

Inhibición del TFPI: un nuevo paradigma en el tratamiento de la hemofilia A y B mediante terapias de reequilibrio

TFPI inhibition: a new paradigm in the treatment of hemophilia A and B through rebalancing therapies

Daniela Neme .

¹ Grupo Hemos (Hemofilia y Sangrados Congénitos), CABA, Argentina

danielaneme@yahoo.com

Fecha recepción: 19/8/2026

Fecha aprobación: 29/8/2026



NUEVAS DROGAS

HEMATOLOGÍA

Volumen 30 n° 1: 87-94

Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: anticuerpos anti-TFPI, concizumab, marstacimab.

Keywords: anti-TFPI antibodies, concizumab, marstacimab.

Resumen

El tratamiento de la hemofilia A y B atraviesa un cambio de paradigma, evolucionando desde la terapia de reemplazo tradicional hacia estrategias de no reemplazo. Los anticuerpos anti-TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular) son una alternativa terapéutica dentro de estas estrategias. El TFPI es el principal regulador de la fase de iniciación de la coagulación. Su inhibición permite la generación sostenida de trombina de manera independiente de los factores VIII o IX. Este artículo analiza en profundidad dos anticuerpos monoclonales anti-TFPI: concizumab y marstacimab. Ambas terapias ofrecen ventajas críticas: administración subcutánea, farmacocinética estable sin picos ni valles, y universalidad para HA y HB con o sin inhibidores. No obstante, presentan desafíos terapéuticos, incluyendo el riesgo intrínseco de trombosis derivado de interacciones con agentes "bypass" o factores de riesgo basales del paciente. Además, su monitoreo es complejo, ya que el efecto hemostático no se refleja en las pruebas de coagulación de rutina. En conclusión, los agentes anti-TFPI representan una innovación disruptiva

que busca normalizar la hemostasia y mejorar la calidad de vida, aunque requieren una vigilancia clínica estrecha y un manejo especializado de eventos intercurrentes.

Summary

The treatment of hemophilia A and B is undergoing a paradigm shift, evolving from traditional replacement therapy toward non-replacement strategies. Anti-TFPI (tissue factor pathway inhibitor) antibodies are a therapeutic alternative within these strategies. TFPI is the primary regulator of the initiation phase of coagulation; its inhibition allows for sustained thrombin generation independently of factors VIII or IX. This article provides an in-depth analysis of two anti-TFPI monoclonal antibodies: concizumab and marstacimab. Both therapies offer critical advantages: subcutaneous administration, stable pharmacokinetics without peaks and troughs, and universality for both HA and HB, with or without inhibitors. However, they present therapeutic challenges, including the intrinsic risk of thrombosis resulting from interactions with bypassing agents or underlying patient risk

factors. Furthermore, their monitoring is complex, as their hemostatic effect is not reflected in routine coagulation assays. In conclusion, anti-TFPI agents represent a disruptive innovation aimed at normalizing hemostasis and improving quality of life, although they require close clinical surveillance and specialized management of intercurrent events.

Introducción

La profilaxis primaria se considera el tratamiento óptimo para las personas con hemofilia severa, aunque persisten importantes obstáculos para su implementación eficaz⁽¹⁾. El tratamiento de la hemofilia A (HA) y B (HB) ha experimentado una transformación profunda, evolucionando desde la sustitución tradicional de factores hacia el uso de terapias innovadoras de no reemplazo. Estas nuevas alternativas incluyen anticuerpos biespecíficos, terapias génicas y agentes de reequilibrio (que actúan inhibiendo anticoagulantes naturales) para restaurar la generación de trombina. Además, los inhibidores, presentes en hasta un 30% de pacientes con hemofilia A y en alrededor de un 10% con hemofilia B, inactivan el factor infundido, dificultando el manejo de hemorragias y aumentando la morbimortalidad. A diferencia de las infusiones intravenosas frecuentes, los productos de terapia no factor se destacan por su administración subcutánea, lo que reduce significativamente la carga del tratamiento para el paciente; tienen una vida media más larga que permite niveles plasmáticos estables sin los picos y valles de la terapia de reemplazo, y su eficacia es independientemente de la presencia de inhibidores. Sin embargo, estas tecno-

logías introducen desafíos clínicos complejos, particularmente en la gestión de riesgos trombóticos y la respuesta inmunológica^(2,3).

Las estrategias de reequilibrio se basan en el concepto de que el fenotipo hemorrágico de la hemofilia puede mejorar significativamente al desplazar el equilibrio hemostático hacia un estado más procoagulante y aumentar la generación de trombina. Su principal ventaja es que son eficaces tanto en la hemofilia A como en la B, con o sin inhibidores. Por otro lado, la administración del tratamiento tiene un impacto físico y emocional considerable en los pacientes. Los aspectos clave de la carga del tratamiento incluyen dificultades con las inyecciones, como problemas de acceso venoso, interferencia con la vida diaria debido a las inyecciones frecuentes y el tiempo necesario para la preparación y administración del tratamiento. Los factores que contribuyen a la carga del tratamiento pueden incluir tanto la vía como el modo de administración. A diferencia de las terapias de reemplazo de factores y los agentes “bypass” actuales, que se administran por vía intravenosa, los agentes de reequilibrio se administran por vía subcutánea, que es menos invasiva, más sencilla, con menor dolor y menor tiempo de administración, y, por lo tanto, puede mejorar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida del paciente⁽⁴⁾. Los principales agentes de reequilibrio que se encuentran actualmente disponibles en algunos países son: fitusiran (un ARN de interferencia pequeño, que reduce la antitrombina), concizumab y marstacimab (inhibidores del inhibidor de la vía del factor tisular). La tabla 1 describe las ventajas de los agentes de reequilibrio.

Tabla 1. Ventajas de los agentes de reequilibrio

Ventaja	Beneficio para el paciente
Administración subcutánea	Elimina la necesidad de infusiones intravenosas frecuentes
Universalidad	Son efectivos tanto para la HA como para la HB, ya que su mecanismo de acción es independiente de los factores VIII y IX
Eficacia con inhibidores	Funcionan independientemente de la presencia de inhibidores, ofreciendo una alternativa crítica para pacientes con anticuerpos contra los factores
Vida media prolongada	En algunos casos, permiten intervalos de dosificación mucho más espaciados (semanal, mensual o incluso cada dos meses), disminuyendo la carga del tratamiento
Perfil hemostático estable	Tienen el potencial de convertir un fenotipo de hemofilia severa en uno leve mediante la generación constante de trombina
Potencial en otras patologías	Al dirigirse a anticoagulantes naturales, podrían ser útiles en otros trastornos hemorrágicos poco comunes como la deficiencia de factor X o la trombastenia de Glanzmann

Por otro lado, estos agentes de reequilibrio conllevan un riesgo intrínseco de trombosis que requieren un manejo cuidadoso, con medidas preventivas oportunas. Este riesgo se atribuye principalmente a tres mecanismos:

- interacciones farmacológicas, sobre todo cuando se combinan con agentes “bypass”, lo que puede generar una producción excesiva de trombina;
- efecto terapéutico exagerado, produciendo una inhibición excesiva de los anticoagulantes naturales, inclinando la balanza hacia un estado procoagulante patológico y, finalmente,
- desenmascaramiento de riesgos basales: al normalizar la hemostasia, pueden exponerse factores de riesgo preexistentes del paciente, como la edad avanzada, obesidad, comorbilidades cardiovasculares o predisposición genética a la trombosis.

De este modo, la medicina busca un equilibrio óptimo entre la prevención de hemorragias y la minimización de efectos secundarios graves en este nuevo paradigma terapéutico^(3,5,6). A continuación, se describirán las dos drogas desarrolladas para inhibir el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), clasificadas dentro del grupo de agentes de reequilibrio.

El rol del TFPI y la lógica de su inhibición

La actividad procoagulante está estrictamente regulada por tres vías anticoagulantes principales: la antitrombina (AT), el sistema de la proteína C activada (APC) y el TFPI. La AT es una serina proteasa que contribuye a la eliminación de la trombina de la circulación; otros objetivos primarios incluyen FXa y FIXa. La APC y la proteína S desempeñan un papel clave en la homeostasis de la coagulación al inactivar el factor V activado y el FVIIIa⁽⁶⁾. El TFPI es el principal regulador fisiológico de la fase de iniciación de la coagulación. La actividad inhibitoria de TFPI se inicia con la unión del dominio Kunitz-2 (K2) al FXa, lo que resulta en su inhibición y la formación de un complejo binario TFPI-FXa. A continuación, el dominio Kunitz-1 se une al FVIIa en el complejo binario Factor tisular-Factor VII activado (TF-FVIIa) para formar un complejo cuaternario que inhibe la activación posterior del FX. Hay dos isoformas importantes: el TFPI alfa (TFPI α) y el TFPI beta (TFPI β). Las células endoteliales y los megacariocitos son las principales células productoras de TFPI. El TFPI β es la isoforma predominante de TFPI expresada en el endotelio (80% del total)⁽⁷⁾,

unido de forma reversible a las células endoteliales de la pared de los vasos sanguíneos a través de glicosaminoglicanos y sulfatos de heparina (gracias a la interacción con su dominio Kunitz-3)⁽⁸⁾. El TFPI α es secretado por las células endoteliales y está presente en el plasma. El TFPI α también es producida por los megacariocitos y se almacena en las plaquetas quiescentes. El 80% del TFPI plasmático circula unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el 20% lo hace en forma libre⁽⁷⁾.

La posibilidad de utilizar la inhibición de TFPI para controlar la hemofilia A y B se concibió ya en 1991. El uso de anticuerpos anti-TFPI previene la inhibición no solo del FXa, sino también del complejo TF-FVIIa, lo que conduce a la generación continua de FXa en presencia de lesión tisular y la posterior activación de los pasos restantes de la vía común de coagulación, lo que finalmente resulta en una liberación repentina de trombina incluso en ausencia de FVIII o FIX o en presencia de inhibidores⁽⁸⁾.

Concizumab

1. Mecanismo de acción

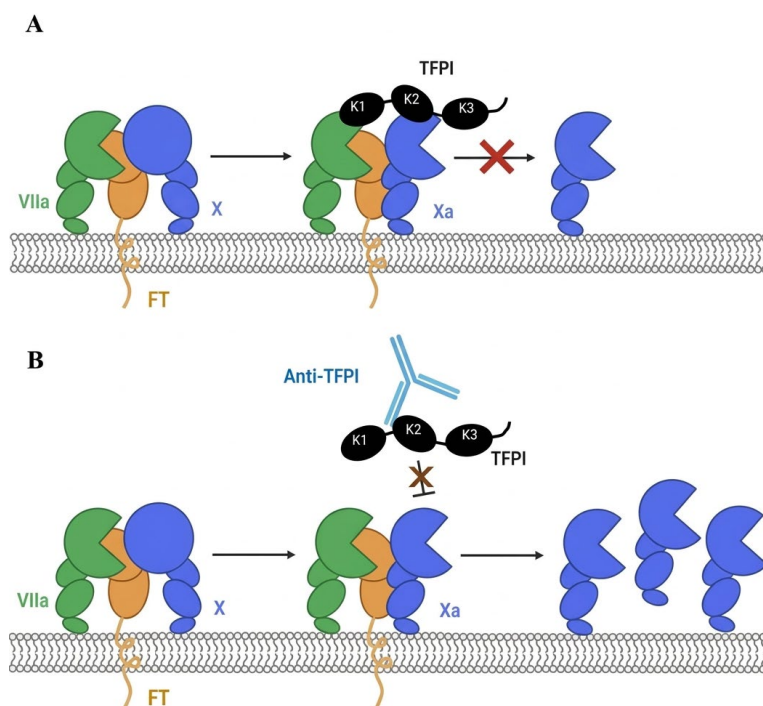
Concizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina G4 (producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino) contra el TFPI. Se une al dominio K2 e impide que el TFPI se una directamente al FXa y que se una indirectamente al complejo TF/FVIIa (Figura 1). El resultado es un aumento en la generación de trombina a través de la vía extrínseca. Concizumab se une con alta afinidad tanto al TFPI soluble como al unido a la membrana. En estado estacionario, luego de múltiples inyecciones subcutáneas, la semivida estimada es de aproximadamente 38 horas⁽²⁾.

2. Administración y dosis

Se administra por vía subcutánea (SC) diariamente mediante un dispositivo tipo lapicera precargada multidosis. Indicado como tratamiento de profilaxis con un esquema actual, optimizado tras medidas de mitigación de riesgo, que consiste en:

- dosis de carga: 1 mg/kg el día 1°
- dosis de mantenimiento: inicialmente 0,2 mg/kg diarios a partir del día 2°
- ajuste de dosis: entre las semanas 5 y 8, la dosis puede ajustarse a 0,15/ 0,20 o 0,25 mg/kg según

Figura 1. A: Mecanismo de acción del TFPI. **B:** Mecanismo de acción de un anticuerpo anti-TFPI (como concizumab y marstacimab). (modificado de ref. 7).



los niveles plasmáticos medidos de concizumab para asegurar que el paciente esté en el rango terapéutico óptimo (200- 4.000 ng/ml)⁽²⁾.

3. Eficacia

Los ensayos clínicos (Explorer) han demostrado una reducción drástica de la tasa anual de sangrado (TAS):

- Explorer 7 (varones ≥ 12 años con hemofilia A y B con inhibidores): demostró la superioridad de la profilaxis con concizumab, con una TAS mediana de 0 frente a 9,8 en el grupo sin profilaxis. En el seguimiento a largo plazo (56 semanas), la TAS mediana se mantuvo baja en 0,8. Además, el 91,8% de las articulaciones diana se resolvieron⁽⁹⁾. Los resultados reportados por los pacientes para medir cambios en su calidad de vida, la carga del tratamiento y sus preferencias personales, indicaron que la administración diaria de este fármaco por vía SC mejoraba significativamente el bienestar físico y emocional en comparación con la ausencia de profilaxis⁽⁴⁾.
- Explorer 8 (varones ≥ 12 años con hemofilia A y B sin inhibidores): mostró una reducción del sangrado del 86% en HA y del 79% en HB en comparación con el tratamiento a demanda. La TAS

mediana fue de 2,9 para HA y 1,6 para HB. El 33% y el 42% de los pacientes con HA y HB respectivamente, se mantuvieron con cero sangrados⁽¹⁰⁾. Los resultados de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) mostraron una mejora clara y estadísticamente significativa a favor de la profilaxis diaria con concizumab⁽¹¹⁾.

- Explorer 10 (niños < 12 años con inhibidores): Los resultados preliminares mostraron una reducción del 82% en la TAS en comparación con el tratamiento a demanda previo. La TAS mediana fue de 0,9 y el 54% de los niños no tuvo ningún sangrado tratado durante las primeras 32 semanas⁽¹²⁾.
- El estudio de una cohorte nacional francesa (de la vida real) informó resultados de 10 pacientes con HB e inhibidor, con una edad media de 23,9 años, de los cuales 6 recibían profilaxis con agentes “bypass” previo. La exposición media a concizumab fue de 22,8 meses. La TAS media mostró una disminución significativa de 9,9 a 0,79. Cuatro pacientes no presentaron ninguna hemorragia durante el tratamiento con concizumab⁽¹³⁾.

4. Seguridad

Concizumab fue generalmente bien tolerado, con reacciones en el sitio de inyección como el evento

adverso más común. Otros eventos incluyen artralgia, infecciones del tracto respiratorio superior y cefalea. Un aspecto crítico fue la aparición de eventos tromboembólicos no fatales que llevaron a una pausa temporal de los estudios en 2020. Se informaron 3 eventos arteriales (infarto de miocardio e infarto renal) y 3 eventos venosos (trombosis venosa profunda, trombosis superficial y embolia pulmonar). Se determinó, además, que los pacientes tenían comorbilidades cardiovasculares y habían usado dosis altas de agentes “bypass” para tratamiento de hemorragias. Luego de ajustar la dosis de concizumab basado en los niveles plasmáticos y de implementar guías estrictas de manejo de los sangrados, no se reportaron nuevos eventos trombóticos en los periodos de extensión de los ensayos. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (raras). Se observaron niveles elevados de dímero D y del fragmento 1+2 de protrombina en <9% de pacientes (pueden no ser marcadores predictivos fiables para la toma de decisiones clínicas ante la sospecha de trombosis)^(9,10,14).

En pacientes sin inhibidores, la información de prescripción indica que la profilaxis con concentrado de factor (tanto FVIII como FIX) debe suspenderse al menos 24 horas antes de comenzar con concizumab. Para pacientes con inhibidores, se recomienda suspender el rFVIIa 12 horas antes de iniciar concizumab. Para el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa), se recomienda comenzar con concizumab al menos 48 horas después de la última dosis.

5. Manejo de hemorragias y cirugías

- hemorragias: los sangrados intercurrentes deben tratarse con la dosis más baja aprobada de factor o agentes “bypass”. Debido a la sinergia potencial en la generación de trombina, se deben evitar las dosis altas para minimizar riesgos trombóticos.
- cirugías:
 - menores: generalmente pueden realizarse sin ajustar la dosis de concizumab.
 - mayores: se recomienda suspender concizumab 4 días antes del procedimiento para permitir su eliminación y manejar la hemostasia con factores o agentes “bypass” según la práctica estándar. Concizumab se reinicia entre 10 y 14 días después de la cirugía⁽¹⁴⁾.

6. Inmunogenicidad

En el estudio Explorer 7 alrededor de un 27% de pacientes desarrollaron anticuerpos antidroga (AAD), mientras que en el estudio Explorer 8, el 14% de los pacientes con HA y el 9% con HB presentaron AAD en forma transitoria. Estos AAD en la gran mayoría fueron de bajo título sin impacto clínico significativo^(9,10).

7. Pruebas de laboratorio

No se observó ninguna interferencia significativa con los ensayos estándar como el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), tiempo de protrombina (TP), ni con la medición de la actividad de FVIII/ FIX y determinación de inhibidores (tanto con método coagulométrico como cromogénico)⁽¹⁴⁾.

Marstacimab

1. Mecanismo de acción

Marstacimab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 (producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino)⁽¹⁵⁾ contra el TFPI (tanto al soluble como al unido a la membrana), que al igual que concizumab, se une al dominio K2. Administrado en forma SC, tiene una vida media terminal de 16-18 días⁽¹⁶⁾.

2. Administración y dosis

Administrado por vía SC a una dosis fija independientemente del peso o la edad, marstacimab favorece la generación constante de trombina y la prevención de hemorragias en pacientes con hemofilia A y B. Se presenta en una lapicera precargada monodosis de 150 mg. El esquema indicado es:

- dosis de carga: 300 mg/kg
- dosis de mantenimiento: 150 mg, una vez/semana
- ajuste de dosis: en caso de hemorragias recurrentes, la dosis de profilaxis puede ajustarse a 300 mg SC por semana^(15,16).

3. Eficacia

El estudio BASIS Fase 3 (en varones ≥12 años con hemofilia A y B) demostró una reducción significativa de la TAS:

- pacientes sin inhibidores:
 - versus tratamiento a demanda: reducción del 92% (de 39,9 a 3,2 eventos por año). 30% de los pacientes con marstacimab se

mantuvieron con cero sangrados.

- versus profilaxis con FVIII/FIX: reducción del 35,5% (de 7,9 a 5,1 eventos por año), demostrando no inferioridad y superioridad estadística. (Pacientes con cero sangrados 25% vs 35% con marstacimab)
- efecto articular: el 92% de las articulaciones diana (>3 hemorragias espontáneas en 6 meses) se resolvieron en el grupo previo a demanda y el 80% en el grupo previo de profilaxis, luego de un año en tratamiento con marstacimab⁽¹⁷⁾.
- pacientes con inhibidores: marstacimab demostró ser superior al tratamiento previo con agentes “bypass” a demanda, logrando una reducción significativa de la TAS (de 19,8 a 1,4). Además, **marstacimab** demostró mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), con una menor carga de enfermedad física, incluyendo menos dolor articular e inflamación, y una mayor facilidad de movimiento, en comparación con el tratamiento previo a demanda⁽¹⁸⁾.
- la mayoría de las articulaciones diana se resolvieron durante el estudio⁽¹⁹⁾.

Los resultados preliminares del estudio BASIS-KIDS (menores de 18 años) demostraron una reducción del 92% en las hemorragias en pacientes con inhibidores (previamente en terapia a demanda). La TAS disminuyó de 18,9 con el tratamiento a demanda a 1,4 con marstacimab. En los pacientes sin inhibidores (previamente en profilaxis de rutina) se registró una reducción del 45% en la TAS pasando de 3,5 a 1,8 con el nuevo tratamiento. Cabe destacar que, en el grupo de 6 a 12 años, la dosis de carga de marstacimab fue de 150 mg y la de mantenimiento de 75 mg semanal. No hay informes en relación al grupo etario de menor edad⁽²⁰⁾.

4. Seguridad

Marstacimab mostró un perfil de seguridad favorable y bien tolerado. Las reacciones en el sitio de inyección fueron el evento adverso más común informado. Otros eventos incluyen prurito, erupción cutánea, cefalea, hipertensión arterial. Durante el estudio primario (12 meses) no se informaron eventos trombóticos. En el estudio de extensión (OLE) se reportaron 2 eventos trombóticos (1 paciente con otros factores de riesgo trombótico y el segun-

do caso con asociación incierta)^(18,19). Se observaron niveles elevados de dímero D y del fragmento 1+2 de protrombina en algunos pacientes, sin traducción en complicaciones clínicas.

5. Manejo de hemorragias y cirugías

- hemorragias: los sangrados intercurrentes deben tratarse con la dosis más baja aprobada de factor o agentes “bypass” (dosis máxima de rFVIIa: 90 µg/kg cada 2 horas y de CCPa: 100 UI/kg en 24 horas). El uso concomitante de marstacimab con otros fármacos hemostáticos puede aumentar potencialmente el riesgo de trombosis⁽¹²⁾. En el estudio BASIS, el 64,7% de los pacientes sin inhibidor, con hemorragias agudas, resolvieron los eventos con una sola dosis de factor⁽²¹⁾.
- cirugías:
 - menores: generalmente pueden realizarse sin interrumpir la dosis de marstacimab.
 - mayores: se recomienda suspender marstacimab 7 días antes del procedimiento. Durante el periodo perioperatorio, se debe manejar el tratamiento según la práctica clínica habitual con concentrados de factores de coagulación o agentes “bypass”⁽¹⁵⁾.

6. Inmunogenicidad

En el estudio de Fase 3 (BASIS), se reportó una prevalencia de AAD del 20%, generalmente de título bajo y de carácter transitorio, resolviéndose en la mayoría de los participantes antes de finalizar el estudio. La presencia de estos anticuerpos se consideró inconsecuente para la seguridad y la eficacia del tratamiento^(17,18).

7. Pruebas de laboratorio

Marstacimab no produce cambios clínicamente significativos en las pruebas estándar de coagulación como el TTPA y TP⁽¹⁵⁾.

Monitoreo de los anti-TFPI

Otro aspecto a tener en cuenta es que los agentes anti-TFPI, como el concizumab y el marstacimab, presentan el desafío de que su efecto hemostático no se refleja en las pruebas de coagulación rutinarias. Las fuentes indican que los ensayos globales de coagulación, deberían resultar herramientas de monitoreo valiosas antes, durante y después de la administración de estos agentes. Sin embargo, las pruebas de generación de trombina requieren una

estandarización internacional antes de que puedan servir formalmente como biomarcadores clínicos, y, por otro lado, no siempre están disponibles (sobre todo en la urgencia)^(3,5,6).

Conclusión

Los agentes anti-TFPI como concizumab y marstacimab, representan una innovación disruptiva que marca un cambio de paradigma desde la terapia de reemplazo tradicional hacia estrategias de no reemplazo en el tratamiento de la hemofilia A y B. Sus principales beneficios radican en la administración subcutánea (que reduce significativamente la carga del tratamiento), un perfil hemostático estable sin los picos y valles de las terapias tradicionales, y su universalidad, siendo efectivos para ambos tipos de hemofilia independientemente de si el paciente presenta inhibidores o no. No obstante, esta alternativa introduce desafíos clínicos complejos, principalmente un riesgo intrínseco de trombosis (derivado

de la interacción con agentes "bypass" o de factores de riesgo basales del paciente) y la dificultad en su monitoreo, debido a que su efecto hemostático no se refleja en las pruebas de coagulación de rutina. En conclusión, si bien estas terapias de reequilibrio prometen normalizar la hemostasia y mejorar de forma sustancial la calidad de vida de los pacientes, su éxito clínico depende de una vigilancia estrecha y de un manejo altamente especializado ante eventos intercurrentes.

NOTA: a la fecha de redacción de este artículo, en Argentina, concizumab está aprobado por la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) y se encuentra disponible para su uso en pacientes ≥ 12 años con hemofilia A o B con inhibidores. Marstacimab ha sido aprobado por la ANMAT (pero aún no está disponible) para su uso en pacientes > 12 años con hemofilia A o B sin inhibidores.

Declaración de conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Novo Nordisk, CSL Behring y Pfizer por conferencias. Por parte de Novo Nordisk, Biomarin, Pfizer y Roche por actividades educativas. Por parte de Sanofi fondos para un miembro de su equipo de trabajo, y por parte de Novo Nordisk, Biomarin, Pfizer, CSL Behring y Roche honorarios por consultoría / asesoría.

Bibliografía

1. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K et al. Concizumab restores thrombin generation potential in patients with haemophilia: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling results of concizumab phase 1/1b data. *Haemophilia* 2019; 25:60-66
2. Castaman G, Jimenez-Yuste V, Mahlangu J, et al. Concizumab, a Non-Replacement Therapy for Persons with Hemophilia with Inhibitors. *J. Clin. Med.* 2025; 14:2961
3. C Ozelo M, Chowdary P, Young G, et al. New Treatment in Haemophilia: Challenges, Controversies and Uncertainties. *Haemophilia* 2026; 0:1-8
4. Tran H, von Mackensen S, Abraham A et al. Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8: e102476
5. Kenet G, Levy-Mendelovich S, Livnat T, et al. Challenges in Balancing Hemostasis and Thrombosis in Therapy Tailoring for Hemophilia: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2026; 27:1373
6. Van Thillo Q and Hermans C. Rebalancing agents in hemophilia: knowns, unknowns, and uncertainties. *Haematologica* 2025; 110:2902-2912
7. Chowdary P. Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab. *Drugs* 2018 May 29;78(9):881-890
8. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. Concizumab restores thrombin generation potential in patients with haemophilia: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling results of concizumab phase 1/1b data". *Haemophilia* 2019; 25: 60-66
9. Mahlangu J, Boban A, Bruzelius M, et al. Concizumab in hemophilia with inhibitors: longer-term efficacy and safety results from the phase 3 explorer7 study. *Blood Advances* 2026;10 (6):1854-1863
10. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, et al. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Haematol.* 2024;11: e891-904
11. Angchaisuksiri A, von Mackensen S, Apte S et al. Con-

- cizumab prophylaxis in people with hemophilia A or B without inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer8 study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2025;9: e102705
12. Trakymienė SS, Bhat R, Chan AK y col. Concizumab prophylaxis in paediatric participants with haemophilia A/B with inhibitors in the phase 3 Explorer 10 study: efficacy, safety and PK/PD results from 32-week cut-off. OC 02.1. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress 2026; Paris, France, 11-15 July 2026
 13. Galeotti C, Rauch A, atti , et al. Real-World Effectiveness and Safety of Concizumab Prophylaxis in Hemophilia: Results From a National French Cohort. *Haemophilia* 2026; 32:914-922
 14. U.S. Food and Drug Administration Alhemo R (concizumab-mtci). Injection, for Subcutaneous Use Initial U.S. Approval: 2024 (Silver Spring, 2024), https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761315s000lbl.pdf
 15. Ficha técnica de autorización de la Agencia Europea de Medicamentos (2024) https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/hympavzi-epar-product-information_es.pdf
 16. Mahlangu J. Marstacimab for the Treatment of Hemophilia A or B. *Biologics: Targets and Therapy* 2025;19: 379–386
 17. Matino D, Palladino A, Taylor C, et al. Marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B without inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial. *Blood* 2025;146(14):1654-1663
 18. Matino D, Acharya S, Taylor C, et al. Efficacy and safety of marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B with inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial. *Blood* 2026;147(9):920-931
 19. Kim HK. Long-term effect of marstacimab on joints that bleed frequently in people living with severe hemophilia without inhibitors: A plain language summary of publication. *Ther Adv Hematol* 2026. DOI: 10.1177/20406207261435233
 20. Kenet G. Marstacimab prophylaxis in pediatric participants with hemophilia A or B with or without inhibitors: interim results from the phase 3 BASIS KIDS trial. Abstract No. LB 02.1. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress 2026; Paris, France, 11-15 July 2026
 21. Kim HK. Management of bleeds in people living with hemophilia A or B without inhibitors and receiving marstacimab: A plain language summary of publication from the BASIS study. *Ther Adv Hematol* 2026. DOI: 10.1177/20406207261435225



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.