

Resumen en lenguaje claro del ensayo clínico GENER8-1 de terapia génica con valoctocogén roxaparovec para la hemofilia A

Gillian Lowe¹; Simon Fletcher²; Patrick James Lynch³; Johnny Mahlangu⁴; Margaret C Ozelo⁵; Luke Pembroke⁶; Steven W Pipe⁷; Gabriela G Yamaguti-Hayakawa⁸; 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, UK; ³Autor paciente; Believe Limited, Los Ángeles, CA, EE. UU.; ⁴Hemophilia Comprehensive Care Center, Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital, University of the Witwatersrand y NHLS, Johannesburg, Sudáfrica; ⁵Hemocentro UNICAMP, Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, SP, Brasil; ⁶Haemnet, Londres, UK; ⁷Departamentos de Pediatría y Anatomía Patológica, Universidad de Michigan, Ann Arbor, MI, EE. UU.; ⁸Haemophilia Foundation of New Zealand, Christchurch, Nueva Zelanda; ⁹BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, EE. UU.; ¹⁰National Hemophilia Foundation, Nueva York, NY, EE. UU.; Internal Medicine and Pediatrics, Rush University, Chicago, IL, EE. UU.

Primer borrador presentado el 12 de mayo de 2023; aceptado para su publicación el 6 de septiembre de 2023; publicado en línea el 2 de noviembre de 2023

Resumen

¿De qué trata este resumen?

En las personas saludables, una proteína llamada “factor VIII” (FVIII) ayuda a la coagulación de la sangre y previene el sangrado excesivo. Las personas con hemofilia A no tienen FVIII porque un gen F8 defectuoso da instrucciones incorrectas a las células del hígado que fabrican este factor. El valoctocogén roxaparovec (ROCTAVIAN™) es una terapia génica diseñada para transferir copias que funcionan del gen F8 a las células del hígado. En este resumen, se describe el estudio GENER8-1, en el que se analizó qué tan bien actúa valoctocogén roxaparovec en el tratamiento de personas con hemofilia A severa en comparación con el tratamiento sustitutivo habitual con FVIII, al igual que su seguridad. Ciento treinta y cuatro hombres recibieron valoctocogén roxaparovec; se presentan los resultados de los 2 primeros años.

¿Cuáles fueron los resultados?

El valoctocogén roxaparovec mejoró de manera considerable el control del sangrado en hombres con hemofilia A severa. Una sola infusión redujo el promedio de episodios de sangrado tratados por año de casi 5 mientras se recibía tratamiento preventivo con FVIII a menos de uno después de recibir terapia génica. Ocho de cada 10 participantes no tuvieron sangrado que necesitara tratamiento, y 9 de cada 10 no tuvieron sangrado articular que necesitara tratamiento; los niveles de FVIII mejoraron hasta intervalos normales o de hemofilia leve. Todos los participantes, excepto 6, dejaron de recibir tratamiento preventivo regular con FVIII durante al menos 2 años. Todos los participantes tuvieron al menos un efecto secundario, y 22 (16 %) dijeron tener eventos adversos serios. Nueve de cada 10 participantes (89 %) mostraron un aumento de los niveles sanguíneos de enzimas del hígado, lo que indicaba una respuesta inmunitaria esperada a la cubierta vírica del producto, que se pudo controlar con corticoides. Otros efectos secundarios frecuentes fueron dolor de cabeza (41 %), dolor de las articulaciones (40 %), náuseas (38 %) y efectos secundarios de los corticoides (60 %).

¿Qué significan los resultados?

Después de recibir una sola dosis de valoctocogén roxaparovec, las personas con hemofilia A severa empiezan a producir su propio FVIII y necesitan menos inyecciones de FVIII, o ninguna, para protegerse del sangrado. Los resultados que muestran un control del sangrado durante al menos 2 años han llevado a la aprobación del valoctocogén roxaparovec en Europa y EE. UU. para su uso en adultos con hemofilia A severa que no tienen anticuerpos contra el FVIII o el AAV (por las siglas en inglés de “virus adenoasociado”) de tipo 5. Todavía se está estudiando qué tan bien actúa el valoctocogén roxaparovec y sus efectos secundarios a largo plazo.

¿Para quién es este artículo?

Este artículo tiene la intención de ayudar a las personas que viven con hemofilia y a sus familiares y cuidadores a entender la terapia génica para la hemofilia A y los resultados del estudio GENER8-1. También podría ser útil para las sociedades de pacientes, los defensores de pacientes y los profesionales de atención médica, incluidos los que ayudan a las personas a encontrar el mejor tratamiento para la hemofilia A.

¿Dónde puedo encontrar los artículos originales en los que se basa este resumen?

El artículo original que se explica en este resumen, titulado “Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A” fue publicado en la revista *New England Journal of Medicine* en 2023.

Puede leer el artículo original en <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2211075>.

Los resultados del primer año, titulados “Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A”, se publicaron en la revista *New England Journal of Medicine* en 2022 y ofrecen más información sobre el estudio GENER8-1.

Puede leer el artículo original en <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2113708>.

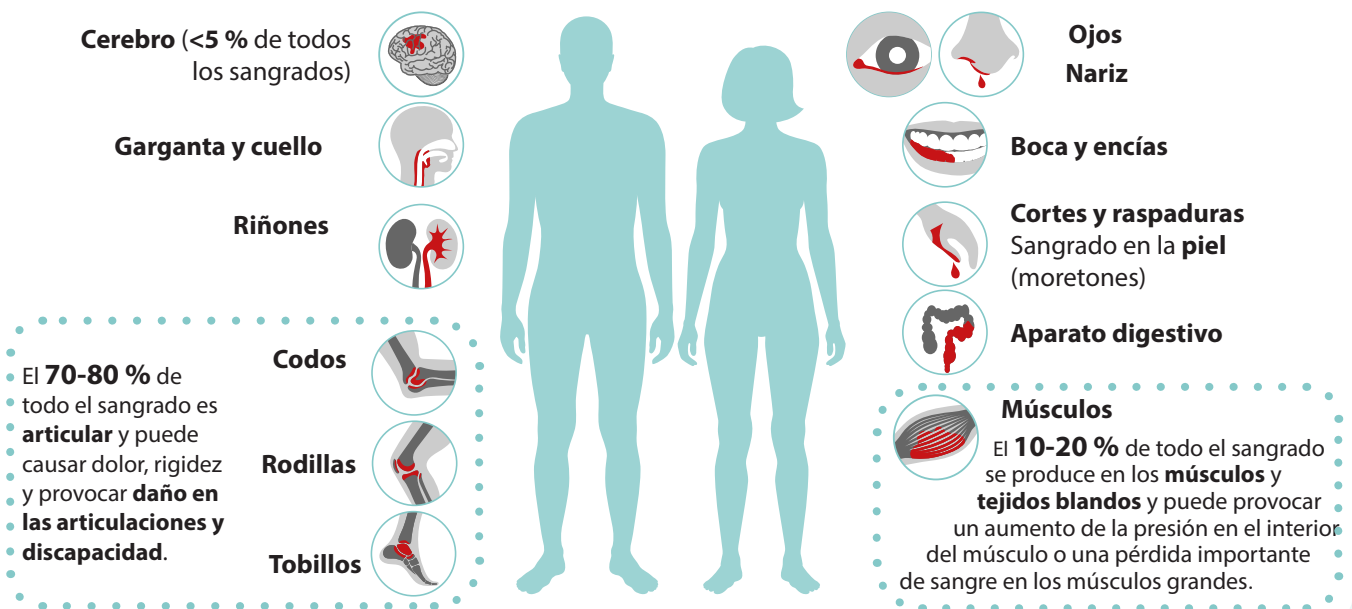
¿Qué es la hemofilia A?

La hemofilia A es una enfermedad hereditaria que afecta principalmente a los varones. La hemofilia A es el tipo más común de hemofilia. Se calcula que ocurre en 25 de cada 100 000 varones nacidos o en 1 de cada 10 000 en el caso de la hemofilia A severa. La mayoría de las personas con hemofilia en países desarrollados reciben el diagnóstico a una edad muy temprana, en promedio, al mes de vida en el caso de la hemofilia severa y a los 3 años en el caso de la hemofilia leve. Se desconoce el número exacto de varones con hemofilia severa en todo el mundo, pero se calcula que son más de 400 000.

En las personas saludables, una proteína específica fabricada en el hígado llamada “factor VIII” (factor ocho) ayuda a la coagulación de la sangre y previene el sangrado excesivo. Un gen llamado *F8* produce el FVIII. Las personas diagnosticadas de hemofilia A no tienen esta proteína de la coagulación porque un gen *F8* defectuoso da instrucciones incorrectas a las células que fabrican el FVIII. Esto hace que las personas afectadas sangren con mucha facilidad porque su sangre no se coagula correctamente. Una persona con hemofilia tiene más moretones de lo normal si se lastima y sangra durante más tiempo si se corta. A veces, el sangrado se puede producir de manera espontánea dentro del cuerpo.

Uno de los tipos más frecuentes de sangrado que sufren las personas con hemofilia severa es el sangrado espontáneo y doloroso en las articulaciones, que provoca dolor crónico, lesiones articulares y discapacidad. El daño en las articulaciones provocado por el sangrado articular es la complicación más frecuente del sangrado en la hemofilia.

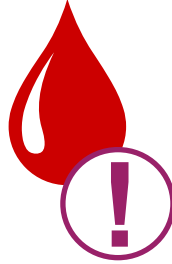
El sangrado puede ocurrir en todo el cuerpo con complicaciones que dependen del lugar que sangra.



Sangrados que podrían ser mortales

Aunque es poco frecuente, el sangrado en el cerebro, la garganta y el aparato digestivo es una emergencia clínica y puede poner en peligro la vida.

- **El tratamiento con concentrado de FVIII debe administrarse de inmediato.**



Microsangrados

Pueden producirse pequeños sangrados en el interior del cuerpo sin signos ni síntomas visibles.

Sin un tratamiento adecuado, pueden provocar complicaciones graves e incluso poner en peligro la vida.

Sangrado intercurrente

Puede ocurrir **a pesar de recibir un tratamiento preventivo.**

- **El tratamiento con concentrado de FVIII es necesario para detener el sangrado y prevenir complicaciones.**

Las personas con hemofilia A tienen un mayor riesgo de enfermedad y muerte que las personas saludables, a pesar de las opciones de tratamiento actuales.

La hemofilia A se clasifica como severa, moderada o leve según el nivel de FVIII en la sangre. La frecuencia y la intensidad de los síntomas suelen aumentar a medida que disminuyen los niveles del factor, como se describe en el siguiente cuadro. Se ha descubierto que algunas mujeres a quienes se las había clasificado como vehículos de hemofilia tienen niveles bajos del factor y síntomas hemorrágicos asociados, por lo que ahora se considera que la intensidad relevante de la hemofilia depende de los niveles del factor.

Hemofilia A leve	Hemofilia A moderada	Hemofilia A grave
<p>Niveles del FVIII entre 5 y menos de 40 UI/dl (>5 % a <40 %)*</p> <p>Las personas con hemofilia A leve rara vez tienen sangrados espontáneos, pero podrían tener sangrados graves después de un traumatismo mayor o durante una cirugía.</p>	<p>Niveles del FVIII entre 1 y menos de 5 UI/dl (1 % a 5 %)*</p> <p>Las personas con hemofilia A moderada suelen tener sangrados prolongados después de traumatismos leves que se producen varias veces al año y, a veces, tienen episodios espontáneos de sangrado. Dos tercios dicen tener problemas en las articulaciones causados por sangrado en las articulaciones.</p>	<p>Niveles del FVIII menores a 1 UI/dl (<1 %) en la sangre</p> <p>Las personas con hemofilia A grave que no reciben tratamiento preventivo suelen tener entre 20 y 30 episodios de sangrado espontáneo o excesivo tras traumatismos leves por año.</p>

Los niveles de actividad del FVIII en el cuerpo se miden en unidades internacionales por 100 ml de sangre (UI/dl) o en porcentajes (%) de actividad con respecto a la "normal". El 100 % equivale a 100 UI/dl, el punto medio del intervalo normal de 50-150 UI/dl en personas que no tienen un trastorno de coagulación. Niveles superiores a 40 UI/dl o el 40 % son suficientes para una coagulación normal.

¿Cómo se trata la hemofilia A?

El tratamiento estándar de la hemofilia A consiste en reemplazar el FVIII que falta en el cuerpo con productos de FVIII manufacturados u otros tratamientos sin factores que imitan la actividad del FVIII. Se recomienda un tratamiento preventivo o **profiláctico** de sustitución con factores para prevenir que se produzcan sangrados, pero la infusión de factores de coagulación debe inyectarse directamente en la vena con regularidad, hasta varias veces por semana, durante toda la vida de la persona. Se pueden usar otros medicamentos, como el **emicizumab**, para prevenir el sangrado, pero también deben inyectarse regularmente durante toda la vida.

Los nuevos tipos de factor de coagulación de acción más prolongada y los tratamientos sin factores pueden administrarse con menos frecuencia que los tratamientos estándares con factor.

Estos tratamientos preventivos han mejorado los resultados de las personas con hemofilia A, pero no previenen el sangrado por completo. Los episodios de sangrado pueden seguir produciéndose como resultado de una lesión o sin causa aparente. El tratamiento con concentrado de FVIII debe administrarse apenas se nota un signo de sangrado para detenerlo y prevenir complicaciones graves, en especial en el caso de sangrado en las articulaciones y en músculos grandes, sangrado que provoque un aumento de la presión dentro del músculo y sangrado que pueda ser mortal.

¿Qué es la terapia génica?

La **terapia génica** para la hemofilia A funciona de forma diferente a otros tratamientos que ayudan a que la sangre se coagule. En lugar de sustituir el FVIII que falta en el cuerpo mediante inyecciones periódicas de FVIII manufacturado externamente, la terapia génica para la hemofilia A le brinda al cuerpo instrucciones para hacer la proteína de coagulación que falta en una única inyección de modo que pueda producir la proteína FVIII por sí mismo.

¿Qué es el valoctocogén roxaparvovec y cómo actúa contra la hemofilia A?

El valoctocogén roxaparvovec es una **terapia génica** para la hemofilia A severa.

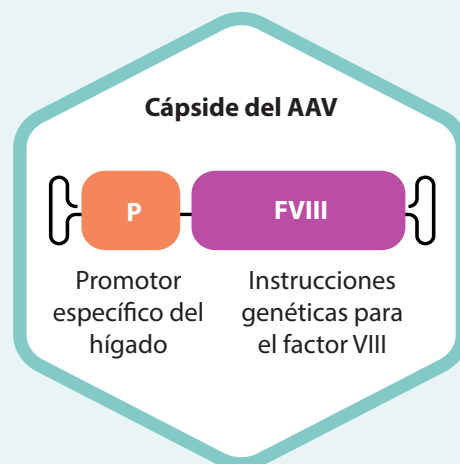
Es un tipo de terapia génica denominada “**transferencia génica por virus adenoasociado**” (AAV), ya que usa una cubierta de virus AAV como vehículo o **vector** para llevar el **material genético** al hígado, a las células donde se produce el FVIII.

El valoctocogén roxaparvovec está compuesto por tres partes principales:

- Una cubierta o cápside viral vacía derivada del AAV. Es el vector que transporta el material genético al cuerpo.
- Las instrucciones genéticas para producir la proteína FVIII.
- Un promotor que dirige las células del hígado para producir la proteína funcional.

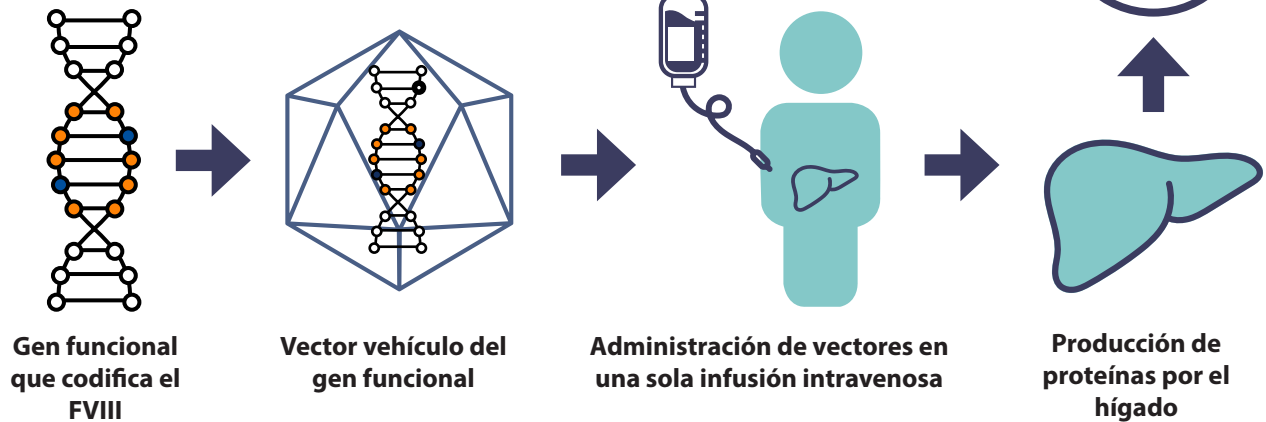
Una sola infusión de valoctocogén roxaparvovec en la vena introduce en el cuerpo muchos millones de **genomas vectoriales**. Una vez en el torrente sanguíneo, se transportan al hígado para que las nuevas instrucciones genéticas puedan entrar en las células y producir el FVIII.

Las cápsides vacías del vector y el ADN del vector que no entran en las células circulan por el torrente sanguíneo y se eliminan del cuerpo a través de líquidos como la saliva, el semen, las heces y la orina. Aunque no se conoce ningún riesgo para otras personas por el contacto con estos líquidos después del tratamiento, como medida de precaución, durante los 6 meses posteriores al tratamiento con valoctocogén roxaparvovec, se aconseja que los pacientes varones que tienen parejas mujeres con capacidad reproductiva prevengan un embarazo usando métodos anticonceptivos de doble barrera (como preservativo y diafragma).



¿Cómo está diseñado para funcionar?

- 1 El gen funcional se inserta en un vector o vehículo que contiene la secuencia de ADN que codifica el FVIII.
- 2 El objetivo es que las células usen la información para fabricar la proteína funcional que necesita el cuerpo.



¿Cuál era el objetivo del estudio GENER8-1?

El GENER8-1 fue un **estudio de fase 3** diseñado para aportar pruebas de los beneficios y riesgos del valoctocogén roxaparvovec en una población mayor que en ensayos anteriores para que las **agencias reguladoras** lo examinen y consideren su aprobación para uso en el ejercicio médico.

En el estudio GENER8-1, los investigadores querían estudiar la seguridad de un tratamiento único con valoctocogén roxaparvovec y lo bien que controla el sangrado en personas con hemofilia A severa.

Estas son las principales preguntas que los investigadores querían responder:

- En comparación con las infusiones regulares de tratamiento sustitutivo con FVIII, un solo tratamiento con valoctocogén roxaparvovec...
 - ¿Reduce la cantidad de episodios de sangrado tratados que sufre un paciente por año?
 - ¿Reduce la necesidad de recibir tratamiento sustitutivo con FVIII?
 - ¿Aumenta los niveles de FVIII en la sangre?
- ¿Cuánto tiempo se espera que duren los efectos de un solo tratamiento?
- ¿Está relacionado el control del sangrado con los niveles de FVIII?

Los investigadores también analizaron la seguridad de valoctocogén roxaparvovec y si se necesitaban medicamentos adicionales para tratar los efectos secundarios.

- ¿Cuáles fueron los efectos secundarios más frecuentes?
- ¿Qué otros efectos secundarios se produjeron?
- ¿Cuántos participantes tuvieron efectos secundarios graves?

Estudios clínicos de fase 1/2: son estudios para determinar la mejor dosis segura para seguir probando en personas que tienen una enfermedad específica/

Estudios clínicos de fase 3: estos estudios suelen enfocarse en lo siguiente:

- 1) determinar la eficacia y
- 2) hacer una confirmación/seguimiento del perfil de seguridad identificado en estudios anteriores.

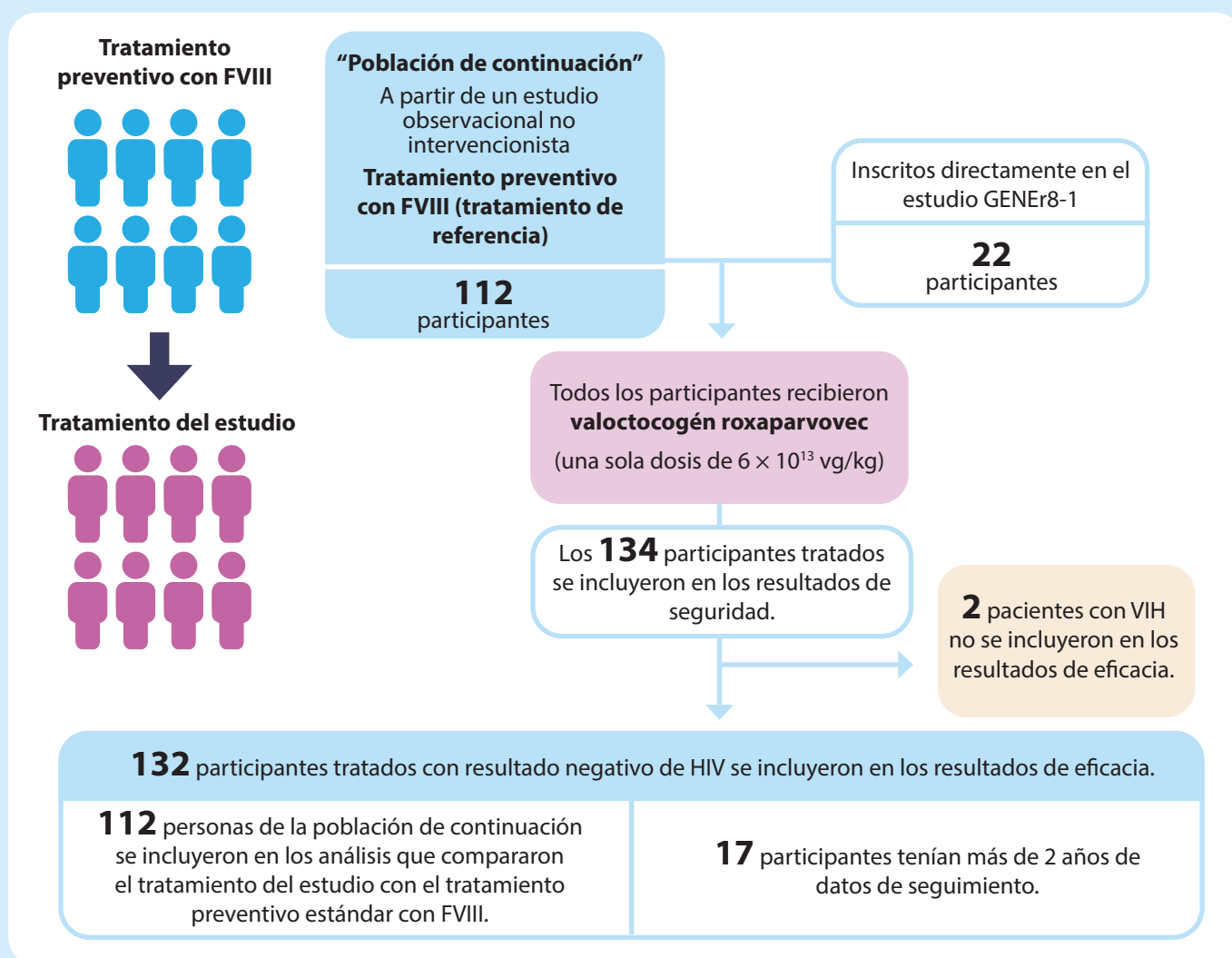
¿Cómo se llevó a cabo el estudio?

Varones de 18 años o más con hemofilia A severa que cumplían los criterios de elegibilidad especificados en el protocolo del ensayo clínico se inscribieron en el estudio entre diciembre de 2017 y noviembre de 2019.

Se trataba de un estudio de **etiqueta abierta**, por lo que todos, incluso los **participantes**, sabían qué tratamiento se administraba.

Todos los participantes fueron tratados con una sola **infusión intravenosa** de valoctocogén roxaparvec. Después del tratamiento, los participantes asistieron a visitas de evaluación semanales en el centro de estudio durante los primeros 9 meses, a visitas cada 2 semanas durante el resto del año 1 y a visitas de estudio o evaluaciones domiciliarias menos frecuentes durante los años 2 a 5.

Los participantes siguieron recibiendo sus infusiones preventivas habituales de FVIII durante 4 semanas después del tratamiento del estudio. Luego de 4 semanas, las infusiones de FVIII solo se usaron cuando fueron necesarias.



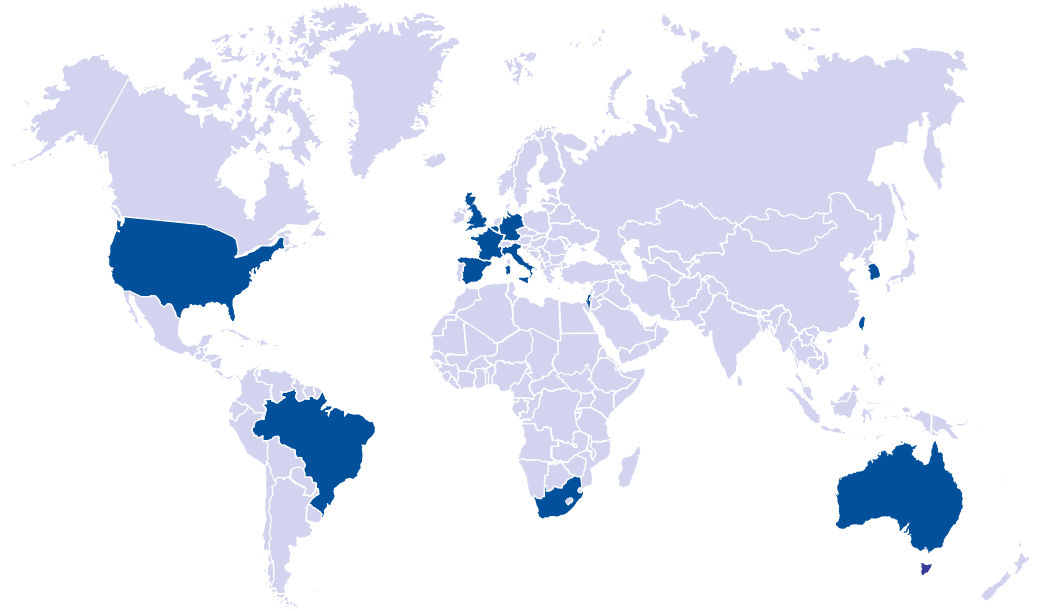
Antes de que recibieran el tratamiento del estudio, los participantes de la “población de continuación” habían sido supervisados en un **estudio observacional** previo mientras recibían su tratamiento **profiláctico** (preventivo) habitual de sustitución con FVIII. Este estudio observacional recopiló información sobre episodios de sangrado, uso de FVIII y calidad de vida. De este modo, los investigadores pudieron comparar los efectos del nuevo tratamiento del estudio con el tratamiento preventivo con FVIII, el tratamiento de referencia actual.

¿Quién participó en el estudio?

El estudio GENER8-1 es el mayor ensayo clínico de terapia génica para la hemofilia A. Se llevó a cabo en 48 centros de investigación de 13 países de todo el mundo.

Centros del estudio

Australia
Bélgica
Brasil
Francia
Alemania
Israel
Italia
República de Corea
Sudáfrica
España
Taiwán
Reino Unido
Estados Unidos



El ensayo incluyó a 134 personas de entre 18 y 70 años. La edad promedio fue de 32 años. De los 134 participantes, 96 eran blancos, 19 eran asiáticos, 15 eran negros y uno era hawaiano o de las islas del Pacífico. Entre ellos, siete eran de etnia hispana o latina. No se brindó información sobre la raza o etnia de 3 participantes.

Dos participantes estaban infectados por el VIH. Al principio del estudio, uno de estos participantes presentó un aumento de los niveles de enzimas del hígado en la sangre. Este fue un posible efecto secundario de un medicamento que estaba tomando como parte de su tratamiento contra el VIH y constituía un problema de seguridad. Por lo tanto, se hizo un cambio en el protocolo del estudio, y las personas con infección por VIH ya no fueron elegibles para participar.

Todos los participantes:

- ✓ Eran varones de 18 años o más con hemofilia A severa.
- ✓ Debían haber estado recibiendo un tratamiento sustitutivo habitual con FVIII para prevenir sangrados durante al menos un año antes de unirse al estudio.
- ✓ Debían haber recibido tratamiento sustitutivo con FVIII durante al menos 150 días distintos.
- ✓ No tenían (y nunca habían tenido) **inhibidores** del FVIII detectados en la sangre.

Los pacientes no podían participar en el estudio si tenían lo siguiente:

- ✗ Una prueba positiva de **anticuerpos** contra la cubierta o cápside viral (un componente del tratamiento del estudio).
- ✗ Síntomas de una infección activa, incluida infección por hepatitis B o hepatitis C activas.
- ✗ Afecciones inmunosupresoras, incluida la infección por VIH.
- ✗ Problemas significativos del hígado, incluida una función del hígado deficiente u otra enfermedad del hígado crónica.
- ✗ Recuento muy bajo de plaquetas en la sangre, lo que puede aumentar el riesgo de sangrado.
- ✗ Niveles de creatinina en la sangre superiores a los normales, lo que podría indicar problemas con la función renal.

¿Cuáles fueron los resultados generales del estudio?

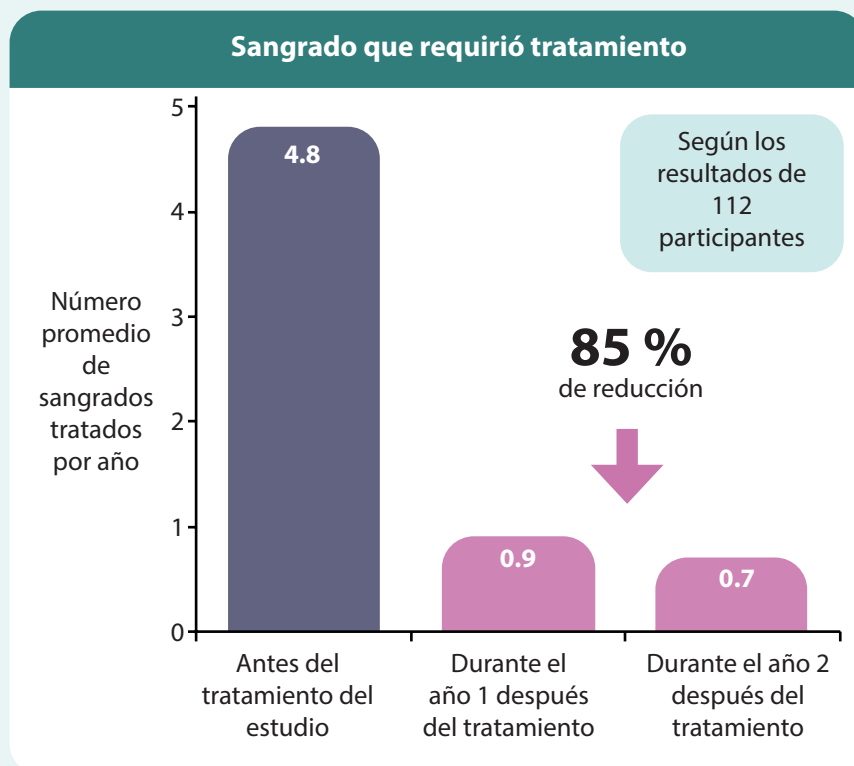
Los principales resultados del **primer año del estudio GENER8-1** se publicaron en la revista *New England Journal of Medicine* en marzo de 2022. Los resultados mostraron que, después de al menos 52 semanas, una sola dosis de valoctocogén roxaparovec se asoció a menos sangrados que el tratamiento sustitutivo con FVIII: el número promedio de episodios de sangrado tratados en 1 año disminuyó de casi 5 con el tratamiento sustitutivo con FVIII a menos de uno después de recibir valoctocogén roxaparovec. Luego de una sola infusión intravenosa de la terapia génica, las personas con hemofilia A severa empezaron a producir su propio FVIII y dejaron de depender de inyecciones periódicas para protegerse del sangrado. Un año después del tratamiento, los niveles de FVIII habían mejorado en casi 9 de cada 10 participantes (88 %) (en el intervalo normal observado en personas sin hemofilia A o en el intervalo de hemofilia leve). El estudio también demostró que la mayoría de los efectos secundarios eran leves y tratables. Los efectos secundarios más frecuentes (notificados en el 89 % de los participantes) fueron el aumento de los niveles de enzimas del hígado en la sangre y los efectos secundarios del **tratamiento inmunosupresor** (corticoides) que se usó para tratarlos. Ocho de cada 10 participantes tratados con valoctocogén roxaparovec recibieron corticoides para tratar las elevaciones de las enzimas del hígado, de los cuales 7 de cada 10 reportaron tener efectos secundarios relacionados con los corticoides.

Puede leer más sobre los resultados del primer año en el enlace del artículo que figura al final de este resumen.

Los resultados del tratamiento con valoctocogén roxaparovec se evaluaron de nuevo al final del año 2. A continuación, se resumen los resultados al finalizar los **2 años de seguimiento**. En este resumen, nos enfocamos en los resultados de eficacia de los 112 participantes de la población de continuación, como se describe en la sección “¿Cómo se llevó a cabo el estudio?”, para poder realizar una comparación justa entre los efectos del valoctocogén roxaparovec y el tratamiento preventivo previo con FVIII en el mismo grupo de participantes. Los datos de los otros 22 participantes que recibieron el tratamiento del estudio se incluyeron en evaluaciones adicionales no comparativas de las que no se reporta aquí, y en los análisis de seguridad. El reporte completo de los resultados de estos dos años puede consultarse en los enlaces de los sitios web de las publicaciones que figuran al final de este resumen.

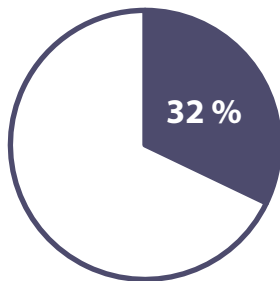
1 ¿Redujo el tratamiento con valoctocogén roxaparovec el número de episodios de sangrado tratados?

- El número promedio de episodios de sangrado que requirieron tratamiento con FVIII disminuyó de casi 5 al año antes del tratamiento con valoctocogén roxaparovec (cuando los participantes recibían sus infusiones habituales de FVIII) a menos de un sangrado al año después del tratamiento con valoctocogén roxaparovec.
- Esto significa que un solo tratamiento con valoctocogén roxaparovec parece ser más eficaz que las infusiones regulares de la **profilaxis** con FVIII para prevenir los sangrados que requieren tratamiento, un beneficio que dura al menos 2 años después de recibir la terapia génica.
- Este es un promedio de los resultados de 112 participantes. No todos los participantes del estudio obtuvieron los mismos resultados.

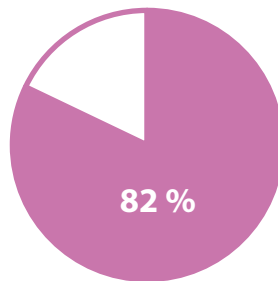


- Como se muestra en el cuadro, 8 de cada 10 participantes que recibieron valoctocogén roxaparvec no tuvieron un sangrado que requiriera tratamiento durante el año 1 y el año 2. En comparación, en los 6 meses anteriores a la transferencia genética, solo 3 de cada 10 participantes no tuvieron un sangrado que requiriera tratamiento.
- Hubo una mejora similar en el sangrado de las articulaciones. El número promedio de episodios de sangrado articular que requirió tratamiento con FVIII disminuyó de casi 3 al año antes del tratamiento con valoctocogén roxaparvec a menos de un sangrado en las articulaciones tratado por año después del tratamiento. Casi 9 de cada 10 participantes estuvieron libres de **sangrado articular** que requiriera tratamiento durante 2 años tras recibir tratamiento con valoctocogén roxaparvec.

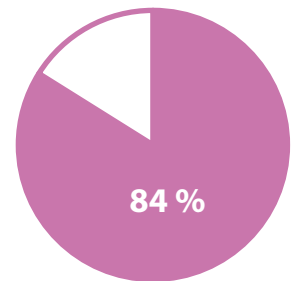
Participantes con cero sangrados tratados



Antes del tratamiento

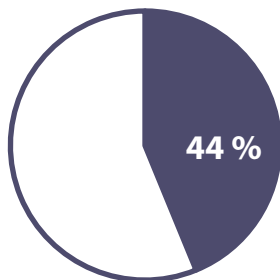


Año 1 después del tratamiento

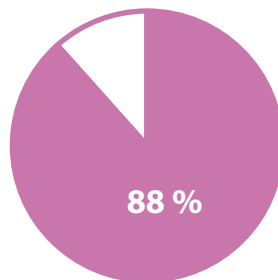


Año 2 después del tratamiento

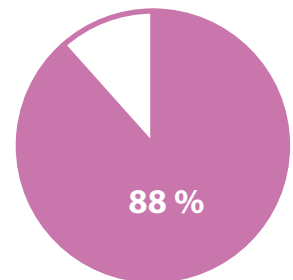
Participantes con cero sangrados articulares tratados



Antes del tratamiento



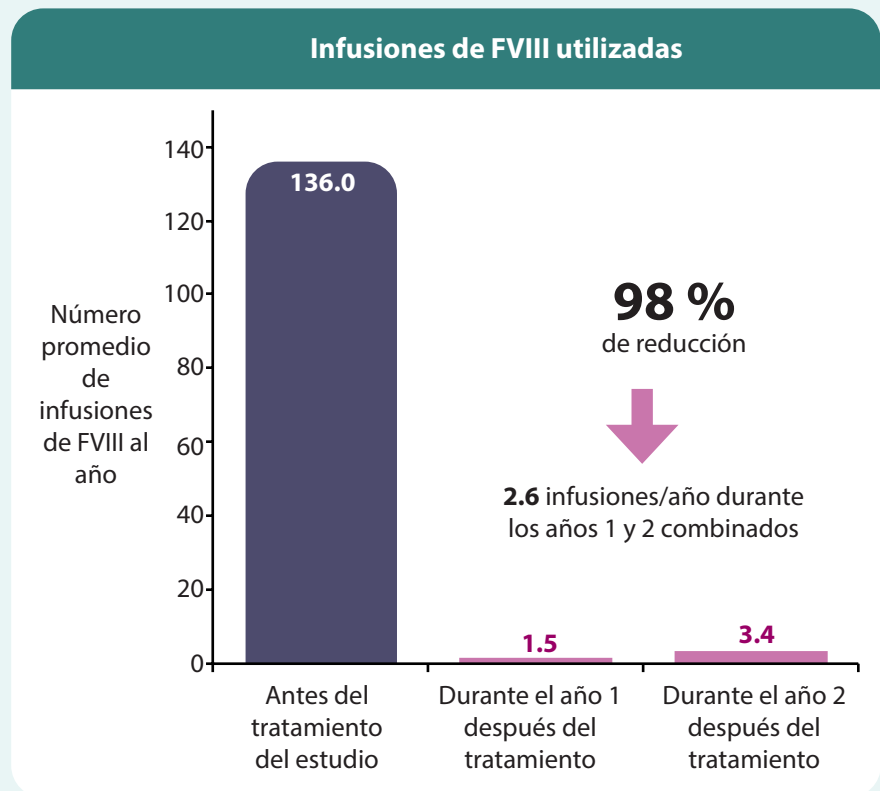
Año 1 después del tratamiento



Año 2 después del tratamiento

2 ¿Redujo el valoctocogén roxaparovec la necesidad de tratamiento sustitutivo con factores?

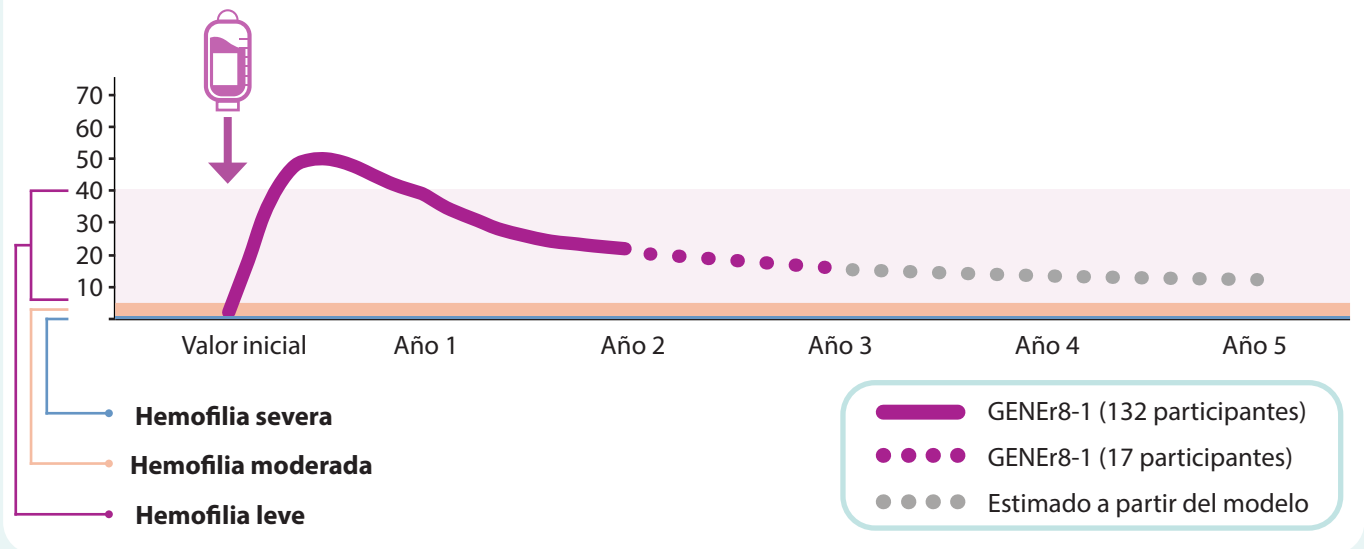
- Los participantes del estudio usaron, en promedio, 136 infusiones de tratamiento sustitutivo con FVIII por año antes del tratamiento con valoctocogén roxaparovec. Esto se redujo a un promedio de 2-3 infusiones por año después del tratamiento. Esto incluyó a 6 participantes (5 %) que reanudaron las infusiones habituales de profilaxis con FVIII.
- Teniendo en cuenta la carga global de las inyecciones, es importante recordar que las personas tratadas con valoctocogén roxaparovec necesitarán análisis de sangre semanales para vigilar las enzimas del hígado y los niveles de actividad del FVIII durante al menos los 6 primeros meses tras el tratamiento. Después de los 6 primeros meses, el monitoreo suele ser menos frecuente, pero dependerá de los resultados de las pruebas anteriores y del estado clínico actual.



3 ¿Aumentó el valoctocogén roxaparovec los niveles de FVIII en la sangre?

- Un solo tratamiento con valoctocogén roxaparovec en personas con hemofilia A severa aumentó el FVIII en el cuerpo hasta niveles dentro del intervalo de la hemofilia leve.
- Los niveles de actividad del FVIII son inferiores a 1 UI/dl en personas con hemofilia A severa que, más allá de eso, están saludables. En este estudio, aumentaron a un promedio de 43 UI/dl en el año 1 después de valoctocogén roxaparovec y a 23 UI/dl después del año 2.
- En 17 participantes con el seguimiento más largo tras el tratamiento con valoctocogén roxaparovec, el nivel promedio de FVIII después de 3 años era de 17 UI/dl.
- Aunque hubo un descenso en los niveles de FVIII después del año 1, se mantuvieron en el intervalo de la hemofilia leve sin que los participantes necesitaran infusiones regulares de tratamiento sustitutivo de FVIII.

Niveles promedio de actividad del FVIII tras el tratamiento con valoctocogén roxaparvovec



4

¿Cuánto tiempo se espera que duren los efectos de la terapia génica?

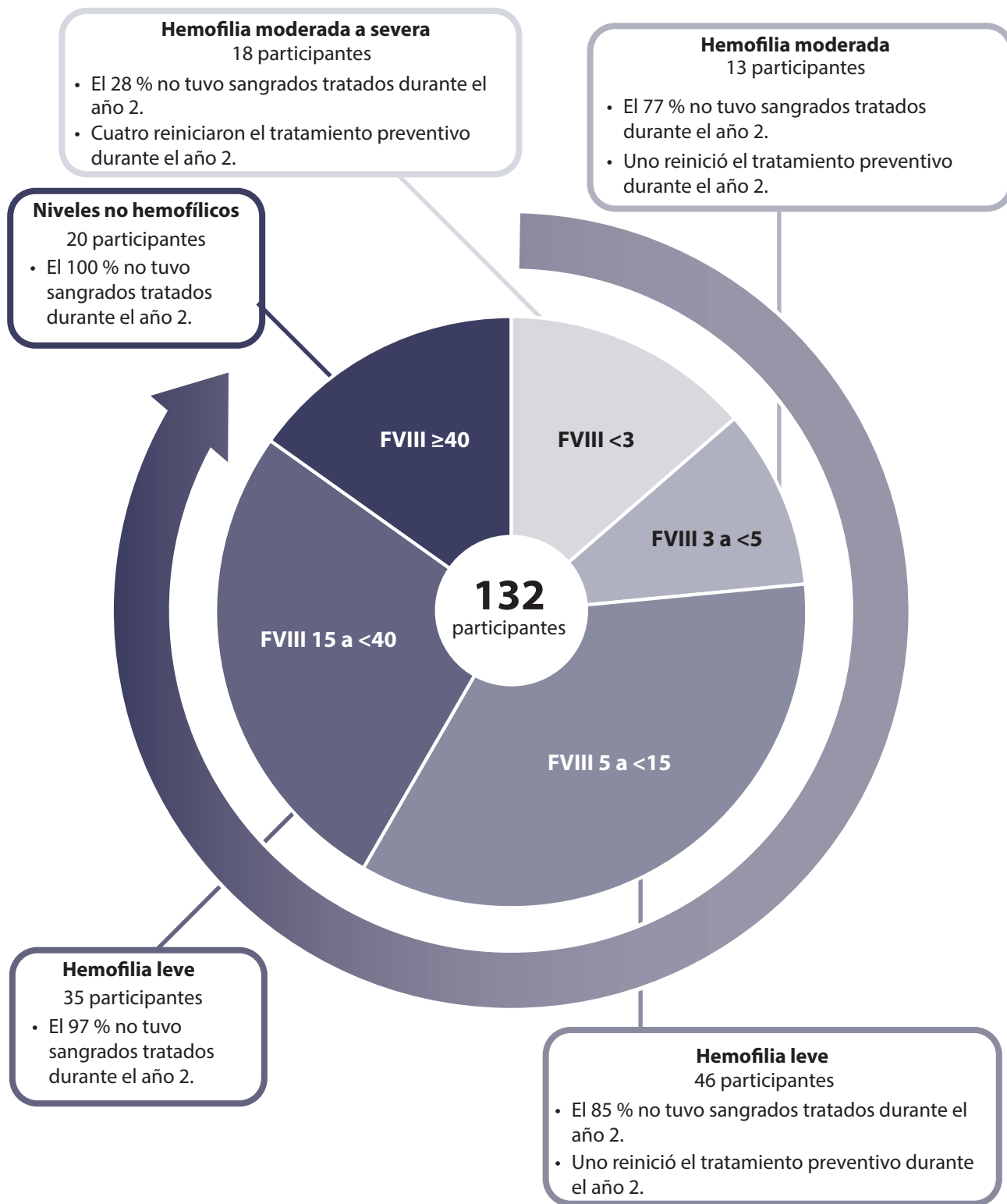
- Los participantes que hayan recibido valoctocogén roxaparvovec en el estudio GENER8-1 seguirán siendo vigilados hasta 15 años después del tratamiento. Hasta ahora, todos los participantes han completado al menos 2 años, y los resultados se incluyen en este artículo.
- Los investigadores usaron datos sobre cómo los niveles de valoctocogén roxaparvovec en el cuerpo cambian con el tiempo para construir un modelo matemático que pueda estimar si se espera que los resultados observados hasta ahora duren por un período prolongado.
- El modelo calculó que la actividad futura del FVIII se mantendría en el intervalo observado en personas con hemofilia leve durante al menos 5 años después de un solo tratamiento.
- Estos resultados indican que las personas con hemofilia A que recibieron valoctocogén roxaparvovec deberían tener niveles de actividad del FVIII duraderos y podrían no necesitar una sustitución habitual del FVIII durante al menos 5 años después del tratamiento.
- El valoctocogén roxaparvovec es un tratamiento de una única vez. En la actualidad, debido a que el sistema inmunitario del cuerpo genera anticuerpos contra la cubierta vírica de la terapia génica, una persona tratada con valoctocogén roxaparvovec no puede recibir una segunda dosis ni ser tratada con otra terapia génica para la hemofilia.

5

¿Está relacionado el control del sangrado con los niveles de FVIII?

- Dos años después de un solo tratamiento con valoctocogén roxaparvovec, casi dos tercios de los participantes presentaban una actividad del FVIII en el intervalo observado en la hemofilia A leve, con un control del sangrado típico para este nivel de actividad del FVIII.
- Alrededor de 2 de cada 10 participantes tenían una actividad del FVIII en el intervalo de la hemofilia moderada a severa después de los 2 años. Estos participantes tuvieron un mejor control del sangrado de lo esperado en comparación con la información publicada sobre otras personas con hemofilia de moderada a severa.
- Estos resultados indican que los niveles estables de FVIII del tratamiento con valoctocogén roxaparvovec pueden proporcionar una mejor protección contra el sangrado que el tratamiento sustitutivo del factor, en la que los niveles del FVIII pueden variar.

Actividad del FVIII al final del año 2 tras el tratamiento con valoctocogén roxaparvec



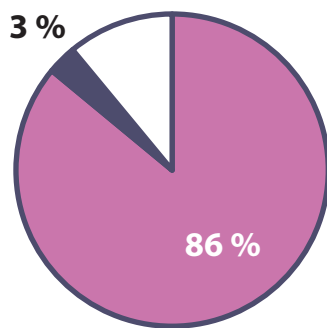
¿Cuáles fueron los resultados de seguridad de este estudio?

Los investigadores registraron todos los **efectos secundarios** que se produjeron en cualquiera de los 134 participantes tratados con valoctocogén roxaparvovec en cualquier momento durante los 2 años posteriores al tratamiento.

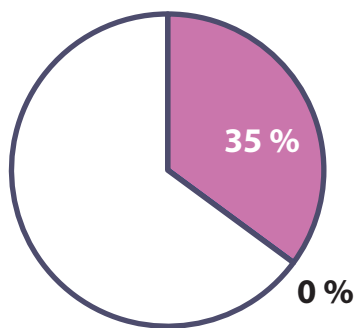
¿Cuáles fueron los efectos secundarios más frecuentes?

- Todos los participantes tuvieron al menos un efecto secundario. La mayoría de los efectos secundarios fueron leves o no causaron ningún síntoma, y la mayoría se produjeron durante el primer año tras el tratamiento. No hubo nuevos problemas de seguridad durante el segundo año.
- Los efectos secundarios notificados en un tercio o más de los participantes del estudio se muestran en el cuadro.

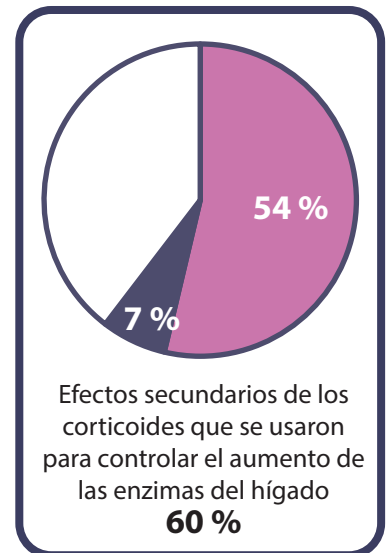
Participantes (de los 134) con los efectos secundarios más frecuentes



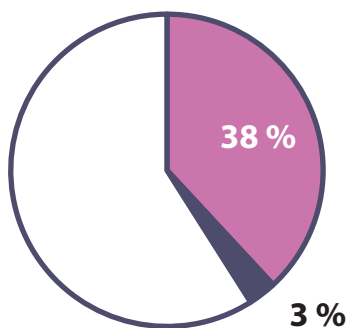
Aumento de las enzimas del hígado (ALT)
89 %



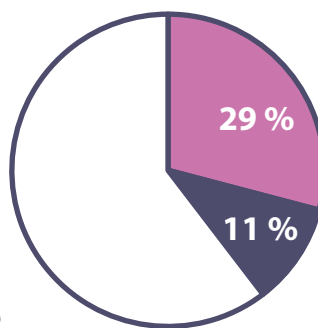
Aumento de las enzimas del hígado (AST)
35 %



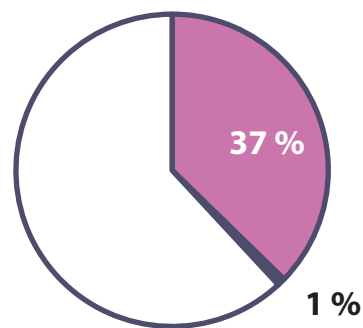
Efectos secundarios de los corticoides que se usaron para controlar el aumento de las enzimas del hígado
60 %



Dolor de cabeza
41 %



Artralgia (dolor en las articulaciones)
40 %



Náuseas (ganas de vomitar)
38 %

- Participantes con efectos secundarios en el año 1
- Participantes adicionales con efectos secundarios en el año 2

- Los efectos secundarios más frecuentes fueron el aumento de los niveles en sangre de las enzimas del hígado que suelen usarse para medir la función del hígado (alanina transaminasa o ALT y aspartato transaminasa o AST) y los efectos secundarios de los corticoides (prednisona o prednisolona) que se usan para controlar estos aumentos de las enzimas del hígado.
- Ocho de cada 10 participantes tratados con valoctocogén roxaparavec necesitaron tratamiento con tabletas de corticoides. Se administraron todos los días durante un promedio de 35 semanas hasta que los niveles de enzimas del hígado volvieron a la normalidad.
- En los participantes que recibieron corticoides, los efectos secundarios más frecuentes relacionados con el uso fueron acné (29 % de los participantes), insomnio (20 %) y aumento de peso (15 %).

¿Qué indica el aumento de las enzimas del hígado?

- Los aumentos en sangre de las enzimas del hígado (alanina transaminasa o ALT y aspartato transaminasa o AST) son un signo de posible inflamación de las células del hígado, en la que los vectores de la terapia génica ayudan al cuerpo a producir su propio FVIII. Los daños en las células del hígado pueden hacer que las enzimas se filtren de las células y se detecten en la sangre en niveles superiores a los normales. Se trata de un efecto conocido y controlable de las terapias génicas con AAV
- En la mayoría de los pacientes, los aumentos de la ALT son temporales y leves, y no se han observado efectos negativos sobre la función del hígado. Sin embargo, los aumentos de la ALT pueden ir acompañados de una disminución de la actividad del FVIII, lo que podría indicar la necesidad de iniciar un tratamiento con corticoides. Cuando los niveles de ALT aumentaron en el estudio, se administró un ciclo de tabletas de corticoides (prednisona o prednisolona) hasta que los niveles de enzimas del hígado volvían a la normalidad. Este **tratamiento inmunosupresor** tiene el objetivo de reducir la inflamación del hígado y evitar la disminución de la producción de FVIII por el tratamiento con valoctocogén roxaparavec.
- Pueden administrarse otras tabletas o inyecciones inmunosupresores si las tabletas de corticoides causan efectos secundarios inaceptables o son ineficaces.
- En el estudio, la mayoría de los efectos secundarios del aumento de las enzimas del hígado fueron leves, sin síntomas acompañantes ni deterioro de la función del hígado. En particular, “sin síntomas” significa que los participantes ni siquiera sabían que tenían las enzimas del hígado elevadas. En la práctica, a las personas tratadas se les harán análisis de sangre regulares para vigilar los niveles de actividad de la ALT y del FVIII todas las semanas, al menos durante los primeros 6 meses y después con menos frecuencia. Se evaluarán los aumentos y se iniciará el tratamiento con corticoides si es necesario.

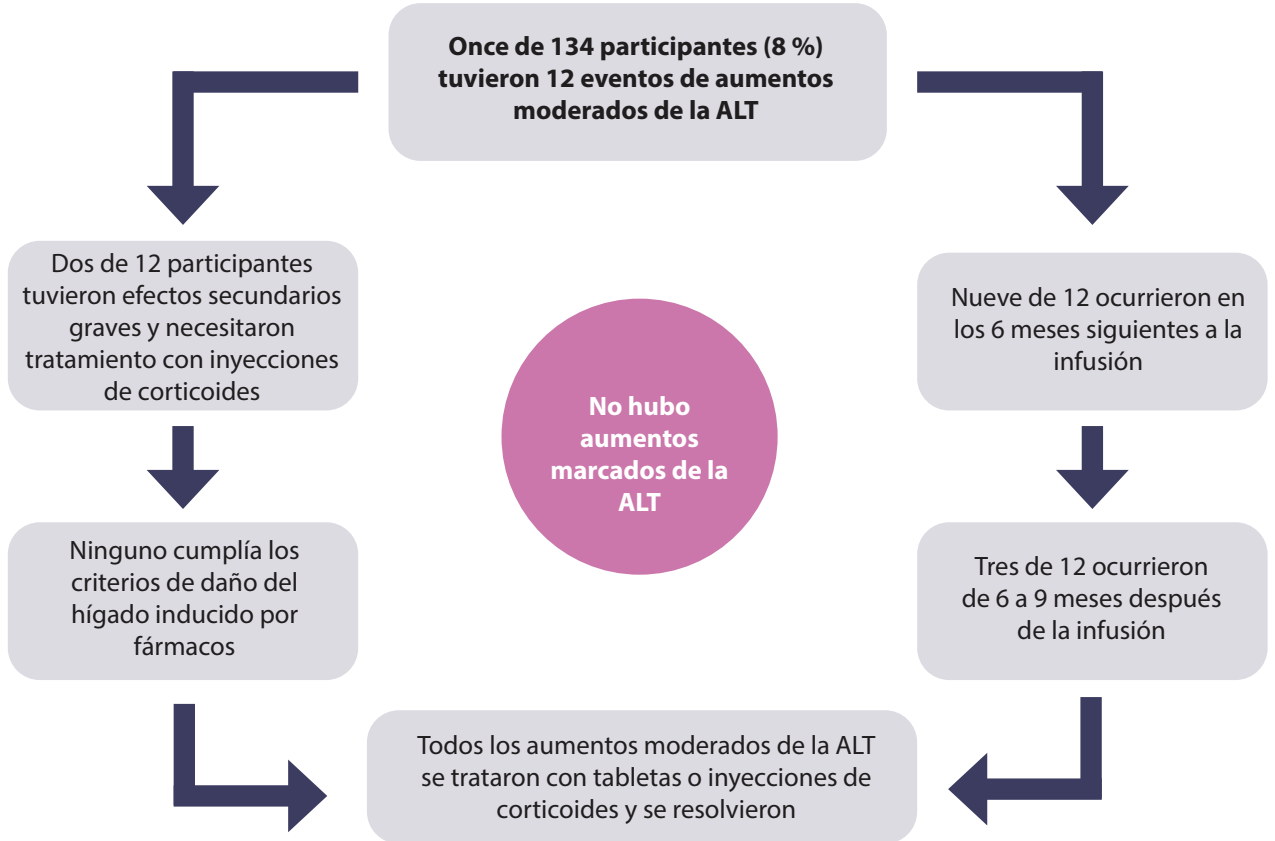
Precauciones de seguridad para el tratamiento con corticoides

Es posible que el tratamiento con corticoides para tratar el aumento de las enzimas del hígado —una respuesta inmunitaria esperada a la cubierta vírica de la terapia génica— deba continuar durante varios meses, hasta que los niveles de enzimas del hígado vuelvan a la normalidad.

Las personas que toman corticoides durante un período prolongado deben ser conscientes de estas importantes precauciones:

- Seguir estrictamente el calendario de administración de la dosis prescrita por el doctor.
- Dado que los corticoides inhiben el sistema inmunitario, puede tener un mayor riesgo de contraer infecciones. Mantenerse alejado de personas que tengan infecciones graves como sarampión, varicela o herpes zóster, si usted nunca las tuvo.
- Puede producirse hipertensión arterial y aumento del azúcar en la sangre, por lo que el doctor hará pruebas periódicas de detección.
- Tenga en cuenta los posibles efectos secundarios, como cambios de humor o problemas del estómago, y acuda al doctor de inmediato si se siente mal.
- Algunos efectos secundarios solo aparecen después de varias semanas o meses, y pueden incluir sentir debilidad en brazos y piernas o tener la cara más redondeada.
- No deje de tomar el tratamiento con corticoides excepto si así lo indica el doctor. El tratamiento con corticoides debe abandonarse con una reducción gradual de la dosis diaria durante varias semanas. La interrupción repentina puede causar problemas de salud graves y síntomas de abstinencia.

La mayoría de los efectos secundarios del aumento de las enzimas del hígado fueron leves y sin síntomas.



¿Hubo alguna reacción a la infusión de la terapia génica?

- **Las reacciones a la infusión** pueden producirse cuando el cuerpo responde a una sustancia desconocida, como un vector de terapia génica, inyectada en la sangre. Los efectos secundarios notificados durante o hasta 48 horas después de la infusión de valoctocogén roxaparvovec fueron frecuentes, pero principalmente de gravedad leve a moderada, y todos se pudieron controlar. Menos de 1 de cada 10 participantes tuvo una reacción más grave.

Reacciones a la infusión	Participantes (de 134)
Reacciones producidas durante la infusión o en las 6 horas siguientes	12 (9 %)
Efectos secundarios dentro de las 48 horas siguientes a la infusión	50 (37 %)
Reacción alérgica generalizada en el cuerpo (por ejemplo, dificultad para respirar, sarpullidos en la piel y presión baja, lo que se conoce como "hipersensibilidad sistémica")	7 (5 %)
Reacción alérgica grave y repentina (conocida como "reacción anafiláctica")	3 (2 %)

- Todas las reacciones a la infusión se resolvieron con cuidados de apoyo.
- Todos los participantes pudieron completar la infusión de valoctocogén roxaparvec. Cuatro participantes completaron la infusión después de haberla pausado.

Las reacciones a la infusión se redujeron:

- Reduciendo la velocidad de infusión; haciendo pausas cuando fuera necesario.
- Brindando cuidados de apoyo y medicamentos con antihistamínicos, analgésicos o corticoides.
- Extendiendo la observación después de la infusión.

¿Cuántos participantes tuvieron efectos secundarios graves?

- En un ensayo clínico, un efecto secundario se clasifica como “grave” cuando pone en peligro la vida, necesita atención en un hospital o causa problemas duraderos. Cinco de 134 participantes (4 %) tuvieron **efectos secundarios graves** relacionados con el tratamiento con valoctocogén roxaparvec. Todo esto ocurrió en el primer año.
 - Tres participantes (2 %) tuvieron reacciones graves a la infusión durante su administración o poco después. Uno de ellos reportó sentirse mareado y tener un sarpullido con bultos elevados; otro tuvo una reacción anafiláctica; y otro, una reacción de hipersensibilidad.
 - Dos participantes (1.5 %) tuvieron efectos secundarios graves de aumento de la enzima del hígado ALT y necesitaron tratamiento con corticoides intravenosos.
- Tres de 110 participantes (3 %) tratados por aumento de las enzimas del hígado tuvieron efectos secundarios graves causados por el tratamiento con corticoides.
 - Uno tuvo un sangrado en el recto; otro, neumonía y un resultado positivo en la prueba del virus de la gripe A; y otro desarrolló diabetes *mellitus*, diabetes por corticoides e hipertensión.
- Un participante tuvo un efecto secundario grave relacionado con un tratamiento inmunosupresor sin corticoides. Se trataba de un caso de neumonía causada por la infección de un virus conocido como citomegalovirus, que rara vez causa enfermedades en personas saludables, pero que puede provocar graves problemas de salud en quienes tienen el sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad o a un tratamiento inmunosupresor.
- En el año 2, no hubo nuevos efectos secundarios graves relacionados con el valoctocogén roxaparvec o el tratamiento inmunosupresor.

¿Qué otros efectos secundarios se podrían esperar?

- Ningún participante tuvo un coágulo de sangre en los vasos sanguíneos (trombosis o tromboembolismo), un riesgo que puede ser grave si los niveles de FVIII suben demasiado.
- Ningún participante produjo **inhibidores** del FVIII que pudieran bloquear, interferir o inhibir un futuro tratamiento con FVIII.
- Ningún participante tuvo ningún daño severo en el hígado inducido por el fármaco.

¿Qué significan los resultados de este estudio?

Los resultados de 2 años de este ensayo clínico en curso de 134 hombres con hemofilia A severa muestran que una sola dosis de valoctocogén roxaparvec proporciona un mejor control del sangrado que las infusiones regulares de tratamiento sustitutivo con FVIII. Esto lleva a la ausencia de sangrados tratados sin necesidad de tratamiento preventivo rutinario en más de 8 de cada 10 participantes hasta al menos 2 años después de la transferencia genética.

A partir de lo que se sabe sobre cómo se procesan los genomas vectoriales en el cuerpo, se prevé que los niveles promedio de actividad del FVIII permanecerán en el intervalo de la hemofilia leve durante al menos 5 años tras recibir una sola infusión de roxaparvec valoctocogénico. Sin embargo, las respuestas individuales a la terapia génica varían, y después de 2 años en este estudio, 1 de cada 20 participantes reinició el tratamiento regular con FVIII o sin factor, lo que demuestra que los pacientes pueden volver al tratamiento preventivo si disminuyen los efectos del valoctocogén roxaparvec.

Según estos resultados, el valoctocogén roxaparvec recibió la aprobación condicional de comercialización en Europa en agosto de 2022 y fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) en junio de 2023, para su uso en adultos con hemofilia A severa que no tienen anticuerpos contra AAV de tipo 5.

El valoctocogén roxaparvec no se ha estudiado en hombres con hepatitis B o C crónica o activa, ni en aquellos con inhibidores del FVIII. Se incluyeron muy pocas personas con infección por VIH como para determinar la seguridad y eficacia del valoctocogén roxaparvec en esta población.

¿Hay planes para futuros estudios?

Dos años después de recibir valoctocogén roxaparvec, 132 de 134 participantes siguen en el estudio; un participante falleció en la semana 96, sin relación con el tratamiento del estudio, y otro dejó de asistir a las evaluaciones del estudio después de la semana 66. Los resultados obtenidos hasta ahora muestran que el valoctocogén roxaparvec es eficaz para prevenir el sangrado en la mayoría de las personas tratadas y tiene efectos secundarios tolerables. Sin embargo, aún se desconocen los efectos a largo plazo de la terapia génica.

El valoctocogén roxaparvec es una terapia génica con AAV dirigida al hígado y puede insertarse en el ADN de las células del hígado. Por lo tanto, existe un riesgo teórico de que se produzca cáncer en las células del hígado. También existe la posibilidad de que se inserte en el ADN de otras células del cuerpo y contribuya al riesgo de otros cánceres. No se han notificado cánceres relacionados con el tratamiento con valoctocogén roxaparvec en ensayos clínicos.

Los investigadores seguirán observando los efectos del valoctocogén roxaparvec en las personas tratadas para conocer su eficacia y la seguridad a largo plazo del tratamiento, incluida la supervisión de nuevos casos de cáncer. El objetivo es hacer un seguimiento de los participantes en el estudio y de las personas tratadas con valoctocogén roxaparvec en la práctica clínica hasta 15 años después de recibir la terapia génica:

- En el estudio GENER8-1 se sigue haciendo un seguimiento más prolongado.
- También se invitará a los participantes de otros ensayos clínicos de valoctocogén roxaparvec a inscribirse en un estudio de seguimiento ampliado:

Un estudio de seguimiento a largo plazo en sujetos con hemofilia A severa que recibieron BMN 270 (valoctocogén roxaparvec), una transferencia génica del factor VIII humano mediada por un vector de virus adenoasociado en un ensayo clínico previo de BioMarin:

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

- Se recomendará a las personas tratadas con valoctocogén roxaparvec en la práctica clínica que se inscriban en un registro de 15 años que recopilará y evaluará información sobre los resultados de sus pruebas de seguimiento y sus experiencias tras el tratamiento.

El estudio GENER8-1 y las aprobaciones actuales del producto valoctocogén roxaparvec son para personas con hemofilia severa y sin inhibidores del FVIII o anticuerpos contra el AAV de tipo 5. Dos ensayos clínicos de fase 1/2 del valoctocogén roxaparvec están reclutando por separado a personas con hemofilia A que tienen (o han tenido) inhibidores del FVIII y a quienes dieron positivo en las pruebas de anticuerpos contra la cubierta vírica de la terapia génica:

- Estudio de seguridad, tolerabilidad y eficacia del valoctocogén roxaparvec en la hemofilia A con inhibidores activos o previos: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684940>
- Estudio de terapia génica en pacientes con hemofilia A severa con anticuerpos contra el AAV5: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03520712>

¿Dónde pueden encontrar los lectores más información sobre este estudio?

Publicaciones

Puede leer de forma gratuita el artículo completo titulado “Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A” publicado en la revista *New England Journal of Medicine*, en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2211075>

También puede leer más sobre este estudio en la publicación de los resultados del primer año titulada “Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A”, disponible de forma gratuita en la revista *New England Journal of Medicine*: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2113708>

Sitio web de registro de ensayos

Encontrará más información sobre el estudio GENE8-1 en el siguiente sitio web de registro del estudio: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370913>

Recursos educativos

Puede obtener más información sobre cómo están diseñadas las terapias de transferencia de genes que usan vectores virales en: <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/vectors-101>

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

¿Quién patrocinó este estudio?

BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, EE. UU.

Glosario

Virus adenoasociado (AAV): es un virus que se puede usar para introducir material genético terapéutico en las células del cuerpo. No se conocen casos en los que cause enfermedades humanas.

Anticuerpos: son proteínas protectoras producidas por el sistema de defensa del cuerpo en respuesta a sustancias que este reconoce como extrañas, como virus y proteínas. Los anticuerpos de la sangre se adhieren a la sustancia desconocida y pueden neutralizar su efecto.

Cápside: es la “envoltura” proteica externa de un virus que se usa como vector (o vehículo) en terapia génica; la cápside rodea el material genético terapéutico y lo transporta al cuerpo.

Ensayo clínico: es un estudio de investigación en el que participan personas (voluntarios saludables o personas con una enfermedad específica) y que evalúa la seguridad y **eficacia** de un nuevo tratamiento. Un nuevo tratamiento se somete a una serie de ensayos clínicos para determinar cuál es la mejor dosis segura para seguir probando en personas que tienen una enfermedad específica (fases 1 y 2) y, luego, estudiar la eficacia de esa dosis en un grupo más amplio de pacientes (**fase 3**).

Eficacia: es el beneficio que un fármaco produce un efecto deseado dentro de un ensayo clínico (en este caso, con el objetivo de aumentar los niveles de actividad del factor VIII y reducir la frecuencia de los episodios de sangrado).

Emicizumab: es una proteína (anticuerpo) que actúa en un punto específico del mecanismo de coagulación para imitar y restaurar la función del factor VIII ausente. Tiene una estructura diferente a la del factor VIII y, por lo tanto, se puede usar en personas con inhibidores del factor VIII.

El factor VIII (ocho) o FVIII: es una proteína de la sangre esencial para la coagulación normal de la sangre. Los niveles de actividad del FVIII en el cuerpo se miden en **unidades internacionales por cada 100 ml de sangre (UI/dl)** o en **porcentajes (%)** de actividad con respecto a lo "normal". El 100 % equivale a 100 UI/dl, el punto medio del intervalo normal de 50-150 UI/dl en personas que no tienen un trastorno de coagulación. Niveles superiores a las 40 UI/dl o el 40 % son suficientes para una coagulación normal.

Gen: es una secuencia de ADN que contiene las instrucciones para que el cuerpo fabrique una sustancia biológica específica, como una proteína (en este caso el FVIII). El gen que proporciona las instrucciones para producir el FVIII se denomina **gen F8**.

Material genético: el material suministrado por la terapia génica incluye el gen de interés y los componentes adicionales que el cuerpo necesita para fabricar una proteína terapéutica.

Medicamento inmunosupresor: es un medicamento que reduce la actividad del sistema inmunitario. En este estudio, el tratamiento inmunosupresor se usa para disminuir las respuestas inmunes a la terapia génica y así reducir la inflamación del hígado y prevenir la disminución de la producción del FVIII del tratamiento con valoctocogén roxaparvovec.

Inhibidores: los inhibidores del FVIII son anticuerpos del cuerpo que se unen a la proteína FVIII e impiden que funcione como factor de coagulación.

Infusión intravenosa: significa que se inserta una aguja en la vena para que el fármaco del estudio entre lentamente.

Sangrados articulares: pueden ser el resultado de un sangrado interno **espontáneo** o traumático y provocar hinchazón, dolor y, con el tiempo, daños articulares y movilidad limitada.

Estudio abierto: es un tipo de ensayo clínico en el que tanto los profesionales de atención médica como los participantes conocen el fármaco o tratamiento que se administra.

Estudio observacional: recopila información de salud sobre personas que tienen una enfermedad específica sin modificar su atención médica habitual.

Participantes: son las personas que participaron en el estudio.

Estudio de fase 3: es un ensayo clínico que tiene el objetivo de responder si los posibles beneficios del tratamiento estudiado compensan los posibles riesgos y si este tratamiento es mejor que los tratamientos actualmente disponibles.

Promotor: es una parte del **genoma del vector** que se une a proteínas específicas para que el gen terapéutico actúe en la diana prevista en el cuerpo. Por ejemplo, para la terapia génica de la hemofilia, un promotor selectivo del hígado ayuda a que la terapia génica actúe en el hígado, donde se producen los factores de coagulación.

Tratamiento profiláctico o profilaxis: es un tratamiento que se administra para prevenir que ocurra algo (en este caso un sangrado) en lugar de para tratar algo que ya ha ocurrido (un episodio hemorrágico). Por ejemplo, las personas con hemofilia A severa requieren tratamiento profiláctico con infusiones intravenosas de FVIII estándar cada 2 días para prevenir sangrados (o una a dos veces por semana con productos de FVIII de acción más prolongada).

Agencia reguladora: es una autoridad gubernamental independiente que supervisa y protege la salud pública en ámbitos como el de los medicamentos, incluidas las terapias génicas. Algunos ejemplos son la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

Seguridad: es la consideración de los efectos no deseados de un tratamiento.

Efecto secundario: es algo (esperado o inesperado) distinto del efecto previsto que sucede cuando el paciente ha recibido un medicamento o tratamiento. Un efecto secundario notificado en un ensayo clínico puede considerarse relacionado con el tratamiento, pero en muchos casos los efectos secundarios no están relacionados con el tratamiento. Un efecto secundario se considera "grave" cuando pone en peligro la vida, necesita atención en un hospital o causa problemas duraderos.

Sangrado espontáneo: ocurre sin lesión externa aparente o cuando se desconoce la causa.

Vector de terapia génica: es el vehículo del gen terapéutico; en este caso, una "envoltura" o **cápside** viral derivada del AAV. Contiene una sola copia del gen terapéutico. El **genoma del vector** es el material genético que está en el interior.

Genoma del vector: es una sola unidad de terapia génica. La dosis de la terapia génica se calcula en función del número de genomas del vector.

Agradecimientos

Los autores y el patrocinador desean dar las gracias a los participantes del estudio GENER8-1, a sus familiares y cuidadores, y a los investigadores y el personal del estudio.

Conducta ética en la divulgación de la investigación

El estudio GENER8-1 se llevó a cabo de acuerdo con las pautas de buenas prácticas clínicas y la normativa local. Los comités éticos independientes o las juntas de revisión institucional de cada centro de estudio aprobaron el protocolo y los materiales para el consentimiento informado. Los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de inscribirse. El investigador del estudio de cada centro explicó al participante la naturaleza del estudio, el uso de los fármacos con fines de investigación y las expectativas relativas a la participación en el estudio, y les proporcionó información por escrito antes de obtener su consentimiento para participar. Un comité independiente de control de datos y seguridad supervisó la seguridad de los participantes y la ética durante la conducción del estudio.

Declaración de intereses económicos

Gillian Lowe declara lo siguiente: titular de beca de especialización clínica en BioMarin Pharmaceutical Inc.; honorarios como ponente de Novartis, Leo, Alexion, Sobi, Takeda y NovoNordisk. Simon Fletcher declara lo siguiente: honorarios como consultor de Roche y CSL Behring; becas de investigación de uniQure y Roche; participación como investigador en ensayos clínicos para Haemnet Ltd.; honorarios como ponente de Novo Nordisk, Bayer y Roche; ayuda para viajes de Bayer y Novo Nordisk. Patrick James Lynch declara lo siguiente: honorarios como ponente de NHF, Sanofi y Spark Therapeutics; ayuda para viajes de NHF, WFH, Takeda, Sanofi, Spark Therapeutics y CSL Behring; otros (contratos de comercialización) de BioMarin Pharmaceutical Inc., Bayer, Sanofi, Takeda, CSL Behring, Genentech y Spark Therapeutics. Johnny Mahlangu declara lo siguiente: honorarios como consultor de BioMarin Pharmaceutical Inc, Novo Nordisk, Roche, Takeda, Sanofi y Spark; participación como investigador en ensayos clínicos con BioMarin Pharmaceutical Inc, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Spark y uniQure; honorarios como ponente de Isth, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda y WFH. Margaret C. Ozelo declara lo siguiente: honorarios como consultora de BioMarin Pharmaceutical Inc, Bayer, Novo Nordisk y Takeda; becas de investigación de BioMarin Pharmaceutical Inc, Pfizer, Roche y Takeda; participación como investigadora en ensayos clínicos con BioMarin Pharmaceutical Inc, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Roche y Takeda; honorarios como ponente de BioMarin Pharmaceutical Inc, Novo Nordisk, Pfizer, Roche y Takeda; ayuda para viajes de Roche y Takeda; honorarios por revisión de subvenciones de Grifols. Luke Pembroke declara lo siguiente: director de Participación Comunitaria de Haemnet; accionista de Haemnet; honorarios como ponente de The France Foundation, Takeda, Sobi, CSL Behring y BioMarin Pharmaceutical Inc.; honorarios como consultor y creador de contenido de Roche y Novo Nordisk; participante en un ensayo clínico del estudio B-AMAZE de Freeline. Steven W. Pipe declara lo siguiente: honorarios como consultor de Apicintex, ASC Therapeutics, Bayer, BioMarin Pharmaceutical Inc, CSL Behring, GenVentiv, HEMA Biologics, Freeline, LFB, Novo Nordisk, Pfizer, Regeneron/Intellia, Roche/Genentech, Sanofi, Takeda, Spark Therapeutics y uniQure; participación como investigador en ensayos clínicos con BioMarin Pharmaceutical Inc, Bayer, uniQure, Freeline, Spark Therapeutics, ASC Therapeutics y Regeneron/Intellia. Gabriela G. Yamaguti-Hayakawa declara lo siguiente: honorarios como consultora y becas de investigación de BioMarin Pharmaceutical Inc.; participación como investigadora en ensayos clínicos con BioMarin Pharmaceutical Inc., Pfizer y Sanofi; honorarios como ponente de BioMarin Pharmaceutical Inc., Roche, Pfizer, Takeda y Novo Nordisk; ayuda para viajes de BioMarin Pharmaceutical Inc. y Roche. Tara M. Robinson es empleada de BioMarin Pharmaceutical Inc. Hua Yu es empleada de BioMarin Pharmaceutical Inc.

Las opiniones expresadas en este manuscrito no reflejan necesariamente las de la Fundación Nacional de Hemofilia (NHF, por sus siglas en inglés) ni las de su Junta Directiva. Los autores no tienen ninguna otra afiliación ni participación financiera pertinente con ninguna organización o entidad que tenga un interés financiero o un conflicto financiero con respecto al tema o los materiales tratados en el manuscrito, aparte de los divulgados.

Declaración de intereses contrapuestos

Los autores no tienen intereses contrapuestos ni afiliaciones pertinentes con ninguna organización o entidad con respecto al tema o los materiales tratados en el manuscrito. Esto incluye empleo, consultorías, honorarios, propiedad de acciones u opciones, testimonios de expertos, subvenciones o patentes recibidos o pendientes, o regalías.

Divulgación por escrito

La redacción médica y la asistencia editorial para este resumen y los conceptos gráficos fueron proporcionados por Joanne Fitz-Gerald, BPharm, y Jonathan A C Lee, PhD, de FourWave™ Medical Communications, financiados por BioMarin Pharmaceutical Inc.