

Resumo em linguagem simples do ensaio clínico GENE8-1 da terapia gênica valoctocogene roxaparvovec para hemofilia A

Gillian Lowe¹; Simon Fletcher²; Patrick James Lynch³; Johnny Mahlangu⁴; Margareth C Ozelo⁵; Luke Pembroke⁶; Steven W Pipe⁷; Gabriela G Yamaguti-Hayakawa⁵; Deon York⁸; Tara M Robinson⁹; Hua Yu⁹; Leonard A Valentino¹⁰

¹West Midlands Adult Comprehensive Care Haemophilia Centre, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Mindelsohn Way, Edgbaston, Birmingham, B15 2GW; ²Oxford Haemophilia and Thrombosis Centre, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, OX3 7LE, Reino Unido; ³Autor-paciente; Believe Limited, Los Angeles, CA, EUA; ⁴Hemophilia Comprehensive Care Center, Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital, University of the Witwatersrand and NHL, Joanesburgo, África do Sul; ⁵Hemocentro UNICAMP, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil; ⁶Haemnet, Londres, Reino Unido; ⁷Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, EUA; ⁸Haemophilia Foundation of New Zealand, Christchurch, Nova Zelândia; ⁹BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, EUA; ¹⁰National Hemophilia Foundation, New York, NY, EUA; Internal Medicine and Pediatrics, Rush University, Chicago, IL, EUA

Primeira versão apresentada: 12 de maio de 2023; aceita para publicação: 6 de setembro de 2023; publicada on-line: 2 de novembro de 2023

Resumo

O que este resumo aborda?

Em pessoas saudáveis, uma proteína denominada fator VIII auxilia na coagulação sanguínea e previne o sangramento excessivo. O responsável pela deficiência deste fator em pessoas com hemofilia A é um defeito no gene F8 que transmite instruções equivocadas às células do fígado que produzem o fator. Valoctocogene roxaparvovec (ROCTAVIAN™) é uma terapia gênica projetada para transferir cópias funcionais do gene F8 às células do fígado. Este resumo descreve o estudo GENE8-1, que avaliou a eficácia de valoctocogene roxaparvovec no tratamento de pessoas com hemofilia A grave em comparação com a habitual terapia de reposição de FVIII e avalia sua segurança. Valoctocogene roxaparvovec foi administrado em 134 homens e os resultados dos primeiros 2 anos de tratamento são relatados.

Quais foram os resultados?

Valoctocogene roxaparvovec melhorou consideravelmente o controle do sangramento em homens com hemofilia A grave. Uma única infusão reduziu a média de quase episódios de sangramento tratados por ano de quase cinco (com a profilaxia com FVIII), para menos de um episódio após a terapia gênica. Oito em cada 10 participantes não apresentaram sangramentos que exigiam tratamento e 9 em cada 10 não apresentaram sangramentos articulares que exigiam tratamento. Os níveis de FVIII melhoraram para graus normais ou leves de hemofilia. Todos, com exceção de 6 participantes, permaneceram sem a profilaxia regular com FVIII por pelo menos 2 anos. Todos os participantes apresentaram pelo menos um efeito colateral e 22 (16%) relataram eventos adversos graves. Nove em cada 10 participantes (89%) apresentaram aumento nos níveis sanguíneos das enzimas hepáticas, indicando uma resposta imune esperada à cápsula viral do produto, o que foi gerenciável com o uso de esteroides. Outros efeitos colaterais comuns incluíram dor de cabeça (41%), dor nas articulações (40%), enjoo (38%) e efeitos colaterais dos esteroides (60%).

O que os resultados revelam?

Após uma única dose de valoctocogene roxaparvovec, pessoas com hemofilia A grave começam a produzir seu próprio FVIII e requerem menos ou nenhuma injeção de FVIII para se protegerem de episódios de sangramento. Os resultados, que demonstraram controle do sangramento por pelo menos dois anos, levaram à aprovação do sangramento por pelo menos 2 anos nos resultados levou às aprovações de valoctocogene roxaparvovec na Europa e nos EUA. O uso foi indicado para homens com hemofilia A grave que não têm anticorpos contra o FVIII ou AAV tipo 5. A ação de valoctocogene roxaparvovec e seus efeitos colaterais a longo prazo ainda estão sendo estudados.

Quem é o público-alvo deste artigo?

Este artigo visa ajudar pessoas com hemofilia e suas famílias e cuidadores a entender a terapia gênica para hemofilia A e os resultados do estudo GENE8-1. O estudo também pode ser útil para sociedades de pacientes, defensores de pacientes e profissionais de saúde, incluindo aqueles que ajudam pessoas a encontrar o melhor tratamento para a hemofilia A.

Como pronunciar (clique duas vezes no ícone para reproduzir o som)...

- **Valoctocogene roxaparvovec:** val-octo-CO-gene roxa-PARVO-vek
- **Vírus adeno-associado:** Vírus a-DE-no associado
- **GENE8-1:** gene-erre-oito um
- **Hemofilia:** he-mo-fi-LI-a
- **Imunossupressor:** i-mu-nos-su-pres-sor
- **Profilático:** pro-fi-LÁ-ti-co

Onde posso encontrar os artigos originais que servem de base para este resumo?

O artigo original discutido neste resumo, intitulado “Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A” foi publicado no periódico acadêmico *New England Journal of Medicine* em 2023.

Leia o artigo original em <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2211075>

Os resultados do primeiro ano, intitulados “Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A”, foram publicados no jornal acadêmico *New England Journal of Medicine* em 2022 e trazem mais informações sobre o estudo GENEr8-1.

Leia o artigo original em <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2113708>

O que é hemofilia A?

A hemofilia A é uma condição hereditária que afeta principalmente os homens. É o tipo mais comum de hemofilia. Estima-se que ela ocorra em 25 de cada 100.000 nascimentos de pessoas do sexo masculino ou 1 em cada 10.000 para hemofilia A grave. A maioria das pessoas com hemofilia em países desenvolvidos é diagnosticada muito jovem, em média com 1 mês de vida para hemofilia grave e 3 anos de idade para hemofilia leve. O número exato de homens com hemofilia grave mundialmente é desconhecido, mas estimase que ultrapasse 400.000.

Em pessoas saudáveis, uma proteína específica produzida no fígado denominada fator VIII (fator oito) auxilia na coagulação sanguínea e previne o sangramento excessivo. O FVIII é produzido por um gene conhecido como F8. O responsável pela deficiência dessa proteína de coagulação em pessoas diagnosticadas com hemofilia A é um defeito no gene F8, que transmite instruções equivocadas às células que produzem o fator. Devido a esse distúrbio na coagulação sanguínea, os portadores da doença sangram com mais facilidade. Em casos de ferimento, pessoas com hemofilia ficam com mais hematomas do que o habitual e, ao se cortarem, sangram por mais tempo. Às vezes, a hemorragia pode ocorrer espontaneamente no interior do corpo.

Um dos tipos mais comuns de hemorragia que atinge pessoas com hemofilia grave é o sangramento espontâneo doloroso nas articulações, que causa dor crônica, dano articular e incapacidade. O dano articular resultante de sangramentos nas articulações é a complicação mais comum da hemorragia em casos de hemofilia.

O sangramento pode ocorrer em todo o corpo e as complicações dependem do local da hemorragia

Cérebro (menos de 5% de todos os casos de sangramento)



Garganta e pescoço



Rins



70–80% de todas as hemorragias são **sangramentos articulares** e podem causar dor, rigidez e levar a **danos nas articulações e incapacidade**

Cotovelos



Joelhos



Tornozelos



**Olhos
Nariz**



Boca e gengivas



Cortes e arranhões
Sangramento na **pele** (hematomas)



Trato digestivo



Músculos



10–20% de todas as hemorragias ocorrem nos **músculos e tecidos moles**, e podem levar a um aumento da pressão no interior do músculo ou a uma grande perda de sangue nos músculos maiores

Sangramentos potencialmente fatais

Embora incomum, o sangramento no cérebro, garganta e trato digestivo é uma emergência clínica e pode ser fatal.

- **O tratamento com concentrado de FVIII deve ser administrado imediatamente**



Pessoas com hemofilia A correm mais risco de adoecer e morrer em relação a indivíduos saudáveis, apesar das opções de tratamento atuais.

Microssangramentos

Pequenos sangramentos podem ocorrer dentro do corpo sem emitir sinais ou sintomas visíveis.

Sem o tratamento adequado, esses episódios de sangramento podem levar a complicações graves e até mesmo à fatalidade.

Sangramento inesperado

Pode ocorrer **apesar da adoção de um tratamento preventivo**.

- **O tratamento com concentrado de FVIII é necessário para interromper o sangramento e prevenir complicações**

A hemofilia A é classificada como grave, moderada ou leve, com base no nível de FVIII no sangue. A frequência e a gravidade dos sintomas costumam aumentar à medida que os níveis do fator diminuem, conforme descrito no painel abaixo. Algumas mulheres, anteriormente classificadas como portadoras de hemofilia, apresentam baixos nível do fator e sintomas associados de sangramento. Agora, se diz que elas têm a gravidade relevante de hemofilia de acordo com seus níveis do fator.

Hemofilia A leve

Níveis de FVIII entre 5 e menos de 40 UI/dl (>5% a <40%)*

Pessoas com hemofilia A leve raramente apresentam sangramentos espontâneos, mas podem ter episódios de hemorragia grave após casos de traumas mais intensos ou durante cirurgias.

Hemofilia A moderada

Níveis de FVIII entre 1 e menos de 5 UI/dl (1% a 5%)*

Pessoas com hemofilia A moderada costumam ter episódios de sangramento prolongado após traumas menores que ocorrem várias vezes ao ano, e, às vezes, têm sangramentos espontâneos. Dois terços relatam problemas articulares causados por sangramentos nas articulações.

Hemofilia A grave

Níveis de FVIII no sangue abaixo de 1 UI/dl (<1%)

Pessoas com hemofilia A grave que não estão em tratamento profilático costumam ter entre 20 e 30 episódios de sangramento espontâneo ou excessivo após traumas leves por ano.

Os níveis de atividade do FVIII no corpo são medidos em unidades internacionais por 100 ml de sangue (UI/dl) ou em porcentagem (%) de atividade em relação ao "normal". O nível 100% equivale a 100 IU/dl, que é o ponto médio da faixa normal de 50–150 IU/dl em pessoas que não apresentam distúrbios de coagulação. Níveis acima de 40 IU/dl ou 40% são suficientes para uma coagulação normal.

Como a hemofilia A é tratada?

O tratamento padrão para a hemofilia A envolve a substituição do FVIII ausente no corpo por produtos fabricados com o FVIII ou outros tratamentos não baseados no fator e que imitam a atividade do FVIII. A terapia **profilática** ou preventiva de reposição é recomendada para evitar que os sangramentos ocorram, mas a infusão dos fatores de coagulação deve ser injetada diretamente na veia com regularidade, chegando a várias vezes por semana, durante toda a vida da pessoa. Outros medicamentos, como **emicizumabe**, também podem ser usados para prevenir sangramentos, mas também devem ser injetados regularmente ao longo da vida.

Novos tipos de tratamentos de coagulação com ação prolongada e tratamentos não baseados no fator podem ser administrados com menos frequência do que as terapias padrão.

Com esses tratamentos profiláticos, as pessoas diagnosticadas com hemofilia A passaram a ter melhores resultados, mas ainda sem evitar os episódios de hemorragia por completo. Os episódios de sangramento ainda podem ocorrer como resultado de lesões ou sem causa aparente. O tratamento com concentrado de FVIII deve ser administrado ao primeiro sinal de sangramento para interromper a hemorragia e prevenir complicações graves, sobretudo em sangramentos nas articulações, sangramentos em músculos maiores, sangramentos que causam aumento da pressão dentro do músculo e sangramentos potencialmente fatais.

O que é terapia gênica?

A terapia **gênica** para casos de hemofilia A é um tratamento que difere de outros utilizados para melhorar a coagulação sanguínea. Em vez de substituir o FVIII ausente no corpo com injeções regulares de FVIII fabricado externamente, a terapia gênica para hemofilia A instrui a fabricação da proteína de coagulação ausente em uma única infusão, permitindo que o corpo a produza por conta própria.

O que é valoctocogene roxaparvec e como é sua ação contra a hemofilia A?

Valoctocogene roxaparvec (também conhecido como ROCTAVIAN™) é uma terapia **gênica** para o tratamento da hemofilia A grave.

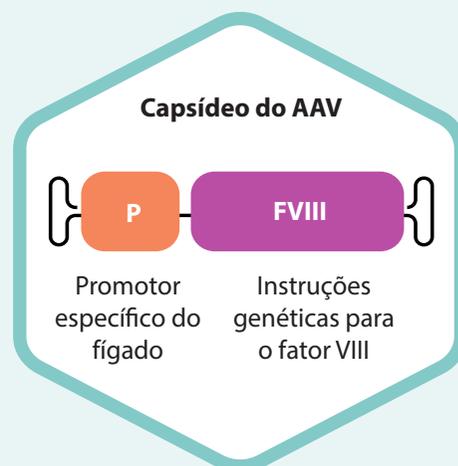
Trata-se de um tipo de terapia gênica conhecida como transferência de gene de **vírus adeno-associado (AAV)**, pois utiliza uma cápsula de vírus AAV vazia como um veículo ou **vetor** que leva o **material genético** ao fígado, nas células onde o FVIII é produzido.

Valoctocogene roxaparvec é composto por três partes principais:

- Uma cápsula viral ou capsídeo vazio derivado do AAV. Este é o vetor que transporta o material genético para o corpo
- As instruções genéticas para produzir a proteína FVIII
- Um promotor que direciona as células do fígado a produzir a proteína funcional

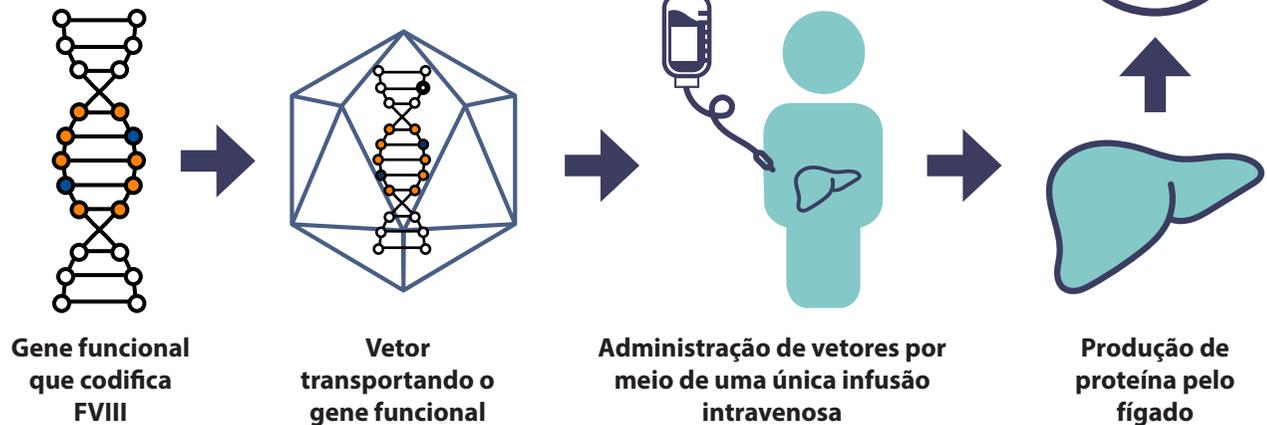
Uma única infusão de valoctocogene roxaparvec na veia introduz milhões de **genomas do vetor** no corpo. Uma vez na corrente sanguínea, eles são transportados para o fígado, onde as novas instruções genéticas podem penetrar nas células e produzir o FVIII.

Os capsídeos vazios e o DNA do vetor que não entram nas células circulam na corrente sanguínea e são eliminados do corpo por meio de fluidos, incluindo saliva, sêmen, fezes e urina. Embora não haja risco conhecido para outras pessoas em contato com esses fluidos após o tratamento, como precaução, os pacientes do sexo masculino e suas parceiras do sexo feminino em idade fértil são aconselhados a evitar a gravidez utilizando contracepção de barreira dupla (como preservativo e diafragma) durante 6 meses após o tratamento com valoctocogene roxaparvec.



Como o valoctocogene foi projetado para agir?

- 1 O gene funcional é inserido em um vetor ou transportador que contém a sequência de DNA codificadora para o FVIII
- 2 O objetivo é fazer com que as células utilizem as informações para construir a proteína funcional necessária para o corpo



Qual foi o objetivo do estudo GENER8-1?

O GENER8-1 foi um **estudo de fase 3** concebido para fornecer evidências dos benefícios e riscos do valoctocogene roxaparvec em uma população mais ampla do que nos ensaios anteriores. O objetivo também era fornecer evidências para que as **agências reguladoras** revisem e considerem a aprovação para uso na prática médica.

No estudo GENER8-1, os pesquisadores buscaram verificar o grau de segurança de um único tratamento com valoctocogene roxaparvec e sua eficácia no controle de episódios de sangramento em pessoas com hemofilia A grave.

Estas são as principais perguntas que os pesquisadores procuraram responder:

- Em comparação com as infusões regulares da terapia de reposição de FVIII, um único tratamento com valoctocogene roxaparvec:
 - Reduz o número de episódios de sangramento tratados que um paciente tem por ano?
 - Reduz a necessidade da terapia de reposição de FVIII?
 - Aumenta os níveis de FVIII no sangue?
- Qual é a duração esperada dos efeitos de um único tratamento?
- O controle do sangramento está relacionado aos níveis de FVIII?

Os pesquisadores também avaliaram a segurança de valoctocogene roxaparvec e se medicamentos adicionais eram necessários para tratar os efeitos colaterais.

- Quais foram os efeitos colaterais mais comuns?
- Quais outros efeitos colaterais ocorreram?
- Quantos participantes apresentaram efeitos colaterais graves?

Estudo clínico de fase 1/2: Esses estudos visam identificar a melhor dose segura a ser testada mais detalhadamente em indivíduos que possuem uma condição específica

Estudo clínico de fase 3: Esses estudos normalmente se concentram em:
1) Determinar a eficácia e
2) Confirmar/monitorar um perfil de segurança que foi identificado em estudos anteriores

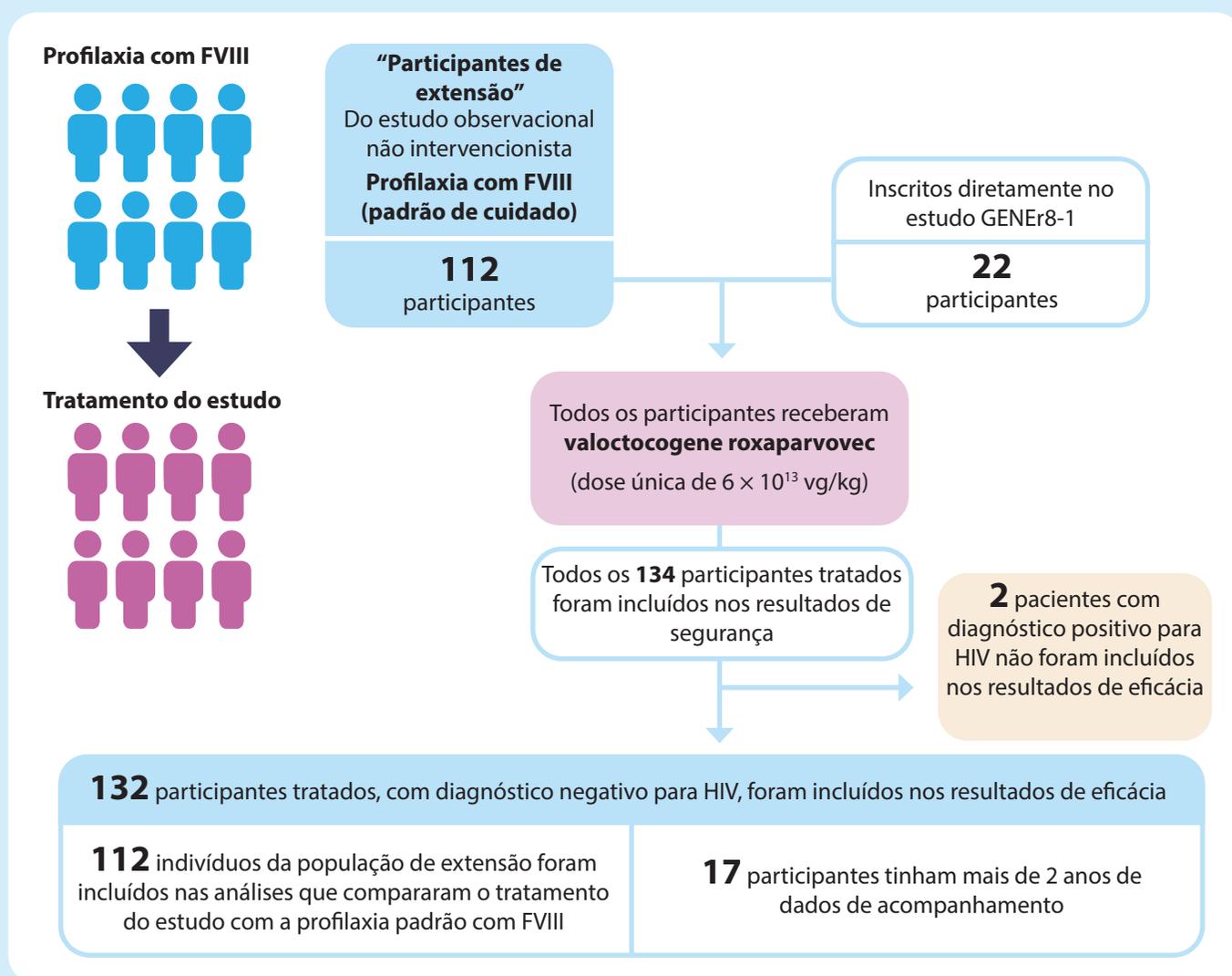
Como o estudo foi realizado?

Homens a partir de 18 anos diagnosticados com hemofilia A grave que atendiam aos critérios de elegibilidade especificados no protocolo do ensaio clínico foram inscritos no estudo entre dezembro de 2017 e novembro de 2019.

Este foi um estudo **aberto**, ou seja: todos (incluindo os **participantes** do estudo) sabiam qual tratamento estava sendo administrado.

Todos os participantes foram tratados com uma única **infusão intravenosa** de valoctogene roxaparvec. Após o tratamento, os participantes compareceram a consultas de avaliação semanais no centro do estudo durante os primeiros 9 meses, a consultas quinzenais pelo restante do Ano 1 e a consultas ou avaliações em casa menos frequentes durante os Anos 2 a 5.

Os participantes continuaram recebendo suas habituais infusões profiláticas de FVIII por 4 semanas após o tratamento do estudo. Depois de 4 semanas, as infusões de FVIII passaram a ser usadas apenas se necessário.



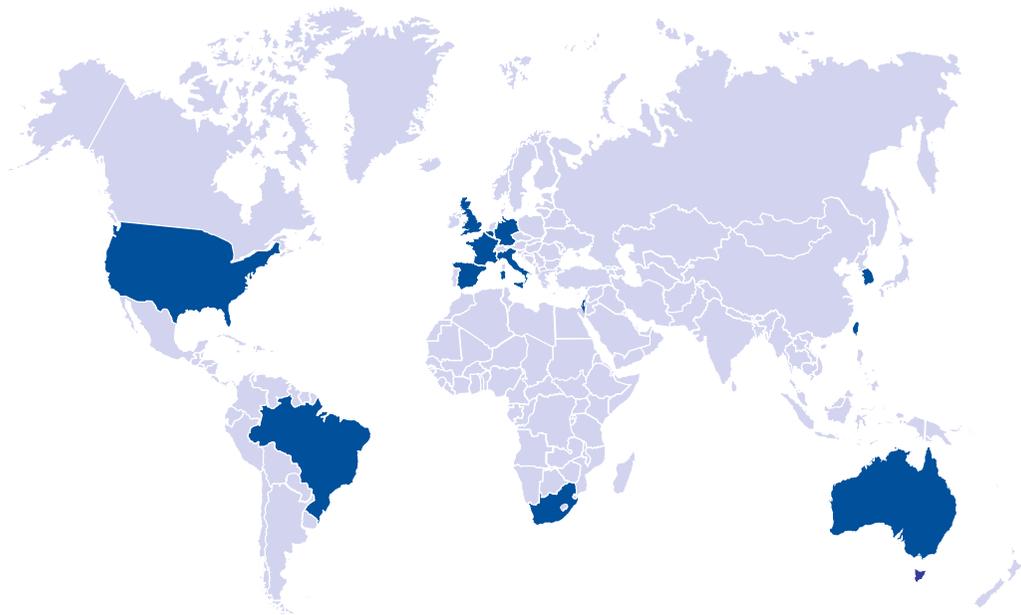
Antes de receberem o tratamento do estudo, os participantes de extensão foram monitorados em um **estudo observacional** anterior enquanto recebiam sua habitual terapia de reposição **profilática** de FVIII. Este estudo observacional coletou informações sobre episódios de hemorragia, uso de FVIII e qualidade de vida. Desta forma, os pesquisadores conseguiriam comparar os efeitos do novo tratamento do estudo com a profilaxia com FVIII, o padrão de cuidado atual.

Quem participou do estudo?

O estudo GENER8-1 é o maior ensaio clínico de terapia gênica para hemofilia A. Ele foi conduzido em 48 locais de pesquisa em 13 países mundialmente.

Locais do estudo

Austrália
Bélgica
Brasil
França
Alemanha
Israel
Itália
República da Coreia
África do Sul
Espanha
Taiwan
Reino Unido
Estados Unidos



O estudo incluiu 134 participantes com idades entre 18 e 70 anos. A idade média foi de 32 anos. Dos 134 participantes, 96 eram brancos, 19 eram asiáticos, 15 eram pretos e um era do Havaí ou das Ilhas do Pacífico. Nesse grupo, sete eram de origem hispânica ou latina. Três participantes não relataram informações sobre raça ou origem étnica.

Dois participantes eram portadores do vírus HIV. No início do estudo, um desses participantes apresentou um aumento nos níveis de enzimas hepáticas no sangue. Este foi um efeito colateral potencial de um medicamento que o participante tomava como parte do seu tratamento para o HIV e que comprometia a segurança. Portanto, uma alteração foi feita no protocolo do estudo e os indivíduos com diagnóstico positivo para HIV deixaram de ser elegíveis.

Todos os participantes:

- ✓ Eram do sexo masculino, a partir de 18 anos de idade, com hemofilia A grave
- ✓ Deviam estar recebendo terapia regular de reposição de FVIII para prevenir sangramentos por pelo menos um ano antes da entrada no estudo
- ✓ Deviam ter sido tratados com terapia de reposição de FVIII em pelo menos 150 dias diferentes
- ✓ Não tinham (e nunca haviam tido) **inibidores** do FVIII detectados no seu sangue

Os pacientes não podiam participar no estudo se tivessem:

- ✗ Testado positivo para **anticorpos** contra a cápsula viral ou capsídeo (um componente do tratamento do estudo)
- ✗ Qualquer sintoma de infecção ativa, incluindo hepatite B ou hepatite C ativa
- ✗ Qualquer condição imunossupressora, incluindo infecção por HIV
- ✗ Problemas graves no fígado, incluindo função hepática irregular ou outra doença hepática crônica
- ✗ Contagens muito baixas de plaquetas no sangue
- ✗ Níveis de creatinina no sangue mais altos do que o normal, o que poderia indicar problemas na função renal

Quais foram os resultados gerais do estudo?

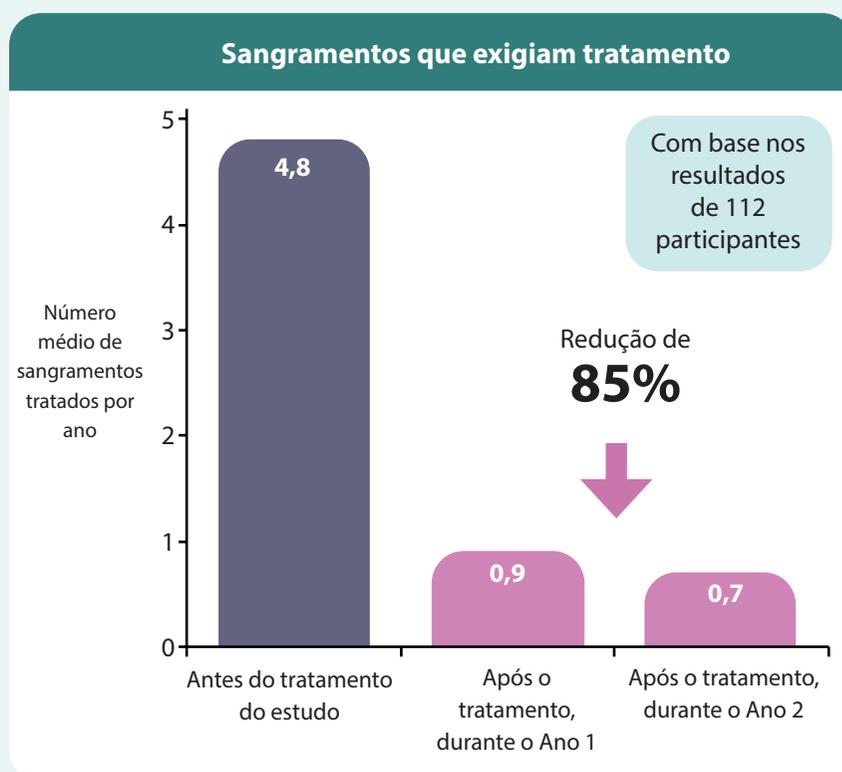
Os principais resultados do **primeiro ano do estudo GENEr8-1** foram publicados no periódico acadêmico *New England Journal of Medicine* em março de 2022. Esses resultados mostraram que, após o período mínimo de 52 semanas, uma única dose de valoctocogene roxaparvovec foi associada a uma quantidade menor de episódios de sangramento em comparação com a terapia de reposição de FVIII: o número médio de episódios de sangramento tratados em 1 ano diminuiu de quase 5 com a terapia de reposição de FVIII para menos de um após o valoctocogene roxaparvovec. Após uma única infusão intravenosa da terapia gênica, pessoas com hemofilia A grave começaram a produzir seu próprio FVIII e não dependeram mais de injeções regulares para se protegerem de episódios de hemorragia. Um ano após o tratamento, quase 9 em cada 10 participantes (88%) apresentaram níveis melhorados de FVIII (dentro do grau normal observado em pessoas sem hemofilia A ou no grau de hemofilia leve). O estudo também mostrou que a maioria dos efeitos colaterais foi leve e tratável. Os efeitos colaterais mais comuns (observados em 89% dos participantes) foram aumentos nos níveis sanguíneos de enzimas hepáticas e efeitos colaterais do **tratamento imunossupressor** (esteroides) administrado. Oito em cada 10 participantes tratados com valoctocogene roxaparvovec receberam esteroides para tratar o aumento das enzimas hepáticas e, destes, 7 em cada 10 relataram efeitos colaterais relacionados aos esteroides.

Para saber mais sobre os resultados do primeiro ano, acesse o link do artigo disponível no final deste resumo.

Os resultados do tratamento com valoctocogene roxaparvovec foram avaliados novamente ao final do Ano 2. Abaixo está um resumo dos resultados após **2 anos de acompanhamento**. Neste resumo, focamos nos resultados de eficácia dos 112 participantes de extensão, conforme descrito na seção “Como o estudo foi realizado?” Assim, conseguimos fazer uma comparação justa entre os efeitos do valoctocogene roxaparvovec e da terapia anterior com FVIII profilático no mesmo grupo de participantes. Dados dos outros 22 participantes que receberam o tratamento do estudo foram incluídos em avaliações adicionais não comparativas (não relatadas aqui) e nas análises de segurança. Para acessar o relatório completo dos resultados ao longo de 2 anos, acesse os links no site da publicação disponíveis no final deste resumo.

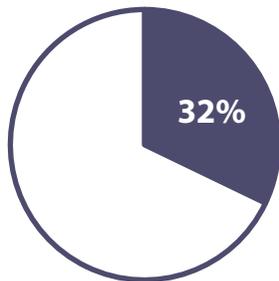
1 O tratamento com valoctocogene roxaparvovec reduziu o número de episódios de sangramento tratados?

- Antes do tratamento com valoctocogene roxaparvovec (quando os participantes estavam recebendo suas infusões regulares de FVIII), o número médio de episódios de sangramento que exigiam tratamento com FVIII diminuiu de quase 5 por ano para menos de um sangramento por ano após o tratamento com valoctocogene roxaparvovec
- Este fato indica que um único tratamento com valoctocogene roxaparvovec parece ser mais eficaz do que as infusões regulares de **profilaxia** com FVIII na prevenção de sangramentos que exigem tratamento, um benefício que tem duração de pelo menos 2 anos após a terapia gênica
- Esta é uma média dos resultados de 112 participantes. Nem todos no estudo apresentaram os mesmos efeitos

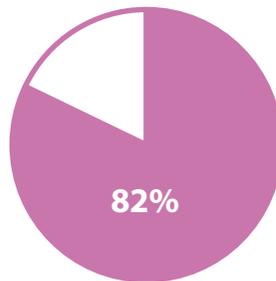


- Conforme mostrado no painel, 8 em cada 10 participantes que receberam valoctocogene roxaparvovec não apresentaram sangramentos que exigissem tratamento durante o Ano 1 e o Ano 2. Em comparação, nos 6 meses anteriores à transferência gênica, apenas 3 em cada 10 participantes estavam livres de sangramentos que exigiam tratamento
- Houve uma melhoria semelhante nos sangramentos articulares. O número médio de episódios de sangramento nas articulações que exigiam tratamento com FVIII diminuiu de quase 3 por ano, antes do tratamento com valoctocogene roxaparvovec, para menos de um sangramento articular tratado por ano após o tratamento. Quase 9 em cada 10 participantes ficaram livres de **sangramentos articulares** que exigiam tratamento por 2 anos após o tratamento com valoctocogene roxaparvovec

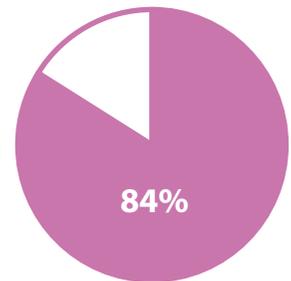
Participantes sem episódios de sangramento tratado



Antes do tratamento

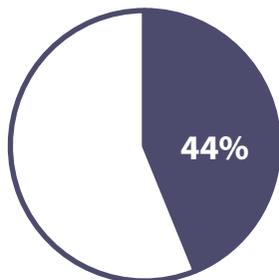


Ano 1 após o tratamento

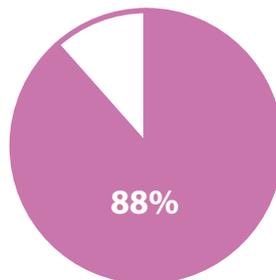


Ano 2 após o tratamento

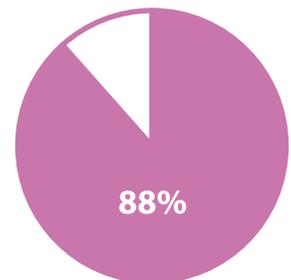
Participantes sem episódios de sangramento articular tratado



Antes do tratamento



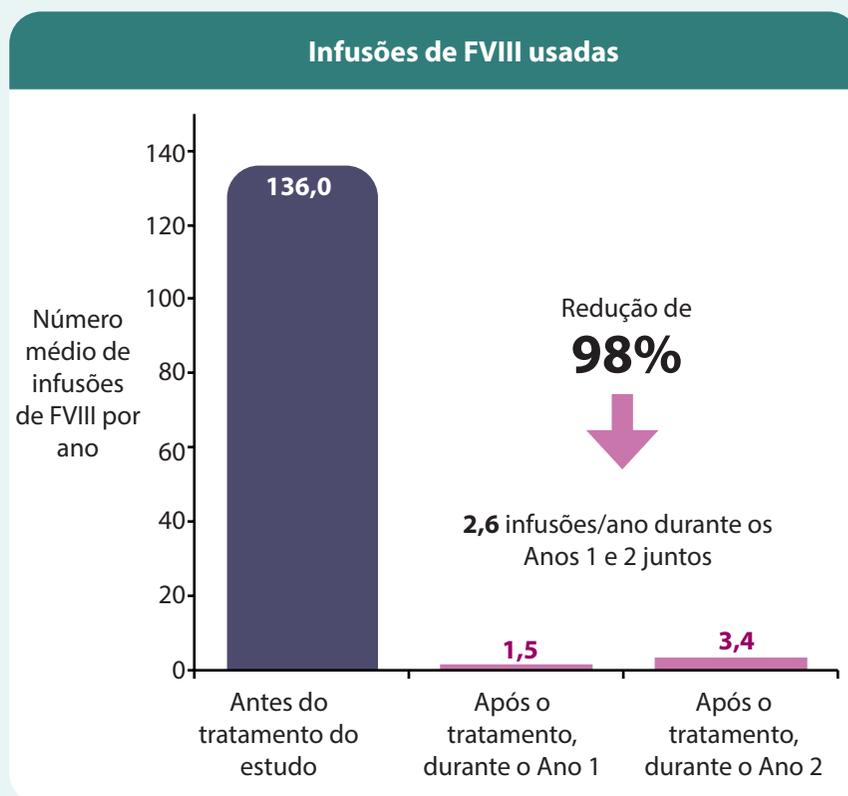
Ano 1 após o tratamento



Ano 2 após o tratamento

2 Valoctocogene roxaparvec reduziu a necessidade de terapia de reposição do fator?

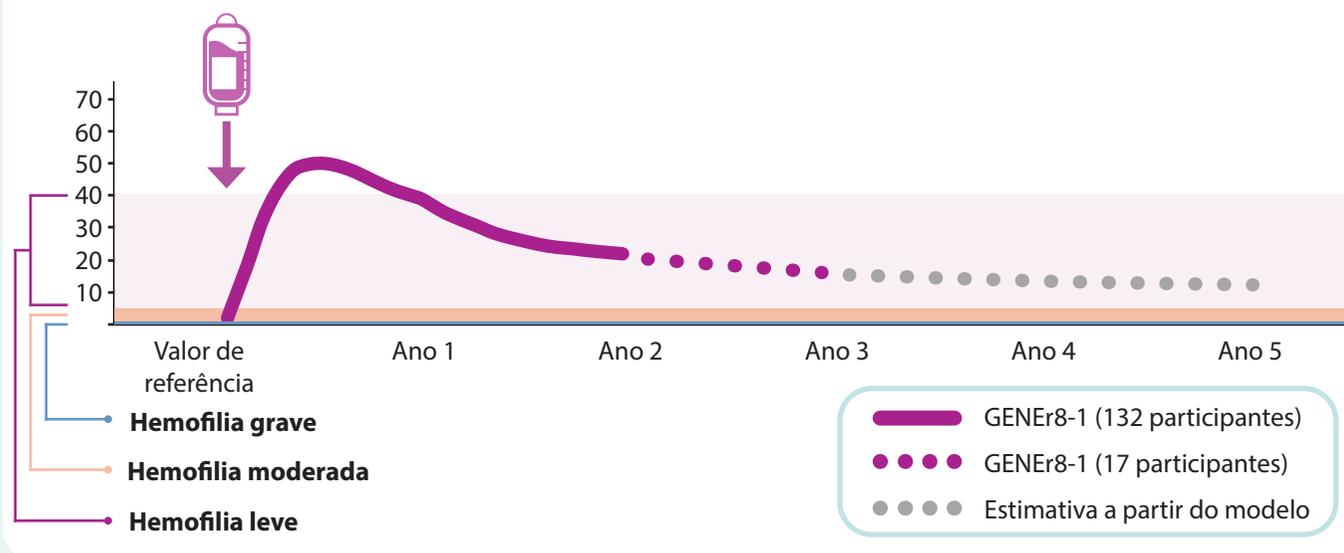
- Os participantes do estudo usavam, em média, 136 infusões da terapia de reposição de FVIII por ano antes do tratamento com valoctocogene roxaparvec. Este número foi reduzido para uma média de 2 a 3 infusões por ano após o tratamento, incluindo 6 participantes (5%) que retomaram infusões regulares de profilaxia de FVIII
- Considerando a carga geral de injeções, é importante lembrar que as pessoas tratadas com valoctocogene roxaparvec precisam realizar testes sanguíneos semanalmente para monitorar as enzimas hepáticas e os níveis de atividade do FVIII. Essa prática deve ser mantida durante, pelo menos, os primeiros 6 meses após o tratamento. Após os primeiros 6 meses, o monitoramento costuma ser menos frequente, mas dependerá dos resultados dos testes anteriores e do estado clínico contínuo



3 O valoctocogene roxaparvec aumentou os níveis de FVIII no sangue?

- Um único tratamento com valoctocogene roxaparvec em pessoas com hemofilia A grave aumentou os níveis de FVIII no corpo para o grau de hemofilia leve
- Os níveis de atividade do FVIII também são <1 UI/dl. Neste estudo, esses níveis aumentaram após o valoctocogene roxaparvec para uma média de 43 UI/dl no Ano 1 e 23 UI/dl após o Ano 2
- Em 17 participantes com o acompanhamento mais longo após o tratamento com valoctocogene roxaparvec, o nível médio de FVIII após 3 anos foi de 17 UI/dl
- Embora tenha havido uma queda nos níveis de FVIII após o Ano 1, eles permaneceram no grau de hemofilia leve sem que os participantes precisassem de infusões regulares da terapia de reposição de FVIII

Níveis médios de atividade do FVIII após o tratamento com valoctocogene roxaparvovec



4

Qual é a duração esperada dos efeitos da terapia gênica?

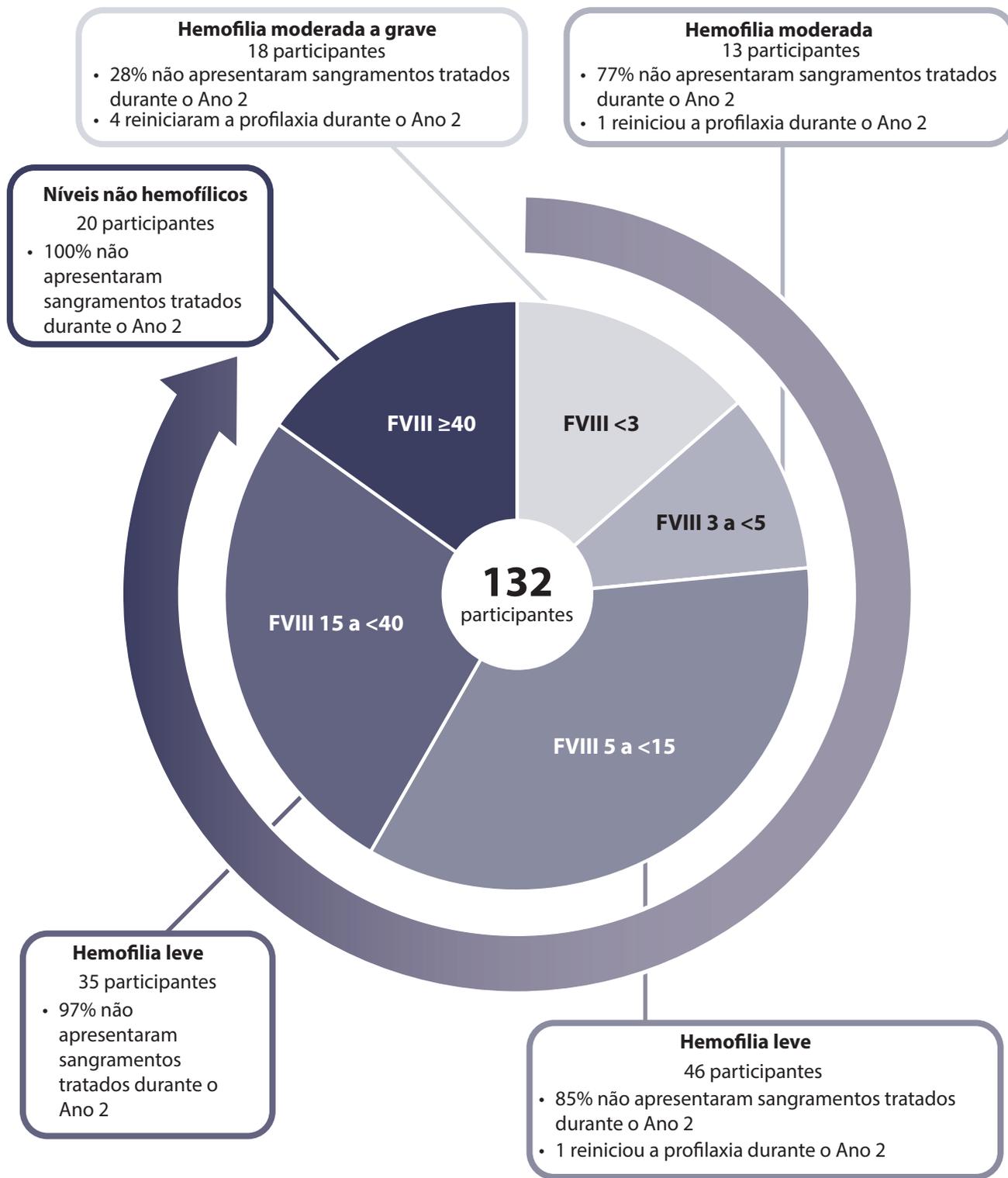
- Os participantes que receberam valoctocogene roxaparvovec no estudo GENER8-1 continuarão sendo monitorados por até 15 anos após o tratamento. Até o momento, todos os participantes concluíram ao menos 2 anos de acompanhamento e os resultados são relatados neste artigo
- Os pesquisadores utilizaram dados referentes à mudança dos níveis de valoctocogene roxaparvovec no corpo ao longo do tempo. O objetivo era desenvolver um modelo matemático capaz de estimar se os resultados observados até o momento poderiam se estender
- O modelo estimou que a atividade futura do FVIII permanecerá no grau observado em pessoas com hemofilia leve por pelo menos 5 anos após um único tratamento
- Os resultados sugerem que pessoas com hemofilia A tratadas com valoctocogene roxaparvovec devem apresentar níveis de atividade do FVIII de longa duração e podem não precisar de reposição regular do fator por pelo menos 5 anos após o tratamento
- Vale ressaltar que o tratamento com valoctocogene roxaparvovec é feito apenas uma vez. Como o sistema imunológico do corpo gera anticorpos para combater a cápsula viral da terapia gênica, indivíduos tratados com valoctocogene roxaparvovec não podem receber uma segunda dose ou outra terapia gênica para hemofilia

5

O controle do sangramento está relacionado aos níveis de FVIII?

- Dois anos após um único tratamento com valoctocogene roxaparvovec, quase dois terços dos participantes apresentaram atividade de FVIII dentro da faixa observada na hemofilia A leve, com controle de sangramento típico para esse nível de atividade de FVIII
- Cerca de 2 em cada 10 participantes apresentaram atividade de FVIII no grau de hemofilia moderada a grave após 2 anos. Esses participantes tiveram um melhor controle de sangramento do que o esperado em comparação com informações publicadas sobre outras pessoas com hemofilia moderada a grave
- Os resultados sugerem que os níveis estáveis de FVIII provenientes do tratamento com valoctocogene roxaparvovec podem proporcionar melhor proteção contra sangramentos do que a terapia de reposição de fator, em que os níveis de FVIII podem variar

Atividade do FVIII no final do Ano 2 após o tratamento com valoctocogene roxaparvovec



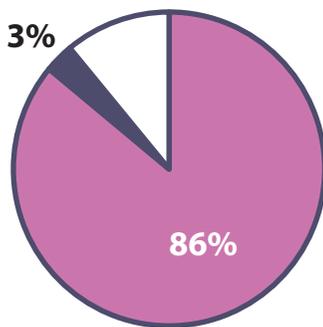
Quais foram as descobertas de segurança deste estudo?

Os pesquisadores registraram todos os **efeitos colaterais** que ocorreram em todos os 134 participantes tratados com valoctocogene roxaparvovec no decorrer dos 2 anos seguintes ao tratamento.

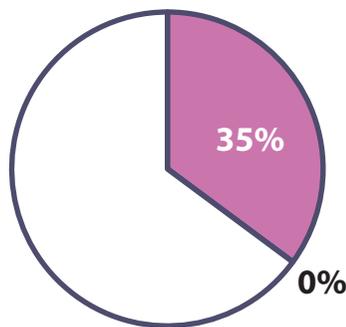
Quais foram os efeitos colaterais mais comuns?

- Todos os participantes tiveram pelo menos um efeito colateral. A maioria dos efeitos colaterais foi de grau leve ou não causou sintomas, ocorrendo durante o primeiro ano após o tratamento. Não surgiram novas preocupações com a segurança durante o segundo ano
- Os efeitos colaterais relatados em um terço ou mais dos participantes do estudo são apresentados no painel

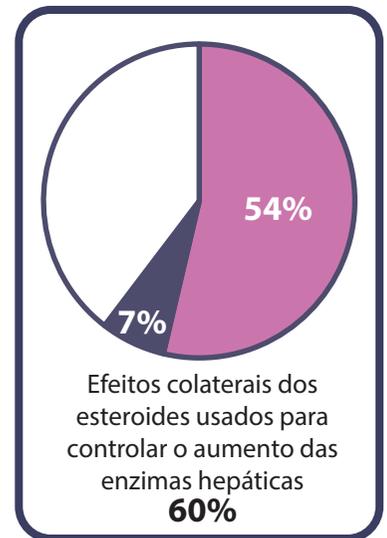
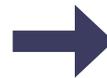
Participantes (dos 134) com os efeitos colaterais mais comuns



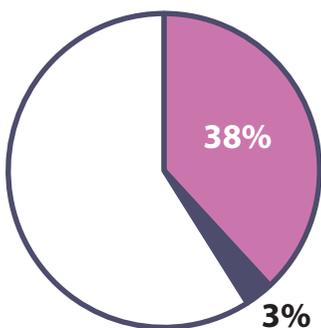
Aumento das enzimas hepáticas (ALT)
89%



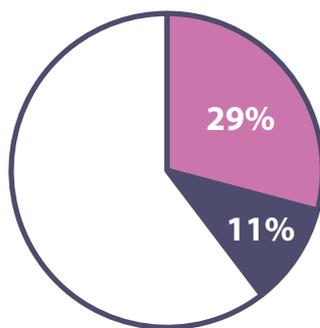
Aumento das enzimas hepáticas (AST)
35%



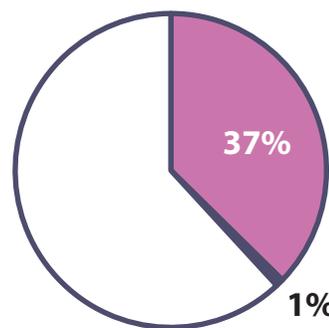
Efeitos colaterais dos esteroides usados para controlar o aumento das enzimas hepáticas
60%



Enxaqueca
41%



Artralgia (dor nas articulações)
40%



Náusea (sensação de enjojo)
38%

- Participantes com efeitos colaterais no Ano 1
- Participantes adicionais com efeitos colaterais no Ano 2

- Os efeitos colaterais mais comuns foram aumentos nos níveis sanguíneos das enzimas hepáticas que costumam ser usadas para medir a função hepática (alanina transaminase, ou ALT, e aspartato transaminase, ou AST) e efeitos colaterais dos esteroides (prednisona ou prednisolona) usados para controlar esses aumentos nas enzimas hepáticas
- Oito em cada 10 participantes tratados com valoctocogene roxaparvovec precisaram de tratamento com comprimidos de esteroides. A administração foi feita diariamente, por uma média de 35 semanas, até que os níveis de enzimas hepáticas retornassem ao normal
- Nos participantes que receberam esteroides, os efeitos colaterais mais comuns relacionados ao seu uso foram acne (29% dos participantes), insônia (20%) e ganho de peso (15%)

O que os aumentos nas enzimas hepáticas indicam?

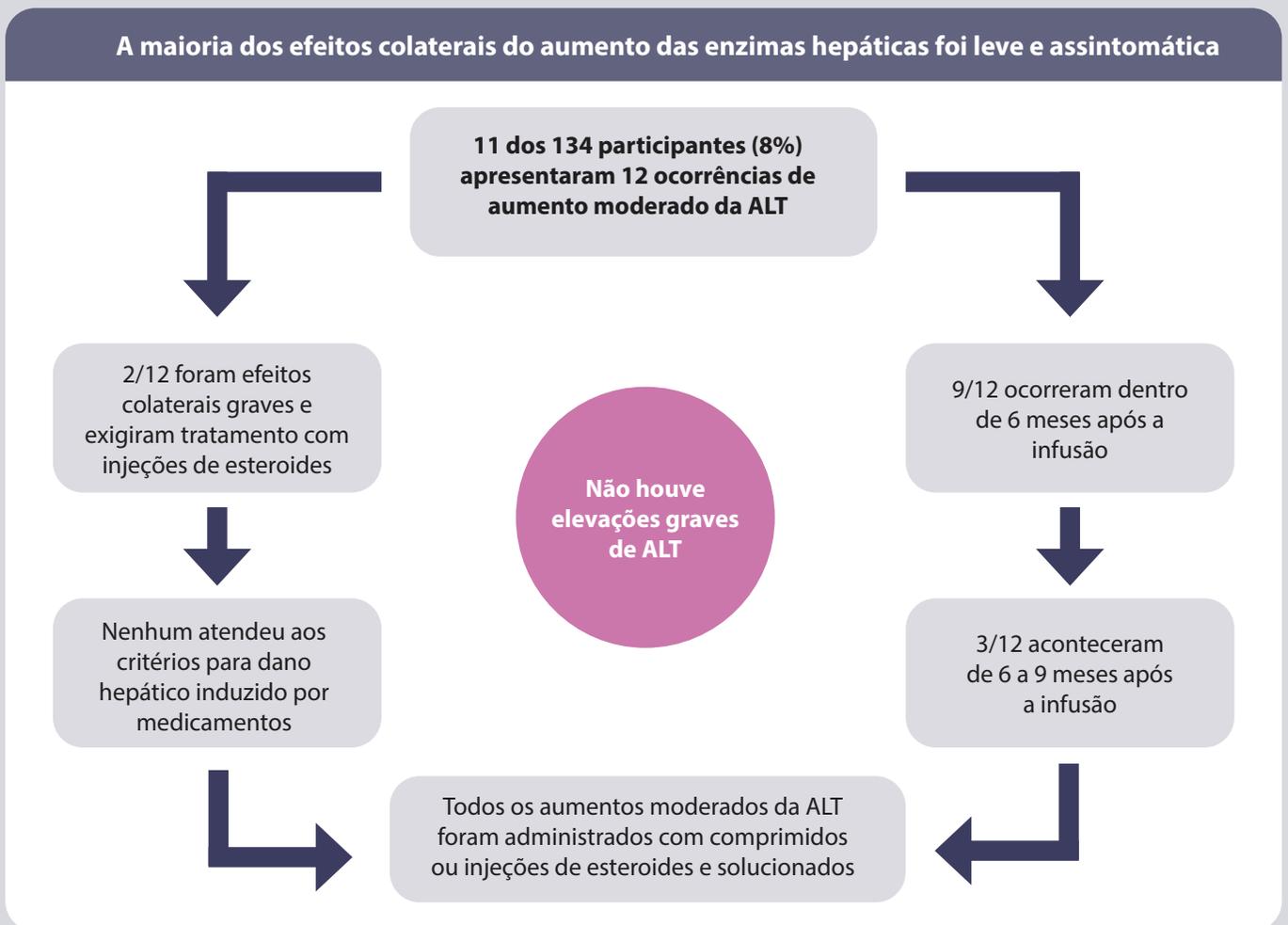
- Os aumentos nos níveis sanguíneos de enzimas hepáticas (chamadas alanina transaminase, ou ALT, e aspartato transaminase, ou AST) são um sinal de possível inflamação das células do fígado, onde os vetores da terapia gênica ajudam o corpo a produzir seu próprio FVIII. Danos às células do fígado podem fazer com que as enzimas vazem das células e sejam detectadas em níveis mais altos do que o normal no sangue. Este é um efeito conhecido e administrável das terapias gênicas com AAV
- Para a maioria dos pacientes, os aumentos da ALT são temporários e leves, e não foram observados efeitos negativos na função hepática. No entanto, esses aumentos podem vir acompanhados de diminuição da atividade do FVIII, indicando a necessidade de um tratamento com esteroides. Quando os níveis da ALT aumentaram no estudo, foi administrado um tratamento com comprimidos de esteroides (prednisona ou prednisolona) até que os níveis das enzimas hepáticas retornassem ao normal. Este **tratamento imunossupressor** tem como objetivo reduzir a inflamação no fígado e prevenir a diminuição da produção de FVIII a partir do tratamento com valoctocogene roxaparvovec
- Outros comprimidos ou injeções imunossupressoras podem ser administrados se os comprimidos de esteroides causarem efeitos colaterais inaceitáveis ou forem ineficazes
- No estudo, a maioria dos efeitos colaterais do aumento das enzimas hepáticas foi leve, sem sintomas adicionais ou comprometimento da função hepática. Vale ressaltar que o termo “assintomático” indica que os participantes nem ao menos sabiam que suas enzimas hepáticas estavam elevadas. Na prática, as pessoas tratadas deverão realizar exames de sangue regularmente para monitorar os níveis da ALT e a atividade do FVIII, semanalmente pelos primeiros 6 meses (no mínimo) e, em seguida, com menor frequência. Qualquer aumento será avaliado e, se necessário, o tratamento com esteroides será iniciado

Medidas de segurança para o tratamento com esteroides

O tratamento com esteroides para combater o aumento das enzimas hepáticas (uma resposta imunológica esperada à cápsula viral da terapia gênica), pode ser necessário por vários meses, até que os níveis das enzimas hepáticas voltem ao normal.

Pessoas que utilizam esteroides por um período prolongado devem estar cientes de algumas precauções importantes:

- Siga rigorosamente o cronograma de dosagem diária prescrito pelo médico
- Como os esteroides suprimem seu sistema imunológico, você pode ficar mais suscetível a infecções. Mantenha distância de pessoas com infecções graves que você nunca teve, como sarampo, catapora ou herpes-zóster
- Sintomas como pressão alta e aumento da glicose no sangue podem ocorrer, portanto, o médico fará exames regulares para verificar esses parâmetros
- Esteja ciente de possíveis efeitos colaterais, como alterações de humor ou problemas estomacais, e consulte imediatamente seu médico se não estiver se sentindo bem
- Alguns efeitos colaterais só ocorrem após várias semanas ou meses, como fraqueza nos braços e pernas ou face com uma aparência mais arredondada
- Não interrompa o tratamento com esteroides, exceto sob a orientação do seu médico. A suspensão do tratamento com esteroides deve ser gerenciada com uma redução gradual da dose diária ao longo de várias semanas. A retirada repentina do tratamento com esteroides pode causar problemas de saúde graves e sintomas de abstinência.



Houve alguma reação à infusão da terapia gênica?

- **Reações à infusão** podem ocorrer quando o corpo responde a uma substância desconhecida injetada no sangue, como um vetor de terapia gênica. Os efeitos colaterais relatados durante ou até 48 horas após a infusão de valoctocogene roxaparvovec foram frequentes, mas, em sua maioria, de gravidade leve a moderada, e todos foram controláveis. Menos de 1 em cada 10 participantes apresentou uma reação mais grave

Reações à infusão	Participantes (de um total de 134)
Reações que ocorreram durante a infusão ou dentro de 6 horas após a infusão	12 (9%)
Efeitos colaterais que ocorreram dentro de 48 horas após a infusão	50 (37%)
Reação alérgica generalizada no corpo (por exemplo, falta de ar, erupções cutâneas e pressão arterial baixa, conhecida como hipersensibilidade sistêmica)	7 (5%)
Reação alérgica súbita e grave (conhecida como reação anafilática)	3 (2%)

- Todas as reações à infusão foram resolvidas com atendimento de suporte
- Todos os participantes conseguiram concluir a infusão de valoctogene roxaparvec. Quatro participantes conseguiram concluir a infusão após uma pausa

As reações à infusão foram reduzidas por meio das seguintes medidas:

- Diminuição da velocidade da infusão e pausa quando necessário
- Fornecimento de atendimento e medicamentos de suporte com anti-histamínicos, analgésicos ou esteroides
- Aumento da observação após a infusão

Quantos participantes apresentaram efeitos colaterais graves?

- Em um ensaio clínico, um efeito colateral é classificado como “grave” quando é potencialmente fatal, exige cuidados hospitalares ou causa problemas prolongados. Cinco dos 134 participantes (4%) tiveram **efeitos colaterais graves** relacionados ao tratamento com valoctogene roxaparvec. Todos esses casos ocorreram no primeiro ano
 - Três participantes (2%) apresentaram reações graves à infusão durante ou logo após a administração. Um relatou sentir tontura e desenvolveu uma erupção cutânea com protuberâncias elevadas, um teve uma reação anafilática e um relatou uma reação de hipersensibilidade
 - Dois participantes (1,5%) apresentaram efeitos colaterais graves do aumento das enzimas hepáticas ALT que exigiram tratamento com esteroides intravenosos
- Três dos 110 participantes (3%) tratados para o aumento das enzimas hepáticas apresentaram efeitos colaterais graves causados pelo tratamento com esteroides
 - Um teve sangramento retal, um teve pneumonia e recebeu um diagnóstico positivo para o vírus influenza A, e um desenvolveu diabetes mellitus, diabetes induzido por esteroides e pressão arterial elevada
- Um participante apresentou um efeito colateral grave relacionado a um tratamento imunossupressor não baseado em esteroides. Este foi um caso de pneumonia causada por uma infecção pelo vírus conhecido como citomegalovírus, que raramente acomete pessoas saudáveis, mas pode causar problemas graves de saúde em pessoas com sistema imunológico enfraquecido devido a doenças ou tratamento imunossupressor
- No Ano 2, não houve novos efeitos colaterais graves relacionados ao valoctogene roxaparvec ou ao tratamento imunossupressor

Quais outros efeitos colaterais poderiam ser esperados?

- Nenhum dos participantes teve formação de coágulos nos vasos sanguíneos (trombose ou tromboembolismo), um risco potencialmente grave quando os níveis de FVIII se tornam muito altos
- Nenhum dos participantes desenvolveu **inibidores** do FVIII, que poderiam bloquear, interferir ou inibir tratamentos futuros com FVIII
- Nenhum dos participantes apresentou danos graves no fígado induzidos por medicamentos

O que os resultados deste estudo revelam?

Os resultados de 2 anos deste ensaio clínico em andamento, conduzido com 134 homens com hemofilia A grave, mostram que uma única dose de valoctogene roxaparvec proporciona um melhor controle dos episódios de sangramento em comparação com as infusões regulares da terapia de reposição de FVIII. Em mais de 8 em cada 10 participantes, o tratamento levou à ausência de sangramentos tratados sem a necessidade de profilaxia de rotina por, pelo menos, 2 anos após a transferência do gene.

Com base nas informações disponíveis sobre como os genomas do vetor são processados no corpo, estima-se que os níveis médios de atividade do FVIII permanecerão no grau de hemofilia leve por, pelo menos, 5 anos após uma única infusão de valoctogene roxaparvec. No entanto, as respostas individuais à terapia gênica variam. Após 2 anos neste estudo, 1 em cada 20 participantes reiniciou o tratamento profilático regular com FVIII ou terapia não baseada no fator, mostrando que os pacientes podem retornar ao tratamento profilático se os efeitos do valoctogene roxaparvec diminuírem.

Com base nesses resultados, o valoctocogene roxaparvec recebeu aprovação condicional de comercialização na Europa em agosto de 2022 e foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos em junho de 2023, para uso em homens com hemofilia A grave que não possuem anticorpos contra o AAV tipo 5.

O valoctocogene roxaparvec não foi estudado em homens com hepatite B ou C crônica ou ativa, nem em indivíduos com inibidores do FVIII. A amostra de indivíduos HIV positivos incluída no estudo foi insuficiente para determinar a segurança e eficácia do valoctocogene roxaparvec nessa população.

Existem planos para futuros estudos?

Após 2 anos do tratamento com valoctocogene roxaparvec, 132 dos 134 participantes ainda estão no estudo; um participante faleceu na Semana 96 por motivo não relacionado ao tratamento do estudo e um participante deixou de comparecer às avaliações do estudo após a Semana 66. Até o momento, analisando a maioria dos indivíduos tratados, os resultados mostram que valoctocogene roxaparvec é eficaz na prevenção de sangramentos e que seus efeitos colaterais são toleráveis. No entanto, os efeitos a longo prazo da terapia gênica ainda são desconhecidos.

O valoctocogene roxaparvec é uma terapia gênica com AAV direcionada ao fígado e pode se inserir no DNA das células deste órgão. Portanto, existe um risco teórico de desenvolvimento de câncer nas células do fígado. Também existe a possibilidade de que valoctocogene roxaparvec possa se inserir no DNA de outras células do corpo e contribuir para um risco de outros cânceres. Não foram relatados casos de câncer relacionados ao tratamento com valoctocogene roxaparvec em ensaios clínicos.

Os pesquisadores continuarão a analisar os efeitos do valoctocogene roxaparvec em indivíduos tratados a fim de entender o decorrer da sua ação e a segurança a longo prazo do tratamento, incluindo o monitoramento de qualquer novo caso de câncer. O objetivo é monitorar os participantes do estudo e indivíduos tratados com valoctocogene roxaparvec na prática clínica por até 15 anos após receberem a terapia gênica:

- O acompanhamento mais longo está em andamento no estudo GENE8-1.
- Os participantes de outros ensaios clínicos com valoctocogene roxaparvec também serão convidados a se inscrever em um estudo de acompanhamento estendido:

Um estudo de acompanhamento a longo prazo em indivíduos com hemofilia A grave que receberam BMN 270 (valoctocogene roxaparvec), uma transferência de gene mediada pelo vetor do vírus adeno-associado do fator VIII humano em um ensaio clínico anterior da BioMarin:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05768386>

- Recomenda-se que indivíduos tratados com valoctocogene roxaparvec na prática clínica se inscrevam em um registro de 15 anos que visa coletar e avaliar informações sobre seus resultados de acompanhamento e experiências após o tratamento.

O estudo GENE8-1 e as atuais aprovações do produto para valoctocogene roxaparvec destinam-se a homens com hemofilia grave e sem inibidores de FVIII ou anticorpos contra AAV tipo 5. Dois ensaios clínicos de Fase 1/2 separados de valoctocogene roxaparvec estão recrutando indivíduos com hemofilia A que têm (ou já tiveram) inibidores de FVIII e que testaram positivo para anticorpos contra a cápsula viral da terapia gênica:

- Estudo de segurança, tolerabilidade e eficácia do valoctocogene roxaparvec na hemofilia A com inibidores ativos ou anteriores: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684940>
- Estudo de terapia gênica em pacientes com hemofilia A grave e anticorpos contra AAV5: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03520712>

Onde os leitores podem encontrar mais informações sobre este estudo?

Publicações

Para ler o artigo na íntegra gratuitamente, intitulado "Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A", publicado no periódico acadêmico *New England Journal of Medicine*, acesse: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2211075>

Você também pode ler mais sobre este estudo gratuitamente na publicação dos resultados do primeiro ano, intitulada "Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A", disponível gratuitamente no periódico acadêmico *New England Journal of Medicine*: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2113708>

Site de registro do ensaio

Mais informações sobre o estudo GENER8-1 estão disponíveis no seguinte site de registro do estudo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370913>

Recursos educacionais

Para saber mais sobre como as terapias de transferência de genes que usam vetores virais são projetadas, acesse: <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/vectors-101>

Para saber mais sobre terapia gênica para hemofilia, visite: <https://patienteducation.asgct.org/disease-treatments/hemophilia>

Quem patrocinou este estudo?

BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, EUA.

ROCTAVIAN™ é uma marca registrada da BioMarin Pharmaceutical Inc.

Glossário

Vírus adeno-associado (AAV): vírus que pode ser usado no transporte de material genético terapêutico para as células do corpo. Não há comprovações de que cause doenças em humanos.

Anticorpos: proteínas protetoras produzidas pelo sistema de defesa do corpo em resposta a substâncias reconhecidas como estranhas, como vírus e proteínas. Os anticorpos no sangue aderem à substância desconhecida e podem neutralizar seu efeito.

Capsídeo: "cápsula" proteica externa de um vírus usada como vetor (ou transportador) na terapia gênica; o capsídeo envolve o material genético terapêutico e o transporta para o corpo.

Ensaio clínico: estudo baseado em uma pesquisa conduzida com pessoas (voluntários saudáveis ou indivíduos com uma condição específica) que avalia a segurança e **eficácia** de um novo tratamento. Um novo tratamento passa por uma série de ensaios clínicos para determinar a melhor dose segura a ser testada em indivíduos que possuem uma condição específica (fases 1 e 2) e, em seguida, para examinar o grau de eficácia da dose em um grupo maior de pacientes (fase 3).

Eficácia: indica em que medida um medicamento é capaz de produzir o efeito desejado dentro de um ensaio clínico (neste caso, visando aumentar os níveis de atividade do fator VIII e reduzir a frequência dos episódios de sangramento).

Emicizumabe: proteína (anticorpo) que atua em um ponto específico no mecanismo de coagulação para imitar e restaurar a função do fator VIII ausente. Apresenta uma estrutura diferente do fator VIII e, portanto, pode ser usado em indivíduos com inibidores do fator VIII.

Fator VIII (oito) ou FVIII: proteína presente no sangue que é essencial para a coagulação sanguínea normal. Os níveis de atividade do FVIII no corpo são medidos em **unidades internacionais por 100 ml de sangue (UI/dl)** ou em **porcentagem (%)** de atividade em relação ao “normal”. O nível 100% equivale a 100 UI/dl, o ponto médio da faixa normal de 50–150 UI/dl em pessoas que não apresentam distúrbios de coagulação. Níveis acima de 40 UI/dL ou 40% são suficientes para uma coagulação normal.

Gene: seção de DNA que contém as instruções para o corpo produzir uma substância biológica específica, como uma proteína (neste caso, FVIII). O gene que fornece a instrução para produzir o FVIII é chamado de **gene F8**.

Material genético: entregue pela terapia gênica e inclui o gene de interesse e componentes adicionais necessários para que o corpo produza uma proteína terapêutica.

Tratamento imunossupressor: medicamento que reduz a atividade do sistema imunológico. Neste estudo, a terapia imunossupressora é usada para diminuir as respostas imunológicas à terapia gênica, reduzir a inflamação no fígado e prevenir a diminuição da produção de FVIII pelo tratamento com valoctocogene roxaparvovec.

Inibidores do FVIII são anticorpos presentes no corpo que se ligam à proteína FVIII e impedem seu funcionamento como um fator de coagulação.

Infusão intravenosa: procedimento em que uma agulha é inserida na veia para injetar o medicamento do estudo lentamente.

Sangramento nas articulações: pode ser a consequência de um sangramento interno espontâneo ou traumático e levar a sintomas como inchaço, dor e, eventualmente, danos articulares e mobilidade limitada.

Estudo aberto: tipo de ensaio clínico no qual tanto os profissionais de saúde quanto os participantes do estudo sabem qual medicamento ou tratamento está sendo administrado.

Estudo observacional: coleta informações de saúde sobre indivíduos que possuem uma condição específica sem alterar os cuidados médicos habituais.

Participantes: indivíduos que participaram do estudo.

Estudo de fase 3: ensaio clínico que visa responder se os possíveis benefícios do tratamento do estudo superam os possíveis riscos e se este é melhor do que os tratamentos atualmente disponíveis.

Promotor: parte do genoma do vetor que se liga a proteínas específicas para que o gene terapêutico funcione no alvo pretendido no corpo. Por exemplo, no caso de terapia gênica para hemofilia, um promotor seletivo do fígado promove o funcionamento da terapia no fígado, onde os fatores de coagulação são produzidos.

Terapia profilática ou profilaxia: tratamento administrado para prevenir que algo aconteça (neste caso, a hemorragia), em vez de tratar um sintoma que já ocorreu (um determinado episódio de sangramento). Por exemplo, indivíduos com hemofilia A grave requerem terapia profilática com infusões intravenosas de FVIII padrão a cada 2 dias para prevenir sangramentos (ou uma a duas vezes por semana com produtos de FVIII de ação prolongada).

Agência reguladora: uma autoridade governamental independente que supervisiona e protege a saúde pública em áreas como a de medicamentos, incluindo terapias gênicas. Exemplos incluem a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a agência federal Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos.

Segurança: considera os efeitos indesejados de uma terapia.

Efeito colateral: resultado (esperado ou inesperado) que não era pretendido quando o paciente recebe um medicamento ou tratamento. Efeitos colaterais relatados em um ensaio clínico podem ser avaliados como relacionados ao tratamento, mas em muitos casos não são. Um efeito colateral é considerado “grave” quando é potencialmente mortal, exige cuidados hospitalares ou causa problemas prolongados.

Sangramento espontâneo: ocorre sem lesão externa aparente ou quando a causa é desconhecida.

Vetor de terapia gênica: é o transportador do gene terapêutico; neste caso, uma “cápsula” viral (ou **capsídeo**) derivada do AAV. Contém uma única cópia do gene terapêutico. O **genoma do vetor** é o material genético presente no interior do vetor.

Genoma do vetor: é uma única unidade de terapia gênica. A dose da terapia gênica é calculada com base no número de genomas do vetor.

Agradecimentos

Os autores e o patrocinador gostariam de agradecer aos participantes do estudo GENER8-1, seus familiares e cuidadores, bem como aos investigadores e equipe do estudo.

Divulgação da conduta ética da pesquisa

O estudo GENER8-1 foi conduzido de acordo com as diretrizes de Boas Práticas Clínicas e regulamentações locais. Comitês de ética ou conselhos de revisão institucionais independentes em cada local de estudo aprovaram o protocolo e os materiais para obtenção de consentimento informado. Os participantes apresentaram consentimento informado por escrito antes da inscrição. O investigador do estudo em cada local explicou a natureza do estudo ao participante, informou que os medicamentos estão sendo usados para fins de investigação e as expectativas em relação à participação no estudo, e concedeu informações por escrito antes de obter o consentimento para participar. Um comitê independente de monitoramento de dados e segurança supervisionou a segurança dos participantes e a ética da condução do estudo.

Divulgação financeira

Gillian Lowe relata o seguinte: Bolsa de pesquisa clínica na BioMarin Pharmaceutical Inc.; comissão de palestrante da Novartis, Leo, Alexion, Sobi, Takeda e NovoNordisk. Simon Fletcher relata o seguinte: Comissão de consultoria da Roche e CSL Behring; bolsas de pesquisa da uniQure e Roche; participação como investigador de ensaios clínicos para a Haemnet Ltd.; comissão de palestrante da Novo Nordisk, Bayer e Roche; auxílio para viagens da Bayer e Novo Nordisk. Patrick James Lynch relata o seguinte: Comissão de palestrante da NHF, Sanofi e Spark Therapeutics; auxílio para viagens da NHF, WFH, Takeda, Sanofi, Spark Therapeutics e CSL Behring; outros (contratos de marketing) da BioMarin Pharmaceutical Inc., Bayer, Sanofi, Takeda, CSL Behring, Genentech e Spark Therapeutics. Johnny Mahlangu relata o seguinte: Comissão de consultoria da BioMarin Pharmaceutical Inc., Novo Nordisk, Roche, Takeda, Sanofi e Spark; participação como investigador de ensaios clínicos com a BioMarin Pharmaceutical Inc., Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Spark e uniQure; comissão de palestrante da ISTH, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda e WFH. Margareth C Ozelo relata o seguinte: Comissão de consultoria da BioMarin Pharmaceutical Inc., Bayer, Novo Nordisk e Takeda; bolsas de pesquisa da BioMarin Pharmaceutical Inc., Pfizer, Roche e Takeda; participação como investigadora de ensaios clínicos com BioMarin Pharmaceutical Inc., Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Roche e Takeda; comissão de palestrante da BioMarin Pharmaceutical Inc., Novo Nordisk, Pfizer, Roche e Takeda; suporte para viagens da Roche e Takeda; comissão de revisão de bolsas da Grifols. Luke Pembroke relata o seguinte: Diretor de Engajamento Comunitário na Haemnet; acionista da Haemnet; comissão de palestrante da The France Foundation, Takeda, Sobi, CSL Behring; e BioMarin Pharmaceutical Inc.; comissão de consultoria e criação de conteúdo da Roche e Novo Nordisk; participante de ensaio clínico no estudo B-AMAZE da Freeline. Steven W Pipe relata o seguinte: Comissão de consultoria da Apcintex, ASC Therapeutics, Bayer, BioMarin Pharmaceutical Inc., CSL Behring, GenVentiv, HEMA Biologics, Freeline, LFB, Novo Nordisk, Pfizer, Regeneron/Intellia, Roche/Genentech, Sanofi, Takeda, Spark Therapeutics e uniQure; participação como investigadora de ensaios clínicos com BioMarin Pharmaceutical Inc., Bayer, uniQure, Freeline, Spark Therapeutics, ASC Therapeutics e Regeneron/Intellia. Gabriela G Yamaguti-Hayakawa relata o seguinte: Comissão de consultoria e bolsas de pesquisa da BioMarin Pharmaceutical Inc.; participação como investigador de ensaios clínicos com BioMarin Pharmaceutical Inc., Pfizer e Sanofi; comissão de palestrante da BioMarin Pharmaceutical Inc., Roche, Pfizer, Takeda e Novo Nordisk; auxílio para viagens da BioMarin Pharmaceutical Inc. e Roche. Tara M Robinson é funcionária da BioMarin Pharmaceutical Inc. Hua Yu é funcionária da BioMarin Pharmaceutical Inc.

Opiniões expressas neste manuscrito não refletem necessariamente as da National Hemophilia Foundation (NHF) ou da Diretoria da NHF. Os autores não possuem outras afiliações relevantes em envolvimento financeiro com qualquer organização ou entidade com interesse ou conflito financeiro com o assunto em questão ou materiais discutidos no manuscrito, com exceção daqueles divulgados.

Divulgação de conflitos de interesse

Os autores não possuem conflitos de interesse ou afiliações relevantes com qualquer organização ou entidade relacionada ao assunto ou materiais discutidos no manuscrito, o que inclui vínculo empregatício, consultorias, honorários, propriedade ou opções de ações, testemunho de especialistas, concessões ou patentes recebidas ou pendentes, ou royalties.

Divulgação da escrita

A redação médica e a assistência editorial para este resumo e os conceitos gráficos foram fornecidos por Joanne Fitz-Gerald, BPharm, e Jonathan A C Lee, PhD, da FourWave™ Medical Communications, financiada pela BioMarin Pharmaceutical Inc.