

Comparación indirecta de terapias génicas en la hemofilia A con uso de inteligencia artificial generativa

Indirect comparison of gene therapies in hemophilia A with use of generative artificial intelligence

Manuel Rodríguez-López^{1*}, María T. Álvarez-Román², Michael Calviño-Suárez³, Carmen Albo-López^{1,4}, Ramiro J. Nuñez-Vázquez⁵, Raquel Ocampo-Martínez¹, Carlos Pérez-Miguez⁶ y Adrián Mosquera-Orgueira^{6,7}

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo, Vigo, Pontevedra; ²Sección de Trombosis y Hemostasia, Hospital Universitario La Paz, Madrid; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña; ⁴Instituto de Investigación Sanitaria Galicia-Sur, Vigo, Pontevedra; ⁵Unidad de Trombosis y Hemostasia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁶Grupo de Hematología Computacional y Genómica del Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela; ⁷Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. España

Resumen

Introducción: La terapia génica está revolucionando el tratamiento de la hemofilia A, con resultados prometedores, pero distintos perfiles de seguridad y eficacia. **Objetivo:** Comparar indirectamente la eficacia y la seguridad de valoctocogén roxaparvovec (VR) y giroctocogén fitelparvovec (GF). **Material y método:** Se analizaron los datos publicados de VR y GF. Para las comparaciones se usaron pruebas estadísticas propuestas por ChatGPT-4o. **Resultados:** En cuanto a niveles de factor VIII > 5%, no hay diferencias significativas a 24 meses ($p = 0.516$). En la tasa anualizada de sangrado total se producen reducciones similares, sin significancia estadística ($p = 0.263$). El GF mostró menor necesidad de corticosteroides ($p = 0.0012$). El 81,3% de los pacientes con VR no presentaron sangrados, significativamente superior al 64% de los tratados con GF ($p = 0.014$). **Conclusiones:** Ambas terapias son eficaces, pero con limitaciones. El GF destaca por el menor uso de corticosteroides y la estabilidad del factor VIII. El VR logra un mejor control de los sangrados espontáneos. Estas diferencias reflejan desafíos en el diseño y la comparación de estudios clínicos, y se requieren evaluaciones adicionales.

Palabras clave: Terapia génica. Hemofilia A. Valoctocogén. Roxaparvovec. Giroctocogén. Fitelparvovec.

Abstract

Introduction: Gene therapy revolutionises treatment in haemophilia A, with promising results, but different safety and efficacy profiles. **Objective:** To indirectly compare efficacy and safety of valoctocogene roxaparvovec (VR) and giroctocogene fitelparvovec (GF). **Material and method:** Published data of VR and GF were analysed. Statistical tests proposed by ChatGPT-4o were used for comparisons. **Results:** FVIII levels > 5%, no significant differences at 24 months ($p = 0.516$). For total annualized bleeding rate, similar reductions without statistical significance ($p = 0.263$). GF showed less need for corticosteroids ($p = 0.0012$). 81.3% of RV patients had no bleeding, significantly higher than 64% of GF ($p = 0.014$). **Conclusions:** Both therapies are effective, with limitations. GF stands out for lower corticosteroid use and FVIII stability. RV has better control of spontaneous bleeding. These differences reflect challenges in clinical study design and comparison, and further evaluation is needed.

Keywords: Gene therapy. Hemophilia A. Valoctocogene. Roxaparvovec. Giroctocogene. Fitelparvovec.

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López
E-mail: Totsalcamp14@hotmail.com

Fecha de recepción: 12-01-2025
Fecha de aceptación: 20-03-2025
DOI: 10.24875/RHT.25000002

Disponible en línea: 20-04-2026
Hemost Trombos. 2026;3(1):18-22
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hemofilia A está causada por mutaciones en el gen *F8*, que proporciona instrucciones para producir el factor VIII (F8), una proteína necesaria para que la sangre coagule. Sin F8 funcional, la sangre no puede coagularse correctamente, lo que provoca episodios de sangrado prolongados^{1,2}. El carácter monogénico de la hemofilia¹, tanto A como B, la convierten en una enfermedad ideal para explorar las opciones de terapia génica. La terapia génica con adenovirus asociados (AAV) dirigida al hígado ofrece la posibilidad de una curación funcional, que no definitiva, de esta patología^{3,4}. Hasta el momento se dispone de una terapia génica con AAV serotipo 5, aprobada para su uso en la hemofilia A, el valoctocogén roxaparvovec (VR) (Roctavian®, BioMarin Lab)⁵, disponible en algunos países del mundo. Los resultados del ensayo clínico de fase III con 134 participantes que recibían una infusión única de vector AAV 5 serotipo 5 y completaban más de 51 semanas de seguimiento fueron publicados en 2022⁶. En los 132 participantes negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana, el nivel medio de actividad del F8 en las semanas 49 a 52 había aumentado un 41,9%. En los 112 participantes “roll-over”, las tasas medias anualizadas de uso de concentrado de F8 y de hemorragia tratada después de la semana 4 habían disminuido tras la infusión un 98,6% y un 83,8%, respectivamente. Todos los participantes presentaron al menos un evento adverso, pero solo fueron graves en 22 (16,4%). Se reportó elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) en el 85,8% de los participantes y un 79,7% recibieron corticoterapia. No se describieron inhibidores contra el F8.

En el último congreso de la American Society of Hematology (San Diego, diciembre de 2024) se presentaron los prometedores resultados del ensayo clínico fase III AFFINE para el giroctocogén fitelparvovec (GF), una nueva terapia génica con un AAV de serotipo 6 dirigido a los hepatocitos⁷. Este vector codifica una variante del F8 humano con depleción del dominio B, tras la administración de una dosis única, con el fin de inducir la síntesis endógena sostenida de F8 en individuos con hemofilia A. En el estudio, 75 participantes recibieron una dosis de GF con una mediana de duración del seguimiento de 16,8 meses (intervalo: 7,8-44,4). De estos, 50 se incluyeron en la población de eficacia (mediana de la duración del seguimiento: 33,6 meses [intervalo: 14,5-44,4]). Se observó una reducción estadísticamente significativa de la tasa anualizada de sangrado total media (de 4.73 a 1.24) desde la semana

12 hasta ≥ 15 meses tras la infusión, en comparación con la profilaxis previa. En el mes 15, el 84% de los participantes tenían una actividad del F8 $> 5\%$ y el 82,2% ($n = 29$) la mantenían en el año 2. Se redujo la tasa anualizada de sangrado tratado durante la semana 12 y hasta ≥ 15 meses tras la infusión de 4.08 a 0.07. El 64% de participantes no presentaron hemorragias y el 88% no presentaron hemorragias tratadas. Se redujo el consumo de F8 un 99,8% y solo el 1,3% de los participantes reanudaron la profilaxis 16,1 meses tras la infusión. Se reportaron 624 eventos adversos en un 98,7% de los participantes, de ellos solo 26 graves, siendo la pirexia el más común (54,7%). En el 46,7% de los participantes se observó elevación de la ALT y el 38,7% presentaron cefalea. El 62,7% de los participantes recibieron al menos una dosis de corticosteroides por elevación de la ALT o por reducción del nivel de F8, durante un tiempo total medio de tratamiento de 114,6 días (rango: 11-296). El 49,3% de los receptores alcanzaron un nivel transitorio de F8 $> 150\%$ (ensayo cromogénico) y el 30,7% ($n = 23$) recibieron anticoagulación profiláctica. Con estos resultados, Sangamo Therapeutics se propone solicitar la aprobación de esta nueva terapia génica a las autoridades competentes de los Estados Unidos de América.

Por otro lado, se reconoce el potencial de ChatGPT como una herramienta de apoyo a los profesionales de la salud en la toma de decisiones, en este caso en el campo de la hemofilia⁸. De hecho, ya existen aplicaciones disponibles gratuitamente (<https://codigorojo.tech/home/>) para los hematólogos y otros especialistas. Ante la no disponibilidad de comparaciones indirectas ajustadas entre estas terapias génicas, la inteligencia artificial generativa ofrece la posibilidad de realizar una comparación indirecta entre ellas.

El objetivo de este estudio fue comparar de manera indirecta la terapia génica ya aprobada en hemofilia A (VR) con la nueva terapia génica pendiente de aprobación (GF).

Método

Se comparan VR y GF según los resultados de los ensayos clínicos de fase III reportados por Ozelo et al.⁶ para VR y por Leavitt et al.⁷ para GF. Se realiza el análisis de significación estadística en función de los test propuestos por ChatGPT-4o. Las variables analizadas son el nivel plasmático de F8 a los 12 y 24 meses, la tasa anualizada de sangrado total y el porcentaje de reducción de pacientes con 0 sangrados espontáneos, la reducción del consumo de

Tabla 1. Resultados de los ensayos clínicos de fase III

Parámetros	Giroctocogén fitelparvec (n = 75)	Valoctocogén roxaparvec (n = 134)
F8:C (12/24 meses)	84% > 5%*/82,8% > 5%	88,1% > 5%/77% > 5%
TAS total/reducción de sangrados espontáneos tratados	1,24/73,76%	0,8/81,3%
Reducción de consumo de F8	99,8%	98,6%
Efectos adversos comunes	Fiebre (54,7%), elevación ALT (46,7%)	Elevación ALT (85,8%), cefalea (38,1%)
Uso de corticosteroides/tiempo de tratamiento (media)/efectos secundarios	62,7%/114,6 días (rango: 11-296)/25,3%	79%/234,5 (rango: 22-551)/72%
Reinicio de la profilaxis	1,3%	0%
Anticoagulación profiláctica	30,7% (por F8 ≥ 150%)	0%

*Mes 15.

ALT: alanino aminotransferasa; F8:C: factor 8 ensayo coagulativo; TAS: tasa anualizada de sangrado.

concentrados de F8, los efectos secundarios comunes, la elevación de la ALT y uso de corticosteroides, el reinicio de la profilaxis con concentrados de F8 y el uso de anticoagulación profiláctica (Tabla 1). Además, se analiza el porcentaje de descenso de los niveles de F8 con el tiempo.

Resultados

En la tabla 1 se pueden ver las variables comparadas. La publicación de Ozelo et al.⁶ es elegida por su tiempo de seguimiento, que es comparable al del ensayo AFFINE⁷ ChatGPT-4o considera que ambas terapias son efectivas, pero existen diferencias notables, en algunos casos con significación estadística, para las que se aplican diferentes pruebas. En caso de comparar proporciones, opta por usar la prueba χ^2 , y si el tamaño muestral es pequeño opta por el test exacto de Fischer. Para comparar medias o reducciones en porcentajes opta por el test t-independiente si los datos son normales, y por la prueba U de Mann-Whitney si no lo son. Por ejemplo, para el porcentaje de pacientes que reciben profilaxis antitrombótica, dado que las proporciones son muy bajas o son eventos raros (1,3% para GF y 0% para VR), considera el uso del test exacto de Fisher indicando que es más apropiado que la prueba χ^2 . Cuando compara las medias de duración de la corticoterapia, al proporcionar medias, desviaciones estándar estimadas (basadas en el rango) y tamaños de muestra, considera adecuado aplicar el t-test independiente para la comparación. Cuando compara, por ejemplo, proporciones de dos grupos independientes, de mayor tamaño, opta

por la prueba Z para proporciones porque los tamaños de muestra y las frecuencias esperadas cumplen con las condiciones de aplicabilidad, haciéndolo un método eficiente y válido. Sin embargo, dado el tamaño de la muestra, la prueba χ^2 habría sido igualmente apropiada en este escenario. En cuanto al porcentaje de pacientes con niveles plasmáticos de F8 > 5% a los 24 meses, no parece existir una diferencia estadísticamente significativa entre ambas terapias ($p = 0,516$, prueba χ^2). Respecto a la proporción de pacientes que retoman la profilaxis tras recibir una u otra terapia tampoco se objetiva una diferencia estadísticamente significativa ($p = 1,0$, prueba exacta de Fischer), y tampoco en la reducción observada de la tasa anualizada de sangrado ($p = 0,263$, estadístico Z). Diferente es la valoración de la elevación de la ALT: el análisis indica una diferencia en el perfil de seguridad a favor del GF, estadísticamente significativa ($p = 0,0012$, prueba χ^2), aunque es destacable el alto porcentaje de pacientes que requirieron anticoagulación profiláctica con este último (30,7%). Este aumento de la ALT podría ser la causa de la diferencia estadísticamente significativa en el uso de corticosteroides (mayor en los receptores de VR, $p = 0,0075$, estadístico Z) incluso ajustando el cálculo a la mayor n en el grupo de VR, además de la mayor duración de la terapia en estos últimos (media 234,5 días frente a 114,6 días, $p = 6,93 \times 10^{-12}$, t-test independiente, a favor de GF) y los efectos secundarios (72% de los pacientes frente al 25,3%, $p = 7,38 \times 10^{-11}$, prueba Z para proporciones, a favor de GF). No existe diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,193$, estadístico Z) en la reducción del porcentaje de pacientes con 0 sangrados espontáneos tratados

Tabla 2. Fortalezas y debilidades de las terapias génicas para la hemofilia A

Ítem	Giroctocogén fitelparvovec	Valoctocogén roxaparvovec
Estabilidad del factor VIII	+++	++
Uso de corticoterapia	++	+
Efectos secundarios de los corticosteroides	++	+
Reducción de sangrados espontáneos	++	+++

(81,3% frente a 73,76%), pero sí en el porcentaje de pacientes con 0 sangrados espontáneos ($p = 0.0055$, estadístico Z). Por último, se aplica una prueba de razón de diferencias entre dos grupos independientes para comparar la disminución de las proporciones de pacientes con niveles de F8:C > 5%. Para el GF, el valor p para la disminución es de 0,872 (la disminución en los niveles de F8:C del 1,2% entre los meses 15 y 24 no es estadísticamente significativa). Para el VR, el valor de p es de 0,018 (la disminución de los niveles de F8:C del 11,1% entre los meses 12 y 24 es estadísticamente significativa). La comparación entre ambas terapias muestra un valor p de diferencia de 0,114, sin alcanzar la significación estadística ($p > 0,05$), y concluye que la diferencia podría no ser estadísticamente significativa.

Con los resultados obtenidos, podría decirse que el GF destacaría por la estabilidad de los niveles de F8, por lo menos en esta fase más inicial y en términos de seguridad (con significación estadística) por la menor incidencia de elevación de la ALT o la menor necesidad de corticoterapia, la duración y los efectos secundarios de la misma. La fortaleza del VR residiría en la reducción de los sangrados espontáneos tratados y en la mayor proporción de pacientes libres de estos eventos.

Conclusiones

Las terapias génicas en la hemofilia A, aunque prometedoras, aún están lejos de lo que sería deseable, especialmente cuando se comparan con la terapia génica en la hemofilia B. Las dos terapias génicas para la hemofilia A, con sus pros y sus contras (Tabla 2), muestran limitaciones por razones bien conocidas. El GF parece ofrecer una expresión más duradera del F8, por lo menos en los primeros 2 años tras la infusión,

con un aparente menor descenso porcentual con el tiempo. Además, se observan una menor elevación de la ALT y un menor uso de corticosteroides (y durante menos tiempo), lo cual podría indicar una menor inmunogenicidad frente al AAV serotipo 6. Sin embargo, se necesitan más seguimiento a largo plazo y análisis comparativos directos para confirmar estas ventajas. De hecho, ChatGPT-4o nos recuerda la dificultad de comparar dos estudios con diferentes diseños y poblaciones, pero aun así se obtienen conclusiones interesantes respecto a uno u otro tratamiento. El análisis efectuado no está ajustado, sino que es una evaluación estadística pura, a diferencia de las comparaciones indirectas ajustadas, pero en nuestra opinión aporta una primera información muy valiosa que podría ayudar a seleccionar una u otra terapia génica, en caso de que el GF sea aprobado por las agencias reguladoras, empezando por la Food And Drug Administration. Hay que recordar que ChatGPT-4o no está validado para este tipo de análisis y se necesitan más estudios para legitimar su empleo con estos fines, especialmente en lo que se refiere a la selección de las pruebas estadísticas, pero podría resultar en una herramienta interesante y accesible para estas evaluaciones.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que se utilizó una herramienta de inteligencia artificial para el análisis de datos.

Referencias

1. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias — from royal genes to gene therapy. *New Engl J Med.* 2001;344:1773-9.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe WS, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(Suppl 6):1-158.
3. Coppola A, Franchini M. Advances in the management of hemophilia and bleeding disorders: achievements and perspectives. *Semin Thromb Hemost.* 2025;51:2-4.
4. Ay C, Frenzel L, Pinachyan K, Le Quellec S. Gene therapy for haemophilia A and B, from basic principles to clinical implementation: an illustrated review. *Haemophilia.* 2024;30:5-15.
5. Samelson-Jones BJ, Small JC, George LA. Roctavian gene therapy for hemophilia A. *Blood Adv.* 2024;8:5179-89.
6. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, Giermasz A, Leavitt AD, Laffan M, et al. Valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med.* 2022;386:1013-25.
7. Leavitt AD, Kavakli K, Frenzel L, Antmen AB, Ozelo M, Matino D, et al. Efficacy and safety of giroctocogene fitelparvovec in adults with moderately severe to severe hemophilia A: primary analysis results from the phase 3 AFFINE gene therapy trial. *Blood.* 2024;144(Suppl 1): 1053-5.
8. Van de Wyngaert C, Iarossi M, Hermans C. How good does ChatGPT answer frequently asked questions about haemophilia? *Haemophilia.* 2023;29:1646-8.