



SDM

HERRAMIENTA DE LA FMH PARA
LA TOMA DECISIONES COMPARTIDA

TERAPIA GÉNICA PARA LA HEMOFILIA A

TERAPIA GÉNICA PARA LA HEMOFILIA A

¿Qué es la terapia génica?

La información genética de usted está compuesta por múltiples elementos. Los genes forman parte de su ADN, el cual da instrucciones a sus células para producir proteínas específicas; por ejemplo, proteínas de factor. La terapia génica es un tratamiento que transfiere a sus células una copia funcional de un gene. En el caso de la hemofilia A, la terapia génica transfiere a sus células una copia funcional del gene factor VIII (8); y en el caso de la hemofilia B, una copia funcional del gene del factor IX (9), lo cual permite a su cuerpo producir por sí mismo factores de coagulación funcionales, con lo que genera la expresión del factor a largo plazo.

El gene corregido se transfiere a las células usando algo llamado "vector". El vector es como un paquete que transporta el gene funcional a las células que lo necesitan. Un vector es una estructura proveniente de un virus, pero que ha sido modificada para eliminar las partes que pudieran causar enfermedad. Una vez que el vector se encuentra dentro del cuerpo se dirige a las células específicas que necesitan el gene funcional; en el caso de la hemofilia, estas son sus células hepáticas. Enseguida, el gene funcional es procesado por sus células a fin de producir proteínas de factor de coagulación funcionales. La terapia génica no modifica su propio ADN, sino que transfiere a sus células una copia sana del gene del factor. Las terapias actuales utilizan vectores virales adenoasociados (VAA), pero existen muchos tipos de vectores, y en el futuro podría haber otros tipos de vectores de transferencia.



Terapia
génica

Después de que el vector ha realizado su trabajo y ha transferido al gene funcional, el gene permanece en las células hepáticas y el vector sale del cuerpo de manera natural a través de la orina, las heces, la sangre, la saliva y el semen. Esto se conoce como excreción del vector.

El objetivo de la terapia génica es permitir al cuerpo de una persona producir su propio factor de coagulación para prevenir hemorragias, evitar infusiones profilácticas periódicas, prevenir mayores daños, y mejorar la calidad de vida. La terapia génica puede proporcionar de manera sostenida niveles casi normales de factor durante años y elimina la necesidad del tratamiento profiláctico periódico en la mayoría de los pacientes que la recibe.

¿Qué tratamientos de terapia génica están disponibles?

Hasta enero del 2024 se habían aprobado tres productos de terapia génica para el tratamiento de la hemofilia (uno para la hemofilia A y dos para la hemofilia B). Se están realizando ensayos clínicos de algunas otras terapias génicas para el tratamiento de la hemofilia A y de la hemofilia B.

Cada tipo de terapia génica tiene características únicas que pueden incidir en qué tan bien funcione en su cuerpo, y determinar si fuera la opción adecuada para usted. Su equipo de atención médica puede ayudarle a comprender las diferentes opciones de tratamiento y la manera en la que la terapia génica podría incidir en su vida. Su equipo de atención médica tomará en cuenta su historial médico, la gravedad de su hemofilia, y sus preferencias y objetivos personales a fin de ayudarle a tomar una decisión documentada sobre la terapia génica.

¿Cuál es la diferencia entre el mecanismo de acción de la terapia génica y otros tratamientos para la hemofilia?

Los principales tipos de tratamiento para la hemofilia son la terapia de reemplazo con factor de coagulación; la terapia con anticuerpos biespecíficos; la terapia con agentes reequilibrantes; y la terapia génica. Todos estos tratamientos ayudan a la sangre a coagular más eficientemente, pero funcionan de maneras diferentes.

Las terapias de reemplazo con factor de coagulación incrementan temporalmente los niveles de factor, al inyectarse la proteína de factor de coagulación necesaria directamente a la sangre de una persona con hemofilia.

Los anticuerpos biespecíficos son proteínas en forma de Y que funcionan como un puente entre el factor IXa y el factor X, lo que ayuda a la sangre a coagular más eficientemente. El puente que forma este anticuerpo imita la función del factor VIII activado faltante (por lo que se le denomina mimético del factor VIIIa).

Las terapias con agentes reequilibrantes restauran el equilibrio alterado entre los niveles de los factores anticoagulación (es decir, anticoagulantes) y de los factores de coagulación en la sangre (es decir, coagulantes), con lo cual se mejora la coagulación de la sangre.

La terapia génica transfiere una copia funcional del gene del factor de coagulación faltante. Una vez que se transfiere el gene, el cuerpo puede producir la proteína faltante y mantener niveles adecuados de factor de coagulación por sí mismo, durante un periodo prolongado.

¿Cómo sabré si la terapia génica es la opción de tratamiento adecuada para mí?

Elegir someterse al tratamiento con terapia génica constituye una decisión importante que debería tomar después de hablar con su equipo de atención médica y con sus seres queridos acerca de sus opciones. Esta decisión debería fundamentarse en las pruebas disponibles, en su historial de salud, en sus objetivos de vida y en sus preferencias de tratamiento. Asegúrese de que entiende los posibles beneficios y riesgos de la terapia génica. Tómese tiempo para pensar, reflexionar y conversar sobre sus opciones con su equipo de atención médica y con otras personas en quienes confíe.

La terapia génica no es para todos. Algunas personas no serán elegibles y otras no tendrán acceso a ella. Si usted fuera elegible y la terapia estuviera disponible para usted, tampoco hay garantías de que responderá a la terapia génica. Si respondiera a la misma, no es posible pronosticar su nivel de respuesta. Por ahora no es posible someterse a la terapia génica una segunda vez; sin embargo, si su terapia no tuviera éxito, podrá retomar de manera segura su régimen de tratamiento anterior o considerar otras opciones de tratamiento. Tenga en cuenta que las terapias génicas para la hemofilia A y para la hemofilia B son diferentes y presentan diferentes beneficios y riesgos. Por ejemplo, después de la terapia génica, la mayoría de los pacientes con hemofilia A (~80%) y algunos pacientes con hemofilia B (20–50%) requieren tratamiento con otros medicamentos (por ejemplo, corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores) durante varias semanas o meses para el tratamiento de reacciones inmunológicas en el hígado. Podría haber efectos secundarios importantes relacionados con estos medicamentos, y su equipo de atención médica podrá ayudarle a controlarlos.

TRATAMIENTO CON TERAPIA GÉNICA

¿Quién es elegible para recibir terapia génica?

El tratamiento con terapia génica debería abordarse a profundidad con su equipo de atención médica. El uso de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvec) está aprobado para adultos con hemofilia A.¹ Los pacientes no deben tener anticuerpos preexistentes contra el vector VAA5, y no deben tener un historial de inhibidores del factor VIII (8).

También podría haber nuevas terapias génicas disponibles por medio de ensayos clínicos. Generalmente, los pacientes elegibles para ensayos clínicos son adultos con hemofilia grave o moderada, de al menos 18 años de edad, quienes han recibido terapia con factor de reemplazo u otro tipo de tratamiento, que no presentan señales de disfunción hepática avanzada, y que gozan de buena salud. De cumplir con estos criterios, usted podría participar en un ensayo clínico si su centro de tratamiento de hemofilia participara en alguno de ellos actualmente. Debería conversar con su equipo de atención médica sobre esta participación.

¿Cómo se administra la terapia génica?

La terapia génica se administra en un centro de tratamiento de hemofilia mediante una sola infusión en la vena de su brazo. La infusión generalmente tarda de 1 a 4 horas, pero debería planear pasar un día completo en el centro de tratamiento. Después de la infusión recibirá seguimiento durante varias horas a fin de asegurarse de que se encuentre bien antes de volver a su casa.

¿Cuál es la frecuencia de tratamiento para la terapia génica?

La terapia génica es un tratamiento de una sola aplicación y no son necesarias infusiones repetidas. Si no respondiera a la terapia génica, por ahora no sería elegible para volver a recibirla, pero puede volver a recibir otras terapias profilácticas para el tratamiento de su hemofilia.

EFICACIA DE LA TERAPIA GÉNICA

¿Cómo incidirá en los niveles de factor de coagulación?

Los efectos de la terapia génica empezarán a aparecer aproximadamente de 3 a 4 semanas después de haber recibido el tratamiento. De tener éxito, los niveles de factor de coagulación empezarán a incrementarse aproximadamente de 3 a 4 semanas después del tratamiento, y se estabilizarán después de algunos meses. Todos los pacientes responden de manera diferente a la terapia génica y no es posible pronosticar el nivel de factor que cada persona logrará o durante cuánto tiempo mantendrá ese nivel de factor.

Después del tratamiento con ROCTAVIAN para la hemofilia A, el promedio de los niveles de factor fue de 42% después de un año; de 23% luego de dos años; y de 15% después de tres años.¹ Se realizan estudios a fin de determinar si los niveles de factor continuarán disminuyendo. Hay datos a más largo plazo, sobre los cuales puede conversar con su equipo de atención médica.

Niveles de factor VIII en personas con hemofilia A hasta tres años después del tratamiento

Nivel de expresión del FVIII ¹	Porcentaje de personas con hemofilia A después del tratamiento con ROCTAVIAN		
	Año 1 (n = 134)	Año 2 (n = 134)	Año 3 (n = 19)
0–3%	10%	15%	26%
3–5%	2%	10%	11%
5–15%	17%	34%	42%
15–40%	34%	26%	5%
>40%	31%	13%	16%

Nota: Hay casos en los que las personas alcanzan niveles de factor supranormales >150%; estos casos requerirán vigilancia frecuente.

¿Cómo afectará la terapia génica mi tasa anual de hemorragias?

En los ensayos clínicos de fase 3 para ROCTAVIAN, las personas con hemofilia A presentaron muy pocos eventos hemorrágicos y tuvieron un promedio de 2.6 hemorragias por año, de las cuales 0.8 hemorragias por año requirieron tratamiento.¹ La mayoría de las personas (74%) tuvo cero hemorragias que requirieran tratamiento.¹

¿Cómo afectará la terapia génica mi uso del tratamiento profiláctico?

Los pacientes continuarán con el tratamiento profiláctico hasta que produzcan su propio factor, lo que generalmente tarda unas cuantas semanas. No todos los pacientes producirán factor suficiente para suspender el tratamiento profiláctico. En los ensayos clínicos, el 96% de los pacientes que recibió ROCTAVIAN no tuvo que reiniciar el tratamiento profiláctico dos años después de haber recibido la terapia génica.¹

¿Cuánto puedo esperar que duren los efectos de la terapia génica?

Se desconoce cuánto durarán los efectos de la terapia génica. Hasta junio de 2023, los ensayos clínicos habían dado seguimiento durante tres años a pacientes con hemofilia A, y durante dos años a pacientes con hemofilia B. Existen diferencias en la duración de la terapia génica en casos de hemofilia A y de hemofilia B. Hable con su equipo de atención médica sobre los datos disponibles más recientes.

SEGURIDAD DE LA TERAPIA GÉNICA

¿Es segura la terapia génica?

Los ensayos clínicos evalúan si los tratamientos nuevos son seguros y eficaces. En el caso de la terapia génica para la hemofilia se han realizado ensayos clínicos a fin de garantizar que el tratamiento resulte seguro. El uso de ROCTAVIAN está aprobado en Estados Unidos y Europa para el tratamiento de la hemofilia A. La terapia génica tiene advertencias y precauciones conocidas sobre las que usted debería conversar con su equipo de atención médica antes de tomar una decisión respecto a un plan de tratamiento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios (reacciones adversas) de la terapia génica?

Los efectos secundarios (reacciones adversas) más comunes después del tratamiento con ROCTAVIAN fueron náuseas, cansancio, dolor de cabeza, reacciones relacionadas con la infusión, vómitos, y dolor abdominal.¹ Las anomalías de laboratorio más comunes abarcaron incremento en los niveles de ALT, AST, y de la actividad del factor VIII.

Las reacciones relacionadas con la infusión abarcaron reacciones de hipersensibilidad, anafilaxis, náuseas, cansancio, y dolor de cabeza. A los pacientes se les monitorea estrechamente durante la infusión, y estos síntomas, que podrían interrumpir la terapia momentáneamente, pueden recibir tratamiento y por lo general se resuelven rápidamente.

¿Existen efectos secundarios graves conocidos de la terapia génica?

Algunos efectos secundarios importantes son conocidos y pueden controlarse. Después de la terapia génica, la mayor parte de las personas con hemofilia A (80%)^{1,2} presentará incrementos anormales en los niveles de enzimas hepáticas. Estos cambios en el hígado pueden controlarse con medicamentos adicionales (por ejemplo, corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores) durante varias semanas o meses. Podría haber importantes efectos secundarios relacionados con el uso de estos medicamentos; sin embargo, estos generalmente son manejables y reversibles; su equipo de atención médica puede ayudarle a controlar estos efectos secundarios.

Debido a estos cambios en el hígado se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante al menos un año, y posteriormente que limiten su consumo del mismo.

¿Cuáles son los efectos secundarios a largo plazo de la terapia génica?

Los riesgos a más largo plazo abarcan posibles efectos en la salud del hígado.² Los ensayos clínicos continúan y los datos disponibles actualmente se limitan a ~8 años, por lo cual no se conocen completamente los riesgos a largo plazo. Hasta ahora no se ha observado ningún tipo de cáncer relacionado con la terapia génica.

MONITOREO Y SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON TERAPIA GÉNICA

¿Con qué frecuencia será necesario el seguimiento y el monitoreo después de la terapia génica?

El tratamiento con terapia génica requiere seguimiento periódico. El calendario de seguimiento habitual durante el primer año después de la terapia es de 1 a 2 veces por semana durante los primeros seis meses, y cada 1 a 4 semanas durante los siguientes seis meses. La mayoría de estas visitas serán visitas de laboratorio que pudieran requerir solamente una muestra de sangre. Durante el segundo año, las visitas se reducirán a una vez cada tres meses. Después del segundo año, la frecuencia de las visitas podría reducirse a una vez cada seis meses. Las visitas podrían ser más frecuentes en el caso de pacientes con niveles de factor menores a 5%. Estas visitas ayudarán a su equipo de atención médica a monitorear su salud y sus niveles de factor para asegurarse de que el tratamiento funcione eficazmente. El seguimiento consiste en una combinación de visitas al laboratorio y consultas médicas.

A fin de garantizar que continúe recibiendo la mejor atención y apoyo posibles para el tratamiento de su hemofilia, usted deberá continuar consultado a su equipo de atención médica para chequeos periódicos, incluso después de finalizar el periodo inicial de seguimiento.

¿Necesito inscribirme en un registro de pacientes después de la terapia génica?

La mejor manera para que los investigadores vigilen qué tan bien funciona la terapia génica a largo plazo es que todos los pacientes que reciban terapia génica también reciban seguimiento inscribiéndose a un registro. El Registro de Terapia Génica (RTG) de la FMH está diseñado de modo que todos los pacientes puedan participar, sin importar el lugar donde vivan.³ La participación en el registro es voluntaria, pero se recomienda. Puede pedirle a su equipo de atención médica que lo(la) inscriba al RTG de la FMH.

LA VIDA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON TERAPIA GÉNICA

¿Puedo suspender la terapia génica?

Una vez administrada la terapia génica, el gene transferido no puede suspenderse o retirarse. Es importante considerar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos de la terapia génica antes de decidir someterse al tratamiento.

¿Seguiré teniendo hemofilia después de la terapia génica?

La terapia génica no es una cura para la hemofilia, pero el tratamiento exitoso puede eliminar la carga de la profilaxis, reducir las hemorragias y mejorar la calidad de vida. Los estudios han demostrado que la terapia génica incrementa los niveles de factor en la mayoría de los pacientes, aunque no en todos, en algunos casos incluso hasta niveles normales. Esto puede ayudar a reducir o eliminar las hemorragias y la necesidad de infusiones de factor periódicas. Mientras que algunos pacientes podrían alcanzar niveles normales, otros podrían reducir la gravedad de su hemofilia.

Si la terapia génica no tuviera éxito, ¿puedo retomar mi régimen de tratamiento anterior?

Si la terapia génica para la hemofilia no tuviera éxito, usted podrá retomar de manera segura su régimen de tratamiento anterior u otro tratamiento de uso habitual.

¿Seguirá siendo necesario que use otros tratamientos para la hemofilia?

Una vez que sus niveles de factor alcancen un nivel en el que la mayoría de las hemorragias se detendrían, es probable que ya no necesite usar tratamiento profiláctico periódico o terapia con factor de reemplazo. Durante los ensayos clínicos, la mayoría de las personas no necesitó reanudar el tratamiento profiláctico o recibir tratamiento para episodios hemorrágicos.

Se recomienda que continúe colaborando estrechamente con su equipo de atención médica y que siga sus recomendaciones para el control de su hemofilia. En algunos casos, tales como hemorragias, traumatismos y cirugías, podría seguir siendo necesario un tratamiento adicional.

¿Sanará la terapia génica el daño articular que ya tengo?

Es poco probable que la terapia génica revierta el daño que ya presentan las estructuras articulares, pero podría reducir otros síntomas articulares.

¿Cómo incidirá la terapia génica en mi calidad de vida?

La terapia génica para la hemofilia tiene la posibilidad de mejorar la calidad de vida del paciente. Muchos pacientes, pero no todos, que han recibido terapia génica reportan mayor libertad y mayor capacidad para participar en actividades físicas sin miedo a tener una hemorragia.⁴

Si la terapia génica para la hemofilia A tuviera éxito, la mayoría de los pacientes podrían ya no necesitar tratamiento profiláctico y podrían presentar una reducción considerable en el número de episodios hemorrágicos.

¿Qué ocurrirá en caso de hemorragia, lesión o cirugía?

La necesidad de tratamiento en caso de hemorragia, lesión o cirugía dependerá de cuánto factor produzca su cuerpo. La respuesta de cada persona a la terapia génica es diferente e imposible de pronosticar. Tampoco hay garantía de que cada hemorragia o lesión presente las mismas necesidades de tratamiento. Esto debería conversarlo con su equipo de atención médica. En la mayoría de los casos se recomienda administrar tratamiento para la hemorragia con los productos de terapia de reemplazo habituales y mantener un registro de toda la información.

TERAPIA GÉNICA Y PLANIFICACIÓN FAMILIAR

¿Pueden los efectos de la terapia génica transmitirse a mis futuros hijos?

La terapia génica para la hemofilia A transfiere al hígado una copia funcional del gene del factor VIII (8). La terapia génica no modifica el ADN de sus células reproductoras y, por tanto, sigue siendo posible transmitir la hemofilia a sus futuros hijos. Esto quiere decir que, si una persona con hemofilia recibiera un gene funcional, sus hijos no heredarían dicho gene funcional. La terapia génica solamente beneficia a la persona que la recibe, no a sus futuros hijos.

¿Afectará la terapia génica mi capacidad para tener hijos?

Hombres: No, la terapia génica no afectará su capacidad para tener hijos. Sin embargo, el vector podría estar presente en el semen (en tanto se excreta del cuerpo) durante un periodo variable después de recibir la terapia génica. Si bien el riesgo de que afecte al semen es muy bajo, se recomienda que los hombres usen métodos anticonceptivos para evitar embarazos hasta que el vector ya no se encuentre presente (es decir, de 6 a 12 meses).¹

Mujeres: No existen datos disponibles para recomendar la duración de los métodos anticonceptivos en mujeres en edad de procrear. Si bien las mujeres son elegibles para recibir terapia génica, esta no se recomienda para mujeres en edad de procrear. La terapia génica tampoco se recomienda en caso de mujeres embarazadas o que están amamantando.¹

TRATAMIENTO DE TERAPIA GÉNICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

¿Está aprobado el uso de la terapia génica para niños y adolescentes?

El uso de la terapia génica solamente está aprobado para adultos. Hay estudios en curso para pacientes pediátricos.

OTROS RECURSOS

¿Qué es el Registro de Terapia Génica (RTG) de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH)?

El RTG de la FMH es un registro prospectivo, longitudinal y de observación diseñado para recolectar datos de largo plazo sobre personas con hemofilia que reciben terapia génica en todo el mundo.³ La participación en el registro después de recibir terapia génica es voluntaria, pero se recomienda. Este registro es la mejor manera de capturar datos de largo plazo sobre la terapia génica y de garantizar la seguridad de la terapia génica para los pacientes.

¿Dónde puedo encontrar más información sobre terapia génica o terapia génica para la hemofilia?

[American Society of Gene and Cell Therapy](#)

[A Guide for Patients and Caregivers. All About Hemophilia Gene Therapy. Canadian Hemophilia Society.](#)

[EHC Gene Therapy A Practical Guide Book](#)

[ISTH: Gene Therapy](#)

[National Bleeding Disorder Foundation. Frequently Asked Questions](#)

[Registro de Terapia génica de la FMH](#)

[The Hemophilia Gene Therapy Patient Journey: Questions and Answers for Shared Decision-Making.](#) Wang M, Negrier C, Driessler F, Goodman C, Skinner MW.

-
- 1 Información farmacológica y estudios de fase 3 de productos aprobados para terapia génica. Consultar la página de referencias de la Herramienta de la FMH para la toma de decisiones compartidas en el tratamiento de la hemofilia.
 - 2 Pierce GF, Iorio A. Past, present and future of haemophilia gene therapy: From vectors and transgenes to known and unknown outcomes. *Haemophilia* 2018; 24 Suppl 6:60-67.
 - 3 Konkle BA, Coffin D, Pierce GF, et al. World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry. *Haemophilia* 2020; 26:563-564.
 - 4 Miesbach W, Klamroth R. The Patient Experience of Gene Therapy for Hemophilia: Qualitative Interviews with Trial Patients. *Patient Preference Adherence* 2020; 14:767-770.

Última revisión: Marzo de 2024

Este es un documento vivo que se actualizará dos veces por año calendario con nuevas pruebas científicas. Las fechas de corte son el 30 de junio y el 31 de diciembre, y las actualizaciones tendrán lugar en los meses siguientes. Cualquier nueva prueba que surja después de estas fechas de corte se incluirá en la siguiente actualización