

[‡] Hemophilia Comprehensive Care Center, Charlotte
Maxeke Johannesburg Academic Hospital,
University of the Witwatersrand and NHLS,
Johannesburg, South Africa

Objectives: Valoctocogene roxaparvovec, a gene therapy for severe Hemophilia A (HA), helps prevent bleeding by providing the body with genetic instructions for making factor VIII (FVIII) protein. We report findings from the GENEr8-1 study 4-years after participants received valoctocogene roxaparvovec. To compare health-related quality-of-life (HRQOL) outcomes before and after treatment with valoctocogene roxaparvovec. **Material and methods:** In GENEr8-1 (NCT03370913), 134 adult men with severe HA received one infusion of valoctocogene roxaparvovec (6E13 copies of FVIII instructions/kg). To assess their HRQOL, participants completed questionnaires before receiving valoctocogene roxaparvovec and regularly afterwards. The Haemo-QOL-A, a questionnaire designed for HA and B, is being validated for gene therapy for HA. It produces a Total Score reflecting overall HRQOL and domain scores measuring impacts on specific aspects of life, such as Physical Functioning (eg, ability to carry out everyday tasks), Role Functioning (eg, relationships and ability to function in social roles), and Consequences of Bleeding (fear of having a bleed/ what happens after you have a bleed). Here, Haemo-QOL-A results are presented for the 132 HIV-negative participants in total and by the participants' FVIII activity level at year 4. Other questionnaires will be included in the final presentation. **Results:** Four years after treatment with valoctocogene roxaparvovec, the average Haemo-QOL-A Total Score increased by 6.2-points, an average improvement considered meaningful to people with severe HA. Improvements were also seen for Physical Functioning (4.8-points), Role Functioning (5.9-points), and Consequences of Bleeding (9.2-points). At year 4, average Haemo-QOL-A Total Score increased by 6.3, 5.8, and 6.9 points for year 4 FVIII activity in ranges $\geq 40\%$, $\geq 5\%$ to $< 40\%$, and $< 5\%$, respectively. **Conclusions:** Valoctocogene roxaparvovec provides HRQOL improvements considered meaningful for people with severe HA over 4-years, even for participants with FVIII levels below 5% at year 4.

Disclosures: I am a patient author who participated in the GENEr8-1 study. **Funding:** The GENEr8-1 study was sponsored by BioMarin Pharmaceutical Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.972>

O MAIS NOVO MEDICAMENTO PARA HEMOFILIA A: TERAPIA GÊNICA COM VALOCTOGENE ROXAPARVOVEC

LP Baião, GM Roveri

Universidade de Araraquara (UNIARA),
Araraquara, SP, Brasil

Objetivos: A Hemofilia A é um raro distúrbio no qual o gene responsável pela expressão do fator VIII da coagulação está mutado, propiciando a ocorrência de sangramentos

prolongados e excessivos, podendo ser classificado em leve, moderado ou grave. Recentemente aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, o valoctocogene roxaparvovec é um medicamento de terapia gênica recomendado para tratamento de adultos com hemofilia A grave. É constituído por um vetor de Vírus Adeno-Associado do sorotipo 5 (AAV5) que contém um DNA complementar ao fator VIII de coagulação (com o domínio B deletado), acionado por um promotor seletivo do fígado, que deve ser administrado em dose única, por infusão venosa. Essa revisão tem como objetivo apresentar os principais ensaios clínicos realizados para aprovação do medicamento, analisando a eficácia de sua aplicação e os efeitos colaterais relacionados. **Metodologia:** Pesquisa de ensaios clínicos acerca da eficácia do valoctocogene roxaparvovec, através das bases de dados PubMed, Scielo e Science Direct. Utilizou-se 8 artigos após exclusão e desduplicação. **Resultados:** O desenvolvimento do medicamento envolveu nove estudos clínicos diversos. Um estudo de fase 1/2 com 13 participantes demonstrou que a transferência gênica resultou em uma elevação no nível de FVIII plasmático na maioria dos participantes. Após 5 anos, a média de atividade do FVIII foi de 13%. No primeiro ano, eventos adversos relacionados ao tratamento, como artralgia, cefaleia e náuseas, foram relatados por 92% dos participantes, mas apenas 1 foi classificado como um evento sério. A elevação da enzima hepática Alanina Aminotransferase (ALT) ocorreu em aproximadamente 85% dos participantes. Reações relacionadas à infusão ocorreram em 54% dos receptores. Um ensaio de fase 3 com 134 homens com hemofilia demonstrou que, nos anos 1, 2 e 3 pós-profilaxia, as taxas médias de eventos de sangramento tratado foram de 1,2, 0,5 e 0,6, respectivamente, e a atividade mediana do FVIII foi de 11,2, 6,4 e 4,6 UI/dL, respectivamente; todos os participantes apresentaram pelo menos 1 evento adverso, e 16% relataram um evento adverso grave. Elevações de ALT ocorreram em 86% dos participantes, e todos foram tratados com imunossupressão. **Discussão:** Os ensaios clínicos baseados em AAV têm demonstrado um aumento significativo nos níveis de FVIII na maioria dos pacientes tratados, gerando uma marcante redução nos episódios de sangramento. Entretanto, a maioria dos pacientes apresentou inflamação hepática assintomática de curto prazo, entre outros efeitos colaterais. Em relação ao medicamento tradicionalmente usado no tratamento da Hemofilia A- fator VIII de Coagulação- o efeito adverso mais frequente é a própria inibição do fator VIII por ação imunológica, que acontece em até 30% dos pacientes que fazem uso dessa terapia, além de sintomas como cefaleia e febre. **Conclusão:** Apesar da quantidade limitada de estudos e de sua recém aparição no mercado, é possível concluir que o valoctocogene roxaparvovec possui notório potencial para o tratamento da Hemofilia A, apresentando benefícios que se sobrepõem aos riscos, revelando-se, assim, como uma alternativa promissora, segura e eficaz. Todavia, é essencial o desenvolvimento de novos estudos que possam esclarecer os efeitos a longo prazo do uso dessa terapia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.973>