

Terapia Génica en Hemofilia:

conceptos clave y preguntas frecuentes



SETH

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Con la colaboración de

CSL Behring

Terapia Génica en Hemofilia:

*conceptos clave y
preguntas frecuentes*

ISBN: 978-84-09-68104-4

Edición: enero de 2025

© **de los contenidos:** los autores y la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia
www.seth.es

© **de la edición:** Grafital Comunicación y Diseño
www.grafital.com

Derechos de autor:

Este documento está protegido por derechos de autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial, distribución, comercialización, adaptación, traducción o transformación de esta obra en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del copyright.

Autores

JORGE CUESTA TOVAR

*Servicio de Hematología. Complejo
Hospitalario Universitario de Toledo.*

MARÍA FERNANDA LÓPEZ FERNÁNDEZ

*Jefa de Servicio de Hematología. Complejo
Hospitalario Universitario de A Coruña.*

SANTIAGO BONANAD BOIX

*Unidad de Hemostasia y Trombosis.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe,
València.*

MARÍA TERESA ÁLVAREZ ROMÁN

*Jefa de Sección de Trombosis
y Hemostasia. Hospital
Universitario La Paz, Madrid.*

MANUEL RODRÍGUEZ LÓPEZ

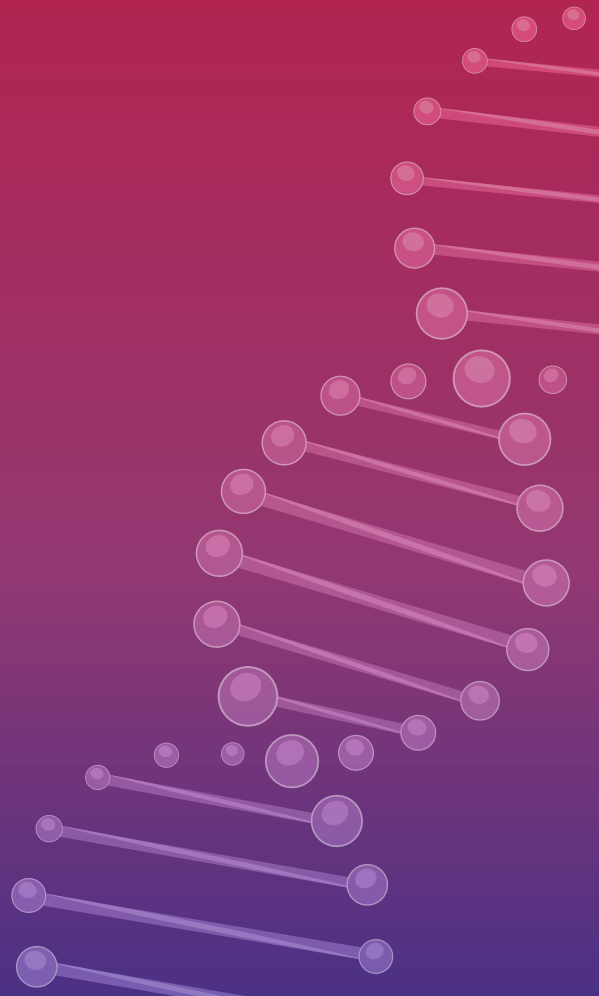
*Servicio de Hematología y Hemoterapia
del Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo*

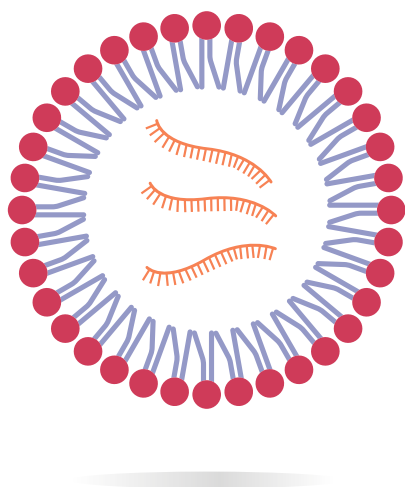
Contenido

Definiciones en terapia génica	11
Estrategia actual para la terapia génica en hemofilia: TG basada en AAV	15
Opciones terapéuticas (ensayos clínicos)	19
Eficacia y seguridad de la terapia génica en hemofilia A	23
Eficacia y seguridad de la terapia génica en hemofilia B	29
Criterios actuales de selección	33
Seguimiento de los pacientes tratados	37
Control de toxicidades	43
FAQ · Preguntas frecuentes	49
Siglas y abreviaturas	57

Terapia Génica en Hemofilia:

conceptos clave





Definiciones en terapia génica

JORGE CUESTA TOVAR

Servicio de Hematología.

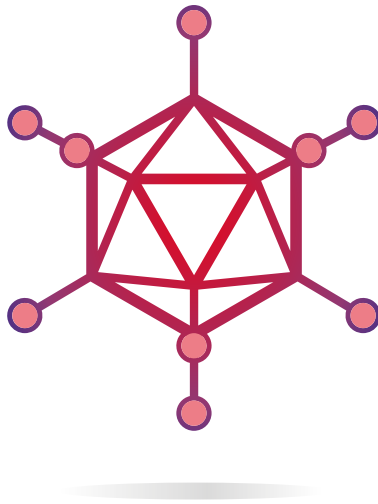
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo.

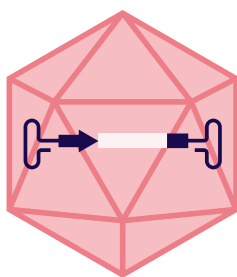
La terapia génica es un tratamiento cuyo objetivo es corregir o modificar la expresión de genes implicados en enfermedades genéticas, como la hemofilia. Los conceptos clave para comprender los pasos, los diferentes tipos de terapia génica existentes, así como los objetivos y mecanismos subyacentes a esta estrategia, son:

1. **Vector viral:** Los vectores virales son los vehículos utilizados para la entrega de material genético terapéutico a las células diana. En la hemofilia, los vectores basados en virus adenoasociados (AAV) son los más utilizados. Esto se debe a que pueden infectar células de manera eficiente sin integrar el genoma en el ADN del huésped, lo que reduce el riesgo de mutagénesis. Además de los virus adenoasociados, actualmente se están realizando investigaciones clínicas que utilizan lentivirus en el ámbito de la hemofilia.
2. **Gen terapéutico:** Es el ADN introducido en las células del paciente para corregir un defecto genético. En la hemofilia A, el gen terapéutico generalmente codifica el factor VIII (FVIII), mientras que en la hemofilia B codifica el factor IX (FIX). El éxito de la terapia depende de la eficiencia de la transcripción y traducción de los genes para generar suficiente proteína y corregir el defecto funcional. Resulta determinante la cantidad de material infundido, su efecto sobre las células diana y la producción del factor deficitario, de manera que sea eficaz en cantidad suficiente, segura y prolongada en el tiempo.
3. **Transducción génica:** Proceso mediante el cual las células diana, como las células hepáticas, absorben vectores virales que portan genes terapéuticos. Este proceso resulta en la expresión del gen y la producción de la proteína deficiente en cantidades suficientes, logrando así la corrección funcional de la enfermedad.

4. **Expresión transitoria vs. estable:** En terapia génica, es muy importante distinguir entre la expresión genética transitoria, que dura semanas o meses, y la expresión genética estable, que persiste durante años. En el contexto de los vectores AAV, la expresión es típicamente estable, aunque no indefinida, debido a que no integran el ADN en el genoma del huésped. Esta falta de integración también es la principal causa de la ausencia de mutagenicidad en los ensayos realizados.
5. **Inmunogenicidad:** Una de las principales barreras en la terapia génica es la respuesta inmune del receptor al vector viral o a la proteína terapéutica producida. En pacientes con hemofilia tratados previamente con concentrados de factor, la presencia de anticuerpos contra el AAV o el factor puede limitar la eficacia del tratamiento. Por ello, se realizan protocolos de selección de pacientes en los ensayos clínicos y en vida real, en función de la presencia o ausencia de anticuerpos anti-AAV o inhibidores del factor VIII o IX existentes.
6. **Terapia *ex vivo* vs. *in vivo*:** La terapia génica puede llevarse a cabo de forma *ex vivo*, mediante la modificación de células fuera del cuerpo que luego se reimplantan en el paciente, o *in vivo*, introduciendo directamente el vector en el organismo. En el caso de la hemofilia, la terapia *in vivo* ha sido el enfoque más investigado.
7. **Afectación hepática:** Los hepatocitos son el principal objetivo de la transducción en la terapia génica de la hemofilia, ya que son los responsables de la síntesis de los factores VIII y IX. Sin embargo, la carga viral de los vectores AAV puede provocar toxicidad hepática, que suele manifestarse como un aumento transitorio de las transaminasas. Estos cambios deben monitorizarse cuidadosamente, ya que la eficacia del tratamiento puede verse comprometida si no se controla de forma regular para evitar o reducir esta toxicidad. La terapia génica requiere controles analíticos frecuentes durante las primeras semanas tras la infusión, que pueden espaciarse posteriormente. De forma habitual, se emplea tratamiento con corticosteroides para prevenir o disminuir dicha toxicidad.
8. **Toxicidades:** Aunque la terapia génica tiene un perfil de seguridad relativamente bueno, existen riesgos de toxicidad que deben considerarse. Las principales toxicidades incluyen hepatotoxicidad, reacciones inmunes y, en raras ocasiones, efectos secundarios sistémicos. En los ensayos clínicos, la mayoría de las toxicidades hepáticas se tratan con corticosteroides. Sin embargo, persisten preocupaciones sobre los efectos a largo plazo y los posibles efectos secundarios que aún no se han identificado.

Este glosario contribuye a la comprensión técnica de los avances y las consideraciones clínicas en la terapia génica para la hemofilia, un campo en rápida evolución con el potencial de transformar radicalmente el tratamiento de esta patología.





Estrategia actual para la terapia génica en hemofilia: TG basada en AAV

JORGE CUESTA TOVAR

Servicio de Hematología.

Complejo Hospitalario Universitario de Toledo.

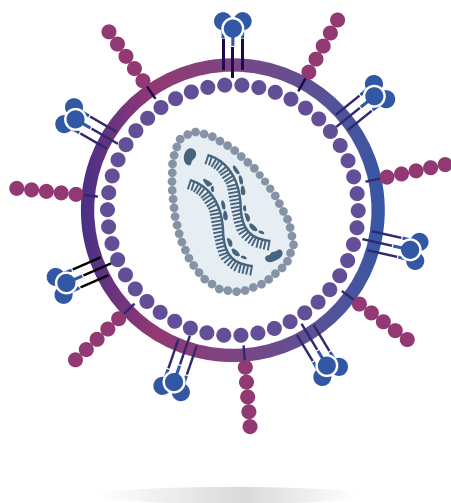
La terapia génica basada en virus adenoasociados (AAV) es la estrategia más avanzada en el tratamiento de la hemofilia. Esta modalidad terapéutica, que ya ha sido evaluada en ensayos clínicos con buenos resultados, se centra en la utilización de vectores AAV para la entrega eficiente de genes terapéuticos que codifican factores de coagulación deficientes, principalmente el factor VIII (FVIII) para la hemofilia A y el factor IX (FIX) para la hemofilia B. Los componentes clave de esta estrategia son los siguientes:

1. **Vectores AAV:** El AAV es un virus no patógeno de pequeño tamaño que no puede replicarse y, por lo tanto, es conocido como una de las plataformas de terapia génica más seguras. Existen varios serotipos de AAV, y se puede seleccionar el vector más adecuado en función de la célula diana y el perfil inmunológico del paciente. En la hemofilia, los hepatocitos se han convertido en la célula objetivo seleccionada debido a su función en el proceso de síntesis de los factores de coagulación.
2. **Selección del serotipo:** Elegir un serotipo de AAV es crucial para mejorar la eficacia de la transducción. Por ejemplo, los serotipos AAV8 o AAV5 muestran una alta afinidad por los hepatocitos y se utilizan ampliamente en ensayos clínicos de hemofilia. Estos serotipos permiten que una gran cantidad de células hepáticas sean transducidas, lo que resulta en una expresión sostenida del factor de coagulación. Las diferencias entre los serotipos se deben a pequeñas modificaciones en la cápside del virus.

3. **Dosis y carga viral:** La estrategia actual para la terapia génica en hemofilia implica la administración de una única dosis intravenosa de un vector AAV que contiene el gen terapéutico bajo el control de un promotor específico del hígado. La dosis es un factor crítico, ya que una carga viral excesiva puede causar toxicidad hepática, mientras que dosis insuficientes podrían no alcanzar niveles terapéuticos de expresión del factor de coagulación. La optimización de la dosis sigue siendo un área de investigación activa.
4. **Expresión sostenida del factor:** Uno de los mayores logros de la terapia génica basada en AAV es la capacidad de inducir la expresión estable y prolongada del factor VIII o del factor IX. A diferencia de las terapias de reemplazo tradicionales, que requieren infusiones periódicas, la terapia con AAV puede proporcionar niveles terapéuticos de factores de coagulación durante varios años después de una única dosis. Sin embargo, la expresión no es indefinida, y su disminución gradual sigue siendo un área de estudio, especialmente en pacientes pediátricos o aquellos con sistemas inmunológicos más reactivos.
5. **Inmunogenicidad y preexistencia de anticuerpos:** Uno de los mayores retos de esta estrategia es la respuesta inmune. Muchos pacientes tienen anticuerpos preexistentes contra el AAV debido a infecciones virales naturales, comunes en los seres humanos, lo que puede reducir la eficacia del tratamiento. Además, la producción de anticuerpos contra el vector administrado o contra la proteína del factor expresada puede desencadenar una respuesta inmune que comprometa el éxito de la terapia. Este aspecto está siendo abordado mediante la selección cuidadosa de los candidatos, así como el uso de inmunosupresores transitorios para mitigar las respuestas inmunes adversas.
6. **Hepatotoxicidad:** Los ensayos clínicos han demostrado que la terapia génica basada en AAV puede inducir toxicidad hepática, que se manifiesta principalmente por un aumento de las transaminasas hepáticas. Este efecto es generalmente reversible y puede tratarse con corticosteroides, pero puede afectar a la expresión del gen terapéutico. La monitorización de la función hepática es esencial para garantizar la seguridad del paciente y la sostenibilidad de la terapia.
7. **Patient journey en terapia génica:** El concepto de *patient journey* en el contexto de la terapia génica para la hemofilia se refiere al recorrido clínico y emocional del paciente, desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la implementación y el seguimiento de la terapia génica. Este proceso incluye una serie de etapas clave:

- a. **Evaluación pretratamiento:** Los pacientes deben someterse a un análisis exhaustivo previa a la terapia, que incluye pruebas genéticas, análisis de anticuerpos preexistentes contra AAV y evaluación de la función hepática. Este paso es crucial para determinar la viabilidad del tratamiento.
 - b. **Administración de la terapia:** La fase de administración consiste en una infusión intravenosa del vector AAV. Aunque se trata de un procedimiento rápido, el impacto emocional de un tratamiento potencialmente curativo en los pacientes y sus familias es significativo.
 - c. **Seguimiento postratamiento:** El seguimiento tras la administración es un seguimiento a largo plazo, que incluye el control regular de los niveles del factor de coagulación, la función hepática y la identificación temprana de posibles efectos secundarios. Este periodo es crítico para determinar la durabilidad del tratamiento y evaluar la necesidad de tratamientos adicionales, como la administración de corticosteroides en caso de toxicidad hepática.
 - d. **Reintegración y calidad de vida:** Uno de los principales objetivos de la terapia génica es mejorar la calidad de vida del paciente, permitiendo una vida libre de infusiones regulares y reduciendo el riesgo de hemorragias. Sin embargo, el impacto emocional del tratamiento, las expectativas y la incertidumbre respecto a la durabilidad de la terapia requieren un acompañamiento psicológico y médico a largo plazo.
8. **Perspectivas futuras:** Aunque los resultados preliminares son prometedores, todavía existen desafíos que la terapia génica basada en AAV debe superar. Estos incluyen la disminución progresiva de la expresión del factor en algunos pacientes, la imposibilidad de retratamiento debido a la inmunogenicidad del vector y la necesidad de mejorar la eficacia en pacientes con hemofilia A, que ha mostrado ser más difícil de corregir que la hemofilia B. Nuevas estrategias, como el uso de AAV de segunda generación o vectores con menor inmunogenicidad, están en desarrollo para abordar estas limitaciones.

En resumen, la terapia génica basada en AAV representa una revolución en el tratamiento de la hemofilia, con el potencial de ofrecer una solución de largo plazo que reemplace las terapias tradicionales de reemplazo de factores. No obstante, la gestión del *patient journey*, la mejora en la selección de dosis, la mitigación de respuestas inmunológicas y la monitorización a largo plazo son áreas críticas para garantizar su éxito clínico.



Opciones terapéuticas (ensayos clínicos)

MARÍA FERNANDA LÓPEZ FERNÁNDEZ

Jefa de Servicio de Hematología.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Las estrategias destinadas a la aplicación de terapia génica puede corresponder a dos tipos diferentes:

A. La terapia génica ***in vivo***

Utiliza vectores, generalmente adenovirus asociados (AAVs), en los cuales se introduce el gen terapéutico que se desea transducir, **gen F8 deplecionado del dominio B o gen F9**, mediante inyección única por vía intravenosa (IV). La cápsula del vector se dirige al tejido objetivo, el hepatocito, donde el gen terapéutico penetra en la célula replicándose en el episoma. Es el método utilizado más frecuentemente en hemofilia.

B. La terapia génica ***ex vivo***

Consiste en la extracción de las células del paciente que se quieren modificar (por ejemplo células hematopoyéticas). Posteriormente se someten a transducción *in vitro* utilizando como vectores lentivirus portadores del gen terapéutico, **gen F8 con molécula completa**, y se reintroducen con o sin acondicionamiento, en el sujeto replicándose en el núcleo de la célula.

La selección del tipo de terapia génica utilizada y del vector en los diferentes estudios es de gran importancia ya que van a repercutir en los resultados y en la seguridad.

En **hemofilia A** se utilizan los **AAVs** que son episómicos; es decir, no se integran en el genoma de la célula transfectada, existiendo un menor riesgo de mutagénesis. Sin embargo, la expresión de la actividad del gen transducido es transitoria debido a la división celular. Otro inconveniente es su capacidad reducida, que imposibilita utilizar el gen *F8* con molécula completa, lo cual puede incidir también en la duración de la expresión.



Figura 1. Mecanismo de la terapia génica basada en episomas.

Cuando se utilizan **lentivirus**, que se integran en el genoma de la célula transfectada, existe un mayor riesgo de mutagénesis pero se consigue mantener de forma más estable la expresión del gen transducido y permite utilizar el gen *F8* con molécula completa.

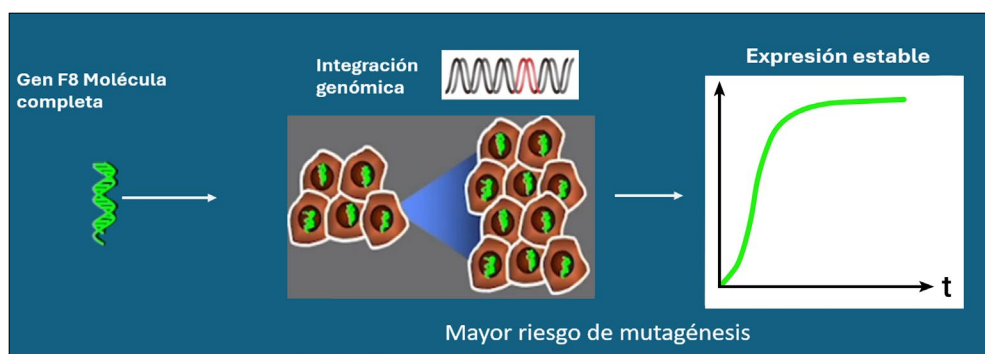


Figura 2. Mecanismo de la terapia génica basada en la integración del genoma.

En **hemofilia B**, al ser el gen *F9* de menor tamaño, la mayoría de los ensayos disponibles utilizan diferentes serotipos de AAVs. La principal diferencia entre los estudios consiste en utilizar el gen *F9* nativo o genes que codifican proteínas con ganancia de función, como el *F9 Padua* causado por la mutación Arg338Leu.

Tabla I. Ensayos en diferentes fases el desarrollo en Hemofilia A

Patrocinador	Fase	Producto TG	Serotipo del vector	NCT #	Estado
Vector Lentivirus					
Expression Therapeutics	I	ET3	HSC-lentivirus (CD68-ET3)	05265767	Recrutando
ShenZhen Geno-immune Medical Institute	I	YUVA-GT-F801	HSC/MSC lentivirus	03217032	Todavía no reclutando
Med College Wisconsin	I	Pleightlet (MUT6)	Autologous CD34 – lentivirus	03818763	Recrutando
Vector AAV					
UCL	I	AAV2/8-HLP-FVIII-V3	AAV2/8	03001830	Recrutando
Spark Therapeutics	I/II	SPK-8011	AAV (SPK200)	03003533 03432520	Recrutando
Bayer & Ultragenix Pharmaceutical	I/II	BAY2599023 (DTX201)	AAVhu37	03588299	Recrutando
Baxalta/Shire/Takeda	I/II	BAX 888	AAV8	03370172	Activo, no reclutando
ASC Therapeutics	I/II	ASC618	AAV8	04676048	Todavía no reclutando
Pfizer/Sangamo	III	Giroctocogene fitelparvovec (SB-525/PF-07055480)	AAV2/6	04370054	Estudio AFFINE Activo, Recrutando
BioMarin	III	Valoctocogene roxaparvovec	AAV5	04323098	Estudio GENER8-3 Resultados disponibles Aprobación FDA y EMA

Tabla II. Ensayos en diferentes fases el desarrollo en Hemofilia B

Patrocinador	Fase	Producto TG	Serotipo del vector	NCT #	Estado
Vector Lentivirus					
ShenZhen Geno-immune Medical Institute	I	YUVA-GT-F901	HSC/MSC lentivirus	03961243	Todavía no reclutando
Vector AVV					
Avigen	I/II		AAV2	00076557	Finalizado en 2007
St. Jude Children's Research Hospital/ UCL	I/II	scAAV2/8LP1-hFIXco	AAV8	00979238	Completado
Ultragenyx Pharmaceutical Inc	I/II	DTX101	AAV10Rh	02618915	Finalizado por sponsor 2018
Baxalta	I/II	AskBio009 (BAX 335)	AAV8	01687608	Activo, no reclutando
UniQure	I/II	AMT-060	AAV5	02396342	Completado
Freeline	I/II	FLT180a	AAVS3	03369444	Finalizado 2021
Pfizer	III	PF-06838435 (fidanacogene elaparvovec)	AAV (SPK100)	03861273	BENEGENE-2 estudio activo, no reclutando
CSL Behring/ uniQure	III	AMT-061 (etranacogene dezaparvovec)	AAV5	03569891	Estudio HOPE B Resultados disponibles Aprobación FDA y EMA

Eficacia y seguridad de la terapia génica en hemofilia A

MARÍA FERNANDA LÓPEZ FERNÁNDEZ

Jefa de Servicio de Hematología.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Estudios clínicos con valoctocogene roxaparvovec GENEr8-1 (Roctavian®, BioMarin) que han motivado su aprobación por la FDA en junio de 2023 y en Europa el 24 de agosto de 2022. En enero de 2024 se infundió Roctavian® al primer paciente en EE. UU. Roctavian® utiliza el serotipo AAV5 para transferir un codón optimizado (CO) unido a la secuencia del FVIII deplecionado del dominio B, el transgén co-(BDD)-F8, controlado por un promotor con especificidad por el hepatocito.

En el estudio inicial 270-201 (fase ½) de búsqueda de dosis se administró una única dosis del transgén a 9 pacientes con hemofilia A grave. En las cohortes que recibieron dosis bajas (6×10^{12} vg/kg) e intermedias (2×10^{13} vg/kg) no se objetivaron incrementos significativos de los niveles de FVIII, ni reducción de los episodios hemorrágicos en las 52 semanas de seguimiento. En los 7 pacientes que recibieron dosis altas (6×10^{13} vg/kg), la actividad del FVIII se incrementó gradualmente hasta aproximadamente la semana 20, con una media de 11-95 UI/dL y gran variabilidad de los niveles de FVIII. La tasa anualizada de hemorragias (TAH) media cayó de 16 a 2 episodios, y el consumo medio de factor descendió de 138 infusiones/año a 2 tras la terapia génica y durante el primer año de seguimiento. Posteriormente, se incluyeron 6 pacientes tratados con 4×10^{13} vg/kg en los que también se objetivó una buena respuesta con una reducción de la TAH del 91 %.

Recientemente, se han publicado los resultados obtenidos en los pacientes anteriores tras un seguimiento de cinco y seis años, respectivamente.

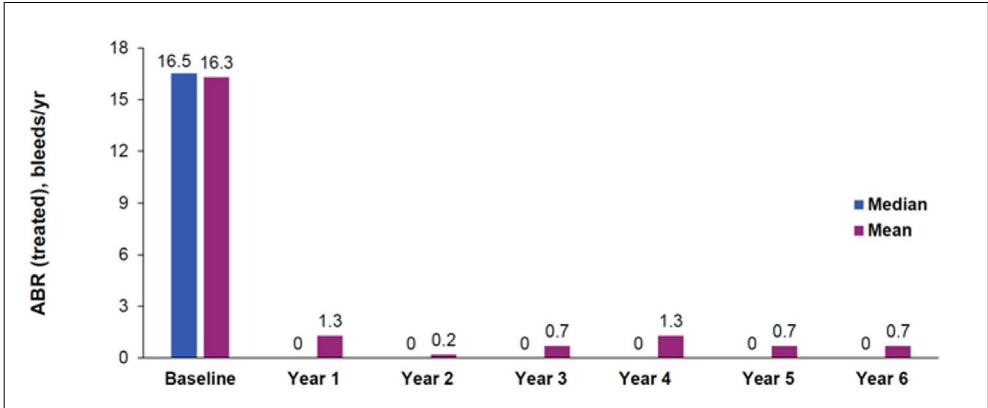


Figura 1. Tasa anualizada de sangrado (ABR) a lo largo del seguimiento de valoctocogene roxaparvovec

A los seis años, se sigue manteniendo una reducción significativa de los episodios hemorrágicos y del consumo de FVIII. Ninguno de los pacientes ha retomado la profilaxis. La actividad del FVIII se mantuvo en niveles correspondientes a hemofilia leve.

Tabla I. Comparación del efecto de distintas dosis génicas de valoctocogene roxaparvovec

Parámetro		Dosis 4 × 10 ¹³ vg/kg (Seguimiento a los 5 años)	Dosis 6 × 10 ¹³ vg/kg (Seguimiento a los 6 años)
Reducción episodios hemorrágicos tratados (% media)		-91%	-95%
Cambio en infusiones FVIII/año (% media)		-93%	-96%
Pacientes en profilaxis (%)		0%	0%
Actividad FVIII:	Cromogénico	7,6 UI/dL	9,8 UI/dL
	Coagulativo	13,0 UI/dL	17 UI/dL

En el estudio clínico GENER8-1 270-301 (NCT03370913) en fase 3, se incluyeron 134 varones mayores de 18 años con hemofilia A grave (FVIII < 1 UI/dL) que recibían profilaxis con factor VIII al menos los 12 meses previos a la inclusión en el estudio, que hubieran recibido más de 150 días de exposición y sin historia de inhibidores frente al FVIII. Se excluyeron: pacientes con anticuerpos frente al AAV5, enfermedad hepática significativa, otros desórdenes hemorrágicos, un recuento plaquetar < $100 \times 10^9/L$ o niveles de creatinina > 1,5. Los pacientes recibieron una única infusión de 6×10^{13} vg/kg del transgén.

Actividad de FVIII cromogénico observada durante el primer año de seguimiento:

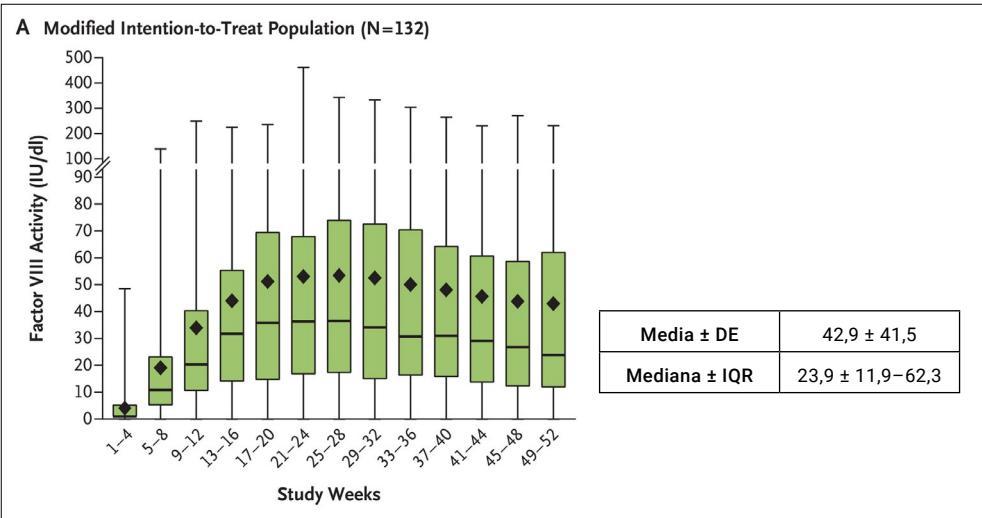


Figura 2. Actividad de FVIII cromogénico observada durante el primer año de seguimiento.

Otros resultados objetivados al año de seguimiento:

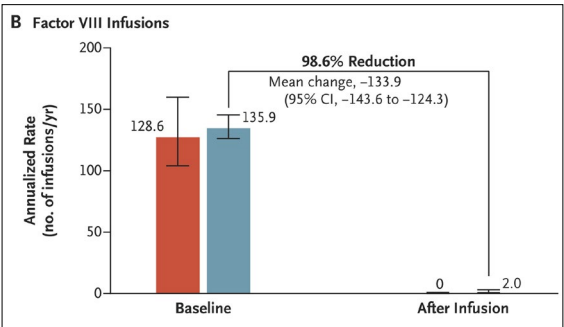
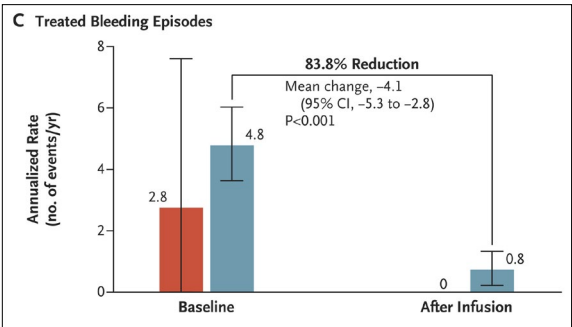


Figura 3. Reducción episodios hemorrágicos anual: 83,8%

Figura 4. Reducción del consumo de FVIII anual: 98,6%

A partir de la semana 76, se objetiva una disminución progresiva de la actividad del FVIII, siendo el nivel medio de FVIII cromogénico en la semana 104 del 32%. Sin embargo, a los 3 años de la terapia génica (TG), con una perspectiva evolutiva mayor, los niveles de FVIII se estabilizan, siendo superiores a 40 UI/dL en el 15% de los pacientes y > 15 UI/dL en el 41% de los casos.

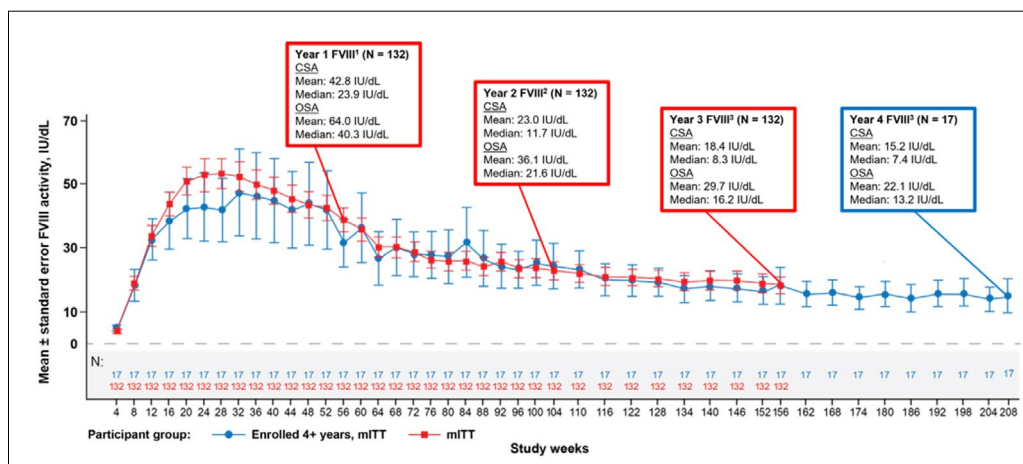


Figura 5. Actividad de FVIII cromogénico (CSA) y coagulativo (OSA).

A los tres años de seguimiento, el 73% de los pacientes continuaban sin haber sufrido ningún episodio hemorrágico y el 92% seguían sin profilaxis. La reducción de la TAH se mantenía en el 80% en comparación con el nivel basal, y la del consumo de FVIII en el 94%.

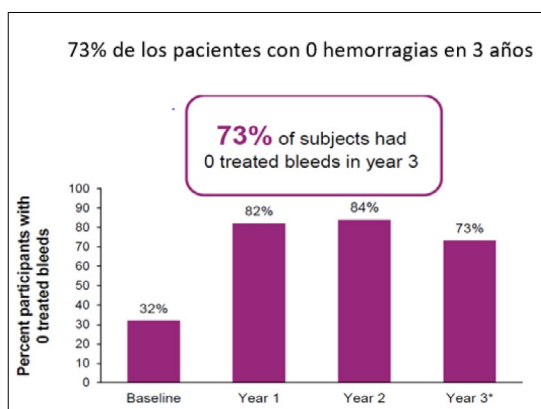


Figura 6. Porcentaje de pacientes con cero hemorragias a lo largo del tiempo

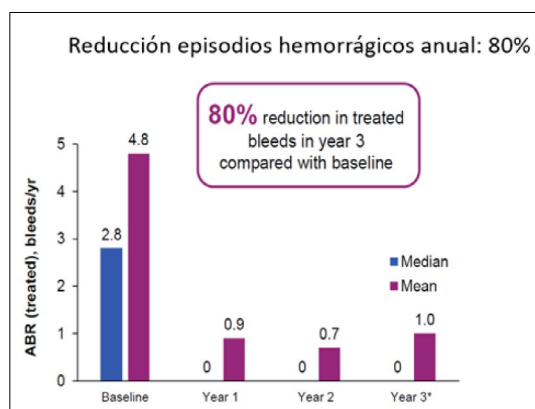


Figura 7. Reducción de episodios hemorrágicos a lo largo del tiempo

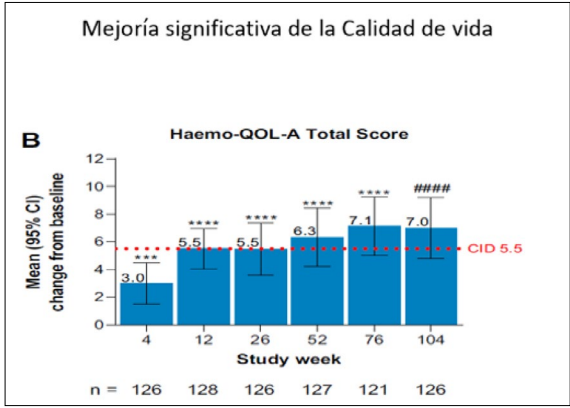


Figura 8. Impacto sobre la calidad de vida (QoL)

Los efectos adversos (EAs) objetivados en las primeras 48 horas desde la infusión fueron: náuseas (14,2%), astenia (7,5%) y cefalea (6,0%). El EA más frecuente fue la hepatotoxicidad, con una elevación de ALT en el 89% de los casos, que requirió corticosteroides en el 79% de los casos e, incluso, en un 29%, otro inmunosupresor.

Otros efectos adversos de especial interés fueron:

Tabla II. Efectos adversos de especial interés

Efectos adversos de especial interés	
Relacionados con la infusión	37,3%
Reacciones de hipersensibilidad	5,2%
Anafilaxia	2,2%
Elevación de la ALT	88,8%
Elevación de la ALT grado ≥ 3	8,2%
EAs relacionados con el uso de corticosteroides	60,4%
EAs relacionados con el uso de otros inmunosupresores	11,2%

EAs: efectos adversos

Aunque se considera que la incidencia de cáncer en pacientes sometidos a terapia génica (TG) con vectores AAVs es similar a la objetivada en la población general, dado que no se integran en el ADN celular, el análisis minucioso de los casos observados [Tabla II] determinó que no están relacionados con los AAV. Sin embargo, las agencias reguladoras (FDA y EMA) recomiendan que se pongan en marcha registros de pacientes para recoger los casos que vayan surgiendo durante, al menos, los cinco años posteriores a la infusión de la TG.

Tabla III. Características de los tumores detectados en los pacientes sometidos a terapia génica con valoctogene roxaparovec

Estudio	Cáncer	Tiempo tras la TG	Características del paciente	Hallazgos histológicos	Conclusión/Consecuencias
Bax 335 Fase 1 (1e12)	Carcinoma de células escamosas amigdalares	No resultó en el análisis intermedio a los 12 meses	69 años	No evidencia de integración del genoma del vector AAV en el tejido tumoral amigdalares	Considerado no relacionado con la TG
AAV5-hFVIII-SQ Fase 1 (6e13)	Carcinoma de células acinares grado 2 de parótida		47 años	Frecuencia de integración en el tumor baja (menor que en el hígado) y comparable entre sujetos sanos y tejido tumoral	No relacionado con TG
GENEr8-1 Fase 3 (6e13)	Leucemia (LLA-B)	3 años		Análisis molecular inicial muy improbable. Muy improbable que valoctogene roxaparovec juegue algún papel en la LLA-B del paciente	Muy improbable la relación con TG

TP: terapia génica

Eficacia y seguridad de la terapia génica en hemofilia B

MARÍA FERNANDA LÓPEZ FERNÁNDEZ
Jefa de Servicio de Hematología.
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Los estudios clínicos promovidos por UniQure y CSL con etranacogene dezaparvovec (Hemgenix®), que han motivado su aprobación por la FDA en noviembre de 2022 y en Europa en febrero de 2023, utilizan un vector AAV5 con una variante del F9 hiperfuncionante (AAV5-hFIXco-Padua). Las principales características se presentan en la Tabla I.

Tabla I. Expresión estable de factor IX con etranacogene dezaparvovec

Características	Fase 1: escalada de dosis AMT-060	Fase 2b AMT-061	Fase 3 AMT-061
Número de pacientes	10	3	54
Dosis	5 × 10 ¹² gc/kg 2 × 10 ¹³ gc/kg	2 × 10 ¹³ gc/kg	2 × 10 ¹³ gc/kg
Edad media y rango	54 años (33–72)	46,7 años (43–50)	41,5 años (19–75)
Gravedad de la hemofilia	9 grave (<1%) 1 moderado (1,5%)	2 grave (<1%) 1 moderado (1%)	44 graves (<1%) 10 moderados (52%)
Profilaxis previa al estudio	9 profilaxis 1 a demanda	3 profilaxis	54 profilaxis 4 profilaxis a demanda
VIH positivo	1/10	2/3	3/54
Infección previa VHC	6/10	3/3	28/54
Actividad media de FIX coagulativo postinfusión	Cohorte 1: 4,4 UI/dL (95% IC: 1,9–7,3 UI/dL) semana 52 Cohorte 2: 6,9 UI/dL (95% IC: 2,6–11,3 UI/dL) semana 26	47% normal (33,2%–57%) semana 26	36,2% a los 6 meses 38,8% a los 12 meses 34,3% a los 18 meses

El objetivo primario del estudio fue la no inferioridad en la TAH a los 7-18 meses postinfusión y los episodios basales. La TAH previa a la terapia génica (TG) fue del 4,19% (IC 95% rango 3,22-5,45) y, durante el seguimiento, disminuyó a 1,9 (IC 95% 1,0-3,4), siendo las diferencias significativas ($p < 0,001$) y demostrándose la no inferioridad de la TG frente a la profilaxis.

El consumo de concentrados de FIX disminuyó también significativamente ($p < 0,001$). El 96% de los participantes suspendieron la profilaxis entre el día 21 y los 18 meses de seguimiento.

La actividad media del FIX a los 6 meses fue del 36,2% (IC 95% 29,5-39,1) y del 34,3% (IC 95% 29,5-39,1) a los 18 meses.

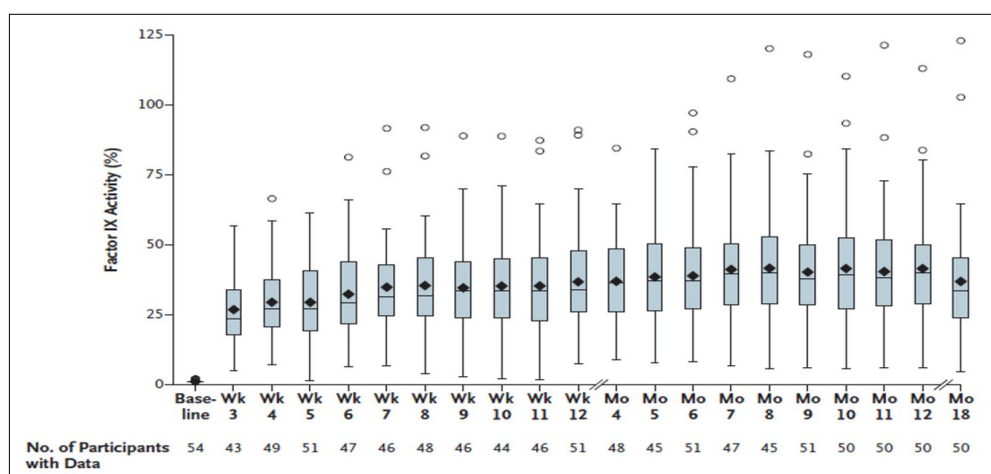


Figura 1. Expresión estable de factor IX con etranacogene dezaparvec

En este estudio se incluyeron pacientes con AC anti-AAV5 positivos. A los 18 meses, los niveles de FIX en pacientes ($n = 21$) con AC neutralizantes fueron de 31,1 UI/dL, mientras que en aquellos que no tenían Ac preinfusión ($n = 33$) fueron del 39,9%. Uno de los pacientes que no pudo suspender la profilaxis tenía un título de Ac de 1:3.212.

Los efectos adversos más frecuentes fueron la elevación de la ALT (47%), la elevación de la AST (9%), la cefalea (17%), el cuadro gripal (13%) y los relacionados con la infusión. El 17% de los pacientes recibieron tratamiento con glucocorticoides debido a la elevación de la ALT. Un paciente desarrolló un hepatocarcinoma, que se determinó no estaba relacionado con el vector AAV5.

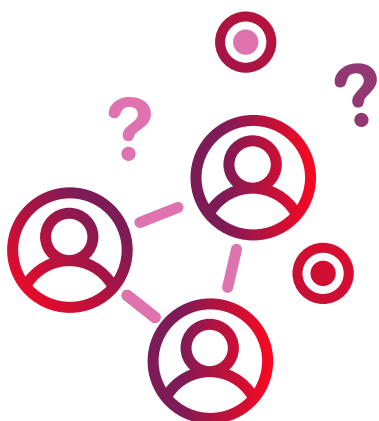
Tabla II. Características de los tumores detectados en los pacientes sometidos a terapia génica con etranacogene dezaparvovec

Estudio	Cáncer	Tiempo tras la TG	Características del paciente	Hallazgos histológicos	Conclusión/Consecuencias
HOPE-B Fase 3 (2e13)	Hepatocarcinoma	1 año	65 años Historia de infección VHC, VHB y enfermedad hepática por hígado graso	Caracterización molecular del tumor independiente y vector no integrado. No relacionado con el tratamiento	No relacionado Ultrasonidos abdominales dos veces al año

TP: terapia génica

CONCLUSIONES

- La aprobación por las agencias reguladoras de valoctocogene roxaparvovec GENEr8-1 (Roctavian®, Biomarin) y etranacogene dezaparvovec (Hemgenix®, UniQure/CSL), basada en los ensayos clínicos, va a suponer un cambio de paradigma en el tratamiento de la hemofilia A y B.
- Con la TG se consigue, con una única infusión, una reducción significativa de los episodios hemorrágicos, con una alta proporción de pacientes sin ningún episodio durante periodos prolongados, sin profilaxis, y una mejora en la calidad de vida.
- Es de esperar que, en un futuro no muy lejano, se vayan resolviendo los problemas e incertidumbres pendientes, para que todos los hemofílicos puedan beneficiarse de este novedoso acercamiento terapéutico.



Criterios actuales de selección

SANTIAGO BONANAD BOIX

Unidad de Hemostasia y Trombosis.

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València.

La terapia génica para la hemofilia que emplea vectores AAV y genes de factores de coagulación ofrece resultados prometedores y un perfil de seguridad asumible y por ello, ha sido aprobada recientemente para su uso clínico tanto en hemofilia A como en hemofilia B. No obstante, para asegurar su eficacia y seguridad, es necesaria una cuidadosa selección de los pacientes, siguiendo criterios derivados del conocimiento procedente de los ensayos clínicos que han permitido dicha aprobación.

La sostenibilidad del programa de terapia génica está vinculada a la obtención de resultados óptimos, y para ello es vital una adecuada selección de los candidatos. Entre las variables que se manejan para esta selección se encuentran las referentes a la condición hepática, el estado de anticuerpos anti-AAV5 y los antecedentes médicos. No menos importante, además de estas variables orgánicas, es la adecuada información y motivación del paciente para cumplir con la exigencia de una monitorización analítica y clínica frecuente, así como el posible uso de inmunosupresores.

Con la disponibilidad de más datos procedentes de los registros médicos, cabe suponer que los criterios de inclusión podrían expandirse, beneficiando a un mayor número de pacientes. La toma de decisiones compartida permitirá que tanto los equipos médicos como los pacientes evalúen a fondo los riesgos y beneficios de la terapia antes de someterse a ella.

La selección de candidatos debería contemplar preferentemente los siguientes aspectos:

1. En primer lugar, los pacientes deben tener un **diagnóstico confirmado** de hemofilia A o B.
2. Deben cumplir los **criterios de inclusión y exclusión** establecidos en las indicaciones de los productos, procedentes a su vez de los ensayos clínicos que han permitido su aprobación.
 - a) Dichos criterios restringen el **acceso** al ensayo clínico a pacientes adultos con **formas graves** de hemofilia A (<1% de actividad de factor VIII) o **graves y moderadamente-graves** (<2% de actividad de factor IX) en el caso de la hemofilia B.
 - b) Los pacientes deben **carecer de historia previa de inhibidores** frente al factor VIII o factor IX.
 - c) Además, la presencia de **procesos infecciosos agudos y enfermedad hepática no controlada**, con existencia de fibrosis o cirrosis son criterios de exclusión.
 - d) Respecto a los **anticuerpos neutralizantes frente al vector viral empleado (AAV5)**, existen diferencias entre los productos ya disponibles comercialmente. Valoctocogene roxaparvovec excluyó de sus ensayos clínicos a los pacientes con anticuerpos anti AAV5 detectables y por tanto no se permite su empleo en esta población, mientras que etranacogene dezaparvovec sí permitía la inclusión de pacientes con presencia de anticuerpos frente al vector viral, y según los datos disponibles, podrían ser tratados siempre que no superen un título de 1:678.
3. Dentro de los criterios de selección de pacientes, además de los criterios asociados a la comorbilidad o la situación orgánica, se encuentran los relacionados con la **idoneidad** de los pacientes, y en concreto con su capacidad de mantener el compromiso con la aplicación de las recomendaciones de la técnica y la voluntad de cumplir con seguimientos tan estrictos como los planteados para este tratamiento. Una limitación para la selección de candidatos es su voluntad de adaptarse a los requisitos de seguimiento analítico que se establecen con una frecuencia muy elevada en los primeros meses de seguimiento y posteriormente se van espaciando con el tiempo a medida que avanza el tiempo de seguimiento.

La **edad** y el **estado general** del paciente juegan un papel relevante. Los estudios iniciales han excluido a niños debido a la posibilidad de que la expansión del hígado durante el crecimiento pudiera diluir la efectividad del tratamiento. Por lo tanto, los candidatos ideales son adultos jóvenes o de mediana edad sin comorbilidades graves.

La **salud hepática** es fundamental en un procedimiento ya que la mayoría de los vectores basados en AAV tienen como diana principal los hepatocitos. Por ello, los pacientes con enfermedades hepáticas avanzadas o daño hepático significativo no pueden ser candidatos al tratamiento. Se requiere un cribado exhaustivo de la exposición previa a infecciones virales (hepatitis B, hepatitis C y VIH) y la valoración morfológica hepática previa al tratamiento.

El **estilo de vida** afecta directamente a la selección de pacientes. El compromiso de los pacientes es imprescindible, al mismo tiempo que el respeto de normas para la preservación de la salud hepática, como son el consumo responsable de fármacos y la abstinencia de la toma de alcohol. También durante los primeros meses debe haber un compromiso para el establecimiento de anticoncepción de barrera.

Hay **aspectos logísticos** que tienen que ser considerados en la aplicación de terapia génica en vida real como es la distancia entre el domicilio del paciente y el centro de seguimiento clínico, la existencia de disponibilidad para el seguimiento analítico y la adherencia a las visitas al hospital. Los modelos asistenciales actualmente en discusión valoran muy encarecidamente el establecimiento de redes de colaboración entre centros tratantes de hemofilia y centros de aplicación de la terapia génica.

Tabla 1. Criterios específicos de elegibilidad para terapia génica en hemofilia (Miesbach, 2024)

Historia médica	Pruebas de laboratorio
Edad	Niveles de factores de coagulación
Gravedad de la hemofilia	Estado de inhibidores
Tratamiento profiláctico previo	Transaminasas hepáticas
Salud hepática e historial de hepatitis	Anticuerpos neutralizantes contra AAV5
Estado inmunológico en caso de infección por VIH	
Comorbilidades	

Tabla II. El impacto de las características del paciente en el manejo de la terapia génica (Miesbach, 2024)

Características del paciente	Relevancia para la terapia génica
Adherencia a tratamientos previos	Dificultades para cumplir con los requisitos de seguimiento
Estilo de vida	Consumo de alcohol y medicamentos hepatotóxicos
Comorbilidades	Eventos adversos por inmunosupresores
Mayor riesgo trombótico (ej. antecedentes de trombosis, trombofilia)	Evitar niveles muy elevados de factores de coagulación y considerar profilaxis anticoagulante cuando corresponda
Estado psicológico y mental	Adaptación a lo conocido y a las incógnitas de la terapia génica Adaptación a la nueva situación Facilitación del compromiso con las inconveniencias del seguimiento

Finalmente, los aspectos psicosociales son muy importantes a la hora de definir los criterios de idoneidad de los pacientes. Las expectativas depositadas en la terapia tienen que ser balanceadas en las visitas anteriores al inicio del proceso. Dicha necesidad justifica plenamente la participación de psicólogos en los grupos multidisciplinares. La educación en salud de los pacientes sobre la enfermedad y las posibilidades de la terapia génica es imprescindible para avanzar en la toma de decisión de continuar adelante.

Seguimiento de los pacientes tratados

SANTIAGO BONANAD BOIX

Unidad de Hemostasia y Trombosis.

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València.

La terapia génica basada en vectores AAV es un procedimiento de infusión única, pero el seguimiento debe plantearse a muy largo plazo. Se espera que los efectos de la terapia puedan extenderse a lo largo de los años, aunque también pueden surgir complicaciones tardías. En este sentido, hay dos aspectos fundamentales que deben observarse durante el seguimiento: la **eficacia** y la **seguridad**.

1. La **eficacia** puede medirse tanto en términos clínicos como en términos de calidad de vida. Respecto a los primeros, se incluyen desde la frecuencia de sangrados hasta el control del dolor o la repercusión en la salud musculoesquelética. En cuanto a los términos de calidad de vida, recogen una amplia expresión de condiciones, desde la salud mental hasta las repercusiones sobre estilo de vida, trabajo y estudio.
2. La **seguridad** deberá ser evaluada tanto a corto como a largo plazo, dada la naturaleza del procedimiento y la posibilidad de una reacción hepática inicial. Se deberán contemplar los efectos derivados del daño del hepatocito como diana de la terapia génica, así como la repercusión sobre el posible desarrollo de otras enfermedades asociadas.

Tabla I. Seguimiento de la eficacia de la terapia génica en hemofilia (Tomado de Ozelo M.)

Aspectos clínicos	Aspectos de calidad de vida
Frecuencia de sangrados	Salud mental
Niveles de actividad de factor	Vida familiar
Utilización de recursos sanitarios	Preservación del estilo de vida
Control del dolor	Carga del tratamiento
Duración de la expresión de la respuesta	Repercusiones sobre trabajo y estudio
Salud musculoesquelética	

Tabla II. Seguimiento de la seguridad de la terapia génica en hemofilia (Tomado de Ozelo M.)

A corto plazo	A largo plazo
Repercusión hepática	Desarrollo de otras enfermedades asociadas
Respuesta inmune frente al vector AAV	Respuesta neutralizante al vector
Utilización de inmunosupresión	Implicaciones de genotoxicidad
Desarrollo de inhibidores frente a FVIII o FIX	Desarrollo de neurotoxicidad
Fenómenos trombóticos	Implicaciones en causas de mortalidad
Neurotoxicidad	

La evaluación de los niveles de **actividad del factor VIII o IX** está muy influenciada por las técnicas y los reactivos empleados. Es conocido que las pruebas basadas en técnicas coagulativas sobrestiman, en promedio, 1,6 veces la actividad del factor VIII respecto a las técnicas cromogénicas; mientras que, en el caso de la hemofilia B, las pruebas coagulativas sobrestiman alrededor de 2 veces la actividad del factor IX en comparación con las técnicas cromogénicas.

Tabla III. Supervisión de función hepática y de la actividad de factor VIII valoctocogene roxaparvovec (ficha técnica del medicamento)

	Mediciones	Periodo	Frecuencia de supervisión
Antes de la administración	Pruebas de función hepática	En 3 meses previos	Medición inicial
	Evaluación de fibrosis	En 6 meses previos	Medición inicial
Después de la administración	ALT y actividad de factor VIII	Primeras 26 semanas	Semanal
		Semanas 26 a 52 (año 1)	Cada 2 a 4 semanas
		Año 1 al final del Año 2	• Cada 3 meses para pacientes con niveles de actividad de factor VIII > 5 UI/dl • Considerar una supervisión más frecuente en pacientes con niveles de actividad de factor VIII ≤ 5 UI/dl y tener en cuenta la estabilidad de los niveles de factor VIII y la evidencia de sangrado.
		Después del Año 2	• Cada 6 meses para pacientes con actividad de factor VIII > 5 UI/dl • Considerar una supervisión más frecuente en pacientes con niveles de actividad de factor VIII ≤ 5 UI/dl y tener en cuenta la estabilidad de los niveles de factor VIII y la evidencia de sangrado.

Debe realizarse un monitoreo continuo de los niveles plasmáticos del factor deficiente (FVIII o FIX) para garantizar que se mantengan estables y prevenir eventos hemorrágicos. Estos controles deben ser más frecuentes durante el primer año post-tratamiento, combinándose con el estudio de la salud hepática debido a la posibilidad de requerir inmunosupresión.

Tabla iv. Supervisión de función hepática y de la actividad de factor IX etranacogene dezaparvovec (Ficha técnica del medicamento)

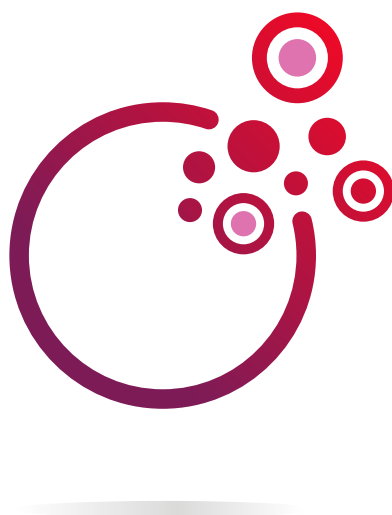
	Mediciones	Periodo	Frecuencia de supervisión
Antes de la administración	Pruebas de función hepática	En 3 meses previos	Medición inicial
	Evaluación de fibrosis	En 6 meses previos	Medición inicial
Después de la administración	ALT y actividad de factor VIII	Primeros 3 meses	Semanal
		Meses 4 a 12 (año 1)	Cada 3 meses
		Año 2	• Cada 6 meses para pacientes con niveles de actividad de factor IX > 5 UI/dl • Considerar una supervisión más frecuente en pacientes con niveles de actividad de factor IX ≤ 5 UI/dl y tener en cuenta la estabilidad de los niveles de factor IX y la evidencia de sangrado.
		Después del Año 2	• Cada 12 meses para pacientes con actividad de factor IX > 5 UI/dl • Considerar una supervisión más frecuente en pacientes con niveles de actividad de factor IX ≤ 5 UI/dl y tener en cuenta la estabilidad de los niveles de factor IX y la evidencia de sangrado

El **posible daño hepatocelular** asociado a la acción trópica de los AAV se determina mediante el seguimiento analítico, con una frecuencia de determinación de transaminasas adaptada al momento del seguimiento. Durante el primer trimestre, la frecuencia es semanal, extendiéndose de forma progresiva a lo largo de los siguientes periodos. La monitorización hepática, que incluye pruebas periódicas de función hepática, debe complementarse con estudios de imagen para detectar de manera precoz los signos de daño hepático.

Complementariamente, es necesario realizar un **seguimiento inmunológico** para identificar la aparición de respuestas inmunitarias indeseadas, como el desarrollo de anticuerpos contra el vector AAV o contra el factor producido.

Finalmente, se recomienda un seguimiento de la **salud general del paciente**, con especial atención a la búsqueda intencional de posibles efectos adversos tardíos, como los derivados del uso de corticosteroides o las neoplasias secundarias, que podrían estar asociadas con la integración del ADN vectorial en el genoma del paciente.

Es muy importante que los datos procedentes del seguimiento clínico de los pacientes reclutados para la terapia génica en hemofilia sean introducidos en **registros nacionales e internacionales**, como el auspiciado por la [Federación Mundial de Hemofilia](#), para poder analizar tanto los aspectos de eficacia como de seguridad mencionados.



Control de toxicidades

SANTIAGO BONANAD BOIX

Unidad de Hemostasia y Trombosis.

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València.

La terapia génica en hemofilia es un procedimiento bien tolerado, pero no está exento de riesgos de toxicidad. La toxicidad relacionada con la infusión del producto es muy escasa y, en los ensayos clínicos más representativos, en fase 3, se han descrito escasas reacciones infusionales que se resuelven del modo habitual al reducir el ritmo de infusión. No se han descrito reacciones anafilácticas, cardiovasculares ni episodios de trombosis.

La **reacción hepática** es una de las principales preocupaciones derivadas del tropismo hepático del vector AAV. La elevación transitoria de las enzimas hepáticas es común y, en algunos casos, puede ser necesario el uso de corticosteroides para controlar el daño hepático y, con ello, el consiguiente descenso en la expresión del factor.

Antes del tratamiento con terapia génica, debe evaluarse la función hepática basal mediante analítica y excluir a los pacientes con alteraciones significativas en los tres meses previos al procedimiento.

- **Valoctocogene roxaparvovec** está contraindicado en pacientes con infecciones hepáticas agudas o crónicas no controladas; también en pacientes con fibrosis hepática significativa conocida o cirrosis. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con otros trastornos hepáticos o anomalías hepáticas en las pruebas de laboratorio (ALT, AST, GGT o bilirrubina total superiores a 1,25 veces el límite superior normal [LSN] en al menos dos mediciones, o INR de 1,4 o superior). Tampoco se recomienda en pacientes con antecedentes de neoplasia hepática.
- **Etranacogene dezaparvovec** está contraindicado en pacientes con infecciones hepáticas agudas, infecciones hepáticas crónicas no controladas, fibrosis hepática avanzada o cirrosis. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con otros trastornos hepáticos significativos.

La valoración inicial debe incluir también técnicas de imagen para descartar la existencia de fibrosis y cirrosis hepáticas mediante ecografía hepática y elastografía obtenidas, a más tardar, seis meses antes de la administración de la terapia génica.

En la evaluación de las transaminasas deben tenerse en cuenta otras causas de elevación de las mismas asociadas al estilo de vida: ejercicio intenso, consumo de alcohol o uso de suplementos dietéticos o de herboristería. Es muy importante evaluar la existencia de DILI (*Drug-Induced Liver Injury*) asociado a la utilización de medicamentos. El seguimiento de los pacientes se beneficia de un registro metódico de la utilización de cualquier producto farmacéutico que pudiera inducir este daño hepático independientemente y no asociado a la terapia génica.

Ante una elevación inesperada de las transaminasas con valores superiores a 1,5 veces el límite superior de normalidad del laboratorio, debe repetirse la determinación en un plazo breve de 48 a 72 horas e investigar otras causas alternativas de elevación de transaminasas. Si se confirma dicha elevación y no hay otra causa que la justifique, se debe considerar el inicio de corticosteroides.

La dosis de corticosteroides es de 60 mg al día durante las dos primeras semanas, seguidas de un lento descenso de la dosis a lo largo de las seis semanas siguientes. Debido al empleo de estas dosis, se debe investigar activamente los efectos secundarios del tratamiento esteroideo.

Otra posible toxicidad es la **respuesta inmunitaria** contra el vector viral, que puede manifestarse como una activación del sistema inmunitario innato o adaptativo. Esto puede desencadenar la producción de anticuerpos neutralizantes que no solo comprometen la eficacia del tratamiento, sino que también pueden provocar reacciones sistémicas.

Finalmente, a pesar de que los vectores AAV no suelen integrarse en el genoma de forma significativa, las preocupaciones sobre la inserción no controlada del ADN vectorial en el genoma del paciente plantean un **riesgo teórico de oncogénesis**. La experiencia en cuanto al desarrollo de neoplasias asociadas es, hasta el momento, muy limitada, y se han descrito seis casos: un hepatocarcinoma, un carcinoma amigdalario, un carcinoma de glándulas salivares, una leucemia linfoblástica B, un adenocarcinoma de pulmón y un adenocarcinoma prostático. Ninguno de estos casos se ha considerado relacionado con el procedimiento de terapia génica. No obstante, es crucial seguir investigando y realizar un seguimiento prolongado de los pacientes para detectar cualquier indicio de desarrollo de malignidad.

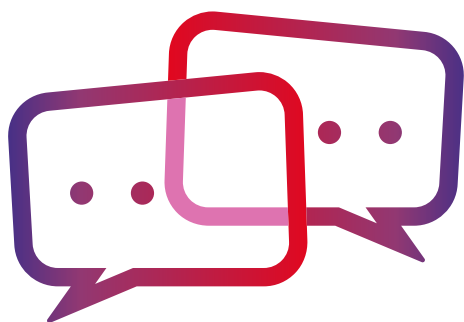
BIBLIOGRAFÍA

1. Saarang R, et al Adeno-Associated Virus-based Gene Therapy for Hemophilia A and B: A Systematic Review and Meta-Analysis. Blood Adv 2024; <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014111>
2. Leavitt AD. (2024, 06). Oral OC 30.2. ISTH 2024, Bangkok
3. George LA. (2024, 06). Oral OC 02.4. ISTH 2024, Bangkok
4. Pipe, SW, et al. Gene therapy with etranacogene dezaparvovec for hemophilia B. New England Journal of Medicine, 2023, vol. 388, no 8, p. 706-718. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2211644>
5. Hemgenix. European SmPC. CSL Behring GmbH; 2023.
6. Cuker A, et al. Oral communication OC 52.3. Presented at: ISTH 2023; 24–28 June 2023, Montreal, QC, Canada.
7. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Factor IX Gene Therapy With PF-06838435 in Adult Males with Moderately Severe to Severe Hemophilia B (BENEGENE-2). NCT03861273. ClinicalTrials.gov website. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861273>
8. Dhillon S. Drugs 2024; <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02017-4>.
9. Hermans C and Pierce GF. Haemophilia 2023;29(4):951–3;
10. Krumb E and Hermans C. Res Pract Thromb Haemost 2021;5(5):e12567.
11. Miesbach W, et al. Which patients should be considered for gene therapy, Journal of Viral Hepatitis, 31, S1, (9-13), (2024). <https://doi.org/10.1111/jvh.13900>

Terapia Génica en Hemofilia:

preguntas frecuentes





FAQ · Preguntas frecuentes

MARÍA TERESA ÁLVAREZ ROMÁN

*Jefa de Sección de Trombosis y Hemostasia.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

MANUEL RODRÍGUEZ LÓPEZ

*Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.*

1 ¿Quién puede ser candidato a terapia génica?

En el momento actual, cualquier paciente adulto (≥ 18 años) con hemofilia A (HA) o B (HB) con niveles de FVIII $\leq 1\%$ o FIX $\leq 2\%$, sin historia presente o pasada de anticuerpos inhibidores contra la proteína en cuestión, con un mínimo de 50 días de exposición (DE) previos a concentrados de FVIII (HA) o CFIX (HB)¹, sin enfermedad hepática activa, ya sea cirrosis hepática con esplenomegalia e hipertensión portal o infección por virus de la hepatitis C (VHC) o B (VHB) con carga viral detectable ni infección activa por VIH.

Por otro lado, se requiere que el paciente no presente anticuerpos anti-AAV, salvo en el caso de la terapia génica (TG) para la HB con etranacogene dezaparvovec, para la que se admiten pacientes con un título de anticuerpos anti-AAV5 hasta un título $\leq 1/700$ ². Finalmente, sería importante que el paciente entienda y comprenda el proceso de la TG, así como que acepte las limitaciones y condicionantes que afectarán a su vida en caso de decidir continuar adelante con el proceso.

Probablemente, los pacientes graves y con un estilo de vida activo sean los candidatos óptimos para esta terapia, ya que requieren un alto nivel de protección frente al sangrado³. Asimismo, serían candidatos los pacientes mal controlados con los tratamientos actuales, aquellos con malos accesos venosos o con una mala adherencia al tratamiento vigente.

2 Pros de la terapia génica

Atendiendo a que, en el momento actual, la modalidad de tratamiento de primera elección⁴ en pacientes con formas severas o moderadamente severas de hemofilia es la profilaxis, ya sea a través de la administración regular de dosis fijas del concentrado de la proteína deficitaria por vía intravenosa (IV) o con recurso a la administración por vía subcutánea (SC) de una terapia de sustitución no factorial (emicizumab® en la HA), la terapia génica permite, con una única infusión por vía IV, un tratamiento eficaz a largo plazo para los pacientes anteriormente referidos. Esta modalidad facilita una síntesis efectiva de la proteína deficitaria, incrementando los niveles factoriales a valores normales o cercanos a la normalidad, lo que podría evitar la necesidad de una terapia continua con FVIII/FIX exógeno u otros productos hemostáticos en un gran número de pacientes².

Además, permite evitar el sangrado, especialmente el articular espontáneo,⁵ reduciendo y/o eliminando la carga asociada al tratamiento, el dolor crónico, así como las potenciales complicaciones vinculadas a la terapia de reposición con CF, mejorando significativamente la calidad de vida (CDV) de los receptores.⁶



3 Contraste de la terapia génica

Esta primera terapia génica con AAV en hemofilia representa una curación funcional de la enfermedad, una vez que el varón hemofílico conserva su gen defectuoso para el FVIII o FIX y la mutación responsable sigue siendo transmisible, pudiendo transmitirla a la descendencia. Los estrictos criterios de selección de candidatos a la terapia génica (TG) excluyen a pacientes adolescentes (≤ 18 años) y pediátricos, así como a pacientes no previamente tratados (PTPs) o aquellos mínimamente tratados (MTPs), y a pacientes con infección activa por VHC/VHB y/o con anticuerpos anti-AAV preexistentes —con la salvedad ya mencionada—, lo que deja fuera a un elevado número de pacientes.

Por otro lado, en pacientes seronegativos, tras la infusión, se generarán anticuerpos frente al AAV, lo que limita esta terapia, en el momento actual, a una sola aplicación en la vida⁵. Además, se desconoce si esto podría restringir el acceso a otras terapias génicas en el futuro⁶. Si bien no es frecuente, esta terapia no está exenta de aumentar el riesgo de trombosis⁸, debido a la impredecibilidad y capacidad de control de la respuesta y en parte, por la necesidad de uso de corticosteroides en dosis altas en pacientes que desarrollan hepatotoxicidad, más frecuente en receptores de TG para la hemofilia A que para la hemofilia B⁶.

No es desdeñable la incertidumbre en cuanto a la duración de la expresión del vector y, por tanto, de la producción de la proteína deficitaria. Por ejemplo, para la TG en hemofilia A con valoctocogene roxaparvovec se advierte que, tras tres años de seguimiento, el porcentaje de pacientes que presentan niveles de FVIII:C $< 3\%$ pasa del 9,8% al final del primer año al 24% al final del tercer año, con un 33% de pacientes presentando niveles $< 5\%$ ⁹. Se estima una pérdida de aproximadamente un 5,7% de niveles de FVIII por año y una duración de la respuesta en torno a los ocho años¹⁰.

En el caso de la TG en hemofilia B con etranacogene dezaparvovec, los niveles de FIX muestran estabilidad al cabo de tres años, con independencia de la presencia o no de anticuerpos anti-AAV⁵². Modelos bayesianos estiman que aproximadamente el 80% de los receptores de esta TG mantendrán niveles de FIX $\geq 5\%$ a los 25,5 años de la infusión¹¹.

Por otro lado, existe un potencial riesgo oncogénico⁶. Si bien no se ha asociado a los AAV con el desarrollo de enfermedades en humanos y la inserción del vector es episomal, con menos del 5% de integración en el núcleo celular, hasta la fecha se han descrito cuatro casos de tumores en pacientes receptores de TG. Sin embargo, en todos ellos se ha descartado la participación directa del AAV en la génesis de esos procesos.

Otro aspecto crítico es el coste de la terapia, ya que la rentabilidad dependerá de la duración de la actividad ganada, cuánto se gane y cuántos pacientes logren el efecto terapéutico deseado^{5,7}.

4 ¿Cómo se administra la terapia génica?¹²

La terapia génica se administra en infusión continua, por vía intravenosa, a través de una vena periférica, en aproximadamente dos horas. Antes de poner en marcha el proceso preparatorio en la farmacia hospitalaria para la infusión, debe reconfirmarse con el paciente su acuerdo para seguir adelante, así como la revisión de todas las evaluaciones de laboratorio y hepáticas, y la reafirmación de la elegibilidad.

La TG puede infundirse según las directrices institucionales y la etiqueta del producto, en una estancia con acceso a medicamentos y equipos de emergencia (por ejemplo, un "carro de paradas") para atender cualquier situación potencialmente emergente que pudiera producirse. Esta infusión será realizada por un miembro del equipo multidisciplinar designado y debidamente formado para efectuarla, regular su velocidad o interrumpirla si fuera necesario.

Aunque infrecuentes (15%), se han descrito algunas reacciones adversas como hipersensibilidad o anafilaxia (por ejemplo, fiebre, hipotensión, dolor abdominal, aturdimiento, etc.), las cuales deberán ser tratadas según corresponda. Puede recurrirse a medicación como antihistamínicos o esteroides, reducir el ritmo de infusión e incluso interrumpirla temporalmente. Posteriormente, tras la recuperación, se reiniciará a una velocidad menor. Hasta el momento, no se ha producido ninguna reacción con desenlace fatal.

Tras la infusión, el paciente debe permanecer en observación y ser monitorizado durante al menos tres horas y antes del alta, deben revisarse con el paciente los planes y la programación del seguimiento y monitorización inmediata posterior a la infusión, así como a largo plazo. Además, se debe confirmar su comprensión de las modificaciones recomendadas en el estilo de vida, revisar los detalles y el calendario de suspensión de la profilaxis, y planificar el tratamiento de cualquier hemorragia.

5 ¿Cuál es la información necesaria para compartir con los pacientes? *Patient journey*

Es fundamental proporcionar a los pacientes información adecuada, que sea objetiva, realista y, al mismo tiempo, clara y fácil de entender^{12, 13}, para evitarles expectativas poco realistas y, a la vez, promover una mejor comprensión de los posibles riesgos, beneficios y limitaciones de esta terapia. Es clave una planificación multidisciplinar adecuada en las distintas fases del procedimiento, incluida la evaluación médica y psicológica, el consentimiento informado, la dosificación, el tratamiento y el seguimiento a corto y largo plazo^{14, 15}.

Actualmente, existe la recomendación internacional¹³ de que el paciente sea valorado e informado de forma independiente por dos equipos médicos diferentes, que trabajarán de forma conjunta y coordinada para garantizar la máxima información y seguridad del paciente.

Es imprescindible la protección absoluta de los derechos, intereses y autonomía de los participantes en la investigación o pacientes, para que dispongan de un proceso de consentimiento informado completo, significativo y válido¹³. Este debe hacer hincapié en el conocimiento y la comprensión global del paciente, con una comunicación transparente y coherente que fomente un sentimiento de confianza y empoderamiento en las personas que decidan someterse o no a la terapia génica. Asimismo, es necesaria la evaluación continua de la comprensión del paciente, con la entrega de información adaptada a las necesidades de aprendizaje evaluadas y a las preferencias del individuo^{14, 16}.

Cabe destacar que, tras ser informado y habiéndose iniciado, según corresponda, algunas pruebas, el paciente debe disponer de un tiempo "de reflexión"¹³, durante el cual podrá meditar sobre el paso que va a dar, dado que es una decisión importante que cambiará su forma de vivir a corto y medio plazo. Esta decisión exigirá un compromiso con el adecuado cumplimiento de las órdenes médicas, modificará su relación con su familia y su entorno, y transformará completamente su vida, pudiendo incluso alterar sus expectativas vitales. Esto puede generar una importante ansiedad, por lo que la evaluación psicológica en las fases pre, peri y pos-procedimiento es un aspecto clave. Además, el paciente deberá estar preparado para la posibilidad de que no se logre el efecto deseado o, incluso, de que no haya ninguna respuesta a la terapia génica administrada.

6 Restricciones de vida real que deben observar los pacientes

La aceptación, por parte del paciente, de la TG comporta una serie de obligaciones para garantizar el éxito del procedimiento, así como para evitar potenciales efectos secundarios. No se puede obviar el elevado coste económico que supone, al menos a corto y medio plazo, esta terapia. Por ello, la decisión final exigirá un elevado compromiso por parte del paciente, para seguir tanto las recomendaciones médicas como cumplir con los controles analíticos requeridos, especialmente frecuentes durante los primeros tres a seis meses posteriores a la infusión y hasta el final del primer año, disminuyendo en el segundo año¹³ y posteriormente.

En cuanto a su estilo de vida¹³, y al menos durante los dos primeros años tras la infusión, el paciente no podrá beber alcohol. De forma general, deberá mantener unos hábitos de vida saludables, incluyendo una alimentación variada y equilibrada.

Por otro lado, en relación con su vida sexual, deberá usar métodos de barrera para evitar la transmisión del vector a través de los fluidos sexuales. Esta medida deberá mantenerse incluso en caso de perder la respuesta al vector infundido, durante más de 12 meses.

Además, se recomienda realizar una actividad física controlada, evitando deportes de riesgo para prevenir lesiones graves por traumatismos o elevaciones de transaminasas relacionadas con el músculo. Se sugiere elaborar un plan de actividades junto con el equipo sanitario de referencia (hematólogo, médico rehabilitador) y cumplir con la obligación de informar rápidamente de cualquier lesión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pipe SW. Delivering on the promise of gene therapy for haemophilia. Haemophilia 2020 Jun 3. DOI: [10.1111/hae.14027](https://doi.org/10.1111/hae.14027)
2. Pipe SW et al, Durability of bleeding protection and Factor IX activity in individuals with and without adeno-associated virus serotype 5 neutralising antibodies (Titres <1:700) in the phase 3 HOPE-B trial of etranacogene dezaparvovec gene therapy for haemophilia B, Hamostaseologie 2023; 43(S 01): S45 DOI: [10.1055/s-0042-1760524](https://doi.org/10.1055/s-0042-1760524)
3. Nota de Prensa conjunta SETH, SEHH y RFVE, Madrid 12 abril 2023 [VER AQUÍ](#)
4. Srivastava A, Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición. [PDF](#)
5. Should patients with haemophilia receive gene therapy? www.thelancet.com/haematology Vol 9 October 2022
6. Miesbach W et al, Gene Therapy for Hemophilia—Opportunities and Risks, Dtsch Arztebl Int. 2022 Dec; 119(51-52): 887–894. DOI: [10.3238/arztebl.m2022.0353](https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0353)
7. Leebeek F and Miesbach W, Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues, Blood (2021) 138; 11: 923-931. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003777>
8. Chowdary P et al, Phase 1–2 Trial of AAVS3 Gene Therapy in Patients with Hemophilia B New England Journal of Medicine (2022) 387:237-247. DOI: [10.1056/NEJMoa2119913](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119913)
9. Mahlangu J. et al, Bleeding, FVIII activity and safety 3 years after gene transfer with valactocogene roxaparvovec: Results from GENER8-1, ISTH Congress, Montreal (2023)
10. Schutgens REG. HemaSphere (2022) 6:6(e720). HemaSphere (2022) 6:2(e679)
11. Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B, Current Medical Research and Opinion, <http://doi.org/10.1080/03007995.2022.2133492>. Article FT-0680.R1/2133492
12. Hart DP, Branchford BR, Hendry S, et al. Optimizing language for effective communication of gene therapy concepts with hemophilia patients: a qualitative study. Orphanet J Rare Dis. 2021 Apr 28;16(1):189. DOI: [10.1186/s13023-020-01555-w](https://doi.org/10.1186/s13023-020-01555-w). PMID: 33910590; PMCID: PMC8082836
13. Noone D, Astermark J, O'Mahony B, Peyvandi F, Khair K, Pembroke L, Jenner K. The journey of gene therapy in haemophilia – putting the patient at the centre of the hub and spoke model. J Haem Pract 2022; 9(1): 156-166. DOI: [10.2478/jhp-2022-0021](https://doi.org/10.2478/jhp-2022-0021)

14. Pipe SW et al, Delivery of gene therapy in haemophilia treatment centres in the United States: Practical aspects of preparedness and implementation, *Haemophilia*. 2023; 29:1430–1441, DOI: [10.1111/hae.14867](https://doi.org/10.1111/hae.14867)
15. Merchan EC et al, Gene Therapy in Hemophilia: Recent Advances, *International Journal of Molecular Science*. 2021, 22, 7647. <https://doi.org/10.3390/ijms22147647>
16. Woollard L, Gorman R, Rosenfelt DJ. Improving patient informed consent for haemophilia gene therapy: the case for change. *Therapeutic Advances in Rare Disease*. 2021;2. DOI: [10.1177/26330040211047244](https://doi.org/10.1177/26330040211047244)
17. Miesbach W, O'Mahony B, Key NS, Makris M. How to discuss gene therapy for haemophilia? A patient and physician perspective. *Haemophilia*. 2019 Jul;25(4):545-557. DOI: [10.1111/hae.13769](https://doi.org/10.1111/hae.13769). Epub 2019 May 21. PMID: 31115117; PMCID: PMC6852207

Siglas y abreviaturas

AAV	<i>Adeno-Associated Virus</i>
AAV5	<i>Adeno-Associated Virus</i> serotipo 5
ABR	<i>Annualized Bleeding Rate</i>
AC	Anticuerpos
ALT	Alanina Aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
CDV	Calidad de vida
CF	Concentrado de Factor
CO	Codón optimizado
DE	Días de exposición
DILI	<i>Drug-Induced Liver Injury</i>
EA	Efectos adversos
FIX	Factor de coagulación IX
FV	Factor de coagulación V
FVIII	Factor de coagulación VIII
GGT	Gamma-glutamyl transferasa
INR	Índice internacional normalizado
IV	Intravenosa
LSN	Límite superior de la normalidad
MTP	<i>Minimally Treated Patient</i>
PTI	Trombocitopenia inmune primaria

PTP	<i>Previously Treated Patient</i>
SC	Vía subcutánea
TAH	Tasa anualizada de hemorragias
TG	Terapia génica
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C



SETH

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

www.seth.es



SETH

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA