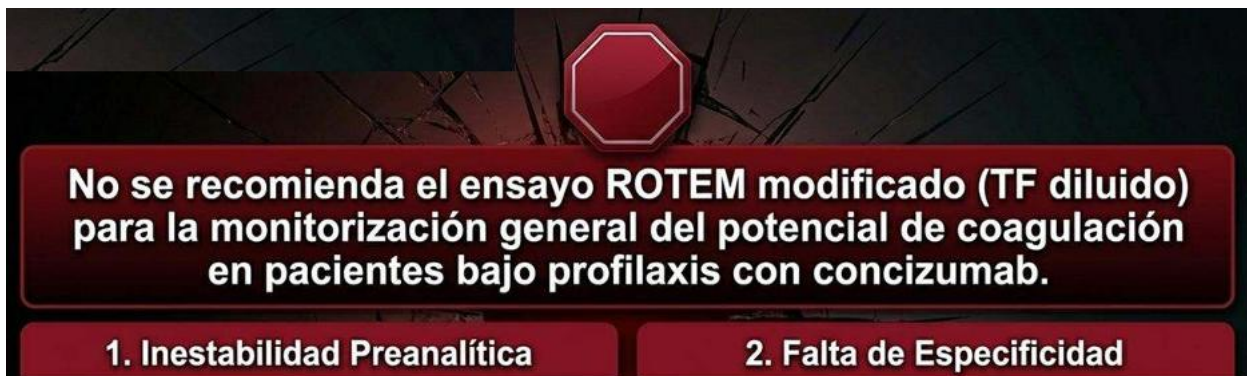
	<i>In Vitro</i> (Controlado)	<i>In Vivo</i> (Clínico Multi-centro)
Viabilidad de la Señal	Diferenciación perfecta. Trazos simétricos. Correlación dosis-dependiente impecable.	Correlaciones paradójicas inversas. Datos no interpretables clínicamente debido a fluctuaciones del PT.
Reproducibilidad	Entorno estéril. Dilución 1:50,000 ejecutada con exactitud matemática y sin margen de error.	Fallo masivo (Sitio D). La dilución extrema no es lógicamente estandarizable a nivel global.

A diferencia del experimento *in vitro*, los resultados clínicos reales contradijeron las expectativas biológicas. El ensayo ROTEM modificado no reflejó la eficacia real del fármaco en el estado de equilibrio (*steady-state*).

Eichler H, Butta NV, Riddell A, Augustsson C, Kjalke M, Jensen K, Paramo-Florencia A, Astermark J, Chowdry P, Jiménez-Yuste V. Investigation of the Suitability of the ROTEM Assay to Measure Coagulation Potential in Blood From Patients on Concizumab Prophylaxis. *Haemophilia*. 2026 Mar-Apr;32(2):490-498.

Monitorización “funcional” de Concizumab

El valor de la técnica de ROTEM “modificada” *In vivo*



No se recomienda el ensayo ROTEM modificado (TF diluido) para la monitorización general del potencial de coagulación en pacientes bajo profilaxis con concizumab.

1. Inestabilidad Preanalítica **2. Falta de Especificidad**

Persiste la necesidad médica no cubierta de desarrollar un ensayo clínico estandarizado para monitorizar los fármacos antiTFPI

Eichler H, Butta NV, Riddell A, Augustsson C, Kjalke M, Jensen K, Paramo-Florencio A, Astermark J, Chowdary P, Jiménez-Yuste V. Investigation of the Suitability of the ROTEM Assay to Measure Coagulation Potential in Blood From Patients on Concizumab Prophylaxis. *Haemophilia*. 2026 Mar-Apr;32(2):490-498.

Los clínicos se enfrentan a retos con los nuevos análisis



Los procedimientos carecen de estandarización fuera del ámbito de la investigación y el personal de laboratorio no puede especializarse.²



Los análisis de laboratorio que requieren mucho tiempo limitan la utilidad de los resultados obtenidos (especialmente crítico en intervención quirúrgica o traumatismo).^{3,4}



Escasez de estudios sobre la viabilidad de evaluar terapias no basadas en factores.²



La interpretación de los resultados de los nuevos análisis plantea algunas dificultades.⁴

1. Castaman G, et al. Outcomes and outcome measures. *Haemophilia*. 2024 Apr;30 Suppl 3:112-119. 2. Josset L, Rezigue H, Dargaud Y. Thrombin Generation Assay to Support Hematologists in the Era of New Hemophilia Therapies. *Int J Lab Hematol*. 2025 Apr;47(2):212-220. 3. Hymavzi. Prescribing information. Pfizer Inc; 2024. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761369s000lbl.pdf (Accessed June 10, 2025). 4. Valke LLFG, et al. Thrombin generation assays to personalize treatment in bleeding and thrombotic diseases. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1033416.

La clave: Colaboración entre médicos clínicos y especialistas de laboratorio



El uso de múltiples pruebas puede provocar una saturación: una mayor carga de datos puede reducir la utilidad clínica de las mediciones.¹



Es importante elegir la prueba o el reactivo adecuados para garantizar que los resultados de la medición se correspondan con el resultado clínico.²

Es necesario facilitar al laboratorio la información clínica relevante³



Saber cuándo realizar pruebas es tan importante como saber cuándo no hacerlo.¹

1. Müller J, et al. Laboratory Monitoring in Emicizumab-Treated Persons with Hemophilia A. *Thromb Haemost.* 2019 Sep;119(9):1384–1393. 2. Josset L, Rezigue H, Dargaud Y. Thrombin Generation Assay to Support Hematologists in the Era of New Hemophilia Therapies. *Int J Lab Hematol.* 2025 Apr;47(2):212–220. 3. Srivastava A, et al. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia*, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26(Suppl 6):1–158.

Monitorización de la Terapia No Factor Puntos clave



Elegir el test de laboratorio según lo que se quiera medir: concentrado de fármaco, terapia adicional, inhibidores ,...



En algunos casos, la monitorización puede ser ventajosa pero no necesaria.

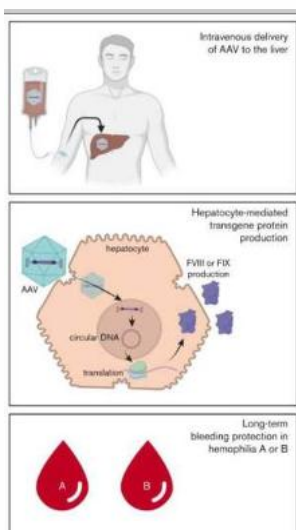


Algunos tratamientos NO se pueden monitorizar con los test habituales de laboratorio.



ALERTA!! Nuevos miméticos del FVIII, otras terapias SIN factor, FVIII oral, edición génica FIX.

¿Cuáles son las bases de laboratorio en la monitorización tras terapia génica?



- Monitorización intensiva de niveles de factor en los **primeros 6 meses postTG**.
- ¿Están disponibles tanto **OSA** como **CSA**?
- ¿Se pueden **medir con precisión niveles bajos** con OSA o CSA?
- ¿Los ensayos actuales **infraestiman o sobreestiman** los niveles de factor en TG?
- ¿El nivel de factor informado **se correlaciona con la situación clínica**?

¿Qué método (OSA o CSA) es una medición “real” de factores de coagulación FVIII y FIX transgénicos?

- ¿Son el FVIII y FIX transgénicos tras TG iguales a los factores de coagulación “biológicos (nativos)”?
- ¿Cabe esperar que los factores de coagulación tras TG se comporten igual en nuestros test de laboratorio actuales que el FVIII y el FIX endógenos?

Factores de coagulación biológicos (nativos)	Factores de coagulación transgénicos tras TG
<ul style="list-style-type: none"> • FVIII- células endoteliales sinusoidales hepáticas • FVIIIde longitud completa 	<ul style="list-style-type: none"> • FVIII- hepatocitos hepáticos • FVIII - sin dominio B (se utilizan distintas modificaciones en diferentes productos de TG)
<ul style="list-style-type: none"> • FIX- hepatocitos hepáticos • FIXde tipo salvaje 	<ul style="list-style-type: none"> • FIX- hepatocitos hepáticos • FIX – los ensayos iniciales de TG utilizaban coFIX de tipo salvaje, posteriormente sustituido por el uso de FIXhiperactivo (FIXPadua)
<ul style="list-style-type: none"> • Modificación postraduccionnal endógena 	<ul style="list-style-type: none"> • Modificaciones postraduccionales, ¿son diferentes?

¿Qué diferencias se observan al medir los niveles de FVIII y FIX tras administrar concentrados de factor?



Los **concentrados** de factor tienen una potencia conocida asignada, trazable a un estándar internacional de concentrados.



Se miden en *momentos episódicos*: niveles de factor de coagulación tras la administración y durante su descenso.

Los ensayos (OSA o CSA) utilizan un calibrador trazable a un estándar internacional plasmático.



Recuperación predicha: dosificación basada en el peso y en el nivel objetivo.

Pipe S, Sadeghi-Khomami A, Konkle BA, Kitchen S, Negrier C, Liu M, Santagostino E, Willemze A, Abad-Franch L, Knobe K, Seth Chhabra E. A global comparative field study to evaluate the factor VIII activity of efanesoctocog alfa by one-stage clotting and chromogenic substrate assays at clinical haemostasis laboratories. Haemophilia. 2024 Jan;30(1):214-223.

¿Qué diferencias se observan al medir niveles de FVIII y FIX tras terapia génica?



No hay una potencia asignada al tratamiento de TG.



No existe un estándar interno "real" que contenga FVIII o FIX derivados del transgén y que pueda usarse como calibrador/estándar del ensayo.



No se trata de un momento episódico; se está midiendo un "nuevo" nivel basal del factor de coagulación transgénico tras la terapia génica (que puede cambiar con el tiempo).

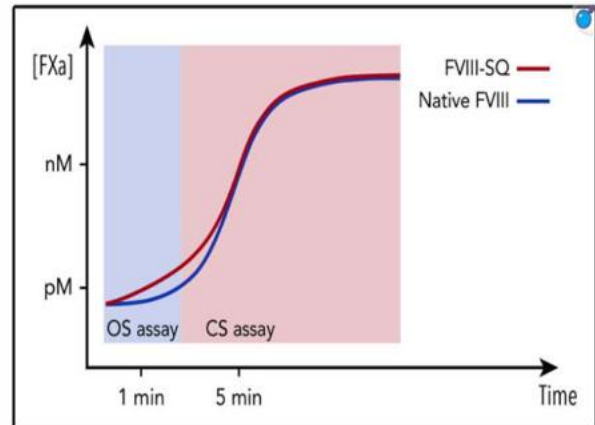


No es "predicible": los niveles tras la TG probablemente son específicos de cada persona y es difícil predecir el nivel final estable del factor de coagulación transgénico.

Pipe S, Sadeghi-Khomami A, Konkle BA, Kitchen S, Negrier C, Liu M, Santagostino E, Willemze A, Abad-Franch L, Knobe K, Seth Chhabra E. A global comparative field study to evaluate the factor VIII activity of efanesoctocog alfa by one-stage clotting and chromogenic substrate assays at clinical haemostasis laboratories. Haemophilia. 2024 Jan;30(1):214-223.

¿Qué aspectos de las discrepancias OSA/CSA del FVIII tras la TG-FVIII se han investigado?

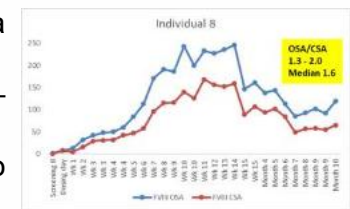
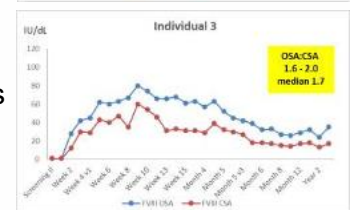
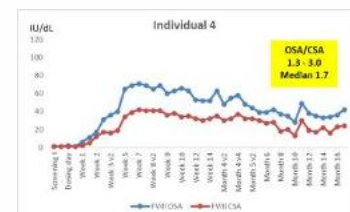
- El mecanismo subyacente no se conoce, es reproducible y aparece en todos los estudios.¹
- ¿Es secundario a la expresión en hepatocitos y/o a la optimización de codones del ADN F8 que afecta a las propiedades funcionales?.¹
- La actividad del FVIII derivado del transgén (BMN 270-SQ) produce un estallido inicial de FXa y trombina en el OSA que no se observa con el CSA.²
- ¿Explica esto los valores más altos de FVIII por OSA observados en pacientes con TG?.



¹ Samuelson-Jones B.J., Small J., George L. Roctavian Gene Therapy for Haemophilia A. *Blood Advances* 2024; 8: 19 5179 – 5189.
 Rosen S., Tiefenbacher S, Robinson M et al. Activity of transgene-produced B-domain-deleted factor VIII in human plasma following AAV5 gene therapy. *Blood*. 2020;136(22):2524–2534

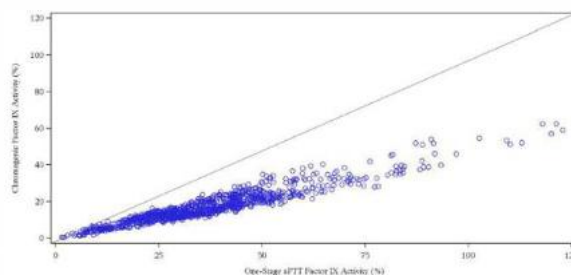
Monitorización de los niveles de FVIII-TG Resumen

- Resultados discordantes en una misma muestra por OSA y CSA.
- Consistente en todos los ensayos comunicados.
- **OSA más alto en comparación con CSA.**
- Los cocientes medianos OSA:CSA son similares entre los estudios publicados.
- **Recomendaciones:**
 - Utilizar el tipo de ensayo para la monitorización según la ficha técnica.
 - Guías del grupo de trabajo de terapia génica de UKHCDO – CSA para FVIII.¹
 - ¿No está claro qué ensayo se correlaciona con el fenotipo hemorrágico tras TG con FVIII?.¹



¿Qué se conoce actualmente sobre la monitorización del FIX tras TG-FIX?

- Resultados discordantes de FIX entre OSA y CSA.
 - Consistente en todos los ensayos publicados.
- **Niveles FIX por OSA son más altos (hasta 2,5 veces) que por CSA.**
 - Mediana de cocientes CSA:OSA similares entre estudios publicados
- **Recomendaciones:**
 - Utilizar el tipo de ensayo para monitorización de FIX según ficha técnica
 - Las guías del grupo de trabajo de TG de UKHCDO recomiendan no utilizar CSA para FIX.¹
- Actualmente no está claro qué ensayo (OSA o CSA) se correlaciona mejor con el fenotipo hemorrágico tras la TG con FIX.



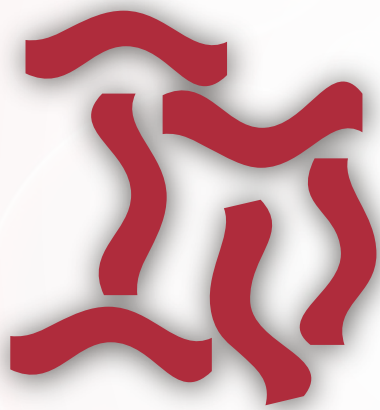
Chowdary P., Duran B., Batty P., et al. UKHCDO gene therapy taskforce: Guidance for implementation of haemophilia gene therapy into routine clinical practice for adults. *Haemophilia*; 2024;1–13.
Steven W. Pipe, M.D., Frank W.G. Leebeek, M.D., Ph.D., Michael Rech Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B *N Engl J Med* 2023;388:706-718

BIBLIOGRAFÍA:

1. Alhemo (concizumab) Novo Nordisk Inc. SmPC available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alhemo-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026;
2. Castaman G, Jimenez-Yuste V, Gouw S, D'Oiron R. Outcomes and outcome measures. *Haemophilia*. 2024 Apr;30 Suppl 3:112-119.
3. Chhabra ES, Sadeghi-Khomami A, Liu M, Young G, Pipe SW, Ozelo MC, et al. Global Comparative Antithrombin Field Study: Impact of Laboratory Assay Variability on the Assessment of Antithrombin Activity Measurement at Fitusiran Clinical Decision-Making Points. *Haemophilia*. 2025 May;31(3):566-574.
4. Chowdary P, Duran B, Batty P, Lowe G, Jones A, Pollard D, et al. UKHCDO gene therapy taskforce: Guidance for implementation of haemophilia gene therapy into routine clinical practice for adults. *Haemophilia*. 2025 Jan;31(1):26-38.
5. Claeys KC, Coffey KC, Morgan DJ. What Is Diagnostic Stewardship? *J Appl Lab Med*. 2025 Jan 3;10(1):130-139.
7. Dai J, et al. Marstacimab alone or with bypassing agents increased hemostasis in hemophilia plasma without generating excessive thrombin. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*. 2025;48(8):953–961.
8. Eichler H, Butta NV, Riddell A, Augustsson C, Kjalke M, Jensen K, et al. Investigation of the Suitability of the ROTEM Assay to Measure Coagulation Potential in Blood From Patients on Concizumab Prophylaxis. *Haemophilia*. 2026 Mar-Apr;32(2):490-498.
9. Hemlibra (emicizumab) Hoffman-La Roche. SmPC available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026;
10. Hymovavzi (marstacimab) Pfizer. SmPC available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hymovavzi-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 2026
11. Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C, Gray E, Kitchen S, Murphy P, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2020 Jan;26(1):151-155.
12. Josset L, Rezigue H, Dargaud Y. Thrombin Generation Assay to Support Hematologists in the Era of New Hemophilia Therapies. *Int J Lab Hematol*. 2025 Apr;47(2):212-220...
13. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet*. 2007 Aug 4;370(9585):439-48. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61199-4.

14. Kjalke M, Kjelgaard-Hansen M, Andersen S, Hilden I. Thrombin generation potential in the presence of concizumab and rFVIIa, APCC, rFVIII, or rFIX: In vitro and ex vivo analyses. *J Thromb Haemost.* 2021 Jul;19(7):1687-1696. Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. *Blood Adv.* 2020 May 12;4(9):2111-2118.
15. Ma X, He X, Liu Y, Zhao J, Chen W, Hu F, et al. Efficient quantification of emicizumab by LC-MS/MS using protein G bead enrichment. *Microchem J.* 2025;219:115986
16. Mahlangu JN, Lamas JL, Morales JC, Malan DR, Šalek SZ, Wang M, et al. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia. *Br J Haematol.* 2023;200(2):229–239.
17. Marlar RA, Strandberg K, Shima M, Adcock DM. Clinical utility and impact of the use of the chromogenic vs one-stage factor activity assays in haemophilia A and B. *Eur J Haematol.* 2020 Jan;104(1):3-14.
18. Müller J, Pekrul I, Pöttsch B, Berning B, Oldenburg J, Spannagl M. Laboratory Monitoring in Emicizumab-Treated Persons with Hemophilia A. *Thromb Haemost.* 2019 Sep;119(9):1384-1393.
19. Müskens JLJM, Kool RB, van Dulmen SA, Westert GP. Overuse of diagnostic testing in healthcare: a systematic review. *BMJ Qual Saf.* 2022 Jan;31(1):54-63.
20. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, Mant T, Timofeeva M, Bagot C, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran- Results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost.* 2021 Jun;19(6):1436-1446
21. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, et al. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):819-828.
22. Peyvandi F, Seidizadeh O, Mohsenian S, Garagiola I. Exploring nonreplacement therapies' impact on hemophilia and other rare bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024 May 7;8(4):102434.
23. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W, et al. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. *N Engl J Med.* 2023 Feb 23;388(8):706-718. Pipe S, Sadeghi-Khomami A, Konkle BA, Kitchen S, Negrier C, Liu M, Santagostino E, Willemze A, Abad-Franch L, Knobe K, Seth Chhabra E. A global comparative field study to evaluate the factor VIII activity of efanesoctocog alfa by one-stage clotting and chromogenic substrate assays at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia.* 2024 Jan;30(1):214-223. .
24. Pittman DD, Rakhe S, Bowley SR, Jasuja R, Barakat A, Murphy JE. Hemostatic efficacy of marstacimab alone or in combination with bypassing agents in

- hemophilia plasmas and a mouse bleeding model. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 Mar 16;6(2):e12679.
25. Rosen S., Tiefenbacher S, Robinson M et al. Activity of transgene-produced B-domain-deleted factor VIII in human plasma following AAV5 gene therapy. *Blood.* 2020;136(22):2524–2534
 26. Samuelson-Jones B.J., Small J., George L. Roctavian Gene Therapy for Haemophilia A. *Blood Advances* 2024: 8: 19 5179-5189.
 27. Scott IA, Crock C, Twining M. Too much versus too little: looking for the "sweet spot" in optimal use of diagnostic investigations. *Med J Aust.* 2024 Feb 5;220(2):67-70.
 28. Sehgal A, Barros S, Ivanciu L, Cooley B, Qin J, Racie T, et al. An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat Med.* 2015 May;21(5):492-7.
 29. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Eichler H, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Adv.* 2022 Jun 14;6(11):3422-3432.
 30. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, Franchini M, Tagliaferri A, Ferretti M, et al; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE). Health status and quality of life of elderly persons with severe hemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost.* 2009 May;7(5):780-6.
 31. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition.* *Haemophilia.* 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: *Haemophilia.* 2021 Jul;27(4):699. doi: 10.1111/hae.14308. PMID: 32744769.
 32. Valke LLFG, Rijpma S, Meijer D, Schols SEM, van Heerde WL. Thrombin generation assays to personalize treatment in bleeding and thrombotic diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Nov 10;9:1033416
 33. Verhagen MJA, Valke LLFG, Schols SEM. Thrombin generation for monitoring hemostatic therapy in hemophilia A: A narrative review. *J Thromb Haemost.* 2022 Apr;20(4):794-805
 34. Young G. Nonfactor Therapies for Hemophilia. *Hemasphere.* 2023 Jun 6;7(6):e911.



**REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA**



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA

Seminario Online

“Hemofilia y laboratorio: evolución y futuro diagnóstico y monitorización”

22

abril 2026

18:00

horas



MODERADORA:

DRA. NORA BUTTA COLL

FILIACIÓN: Unidad de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Grupo de coagulopatías y desórdenes de la hemostasia-IdiPAZ, Madrid



PONENTE:

DR. JOSÉ MANUEL CALVO VILLAS

PONENCIA: “De emicizumab a la terapia génica: cómo monitorizar el futuro de la hemofilia”
FILIACIÓN: Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Miguel Servet Zaragoza.



PONENTE:

DRA. NOELIA VILALTA SETO

PONENCIA: “Monitorización en vida real de las nuevas terapias sustitutivas”
FILIACIÓN: Médico adjunto de la unidad de hemostasia y trombosis (servicio de hematología), del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

CON LA COLABORACIÓN DE:

octapharma®



www.rfve.es



rfve@rfve.org



**REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA**