

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional /Valle-Chafloque A, Uchofén-Mondragón K, Pinedo-Castillo L, Zumarán-Núñez CJ, Dávila-Vigil DF, Barboza JJ. Concizumab en pacientes con Hemofilia A/B: una revisión sistemática. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 6 de octubre de 2022 [citado 7 de octubre de 2022];15(Supl. 1). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.%201.1539](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.%201.1539)

Recibido / 30/05/2022

Aceptado / 01/09/2022

Publicación en Línea / 06/10/2022



Concizumab en pacientes con Hemofilia A/B: una revisión sistemática **Concizumab in patients with Hemophilia A/B: a systematic review**

Ana Valle-Chafloque^{1,2a}, Karen Uchofén-Mondragón^{1,2a}, Liseth Pinedo-Castillo^{1,2a},
Carlos J. Zumarán-Núñez^{1,2a}, Delia F. Dávila-Vigil^{2,b}, and Joshuan J. Barboza^{2,c*}

¹ *Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Señor de Sipan, Chiclayo.*

² *Universidad Señor de Sipan, Chiclayo, Perú*

a. *Estudiante de medicina humana*

b. *Médica, especialista en Cirugía General*

c. *Doctor en investigación clínica*

ORCID

Ana Valle-Chafloque: <https://orcid.org/0000-0001-7265-8766>

Karen Uchofén-Mondragón: <https://orcid.org/0000-0002-5098-0815>

Liseth Pinedo-Castillo: <https://orcid.org/0000-0002-7018-4939>

Carlos J. Zumarán-Núñez: <https://orcid.org/0000-0003-0264-2181>

Delia Dávila Vigil: <https://orcid.org/0000-0003-1890-0341>

Joshuan J. Barboza-Meca: <https://orcid.org/0000-0002-2896-1407>

Financiamiento: Ninguno

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés

Correspondencia:

Joshuan J. Barboza-Meca

E-mail : jbarbozameca@relaped.com

Dir: Juan del Corral 937. El Bosque, Trujillo, Perú Tel. +51 992108520

RESUMEN

Objetivo: Evaluamos sistemáticamente la eficacia de Concizumab en pacientes con Hemofilia A/B. **Material y Métodos:** Se buscaron en cinco bases de datos hasta mayo de 2022 ensayos controlados aleatorios en adultos con Hemofilia A/B grave con o sin inhibidores tratados con Concizumab en comparación con la atención estándar o el placebo. Los resultados fueron los episodios de hemorragia (ABRs), el dímero D, el fragmento de protrombina 1.2, los niveles de fibrinógeno, el tiempo de protrombina, la nasofaringitis y la infección del tracto respiratorio superior. **Resultados:** Se incluyeron dos ECA (n = 86). En ambos estudios, se observó una disminución de las tasas de hemorragia con niveles elevados de concizumab. Además, ambos estudios apoyan el uso de concizumab como terapia profiláctica segura y bien tolerada administrada por vía subcutánea en todos los pacientes con hemofilia. El placebo fue el comparador en un ECA, mientras que Eptacog alfa (activado) rFVIIIa fue el comparador en el otro ECA. La dosis de concizumab en los ECAs osciló entre 0,15, 0,20, 0,25, 0,5 y 0,8, mg/kg con tiempos de seguimiento entre 42 días y 24 semanas. **Conclusiones:** No se puede estimar ni recomendar la eficacia y seguridad de Concizumab para el tratamiento de pacientes con Hemofilia A/B debido a la débil evidencia y bajo número de estudios pertinentes que respalden su uso.

Palabras claves: Concizumab, Hemofilia, Revisión sistemática (**Fuente:** DeCS-BIREME).

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

ABSTRACT

Objective: We systematically assessed the efficacy of Concizumab in patients with Hemophilia A/B. **Material and Methods:** Five databases were searched up to May 2022 for randomized controlled trials in adults with severe Hemophilia A/B with or without inhibitors treated with Concizumab compared to standard care or placebo. Outcomes were bleeding episodes (ABRs), D - dimer, prothrombin fragment 1.2, fibrinogen levels, prothrombin time, nasopharyngitis, and upper respiratory tract infection. **Results:** Two RCTs (n = 86) were included. In both studies, decreased bleeding rates were observed at high levels of concizumab. Furthermore, both studies support the use of concizumab as a safe and well-tolerated prophylactic therapy administered subcutaneously in all haemophilia patients. Placebo was the comparator in one RCT, while Eptacog alfa (activated) rFVIIIa was the comparator in the other RCT. The dosing of concizumab in the RCTs ranged from 0.15, 0.20, 0.25, 0.5 and 0.8, mg/kg with follow-up times between 42 days and 24 weeks. **Conclusion:** The efficacy and safety of Concizumab for the treatment of patients with Hemophilia A/B cannot be estimated or recommended due to the weak evidence and low number of relevant studies supporting its use.

Key words: Concizumab, Hemophilia, Systematic review (Source: MeSH).

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una condición genética con manifestaciones clínicas que incluyen la presencia de hemorragias. Se sabe que las hemofilias A y B están causadas por una deficiencia de los factores de coagulación VIII y IX (1). Durante mucho tiempo se ha buscado la corrección genética de la hemofilia, con el objetivo de permitir que una persona con deficiencia congénita de factor VIII o factor IX sintetice el factor de coagulación endógeno adecuado para minimizar el número de infusiones repetidas y molestas, así como la carga emocional del riesgo de hemorragias continuas (2).

Concizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado de alta afinidad contra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), que está indicado como tratamiento profiláctico para pacientes con Hemofilia A, Hemofilia B, con o sin inhibidores por la vía de administración subcutánea (3). El TFPI es un potente inhibidor de la fase de iniciación de la coagulación, más concretamente de la activación del factor X (FX) a FXa por el complejo TF/FVIIa (4).

Debido a las desventajas del estándar de oro para el tratamiento de la hemofilia, actualmente se están desarrollando nuevos fármacos para mejorar la calidad de vida y prevenir futuras complicaciones del paciente con hemofilia (5).

Según H. Eichler et al, señala en su ensayo aleatorio sobre la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica del concizumab en personas con hemofilia A, que el concizumab suprime la inhibición de la vía del TFPI, lo que da lugar a un aumento de la producción de FXa, permitiendo así una TG suficiente a pesar de la deficiencia de FVIII o FIX en personas con hemofilia A o B con o sin inhibidores (6).

Por esta razón, en este estudio evaluaremos la eficacia y seguridad de Concizumab frente a placebo en pacientes con hemofilia A/B, mediante una revisión sistemática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Búsqueda

Se realizaron búsquedas en PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library y ClinicalTrials.gov. Se realizó una estrategia de búsqueda para cada base de datos. Se realizaron búsquedas sin restricciones de idioma desde el inicio hasta el 11 de mayo de 2022. Las palabras clave de búsqueda son "Concizumab" y "Hemophilia A/B".

Criterios de elegibilidad

Los estudios incluidos fueron ensayos controlados aleatorios de fase II o fase III en adultos con Hemofilia A/B grave con o sin inhibidores tratados con Concizumab en comparación con la atención estándar o el placebo. Se excluyeron los estudios observacionales, las revisiones sistemáticas, las revisiones narrativas, las cartas, los editoriales, los informes de casos/series y los resúmenes de congresos.

Desenlaces

Las medidas de desenlace primarias fueron los episodios de hemorragia (ABR), el dímero D, el fragmento 1.2 de protrombina, los niveles de fibrinógeno y el tiempo de protrombina. Los desenlaces secundarios fueron la nasofaringitis y la infección de las vías respiratorias superiores.

Selección y extracción de datos

Después de la búsqueda en los motores, tres autores (AVC, KUM, DDV) seleccionaron de forma independiente los registros por título y resumen según los criterios de inclusión y exclusión, utilizando el programa web rayyan (rayyan-qcri.org). Se seleccionaron los estudios relevantes y se buscó por texto completo para la siguiente fase de evaluación. Las discrepancias se consultaron con otro autor (JJB).

La selección de los artículos en cada etapa del proceso de revisión se realizó mediante el programa informático Endnote 20.

Dos autores extrajeron los datos de forma independiente utilizando hojas de cálculo de Excel previamente preparadas. De nuevo, las discrepancias se consultaron con otro autor (JJB). Se extrajeron los siguientes datos: autor, tipo de estudio, país, número de participantes por brazo de intervención, criterios de selección, descripción de la intervención y el control, resultados primarios y secundarios.

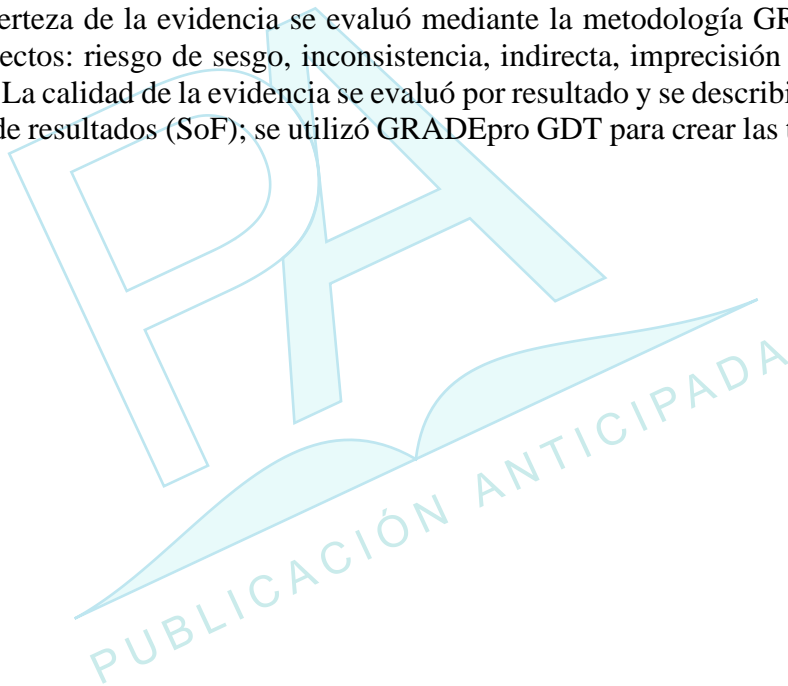
Evaluación del riesgo de sesgo

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada por dos autores basándose en el RoB 2.0 de la Colaboración Cochrane. Se consultó a los metodólogos cuando se encontraron discrepancias. En cuanto a los criterios de evaluación, el dominio de la herramienta de riesgo de sesgo de cada uno de los estudios incluidos se calificó como 1 de los 3 siguientes niveles de riesgo de sesgo: alto, algo de preocupación o bajo riesgo de sesgo con justificaciones.

Estrategia de síntesis de datos

Se realizaron metanálisis de Paule-Mandel y de efectos aleatorios para evaluar el efecto de Concizumab frente a placebo en los resultados cuando los datos de los resultados estaban disponibles para al menos dos ECA. Los efectos de los metanálisis se informaron como riesgos relativos (RR) y diferencia de medias (DM) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%, respectivamente. Los IC de los efectos se ajustaron con el método de Hartung-Knapp, si se incluían menos de cinco estudios, y la varianza entre estudios τ^2 se calculó con el método de Paule-Mandel. La heterogeneidad de los efectos entre los estudios se cuantificó con el estadístico I² (un I²>60% significa alta heterogeneidad). Se utilizó el metapaquete R 3.5.1 (www.r-project.org) para los me-ta-análisis.

La calidad/certeza de la evidencia se evaluó mediante la metodología GRADE, que abarca 5 aspectos: riesgo de sesgo, inconsistencia, indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. La calidad de la evidencia se evaluó por resultado y se describió en tablas de resumen de resultados (SoF); se utilizó GRADEpro GDT para crear las tablas SoF.

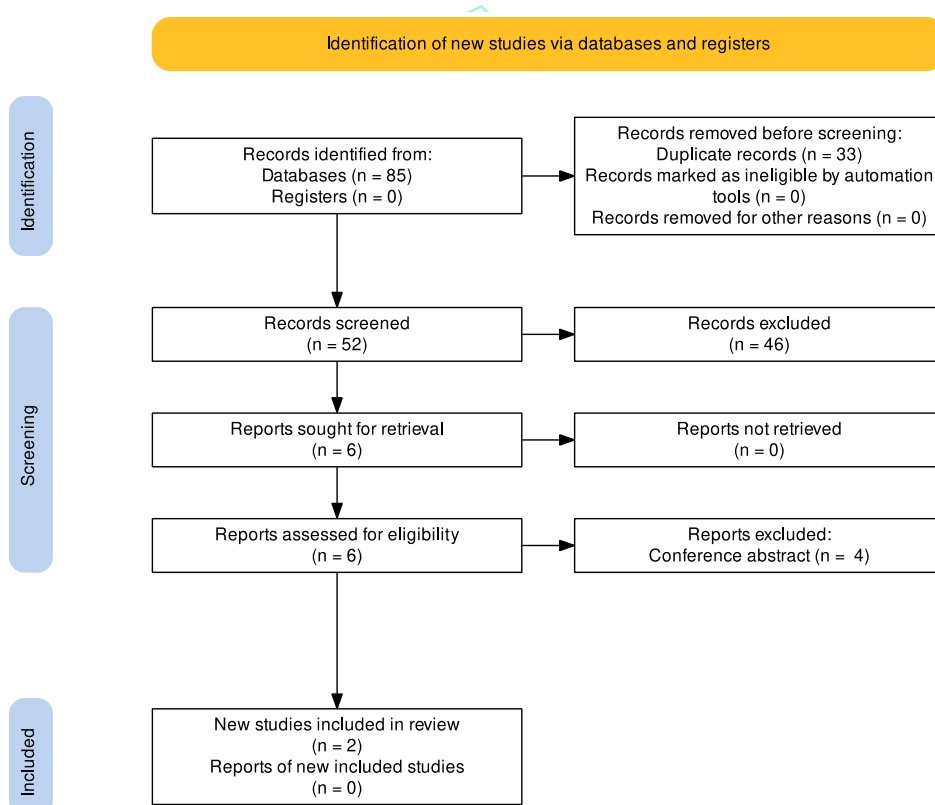


RESULTADOS

Selección de estudios

Se identificaron un total de 85 artículos en seis bases de datos; se eliminaron 33 artículos duplicados. De los 52 resúmenes examinados, se excluyeron 46. Así, se evaluó la elegibilidad de 6 estudios de texto completo y se excluyeron 4. Finalmente, se incluyeron dos ECA (n = 86) para los análisis cualitativos [14-22] (Figura 1).

Figura 1. Flujograma PRISMA de selección de los estudios



Características de los estudios incluidos

Las características generales de los ECAs incluidos (86 pacientes), se enumeran en la Tabla 1. El seguimiento fue de entre 42 días y 24 semanas. La edad media fue de 34,1 (DE 4,3) años. En ambos estudios, se observó una disminución de las tasas de hemorragia con niveles elevados de concizumab. Además, ambos estudios apoyan el uso de concizumab como terapia profiláctica segura y bien tolerada administrada por vía subcutánea en todos los pacientes con hemofilia. El placebo fue el comparador en un ECA, mientras que Eptacog alfa (activado) rFVIIIa fue el comparador en el otro ECA. La dosis de concizumab en los ECAs osciló entre 0,15 y 0,8, mg/kg con tiempos de seguimiento entre 42 días y 24 semanas (Tabla 1).

Evaluación del riesgo de sesgo

En general, dos ECAs fueron calificados como de alto RoB. Un estudio tuvo un RoB alto en las desviaciones de las intervenciones previstas, y un estudio tuvo un RoB alto

en los datos de resultado faltantes.

Efecto del Concizumab en los resultados primarios y secundarios

Debido a la limitada información sobre los resultados entre cada uno de los estudios, no fue posible analizar cuantitativamente los resultados propuestos.



Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor	Año	País	Fase	Número de protocolo (NCT)	Intervención	Dosis	Duración	Número de pacientes	Resultados	Conclusiones	
Eichler	2018	13 países (Alemania, Australia, Austria, Croacia, España, Francia, Israel, Polonia, Tailandia, Turquía, Ucrania y Reino Unido)	Ib	NCT02490787	Concizumab	0,25 mg/kg una vez cada 4 días	42 días	6	No se observaron EA graves ni anticuerpos contra el fármaco. Se observaron 54 EA leves y 2 moderados en 19 pacientes. La exposición a Concizumab aumentó con la dosis de forma no lineal, lo que confirma la disposición del fármaco mediada por la diana. El dímero D y la F1. 2 aumentaron sobre todo en la cohorte de dosis más altas, en consonancia con observaciones anteriores. El TFPI no unido disminuyó de forma dependiente de la dosis, y se acompañó de una disminución de la actividad del TFPI residual y de un aumento del pico de TG. Aunque no se ha evaluado la eficacia, se ha observado una tendencia a una menor tasa de hemorragias en los pacientes de la cohorte de dosis más altas.	No se observaron problemas de seguridad que impidieran el desarrollo clínico de concizumab en personas con hemofilia. Se demostró que la FC de concizumab está influenciada por la TMDD, y se confirmó una relación FC/PD para concizumab, TFPI no unido y potencial de generación de trombina. Además, se observó una tendencia a la disminución de las tasas de hemorragia a niveles de exposición al concizumab más elevados.	
						0,5 mg/kg una vez cada 4 días	42 días	6			
						0,8 mg/kg una vez cada 4 días	42 días	6			
						Placebo	NR	42 días			6
Shapiro	2019	Explorer4 (ensayo de inhibidores) realizado en 17 centros de 12 países.	II	NCT03196284	Concizumab HAwl	Sólo 0,15 mg/kg	24 semanas	8	Un mayor número de pacientes con HA escalaron a las dosis más altas de concizumab y su estimación de ABR fue mayor en comparación con los pacientes con HAwl y HBwl, con IC superpuestos. Unos pocos pacientes con HA en el ensayo sin inhibidor tenían ABR históricos muy altos a pesar de estar en profilaxis antes del inicio del estudio	En conclusión, los resultados del ensayo de fase 2 apoyan el uso de concizumabas como terapia profiláctica segura y bien tolerada administrada por vía subcutánea en todos los pacientes con hemofilia, independientemente del estado de los inhibidores, e incluyendo a los pacientes con HBwl que representan una población de pacientes vulnerable y particularmente rara, y para quienes el uso de un agente novedoso podría mejorar significativamente la atención.	
						Concizumab HAwl	0,15 y 0,20 mg/kg	24 semanas			1
						Concizumab HAwl	0,15, 0,20 y 0,25 mg/kg	24 semanas			0
						Concizumab HBwl	Sólo 0,15 mg/kg	24 semanas			7
						Concizumab HBwl	0,15 y 0,20 mg/kg	24 semanas			1
						Concizumab HBwl	0,15, 0,20 y 0,25 mg/kg	24 semanas			0
						Eptacog alfa (activado) rFVIIIa	tratamiento a la carta	24 semanas			9
						Concizumab HA	Sólo 0,15 mg/kg	24 semanas			21
Explorer5 (ensayo sin inhibidores) realizado en 26 centros de 11 países.	NCT03196297	Concizumab HA	0,15 y 0,20 mg/kg	24 semanas	7						
			0,15, 0,20 y 0,25 mg/kg	24 semanas	8						

DISCUSIÓN

Las hemofilias A y B son enfermedades genéticas hereditarias cuyo origen se debe a la deficiencia o ausencia de alguna de las dos proteínas de la coagulación, como son el factor VIII (FVIII) para el tipo A y el factor IX (FIX) para la enfermedad tipo B (8). Estas alteraciones se caracterizan por hemorragias recurrentes y espontáneas de forma leve, moderada o severa, afectando a grandes articulaciones como codos, rodillas o tobillos, provocando una de sus principales complicaciones como es la artropatía hemofílica que es dolorosa e incapacitante (9).

Existen diferentes enfoques para el tratamiento de la hemofilia con los que se pueden prevenir los eventos hemorrágicos (profilaxis) o tratar las hemorragias (a demanda) para evitar las complicaciones de la enfermedad (10). Convencionalmente, el tratamiento estándar consiste en la inyección de los factores de coagulación que faltan, con el fin de prevenir las hemorragias, frenar la progresión de la destrucción articular y preservar la función musculoesquelética (11). Sin embargo, una de las complicaciones más graves a las que se enfrenta el tratamiento estándar es el desarrollo de inhibidores, es decir, la aparición de anticuerpos neutralizantes contra el FVIII o el FIX exógenos que suelen aparecer en los primeros 50 días de exposición al fármaco, aunque también pueden aparecer en cualquier momento de la vida del paciente (12). La creación de estos anticuerpos varía de acuerdo a diversos factores propios de cada paciente, tales como raza, ascendencia africana, negra o hispana, antecedentes familiares de inhibidores, entre otros (13), representando así un gran reto debido al alto riesgo de episodios de sangrado no controlados en los pacientes que los dejan sin tratamiento debido a la limitada variedad de fármacos y sin poder utilizar ningún otro producto de-derivativo similar (14). La prevalencia de presentar esta complicación es del 30% de las personas con deficiencia grave de FVIII y aproximadamente del 10% de las que tienen deficiencia grave de FIX (15).

Debido a los nuevos desafíos a la terapia estándar, con el tiempo se han investigado nuevas terapias para el tratamiento de la hemofilia A y B, con o sin inhibidores, pero se sabe que estas nuevas terapias no son un reemplazo de la terapia estándar, sin embargo los resultados positivos y prometedores de los ensayos clínicos demuestran que es importante investigarlos y conocer tanto los beneficios como los riesgos de los nuevos fármacos, y existen diferentes ensayos clínicos de los cuales se observa que algunos de ellos están enfocados a ser procoagulantes y que su mecanismo de acción podría generar complicaciones trombóticas (16, 17).

Entre las nuevas terapias destaca el uso de Concizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado que antagoniza el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), tiene una alta afinidad por el dominio KPI-2 del TFPI, el sitio de unión del factor Xa de coagulación (FXa), lo que conlleva a una mayor generación de este factor y de trombina in vitro (8). Concizumab tiene un efecto controlador de la coagulación, actuando como regulador maestro de la fase de iniciación de la coagulación normal (18). También presenta un perfil favorable tras la administración intravenosa, ya que estos anticuerpos monoclonales tienen una vida media más larga y la posibilidad de administración subcutánea (19). Asimismo, se ha vigilado el desarrollo de anticuerpos anti-concizumab (ADA) y son pocos o ninguno (20).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Principalmente, al disponer de pocos estudios como ensayos controlados aleatorios, existe una gran dificultad para poder concluir sobre la recomendación o no del tratamiento, especialmente porque no se puede establecer un

grado de recomendación GRADE. Otros estudios publicados también llegaron a conclusiones similares en otros contextos (21-26).

No se puede estimar ni recomendar la eficacia y seguridad de Concizumab para el tratamiento de pacientes con Hemofilia A/B debido a la débil evidencia y bajo número de estudios pertinentes que respalden su uso.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morfini M, Zanon E. Emerging drugs for the treatment of hemophilia A and B. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2016;21(3):301-13. doi:10.1080/14728214.2016.1220536.
2. Teitel JM. Treatment and prevention of bleeding in congenital hemophilia A patients with inhibitors. *Transfus Apheresis Sci*. 2018;57(4):466-71. doi:10.1016/j.transci.2018.07.011.
3. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, Knoebl P, Windyga J, Jimenez-Yuste V, et al. Evaluation of safety and establishment of a PK/PD relationship of concizumab in hemophilia a patients. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2017;1:1-2.
4. Valentino LA, Khair K. Prophylaxis for hemophilia A without inhibitors: treatment options and considerations. *Expert Review of Hematology*. 2020;13(7):731-43. doi:10.1080/17474086.2020.1775576.
5. Shapiro AD, Castaman G, Cepo K, Marie Tønder S, Matsushita T, Hvitfeldt Poulsen L, et al. Safety and Longer-Term Efficacy of Concizumab Prophylaxis in Patients with Hemophilia a or b with Inhibitors: Results from the Extension Part of the Phase 2 explorer4 Trial. *Blood*. 2020;136:40-1. doi:10.1182/blood-2020-139910.
6. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, Knoebl P, Windyga J, Jimenez-Yuste V, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2184-95. doi:10.1111/jth.14272.
7. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood*. 2019;134(22):1973-82. doi:10.1182/blood.2019001542.
8. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, Brand B, Hay C, Abdul Karim F, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):743-54. doi:10.1111/jth.12864.
9. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):45. doi:10.1038/s41572-021-00278-x.
10. Lauritzen B, Hilden I. Concizumab promotes haemostasis via a tissue factor-factor VIIa-dependent mechanism supporting prophylactic treatment of haemophilia: Results from a rabbit haemophilia bleeding model. *Haemophilia*. 2019;25(6):e379-e82. doi:10.1111/hae.13861.
11. Waters EK, Sigh J, Friedrich U, Hilden I, Sorensen BB. Concizumab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, induces increased thrombin generation in plasma from haemophilia patients and healthy subjects measured by the thrombin generation assay. *Haemophilia*. 2017;23(5):769-76. doi:10.1111/hae.13260.
12. Agerso H, Overgaard RV, Petersen MB, Hansen L, Hermit MB, Sorensen MH, et al. Pharmacokinetics of an anti-TFPI monoclonal antibody (concizumab) blocking the TFPI interaction with the active site of FXa in Cynomolgus monkeys after iv and sc administration. *Eur J Pharm Sci*. 2014;56:65-9. doi:10.1016/j.ejps.2014.02.009.
13. Okaygoun D, Oliveira DD, Soman S, Williams R. Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci*. 2021;28(1):64. doi:10.1186/s12929-021-00760-4.

14. Mahlangu J, Paz P, Hardtke M, Aswad F, Schroeder J. TRUST trial: BAY 86-6150 use in haemophilia with inhibitors and assessment for immunogenicity. *Haemophilia*. 2016;22(6):873-9. doi:10.1111/hae.12994.
15. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, Kurnik K, Fischer K, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*. 2021;106(1):123-9. doi:10.3324/haematol.2019.239160.
16. Meeks SL, Batsuli G. Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. (1520-4383 (Electronic)).
17. Kjalke M, Kjelgaard-Hansen M, Andersen S, Hilden I. Thrombin generation potential in the presence of concizumab and rFVIIa, APCC, rFVIII, or rFIX: In vitro and ex vivo analyses. *J Thromb Haemost*. 2021;19(7):1687-96. doi:10.1111/jth.15323.
18. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, Knoebl P, Windyga J, Jimenez-Yuste V, et al. Concizumab restores thrombin generation potential in patients with haemophilia: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling results of concizumab phase 1/1b data. *Haemophilia*. 2019;25(1):60-6. doi:10.1111/hae.13627.
19. Chowdary P. Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab. *Drugs*. 2018;78(9):881-90. doi:10.1007/s40265-018-0922-6.
20. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood*. 2019;134(22):1973-82. doi:10.1182/blood.201900154
21. C. Diaz-Arocutipa, J. K. Benites-Meza, D. Chambergo-Michilot, J. J. Barboza, V. Pasupuleti, H. Bueno, et al. Efficacy and Safety of Colchicine in Post-acute Myocardial Infarction Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Vol. 8 Pages 676771. 10.3389/fcvm.2021.676771
22. J. J. Barboza, L. Albitres-Flores, M. Rivera-Meza, J. Rodriguez-Huapaya, J. Caballero-Alvarado, V. Pasupuleti, et al. Short-term efficacy of umbilical cord milking in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2021 Vol. 89 Issue 1 Pages 22-30. 10.1038/s41390-020-0902-x
23. J. J. Barboza, D. Chambergo-Michilot, M. Velasquez-Sotomayor, C. Silva-Rengifo, C. Diaz-Arocutipa, J. Caballero-Alvarado, et al. Assessment and management of asymptomatic COVID-19 infection: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2021 Vol. 41 Pages 102058. 10.1016/j.tmaid.2021.102058
24. A. V. Hernandez, J. Ingemi, 3rd, M. Sherman, V. Pasupuleti, J. J. Barboza, A. Piscocoya, et al. Impact of Prophylactic Hydroxychloroquine on People at High Risk of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Vol. 10 Issue 12. <https://doi.org/10.3390/jcm10122609>
25. Toro-Huamanchumo CJ, Benites-Meza JK, Mamani-García CS, Bustamante-Paytan D, Gracia-Ramos AE, Diaz-Vélez C, Barboza JJ. Efficacy of Colchicine in the Treatment of COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(9):2615. <https://doi.org/10.3390/jcm11092615>
26. Toro-Huamanchumo CJ, Hilario-Gomez MM, Diaz-Reyes N, Caballero-Alvarado JA, Barboza JJ. The Efficacy of CPAP in Neonates with Meconium Aspiration Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children*. 2022; 9(5):589. <https://doi.org/10.3390/children9050589>