



¿Puede la terapia génica curar la Hemofilia?

Can the genetic therapy to health Hemophilia?

LUIS JAVIER GARCÍA FRADE

Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid

C/ Chancillería, 2

C.P: 47003, Valladolid.

LJGARCIAFRADE@GMAIL.COM.

<https://orcid.org/0000-0002-0396-4791>

ANA CAMPANO GARCÍA

Hospital Río Hortega de Valladolid

C/ Dulzaina, 2

47012, Valladolid

acampanogarcia@gmail.com

García Frade, Luis Javier; Campano García, Ana (2022). *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*, 57: 51-70. DOI:

<https://doi.org/10.24197/aramcv.57.2022.51-70>

Artículo de acceso abierto distribuido bajo una [Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional \(CC-BY 4.0\)](#). / Open access article under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License \(CC-BY 4.0\)](#).

Resumen: La hemofilia es una enfermedad monogénica ligada al cromosoma X. La terapia génica ofrece la promesa de curación, mediante una sola administración intravenosa de un vector a partir de la cápside de un virus adenoasociado modificado por ingeniería genética para expresar niveles elevados de factor. Se presenta un resumen de los ensayos clínicos publicados para hemofilia B. Se ha demostrado el potencial de obtener niveles de factor IX en rango normal y por otra parte expresión de hasta 10 años. Es importante controlar la respuesta inmune para obtener un nivel adecuado de factor.

Palabras Clave: Hemofilia, Hemoterapia, genética.

Abstract: Hemophilia is an X-linked monogenic disorder. Gene therapy holds the promise of a cure with a single intravenous administration of an adeno-associated viral vector engineered to express high level and, in some cases, hyperactive coagulation factors. Here we present a summary of active gene therapy clinical trials for haemophilia B. It has been demonstrated the potential to obtain Factor IX activity in normal range and otherwise expression up to ten years. It is relevant to control the immune response to produce suitable factor IX levels.

Key words: Hemophilia, Hemotherapy, Genetic

Introducción.

La hemofilia B (HB) es una enfermedad de carácter monogénico que afecta a unos 25.000 individuos a nivel mundial. Se conoce como enfermedad de Christmas en homenaje a Stephen Christmas, paciente de 10 años en el que se describió la enfermedad por. Biggs, Douglas, McFarlane, Dacie y Pitney, y porque su publicación fue realizada en el número de Navidad del British Medical Journal de 1952 ⁽¹⁾. El tratamiento estándar es la profilaxis con factor IX de la coagulación obtenido por recombinación genética, administrado cada 72 horas, actualmente existe la tendencia a cambiar a factores de vida media extendida con administración cada 7-10 días. Una nueva alternativa es la posibilidad de reequilibrar la hemostasia con inhibidores de factor tisular o de antitrombina, no obstante, la terapia génica es única en ofrecer la potencial curación mediante la producción endógena continua de factor IX.

A principios de los 80 se logra la clonación de los genes de los factores de coagulación. En 1983 el profesor de la Universidad de Cardiff Arthur L. Bloom ⁽²⁾ vaticinaba los siguientes beneficios a partir de este descubrimiento: aumentar el conocimiento de la patogénesis de las diátesis hemorrágicas, avanzar en el diagnóstico de la hemofilia y la curación de la hemofilia por medio de la terapia génica. Este tratamiento aporta una copia funcional del gen ausente o que se expresa como una proteína no funcional, por lo que puede resultar efectiva para tratar una enfermedad monogénica como la hemofilia.

En 2021 los objetivos de la terapia génica en hemofilia son:

1. Eficacia

- Niveles de factor adecuados para prevenir la hemorragia
- Respuesta duradera
- Administración única
- Resultados predecibles

2. Toxicidad

- Respuesta inmune controlable
- Menor dosis efectiva posible (reducir riesgo de mutagénesis insercional y de diseminación del vector)

3. Reducción del coste del tratamiento

Para lograr este objetivo con una expresión sostenida existen dos estrategias: *ex vivo*: integración del gen en una célula madre o edición genética de una célula madre, *in vivo*: transducción de una célula postmitótica de larga duración como es el hepatocito, sin necesidad de integración o introducción directa del gen.

Vectores virales.

La barrera para aportar el gen al hepatocito se ha soslayado con la utilización de vectores virales que de forma natural infectan células y tejidos. Estos vectores contienen una mínima secuencia genética del virus. Sus genes estructurales, replicativos y patogénicos han sido substituidos por el gen terapéutico. Actúan mediante una serie de proteínas que acceden a receptores en la superficie celular y envía su DNA al núcleo celular. La utilización como vectores de virus adenoasociados (AAV), miembros de la familia de parvovirus, modificados por ingeniería genética, han logrado los mejores resultados en los diferentes ensayos clínicos.

El producto que actualmente se está utilizando consta de varios serotipos del vector AAV (AAV5, AAV8, AAVSpark100), todos ellos con tropismo hepático y que permiten la infusión venosa periférica. Desde el punto de vista de producto se consideran fármacos diferentes. Este vector transporta un transgen optimizado, que está bajo el control de un promotor específico hepático para restringir la expresión a los hepatocitos.

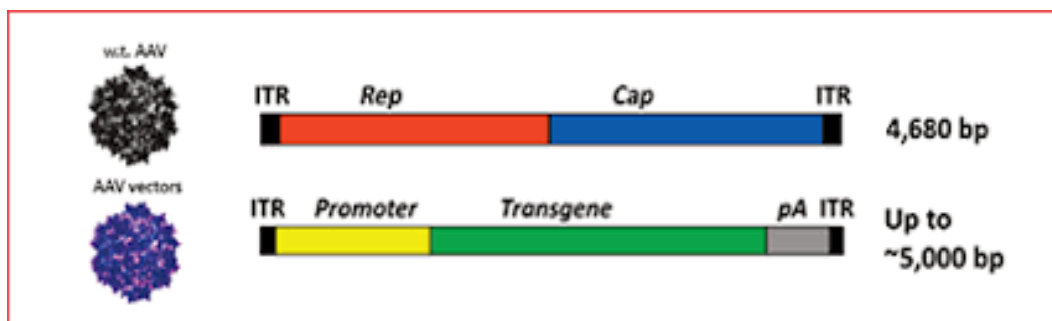


Figura 1.- Estructura y composición del vector.

Respuesta inmunológica.

Un aspecto de gran importancia es la respuesta inmunológica, se utiliza ingeniería desde un virus que el sistema inmune ha podido encontrar previamente y, que, aunque no codifica proteínas virales puede desencadenar la respuesta inmune. Por ello, es importante comprender esta respuesta para lograr una expresión a largo plazo. Un 30-40% de la población presentan anticuerpos neutralizantes contra la cápside AAV. Además, se puede producir una respuesta celular inmune mediada por linfocitos T contra la cápside AAV, con aumento de enzimas hepáticos y hepatotoxicidad transitoria lo que puede llevar a la pérdida de la expresión transgénica. Esta es una complicación dependiente de la dosis y aparece, según el serotipo, entre las 4-10 semanas de la transferencia génica.

La terapia génica: se inició en hemofilia B debido a la limitada capacidad de empaquetamiento de los vectores AAV y al menor tamaño del gen respecto a la hemofilia A. Posteriormente la modificación del gen del factor VIII ha permitido también realizar ensayos clínicos en hemofilia A. En esta revisión analizaremos los resultados en hemofilia B por ser en la que existe mayor experiencia.

Ensayos iniciales de TG en hemofilia B (fase I).

Los primeros ensayos clínicos fase I comienzan a finales de los 90, los resultados se presentaron en 2003, mediante inyección intramuscular en

ocho pacientes de un virus adenoasociado (rAAV2-CMV-F9-WT) con una dosis de $1,5 \times 10^{12}$ vg/kg, no se logró elevar los niveles de FIX en el plasma pero si se observó una expresión subterapéutica local cuya persistencia se demostró a los 10 años (3, 4).

Manno y col. en 2006 presentaron los resultados del estudio Avigen/CHOP, mediante infusión en arteria hepática de rAAV2-hAAT-F9-WT en siete pacientes, con tres dosis diferentes. La dosis más alta (2×10^{12} vg/kg) se utilizó en dos casos y lograron la elevación del factor IX en sangre. Sin embargo, el éxito se ensombreció por el aumento de ALT y AST en un paciente, que ya entonces se interpretó como citotoxicidad mediada por linfocitos T (5).

En 2011 el grupo formado por el Hospital de St. Jude Children's Research Hospital y el University College London-(UCL) en el Royal Free Hospital realizó el primer estudio mediante infusión intravenosa en diez pacientes, con tres dosis diferentes, seis pacientes se infundieron con la dosis alta de 2×10^{12} vg/kg, (6) y en estos se lograron niveles de factor IX con una mediana del 5,1% y con expresión estable durante más de 8 años (7). No obstante, en cuatro de estos seis sujetos aumento ALT.

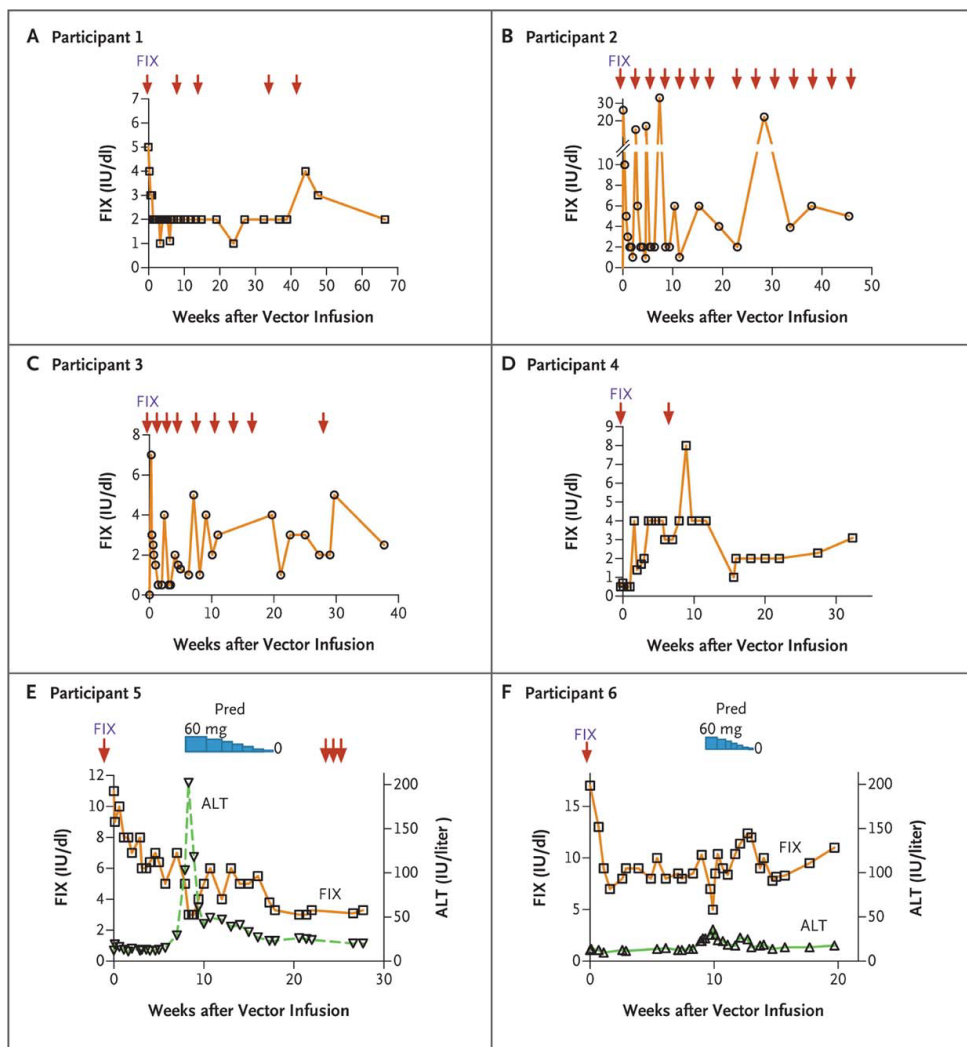


Figura 2. Actividad de Factor IX tras infusión endovenosa de AAV en los seis pacientes del estudio con dosis 2×10^{12} vg/kg (Nathwani AC et al. N Engl J Med 2011;365: 2357-2365).

Desde estos estudios pioneros la investigación se ha centrado en la realización de ensayos clínicos en adultos con diagnóstico de hemofilia B, con exposición previa a tratamiento substitutivo de factor IX, que no hayan desarrollado inhibidor contra factor IX.

Respecto al vector, se han utilizado cápsides de diferentes variantes de virus adenoasociados obtenidas por bioingeniería, con promotores específicos del hígado.

El descubrimiento por Simioni y col. (8) de un paciente con trombosis venosa familiar y actividad catalítica de FIX incrementada hasta ocho veces, denominado FIX Padua (FIX-R338L), debido a una mutación arginina-valina 338, ha permitido aumentar la eficacia del gen y disminuir la dosis de vector.

Desarrollo clínico de FidaVec (Spark-Pfizer).

En 2015 se presentan los primeros ensayos liderados por Spark, dos años después los ensayos fase I/II y en 2018 se inicia el ensayo fase III promovido por Pfizer. En el diseño del vector merece ser destacado que se utiliza una cápside creada por bioingeniería, rAAV-Spark100, y un promotor específico de hígado que mejora su eficacia mediante la utilización de F9-Padua (9, 10).

El ensayo FidaVec fase I/II (9) fue el primero en utilizar F9-Padua, un estudio abierto, no aleatorizado, multicéntrico, para evaluar seguridad y farmacocinética en una muestra de 15 pacientes en los que se realizó la

infusión endovenosa de una dosis única de vector de 5×10^{11} vg/kg. Se evaluaron los resultados al cabo de un año con una fase de extensión de cinco años. Se plantearon como objetivos cambios en la tasa anual de sangrado y en la infusión de factor así como cambios en el consumo anual de FIX con respecto al basal. Se consideraron criterios de inclusión; hombre ≥ 18 años, diagnóstico confirmado de HB (factor $\leq 2\%$), más de 50 días de exposición a productos de factor IX, tratamiento en profilaxis o ≥ 4 sangrados anuales que requieran tratamiento episódico, sin inhibidores. Como criterios de exclusión se consideraron hepatitis B o C activa o en tratamiento con antivirales, enfermedad hepática, evidencia serológica de HIV-1 o HIV-2, anticuerpos neutralizantes anti AAV-Spark100 $< 1:5$, participación en un ensayo clínico previo con terapia génica en las últimas 52 semanas o con otros fármacos en las últimas 12 semanas. Si analizamos los resultados, la actividad de FIX post-infusión al cabo de un año fue superior al 10%, en concreto la media fue de $33,7 \pm 18,5\%$, existía una clara eficacia aunque también una amplia variabilidad entre los pacientes, difícil de predecir.

FidaVec: fase I/II a 1 año

Actividad de FIX post-infusión a 1 año > 10%

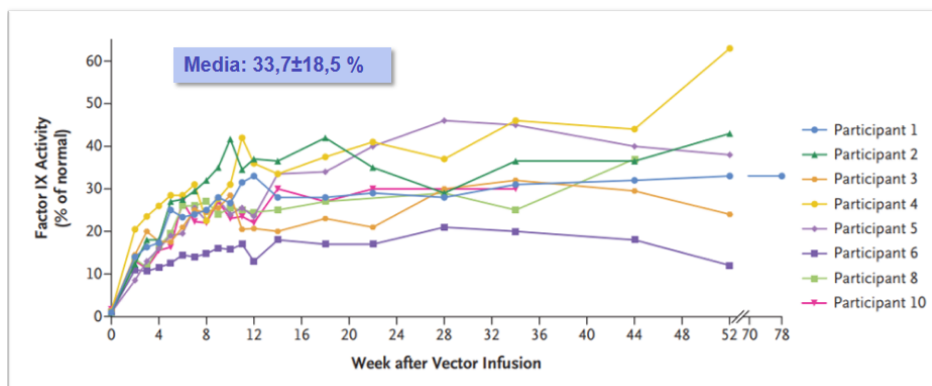


Figura 3.- Actividad de FIX tras una infusión endovenosa de Spark 9001 en los ocho pacientes que no tuvieron reacción inmune contra la cápside de AAV. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. *N Engl J Med* 2017;377: 2215–2227.

Como potenciales causas de esta variabilidad cabe destacar diferencias preexistentes en la tasa de anticuerpos neutralizantes, respuestas inmunes no reconocidas o mal controladas, variabilidad lote a lote de vector y variabilidad biológica en la eficiencia de transducción del vector.

Se observó en dos de los participantes una elevación de ALT como consecuencia de la respuesta inmune al vector, una reacción transitoria, con buena respuesta a prednisona, aunque acompañada en ocasiones con una reducción en la expresión del transgen.

La extensión a cinco años del ensayo FidaVec ⁽¹¹⁾ demuestra que el nivel de actividad de FIX se ha mantenido estable (~20%). Cuatro participantes se sometieron a cirugía durante el seguimiento a largo plazo, cirugía de rodilla, prótesis de cadera, discectomía lumbar y apendicectomía. Los pacientes que se sometieron a cirugía de elección respondieron adecuadamente a la administración exógena de factor. Los niveles de FIX conseguidos con la terapia génica fueron adecuados para proporcionar hemostasia para procedimientos quirúrgicos de urgencia sin la administración exógena de factor ⁽¹²⁾. Un participante sufrió un accidente traumático, con diversas heridas, incluyendo fracturas costales, contusión en el riñón y luxación de la articulación del hombro. Los niveles de FIX conseguidos con la terapia génica fueron adecuados para proporcionar hemostasia suficiente tras este trauma, sin necesidad de factor exógeno.

Actualmente está en marcha el estudio FidaVec fase III, con 55 pacientes, utilizando una dosis única, con el objetivo de evaluar la tasa anual de sangrado con respecto al basal y los niveles de FIX:C derivado del vector ⁽¹⁴⁾.

Desarrollo clínico de AMT-060 y AMT-061 (Etranacogen dezaparvovec) Uniqure.

Uniqure realizó un estudio fase I/II, AMT-060, para ello utilizó AAV5-hFIX, con la particularidad de admitir participantes con anticuerpos neutralizantes (AcN) frente a AAV5. Su objetivo era evaluar seguridad. Se estudiaron 10 pacientes en dos cohortes de dosis distintas 5×10^{12} y 2×10^{13}

gc/Kg. Se demostró expresión de FIX mantenida a 5 años, con el correspondiente beneficio clínico, sin necesidad de profilaxis, disminución en la tasa anual sangrado y del consumo de FIX como terapia de reemplazo (15). Los eventos adversos en los primeros 3,5 meses incluyeron dos pacientes con elevación de transaminasas. A largo plazo, solo se reportó un nuevo evento adverso (inflamación articular). Este estudio fue fundamental para apoyar la realización del ensayo en fase III (Hope-B), AMT-061.

El grupo dirigido por S.W. Pipe planteó un estudio de eficacia en fase III, con 54 pacientes, utilizando AAV5-hFIXco-Padua con una dosis de 2×10^{13} gc/Kg, de nuevo se admitieron participantes con anticuerpos neutralizantes frente a AAV5. El estudio demostró por primera vez el éxito del tratamiento en pacientes con AcN preexistentes, el 42,6% (n=23) tenían AcN pre-existentes (mediana: 56,9), la actividad media de FIX fue de 37,2% con mejoría clínica. Se describieron nueve aumentos de enzimas hepáticas, que recibieron tratamiento con esteroides, no se reportó ninguna muerte ni desarrollo de inhibidores (16, 17).

Dentro del estudio Hope-B se describió un paciente de 69 años con HB moderadamente grave, con múltiples factores de riesgo pre-existentes, fumador, consumo de alcohol 0-2 ud/semana, HBV+, HCV+, tratamientos con antivirales y antecedentes familiares cáncer. Este paciente recibió una infusión AMT-061 en octubre del 2019 y alcanzó un nivel de FIX del 44%. En octubre del 2020, estando el paciente asintomático, en una ecografía de control se observó una lesión hepática que fue finalmente diagnosticada de carcinoma hepatocelular. Tras análisis molecular, en marzo de 2021, se

demostró una muy baja ratio de integración (0,027% de las células de la muestra) y distribución aleatoria en el genoma, sin expansión clonal (18). Los expertos descartaron su relación con la integración del vector de AMT-061 y la FDA aprobó la continuación del estudio.

Desarrollo clínico FLT108a (Verbrinacogen setparvovec) Freeline.

El grupo de St. Jude-UCL liderado por Nathwani y Tuddenham habían demostrado la persistencia de actividad tras ocho años de la infusión de FIX (7). Su investigación continua con la presentación del estudio FLT108a, fase I/II a 2 años, utilizando AAVS3-F9 Padua, con el fin de evaluar la seguridad en 10 pacientes con cuatro cohortes diferentes de dosis entre $6,4 \times 10^{11}$ y $8,32 \times 10^{11}$ vg/kg. Este estudio permitió realizar inmunosupresión profiláctica con esteroides y tacrolimus. Se consiguen niveles de actividad duraderos y clínicamente significativos. Las dosis entre $6,4 \times 10^{11}$ y $8,32 \times 10^{11}$ vg/kg presentan el potencial de conseguir actividad de FIX en rango normal, los pacientes en la cohorte 1 alcanzaron niveles de FIX en rango del 40% a los 3 años de seguimiento. En la cohorte 2, con una dosis más alta, un caso presentó trombosis de una fistula AV, asociado a nivel suprafisiológico de FIX. El evento adverso más común fue un aumento de transaminasas transitorio que requirió inmunosupresores (5/10 participantes) (19,20). Este estudio de Freeline continúa el fase I/II para confirmar la dosis, y una vez tengan esto pasarán directamente a la fase III.

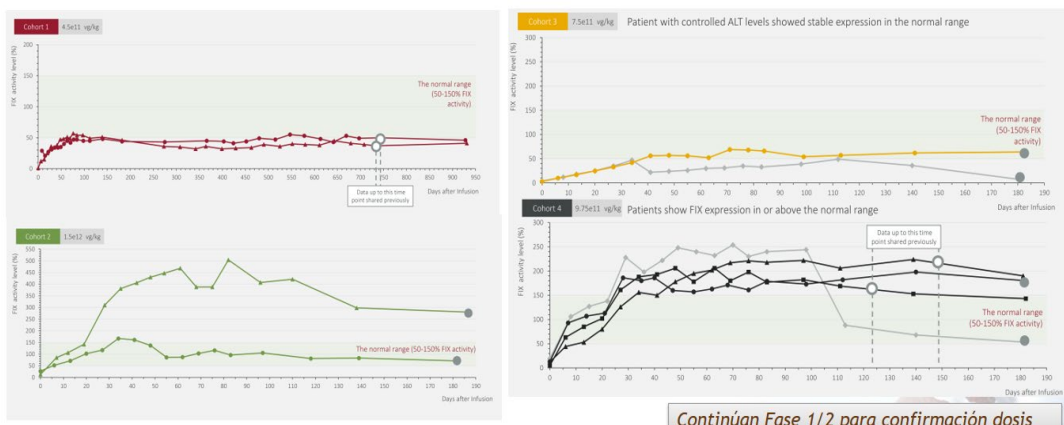


Figura 4.- Diseño adaptativo de escalada de dosis en búsqueda de dosis adecuada. Freeline Reports Updated Data from Phase 1/2 B-AMAZE Trial in Hemofilia B.

Resumen de ensayos clínicos de terapia génica en hemofilia B. Datos de eficacia y duración del efecto.

Se presentan en la tabla 1 los principales ensayos clínicos publicados, señalando el vector utilizado, la dosis de vector, niveles de FIX alcanzados y duración de respuesta. Los estudios se han realizado en pacientes varones adultos, con exposición previa a terapia de reemplazo, sin inhibidor, sin anticuerpos neutralizantes frente a la cápside excepto AMT-060/061, sin hepatitis activa o enfermedad hepática.

Sponsor (Program)	Vector-transgene (cell line)	Dose* (vg/kg)	Status	AAV Immune response	Median FIX:C expression	Durability
UCL/St. Jude	rAAV8-co-sc-FIX (mammalian)	2 or 6 x10 ¹¹ 2 x10¹²	Phase 1/2 concluded (N = 16) ^{2,3}	4/6	5.1%	> 8 yrs
Spark-Pfizer (Spark-9001)	rAAV-Spark100-coFIX-Padua (mammalian)	5 x10¹¹	Phase 1/2 concluded (N = 15) ⁴ Phase 3 recruiting	5/15	22.9%	> 2 yrs ⁵
Baxter-Shire (AskBio)	rAAV8-co-sc-FIX-Padua (mammalian)	2 x10 ¹¹ or 1 or 3 x10 ¹²	Phase 1/2 concluded (N = 8)	2/4	0 to 3.5%	2/8 > 1y
uniQure (AMT 060)	rAAV5-co-sc-FIX (insect)	5 x10 ¹² 2 x10¹³	Phase 1/2 concluded (N = 10) ⁶	3/10	7.1%	4 yrs
uniQure (AMT 061)	rAAV5-co-sc-FIX-Padua (insect)	2 x10¹³	Phase 2b (N = 3) ⁵ Phase 3 ongoing (N = 54) ⁸	0/3 9/54 ⁸	40.8% ⁵ 37.2% ⁸	> 2y ⁵ 6m ⁸
UCL-Freeline (FLT-180a B-AMAZE)	rAAV-S3-coFIX-PADua (mammalian)	4.5 or 7.5 or 9.75 x10¹¹ or 1.5 x10 ¹²	Phase 1/2 concluded (N = 10) ⁸	10/10 (CS prophylaxis) + 7/10 tacrolimus	57% to 139%	< 1y ⁷
Dimension (DTX 101)	rAAVrh10-co-sc-FIX (mammalian)	1.6 or 5x10¹²	Phase 1/2 (N = 6) Closed	3/3 (5x10 ¹²)	22.5%	1y
Sangamo (SB-FIX)	rAAV6-Zn finger FIX (insect)		Closed			

Tabla 1.- Resumen ensayos clínicos en hemofilia B. Gene Therapy for Hemophilia | Gene Therapy Research (isth.org).

Datos de seguridad según los estudios en marcha y completados.

A corto plazo algunos sujetos presentan fiebre y mialgia durante la infusión, elevación de transaminasas asintomática y autolimitada. Esta respuesta inmune puede reducir o eliminar eficacia.

A largo plazo con las pautas actuales, todos los sujetos desarrollan anticuerpos con un título elevado, lo que hace que una segunda infusión sea difícil o imposible. En estudios experimentales en ratones neonatos se ha presentado una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular, esto no ha sido demostrado en perros ni primates. Ya hemos señalado el caso descrito en paciente con hemofilia B del estudio Hope-B. Por último, se ha observado un caso de trombosis en una fistula arterio-venosa, el paciente

tenía un BMI>32, había sido infundido con AAV-FIX Padua, y presentaba una sobreexpresión de FIX superior a 280%.

Poblaciones no incluidas en los estudios.

Hasta el momento no se han incluido en estos estudios a niños y adolescentes debido a las dudas sobre la duración del efecto (efecto de dilución) y al riesgo potencial de mutagenesis, pacientes con hepatopatías graves y pacientes con inhibidor. Los pacientes HIV+ en general han sido excluidos aunque no en todos los ensayos y finalmente los pacientes con anticuerpos neutralizantes preexistentes a AAV excepto en los AMT 060/061 (21).

Conclusiones.

Existen múltiples estudios en marcha, incluyendo fases III, utilizando como vector AAV.

La introducción de AAV en el hígado por infusión i.v. puede elevar los niveles de FIX de forma que la tasa de sangrado anual sea cero.

Las causas más comunes de exclusión son la existencia previa de anticuerpos neutralizantes contra AAV o enfermedad hepática.

La duración de la expresión de FIX parece excelente en algunos estudios (más de 8 años en el UCL/SJCRL).

El efecto adverso más común es la elevación de transaminasas, un efecto transitorio, asintomático y autolimitado, aunque puede reducir o eliminar la eficacia.

Descripción de carcinoma hepatocelular en un participante con factores de riesgo, el análisis molecular no apoya la mutagénesis insercional.

Imposibilidad actual de repetir el tratamiento.

Dudas sobre la duración de tratamiento en paciente pediátrico.

Riesgo de respuesta immune al transgen en pacientes con pocos días de exposición.

Puede llegar a ser coste-eficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, et al. Christmas disease. *Br Med J.* 2(4799): 1378–1382; 1952.
2. Bloom AL. Benefits of Cloning Genes for clotting factors. *Nature* 5017: 474-475; 1983.
3. Manno CS, Chew AJ, Hutchison S, et al. AAV-mediated factor IX gene transfer to skeletal muscle in patients with severe hemophilia B. *Blood.*101(8):293-72; 2003.
4. Buchlis G, Podsakoff GM, Radu A, et al. Factor IX expression in skeletal muscle of a severe hemophilia B patient 10 years after AAV-mediated gene transfer. *Blood.* 119(13):3038-3041; 2012.

5. Manno CS, Pierce GF, Arruda VR, et al. Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med.* 12(3):342–347; 2006.
6. Nathwani AC, Tuddenham EGD, Rangarajan S, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med.* 365(25):2357-2365; 2011.
7. Nathwani AC, Reiss U, Tuddenham E, et al. Adeno-Associated Mediated Gene Transfer for Hemophilia B: 8 Year Follow up and Impact of Removing "Empty Viral Particles" on Safety and Efficacy of Gene Transfer. *Blood.* 132(Suppl 1):491; 2018.
8. Simioni P, Tormene D, Tognin G et al. X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med* 22: 361(17) 1671-1675; 2009.
9. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. *N Engl J Med* 377:2215–2227; 2017.
10. Clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861273> (Acceso Agosto 2021).
11. George LA, Sullivan SK, Rasko JEJ, et al. Evaluation of Liver Health After Fidanacogene Elaparvovec Gene Therapy: Data From Study Participants With Up to 5 Years of Follow-up. *ISTH 2021*, 17-21 julio. Virtual.

12. George LA, Sullivan SK, High KA, et al. Surgical experience with Fidanacogene Elaparvovec. Poster presentado en el Annual Meeting of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2020; 12-14 Julio, Virtual. Abstract.

13. George LA, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(Suppl 1).

14. Clinicaltrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861273> (Acceso Agosto 2021).

15. Miesbach W, Meijer K, Kampmann P, et al. Five Year Data Confirms Stable FIX Expression and Sustained Reductions in Bleeding and Factor IX Use Following AMT-060 Gene Therapy in Adults with Severe or Moderate-severe Hemophilia B. Poster presentado en ISTH 2021; 17-21 de julio, Filadelfia.

16. Pipe SW, Recht M, Key NS, et al. First Data from the Phase 3 HOPE-B Gene Therapy Trial: Efficacy and Safety of Etranacogene Dezaparvovec (AAV5-Padua hFIX variant; AMT-061) in Adults with Severe or Moderate-Severe Hemophilia B Treated Irrespective of Pre-Existing Anti-Capsid Neutralizing Antibodies. Poster presentado en 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. 5-8 diciembre 2020.

17. Recht M, Leebeek FWG, Miesbach W, et al. Clinical Outcomes in patients with and without pre-existing neutralizing antibodies to the vector: 6 month data from the phase 3 HOPE-B trial of etranacogene dezaparvovec. Poster presentado en 24th ASGCT 2021. Virtual Meeting. 11-14 Mayo 2021.

18. Pipe SW. Liver Safety Case Report from the Phase 3 HOPE-B Gene Therapy Trial. ISTH Academy. Jul 18 2020; 333531.
19. Chowdary P, Shapiro S, Makris M, et al. A Novel Adeno Associated Virus (AAV) Gene Therapy (FLT180a) Achieves Normal FIX Activity Levels in Severe Hemophilia B (HB) Patients (B-AMAZE Study). ISTH 2020. 12-14 julio. Virtual.
20. Chowdary P, Shapiro S, Makris M et al. Follow-up on a Novel Adeno-Associated Virus (AAV) Gene Therapy (FLT180a) Achieving Normal FIX Activity Levels in Severe Haemophilia B (HB) Patients (B-AMAZE Study). EAHAD 2021. 2-4 febrero. Virtual.
21. Perrin GO, Herzog RW, Markusic DM. Update on clinical gene therapy for haemophilia. *Blood* 133(S): 407-414; 2019.